

Conceptrichtlijn Schildkliercarcinoom

Landelijke richtlijn 2014, conceptversie 30 januari 2014

Datum goedkeuring: volgt
Methodiek: Evidence based
Verantwoording: Werkgroep richtlijn Schildkliercarcinoom
Versie: 2.(volgt)
Type: Landelijke richtlijn

1

CONCEPT

Inhoudsopgave

1.	ALGEMEEN.....	4
2.	EPIDEMIOLOGIE	7
3.	PATHOLOGIE	11
2	3.1 Cytologie.....	11
3	3.2 Histologie.....	17
4	3.3 Vriescoupe-onderzoek.....	20
5	3.4 Moleculaire diagnostiek	22
4.	DIAGNOSTIEK.....	25
6	4.1 Palpabele schildkliernodus	25
7	4.1.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek.....	25
8	4.2 Laboratoriumonderzoek.....	27
9	4.2.1 Beeldvorming.....	29
10	4.3 De niet palpabele schildkliernodus	38
5.	BEHANDELING	43
11	5.1 Chirurgische behandeling.....	43
12	5.1.1 Unifocaal papillair carcinoom < 1 cm.....	43
13	5.1.2 Minimaal invasief folliculair carcinoom	43
14	5.1.3 Behandeling lymfekliermetastasen.....	44
15	5.1.4 Peri-/postoperatieve zorg van de stembanden/bij schildklieren	53
16	5.2 Pre-ablatie scintigram.....	59
17	5.3 Dosis ¹³¹ I na thyreoïdectomie	60
18	5.4 Jodiumbeperkt dieet	69
19	5.5 Leefijdsspecifieke adviezen.....	70
20	5.5.1 Erfelijkheid	70
21	5.5.2 Invloed ¹³¹ I op mannelijke fertiliteit	71
22	5.5.3 Zwangerschap	73
23	5.5.4 Kinderen	76
24	5.6 Aanvullende behandelmodaliteiten	78
25	5.7 Uitwendige radiotherapie na ablatie	81
6.	FOLLOW-UP	84
26	6.1 Risicostratificatie.....	84
27	6.2 Follow-up laag risico.....	88
28	6.3 Follow-up niet-laag risico.....	89
29	6.4 Beeldvormende technieken.....	91
30	6.5 Thyreoglobulinebepaling	98

	7. BEHANDELING LOKAAL RECIDIEF EN AFSTANDSMETASTASEN	105
31	7.1 Lokaal recidief behandeling.....	105
32	7.2 Locoregionale behandeling	105
33	7.3 Behandeling bij afstandsmetastasen.....	109
34	7.4 Overige behandelmodaliteiten bij afstandsmetastasen en lokaal recidief	113
	8. ORGANISATIE VAN ZORG	121
	9. HERSTEL BIJ KANKER: (NA)ZORG EN NACONTROLE	128
35	9.1 Algemeen	128
36	9.2 Voorlichting.....	128
37	9.3 Vroege en/of late gevolgen	131
38	9.4 Gevolgen na de behandeling en aanpak 1 ^e jaar	137
	10. TNM CLASSIFICATIE EN en pTNM (UICC 2010).....	141
39	T-Primary Tumour	141
40	N-Regional Lymph Nodes	141
41	M – Distant Metastasis	141
	Bijlage 1 Diagnostiek	1
	Bijlage 2 Format nazorgplan oncologie aangepast voor schildkliercarcinoom	3
	Bijlage 3 Halslevels	6
	Bijlage 4 Betrokken partijen.....	9
	Bijlage 5 Werkgroepleden	10
42	Werkgroepleden 2014	10
43	Werkgroepleden 2007	10
	Bijlage 6 Samenstelling werkgroep	12
	Bijlage 7 Onafhankelijkheid werkgroepleden	12
	Bijlage 8 Knelpuntenanalyse	12
	Bijlage 9 Uitgangsvragen.....	12
	Bijlage 10 Wetenschappelijke onderbouwing.....	16
	Bijlage 11 Literatuuronderzoek evidence based vragen	18
	Bijlage 12 Juridische betekenis van de richtlijnen	19
	Bijlage 13 Actualisatie	19
	Bijlage 14 Houderschap richtlijn	19
	Bijlage 15 Verklarende woordenlijst	20
	Bijlage 16 Referenties uit richtlijn Schildkliercarcinoom 2007	21
44		
45		

46 **1. ALGEMEEN**

47

48 **Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met gedifferentieerd**
49 **(niet-medullair) schildkliercarcinoom**

50

51 Inleiding

52 Schildkliercarcinoom is een zeldzame aandoening. De incidentie is 2/100.000/jaar bij mannen en
53 4,5/100.000/jaar bij vrouwen. De cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) geven een
54 stijging van de incidentie weer, van 356 nieuwe patiënten met schildkliercarcinoom in 2001 tot 611 in
55 2011. Gezien de relatief gunstige prognose en het ouder worden van mensen in het algemeen is de
56 prevalentie hoog. De prevalentie is toegenomen van 2988 in 2007 naar 3821 in 2012. De 5-jaars
57 relatieve overleving was 15 jaar geleden 74% en bedraagt nu 84% (<http://cijfersoverkanker.nl.nl>).

58

59 De meest voorkomende vormen van schildkliercarcinoom zijn het papillair schildkliercarcinoom en het
60 folliculair schildkliercarcinoom; samen 80-85% van alle schildkliercarcinomen, in een verhouding van
61 papillair: folliculair van 4:1. In Nederland was de incidentie in 2011 respectievelijk 395 en 104.

62 Papillaire en folliculaire schildkliercarcinomen worden ook wel aangeduid als gedifferentieerd
63 schildkliercarcinoom. Door de specifieke tumorkarakteristieken (jodiumopnemend vermogen,
64 productie van thyreoglobuline) vormen de goed gedifferentieerde papillaire en folliculaire
65 schildkliercarcinomen wat betreft behandeling en follow-up een aparte groep. Deze goed
66 gedifferentieerde schildkliercarcinomen worden in deze richtlijn besproken.

67 De resterende groep schildkliercarcinomen (10-15%) bestaat uit medullair (ongeveer 5-10%) en
68 anaplastisch (ongeveer 6%) schildkliercarcinoom. De behandeling en follow-up van deze tumoren blijft
69 in deze richtlijn buiten beschouwing. Het medullaire schildkliercarcinoom is weliswaar een
70 gedifferentieerde tumor, maar wordt niet tot de goed gedifferentieerde schildkliercarcinomen gerekend
71 gezien de origine uit de C-cellen in plaats van uit folliculair epitheel, de andere tumor biologie en de
72 behandeling.

73

74 In 2007 werd de eerste Nederlandse richtlijn gedifferentieerd (niet-medullair) schildkliercarcinoom
75 gepubliceerd, die is gebaseerd op de principes van 'Evidence Based Medicine'. De richtlijn werd
76 ontwikkeld op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde en de
77 Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor
78 Gezondheidszorg CBO en de Vereniging van Integrale Kankercentra.

79 In 2012 werd, zoals vastgelegd in de richtlijn, een nieuwe multidisciplinaire werkgroep geïnstalleerd
80 voor een volledige herziening van de eerste versie van de richtlijn op initiatief van de Nederlandse
81 Vereniging voor Endocrinologie en in samenwerking met Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).
82 In deze werkgroep zijn zorgverleners vanuit verschillende (para)medische disciplines betrokken (zie
83 bijlage 5). Een overzicht van alle leden van de werkgroep is opgenomen in de bijlage
84 Werkgroepleden.

85

86 Doelstelling

87 De richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus. Het betreft
88 een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering van
89 zorgverleners die betrokken zijn bij patiënten met een (mogelijk) schildkliercarcinoom. De richtlijn
90 bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel
91 geval niet van toepassing zijn. De richtlijn kan door de professional gebruikt worden bij de klinische
92 besluitvorming. Bij de besluitvorming is de professional zich ervan bewust dat keuzes altijd gemaakt
93 worden in samenspraak met de patiënt (shared decision making). Het is van belang de patiënt goed te
94 informeren over de verschillende opties en hem/haar te betrekken bij de besluitvorming omdat dit leidt
95 tot een hogere patiënttevredenheid en betere uitkomsten van zorg [Jansen 2010, O'Connor 2009,
96 Jansen 2008, Haywood 2006, Barrat 2004, Wensing 2000]. Voor de juridische betekenis van de
97 richtlijn wordt verwezen naar de bijlagen (zie bijlage 12 Juridische betekenis van de Richtlijnen).
98 De richtlijn schildkliercarcinoom geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, nacontrole,
99 nazorg en organisatie van zorg bij patiënten met (een mogelijk) schildkliercarcinoom. De richtlijn
100 beoogt hiermee de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren, het klinisch handelen meer te
101 baseren op wetenschappelijk bewijs dan op ervaringen en meningen, de transparantie te vergroten en
102 de diversiteit van handelen door professionals te verminderen.

103 Gezien de complexiteit van zowel de diagnose, de behandeling, en de follow-up van
104 schildkliercarcinoom, worden organisatorische aanbevelingen gedaan om tot kwalitatief hoogstaande

105 zorg voor deze patiënten in Nederland te komen. De richtlijn wordt tevens gebruikt bij het ontwikkelen
106 van (digitaal) patiëntenvoorlichtingmateriaal van Schildklier Organisaties Nederland (SON).

107

108 Doelpopulatie

109 De richtlijn is van toepassing op alle volwassen patiënten (> 18 jaar) met een (mogelijk)
110 gedifferentieerd (niet-medullair) schildklier carcinoom.

111

112 Doelgroep

113 De richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling,
114 follow-up en voorlichting en begeleiding van patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom,
115 zoals internist-endocrinologen, kno-artsen, internist-oncologen, nucleair geneeskundigen, chirurgen,
116 pathologen, radiologen en radiotherapeuten, huisartsen, oncologieverpleegkundigen, verpleegkundig
117 specialisten, IKNL-consulenten.

118

119 Werkwijze werkgroep

120 De werkgroep is in april 2012 voor de eerste maal bijeengekomen. Op basis van een eerste
121 inventarisatie van de knelpunten door de werkgroepleden is, door middel van een enquête onder
122 professionals die betrokken zijn bij patiënten met schildklier carcinoom, een knelpunteninventarisatie
123 gehouden. Na het versturen van de enquête hebben 120 professionals gereageerd en knelpunten
124 geprioriteerd en/of ingebracht. Op basis van de uitkomsten van de enquête zijn vijf uitgangsvragen
125 geselecteerd die zijn uitgewerkt volgens de evidence based methodiek. Voor iedere uitgangsvraag
126 werd uit de richtlijnwerkgroep een subgroep geformeerd. Bij de beantwoording van deze
127 uitgangsvragen verzorgde een externe methodoloog het literatuuronderzoek. Dit betrof het uitvoeren
128 van een systematische literatuursearch, het kritisch beoordelen van de literatuur en het verwerken van
129 de literatuur in evidence tabellen. Daarnaast werd door de methodoloog een concept
130 literatuurbespreking met bijbehorende conclusies aangeleverd voor deze uitgangsvragen. Vervolgens
131 pasten de subwerkgroepleden, na interne discussie met de methodoloog, de concept
132 literatuurbespreking en conclusies aan en stelden overige overwegingen en aanbevelingen volgens
133 een checklist 'overige overwegingen en formuleren van aanbevelingen'.
134 Voor de consensus-based revisie van de bestaande richtlijnteksten raadpleegden de werkgroepleden
135 de door hen zelf verzamelde relevante literatuur. Op basis hiervan hebben de werkgroepleden de
136 conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen herzien.

137

138 Bij de ontwikkeling van deze richtlijn is tijdens alle fasen gebruik gemaakt van de input van patiënten.
139 Deze input is nodig voor de ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen. Goede zorg voldoet immers
140 aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt.

141 Door middel van onderstaande werkwijze is informatie verkregen en zijn de belangen van de patiënt
142 meegenomen:

- 143 • Bij aanvang van het richtlijntraject hebben de patiëntvertegenwoordigers knelpunten aangeleverd.
144 Dit is gerealiseerd door het organiseren van een focusgroepbijeenkomst in juni 2012. Op basis
145 van de uitkomsten van de focusgroepbijeenkomst is één uitgangsvraag geselecteerd die is
146 uitgewerkt volgens de evidence based methodiek.
- 147 • Tijdens het richtlijntraject heeft een gesprek plaatsgevonden waarbij de
148 patiëntvertegenwoordigers, de verpleegkundigen, de procesbegeleider en de voorzitter aanwezig
149 waren.
150 Het gesprek heeft plaatsgevonden ten tijde van het literatuuronderzoek van de evidence based
151 vragen. Hierdoor kon het patiëntperspectief worden meegenomen in de overige overwegingen bij
152 het bespreken van de conclusies uit de literatuur.
- 153 • Het perspectief van de patiënt met schildklier carcinoom is zo breed mogelijk geïnventariseerd met
154 behulp van het International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)-model.
155 Hierbij valt te denken aan de beleving van de patiënt op het niveau van functies, activiteiten en
156 maatschappelijke participatie.
- 157 • De gestructureerde inventarisatie maakte de bijdrage vanuit het patiëntperspectief inzichtelijk en is
158 met name terug te vinden in de overige overwegingen en in de aanbevelingen.
- 159 • De inventarisatie was beschikbaar toen de (sub)werkgroep begon met schrijven van overige
160 overwegingen en aanbevelingen, en is daarin meegenomen.
- 161 • De patiëntvertegenwoordigers waren aanwezig bij alle vergaderingen van de richtlijnwerkgroep.
162 De patiëntvertegenwoordigers hebben de conceptteksten beoordeeld teneinde het
163 patiëntperspectief in de formulering van de definitieve tekst te optimaliseren.

- 164 • De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisatie (NFK) is geconsulteerd in de externe
165 commentaar. Het commentaar van de NFK en de wijze waarop hiermee is omgegaan is
166 opgenomen in bijlage (wordt toegevoegd na commentaarfase).
167

168 De werkgroep heeft gedurende achttien maanden gewerkt aan de tekst van de conceptrichtlijn. Alle
169 teksten zijn tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren door de
170 werkgroep geaccordeerd.
171

172 De conceptrichtlijn is op [30 januari 2014] naar alle betrokken wetenschappelijke-, beroeps- en
173 patiëntenverenigingen en naar de landelijke en regionale tumorwerkgroepen gestuurd voor
174 commentaar d.m.v. een enquête. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld door de
175 richtlijnwerkgroep. Voor een overzicht van de commentaren en op welke wijze hier mee om is gegaan
176 wordt verwezen naar bijlage. De richtlijn is in een plenaire vergadering op [datum] inhoudelijk
177 vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn [op datum] ter autorisatie/ter accordering gestuurd naar de
178 betrokken verenigingen/instanties (zie bijlage).
179

180 Voor achtergrondinformatie over:

- 181 • Betrokken partijen (zie bijlage 4)
 - 182 • Werkgroepleden (zie bijlage 5)
 - 183 • Samenstelling werkgroep (zie bijlage 6)
 - 184 • Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie bijlage 7)
 - 185 • Knelpuntenanalyse (zie bijlage 8)
 - 186 • Uitgangsvragen (zie bijlage 9)
 - 187 • Wetenschappelijke onderbouwing (zie bijlage 10)
 - 188 • Literatuuronderzoek evidence based vragen (zie bijlage 11)
 - 189 • Juridische betekenis van de richtlijnen (zie bijlage 12)
 - 190 • Actualisatie (zie bijlage 13)
 - 191 • Houderchap richtlijn (zie bijlage 14)
- 192

193 **2. EPIDEMIOLOGIE**

194

195 Drie tot acht procent (30.000-80.000/10⁶) van de Europese en Amerikaanse volwassenen hebben
196 palpabele schildkliernodi. Klinisch gediagnosticeerd schildkliercarcinoom komt echter zelden voor.

197 Hay¹ rapporteert een jaarlijkse incidentie van 40/10⁶. De a priori maligniteitskans van een palpabele
198 schildkliernodus waarmee een patiënt zich bij de huisarts presenteert, wordt geschat op maximaal 5%,
199 zie tabel 1 Trend in incidentie en sterfte van invasief schildkliercarcinoom in Nederland, 1989-2011.

200

CONCEPT

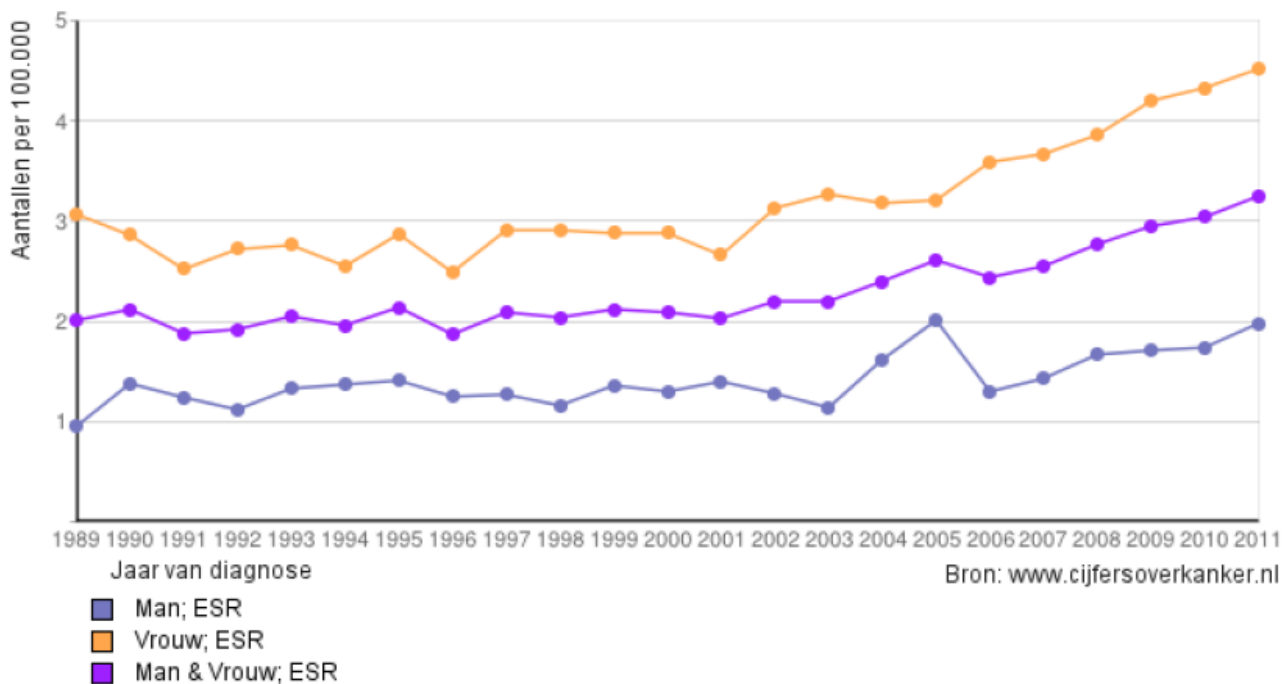
201 **Tabel 1. Trend in incidentie en sterfte van invasief schildkliercarcinoom in Nederland, 1989-2011**

	Periode																						
	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Incidentie																							
totaal	2,01	2,12	1,88	1,92	2,05	1,96	2,14	1,87	2,09	2,04	2,12	2,09	2,03	2,20	2,20	2,40	2,61	2,44	2,55	2,77	2,95	3,04	3,25
mannen	0,95	1,38	1,24	1,12	1,33	1,37	1,41	1,25	1,27	1,16	1,36	1,30	1,40	1,28	1,14	1,62	2,01	1,30	1,43	1,67	1,71	1,74	1,98
vrouwen	3,07	2,86	2,52	2,72	2,76	2,55	2,87	2,49	2,91	2,91	2,88	2,88	2,66	3,13	3,27	3,18	3,21	3,59	3,67	3,86	4,20	4,33	4,52
totaal papillair	1,02	1,14	0,90	1,00	1,02	1,01	1,13	0,99	1,22	1,18	1,22	1,29	1,26	1,37	1,37	1,55	1,67	1,72	1,72	1,81	2,12	2,17	2,18
totaal folliculair	0,43	0,51	0,52	0,51	0,47	0,47	0,43	0,37	0,43	0,46	0,40	0,43	0,36	0,44	0,43	0,41	0,53	0,33	0,42	0,52	0,38	0,43	0,53
totaal slecht gediff ca	0,08	0,11	0,07	0,10	0,09	0,08	0,07	0,11	0,13	0,07	0,13	0,08	0,08	0,07	0,07	0,12	0,07	0,09	0,07	0,06	0,11	0,07	0,07
totaal ongediff (anapl) ca	0,17	0,14	0,19	0,10	0,13	0,16	0,14	0,15	0,10	0,16	0,19	0,08	0,14	0,13	0,11	0,14	0,10	0,13	0,10	0,14	0,11	0,12	0,13
totaal medullair	0,20	0,16	0,12	0,16	0,26	0,21	0,31	0,21	0,19	0,14	0,16	0,18	0,14	0,14	0,14	0,16	0,17	0,15	0,22	0,17	0,16	0,21	0,22
totaal overig	0,11	0,05	0,08	0,03	0,08	0,04	0,07	0,03	0,03	0,04	0,01	0,03	0,04	0,07	0,09	0,03	0,07	0,03	0,03	0,07	0,06	0,04	0,11
mannen papillair	0,45	0,73	0,54	0,46	0,55	0,56	0,64	0,59	0,71	0,60	0,65	0,79	0,78	0,66	0,66	0,93	1,20	0,83	0,82	1,01	1,16	1,08	1,25
mannen folliculair	0,17	0,30	0,32	0,33	0,27	0,28	0,31	0,26	0,23	0,26	0,29	0,27	0,24	0,29	0,19	0,29	0,45	0,27	0,23	0,33	0,25	0,22	0,22
mannen slecht gediff ca	0,04	0,08	0,09	0,08	0,07	0,11	0,05	0,09	0,14	0,06	0,06	0,02	0,04	0,07	0,03	0,11	0,05	0,03	0,04	0,03	0,08	0,07	0,02
mannen ongediff (anapl) ca	0,10	0,09	0,14	0,04	0,11	0,19	0,03	0,12	0,04	0,13	0,17	0,05	0,12	0,12	0,08	0,11	0,08	0,03	0,05	0,08	0,06	0,09	0,15
mannen medullair	0,14	0,15	0,13	0,17	0,25	0,22	0,36	0,16	0,11	0,11	0,17	0,16	0,18	0,09	0,10	0,18	0,17	0,14	0,25	0,16	0,12	0,25	0,23
mannen overig	0,04	0,04	0,03	0,03	0,08	0,01	0,03	0,01	0,04	0,01	0,01	0,01	0,04	0,06	0,09	0,00	0,04	0,00	0,03	0,06	0,04	0,02	0,12
vrouwen papillair	1,59	1,55	1,26	1,55	1,49	1,47	1,61	1,39	1,72	1,75	1,79	1,79	1,74	2,08	2,07	2,17	2,15	2,61	2,61	2,62	3,08	3,27	3,11
vrouwen folliculair	0,68	0,73	0,72	0,69	0,68	0,66	0,56	0,48	0,63	0,65	0,51	0,59	0,49	0,59	0,67	0,53	0,62	0,39	0,61	0,70	0,51	0,63	0,85
vrouwen slecht gediff ca	0,13	0,14	0,06	0,13	0,10	0,04	0,09	0,12	0,12	0,08	0,21	0,13	0,13	0,07	0,11	0,12	0,08	0,15	0,09	0,09	0,15	0,07	0,13
vrouwen ongediff (anapl) ca	0,25	0,20	0,23	0,16	0,15	0,12	0,24	0,19	0,16	0,18	0,21	0,12	0,16	0,14	0,14	0,17	0,11	0,23	0,14	0,19	0,16	0,15	0,12
vrouwen medullair	0,25	0,18	0,12	0,15	0,27	0,20	0,25	0,26	0,28	0,17	0,15	0,20	0,10	0,18	0,18	0,14	0,17	0,16	0,18	0,19	0,21	0,17	0,21
vrouwenoverig	0,18	0,06	0,14	0,04	0,08	0,07	0,11	0,05	0,01	0,07	0,02	0,05	0,04	0,07	0,09	0,05	0,09	0,06	0,04	0,07	0,08	0,05	0,10
Mortaliteit totaal	0,57	0,60	0,65	0,50	0,59	0,43	0,56	0,56	0,51	0,40	0,61	0,49	0,46	0,50	0,36	0,37	0,48	0,43	0,39	0,44	0,45	0,42	0,38
mannen	0,43	0,44	0,53	0,43	0,46	0,41	0,43	0,47	0,49	0,25	0,58	0,40	0,48	0,45	0,26	0,19	0,46	0,29	0,31	0,27	0,42	0,35	0,33
vrouwen	0,71	0,76	0,77	0,58	0,72	0,44	0,69	0,65	0,52	0,54	0,64	0,58	0,43	0,54	0,46	0,54	0,51	0,56	0,48	0,60	0,49	0,50	0,43

Cijfers zijn gestandaardiseerd naar de Europese standaard populatie (ESR) en weergegeven per 100.000

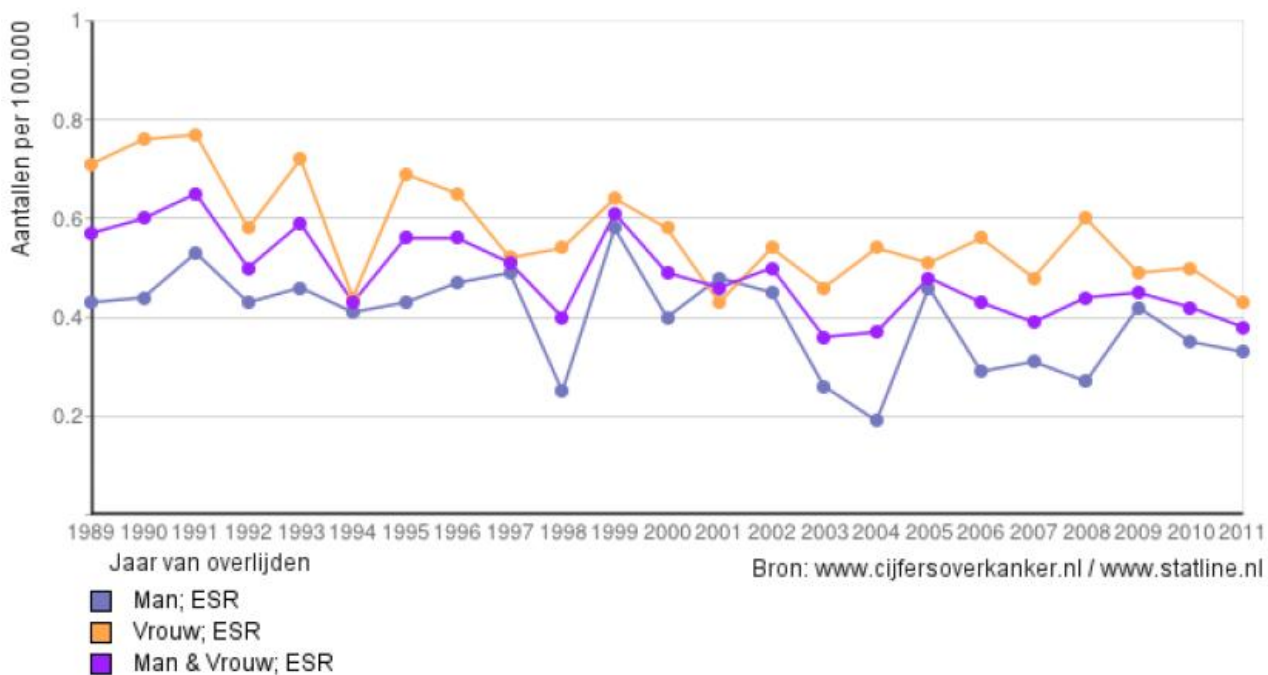
202

Incidentie | Schildklier; Landelijk; Invasief



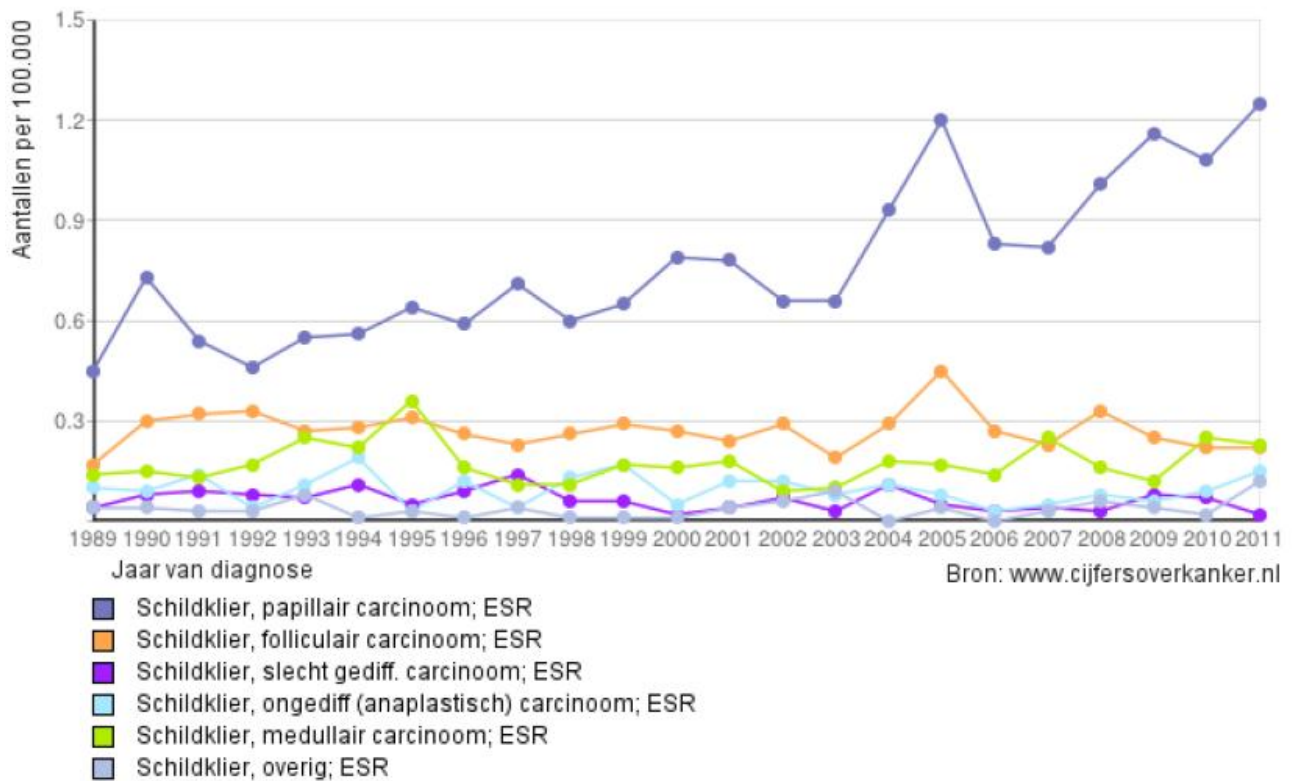
203
204

Sterfte | Schildklier; Landelijk



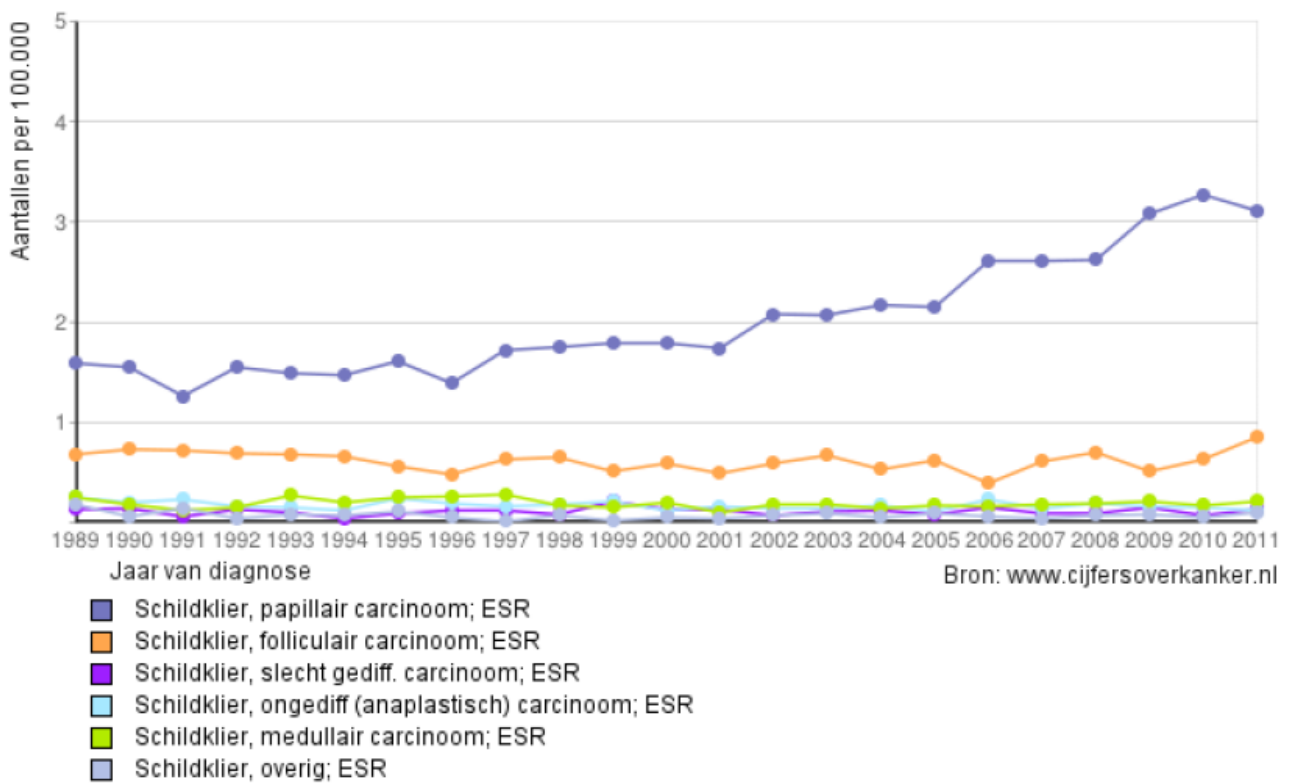
205
206
207

Incidentie; Landelijk; Man; Invasief



208
209

Incidentie; Landelijk; Vrouw; Invasief



210
211

212 (ESR: european standardized rate)

213

214 3. PATHOLOGIE

215 3.1 Cytologie

216 **Uitgangsvraag: Op welke manier dient het cytologisch onderzoek plaats te vinden?**

217

218 **Inleiding**

219 Cytologisch onderzoek (Fine Needle Aspiration Cytology, FNAC) neemt een centrale plaats in bij de
220 diagnostiek van palpabele schildklierafwijkingen, waarbij cytologie een van de factoren is bij de
221 indicatiestelling van een (diagnostische) hemithyreoidectomie en therapeutische totale
222 hemithyreoidectomie. Daarom dienen diagnostiek, eventueel verder diagnostisch beleid en
223 therapiekeuze door de betrokken clinicus, patholoog en radioloog in overleg bepaald te worden.
224

225 **Onderbouwing**

226 In een literatuuroverzicht betreffende cytologie varieert het percentage fout-negatieven van 1-11%, het
227 percentage fout-positieven van 1-8% [Gharib, 1993]. De sensitiviteit en specificiteit variëren in de
228 verschillende aangehaalde artikelen respectievelijk van 65 tot 98% en van 72 tot 100%. Ook in later
229 gepubliceerde studies worden deze resultaten beschreven [Yoon 2011, Kwak, Theoharis 2009,
230 Seningen, 2012].

231 In een retrospectieve studie van Seningen werd gekeken naar de correlatie tussen FNAC en
232 histologie [Seningen, 2012]. 9,3% van de FNACs waren niet-diagnostisch, 26,3% benigne, 1,4% 'atypisch',
233 37,5% verdacht voor maligniteit en 26,5% maligne. De sensitiviteit voor maligniteit bij
234 atypische, verdachte en positieve FNAC was respectievelijk 94,5%, 94,1% en 65,0%. De specificiteit
235 46,0%, 48,3% en 98,5%. PPV voor alle maligniteiten bedroeg 97%; de NPV 92,0%.

236 Theoharis [2009] komt in zijn studie van FNAC van 3207 schildkliernodi bij 2468 patiënten tot een
237 percentage van fout-positieven van 2,2%. De specificiteit voor het diagnosticeren van een maligne
238 nodus was 93,0%. De PPV voor een folliculaire neoplasie, verdachte nodus of maligne nodus was
239 respectievelijk 34%, 87% en 100%.

240

241 Er zijn geen duidelijke argumenten te vinden waarom FNAC bij klinische struma anders gebruikt zou
242 moeten worden dan bij solitaire nodi. Over de waarde van cytologie bij struma ('goiter') rapporteren
243 Abboud en Solymosi. [Abboud, 2003, Solymosi, 2002] Alleen Solymosi maakt een duidelijk
244 onderscheid tussen uninodulaire en multinodulaire struma's, waarbij 50-60% van de patiënten
245 (afhankelijk of ze in een jodiumdeficiënte regio wonen) een multinodulaire afwijking heeft. De
246 accuratesse van FNAC in de struma-series (sensitiviteit 92%, specificiteit 83%) verschilt niet van die in
247 de overige series (sensitiviteit 92%, specificiteit 84%). De klinische diagnose struma sluit een
248 schildkliercarcinoom zeker niet uit [Giles, 2004, Lasithiotakis, 2012] In een studie van Lasithiotakis
249 werd in 65% van de patiënten met een multinodulair struma cytologische verdenking op maligniteit
250 geuit. 21,7% van de patiënten waarbij een totale thyreoïdectomie werd verricht, bleek een
251 schildkliercarcinoom te hebben, waarvan de helft een goed gedifferentieerd microcarcinoom. Het
252 betrof klinisch significante nodi bij jongere patiënten met verdachte kenmerken bij echo-onderzoek en
253 histologisch een thyreoïditis. Evenmin zijn er verschillen in de a priori kans op kanker, de frequentie
254 waarin folliculaire proliferatie wordt gevonden, of de interpretatie daarvan.

255

256 **Verrichten, bewerken en beoordelen van cytologische puncties**

257 Wanneer cytologisch onderzoek van een schildkliernodus moet worden verricht dient dit bij voorkeur
258 echogeleid plaats te vinden. Dit is in ieder geval aanbevolen in de volgende situaties:

- 259 • ontbreken van punctie-ervaring bij de andere disciplines
- 260 • onvoldoende materiaal bij een eerste FNAC
- 261 • semi-solide nodus, teneinde materiaal uit de solide component te verkrijgen
- 262 • moeilijk te palperen nodi

263

264 FNAC van de schildklier wordt bij voorkeur verricht door iemand met ervaring (in de praktijk meestal
265 een cytopatholoog, radioloog, internist-endocrinoloog of chirurg) [Al Maqbali, 2012]. Ook de
266 cytopatholoog heeft bij voorkeur ruime ervaring in de schildklier cytologie en -histologie.

267

268 **Onderbouwing: opbrengst FNAC**

269 Echogelege FNAC bevordert de opbrengst van de cytologische puncties en faciliteert een optimale
270 correlatie tussen enerzijds de echografische kenmerken van een nodus en anderzijds de cytologische
271 diagnose [Yoon 2011, Kwak, 2008]. Daarnaast kan met echografie aanvullende informatie geven
272 betreffende het risico op maligniteit [Gulcelik, 2008, Yoon 2011].

273
274 FNAC levert in 8 tot 20% van de gevallen onvoldoende materiaal op om een diagnose te stellen
275 [Alexander 2002, Al Maqbali, 2012, Chow, 2001 Choi, 2012]. Het aantal niet-diagnostische puncties
276 blijkt bij palpatoir geleid prikken twee maal zo hoog als bij echogeleid [Danese, 1998, Al Maqbali,
277 2012, Koike, 2001] Bij 'onvoldoende materiaal' moet de FNAC in ieder geval echogeleid herhaald
278 worden. De prevalentie van schildkliercarcinoom is in deze groep 20-37%. Bij echogelege herhaling
279 kan het percentage onvoldoende materiaal worden teruggebracht tot 3-4% [Danese, 1998, Al Maqbali,
280 2012, Choi, 2012].

281
282 Chow bestudeerde in een retrospectieve studie 153 patiënten met een niet-diagnostische FNAC. Er
283 werden 60 patiënten opnieuw gepuncteerd, waarbij 38% van de puncties opnieuw niet-diagnostisch
284 was. Er werden 27 patiënten geopereerd, waarvan 37% een maligniteit bleek te hebben. Zij
285 concluderen dat niet-diagnostische cytologie niet als benigne moet worden beschouwd, maar gevolgd
286 moet worden door chirurgie.

287 Choi vond bij operatie een maligniteit in 11,4% van de patiënten met een eerste niet-diagnostische
288 punctie en in 3,2% van de patiënten met een herhaalde niet-diagnostische uitslag. Zij bestudeerden
289 ¹²⁴ schildkliernodi, waarbij in 40,7% de eerste punctie niet-diagnostisch was en in 20,4% ook de
290 tweede punctie niet-diagnostisch was. Er is een grote kans op een tweede niet-diagnostische punctie
291 als de nodus voor >50% cysteus is, ≤ 5mm of is hypo-echogeleg.

292
293 Bij een onzekere cytologische uitslag moeten ook het klinisch en radiologisch beeld worden
294 meegenomen in het bepalen van het verdere beleid [Dincer, 2012, Layfield, 2009, Yoon 2010/2011,
295 Vanderlaan, 2011].

296 **Onderbouwing: echogelege FNAC**

297 Het gebruik van echogelege (US-FNAC) puncties lijkt het aantal nondiagnostische puncties te
298 verminderen. In vijf retrospectieve studies werd de opbrengst van US-FNAC vergeleken met palpatie
299 geleide cytologie (P-FNAC).

- 300 • In de studie van Takashima was het percentage nondiagnostische US-FNACs (3.7%) significant
301 lager dan het percentage nondiagnostische P-FNACs (19%).⁴⁸⁴
- 302 • De studie van Carmeci toont gelijke bevindingen; US-FNAC 7% inadequaaf en P-FNAC 16%
303 inadequaaf (P<0.001).⁴⁸⁵
- 304 • In de studie van Hatada is het percentage niet diagnostische puncties in het algemeen hoger
305 maar is er een zelfde trend; US-FNAC 17% inadequaaf, P-FNAC 30% inadequaaf.⁴⁸⁶
- 306 • In de studie van Mittendorf is het percentage nondiagnostische puncties in de P-FNAC groep
307 (14%) lager dan de US-FNAC groep (23%). 487 Dit wordt door de auteurs verklaard doordat US-
308 FNAC werd verricht in geval van niet palpabele nodi en in gevallen van nondiagnostische P-
309 FNACs. US-FNAC werd van significant kleinere nodi (2.5±0.1 cm) verricht dan P-FNAC (4.1±0.1
310 cm) (P<0.05). In 50% van de patiënten met een nondiagnostische P-FNAC kon met US-FNAC
311 alsnog diagnostisch adequaat materiaal worden verkregen.
- 312 • In de studie van Danese was P-FNAC (433/4986 (8.7%)) significant vaker inadequaaf dan US-
313 FNAC (167/4697 (3.5%)). Tevens was het aantal fout negatieve P-FNACs significant hoger dan het
314 aantal fout negatieve US-FNACs.⁴⁸⁸

315 In bovenvermelde studies bestaat een trend dat het percentage fout-positieve en fout-negatieve
316 uitslagen hoger is met P-FNAC in vergelijking met US-FNAC.

317 Vermeld moet worden dat in drie van de vijf studies cytologisch materiaal bij US-FNAC direct werd
318 onderzocht met betrekking tot de beoordeelbaarheid van het cytologisch preparaat.

319 Er zijn in de literatuur geen studies waarin er een tegengestelde tendens (US-FNAC minder vaak
320 diagnostisch dan P-FNAC) wordt vermeld.

321

322 **Verslaglegging Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC)**

323 Het verslag van de cytopatholoog dient het volgende in te houden:

- 324 • kwaliteit en beoordeelbaarheid
- 325 • inhoudelijke beschrijving
- 326 • beoordeling correlatie met de klinische/ echografische bevindingen

- 327 • conclusie, waarbij wordt geadviseerd de categorieën volgens de Bethesda-classificatie te
 328 gebruiken:
 329

Bethesda classificatie voor schildklier cytologie [Ali 2010]

CATEGORIE

1. Niet diagnostisch:
 - Cyste-inhoud
 - Acellulair preparaat
 - Overig (klontering, bloed; tevens < 6 groepen van 10 duidelijke folliculaire cellen, gedegenererde, slecht kleurende folliculaire cellen)
2. Benigne:
 - Passend bij een benigne folliculaire nodus (adenomatoid, hyperplastisch, colloid, etc)
 - Lymfocyttaire (Hashimoto) thyreoïditis
 - Granulomateuze (subacute) thyreoïditis
3. Atypie van onzekere betekenis (AUS) of folliculaire laesie van onzekere betekenis (FLUS)
4. Folliculaire neoplasie – verdacht voor folliculaire neoplasie:
 - Specificiteer bij Hürthle cel (oncocytaire) type.
5. Verdacht voor maligniteit:
 - Verdacht voor papillair schildklier carcinoom, medullair schildklier carcinoom, metastase, maligne lymfoom, overige
6. Maligne:
 - Papillair schildklier carcinoom, slecht gedifferentieerd schildklier carcinoom, medullair schildklier carcinoom, ongedifferentieerd (anaplastisch) schildklier carcinoom, plaveiselcel carcinoom, metastase, non-Hodgkin lymfoom, overig

330 De Bethesda-classificatie omvat tevens risico-inschatting en management suggesties. De suggesties
 331 zijn uitsluitend gebaseerd op het cytologisch beeld. In een multidisciplinair overleg worden daar het
 332 klinisch en radiologisch beeld aan toegevoegd om tot een uiteindelijk behandelpun te komen. De
 333 managementsuggesties uit de Bethesda-classificatie kunnen als leidraad gebruikt worden in dit
 334 overleg.
 335
 336

Categorie	Risico op maligniteit	Management suggesties
1. Niet diagnostisch	1-4%	Herhalen FNAC met of zonder echografie
2. Benigne	0-3%	Klinische follow-up
3. Atypie of folliculaire laesie van onzekere betekenis ('AUS-FLUS')	5-15%	Herhalen FNAC
4. Folliculaire neoplasie – verdacht voor folliculaire neoplasie	15-30%	Diagnostische hemithyreoidectomie
5. Verdacht voor maligniteit	60-75%	Diagnostische hemi/totale thyreoidectomie
6. Maligne	97-99%	Totale thyreoidectomie

337
 338 **Onderbouwing**
 339 In een meta-analyse beschrijft Bongiovanni [2012] de waarde van het Bethesda-systeem voor
 340 schildklier cytologie. Zij onderzochten de literatuur tussen 2008 en 2011 waarin 6362
 341 thyreoidectomieën werden uitgevoerd in een cohort van 25445 FNACs. Hierin tonen zij aan dat het
 342 Bethesda systeem een betrouwbaar en valide systeem voor verslaglegging van schildklier cytologie is.
 343 Ook Theoharis [2009] kwam in een studie van 3207 FNACs van een schildkliernodus bij 2468
 344 patiënten, geïnclassificeerd volgens het Bethesda-systeem, tot deze conclusie.
 345 Crowe bestudeerde 957 FNACs voor de invoering en 714 FNAC na invoering van de Bethesda-
 346 classificatie. Zij concluderen dat het invoeren van de Bethesda-classificatie de kwaliteit van

347 verslaglegging heeft verbeterd door het verminderen van het aantal onzekere diagnoses en het
348 afnemen van het aantal chirurgische interventies voor met name benigne laesies. Er was echter geen
349 effect op het aantal fout-positieve uitslagen of het aantal vriescoupe onderzoeken.

350
351 De diagnose AUS-FLUS wordt in 2,1-18,0% gediagnosticeerd [Theoharis 2009, Vanderlaan, 2011,
352 Yang, 2007]. Bij de diagnose AUS-FLUS wordt geadviseerd deze patiënten te bespreken in een
353 multidisciplinair overleg om behandeling en verdere follow-up te bepalen.

354 355 **Immuocytochemie**

356 Er is in het algemeen geen indicatie voor immuocytochemie/histochemie. Verschillende markers
357 (HBME-1, galectin-3, CK19) zijn bestudeerd vanwege hun mogelijke rol voor de differentiatie benigne-
358 maligne, met name in folliculaire laesies. De verschillende studies geven echter contrasterende
359 uitkomsten en leiden niet tot een eenduidig beleid [Cochand 2011, Mills 2005]. Bij een differentiaal
360 diagnose schildklier carcinoom of lymfoom kan gebruik worden gemaakt van LCA, thyreoglobuline en
361 TTF1. Voor het aantonen of uitsluiten van een medullair schildklier carcinoom kan gebruik worden
362 gemaakt van calcitonine, CEA en thyreoglobuline [Rossi, 2008].

363 Immuunhistochemie op ingeblokt materiaal verdient de voorkeur boven immuocytochemie op
364 cytologische preparaten. Ingeblokt materiaal kan eventueel ook nog gebruikt worden voor moleculair
365 biologische technieken.

366 367 **Moleculaire markers**

368 Het gebruik van moleculaire markers bij het interpreteren van cytologische puncties lijkt in de
369 toekomst een rol te gaan spelen bij de differentiatie tussen een benigne en maligne schildkliernodus.
370 [Theoharis 2012, Nikiforov 2011]. Zie verder hoofdstuk moleculaire diagnostiek.

371 372 **Conclusies**

373 Het is aangetoond dat FNAC een betrouwbare test is bij de diagnostiek van schildkliernodi
374 Ravetto 2000, Yang 2007

375
376 Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van cytologisch onderzoek van schildkliernodi wordt verhoogd
377 indien de puncties plaatsvinden onder echoleiding
378 Danese 1998, Choi 2012

379
380 Het is aangetoond dat het Bethesda-systeem een betrouwbaar en valide systeem is voor
381 verslaglegging van schildklier cytologie
382 Bongiovanni 2012, Theoharis 2012, Crowe 2011.

383 384 **Overwegingen**

385 Er wordt geadviseerd de cytologische preparaten direct te laten beoordelen op representativiteit door
386 de cytopatholoog of een daarvoor getrainde cytologisch analist. Hierbij kan de punctie bij onvoldoende
387 materiaal direct herhaald worden, om het aantal niet-diagnostische puncties tot een minimum te
388 beperken. Er wordt geadviseerd de in 2010 ingevoerde Bethesda-classificatie te gebruiken voor
389 standaard verslaglegging van cytologische puncties. Voorheen werden 5 categorieën gebruikt
390 (onvoldoende materiaal, benigne, folliculaire proliferatie, verdacht maligne, maligne).

391
392 Bij de oorspronkelijke diagnose folliculaire proliferatie/laesie was de consequentie dat een
393 hemithyreoidectomie werd verricht. Deze categorie bevatte echter ook celrijke folliculaire laesies
394 waarvoor een hemithyreoidectomie niet nodig was. Om deze groep beter te differentiëren is deze
395 diagnose gesplitst in AUS-FLUS (Bethesda 3) en folliculaire neoplasie-verdacht voor folliculaire
396 neoplasie (Bethesda 4). Hierdoor zal een deel van de oorspronkelijke groep folliculaire laesie
397 uiteindelijk Bethesda 4 worden en dus een hemithyreoidectomie krijgen en een deel in Bethesda 2
398 vallen en dus niet geopereerd hoeven te worden.

399 Een 2e FNAC bij een Bethesda 3 kan dan leiden tot een Bethesda 2 of Bethesda 4. De categorie
400 Bethesda 3 is geen verzameling van puncties waarbij vervolgsbeleid onduidelijk is, de consequentie is
401 opnieuw punteren. Hierbij is het belangrijk te realiseren dat herhaling van de punctie meerwaarde
402 moet hebben. Eventueel kan overleg met endocrinoloog/radioloog in MDO plaatsvinden voor te
403 voeren beleid. Een histologisch naaldbiopt heeft dezelfde beperkingen als cytologisch onderzoek wat
404 betreft beoordeling van invasieve groei en angioinvasie. Daardoor heeft een histologisch naaldbiopt
405 over het algemeen geen aanvullende waarde boven cytologisch onderzoek, tenzij er een sterke
406 klinische verdenking is op een gedifferentieerd/anaplastisch schildklier carcinoom.

407
408 Bij Bethesda 1 is het voor het verder beleid van belang aan te geven wat de reden is van de diagnose
409 'niet diagnostisch': betreft het geen goed materiaal of bijvoorbeeld cyste-inhoud. Er wordt geadviseerd
410 het punteren en beoordelen bij voorkeur door een deskundige met ervaring te laten plaatsvinden. Er
411 zijn voornamelijk geen criteria waaraan een deskundige moet voldoen
412 Moleculair onderzoek bij cytologische puncties kan een meerwaarde hebben (zie hoofdstuk
413 moleculaire diagnostiek).

Aanbevelingen

416 Er wordt geadviseerd de cytologische preparaten direct te laten beoordelen op representativiteit door
417 een cytopatholoog of een daarvoor getrainde cytologisch analist. Hierbij kan de punctie bij
418 onvoldoende materiaal direct herhaald worden, om het aantal niet-diagnostische puncties tot een
419 minimum te beperken.

420 Er wordt geadviseerd het punteren en beoordelen bij voorkeur door een deskundige met ervaring te
421 laten plaatsvinden.

422
423 Er wordt geadviseerd verslaglegging te doen volgens het Bethesda-systeem (2010).

424
425 Er wordt geadviseerd in de conclusie van het verslag de Bethesda-categorie te laten volgen door een
426 nadere specificatie.

427
428 Er wordt geadviseerd de managementsuggesties uit de Bethesda-classificatie als leidraad te
429 gebruiken in het multidisciplinair overleg.

430
431 Echogeleid punteren wordt geadviseerd in de volgende situaties:

- 432 • ontbreken van punctie-ervaring bij de andere disciplines
- 433 • onvoldoende materiaal bij een eerste FNAC
- 434 • semi-solide nodus, teneinde materiaal uit de solide component te verkrijgen
- 435 • moeilijk te palperen nodi.

436
437 Immunocytochemisch onderzoek is van beperkte waarde, maar is geadviseerd voor eventuele
438 differentiatie met een medullair schildklier carcinoom (calcitonine, CEA, thyreoglobuline), of bij
439 verdenking lymfoom of metastase (TTF-1, LCA). Immunohistochemie op ingeblokt materiaal verdient
440 de voorkeur boven immuuncytochemie op cytologische preparaten.

441
442 Bij de diagnose AUS-FLUS wordt geadviseerd deze patiënten te bespreken in een multidisciplinair
443 overleg om behandeling en verdere follow-up te bepalen.

Aanvullende literatuur

444
445 Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of
446 nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab
447 2002; 87(11):4924-7.

448
449 Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and
450 explanatory notes. Springer, 2010.

451
452 Al Maqbali T, tedla M, Weickert MO, Mehanna H. Malignancy risk analysis in patiënten with inadequate
453 fine needle aspiration cytology (FNAC) of the thyroid. PloS ONE 2012; 7(11): e49078.

454
455 Bongiovanni M. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis.
456 Acta Cytologica 2012; 56: 333-339.

457
458 Choi YS, Hong SW, Kwak JY, Moon HJ, Kim EK. Clinical and ultrasonographic findings affecting
459 nondiagnostic results upon the second needle aspiration for thyroid nodules. Ann Surg Oncol 2012;
460 19: 2304-2309.

461
462 Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration
463 cytology: management dilemmas. Thyroid 2001; 11(12):1147-1151.

466
467 Cochand-Priollet B, Dahan H, Laloi-Michelin M, Polivka M, Saada M, Herman P, Guillausseau PJ,
468 Hamzi L, Pote N, Sarfati E, Wassef M, Combe H, Raulic-Raimond D, Chedin P, Medeau V, Casanova
469 D, Kania R. Immunocytochemistry with cytokeratin 19 and anti-human mesothelial cell antibody
470 (HBME1) increases the diagnostic accuracy of thyroid fine-needle aspirations: preliminary report of
471 150 liquid-based fine-needle aspirations with histological control. *Thyroid* 2011; 21: 1067-1073.
472
473 Crowe A, Linder A, Hameed O, Salih C, Roberson J, Gidley J, Eltoum IA. The impact of
474 implementation of the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology on the quality of reporting,
475 'risk' of malignancy, surgical rate, and rate of frozen section requested for thyroid lesions. *Cancer*
476 *Cytopathol* 2011; 119: 315-321.
477
478 Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional
479 versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8(1):15-21.
480
481 Dincer N, Balci S, Yazgan A, Guney G, Ersoy R, Cakir B, Guler G. Follow-up of atypia and follicular
482 lesions of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration cytology. *Cytopathol* 2012 (Epub
483 Oct 18ahead of print)
484
485 Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med*
486 1993 Feb 15+ADs-118(4):282-9.
487
488 Gulcelik NE, Gulcelik MA, Kuru B. Risk of malignancy in patients with follicular neoplasm. Predictive
489 value of clinical and sonographic features. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 1312-1315.
490
491 Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Ohshima A, Maruta J, et al. Effect of combining
492 ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy findings for the diagnosis of
493 thyroid nodules. *Eur J Surg* 2001;167(9):656-61.
494
495 Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, Hong SW, Choi SH, Son EJ, Oh KK, Park CS, Chung WY, Kim KW. The
496 role of ultrasound in thyroid nodules with a cytology reading of 'suspicious for papillary carcinoma'.
497 *Thyroid* 2008; 18(5): 517-522.
498
499 Layfield LJ, Morton MJ, Cramer HM, Hirschowitz. Implications of the proposed thyroid fine-needle
500 aspiration category of 'follicular lesion of undetermined significance': a five-year multi-institutional
501 analysis. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 710-714.
502
503 Mills LJ, Poller DN, Yiangou. Galectin-3 is not useful in thyroid FNA. *Cytopathology* 2005; 16: 132-
504 138.
505
506 Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, Yip L, Seethala RR, Tublin ME,
507 Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN. Impact of mutational testing on the
508 diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective
509 analysis of 1056 samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 3390-3397.
510
511 Ravetto C, Colombo L, Dottorini M. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid
512 carcinoma. A retrospective study in 37895 patients. *Cancer Cytopathol* 2000;90:357-363

513 Rossi ED, Raffaelli M, Mule A, Zannoni GF, Pontecorvi A, Santeusano G, Minimo C, Fadda G.
514 Relevance of immunohistochemistry on thin-layer cytology in thyroid lesions suspicious for medullary
515 carcinoma. A case-control study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008; 16: 548-553.
516
517 Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with
518 corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: an institutional experience of 1945 cases. *Diagn*
519 *Cytopathol* 2012; 40: E27-E32.
520
521 Theoharis CGA, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chheng DC. The Bethesda Thyroid Fine-
522 Needle Aspiration Classification System: Year 1 at an Academic Institution. *Thyroid* 2009; 19: 1215-
523 1223.
524
525 Theoharis C, Roman S, Sosa JA. The molecular diagnosis and management of thyroid neoplasms.

- 526 Curr Opin Oncol 2012; 24: 35-41.
527
528 VanderLaan PA, Krane JF, Cibas ES. The frequency of 'atypia of undetermined significance'
529 interpretations for thyroid fine-needle aspirations is negatively correlated with histologically proven
530 malignant outcomes. Acta Cytol 2011; 55: 512-517.
531
532 Yang J, Schnadig V, Logrono r, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of
533 4703 patiënts with histologic and clinical correlations. Cancer 2007; 111(5): 306-15.
534
535 Yoon JH, Kwak JY, Kim EK, Moon HJ, Kim MJ, Kim JY, Koo HR, Kim MH. How to approach thyroid
536 nodules with indeterminate cytology. Ann Surg Oncol 2010; 17: 2147-2155.
537
538 Yoon JH, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. The diagnostic accuracy of ultra-sound guided fine-
539 needle aspiration biopsy and the sonographic differences between benign and malignant thyroid
540 nodules 3cm or larger. Thyroid 2011; 21: 993-1000.

541
542 **3.2 Histologie**

543
544 **Uitgangsvraag: Welke criteria dienen opgenomen te worden in de pathologieverslaglegging bij**
545 **schildklierresecties?**

546 **Onderbouwing**

547 De compleetheid van verslaglegging van schildklierresecties wordt bevorderd door het gebruik van
548 een minimumdataset. In de studie van Kahn miste, zonder het gebruik van 'synoptic reporting', 64%
549 van de verslagen tenminste 1 item waarvan internationaal is vastgesteld dat het van belang is voor de
550 prognose en behandeling van schildkliercarcinoompatiënten [Kahn, 2012, Isidro, 2012].
551

552 **Microscopie/conclusie** (gebaseerd op dataset Royal College of Pathologists (RCP), 2010)

- 553 • microscopie optioneel; aangeraden wordt bij moeilijke gevallen en in geval van differentiaal
554 diagnose om overwegingen toe te lichten in de microscopie.
555 • prognostisch ongunstige factoren: tumornecrose (niet na FNA), mitotische activiteit en kernatypie
556 [Akslen, 2000].
557

558 **Minimumdataset:**

- 559 • Aard ingreep (totale-, subtotaal-, hemithyreoidectomie)
560 • Plaats tumor
561 • Tumortype WHO (subtyperen) [WHO DeLellis, 2004, Chetty, 2011]
562 • Grootste diameter tumor in mm. Diameter grootste nodus bij multifocaliteit.
563 • Kapsel invasie? Zo ja: minimaal/focaal of uitgebreid? [Ghossein, 2009]
564 • Angio-invasie in kapselvaten? Zo ja, hoeveel vaten? [Ghossein, 2009]
565 • Uitbreiding buiten de schildklier? Zo ja: minimaal of extensive.
566 • Resectieranden vrij?
567 • Tumor multifocaliteit (zie ook TNM, hoofdstuk 10)
568 • Belangrijke pathologie buiten het schildkliercarcinoom (adenoom, hyperplasie, thyreoïditis)
569 • Aantal, aspect en lokalisatie van bijschildklier(en) indien aanwezig
570 • Aantal lymfeklieren en lymfeklier status (per level), indien van toepassing
571 • Indien metastase: afmeting van de grootste metastase en eventuele aanwezigheid van
572 extranodale uitbreiding.
573

574 **Conclusie**

575 Het is aangetoond dat de compleetheid van verslaglegging van schildklierresectiepreparaten wordt
576 bevorderd door het gebruik van een minimumdataset
577 Kahn 2012, Isidro 2012
578

579 De werkgroep is van mening dat een histologisch naaldbiopt over het algemeen geen aanvullende
580 waarde heeft boven cytologisch onderzoek tenzij er een sterke klinische verdenking is op een
581 gededifferentieerd/anaplastisch schildkliercarcinoom.

582 **Overwegingen**

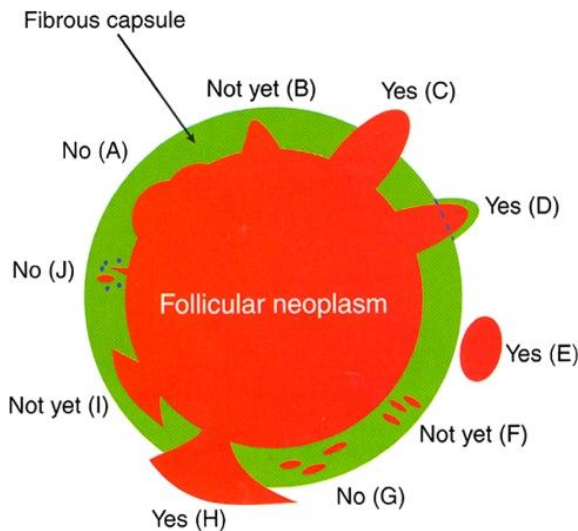
583 Criteria voor invasieve groei (onderscheid folliculair adenoom/folliculair schildkliercarcinoom)

- 585 • complete transversale kapselinvasie en/of
- 586 • vaatinvase in of buiten het tumorkapsel

587 Kapselinvasie: Onderstaand een schematische weergave voor de interpretatie van kapselinvasie.
588 Het betreft een folliculaire neoplasmie (rood) omgeven door een fibreus kapsel (groen).

589 A, B, F, G, I en J: (nog) geen kapselinvasie.

590 C, D, E, H: wel kapselinvasie [Ghossein, 2009]

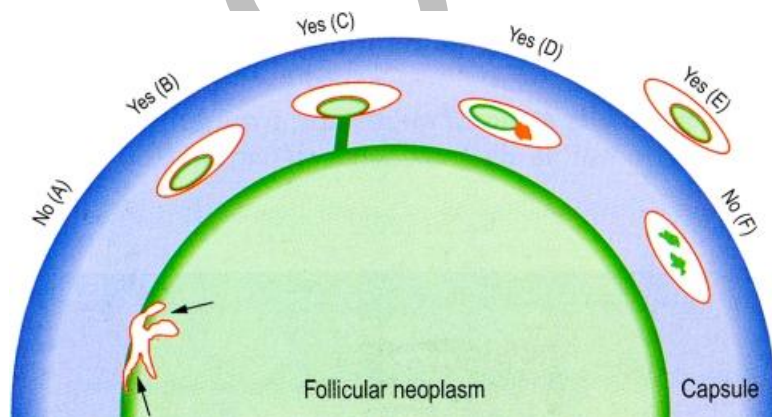


593 Vaatinvase: Onderstaand een schematische weergave voor de interpretatie van de aan- of
594 afwezigheid van vaatinvase.

595 Het betreft een folliculaire neoplasmie (groen) omgeven door een fibreus kapsel (blauw),
596 vaatwand/endotheel rood. In D betreft de rode dot een fibrinethrombus.

597 A, F: geen vaatinvase.

598 B, C, D, E: wel vaatinvase. [Ghossein, 2009]



602 Er is geen universeel geaccepteerde definitie van minimaal invasief en uitgebreid invasief folliculair
603 schildkliercarcinoom. Het is van belang aan te geven of er alleen sprake is van kapselinvasie of ook
604 van angio-invasie met daarbij de hoeveelheid betrokken vaten. Tumoren welke uitsluitend
605 kapselinvasie tonen hebben een minimaal risico op metastasering in tegenstelling tot tumoren met
606 angio-invasie, welke een hoger risico op metastasering hebben. Hierbij wordt het risico groter

609 naarmate het aantal betrokken vaten toeneemt. Angioinvasie in 4 of meer vaten geeft de slechtste
610 prognose [Ghossein, 2009, Royal College of Pathologists, 2010].
611 Daarom wordt aangeraden om het aantal vaten met angio-invasie apart te benoemen in de
612 minimumdataset.
613 Een tumor is uitgebreid invasief wanneer er sprake is van macroscopisch uitgebreide invasie of
614 uitgebreide microscopische invasie van schildklierparenchym, kapsel of buiten de tumor gelegen
615 vaten of extrathyreoidale weefsels. Minimaal invasieve tumoren met uitsluitend een hoge incidentie
616 van angio-invasie (>10) worden als zodanig benoemd en niet als uitgebreid invasief [Ghossein, 2009,
617 Collini, 2004, Royal College of Pathologists, 2010].
618
619 Nodi van folliculaire origine kleiner dan 3 cm dienen geheel te worden ingesloten om minimale kapsel-
620 en/of vaso-invasie goed te kwantificeren. Bij grotere nodi moeten tenminste 10 coupes van
621 nodus/kapsel-relatie worden ingesloten (RCP-richtlijn).
622
623 (Sub)typering van schildklier carcinoemen is van belang voor het onderverdelen van patiënten in laag-
624 en hoog-risicogroepen voor aanvullende behandeling, zoals in het hoofdstuk risicostratificatie wordt
625 besproken.

626 **Aanbeveling**

628 Er wordt geadviseerd voor verslaglegging van schildklierresecties gebruik te maken van een
629 standaardverslag/minimum dataset.

630
631 De volgende criteria dienen te worden vermeld:

- 632 - Aard ingreep (totale-, subtotale-, hemithyreoidectomie)
- 633 - Plaats tumor
- 634 - Tumortype WHO (subtyperen) [WHO DeLellis, 2004, Chetty, 2011]
- 635 - Grootste diameter tumor in mm. Diameter grootste nodus bij multifocaliteit.
- 636 - Kapsel invasie? Zo ja: minimaal/focaal of uitgebreid?
- 637 - Angio-invasie in kapselvaten? Zo ja, hoeveel vaten?
- 638 - Uitbreiding buiten de schildklier? Zo ja: minimaal of extensive.
- 639 - Resectieranden vrij?
- 640 - Tumor multifocaliteit (zie ook TNM, hoofdstuk 10)
- 641 - Belangrijke pathologie buiten het schildklier carcinoom (adenoom, hyperplasie, thyreoïditis)
- 642 - Aantal, aspect en lokalisatie van bijschildklier(en) indien aanwezig
- 643 - Aantal lymfeklieren en lymfeklier status (per level), indien van toepassing
- 644 - Indien metastase: afmeting van de grootste metastase en eventuele aanwezigheid van extranodale
645 uitbreiding.

646 **Literatuur**

647
648
649 Akshen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of
650 papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000 Apr 15;88(8):1902-8.

651
652 Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology Recommended reporting format for
653 thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000 Nov;114(5):684-6.

654
655 Chetty R. Follicular patterned lesions of the thyroid gland: a practical algorithmic approach. *J Clin*
656 *Pathol* 2011; 64: 737-741.

657
658 Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in
659 encapsulated non-Hürthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of
660 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. *Histopathology*
661 2004;44:35-39.

662
663 DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng. Pathology and genetics. Tumours of Endocrine Organs. World
664 health Organization of Tumours. IARC Press, Lyon, 2004. Pg. 50-133.

665
666 Ghossein R. Update to the College of American Pathologists Reporting on thyroid carcinomas. *Head*
667 *and Neck Pathol* 2009; 3: 86-93.

668

669 Isidro ML, Lugo G, Fidalgo O, Garcia-Arias S. Adequacy of pathology reports of specimens from
670 patiënten with differentiated thyroid cancer. *Endocr Pathol* 2012; 23: 215-220.
671
672 Kahn C, Simonella L, Sywak M, Boyages S, Ung O, O'Connell D. Postsurgical pathology reporting of
673 thyroid cancer in New South Wales, Australia. *Thyroid* 2012; 22(6): 604-610.
674
675 Mete O, Rotstein L, Asa SL. Controversies in thyroid pathology: thyroid capsule invasion and
676 extrathyreoidal extension. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 386-391.
677
678 Piccardo A, Arecco F, Puntoni M et al. Focus on high-risk DTC patiënten. High postoperative serum
679 thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free
680 survival and overall-survival. *Clin Nucl Med* 2013; 38: 18-24
681
682 Royal College of Pathologists. Standards and datasets for reporting cancer histopathology reports,
683 April 2010. G098, dataset for thyroid cancer histopathology reports. [www.rcpath.org]
684
685 Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated
686 thyroid cancer. *Laryngoscope* 2004; 114: 393-402.
687
688 Shaha AR. Treatment of thyroid cancer based on risk groups. *J Surg Oncol* 2006; 94: 683-691
689

690 3.3 Vriescoupe-onderzoek

691 **Uitgangsvraag: Wat is de rol van een peroperatieve vriescoupe bij patiënten met een**
692 **(verdenking op) schildkliercarcinoom.**

693 Inleiding

694 Bij de meeste schildkliernodi is een preoperatieve diagnose, benigne of maligne, middels FNAC
695 mogelijk, waarna al dan niet chirurgische behandeling volgt. Bij onzekere cytologie speelt tevens het
696 klinische en radiologisch onderzoek een rol in het bepalen van de verdere behandeling [Moon, 2009].
697 Indien de FNAC verdacht is voor papillair schildcarcinoom kan peroperatief vriescoupe worden
698 overwogen teneinde direct de chirurgische procedure aan te passen [Moon 2009, Miller 2007, Liu
699 2010]. Wanneer echter tevens het echobeeld verdacht is voor maligniteit, is vriescoupe onderzoek niet
700 zinvol en kan meteen worden overgegaan tot een totale thyreoïdectomie.
701 Goed gedifferentieerd folliculair schildkliercarcinoom en folliculair adenoom zijn cytologisch niet te
702 onderscheiden. Bij deze laesies kan invasie alleen worden aangetoond of uitgesloten door uitgebreid
703 onderzoek van de tumor/kapsel relatie op paraffine materiaal. In deze gevallen is vriescoupe
704 onderzoek derhalve niet gewenst [Lumachi 2009].
705
706

707 **Onderbouwing**

708 De meningen in de literatuur zijn nog steeds verdeeld over de diagnostische winst en kosten-baten
709 van peroperatief vriescoupe onderzoek bij schildkliernodi [Lumachi 2009, Peng 2006, Grannan 2011].
710 Sinds de vorige richtlijn zijn enkele retrospectieve studies toegevoegd aan de al bestaande literatuur
711 [Udelsman 2000, McHenry 1993].

- 712 • In een prospectieve studie van Udelsman naar de waarde van vriescoupe onderzoek bij folliculaire
713 laesies bleek vriescoupe-onderzoek niet informatief te zijn in 96,4% van de gevallen.
- 714 • In de literatuur is men het grotendeels eens over het niet verrichten van vriescoupe-onderzoek bij
715 folliculaire laesies. Lumachi onderzocht 210 patiënten met een schildklier nodus waarbij cytologie
716 een folliculaire neoplasie suggereerde. Aanvullend vriescoupe-onderzoek had geen effect op de
717 uiteindelijke operatieve procedure en heeft dus geen meerwaarde bij deze cytologische diagnose.
- 718 • Moon et al (2009) concluderen dat er wel een plaats is voor vriescoupe-onderzoek bij een
719 cytologische uitslag 'verdacht voor papillair schildkliercarcinoom', waarbij dan peroperatief de
720 chirurgische procedure kan worden uitgebreid van een hemi- naar een totale thyreoïdectomie. Zij
721 zien echter geen reden voor vriescoupe-onderzoek als het radiologische of peroperatieve beeld
722 ook verdacht is voor een maligniteit.
- 723 • Ook Haymart (2008) concludeert dat peroperatief vriescoupe-onderzoek een zinvol aanvullend
724 onderzoek is bij een cytologische uitslag 'verdacht voor papillair schildkliercarcinoom'. Zij
725 onderzochten retrospectief 102 patiënten met een cytologische diagnose 'papillair
726 schildkliercarcinoom' of 'verdacht voor papillair schildkliercarcinoom'. In het eerste geval bleek

- 727 vriescoupe onderzoek het beleid peroperatief niet te veranderen, terwijl in het tweede geval
728 vriescoupe onderzoek een bijdrage leverde aan uiteindelijk optimale chirurgie.
- 729 • In de studie van McHenry bleek het beleid tijdens de operatie na adequate FNAC slechts in 3%
730 van de gevallen te veranderen door vriescoupe-onderzoek. Verlenging van OK- en
731 anesthesietijden maken vriescoupe-onderzoek niet kosteneffectief.
 - 732 • In een meta-analyse van Peng (2006) wordt eveneens geconcludeerd dat er geen meerwaarde is
733 van vriescoupe onderzoek naast FNAC.
 - 734 • Antic (2013) onderzocht retrospectief 704 patiënten met een schildkliercarcinoom op de waarde
735 van vriescoupe-onderzoek naast cytologie. In 613 gevallen (87,1%) betrof het een papillair
736 schildkliercarcinoom, waarbij cytologie diagnostisch of verdacht was geweest in 39,9% van de
737 micropapillaire schildkliercarcinomen en in 75,8% van de papillaire schildkliercarcinomen.
738 Vriescoupe was diagnostisch in respectievelijk 52,3% en 76,6%. In geen van de gevallen werd als
739 gevolg van vriescoupe-onderzoek de chirurgische procedure gewijzigd. Zowel FNAC als
740 vriescoupe-onderzoek waren diagnostisch van meerwaarde bij folliculaire carcinomen. Zij
741 concluderen dat vriescoupe-onderzoek geen belangrijke rol hoort te hebben in de behandeling
742 van schildklierlaesies. Er is wel een rol in het beoordelen van lymfeklieren voor het al dan niet
743 aanwezig zijn van metastasen.

744

745 **Conclusies**

746 Het is aangetoond dat indien er pre-operatief een adequate FNAC procedure is verricht, het verrichten
747 van vriescoupes tijdens schildklierchirurgie in de meeste gevallen geen extra informatie oplevert om
748 de diagnose schildkliercarcinoom te bevestigen

749 Udelsman 2000, Lumachi 2009, Peng 2008

750

751 Uitsluitend bij een FNAC verdenking op papillair schildkliercarcinoom kan een vriescoupe meerwaarde
752 hebben in het direct operatief beleid.

753 Moon 2009, Haymart 2008

754

755 **Overwegingen**

756 Een adequate FNAC diagnose behoeft geen additioneel vriescoupe-onderzoek en een folliculair
757 schildkliercarcinoom kan niet worden vastgesteld op vriescoupe-onderzoek. Er is derhalve geen plaats
758 voor vriescoupe onderzoek bij primaire tumoren, tenzij de chirurg in overleg met de patholoog van
759 mening is dat dit in verband met de verdere besluitvorming noodzakelijk is. Vriescoupe-onderzoek bij
760 verdenking papillair schildkliercarcinoom op FNAC of onderzoek van peroperatief verdachte
761 lymfeklieren heeft wel additionele waarde [Antic, 2013].

762

763 **Aanbevelingen**

764 Er wordt geadviseerd geen peroperatief vriescoupe onderzoek te verrichten bij een schildkliertumor,
765 tenzij er bij FNAC verdenking is op een papillair schildkliercarcinoom of bij een peroperatief
766 aangetroffen verdachte lymfeklier.

767

768 **Aanvullende literatuur**

769

770 Antic T, Taxy JB. Thyroid frozen section. Supplementary or unnecessary? Am J Surg pathol 2013; 37:
771 282-286.

772

773 Haymart MR. The role of intraoperative frozen section if suspicious for papillary thyroid cancer.
774 Thyroid 2008; 18: 419-423.

775

776 Liu FH. Diagn Cytopathol 2010; 38: 801-805. Thyroid follicular neoplasm: analysis by fine needle
777 aspiration. Cytology, frozen section, and histopathology.

778

779 Lumachi, Anticancer research 2009; 29: 5255-5258. FNA cytology and frozen section examination in
780 patiënten with follicular lesions of the thyroid gland.

781

782 McHenry CR. Am J Surg 1993; 166: 353. Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section
783 examination on the management of thyroid cancer.

784

785 Miller MC. Thyroid 2007; 6: 557. Intraoperative pathologic examination: cost-effectiveness and clinical
value in patiënten with cytologic diagnosis of cellular follicular thyroid lesion.

786
787 Moon HJ. World J Surg 2009; 33: 950-957. The combined role of ultrasound and frozen section in
788 surgical management of thyroid nodules read as suspicious for papillary thyroid carcinoma on fine
789 needle aspiration biopsy: a retrospective study.

790
791 Peng Y. Diagn Cytopathol 2008; 36: 916-920. Meta-analysis. A meta-analysis of comparing fine-
792 needle aspiration and frozen section for evaluating thyroid nodules.

793 Udelsman R. Ann Surg 2000; 233: 716-722. Randomized prospective evaluation of frozen-section
794 analysis for follicular neoplasms of the thyroid.

795 796 **3.4 Moleculaire diagnostiek**

797
798 Uitgangsvraag: Wat is de rol van moleculaire diagnostiek bij patiënten met schildklierkarcinoom?

799 Inleiding

801 **Pathogene mutaties bij schildklierkarcinoom**

802
803 *BRAF*
804 Binnen de groepen van goed-gedifferentieerde schildklierkarcinomen is een deel van de pathogene
805 mutaties bekend en in grotere series beschreven. Meest bekend is de mutatie in het *BRAF*-gen in het
806 papillair schildklierkarcinoom, waarbij de mutatie vrijwel altijd gelegen is in de hotspot van codon 600.
807 [Govender, 2012] *BRAF*-mutaties zijn echter niet orgaanspecifiek, waarbij er in hetzelfde codon
808 mutaties voorkomen in onder andere melanocyttaire laesies, mantelcellymfoom en coloncarcinomen.
809 In de literatuur is een grote spreiding van het percentage mutaties in het papillair
810 schildklierkarcinoom., Bij gemiddeld 45% van de papillair schildklierkarcinomen wordt een *BRAF*-
811 mutatie gevonden. Hierbij is er een relatie tussen fenotype van het papillair schildklierkarcinoom en
812 het voorkomen van mutaties. Zo worden in de morfologisch klassieke en tall-cell variant van het
813 papillair schildklierkarcinoom tot 55-100% mutaties beschreven. Bij de folliculaire variant van het
814 papillair schildklierkarcinoom worden in circa 15% mutaties in het *BRAF*-gen aangetroffen. In de groep
815 slecht gedifferentieerde en zelfs anaplastische carcinomen komen ook *BRAF*-mutaties voor,
816 waarschijnlijk om het hier gaat om een primaire papillair schildklierkarcinoom met dedifferentiatie.

817
818 *RET/PTC*
819 De tweede meest voorkomende moleculaire afwijking is herschikking van *RET/PTC* bij het papillair
820 schildklierkarcinoom. Hierbij zijn er tot op heden 12 fusiepartners beschreven. Er is een relatie tussen
821 *RET/PTC*- herschikkingen en stralingsexpositie. Ook komt het vaker voor bij jongere patiënten.
822 Belangrijk is echter dat naast het papillair schildklierkarcinoom ook goedaardige afwijkingen (folliculair
823 adenoom, Hashimoto) deze herschikking kunnen hebben.

824
825 *PAX8/PPAR γ*
826 Herschikkingen van *PAX8/PPAR γ* zijn beschreven in folliculaire laesies, waarbij er een relatie is
827 tussen dit oncogene fusieproduct en folliculaire schildklierkarcinomen (30-40%). Het komt echter ook
828 voor in folliculaire adenomen (FA) (2-13%).

829
830 *RAS*
831 Binnen de *RAS*-familie (*HRAS*, *KRAS*, *NRAS*) zijn er meerdere mutaties beschreven in
832 schildkliertumoren, zo is er een mutatie in 10-20% van de papillair schildklierkarcinomen, in 40-50%
833 van de folliculaire schildklierkarcinomen en in 20-40% van de conventionele folliculaire adenomen.

834 835 **Onderbouwing**

836 Rol van moleculaire diagnostiek bij cytologisch onderzoek

837 Recente studies tonen enige waarde van moleculair onderzoek bij pre-operatieve cytologie. Deze
838 waarde is het grootst bij een cytologische uitslag in Bethesda-classificatie 3: atypie, verdacht voor
839 folliculaire laesie (zie ook hoofdstuk cytologie), waarmee ook de meeste onderzoeken zijn verricht.
840 Hierbij heeft in deze groep analyse van *BRAF* de meest toegevoegde waarde [Nikifirov 2011, Ferraz,
841 Rossi], gezien het uitsluitend voorkomen in het papillair schildklierkarcinoom. Echter de meeste
842 studies zijn verricht op een gecombineerde analyse *BRAF*, *RAS*, *RET-PTC* en *PAX8/PPAR*. In een
843 grote studie [Nikifirov 2009] werden in de categorie Bethesda 3 (AUS/FLUS) een sensitiviteit van 63%
844

845 en een specificiteit van 99% gevonden in 247 onderzochte cytologische preparaten. Eerdere studies
846 [Nikiforov 2009, Moses, 2010, Ohori, 2012, Cantara, 2010] hebben een vergelijkbare specificiteit
847 (tussen 95 en 100%) maar een grote spreiding in sensitiviteit (38%-85%).
848 Alexander [2012] beschrijft een moleculaire test (Afirma gene expression classifier) gebaseerd op
849 genexpressie. Deze test heeft een sensitiviteit van 92%, maar een matige specificiteit van 52%.
850 Slechts bij de categorie Bethesda 3 en 4 (AUS/FLUS, verdacht voor folliculaire neoplasie) lijkt deze
851 test een toegevoegde waarde te hebben. Een multicentrische studie [Alexander, 2013] bevestigt een
852 toegevoegde waarde van deze genexpressietest bij patiënten met een Bethesda 3-4 in het cytologisch
853 onderzoek. Echter, opgemerkt moet worden dat in deze groep de meeste correct geclassificeerde
854 afwijkingen een papillair schildkliercarcinoom als uiteindelijke histologische diagnose hadden, waarbij
855 er geen onderzoek is gedaan naar *BRAF*. Derhalve kan ook niet worden vergeleken of dit soort
856 genexpressie-onderzoek meer toegevoegde waarde heeft dan mutatie-analyse van *BRAF*.
857 Het gebruik van een monoclonaal antilichaam is beschreven, gericht tegen de V600E mutatie in
858 *BRAF*, echter gezien de beperkte literatuurvermelding is er nog geen gefundeerde uitspraak mogelijk
859 omtrent de toepasbaarheid van deze techniek [Bullock, 2012].

860

861 Rol van moleculaire diagnostiek bij histologisch onderzoek

862 Er is histologisch een sterke correlatie tussen tumortypen en het voorkomen van bepaalde mutaties.
863 Inherent hieraan is een histopathologische diagnose in veel gevallen even voorspellend als de
864 achterliggende moleculaire mutatie. Daarnaast zijn ook andere factoren zoals tumordiameter,
865 uitbreiding buiten de schildklier en metastasen sterk geassocieerd met het tumor gedrag [Silver,
866 2011]. Daarom lijkt moleculair onderzoek in histologie van beperkte waarde.

867

868 Rol van moleculair onderzoek bij prognose/ therapeutische relevantie

869 Er zijn deels conflicterende data betreffende de aanwezigheid van *BRAF*-mutaties en agressief
870 gedrag van het papillair schildkliercarcinoom [Gupta, 2012, Eloy, 2011] Hierbij is er ook een relatie te
871 leggen met morfologie, multifocaliteit en andere histologische parameters [Sobrinho-Simões, 2010].
872 Op cytologisch onderzoek lijkt er een correlatie te zijn tussen de specifieke V600E mutatie en *BRAF*
873 met een hogere kans op multifocaliteit en lymfekliermetastasen, en in contrast weinig metastasering in
874 tumoren met een mutatie in codon 601 [Ohori, 2012].

875

876 **Conclusies**

877 Het is aangetoond dat moleculair onderzoek een toegevoegde waarde heeft.
878 De meeste toegevoegde waarde is aanwezig in de cytologie-groep van Bethesda 3 (atypie/folliculaire
879 laesie van onzekere betekenis). Daarbij heeft aanvullend moleculair onderzoek naar de meest
880 voorkomende mutaties een aanvullende waarde (sensitiviteit 38-85%, specificiteit 95-100%).
881 Nikiforov 2009, Moses 2010, Ohori 2012, Cantara 2010

882

883 Het is aangetoond dat mutaties in *BRAF* specifiek zijn voor het papillair schildkliercarcinoom, andere
884 genmutaties kunnen ook voorkomen in benigne schildklierlaesies.
885 Nikifirov 2011, Ferraz 2011, Rossi 2012

886

887 Er is mogelijk een relatie tussen *BRAF* V600E en meer klinisch agressief gedrag, echter het is
888 aangetoond dat histomorfologische parameters (histologisch tumortype, diameter, multifocaliteit en
889 metastasen) het meest betrouwbaar zijn om agressieve tumortypen te definiëren.
890 Silver 2011, Sobrinho-Simões 2010

891

892 **Aanbeveling**

893 Er wordt geadviseerd om moleculair onderzoek beperkt en uitsluitend op indicatie (FNAC bij Bethesda
894 3 AUS/FLUS) uit te voeren.

895

896 **Literatuur**

897

898 Alexander E.K, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, Friedman L, Kloos RT,
899 LiVolsi VA, Mandel SJ, Raab SS, Rosai J, Steward DL, Walsh PS, Wilde JI, Zeiger MA, Lanman RB,
900 Haugen BR. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology NEJM
901 2012. 367;305-315

902

903 Alexander E.K., Schorr M, Klopper J, Kim C, Sipos J, Nabhan F, Parker C, Steward DL, Mandel SJ,
904 Haugen BR. Multicenter Clinical experience with the Afirma Gene expression classifier. J Clin
905 Endocrinol Metab. E-pub. DOI 10.1210
906
907 Bullock M, O'Neill C, Chou A, Clarkson A, Dodds T, Toon C, Sywak M, Sidhu SB, Delbridge LW,
908 Robinson BG, Learoyd DL, Capper D, von Deimling A, Clifton-Bligh RJ, Gill AJ. Utilization of a MAB
909 for *BRAF*(V600E) detection in papillary thyroid carcinoma. Endocr relat Caner 2012;19:779-784
910
911 Cantara S, Capezzone M, Capuano S, Busonero G, Toti P, Di Santo A, Caruso G, Carli AF, Brilli L,
912 Montanaro A, Pacini F. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from
913 thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. J Clin Endocrinol Metab 2010 ;3:1365-
914 1369
915
916 Eloy C, Santos J, Soares P, Sobrinho-Simões M. The preeminence of growth pattern and
917 invasiveness and the limited influence of *BRAF* and RAS mutations in the occurrence of papillary
918 thyroid carcinoma lymph node metastases. Virchows Arch 2011; 459:265-276
919
920 Ferraz C, Eszlinger M, Paschke, R. Current state and future perspective of molecular diagnosis of
921 fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2011; 7: 2016-2026
922
923 Govender D, Chatty R. Gene of the month: *BRAF*. J Clin Pathol 2012;11:986-988
924
925 Gupta S, Ajise O, Dultz L, Wang B, Nonaka D, Ogilvie J, Heller KS, Patel KN. Follicular variant of
926 papillary thyroid cancer: encapsulated, nonencapsulated, and diffuse: distinct biologic and clinical
927 entities. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2012; 138: 227-233
928
929 Moses W, Weng J, Sansano I, Peng M, Khanafshar E, Ljung BM, Duh QY, Clark OH, Kebebew E.
930 Molecular testing for somatic mutations improves the accuracy of thyroid fine-needle aspiration biopsy.
931 World J Surg 2010;11:2589-2594
932
933 Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, Fagin JA, Falciglia M,
934 Weber K, Nikiforova MN. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration
935 diagnosis of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2009;6:2092-2098
936
937 Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, Yip L, Seethala RR, Tublin ME,
938 Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN. Impact of mutational testing on the
939 diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective
940 analysis of 1056 samples. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3390-3397.
941
942 Ohori NP, Singhal R, Nikiforova MN, Yip L, Schoedel KE, Coyne C, McCoy KL, Lebeau SO, Hodak
943 SP, Carty SE, Nikiforov YE. *BRAF* mutation detection in indeterminate thyroid cytology specimens:
944 Underlying cytologic, molecular, and pathologic characteristics of papillary thyroid carcinoma. Cancer
945 cytopathol 2012 doi: 10.1002/cncy.21229. [Epub ahead of print]
946
947 Rossi ED, Martini M, Capodimonti S, Pio Lombardi C, Pontecorvi A, Vellone GV, Zalloni GF, Larocca
948 LM, Fadda G. *BRAF* (V600E) mutation analysis on liquid-based cytology-processed aspiration
949 biopsies predicts bilaterality and lymph node involvement in papillary thyroid microcarcinoma. Cancer
950 cytopathol 2012; doi: 10.1002/cncy.21258. [Epub ahead of print]
951
952 Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of thyroid
953 carcinoma Head Neck 2011; 33:1052-1059
954
955 Sobrinho-Simões M, Eloy C, Vinagre J, Soares P. Molecular pathology of thyroid tumors: diagnostic
956 and prognostic relevance. Int J Surg Pathol. 2010;18:209S-212S
957

958 **4. DIAGNOSTIEK**

959

960 **4.1 Palpabele schildkliernodus**

961

962 **4.1.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek**

963

964 Uitgangsvraag: Op welke manier dient diagnostiek van een palpabele schildkliernodus plaats te
965 vinden?

966

967 **Inleiding**

968 Er wordt bij lichamelijk onderzoek van een schildkliernodus gesproken als er sprake is van een
969 palpabele afwijking. Meestal is er dan sprake van een afwijking van 1,5 cm of groter. De solitaire of
970 enkelvoudige schildkliernodus is een klinische entiteit:

971 Onafhankelijk van de bevindingen bij aanvullend onderzoek (echo) zijn de bevindingen bij palpatie
972 bepalend of er sprake is van een enkelvoudige schildklierzwellung of een multinodulair struma.²³ Bij
973 vrouwen komen nodi frequenter voor dan bij mannen. Het lifetime risk om een palpabele nodus te
974 ontwikkelen is 5-10%. De huisarts zal bij een patiënt die zich presenteert met een zwelling die
975 waarschijnlijk uitgaat van de schildklier, daar deze meebeweegt met slikken, een TSH-bepaling doen
976 om informatie te verkrijgen over de schildklierfunctie. Aanvullend wordt in de praktijk ook vaak een
977 echografisch onderzoek van de hals verricht om er zeker van te zijn dat de zwelling werkelijk uitgaat
978 van de schildklier.

979

980 Kenmerken die meer voorkomen bij een maligniteit:

- 981 • een nieuwe nodus of een die duidelijk toeneemt in grootte;
- 982 • een nodus bij een familie anamnese voor schildkliercarcinoom of hiermee geassocieerde
983 aandoeningen;
- 984 • een nodus bij een patiënt met bestraling van de hals in de voorgeschiedenis;
- 985 • een nodus bij mensen < 20 jaar of > 60 jaar en speciaal bij mannen;
- 986 • onverklaarde heesheid en verandering van stem geassocieerd met een struma;
- 987 • cervicale lymfadenopathie (met name diep cervicaal of supraclaviculair);
- 988 • stridor (meestal een laat symptoom en deze patiënten moeten met spoed worden gezien).

989

990 **Onderbouwing**

991 Bepaalde bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek zijn geassocieerd met een verhoogde
992 kans op maligniteit.

993 De onderstaande tabel is een synthese van literatuur betreffende onderzoek naar de relatieve kans op
994 maligniteit bij een patiënt met een palpabele schildkliernodus(berekend door prof. dr J. Kievit).^{25 26 27 28}
995 29 30 31 32 33 34 35 36 37

996 LRpos (likelihood ratio van een positieve test) kan hier worden beschouwd als de mate waarin de
997 aanwezigheid van dit kenmerk de kans op maligniteit vergroot en de Odds ratio het onderscheidend
998 vermogen van een positieve en negatieve test.

999

kenmerk	sensitiviteit	Specificiteit	accuratesse	LRpos	odds ratio
fixatie	12,8%	98,5%	78,7%	8,3	9,4
lymfeklier	16,1%	97,9%	89,0%	7,8	9,1
heesheid	16,6%	92,8%	73,9%	2,3	2,6
leeftijd >60 jaar	25,5%	87,9%	85,0%	2,1	2,5
nodus >4 cm	40,3%	86,4%	68,2%	1,8	2,4
vast-hard	25,9%	85,9%	76,6%	1,8	2,1
Man	21,5%	88,5%	85,0%	1,9	2,1
snelle groei	10,7%	94,5%	75,4%	1,9	2,1
leeftijd <20 jaar	6,2%	95,7%	91,6%	1,4	1,5
solitaire nodus	83,1%	36,7%	26,6%	1,1	1,5

1000

1001 Een verhoogde kans op maligniteit is ook beschreven bij:

- 1002 • familiale belasting met schildkliercarcinoom
- 1003 • een voorgeschiedenis van ziekten geassocieerd met schildkliercarcinoom

- 1004 • bestraling van de hals in de anamnese, met name op jeugdige leeftijd.
- 1005
- 1006 Fixatie van een solide nodus aan de omgeving is het meest suggestief voor kanker (met een LRpos
- 1007 van 8,3 en een OR van 9,4), gevolgd door aanwezigheid van een pathologische lymfeklier (LRpos 7,8
- 1008 en OR 9,1) en heesheid (LRpos 2,3 en OR 2,6).
- 1009 Uit de literatuur komt naar voren dat heesheid een minder betrouwbaar criterium is dan veelal wordt
- 1010 gedacht. Het is niet alleen weinig sensitief (17%), maar komt daarnaast ook af en toe bij benigne
- 1011 aandoeningen voor (specificiteit 93%).^{28 30 36}
- 1012 In 14 van de meer zorgvuldige FNAC-series (rapportage over tenminste 3 diagnostische categorieën,
- 1013 toewijzing van alle patiënten aan een van deze categorieën), met in totaal 15.000 patiënten, varieerde
- 1014 de a priori kans op maligniteit van 3-35%, met een gemiddelde van 14%.^{26 27 29 30 38 39 40 41 42 43 44 45 46 46}
- 1015
- 1016 Uitgaande van operatie dan wel lange termijn follow-up als gouden standaard (en rekening houdend
- 1017 met verificatiebias bij benigne cytologie) is de aannemelijkheidverhouding voor kanker van
- 1018 verschillende FNAC-uitslagen:
- 1019

bij FNAC-uitslag 'maligne	Bethesda 5-6***	94 (8-1450)
bij FNAC-uitslag 'folliculaire proliferatie' **	Bethesda 3-4	1,4 (0,7-9,0)
bij FNAC-uitslag 'non-diagnostisch'	Bethesda 1	1,2 (0-1,3)
bij FNAC-uitslag 'benigne'	Bethesda 2	0,1 (0-0,3)

- 1020 ** folliculaire proliferatie valt onder de Bethesda-classificatie 3 en 4, zie hoofdstuk cytologie.
- 1021 *** maligne valt in de Bethesda uiteen in B5 (verdacht maligne) en B6 (maligne), zie hoofdstuk
- 1022 cytologie
- 1023

1024 **Conclusies**

1025 Er zijn klinische kenmerken van een schildkliernodus, met name fixatie aan de omgeving en

1026 pathologische lymfeklier(en), die de kans op kanker aanzienlijk doen toenemen.

1027 Niveau 2: B Belfiore²⁷ Hamming³⁰ Kumar³¹ Raber³³ Rios³⁴ Tuttle³⁷

1028

1029 Indien op grond van klinische kenmerken de kans op maligniteit hoog wordt geacht kan dit voldoende

1030 reden zijn om te opereren. FNAC kan dan worden gebruikt om nadere informatie over de aard van de

1031 afwijking te krijgen, in het algemeen niet voor het al dan niet stellen van de operatie-indicatie.

1032 Niveau 3: C Raber³³ Rios³⁴ Ravetto⁴⁵ Werga⁴⁷

1033

1034 **Overwegingen**

1035 Alhoewel de aanwezigheid van bepaalde bovengenoemde klinische kenmerken de kans op maligniteit

1036 vergroot en gebruikt zou kunnen worden in de beslissing verder onderzoek te doen, is het ontbreken

1037 van deze kenmerken geen garantie voor de diagnose benigne nodus. Naast de klinische kenmerken

1038 is FNAC, vaak nodig om het verdere beleid te bepalen. Multidisciplinair overleg is daarvoor gewenst.

1039

1040 Uitgaande van deze klinische en cytologische gegevens stijgt, afhankelijk van de a priori kans, de

1041 kans op aanwezigheid van schildkliercarcinoom in geval van:

1042

bij een a priori kans van	2,5%	10%
één klinisch alarm-sigitaal (LR 2.5)	6%	21%
cytologie 'folliculaire proliferatie' (LR 1.35)**	3,5%	13%
met beide	25%	58%
maligne cytologie (LR 65-300)	70%	90%
één alarm-sigitaal en maligne cytologie (LR 130)	77%	93%

- 1043 ** folliculaire proliferatie valt onder de Bethesda-classificatie 3 en 4, zie hoofdstuk cytologie
- 1044

1045 Allereerst blijkt dat de aanwezigheid van tenminste één klinisch alarmsigitaal de kans op

1046 schildkliercarcinoom in het algemeen nog meer doet toenemen dan een cytologie uitslag 'folliculaire

1047 proliferatie'. Aangezien er internationaal consensus bestaat dat folliculaire proliferatie een operatie-

1048 indicatie vormt (in dit geval Bethesda 4, zie hoofdstuk cytologie) dient hetzelfde te gelden voor de

1049 aanwezigheid van een of meer klinische alarmsignalen.

1050 Bij het besluit om in één keer een totale thyreoïdectomie (in plaats van een twee-staps procedure) te

1051 doen zijn het met name de factoren heesheid, lymfeklierpathologie en fixatie die een hoge positief

1052 voorspellende waarde hebben, zeker in combinatie met een verdachte cytologie.

1053 Voorts blijkt uit het bovenstaande dat er bij een directe totale thyreoïdectomie altijd een (al dan niet
1054 bescheiden kans) op overbehandeling blijft, die met name bij jonge mensen betekent dat zij veel jaren
1055 (onnodig) zonder schildklier door het leven zullen gaan. Om de kans daarop te minimaliseren wordt
1056 geadviseerd om een directe totale thyreoïdectomie alleen na overleg met de betrokken cytoloog uit te
1057 voeren. Dit onder voorwaarde dat de cytoloog van mening is dat over de uitslag 'maligne' geen twijfel
1058 bestaat. Aangezien ook bij een subtotaal thyreoïdectomie de patiënt na de operatie gesubstitueerd
1059 dient te worden, is de klinische impact van de totale thyreoïdectomie in dat geval veel minder groot en
1060 kan het besluit tot totale thyreoïdectomie in dergelijke gevallen laagdrempeliger genomen worden.
1061

1062 **Aanbeveling**

1063 De diagnostiek van een palpabele schildkliernodus vereist meerdere disciplines en multidisciplinair
1064 overleg en dient derhalve plaats te vinden in de tweede lijn.

1065 Er wordt geadviseerd om een directe totale thyreoïdectomie alleen na overleg met de betrokken
1066 cytoloog uit te voeren. Dit onder voorwaarde dat de cytoloog van mening is dat over de uitslag
1067 'maligne' geen twijfel bestaat.
1068

1069 **Literatuur**

1070 Abboud B, Allam S, Chacra LA, Ingea H, Tohme C, Farah P. Use of fine-needle aspiration cytology
1071 and frozen section in the management of nodular goiters. Head Neck 2003; 25(1):32-6.
1072

1073 Giles Y, Boztepe H, Terzioglu T, Tezelman S. The advantage of total thyroidectomy to avoid
1074 reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter. Arch Surg 2004;139(2):179-82.
1075

1076 Lasithiotakis K, Grisbolaki E, Koutsomanolis D, Venianaki M, Petrakis I, Vrachassotakis N, Chrysos E,
1077 Zoras O, Chalkiadakis G. Indications for surgery and significance of unrecognized cancer in endemic
1078 multinodular goiter. World J Surg 2012; 36: 1286-1292.
1079

1080 Solymosi T, Toth GL, Gal I, Sajgo C, Szabolcs I. Influence of iodine intake on the diagnostic power of
1081 fine-needle aspiration cytology of the thyroid gland. Thyroid 2002; 12(8):719-23.
1082

1083 **4.2 Laboratoriumonderzoek**

1084 Bij iedere patiënt met een schildkliernodus is het zinvol een TSH te bepalen. Bij een afwijkende TSH
1085 waarde wordt de patiënt verwezen naar de internist-endocrinoloog.
1086

1087 **Uitgangsvraag: Bij welke patiënten dienen calcitoninespiegels bepaald te worden?**

1088 **Inleiding**

1089 Medullair schildkliercarcinoom is een zeldzame aandoening en vertegenwoordigt ongeveer 4% van
1090 alle schildkliermaligniteiten. De prevalentie van medullair schildkliercarcinoom bij patiënten met een
1091 palpabel nodulaire schildklierziekte varieert tussen de 0.11-0.85%, met een gemiddelde van 0.26%
1092 [Verbeek 2013, Rieu 1995, Vierhapper 2005, Elisei 2004, Schneider 2012]. Indien medullair
1093 schildkliercarcinoom wordt gediagnosticeerd is de aandoening al vaak lymfogeen gemetastaseerd. In
1094 het geval van afstandsmetastasen is de prognose meestal slecht.
1095

1096 Bepaling van serum calcitonine kan worden gevolgd door een pentagastrinetest. Deze gecombineerde
1097 test is een sensitieve en specifieke marker voor de diagnose van medullair schildkliercarcinoom
1098 [Verbeek 2013]. Bij patiënten met een schildkliernodus is de calcitoninebepaling superieur ten opzichte
1099 van FNAC om de diagnose medullair schildkliercarcinoom te stellen. FNAC mist in 10 tot 30% van de
1100 gevallen de diagnose medullair schildkliercarcinoom [Bugalho 2005, Chang 2005, Papaparaskeva
1101 2000]. Bepaling van serum calcitonine zou kunnen leiden tot een vroegtijdige diagnostiek en therapie
1102 en mogelijk dus tot een verbetering van de prognose.⁴⁸ Gezien het feit dat FNAC niet alleen voor het
1103 vaststellen van medullair schildkliercarcinoom wordt toegepast maar ook voor andere maligniteiten zal
1104 de calcitonine test de cytologische punctie nooit kunnen vervangen. Omdat een medullair
1105 schildkliercarcinoom via een preoperatieve calcitoninebepaling beter is te herkennen, pleiten veel
1106 auteurs voor een routine calcitoninebepaling bij alle patiënten die schildkliernodi hebben of
1107 schildklierchirurgie ondergaan.^{48 50 51 52 54 55 56 57}
1108
1109
1110

1111 Dat pleidooi dient serieus genomen te worden en te worden afgewogen tegen de mogelijke
1112 nuancering om de calcitoninebepaling preoperatief te doen voor met name die patiënten bij wie geen
1113 duidelijke cytologische diagnose kan worden gesteld, bij wie anderszins verdenking rijst (bijvoorbeeld
1114 door diarree, of door een onbegrepen CEA-stijging) of bij wie er sprake is van een ernstig klinisch
1115 beeld.

1116
1117 Calcitonine kan als monomeer, dimeer of multimeer circuleren in de bloedbaan. Meetmethoden
1118 maken gebruik van monoclonale of polyclonale antistoffen die wisselend gevoelig zijn voor deze
1119 vormen. Er is geen duidelijke standaardisatie van calcitonine assays. In de literatuur bestaat geen
1120 overeenstemming over de grenswaarde van een verhoogd basaal serum calcitonine. Bij een
1121 grenswaarde van 10 pg/ml voor basaal calcitonine is de sensitiviteit bijna 100%, in combinatie met
1122 een specificiteit van ongeveer 97,5% [Verbeek 2013].

1123 **Literatuurbespreking**

1124 Bij routinescreening wordt bij 275 van iedere 10.000 patiënten een afwijkend calcitonine gevonden,
1125 waarvan 26 een MTC zouden hebben en derhalve 249 patiënten een fout-positieve test (referentie).
1126 Bij de patiënten met een normaal basaal calcitonine zou geen gemist MTC voorkomen. Gezien de
1127 lage prevalentie is de positief voorspellende waarde slechts 10%; van alle patiënten met een
1128 verhoogd calcitonine heeft maar 10% een medullair schildklier carcinoom.

1129 Een fout-positieve verhoging is beschreven bij met name benigne C-cel hyperplasie, gedifferentieerd
1130 schildklier carcinoom en bij niet-nodulaire schildklierziekte.⁵⁸ Daarnaast is een verhoogde calcitonine
1131 beschreven bij patiënten met nierfunctiestoornissen [Borchhard, 2006], en bij gebruik van
1132 protonpompremmers [Vitale, 2002]. Heterofiele antistoffen kunnen in 1,3% van de patiënten met
1133 schildkliernodi verhoogde calcitonines geven [Giovannella, 2011]. In geval van infecties met sterk
1134 verhoogde procalcitonine waarden kunnen met sommige methodes foutief verhoogde
1135 calcitoninewaarden worden gevonden [Uhrova, 2011]. Een stimulatietest met pentagastrine kan bij
1136 licht verhoogde basale waarden van het serum calcitonine de specificiteit van de test verhogen.
1137 Echter nog steeds bijna de helft van de patiënten met een positieve stimulatietest zal geen medullair
1138 schildklier carcinoom hebben. Daarnaast is pentagastrine in veel landen niet verkrijgbaar.
1139 Een ander punt van aandacht is de mogelijke detectie van klinisch irrelevante micro- medullair
1140 schildklier carcinoomen. Diverse studies laten zien dat de routine calcitoninebepaling het aandeel
1141 patiënten met een stadium 1 tumor aanzienlijk laat toenemen. Dit kan komen door de vroegere
1142 detectie van de tumoren. De leeftijd van de door routinematige calcitonine bepaling gedetecteerde
1143 patiënten met medullair schildklier carcinoom is echter niet lager dan van patiënten met medullair
1144 schildklier carcinoom die gedetecteerd zijn zonder routinetest. Mogelijk bestaat een gedeelte van de
1145 door de calcitoninetest opgespoorde patiënten met medullair schildklier carcinoom uit oudere patiënten
1146 waarbij het medullair schildklier carcinoom zich anders nooit gemanifesteerd zou hebben [Elisei 2004,
1147 Karga 2011, Valle 2011].

1148 In 2008 is een hypothetisch model geëvalueerd [Cheung 2008]. Hieruit bleek dat de routine
1149 calcitoninebepaling een vergelijkbare kosteneffectiviteit heeft als mammografie. De in dit model
1150 gebruikte waarden ten aanzien van prevalentie van medullair schildklier carcinoom zijn echter
1151 aanzienlijk hoger dan blijkt uit een systematische analyse van de literatuur. Gezien het feit dat de
1152 prevalentie een erg belangrijke parameter was voor de kosteneffectiviteit, lijkt in een populatie met
1153 een lage prevalentie de routinematige bepaling van calcitonine vooralsnog niet effectief.
1154

1155 **Conclusies**

1157 Calcitonine

1158 Het is aangetoond dat de diagnose medullair schildklier carcinoom regelmatig wordt gemist bij
1159 preoperatieve routinediagnostiek zoals FNAC, hetgeen kan leiden tot onderbehandeling en daarmee
1160 tot minder goede prognose.

1161 Niveau 1: A1 Pacini⁵⁰ Niccoli⁵² A2 Elisei⁴⁸

1162
1163 Het is aangetoond dat het bepalen van het serum calcitonine een sensitieve en specifieke test is voor
1164 de diagnose van medullair schildklier carcinoom, echter de positieve voorspellende waarde bij
1165 patiënten met een schildkliernodus is beperkt door de lage prevalentie van het medullair
1166 schildklier carcinoom.

1167 Niveau 1: A1 Niccoli⁵² Verbeek Pacini⁵⁰ A2 Elisei⁴⁸

1168 Niveau 2: Cheung 2008

1169 **Aanbevelingen**

1171
1172
1173
1174
1175
1176
1177
1178
1179
1180
1181
1182
1183
1184
1185
1186
1187
1188
1189
1190
1191
1192
1193
1194
1195
1196
1197
1198
1199
1200
1201
1202
1203
1204
1205
1206
1207
1208
1209
1210
1211
1212
1213
1214
1215
1216
1217
1218
1219
1220
1221
1222
1223
1224
1225
1226
1227
1228
1229

TSH

De werkgroep adviseert om bij iedere patiënt met een schildkliernodus een TSH te bepalen. Bij een afwijkende TSH-waarde is er sprake van een schildklierdysfunctie en dient deze door een internist-endocrinoloog geëvalueerd te worden.

Calcitonine

Het routinematig bepalen van een calcitoninespiegel bij patiënten met een solitaire schildkliernodus wordt niet aanbevolen gezien de lage positief voorspellende waarde en onvoldoende bewijs voor kosteneffectiviteit.

Indien er cytologisch verdenking is op een medullair schildkliercarcinoom moet laagdrempelig immunocytochemisch onderzoek naar calcitonine plaats te vinden op het FNA preparaat/ingeblokt materiaal naast een serum calcitoninebepaling.

Literatuur

Borchhardt KA, Heinzl H, Gessl A, Hörl WH, Kaserer K, Sunder-Plassmann G. Calcitonin concentrations in patients with chronic kidney disease and medullary thyroid carcinoma or c-cell hyperplasia. *Kidney Int.* 2006 Dec;70(11):2014-20. Epub 2006 Oct 18.

Giovanella L, Suriano S. Spurious hypercalcitoninemia and heterophilic antibodies in patients with thyroid nodules. *Head Neck.* 2011 Jan;33(1):95-7.

Uhrova J, Brodska H, Vanickova Z, Benakova H, Zima T. Procalcitonin interference in an immunometric calcitonin assay. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011 Apr;71(2):157-62. Epub 2011 Jan 19.

Verbeek HHG, de Groot JWB, Sluiter WJ, Muller Kobold AC, Plukker JTM, Links TP. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in patients with thyroid nodules (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 10.* Art. No.: CD010159. DOI: 10.1002/14651858.CD010159.

Vitale G, Ciccarelli A, Caraglia M, Galderisi M, Rossi R, Del Prete S, Abbruzzese A, Lupoli G. Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs pentagastrin. *Clin Chem.* 2002 Sep;48(9):1505-10.

4.2.1 Beeldvorming

Scintigrafie (met ¹³¹I, ¹²³I-, Tc-99m-pertechnetaat, F-18-FDG)

Uitgangsvraag: Wat is de rol van scintigrafie en FDG-PET/CT bij de diagnostiek van patiënten met een palpabele nodus?

Inleiding

Met scintigrafie kan bij patiënten met een palpabele zwelling in de schildklier worden nagegaan of (en zo ja hoeveel) er stapeling is van een bepaald radiofarmacon in deze zwelling.

Onderbouwing

Er is zeer weinig literatuur beschikbaar aangaande de diagnostische accuratesse van het gebruik van isotopen voor primaire diagnostiek van een palpabele nodus in de schildklier. Wanneer de weinige studies met relevante informatie worden geaggregeerd, levert dat een sensitiviteit op van 83%, bij een specificiteit van 36%.^{59 60 61 62} Vertaald naar likelihood ratio's betekent dat, dat een koude nodus de kans op kanker (nauwelijks) doet toenemen (LRpos 1.3), en dat een warme nodus de kans op kanker ongeveer halveert (LRneg 0.48). De resulterende Odds Ratio van 2.7 geeft aan dat een schildklierscan in het algemeen te weinig discriminerend is in de diagnostiek van de palpabele schildklier nodus met klinische verdenking op schildkliercarcinoom om therapeutische beslissingen mee te onderbouwen.

1230 Voor een subgroep van patiënten met 'indeterminate' FNAC (Bethesda 3/4) zijn er een aantal studies
1231 gedaan naar de diagnostische waarde van FDG-PET(/CT). Een gedegen meta-analyse uit 2011
1232 [Vriens 2011] analyseerde de resultaten van 225 patiënten uit 6 studies, waarbij patiënten zowel
1233 patiënten met een 'indeterminate FNAC' als een (bij herhaling) niet conclusieve FNAC werden
1234 geïnccludeerd (respectievelijk Bethesda 3/4, bij herhaling Bethesda 1) , met een gepoolde prevalentie
1235 van schildkliercarcinoom van 26%. De gepoolde resultaten tonen een sensitiviteit van 95% en een
1236 negatief voorspellende waarde van 96%. Als alleen laesies >15mm werden bekeken (vanwege de
1237 beperkte resolutie van de gebruikte PET-scanners), waren sensitiviteit en negatief voorspellende
1238 waarde zelfs 100%. De gepoolde specificiteit was 48% en positief voorspellende waarde 60% hetgeen
1239 wordt veroorzaakt doordat adenomen ook verhoogde FDG-stapeling kunnen vertonen. Gezien de
1240 hoge negatief voorspellende waarde zou FDG PET/CT kunnen worden gebruikt om een subgroep te
1241 identificeren die geen maligniteit heeft om zodoende een diagnostische hemithyreoidectomie
1242 achterwege te laten.
1243 In 2012 is nog een aanvullende studie [Deandreis 2012] gepubliceerd waarin 55 schildklier nodi
1244 werden geanalyseerd met een cytologische diagnose 'indeterminate follicular lesion' (Bethesda 3/4).
1245 Deze studie rapporteerde een sensitiviteit van 77% als zowel de 10 (histologische)
1246 schildklier carcinoomen werden geanalyseerd, als de relatief grote groep van 12 histologische 12
1247 'tumours of unknown malignant potential (TUMP)'. Van de 10 carcinoomen waren er 8 (sensitiviteit
1248 80%) geïdentificeerd met FDG PET/CT. Van de 2 fout-negatieven was er 1 met 10 mm te klein voor
1249 detectie.
1250 In 2013 is nog een meta-analyse gepubliceerd die ook de studie uit 2012 in de analyse betrok, maar
1251 die minder gedetailleerd naar de individuele patiënten heeft gekeken dan de meta-analyse uit 2011,
1252 en die bij de studie uit 2012 ook de 'tumours of unknown malignant potential' bij de carcinoomen had
1253 ingedeeld. Deze meta-analyse includeerde 267 patiënten uit 7 studies, en vond een gepoolde
1254 schildklier carcinoomprevalentie van 26%. De gepoolde resultaten toonden een sensitiviteit van 89%
1255 en een negatief voorspellende waarde van 93% [Wang 2013].

1256 **Conclusie Scintigrafie**

1258 Het is aannemelijk dat scintigrafie met ¹³¹I, ¹²³I en Tc-99m-pertechneaat in het algemeen te weinig
1259 discriminerend is om te worden gebruikt bij therapeutische beslissingen aangaande de verdenking op
1260 schildklier carcinoom

1261 Niveau 2: Kountakis⁶¹ Raber³³

1263 Er zijn aanwijzingen dat een schildklier carcinoom onwaarschijnlijk is bij patiënten met een
1264 schildkliernodus >15mm met indeterminate FNAC (Bethesda 3/4) en een negatieve FDG-PET/CT
1265 Niveau 4: Mening van de werkgroep

1267 **Overweging bij scintigrafie**

1268 Indeterminate FNAC (Bethesda3/4)

1270 Het is aannemelijk dat bij patiënten met een nodus >15mm met indeterminate FNAC (Bethesda3/4)
1271 een negatieve FDG-PET/CT een schildklier carcinoom uitsluit. Dit zou dan kunnen worden gebruikt om
1272 bij dergelijke patiënten een diagnostische hemithyreoidectomie achterwege worden gelaten door eerst
1273 een FDG-PET/CT te maken en alleen de patiënten met een positieve scan te opereren. Van de
1274 mensen die een positieve FDG-PET/CT hebben en wel worden geopereerd heeft nog steeds naar
1275 schatting de helft geen maligniteit. Echter in de meta-analyse uit 2011 had gepooled zo'n 38% van de
1276 patiënten een negatieve PET-scan en die zouden dan niet worden geopereerd. Hiermee zouden de
1277 kosten van de operatie en eventuele complicaties van de operatie worden voorkomen. Er zijn echter
1278 geen publicaties over de kosteneffectiviteit van deze benadering. Daarnaast is er onzekerheid in de
1279 exacte percentages vanwege de relatief kleine onderzochte populaties en de variabele definitie van
1280 "indeterminate cytologie" en vanwege de toegenomen gevoeligheid van de nieuwere generatie
1281 PET/CT scanners. Als een patiënt liever niet geopereerd wil worden kan deze optie worden
1282 overwogen.

1283 **Aanbevelingen**

1284 Scintigrafie

1285 Er wordt geadviseerd om scintigrafie met ¹³¹I, ¹²³I of Tc-99m-pertechneaat niet te gebruiken voor de
1286 primaire diagnostiek van de palpabele nodus van de schildklier.

- 1290 Echografie bij een palpabele zwelling
- 1291 Uitgangsvraag: Bij welke echografische kenmerken van een palpabele nodus zonder klinisch voor
- 1292 maligniteit verdachte kenmerken kan een cytologische punctie verantwoord achterwege blijven?
- 1293
- 1294 *Inleiding*
- 1295 Met echografie kan bij patiënten met een palpabele zwelling in de hals worden nagegaan of deze
- 1296 zwelling inderdaad uitgaat van de schildklier dan wel veroorzaakt wordt door andere afwijkingen zoals
- 1297 een vergrote lymfeklier, een lipoom, een mediale of laterale halscyste, of een andere afwijking. Met
- 1298 echografie kunnen ook morfologische karakteristieken worden vastgesteld die wijzen in de richting van
- 1299 een maligne dan wel een benigne nodus. Tevens kan de aan- of afwezigheid van pathologische
- 1300 halslymfeklieren worden vastgesteld.
- 1301
- 1302 Van alle patiënten die zich presenteren met een palpabele nodus in de schildklier bij de huisarts wordt
- 1303 de kans op maligniteit geschat op maximaal 5%. Om de grote groep van mensen met een benigne
- 1304 nodus zo veel mogelijk chirurgie te besparen met een daarbij (acceptabele) kleine kans op toch een
- 1305 maligniteit wordt reeds vele jaren gebruik gemaakt van fijne naald aspiratie cytologie (FNAC). Omdat
- 1306 enerzijds een cytologische punctie toch een invasief onderzoek is en anderzijds dit onderzoek zijn
- 1307 beperkingen heeft, zoals een niet diagnostische uitslag in 8-20% van de gevallen en een niet
- 1308 onderscheidend vermogen tussen maligne en benigne folliculaire proliferaties in ongeveer 12-31%
- 1309 van de gevallen, is in de laatste jaren onderzoek verricht naar de rol van de echografie als
- 1310 diagnosticum bij de nodus van de schildklier. De echografie biedt niet alleen de mogelijkheid om de
- 1311 nodus te beschrijven maar deze ook gericht te punteren om zo de gegevens van de echo-kenmerken
- 1312 te correleren met die van de cytologie.
- 1313
- 1314 Echografische kenmerken
- 1315 De volgende echografische kenmerken zijn beschreven.
- 1316 • Compositie (solide, cysteus, gemengd solide >50%, gemengd solide < 50%)⁷⁵⁻⁷⁹
- 1317 • Echogeniciteit (hyperechogeen, isoechogeen, hypoechogeen, anechogeen)^{64 65 66}
- 1318 • Begrenzing (goed omschreven, microlobulair, irregular/gespiculeerd)^{66 67}
- 1319 • Vorm (wider than tall, taller than wide: de voorachterwaartse diameter is groter dan de dwarse
- 1320 diameter)⁷⁶⁻⁷⁹
- 1321 • Vascularisatie met CFD (afwezig, centraal, perifeer)^{69 72 73 74}
- 1322 • Calcificaties (microcalcificaties, macrocalcificaties, egg-shell, geen)⁶⁸
- 1323 • Halo (aanwezig, afwezig)^{64 65 69 70 71}
- 1324 • Elastografische parameters
- 1325
- 1326 Sommige studies voegen verschillende categorieën binnen 1 kenmerk samen tot 1 categorie. Er zijn
- 1327 pogingen gedaan, om in navolging van de classificatie bij mammatumoren een gecombineerde score
- 1328 te maken waarin verschillende kenmerken worden gebruikt om de schildklier nodus te beoordelen
- 1329 (TIRADS) [Horvath, 2009]. De waarde hiervan is nog niet bepaald.
- 1330
- 1331 Interobserver variabiliteit
- 1332 Meerdere studies rapporteren de interobserver variabiliteit in het vaststellen van de karakteristieken
- 1333 van een nodus (75-79). In de meeste studies naar interobserver variabiliteit worden geselecteerde
- 1334 echografische beelden getoond aan meerdere observers. Niet alle kenmerken kunnen met dezelfde
- 1335 reproduceerbaarheid worden vastgesteld. De interobserver variabiliteit van compositie is goed (kappa
- 1336 range 0,59-0,91)(75-79), van echogeniciteit is redelijk (kappa value range 0.34-0.57) (ref 75 79), van
- 1337 begrenzing is matig (kappa value range 0,13-0,51) (75-79), van vorm is redelijk (kappa value range
- 1338 0.42-0.61) (76-79), vascularisatie met CFD is redelijk (kappa value range 0.46-0.75) (75,77), van
- 1339 calcificaties is redelijk (kappa value range 0,48-0,91)(75-79).
- 1340
- 1341 Zie ook bijlage 1 Diagnostiek
- 1342
- 1343 Uitgangsvraag: Wat is de rol van de echografie in de initiële diagnostiek van de schildklier nodus
- 1344 (kenmerken / grootte / cytologische punctie / follow-up en de eisen die gesteld moeten worden aan de
- 1345 beschrijving van de echografische kenmerken / echoapparatuur en echografist)?
- 1346 (Evidence Based)
- 1347
- 1348 *Onderbouwing*

1349 In de literatuur worden echografische kenmerken vooral beoordeeld op de fractie positieve uitslagen
1350 bij een maligne nodus (sensitiviteit), de fractie waarin het echografische kenmerk afwezig is bij een
1351 benigne nodus (specificiteit). Voor de bovenstaande vraagstelling is men echter vooral op zoek naar in
1352 hoeverre de afwezigheid van een kenmerk of een combinatie van kenmerken de kans op maligniteit
1353 verkleint tot een klinisch acceptabel risico (bijna nul).

1354 Hiervoor kan men het beste gebruik maken van de Likelihood-ratio van een negatieve test-uitslag
1355 (LRneg): de verhouding tussen de kans op het ontbreken van het echografische kenmerk bij maligne
1356 nodi (fout-negatieve fractie = $1 - \text{terecht-positieve fractie}$) en de kans op het ontbreken van dit
1357 kenmerk bij benigne nodi (de terecht negatieve fractie). Anders gezegd: $1 - \text{sensitiviteit/specificiteit}$.
1358 Des te kleiner dit getal des te beter is de test in staat een afwijking uit te sluiten. Met behulp van de
1359 LRneg kan men bij elke bestaande voorafkans berekenen wat de achterafkans is na het onderzoek. In
1360 de overige overwegingen wordt dit voor de hieronder beschreven studies verder uitgewerkt.
1361 Omgekeerd zijn er ook kenmerken die door hun aanwezigheid de kans op maligniteit groter maken, en
1362 zo de indicatie tot verder handelen (operatie) sterker maken. Dat wordt weergegeven door de
1363 Likelihood-ratio van een positieve test-uitslag (LRpos). Dat is de verhouding tussen de kans op
1364 aanwezigheid van het echografische kenmerk bij maligne nodi (terecht-positieve fractie) en de kans
1365 op de aanwezigheid van dit kenmerk bij benigne nodi ($1 - \text{de terecht-negatieve fractie}$). Anders
1366 gezegd: $\text{sensitiviteit} / (1 - \text{specificiteit})$.

1367
1368 Drie diagnostische studies onderzochten de diagnostische accuratesse van echografie bij patiënten
1369 met een palpabele nodus.

- 1370 • Popli includeerde 203 patiënten met 240 palpabele schildkliernodi van minstens 1 cm diameter
1371 [Popli 2012]. Echogelege FNAC werd als referentiestandaard gebruikt. De radiologen waren niet
1372 op de hoogte van de cytologie uitslag. De resultaten werden enkel gerapporteerd op het niveau
1373 van de nodi en niet van de patiënt. De sensitiviteit van de kenmerken onscherpe begrenzing
1374 (84%), microcalcificaties (86%) en (predominante) solide samenstelling (89%) was matig. De
1375 specificiteit van microcalcificaties was goed (97%) en van onscherpe begrenzing (89%) matig.
1376 Andere kenmerken zoals halo, echogeniciteit en 'taller than wide' hadden een slechte sensitiviteit
1377 en specificiteit.
- 1378 • In een retrospectieve studie combineerde Lin vier echografische kenmerken voor de diagnose van
1379 maligniteit [Lin 2009]. Ze includeerden 317 patiënten met een palpabele schildkliernodus die allen
1380 chirurgie ondergingen. Een nodus werd als maligne beschouwd indien minstens één van de
1381 volgende kenmerken aanwezig was: solide samenstelling, hypo-echogeniciteit, microcalcificaties,
1382 onscherpe begrenzing. De sensitiviteit was slechts 52% en de specificiteit 94%. Slechts 217
1383 patiënten ondergingen FNAC en de relatie tussen echobevindingen en FNAC werd niet
1384 beschreven. Aangezien slechts chirurgisch behandelde patiënten geïnccludeerd werden, mag een
1385 belangrijke selectiebias verondersteld worden. De chirurgie werd echter niet beïnvloed door het
1386 resultaat van de echo of FNAC en bij alle patiënten is histologie als gouden standaard gebruikt.
1387 Het percentage maligniteit in deze studie (21%) is wel hoger dan in ongeselecteerde populaties
1388 die verwezen worden met een palpabele nodus.
- 1389 • In een derde retrospectieve studie includeerde Polyzos 796 patiënten met een palpabele
1390 schildkliernodus die een echografie en een FNAC ondergingen [Polyzos 2009]. Niet alle patiënten
1391 werden in de analyses opgenomen, maar waarom is niet duidelijk. Blindering werd niet
1392 gerapporteerd. De bestudeerde echografische kenmerken solitaire nodus (57%), solide
1393 samenstelling (58%) en diameter minstens 4,5 cm (15%), hadden een lage sensitiviteit.
1394 Echografische kenmerken zoals hypo-echogeniciteit, halo, micro-calcificaties en vascularisatie
1395 werden helaas niet beschreven.

1396
1397 Zes andere diagnostische studies onderzochten de diagnostische accuratesse van echografie bij
1398 patiënten met een nodus groter dan 1 cm (maar zonder vermelding van de klinische beoordeling (wel
1399 of niet palpabele nodus).

- 1400 • Alexander includeerde retrospectief 747 patiënten met minstens 1 solide schildkliernodus die voor
1401 evaluatie verwezen werden [Alexander 2004]. Echogelege FNAC of histopathologie van het
1402 resectiepreparaat werden als referentiestandaard gebruikt. Blindering werd niet gerapporteerd. De
1403 aanwezigheid van een solitaire nodus had een lage sensitiviteit (46%) en specificiteit (70%). Vorm
1404 van de nodus bleek goed te correleren met kans op maligniteit : bij de nodi met een ronde vorm
1405 (ratio lengte-breedte $1 - 1,49$) was 18% maligne, terwijl bij een ratio > 2 de kans op maligniteit 5%
1406 was. Sensitiviteit van ronde vorm was echter slechts 50% en specificiteit 67%.
- 1407 • In een prospectieve studie includeerde Asteria 67 patiënten die verwezen werden voor evaluatie
1408 van één of meerdere schildkliernodi van minstens 1 cm [Asteria 2008]. Echogelege FNAC of

- 1409 histopathologie van het resectiepreparaat werden als referentiestandaard gebruikt. De
 1410 echografische beelden werden blind beoordeeld. De resultaten werden enkel gerapporteerd op
 1411 het niveau van de nodi. De sensitiviteit respectievelijk specificiteit was bij afwezige halo (100%,
 1412 14%), onscherpe begrenzing (76%, 78%), microcalcificaties (59%, 84%) en hypo-echogeniciteit
 1413 (65%, 81%).
- 1414 • Friedrich-Rust evalueerde vergelijkbare kenmerken in een populatie van 50 patiënten met koude
 1415 nodi van minstens 1 cm [Friedrich-Rust 2010]. Ook hier werden echogelegeide FNAC of
 1416 histopathologie van het resectiepreparaat als referentiestandaard gebruikt en werden de
 1417 resultaten enkel gerapporteerd op het niveau van de nodi. De echografische beelden werden
 1418 geblindeerd voor de uitkomst beoordeeld. De sensitiviteit respectievelijk specificiteit waren als
 1419 volgt : onscherpe begrenzing (57%, 85%), microcalcificaties (43%, 76%) , hypo-echogeniciteit
 1420 (43%, 59%), en afwezige halo (57%, 39%). De auteurs evalueerden ook het nut van contrast-
 1421 versterkte echografie (collor-doppler flow). Een vasculariteitspatroon 3-4 (hoge centrale flow) had
 1422 een sensitiviteit van 71% bij een specificiteit van 46%.
 - 1423 • Kwak includeerde retrospectief 1638 patiënten met een nodus van minstens 1 cm [Kwak 2011].
 1424 Echogelegeide FNAC of histopathologie van het resectiepreparaat werden als referentiestandaard
 1425 gebruikt. Blinding werd niet gerapporteerd. De resultaten werden enkel gerapporteerd op het
 1426 niveau van de nodi. Sensitiviteit respectievelijk specificiteit van de volgende kenmerken werd
 1427 gevonden : solide samenstelling (93%, 42%), hypo-echogeniciteit (85%, 62%), onscherpe
 1428 begrenzing (75%, 91%) en microcalcificaties (40%, 96%).
 - 1429 • In een andere studie includeerde dezelfde onderzoeksgroep retrospectief 661 patiënten met een
 1430 nodus van minstens 3 cm [Yoon 2011]. Ook hier werden echogelegeide FNAC (en follow-up
 1431 echografie) of histopathologie van het resectiepreparaat als referentiestandaard gebruikt en
 1432 werden de resultaten enkel gerapporteerd op het niveau van de nodi. De echografische beelden
 1433 werden blind beoordeeld. In deze populatie was de sensitiviteit respectievelijk specificiteit van de
 1434 volgende echografische kenmerken : hypo-echogeniciteit : 76%,70%, solide samenstelling:
 1435 12%,96%, microcalcificatie: 19%, 99% en onscherpe begrenzing: 15%, 100%.
 - 1436 • Tamsel evalueerde prospectief de diagnostische accuratesse van power Doppler echografie bij
 1437 134 patiënten met een schildkliernodus van minstens 1 cm [Tamsel 2007]. Echogelegeide FNAC of
 1438 histopathologie van het resectiepreparaat werden als referentiestandaard gebruikt. Zowel de
 1439 echografische beelden als de referentiestandaard werden geblindeerd beoordeeld. De resultaten
 1440 werden enkel gerapporteerd op het niveau van de nodi. Intra-nodulaire vasculariteit had een
 1441 sensitiviteit van 100% maar specificiteit van slechts 11%.
 - 1442 • Zowel Asteria als Friedrich-Rust evalueerden ook de diagnostische accuratesse van elastografie
 1443 [Asteria 2008, Friedrich-Rust 2010]. Een elasticiteitscore van 3-4 had in beide studies een matige
 1444 tot goede sensitiviteit (86-94%) en een matige specificiteit (81-87%)

1446 Beeldvorming voor locally advanced maligniteit

1448 *Onderbouwing*

1449 Er is weinig literatuur die de preoperatieve herkenning van extrathyreoidale groei beschrijft. Kwak
 1450 beschrijft contact met of doorbraak van het kapsel op echografie als criterium voor extranodale
 1451 uitbreiding. De sensitiviteit en positieve predictieve waarde van meer dan 25% contact van de omtrek
 1452 van de nodus met het kapsel waren 81% en 63% [Kwak 2008].

1453 Er is geen literatuur die aantoont dat CT of MRI een verbeterde preoperatieve herkenning geeft
 1454 extrathyreoidale groei in vergelijking met echografie. De enkele publicaties die daarover geschreven
 1455 zijn (ook in het kader van primair lymfoom van de schildklier) rapporteren over CT en/of MRI
 1456 [Takashima, 1995, Seo 2010, Choi 2009]. Dat betekent dat een dergelijke herkenning beperkt blijft tot
 1457 die patiënten bij wie CT of MRI is gedaan, hetgeen in een minderheid van de patiënten het geval zal
 1458 zijn omdat CT/MRI niet behoort tot de standaard-workup voor een operatie voor schildklier carcinoom)
 1459 Daaruit volgt dat er andere, bijvoorbeeld klinische, redenen moeten zijn om te besluiten tot stadiëring
 1460 middels CT of MRI, al dan niet voorafgegaan door echografie, waarmee dan ook extrathyreoïdale
 1461 groei kan worden beoordeeld. Dergelijke klinische aanwijzingen zouden kunnen zijn: grootte en fixatie
 1462 van de tumor, klachten aangaande moeilijk slikken of ademen, of klinische aanwijzingen voor
 1463 metastasering.

1465 **Conclusies echografie**

1466 Het is aannemelijk dat een solide samenstelling op echografie een matige en zeer variabele
 1467 sensitiviteit heeft (12-93%) en een lage tot goede, maar wisselende specificiteit voor de diagnose
 1468 maligniteit (42-96%).

1469 Niveau 2: B Kwak 2011, Popli 2012, Polyzos 2009, Yoon 2011

1470

1471 Het is aannemelijk dat de volgende echografische kenmerken een slechte sensitiviteit (<80%) hebben
1472 voor de diagnose van maligniteit bij patiënten met een schildkliernodus die palpabel en/of groter dan 1
1473 cm is: onscherpe begrenzing, microcalcificaties, afwezige of dikke onregelmatige halo, (uitgesproken)
1474 hypo-echogeniciteit, 'taller-than-wide' vorm.

1475 Niveau 2: B Asteria 2008, Friedrich-Rust 2010, Kwak 2011, Popli 2012, Yoon 2011

1476

1477 Het is aannemelijk dat een combinatie van één of meerdere van de volgende echografische
1478 kenmerken een slechte sensitiviteit (<80%) heeft voor de diagnose van maligniteit bij patiënten met
1479 een schildkliernodus die palpabel en/of groter dan 1 cm is: solide samenstelling, hypo-echogeniciteit,
1480 microcalcificaties, onscherpe begrenzing.

1481 Niveau 2: B Asteria 2008, Lin 2009

1482

1483 Het is aannemelijk dat een elasticiteitsscore van 3-4 op elastografie een matige tot goede sensitiviteit
1484 (85-95%) heeft voor de diagnose van maligniteit bij patiënten met een schildkliernodus die palpabel
1485 en/of groter dan 1 cm is.

1486 Niveau 2: B Asteria 2008, Friedrich-Rust 2010

1487

1488 Het is aannemelijk dat intra-nodulaire vasculariteit op color doppler flow echografie een sterk
1489 wisselende sensitiviteit (81-100%) en specificiteit (11-94%) heeft voor de diagnose van maligniteit bij
1490 patiënten met een schildkliernodus die palpabel en/of groter dan 1 cm is.

1491 Niveau 2: B Asteria 2008, Friedrich-Rust 2010, Tamsel 2007

1492

1493 **Overwegingen echografie**

1494

1495 Een probleem bij de interpretatie van de waarde van zowel echografie als van de cytologie is dat in de
1496 onderzoeken geen gouden standaard wordt gebruikt. Geen enkel onderzoek beschrijft prospectief de
1497 bevindingen waarbij alle patiënten, ongeacht het resultaat van het onderzoek een operatie ondergaan
1498 waarbij histologisch bewijs voor de aan- of afwezigheid van maligniteit wordt verkregen. Altijd treedt er
1499 selectie op, vaak juist gebaseerd op de uitslag van de index test: echografie of cytologie. Wel zijn er
1500 vergelijkende prospectieve en retrospectieve onderzoeken bij geselecteerde patiënten die toch
1501 geopereerd zijn. Ook worden verschillende populaties onderzocht, waardoor de prevalentie van
1502 maligniteit in de verschillende onderzoeken varieert van 5 tot 50%.

1503 Verschillende morfologische echografische criteria die zijn beschreven kunnen helpen in de
1504 differentiatie tussen een benigne en maligne nodus. Een simpele of ongecompliceerde cyste, d.w.z.
1505 een dunwandige cyste zonder solide partijen is vrijwel zeker benigne.

1506

1507 Echografische kenmerken, die de kans op maligniteit **kleiner** maken zijn:

1508 • ongecompliceerde cyste (zelden maligne), en

1509 • iso- of hyperechogeniciteit

1510 beide met een LRneg van ongeveer 0.35 (hetgeen betekent dat het de kans op maligniteit naar
1511 ongeveer 1/3 van de pre-test kans wordt verlaagd).

1512 Ook minder waarschijnlijk (maar minder uitgesproken, zodat de kans naar ongeveer 1/3 van de pre-
1513 test kans wordt verlaagd) wordt een maligniteit door:

1514 • goede afgrensbaarheid,

1515 • geen vascularisatie bij CDF,

1516 • ontbreken van microcalcificaties en

1517 • een halo rond nodus.

1518

1519 Echografische kenmerken, die de kans op maligniteit **groter** maken, zijn:

1520 • irregulaire begrenzing (LRpos van ongeveer 30)

1521 • aanwezigheid van microcalcificaties (LRpos ongeveer 15)

1522 en verder (met LRpos tussen 2 en 5)

1523 • een voornamelijk intra-nodulair vasculair patroon bij CDF, en

1524 • hypo-echogeniciteit.

1525

1526 Bij de literatuurbeschrijving zijn niet alleen studies meegenomen die uitgaan van palpabele nodi maar
1527 ook studies waarin expliciet nodi beschreven worden die groter zijn dan 1 cm. Hiertoe is besloten

1528 omdat de literatuur anders veel te beperkt zou zijn en omdat er van uit gegaan mag worden dat nodi
 1529 van groter dan 1 cm in principe palpabel zouden moeten zijn.
 1530 De beschreven studies zijn verricht in centra met belangstelling voor echografie van de schildklier. De
 1531 interobserver variatie van beschrijvingen van nodi van de schildklier blijkt in de literatuur wisselend
 1532 groot te zijn. In hoeverre de resultaten van de genoemde studies ook behaald worden in de dagelijks
 1533 praktijk van elk ziekenhuis is niet bekend.
 1534

1535 Richtlijnen elders opgesteld zijn tot nu toe terughoudend voor wat betreft de waarde van de
 1536 echografie. De Amerikaanse Richtlijnen Schildkliercarcinoom, opgesteld door de ATA en de Britse,
 1537 opgesteld door de British Thyroid Association kennen een centrale rol toe aan FNAC in de evaluatie
 1538 van schildkliernodi. Echografische criteria voor FNAC worden alleen toegepast indien het gaat om niet
 1539 niet-palpabele nodi.
 1540

1541 Consequenties voor de kliniek

1542 In de onderstaande tabel is uit de hierboven genoemde literatuur met behulp van de LRneg
 1543 uitgerekend wat het effect is van een echografische bevinding op de kans op maligniteit bij een
 1544 prevalentie variërend van 3-10% in een nodus.
 1545 Verschillende echo-kenmerken verlagen de kans op maligniteit bij een prevalentie van 3% naar 1-2%,
 1546 bij 5% naar 2-3% en bij 10% naar 4-7%. Hoewel de echografie in staat is om een nauwkeuriger
 1547 inschatting te maken van de kans op maligniteit is het discriminerend vermogen toch niet voldoende
 1548 om af te kunnen zien van FNAC.
 1549

Criterium	N(total)	N(cases)	Algebraïsch		summary ROC-curve Analysis				
			Se	Sp	Se	Sp	LR pos	LR neg	OR
1 Irregular margins	2698	417	0.373	0.971	0.380	0.988	32.3	0.63	51.4
2 Microcalcification	2698	417	0.400	0.965	0.404	0.973	15.2	0.61	24.8
3 Solidity	3034	433	0.753	0.528	0.794	0.557	1.8	0.37	4.8
4 No Halo	379	68	0.765	0.502	0.722	0.474	1.4	0.59	2.3
5 Hypoechoogenicity	2698	417	0.794	0.669	0.774	0.652	2.2	0.35	6.4
6 Shape	2612	400	0.450	0.943	0.429	0.900	4.3	0.63	6.8
7 Solitarity	1305	153	0.497	0.691	0.000	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	
8 Various	1993	290	0.523	0.844	0.554	0.894	5.2	0.50	10.5

met Mantel-Haenszel Odds Ratio		
Se	Sp	OR(MH-OR)
0.498	0.691	1.612

Twoe data-sets. Dan werkt sROC-curve Analysis niet. Wel Mantel Haenszel Odds Ratios

Bij pre-test kans van 0.03			
is de post-test kans:	met s-ROC-curve		met MH-OR
	pZ/Test-pos	pZ/Test-neg	
Irregular margins	0.499	0.019	
Microcalcification	0.320	0.019	
Solidity	0.052	0.011	
No Halo	0.041	0.018	
Hypoechoogenicity	0.064	0.011	
Shape	0.117	0.019	
Solitarity	#VALUE!	#VALUE!	0.047 0.022
Various	0.139	0.015	

1550 Via de volgende linken vindt u tabellen waarin de verschillende kenmerken zijn beschreven zoals die
 1551 uit de literatuur zijn gehaald:
 1552

- 1553 • [meta-geen halo](#)
- 1554 • [meta-hypoechoogeniciteit](#)
- 1555 • [meta-irregulaire begrenzing](#)
- 1556 • [meta-microcalcificaties](#)
- 1557 • [meta-solide](#)
- 1558 • [meta-solitair](#)
- 1559 • [meta-vorm](#)

1561 **Aanbevelingen**

1562 Er wordt geadviseerd om in de diagnostiek van de palpabele nodus van de schildklier geen gebruik te
 1563 maken van echografische kenmerken van de nodus om te besluiten om wel of niet een FNAC te doen,
 1564 met uitzondering van de simpele (ongecompliceerde) cyste. De werkgroep adviseert FNAC te
 1565 verrichten bij een palpabele nodus, bij voorkeur echogeleid. Het heeft de voorkeur om in het
 1566 echoverslag echografische kenmerken te beschrijven.

1567 **Referenties**

- 1570 64 - Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for
1571 recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. AJR Am J
1572 Roentgenol 2002 Mar+ADs-178(3):687-91.
1573
1574 65 -Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA.
1575 Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? J Endocrinol Invest 2002
1576 Jan+ADs-25(1):39-43.
1577
1578 66 Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy
1579 in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. J Clin
1580 Endocrinol Metab 2002 May+ADs-87(5):1941-6.
1581
1582 67 - Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of
1583 gray-scale and power doppler US. Radiology 2005 May+ADs-235(2):604-13.
1584
1585 68 - Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, et al.
1586 Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. J Clin
1587 Ultrasound 2000 Sep+ADs-28(7):347-52.
1588
1589 69 - Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional
1590 ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules.
1591 Eur J Endocrinol 1998 Jan+ADs-138(1):41-6.
1592
1593 70 - Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, ce-Zigman Z, ic-Brkljacic D, Drinkovic I. Ultrasonic evaluation
1594 of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. J Clin Ultrasound 1994
1595 Feb+ADs-22(2):71-6.
1596
1597 71 - Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by
1598 sonographic criteria: the need for biopsy. J Ultrasound Med 2004 Nov+ADs-23(11):1455-64.
1599
1600 72 - Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid
1601 in the prediction of malignancy of thyroid nodules? J Ultrasound Med 2003 Feb+ADs-22(2):127-31.
1602
1603 73 - Fukunari N, Nagahama M, Sugino K, Mimura T, Ito K, Ito K. Clinical evaluation of color Doppler
1604 imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular lesions. World J Surg 2004 Dec+ADs-
1605 28(12):1261-5.
1606
1607 74 Chammas MC, Gerhard R, de O, I, Widman A, de BN, Durazzo M, et al. Thyroid nodules:
1608 evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. Otolaryngol Head Neck Surg 2005
1609 Jun+ADs-132(6):874-82.
1610
1611 **Aanvullende literatuur**
1612
1613 Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. AJR Am J
1614 Roentgenol. 2010 Sep;195(3):W240-4. doi: 10.2214/AJR.09.3965. Thyroid nodule shape and
1615 prediction of malignancy. Thyroid. 2004;14(11):953-8.
1616
1617 Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, et al. US-elastography in
1618 the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. Thyroid. 2008;18(5):523-31.
1619
1620 Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. AJR Am J Roentgenol. 2009 Sep;193(3):871-
1621 8. doi: 10.2214/AJR.09.2386.
1622
1623 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini
1624 F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Thyroid Association management guidelines
1625 for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA)
1626 Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2009
1627 Nov;19(11):1167-214.
1628

1629 Deandreis D, Al Ghuzlan A, Auperin A, Vielh P, Caillou B, Chami L, Lumbroso J, Travagli JP, Hartl D,
1630 Baudin E, Schlumberger M, Leboulleux S. Is (18)F-fluorodeoxyglucose-PET/CT useful for the
1631 presurgical characterization of thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration cytology?
1632 *Thyroid* 2012; 22(2): 165-72.
1633
1634 Deandreis D, Al Ghuzlan A, Auperin A, Vielh P, Caillou B, Chami L, Lumbroso J, Travagli JP, Hartl D,
1635 Baudin E, Schlumberger M, Leboulleux S. Is (18)F-fluorodeoxyglucose-PET/CT useful for the
1636 presurgical characterization of thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration cytology?
1637 *Thyroid* 2012; 22(2): 165-72.
1638
1639 Friedrich-Rust M, Sperber A, Holzer K, Diener J, Grunwald F, Badenhop K, et al. Real-time
1640 elastography and contrast-enhanced ultrasound for the assessment of thyroid nodules. *Exp Clin*
1641 *Endocrinol Diabetes*. 2010;118(9):602-9.
1642
1643 Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. An ultrasonogram
1644 reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management.
1645 *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1748-51. doi: 10.1210/jc.2008-1724.
1646
1647 Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data
1648 system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*.
1649 2011;260(3):892-9.
1650
1651 Kwak JY, Kim EK, Youk JH, Kim MJ, Son EJ, Choi SH, Oh KK. Extrathyroid extension of well-
1652 differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US. *Thyroid*. 2008 Jun;18(6):609-14. doi:
1653 10.1089/thy.2007.0345.
1654
1655 Lin J-H, Chiang F-Y, Lee K-W, Ho K-Y, Kuo W-R. The role of neck ultrasonography in thyroid cancer.
1656 *Am J Otolaryngol*. 2009;30(5):324-6. Locally advanced thyroid cancer: can CT help in prediction of
1657 extrathyroidal invasion to adjacent structures?
1658
1659 Moon et al. Benign and Malignant Thyroid Nodules: US Differentiation—Multicenter Retrospective
1660 Study. *Radiology* 2008 247 762-770.
1661
1662 Park. Interobserver variability and diagnostic performance in US assessment of thyroid nodule
1663 according to size. *Ultraschall* 2012 Dec;33(7):E186-90.
1664
1665 Park. Observer variability in the sonographic evaluation of thyroid nodule. *J Clin Ultrasound*. 2010
1666 Jul;38(6):287-93.
1667
1668 Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Goulis DG, Benos A, Flaris N, et al. The use of demographic,
1669 ultrasonographic and scintigraphic data in the diagnostic approach of thyroid nodules. *Exp Clin*
1670 *Endocrinol Diabetes*. 2009;117(4):159-64.
1671
1672 Popli MB, Rastogi A, Bhalla PJS, Solanki Y. Utility of gray-scale ultrasound to differentiate benign from
1673 malignant thyroid nodules. *Indian J. Radiol. Imaging*. 2012;22(1):63-8.
1674
1675 Seo YL, Yoon DY, Lim KJ, Cha JH, Yun EJ, Choi CS, Bae SH. Seon Hyeong Choi, Eun-Kyung Kim,
1676 Jin Young Kwak, Min Jung Kim, and Eun Ju Son. Interobserver and Intraobserver Variations in
1677 Ultrasound Assessment of Thyroid Nodules. *Thyroid*. February 2010, 20(2): 167-172.
1678 doi:10.1089/thy.2008.0354.
1679
1680 Takashima S, Nomura N, Noguchi Y, Matsuzuka F, Inoue T Primary thyroid lymphoma: evaluation
1681 with US, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 1995 Mar-Apr;19(2):282-8.
1682
1683 Tamsel S, Demirpolat G, Erdogan M, Nart D, Karadeniz M, Uluer H, et al. Power Doppler US patterns
1684 of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules. *Clin*
1685 *Radiol*. 2007;62(3):245-51.
1686
1687 Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. The role of [18F]-
1688 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-

1689 needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. Cancer 2011; 117(20):
1690 4582-94.

1691
1692 Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. The role of [18F]-
1693 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-
1694 needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. Cancer 2011; 117(20):
1695 4582-94.

1696
1697 Wang N, Zhai H, Lu Y. Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for the
1698 thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration biopsy? a meta-analysis of the literature. J
1699 Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 42: 38.

1700
1701 Wang N, Zhai H, Lu Y. Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for the
1702 thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration biopsy? a meta-analysis of the literature. J
1703 Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 42: 38.

1704
1705 Wienke et al. Sonographic Features of Benign Thyroid Nodules Interobserver Reliability and Overlap
1706 With Malignancy. J Ultrasound Med 2003 22 1027-1031.

1707
1708 Yoon JH, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim E-K. The diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-
1709 needle aspiration biopsy and the sonographic differences between benign and malignant thyroid
1710 nodules 3[THIN SPACE]cm or larger. Thyroid. 2011;21(9):993-1000.

1711

1712 **4.3 De niet palpabele schildkliernodus**

1713
1714 Uitgangsvraag: Bij welke karakteristieken op beeldvorming is FNAC nodig bij patiënten die een bij
1715 toeval ontdekte nodus hebben op 1) echografie 2) CT scan, 3) MRI, 4) FDG-PET (CT)?

1716

1717 **Inleiding**

1718 Een bij toeval gevonden afwijking in de schildklier die gevonden wordt bij beeldvormend onderzoek
1719 wordt een schildklier incidentaloom genoemd. Het gaat hierbij om afwijkingen die geen symptomen
1720 geven, en waarbij de beeldvorming is verricht op indicaties die los staan van de schildklier pathologie.
1721 Gezien de hoge prevalentie van schildkliernodus in de bevolking kan een hoge prevalentie van
1722 incidentalomen op beeldvormend onderzoek worden verwacht. Echografie is de meest sensitieve
1723 techniek voor het aantonen van schildkliernodi. De meeste incidentalomen zullen worden gezien met
1724 echografie, met een afnemende prevalentie op CT, MRI en FDG PET/CT.

1725 Voor de beantwoording van de vraag hoe te handelen bij incidentalomen is een evidenced based
1726 review uitgevoerd waarbij alle studies over incidentalomen in de schildklier systematisch werden
1727 beoordeeld volgens voorafgestelde criteria (zie bijlage).

1728

1729 Bij incidentalomen in de schildklier dient het volgende te worden overwogen.

- 1730
- 1731 • Sommige schildkliercarcinomen zijn niet klinisch relevant omdat zij een zodanig indolent beloop
1732 hebben dat zij geen consequenties hebben voor overleving en de kwaliteit van leven van de
1733 patiënt. Het is mogelijk dat dit ook geldt voor (een deel van) de schildkliercarcinomen die
1734 gevonden worden bij de analyse van incidentalomen in de schildklier. Er is echter geen
1735 systematisch onderzoek gedaan naar het natuurlijk beloop van incidentalomen in de schildklier.
 - 1736 • Er is op dit moment geen bewijs dat routinematige analyse van bij toeval gevonden nodi
1737 gezondheidswinst oplevert.
 - 1738 • Er is ook nog geen bewijs dat vroege detectie van of screening op schildkliercarcinoom
1739 gezondheidswinst oplevert.

1739 Het doel van de evidenced based review is het vaststellen van de prevalentie van schildkliercarcinoom
1740 in de populatie van patiënten met een incidentaloom in de schildklier, opgesplitst voor de verschillende
1741 modaliteiten (echo, CT, MRI en FDG-PET(/CT)), en onderzoeken of op basis van kenmerken van de
1742 nodus op beeldvorming een subgroep geïdentificeerd kan worden die 1) in omvang beperkt is en 2)
1743 een hoge kans heeft op de aanwezigheid van schildkliercarcinoom. De likelihood-ratio van een
1744 positieve test-uitslag (LRpos) zou dus groot moeten zijn.

1745

1746 **Onderbouwing Echografie**

1747 Drie diagnostische studies evalueerden de diagnostische accuratesse van echografische kenmerken
 1748 voor de diagnose van maligniteit van een bij toeval ontdekte schildkliernodus.
 1749 In een retrospectieve studie includeerde Kang 198 patiënten verwezen met een niet-palpabele bij
 1750 toeval ontdekte schildkliernodus van minder dan 1,5 cm [Kang 2004]. Echografie werd uitgevoerd bij
 1751 179 patiënten. De meeste patiënten ondergingen FNAC als referentietest, een minderheid onderging
 1752 verificatie met follow-up echografie, waarbij een nodus met onveranderd volume na 2 opeenvolgende
 1753 onderzoeken als goedaardig beschouwd werd. Blindering werd niet gerapporteerd. Een goede
 1754 sensitiviteit werd gevonden voor solide structuur en hypo-echogeniciteit (98% beiden). Beide
 1755 kenmerken hadden een lage PPV (30% en 27%, respectievelijk). Slechte afgrensbaarheid,
 1756 onregelmatige grens en calcificatie hadden telkens een lage sensitiviteit (30%, 0% en 53%,
 1757 respectievelijk) en een lage PPV (68%). Op basis van deze 5 kenmerken werd ook een score van 0
 1758 tot 11 toegekend. Met 3/11 als afkappunt werden een matige sensitiviteit (74%) en specificiteit (89%)
 1759 verkregen, en een goede PPV (92%). De prevalentie van maligniteit bedroeg 28,8%.
 1760 Nam-Goong includeerde retrospectief 267 patiënten met een niet-palpabele schildkliernodus (0.2-1.5
 1761 cm) ontdekt met eerstelijns echografie [Nam-Goong 2004]. Als referentietest werd FNAC gebruikt.
 1762 Blindering werd niet gerapporteerd. De resultaten werden gerapporteerd op laesie niveau (317
 1763 nodules), waarbij 101 inadequate cytologie resultaten werden uitgesloten. Enkel voor solide structuur
 1764 werd een goede sensitiviteit (91%) en NPV (93%) gevonden, terwijl de PPV laag was (26%). Slechte
 1765 afgrensbaarheid, hypo-echogeniciteit en punctiforme calcificaties hadden een lage sensitiviteit (48%,
 1766 53% en 36%, respectievelijk) en een lage PPV (31%, 27% en 39%, respectievelijk). Bij een
 1767 combinatie van 2 van deze kenmerken werd enkel een goede specificiteit gevonden voor solide
 1768 structuur + punctiforme calcificaties (92%) en voor hypo-echogeniciteit + punctiforme calcificaties
 1769 (97%). Geen enkele combinatie had echter een goede sensitiviteit (20-64%) of PPV (35-60%). Een
 1770 combinatie van solide structuur + hypo-echogeniciteit + punctiforme calcificatie had een sensitiviteit en
 1771 specificiteit van 20% en 98%, respectievelijk, en een PPV van 75%. De prevalentie van maligniteit
 1772 bedroeg 16,4%.
 1773 Bartolotta includeerde 233 patiënten met een bij toeval ontdekte schildkliernodus (0.2-4.1 cm) op
 1774 echografie [Bartolotta 2006]. Als referentietest werd FNAC gebruikt voor de nodules met verdachte
 1775 kenmerken: punctiforme microcalcifications, hypoechogeniciteit, irregulaire of microlobulaire grens,
 1776 taller-than-wide, intranodular flow of groter dan 1 cm. Nodules zonder verdachte kenmerken werden
 1777 echografisch opgevolgd. Geen enkele patiënt bleek een maligne nodus te hebben.

1778 **Onderbouwing Computed Tomography en Magnetische resonantie Imaging**

1779 Er zijn 2 studies die de prevalentie van incidentalomen in de schildklier op CT rapporteren. Yoon
 1780 rapporteerde een prevalentie van 17%. Nguyen rapporteerde een prevalentie van incidentalomen \geq 5
 1781 mm van 18%. De gerapporteerde prevalentie van schildklier maligniteit in CT incidentalomen is 9.4%
 1782 in de studie van Yoon en 11.3% in de studie van Shetty. Beide studies komen niet door de evidence
 1783 based analyse. Shetty selecteerde patiënten die na de CT een echografie hadden ondergaan
 1784 waardoor een selectie bias optreedt. Tevens vond maar bij 91 van de 230 patiënten verificatie plaats.
 1785 Yoon had verificatie in 108 van de 123 patiënten. Er is 1 studie die de prevalentie van incidentalomen
 1786 in de schildklier op MRI rapporteert. Choi rapporteerde een prevalentie van 5%. Verificatie vond
 1787 slechts plaats in 26 van de 90 patiënten.

1788 **Onderbouwing FDG-PET(/CT)**

1789 Drie diagnostische studies verrichtten systematisch nadere diagnostiek in FDG-PET(/CT) schildklier
 1790 incidentalomen, gedefinieerd als focaal verhoogde FDG-stapeling in de schildklier bij een FDG-
 1791 PET(/CT)-scan gemaakt voor een andere indicatie dan verdenking op een schildklierziekte.
 1792 Kim vond in een retrospectieve analyse van 11623 FDG-PET/CT scans voor evaluatie van
 1793 maligniteiten anders dan schildklier carcinoom 159 scans (1%) met focaal verhoogde activiteit in de
 1794 schildklier [Kim BH 2010]. De meeste van deze patiënten met een schildklier incidentaloom
 1795 ondergingen FNAC als referentiestandaard, een minderheid onderging hoge-resolutie echografie.
 1796 Blindering werd niet gerapporteerd. De prevalentie van maligniteit bedroeg 23,2%. Er kon geen
 1797 adequate afkapwaarde worden gedefinieerd in SUVmax of SUVmean of relatief t.o.v. de lever, om
 1798 binnen de FDG-PET schildklier incidentalomen een verdere selectie te maken tussen benigne en
 1799 maligne laesies.
 1800 In een andere retrospectieve studie includeerde Kim 50 patiënten met een incidentaloom op FDG-
 1801 PET/CT [Kim SJ 2011]. Twee patiënten ondergingen chirurgie als referentietest, de andere patiënten
 1802 ondergingen FNAC. De beeldvorming werd blind beoordeeld. De prevalentie van maligniteit bedroeg
 1803 18%. Doel van deze studie was om te analyseren of de verandering in SUV tussen 60 en 120 minuten
 1804 post-injectie beter kon differentiëren tussen benigne en maligne schildklierlaesies dan de gewone
 1805
 1806

1807 SUVmax. Geen van de op SUV gebaseerde methoden/afkappunten bleek echter voldoende te kunnen
1808 differentiëren tussen benigne en maligne schildklierlaesies. Wanneer 2,9 als afkapwaarde gebruikt
1809 werd voor de SUVmax 60 minuten post-injectie bedroeg de sensitiviteit slechts 56% en de PPV 25%.
1810 Wanneer echter 3,1 als afkapwaarde gebruikt werd 120 minuten post-injectie, werd een goede
1811 sensitiviteit (89%) en NPV (95%) bereikt. De PPV bleef echter laag (26%). De oppervlakte onder de
1812 ROC curve bedroeg 0,652. Andere criteria, zoals de visuele graad of de percentuele toename in SUV
1813 tussen vroege en late beelden, hadden een slechtere diagnostische accuratesse.
1814 Pagano includeerde retrospectief 52 patiënten met een incidentaloom op FDG-PET/CT (gedefinieerd
1815 als zowel focale als diffuse uptake in de schildklier) [Pagano 2011]. Alle patiënten ondergingen
1816 echogelegeide FNAC als referentiestandaard. Blindering werd niet gerapporteerd. Wanneer 5,0 als
1817 afkapwaarde gebruikt werd voor de SUVmax bedroeg de sensitiviteit 87% en de PPV 50%. Focale
1818 FDG-opname had een sensitiviteit van 93% en een PPV van 39%. De prevalentie van maligniteit
1819 bedroeg 29% (6% bij diffuse uptake, 39% bij focale uptake).

1820
1821

Conclusies echografie

1822 Het is aannemelijk dat een solide structuur als individueel kenmerk op echografie een sensitiviteit van
1823 91-98% en een negatief voorspellende waarde van 93-97% heeft voor maligniteit van een bij toeval
1824 ontdekte schildkliernodus.

1825 Niveau 2: B Kang 2004, Nam-Goong 2004

1826

1827 Over de sensitiviteit van hypo-echogeniciteit voor de diagnose van maligniteit van een bij toeval
1828 ontdekte schildkliernodus spreken de studies elkaar tegen.

1829 Niveau 2: B Kang 2004, Nam-Goong 2004

1830

1831 Het is aannemelijk dat calcificatie en slechte afgrensbareid als individueel kenmerk op echografie
1832 een lage sensitiviteit en positief voorspellende waarde (<70%) hebben voor maligniteit van een bij
1833 toeval ontdekte schildkliernodus.

1834 Niveau 2: B Kang 2004, Nam-Goong 2004

1835

Conclusies FDG-PET(CT)

1837 Een FDG-PET(/CT) incidentaloom (gedefinieerd als een focus met verhoogde FDG-stapeling in de
1838 schildklier) betreft in 18-29% een schildkliermaligniteit.

1839 Niveau 2: B Kim 2010, Kim 2011, Pagano 2011

1840

1841 Bij FDG-PET(/CT) schildklier incidentalomen kan met behulp van de SUV (mean/max/verandering
1842 tussen 60 en 120 minuten) onvoldoende worden gedifferentieerd tussen benigne en maligne
1843 schildklierlaesies

1844 Niveau 2: B Kim BH 2010, Kim SJ 2011, Pagano 2011

1845

Overwegingen echografie

1847 De prevalentie van schildkliercarcinoom in deze drie studies varieert van 0%-28.8%. In twee studies
1848 werd een prevalentie gevonden die veel hoger is dan de prevalentie van schildkliercarcinoom in
1849 patiënten met een palpabele nodus [Kang 2004, Nam-Goong 2004]. Dit betekent dat er een
1850 selectiebias is opgetreden in deze studies. Er kan dan ook weinig waarde worden gehecht aan de
1851 gerapporteerde PPVs van deze kenmerken en kunnen deze kenmerken ook niet gebruikt worden voor
1852 de selectie van patiënten die nadere diagnostiek moeten ondergaan.

1853 De hoge incidentie (tot 50%) van met echografie aantoonbare focale schildklierafwijkingen tegen het
1854 licht van de lage incidentie van klinisch schildkliercarcinoom en de goede prognose van papillair
1855 schildkliercarcinoom in het algemeen, en occult papillair schildkliercarcinoom in het bijzonder, maken
1856 dat grote terughoudendheid is geboden ten aanzien van verdere diagnostiek en therapie van deze
1857 toevulsbevindingen. Er is geen bewijs dat punctie en chirurgische interventie bij deze bij toeval
1858 gevonden niet-palpabele schildklierlaesies gezondheidswinst oplevert.

1859

Overwegingen FDG-PET(-CT)

1861 Het is niet bekend of in de drie geanalyseerde studies m.n. de klinisch relevante schildkliercarcinomen
1862 worden gevonden met FDG-PET/CT, of dat ook de klinisch minder relevante schildkliercarcinomen
1863 worden gevonden. Wel is uit andere studies bekend dat schildkliercarcinomen naarmate ze zich
1864 agressiever gedragen en dedifferentiëren (m.n. de natriumjodide-symporter niet meer tot expressie
1865 brengen) meer FDG gaan stapelen en dus gemakkelijker worden opgespoord met FDG-PET/CT
1866 [Grabellus 2012]. Ook hebben schildkliercarcinoomrecidieven/metastasen die FDG stapelen een

1867 slechtere prognose dan schildkliercarcinoom recidieven/metastasen die geen FDG stapelen
1868 [Schreinemakers 2012]. Daarnaast zullen gezien de beperkte resolutie van FDG-PET/CT
1869 microcarcinomen worden gemist (tenzij deze een extreem hoog metabolisme hebben, wat weer past
1870 bij een agressievere etiologie). Als FDG-PET(/CT) niet alle schildkliercarcinomen maar een subgroep
1871 van schildkliercarcinomen detecteert, dan lijken het dus eerder de agressievere dan de latenter of
1872 hele kleine schildkliercarcinomen.
1873 Daarnaast zou het bij patiënten waarbij de FDG-PET(/CT) gemaakt werd in het kader van stadiering
1874 van een (niet-schildklier) maligniteit ook een metastase kunnen betreffen, hetgeen
1875 behandelconsequentie zou kunnen hebben, ook daarvoor zou dan aanvullend onderzoek gewenst
1876 kunnen zijn.
1877 Door middel van een bepaling van het thyroid stimulerend hormoon (TSH) zou de groep van PET-
1878 schildklierincidentalomen waarbij cytologie moet worden verricht in theorie verder kunnen worden
1879 verkleind. Immers een schildkliermaligniteit (zonder uitgebreide afstandmetastasering) veroorzaakt
1880 zelden een hyperthyreoïdie, terwijl hyperfunctionerende adenomen, die ook focaal verhoogde FDG-
1881 stapeling kunnen geven, wel een hyperthyreoïdie kunnen veroorzaken. Dus als een patiënt met focale
1882 FDG-uptake in een verder normale schildklier een onderdrukt TSH heeft is er zeer waarschijnlijk
1883 sprake van een functionerend adenoom en is de kans op schildkliercarcinoom zeer klein.
1884 In de studie van Pagano 2011 was wel een TSH bepaald en hadden de 15 patiënten met
1885 schildkliercarcinoom allemaal een normaal TSH terwijl 15 van de 52 patiënten een hyperthyreoïdie
1886 hadden. De andere 2 genoemde studies bij FDG-PET/CT schildklierincidentalomen rapporteerden niet
1887 over TSH waarden.

1888 1889 **Aanbevelingen**

1890 Er wordt geadviseerd patiënten met een schildklier incidentaloom op echografie niet routinematig
1891 nadere diagnostiek te verrichten (gezien de relatief lage voorafkans dat het een maligniteit betreft).

1892
1893 Er wordt geadviseerd bij patiënten met een schildklier incidentaloom op CT of MRI niet routinematig
1894 nadere diagnostiek te verrichten (gezien de relatief lage voorafkans dat het een maligniteit betreft).

1895
1896 Er wordt geadviseerd bij patiënten met een FDG-PET(/CT) schildklier incidentaloom FNAC van de
1897 laesie te verrichten (gezien de relatief hoge voorafkans dat het een maligniteit betreft), tenzij dit
1898 klinisch niet relevant is vanwege de overige morbiditeit van de patiënt. De indicatie voor FNAC kan
1899 beperkt worden door eerst een TSH te bepalen en geen FNAC te verrichten in patiënten met een
1900 verlaagd TSH.

1901
1902 De werkgroep is van mening dat de aanbeveling om niet routinematig nadere diagnostiek te verrichten
1903 bij incidentalomen op US, CT of MRI niet betekent dat er altijd af gezien moet worden van nadere
1904 diagnostiek. Redenen om voor verdere diagnostiek te kiezen kunnen bijvoorbeeld zijn: 1)
1905 ongerustheid bij patiënt en 2) een combinatie van beeldvormende parameters die voor de
1906 onderzoeker reden zijn om voor nadere diagnostiek te kiezen.

1907 1908 **Aanvullende literatuur**

1909
1910 Bartolotta TV, Midiri M, Runza G, Galia M, Taibbi A, Damiani L, et al. Incidentally discovered thyroid
1911 nodules: incidence, and greyscale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-
1912 time compound spatial sonography. Radiol Med (Torino). 2006;111(7):989-98.

1913
1914 Choi N, Moon WJ, Kim HY, Roh HG, Choi JW. Thyroid incidentaloma detected by time-resolved
1915 magnetic resonance angiography at 3T: prevalence and clinical significance. Korean J Radiol. 2012
1916 May-Jun;13(3):275-82. doi: 10.3348/kjr.2012.13.3.275. Epub 2012 Apr 17.

1917
1918 Grabellus F, Nagarajah J, Bockisch A, Schmid KW, Sheu SY. Glucose transporter 1 expression, tumor
1919 proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated
1920 thyroid carcinoma. Clin Nucl Med. 2012; 37(2): 121-7.

1921
1922 Kang HW, No JH, Chung JH, Min Y-K, Lee M-S, Lee M-K, et al. Prevalence, clinical and
1923 ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. Thyroid. 2004;14(1):29-33.

1924
1925 Kim BH, Na MA, Kim IJ, Kim S-J, Kim Y-K. Risk stratification and prediction of cancer of focal thyroid
1926 fluorodeoxyglucose uptake during cancer evaluation. Ann Nucl Med. 2010;24(10):721-8.

1927
1928 Kim S-J, Kim BH, Jeon YK, Kim SS, Kim IJ. Limited diagnostic and predictive values of dual-time-point
1929 18F FDG PET/CT for differentiation of incidentally detected thyroid nodules. *Ann Nucl Med.*
1930 2011;25(5):347-53.
1931
1932 Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-
1933 needle aspiration of thyroid incidentaloma: Correlation with pathological findings. *Clin. Endocrinol.*
1934 2004;60(1):21-8.
1935
1936 Pagano L, Sama MT, Morani F, Prodam F, Rudoni M, Boldorini R, et al. Thyroid incidentaloma
1937 identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with CT (FDG-PET/CT): Clinical
1938 and pathological relevance. *Clin. Endocrinol.* 2011;75(4):528-34.
1939
1940 Schreinemakers JM, Vriens MR, Munoz-Perez N, Guerrero MA, Suh I, Rinkes IH, Gosnell J, Shen
1941 WT, Clark OH, Duh QY. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan-positive recurrent
1942 papillary thyroid cancer and the prognosis and implications for surgical management. *World J Surg*
1943 *Oncol.* 2012;10:192.
1944
1945 Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions
1946 detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol.* 2006
1947 Nov;187(5):1349-56. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jan;188(1):8.
1948
1949 Yoon DY, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL, Nam ES, Cho SJ, Rho YS, Ahn HY. The prevalence
1950 and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. *J Comput Assist*
1951 *Tomogr.* 2008 Sep-Oct;32(5):810-5. doi: 10.1097/RCT.0b013e318157fd38.
1952
1953

1954 **5. BEHANDELING**

1955

1956 **5.1 Chirurgische behandeling**

1957 **5.1.1 Unifocaal papillair carcinoom < 1 cm**

1958

1959 **Literatuurbespreking**

1960

1961 Uitgangsvraag: wat is de chirurgische behandeling van een unifocaal papillair schildkliercarcinoom?

1962

1963 **Onderbouwing**

1964 Unifocale carcinomen kleiner dan 1 cm hebben een zodanig goede prognose dat door verschillende auteurs wordt geadviseerd om te volstaan met het verwijderen van de aangedane schildklierkwab.¹⁰²

1965 ^{103 104 105 106} Deze uitspraken zijn gebaseerd op retrospectief onderzoek. De risico's op complicaties

1967 van een totale thyreoïdectomie (hypoparathyreoïdie of nervus recurrens uitval) ten opzichte van een

1968 hemithyreoïdectomie zijn uiteraard groter.¹⁰⁵ Het verrichten van een hemithyreoïdectomie in plaats van

1969 een totale heeft geen invloed op de overleving bij papillaire schildkliercarcinomen < 1 cm, maar er

1970 bestaat wel een kleine kans op een lokaal recidief of multifocale tumor aan de contralaterale zijde.¹⁰⁷

1971 ^{108 109}

1972 Ook bij patiënten met een carcinoom <1 cm zijn lymfekliermetastasen beschreven, hetgeen een

1973 argument voor totale thyreoïdectomie gevolgd door een radioactief jodiumbehandeling zou kunnen

1974 zijn.¹¹⁰

1975

1976 **Conclusies**

1977 Er zijn aanwijzingen dat papillaire schildkliercarcinomen kleiner dan 1 cm curatief behandeld kunnen

1978 worden met uitsluitend een hemithyreoïdectomie.

1979 Niveau 3: C Pelizzo¹⁰⁰ Voutilainen¹⁰¹ Cady¹⁰² Gemenjager¹⁰³ Gimm¹⁰⁴ Sanders¹⁰⁵ Van¹⁰⁶

1980

1981 **Overwegingen**

1982 Bovenstaande gegevens zijn gebaseerd op retrospectief onderzoek. Het is niet aannemelijk dat er een

1983 prospectief gerandomiseerd onderzoek zal komen. Het risico op complicaties van een totale

1984 thyreoïdectomie moet worden afgewogen tegen het voordeel van een totale thyreoïdectomie, waarbij

1985 enerzijds eventuele foci van het papillair carcinoom contralateraal worden verwijderd en anderzijds het

1986 serum thyreoglobuline na aanvullende ablatieve radioactieve jodiumtherapie (¹³¹I) gebruikt kan worden

1987 als marker in de follow-up (Zie hoofdstuk Follow up). Bij patiënten die op grond van risicofactoren een

1988 verhoogde kans hebben op een schildkliermaligniteit heeft een totale thyreoïdectomie de voorkeur.

1989

1990 **Aanbeveling**

1991 Er wordt geadviseerd om bij een unifocaal papillair schildkliercarcinoom <1 cm, zonder aanwijzingen

1992 voor lymfekliermetastasen, een hemithyreoïdectomie te doen. Bij een niet-radical resectie, een

1993 multifocaal papillair carcinoom in het hemithyreoïdectomie preparaat of bij patiënten met een

1994 verhoogde kans op een schildkliermaligniteit in de contralaterale schildklierkwab heeft totale

1995 thyreoïdectomie gevolgd door ¹³¹I de voorkeur.

1996

1997 **5.1.2 Minimaal invasief folliculair carcinoom**

1998

1999 **Literatuurbespreking**

2000

2001 Uitgangsvraag: wat is de chirurgische behandeling van een minimaal invasief folliculair

2002 schildkliercarcinoom?

2003

2004 **Onderbouwing**

2005 Minimaal invasief folliculair carcinoom (MIFC) van de schildklier heeft een goede prognose, met name

2006 die tumoren die kleiner dan 4 cm zijn en geen angioinvasie hebben. Omdat dit subtype vrij zeldzaam

2007 is, en sterfte meestal optreedt na lange tijd, zijn er slechts weinig sterfgevallen beschreven. Echter ook

2008 bij MIFC komen recidieven en metastasen (ongeveer 8% in 5 studies met een gemiddelde follow-up

2009 van 5 jaar of langer, in totaal 273 patiënten) en lange termijn sterfte (ongeveer 4%) voor. De

2010 beschikbare literatuur suggereert dat bij uitsluitend een hemithyreoïdectomie in plaats van totale

2011 thyreoïdectomie gevolgd door ablatief radioactief jodium therapie de recidiefkans en sterfte zeldzaam

2012 zijn. Het is echter te verwachten dat totale thyreoïdectomie en ¹³¹I de kans op recidieven en sterfte
2013 vermindert, maar de gepubliceerde series zijn te klein om dit effect aan te tonen.^{115 116 117 118 119} Een
2014 bijkomend probleem is het ontbreken van een universeel geaccepteerde definitie van MIFC (zie
2015 hoofdstuk histologie).

2016 **Conclusies**

2018 Er zijn aanwijzingen dat het minimaal invasief folliculair schildkliercarcinoom kleiner dan 4 cm zonder
2019 angio-invasie ook curatief behandeld kan worden met een hemithyreoïdectomie.
2020 Niveau 3: C Thompson¹¹⁵ Collini¹¹⁶ D'Avanzo¹¹⁷ Gemesjager¹¹⁸ Saadi¹¹⁹

2021 **Overwegingen**

2022 Het voordeel van een hemithyreoïdectomie moet worden afgewogen tegen het risico van
2023 onderbehandeling wanneer er toch geen sprake zou zijn van een minimaal invasief folliculair
2024 schildkliercarcinoom kleiner dan 4 cm zonder angio-invasie. De ervaring van de patholoog is hierbij
2025 essentieel. Zowel voor- als nadelen zijn weerlegbaar.

2027 Het voordeel van een hemithyreoïdectomie ligt met name in de kleinere kans op morbiditeit van de
2028 chirurgische ingreep en het behoud van eigen schildklierfunctie. Het nadeel zit in de onzekerheid van
2029 de juiste histologische diagnose met kans op onderbehandeling en het ontbreken van de mogelijkheid
2030 van follow-up middels serum thyreoglobuline en diagnostische radioactief jodium scintigrafie. Hoe de
2031 follow-up van patiënten na hemithyreoïdectomie moet plaatsvinden en hoe lang is daarbij ook niet
2032 duidelijk.

2033 De bovenstaande argumenten en de in Europa gebruikelijke werkwijze is voor de werkgroep reden om
2034 voorkeur te hebben voor totale thyreoïdectomie en ¹³¹I ablatie. Er is echter zeker ruimte om
2035 persoonlijke voorkeuren van patiënten (in overleg met hun behandelaar) mee te wegen bij de
2036 uiteindelijke keuze.

2037 **Aanbeveling**

2039 De werkgroep adviseert om bij het minimaal invasief folliculair schildkliercarcinoom een totale
2040 thyreoïdectomie gevolgd door ¹³¹I ablatie te doen. Gezien het zeer beperkte bewijs is het advies om de
2041 voorkeur van de patiënt na goede informatie sterk mee te laten wegen in de therapiekeuze.

2042 **5.1.3 Behandeling lymfekliermetastasen**

2044 **Literatuurbespreking**

2045 Uitgangsvraag: wat is de chirurgische behandeling van pre-operatief vastgestelde
2046 lymfekliermetastasen?

2047 **Incidentie**

2051 Het papillaire schildkliercarcinoom metastaseert zeer frequent naar de regionale lymfeklierstations. De
2052 incidentie van metastasen ligt tussen de 30 en 90% (gemiddeld 60%).¹²⁴ Niet-palpabele metastasen
2053 komen voor tussen de 20 en 88% [Patron, 2012]. De verschillen in gerapporteerde incidenties
2054 berusten zeer waarschijnlijk op verschillen in patiëntenpopulatie, uitgebreidheid van verrichte
2055 lymfeklierdissectie en histopathologische bewerking. Bilaterale metastasen zijn aanwezig bij circa 40%
2056 van de patiënten met halskliermetastasen.¹²⁵ De incidentie van palpabele metastasen is 20-30%.
2057 Mannelijke en jongere patiënten, tumoren met uitbreiding buiten de schildklier of infiltratieve groeiwijze
2058 (geen kapsel), multifocale en grotere tumoren hebben een hogere kans op lymfekliermetastasen^{124 126}
2059 ^{127 128 129 130} [Hartl, 2012].

2060 De kans op lymfekliermetastasen is veel groter bij papillaire carcinomen dan bij folliculaire carcinomen
2061 en ook groter bij jonge patiënten. Bij folliculaire carcinomen en Hürthlecelcarcinomen ligt de incidentie
2062 van halskliermetastasen veel lager (10-15%), terwijl hematogene metastasen hier meer frequent
2063 zijn.^{128 131 132}

2064 Hoewel is aangetoond dat de lymfdrainage verschilt tussen de boven- en onderpool van de schildklier,
2065 is nooit duidelijk aangetoond dat het metastaseringspatroon verschilt tussen tumoren in de
2066 verschillende lokalisaties. Veruit de meest frequente lokalisatie is level VI (zie bijlage Halslevels), de
2067 paratracheale en prelaryngeale klieren. Vrijwel alle patiënten met halskliermetastasen hebben
2068 aangedane klieren in level VI. Halskliermetastasen in de jugulaire keten komen voornamelijk voor in
2069 levels III en IV, doch wanneer er palpabele klieren in de hals aanwezig zijn, zijn lymfeklieren in andere
2070

2071 levels, tot boven de nervus accessorius frequent ook aangedaan [Park, 2012]. In level IV liggen de
2072 metastasen frequent diep van de a.carotis. Bilaterale halskliermetastasen zijn frequent wanneer de
2073 tumor over de mediaanlijn heen groeit.^{129 133 134 135 136}

2074 2075 Overleving

2076 In tegenstelling tot andere hoofd-halscarcinomen, hebben halskliermetastasen bij papillaire
2077 schildklieradenocarcinomen in de meeste studies bij multivariate analyse een beperkte of geen
2078 prognostische waarde voor de overleving^{140 141 142 143} De kans op een locoregionaal recidief neemt
2079 echter wel toe bij aanwezigheid van lymfekliermetastasen en een locoregionaal recidief verhoogt de
2080 kans op hematogene metastasen [Patron 2012, Mercante 2009]. Met name patiënten met klieren
2081 lateraal in de hals, in het mediastinum, met metastasen in meerdere levels of grotere metastasen
2082 hebben een risico van meer dan 20% op een locoregionaal recidief [Randolph, 2012]¹²⁷ Het betreft
2083 hier echter steeds retrospectieve studies. Bij een aantal subgroepen blijkt de prognose wel slechter
2084 aanwezigheid van halskliermetastasen. Zo is de prognose bij patiënten ouder dan 45 jaar slechter
2085 wanneer macroscopisch lymfekliermetastasen aanwezig zijn¹⁴⁰ Hoewel locoregionale ziekte slechts
2086 zelden de oorzaak van overlijden is, hebben patiënten met locoregionale recidieven meer kans op
2087 hematogene metastasen die de overleving wel ongunstig beïnvloeden. [Nixon, 2011]^{141 144}
2088 Vanwege de uitstekende prognose en goede behandelbaarheid van lokale en regionale recidieven
2089 propageren sommige auteurs een zo beperkt mogelijke operatie of zelfs een afwachtend beleid bij
2090 bepaalde subgroepen [Hassanain 2010, Ito 2010, Barney 2011].
2091 Bij folliculaire carcinomen is de prognostische betekenis van halskliermetastasen ook niet helemaal
2092 duidelijk, doch in de meeste studies wordt het wel gezien als een prognostische ongunstige parameter
2093^{131 132 145}

2094 2095 Diagnostiek en behandeling van de klinisch negatieve hals

2096 Wanneer de hals bij palpatie negatief is, kan een electieve halsklierdissectie worden uitgevoerd,
2097 verdere diagnostiek worden uitgevoerd of een afwachtend beleid worden gevoerd. Het voordeel van
2098 een electieve behandeling is dat de frequent voorkomende metastasen vroegtijdig worden verwijderd
2099 en er een nauwkeurig histopathologisch onderzoek kan plaatsvinden. Een andere reden is de grotere
2100 kans op complicaties en inoperabele laesies wanneer later een uitgebreidere ingreep in hetzelfde
2101 gebied moet plaatsvinden^{146 147} Nadelen zijn echter de toegenomen morbiditeit, de grotere kans op
2102 complicaties en hogere kosten. De voordelen (i.c. mogelijk minder lokaal recidieven) moeten dus
2103 tegen de nadelen worden afgewogen.
2104 Wada toonde echter in een retrospectieve studie aan dat de kans op een locoregionaal recidief niet
2105 afneemt bij een electieve halsklierdissectie¹³⁹ Ook is nooit aangetoond dat electieve chirurgische
2106 behandeling een overlevingsvoordeel oplevert boven een afwachtend beleid. In het MD-Anderson
2107 Cancer Institute wordt een centrale dissectie of laterale halsklierdissectie uitsluitend uitgevoerd bij
2108 positieve echografische bevindingen [Moreno 2011, Moreno 2012]. Bij positieve echografische
2109 bevindingen daalde de ziekte-specifieke 10-jaars overleving van 98,3 naar 66,9%. Deze hoge
2110 ziektespecifieke overleving bij negatieve echografische bevindingen (bij meer dan 63% van de
2111 patiënten) bevestigt dat een electieve halsklierdissectie nauwelijks overlevingsvoordeel op zal leveren.
2112 De oorzaak hiervoor ligt zeer waarschijnlijk in de hoge effectiviteit van ¹³¹I therapie voor kleine, klinisch
2113 niet manifeste halskliermetastasen en de mogelijkheid om halskliermetastasen in een later stadium
2114 effectief te behandelen. Het is niet bekend tot welke grootte kliermetastasen door ¹³¹I vernietigd
2115 kunnen worden doch in circa 91% van de patiënten met aanwijzingen voor metastasen op de
2116 postablatie scan wordt een curatie met radioactief jodium verkregen [Creach, 2010].

2117
2118 Wanneer er veel risicofactoren aanwezig zijn voor occulte metastasen, wordt door sommige auteurs
2119 aangeraden een electieve laterale halsklierdissectie te verrichten [Patron, 2011, Baek, 2010,
2120 Machens, 2009]. In deze gevallen is naast dissectie van level VI ook een laterale selectieve
2121 halsklierdissectie van levels IIa, III, IV en Vb de meest logische behandeling.

2122
2123 In level VI zijn veel chirurgen geneigd peroperatief zorgvuldig de klieren te palperen en uitsluitend een
2124 dissectie uit te voeren bij suspecte bevindingen [Cisco, 2012]. Dit is mede ingegeven door het feit dat
2125 echografie voor de centrale hals weinig sensitief is en met name bilaterale dissectie de kans op
2126 permanente hypoparathyreoïdie vergroot [Moreno, 2012, Giodano, 2012, Hwang, 2011]. Hoewel een
2127 electieve centrale lymfeklierdissectie de kans vergroot op biochemische genezing en de kans op een
2128 recidief verkleint, is nooit aangetoond dat dit invloed heeft op de uiteindelijke overleving [Lang, 2012,
2129 Hyun, 2012, Wong, 2011]. Bij tumoren met een hoge kans op occulte metastasen is een electieve
2130 unilaterale level VI dissectie goed te verdedigen [Iyer, 2001].

2131

2132 Beeldvorming : echografie, CT, MRI, FDG-PET

2133

2134 Door de opkomst van beeldvormende technieken is het mogelijk de hals nauwkeuriger te stageren. Er
2135 zijn geen prospectieve vergelijkende radiologische studies beschikbaar waarin meerdere modaliteiten
2136 met elkaar worden vergeleken. Voor schildklier carcinoomen is echter aangetoond dat, tijdens de follow-
2137 up, de diagnostiek van de hals middels echografie, eventueel aangevuld met echo-geleide aspiratie
2138 cytologie, de meest betrouwbare techniek is.¹⁴⁸ Halskliermetastasen kunnen hiermee in een vroeg
2139 stadium worden opgespoord. Verschillende auteurs toonden aan dat echografie sensitiever en
2140 specifiek is dan palpatie in de pre-operatieve setting¹⁴⁹ [Hwang, 2011, Roh, 2009]. De
2141 betrouwbaarheid van de echografie van de hals is sterk afhankelijk van de ervaring van de
2142 echografist. Het echografisch criterium voor een metastase is niet helemaal duidelijk. Over het
2143 algemeen worden klieren die rond zijn, geen duidelijke hilus tonen, verdikkingen/onregelmatigheden in
2144 de cortex hebben, verkalkingen/cysten tonen of vergroot zijn (minimale diameter groter dan 8-10 mm)
2145 als metastasen beschouwd¹⁴⁹. Kouvaraki vond dat de sensitiviteit voor het aantonen van
2146 halskliermetastasen lateraal veel groter is dan voor metastasen centraal in de hals (77% versus 52%)
2147 en bij 39% van de patiënten werden metastasen gedetecteerd die invloed hadden op de behandeling.
2148 Indien mogelijk heeft een echogeleide cytologische punctie de voorkeur omdat hiermee een
2149 metastase met grotere zekerheid aangetoond dan wel uitgesloten kan worden. Hoewel
2150 lymfekliermetastasen ook op een CT of MRI zichtbaar zijn, en zelfs een vrij karakteristiek beeld
2151 kunnen geven (cystes, verkalkingen) gaat de voorkeur uit naar echografie. Bovendien wordt er bij de
2152 CT veelal een jodium houdend contrastmiddel gebruikt hetgeen eventuele ¹³¹I therapie bemoeilijkt. De
2153 echografie lijkt ook meer betrouwbaar dan ¹³¹I scintigrafie¹⁵⁰. Persistierende halskliermetastasen na
2154 totale thyreoïdectomie en ¹³¹I kunnen op de post-therapie echografie van de hals worden
2155 gedetecteerd. Behandeling in deze latere fase heeft zeer waarschijnlijk geen negatieve invloed op de
2156 prognose^{151 152}. Omdat paratracheale metastasen moeilijker detecteerbaar zijn en vaak klein zijn,
2157 wordt een ipsilaterale paratracheale dissectie als stageringsingreep aanbevolen¹⁵³ [Hwang, 2011].
2158 Hierbij dient de morbiditeit (hypoparathyroidie, nervus recurrens laesie) te worden afgewogen t.o.v het
2159 voordeel (betere staging, mogelijk minder kans op een inoperabel recidief ter plaatse). Er zijn geen
2160 vergelijkende studies die hebben aangetoond dat het risico op een paratracheaal recidief afneemt bij
2161 een paratracheale lymfeklierdissectie. Vanwege de mogelijke morbiditeit is peroperatieve palpatie een
2162 veelgebruikte stagingstechniek. Indien er bij peroperatieve palpatie verdachte klieren worden
2163 gepalpeerd, kunnen met behulp van vriescoupe onderzoek metastasen eenvoudig worden
2164 aangetoond of uitgesloten. Indien metastasen worden aangetoond is een paratracheale dissectie
2165 geïndiceerd. Deze dient alle klieren tussen de carotis en de trachea en anterior van de trachea, tot
2166 het niveau van de arteria anonyma te omvatten. Heroperaties in deze regio zijn veel moeilijker en
2167 hebben een hoger risico op hypoparathyroidie en nervus recurrens uitval.

2168

2169 FDG PET/CT voor initiële stadiering papillair schildklier carcinoom

2170 Een studie heeft in 26 patiënten met klassiek papillair schildklier carcinoom FDG-PET/CT vergeleken
2171 met echo en diagnostische CT met contrast voor de initiële evaluatie van de lymfeklieren. De
2172 resultaten werden vergeleken met de bevindingen bij histologie (alle patiënten ondergingen een
2173 thyreoïdectomie met lymfeklierdissectie. Zij lieten zien dat er geen meerwaarde was van FDG-PET/CT
2174 [Jeong, 2006].

2175

2176 FDG PET/CT voor slecht gedifferentieerd/anaplastisch schildklier carcinoom

2177 Bij slecht gedifferentieerde of anaplastische schildklier carcinoomen zijn de schildklier cellen meestal
2178 zodanig gedifferentieerd dat ze geen natriumjodidesymporter meer tot expressie brengen. Daardoor
2179 kunnen ze niet meer worden afgebeeld met scans gebaseerd op jodidestapeling. Naarmate er meer
2180 dedifferentiatie is en de expressie van de natriumjodide symporter afneemt (en dus de mate van
2181 jodidestapeling afneemt) zal de mate van expressie van de glucosetransporter toenemen (en dus de
2182 mate van FDG-opname toenemen). Daardoor is FDG-PET/CT logischerwijs een goede diagnostische
2183 optie. Er zijn echter maar enkele publicaties op dit gebied. De grootste serie is die van Poisson,
2184 waarin 20 patiënten met anaplastisch schildklier carcinoom worden beschreven die een FDG-PET/CT
2185 en een diagnostische CT hadden ondergaan. Er werd hoge FDG-stapeling gevonden in de laesies:
2186 mediane SUVmax 16.5 (range 5.6-43). 35% van de betrokken orgaansystemen werd alleen met
2187 PET/CT gedetecteerd en niet met CT, terwijl slechts 1 maal een betrokken orgaansysteem alleen met
2188 CT werd gediagnostiseerd en niet met PET/CT. Belangrijker nog is dat in 25% van de patiënten de
2189 initiële behandeling werd gewijzigd op basis van de PET/CT uitslag. Verder had het volume van FDG-
2190 opname en de mate van FDG-opname prognostische waarde. Verder voorspelde FDG-PET/CT de

2191 respons op behandeling eerder en was de eindevaluatie met FDG PET/CT beter dan met CT
2192 [Poisson, 2013].

2193

2194 FDG PET/CT bij Hürthlecelcarcinoom

2195 Het Hürthlecelcarcinoom, ook wel oncocytaire folliculaire of oxyfiel schildkliercarcinoom genoemd, is een
2196 entiteit die in de literatuur en ook in de dagelijkse praktijk veel wordt gebruikt, maar die histologisch
2197 niet goed is gedefinieerd en niet voorkomt in de WHO classificatie, en dus waarschijnlijk een wat
2198 heterogene groep vertegenwoordigt. Hoewel dus niet goed afgebakend van het gewone folliculaire
2199 schildkliercarcinoom lijkt het voor de praktijk wel relevant deze subgroep te onderscheiden. Hoewel
2200 het Hürthlecelcarcinoom meestal tot de goed gedifferentieerde schildkliercarcinomen wordt gerekend
2201 is het beloop aggrasierend en de prognose slechter in vergelijking met gewoon folliculaire en klassiek
2202 papillair schildkliercarcinoom. Meestal is er geen of weinig jodidestapeling, maar naar analogie van de
2203 slecht gedifferentieerde schildkliercarcinomen wel hoge FDG-stapeling. In de grootste gepubliceerde
2204 case-serie werd bij 44 patiënten met Hürthlecelcarcinoom en ofwel verhoogd Tg ofwel verdachte
2205 bevindingen bij lichamelijk onderzoek/echo/ CT een FDG PET/CT gemaakt. De gouden standaard
2206 was follow-up. Deze studie illustreerde dat de tumordeposities een zeer hoge mate van FDG-stapeling
2207 hadden (mediane SUVmax in laesies >2cm was 26, en de hoogste gemeten waarde was zelfs 65). In
2208 deze serie was de sensitiviteit van FDG-PET/CT 96% (95%CI: 80-100%) en de specificiteit 95%
2209 (95%CI: 76%-100%). Er was een fout-positieve scan ten gevolge van infectie, en 1 fout negatieve
2210 scan. Bij de fout-negatieve scan was daarentegen de ¹³¹I scan wel positief hetgeen biologisch
2211 plausibel is. In 5 van de 11 patiënten met zowel een positieve CT als 18F-FDG PET vond de PET
2212 additionele lokaliseringspunten. En de PET-scan classificeerde 3 patiënten met positieve CT-bevindingen als
2213 (terecht) negatief [Pryma, 2013].

2214 Een andere studie beschreef een serie van 17 patiënten met verdenking recidief/persisterende ziekte
2215 en combineerde deze data met andere gepubliceerde series in een meta-analyse van 35 patiënten. Zij
2216 beschreven (op patiëntniveau) 23 terecht positieven bij 2 fout-negatieven (sensitiviteit 92%), 8 terecht
2217 negatieven bij 2 fout-positieven (specificiteit 80%) [Plotkin, 2002].

2218 Lowe beschrijft een serie van 12 patiënten met afwijkingen op echo/CT die met PET werden
2219 geanalyseerd en beschrijft intense activiteitsstapeling in de meeste lokaliseringspunten, resulterend in een
2220 sensitiviteit van 92%. Bij de helft van de scans leverde PET additionele informatie over de
2221 uitgebreidheid van de ziekte die leidde tot een verandering van de behandeling van de patiënt [Lowe,
2222 2003].

2223 Hoewel er dus maar beperkte data zijn lijkt op basis van de zeer hoge SUV-waarden FDG PET/CT
2224 een zeer sensitieve techniek voor de detectie van lokaliseringspunten van Hürthlecelcarcinoom.

2225

2226 Behandeling van klinisch manifeste metastasen

2227 De voorkeursbehandeling van palpabele of bij beeldvormend onderzoek aangetoonde
2228 halskliermetastasen groter dan 1 cm is chirurgie. De mogelijke behandelingen zijn 'lymph-node
2229 picking', een gemodificeerde radicale halsklierdissectie of een selectieve halsklierdissectie. Bij 'lymph
2230 node picking' worden uitsluitend de palpabele metastasen via een beperkte incisie verwijderd. Bij een
2231 gemodificeerde radicale halsklierdissectie worden alle klieren uit levels I t/m V en level VI en-bloc
2232 verwijderd waarbij de musculus sternocleidomastoideus en/of de nervus accessorius en/of de vena
2233 jugularis en eventueel plexus cervicalis takken worden gespaard. Bij een selectieve halsklierdissectie
2234 worden één of meer levels niet uitgeruimd en worden voornoemde structuren gespaard¹³⁸ Bij
2235 schildkliercarcinomen wordt meestal gekozen om level I, IIb en Va niet te opereren [Khafif, 2012,
2236 Ferris, 2012]. Het voordeel van selectieve halsklierdissecties is dat de morbiditeit minder is.
2237 Bovendien is deze behandeling bij goed gedifferentieerde schildkliercarcinomen zeer effectief^{154 134 136}
2238¹⁵⁵ [Turanli, 2007].

2239

2240 Een radicale halsklierdissectie (met medenemen van de vena jugularis interna, musculus
2241 sternocleidomastoideus en nervus accessorius) is uitsluitend geïndiceerd bij invasie van deze
2242 structuren.

2243

2244 Bij 'lymph node picking' worden uitsluitend de macroscopisch aangedane lymfeklieren verwijderd en
2245 treden frequenter recidieven op. Hoewel deze vaak goed behandelbaar zijn, betekent het een grotere
2246 belasting voor de patiënt en heeft een operatie in een eerder geopereerd gebied een hoger risico op
2247 beschadiging van andere structuren¹²⁶ Dit geldt zeker voor de paratracheale klieren.

2248 In de literatuur zijn er in de meeste retrospectieve studies aanwijzingen dat een halsklierdissectie
2249 effectiever is dan 'lymph node picking',^{156 157} [Davidson, 2008] doch een enkele auteur bevestigt dit
2250 niet¹⁵⁸

2251
2252
2253
2254
2255
2256
2257
2258
2259
2260
2261
2262
2263
2264
2265
2266
2267
2268
2269
2270
2271
2272
2273
2274
2275
2276
2277
2278
2279
2280
2281
2282
2283
2284
2285
2286
2287
2288
2289
2290
2291
2292
2293
2294
2295
2296
2297
2298
2299
2300
2301
2302
2303
2304
2305
2306
2307
2308
2309
2310

Schildwachtklierbiopsie

Onderbouwing

Er is in de literatuur een aantal artikelen verschenen die de 'sentinel node biopsy' of schildwachtklierbiopsie beschrijven bij het gedifferentieerde schildklier carcinoom. De schildwachtklier is de eerste lymfeklier, waar de afvoer van lymfe naar toe gaat uit een bepaald gebied van het lichaam, in dit geval de schildkliertumor. Indien deze klier wordt verwijderd en onderzocht kunnen eventuele metastasen worden aangetoond. De nog onbeantwoorde vraag is of bij een tumorpositieve schildwachtklier ook een completerende dissectie moet worden verricht. De techniek is uitvoerbaar met blauwe kleurstof en/of radioactief materiaal en hierbij kan in de meeste studies adequaat de schildwachtklier worden geïdentificeerd (60-100%). De sensitiviteit is vrij matig (67-88%) en de specificiteit (in alle series 100%) is hoog en er zijn weinig tot geen complicaties gemeld van de ingreep. Het nut van de schildwachtklierprocedure is echter in geen enkele studie aangetoond. Er is slechts aangetoond dat met deze techniek (micro)metastasen in de lymfeklieren kunnen worden opgespoord, maar er is niet gekeken naar het effect van deze diagnostiek op behandeling, locoregionale controle of overleving. ^{159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170} [Lee, 2011, Cunningham, 2010]

Conclusies

De incidentie van halskliermetastasen bij papillair schildklier carcinoom is hoog (20%-90%), veel hoger dan bij folliculair carcinoom en Hürthle cel carcinoom (circa 15%). Klieren in level VI lijken het meest frequent aangedaan. Indien lymfekliermetastasen lateraal in de hals aanwezig zijn, zijn vaak meerdere levels aangedaan.

Niveau 3: C Ahuja¹²⁴ Mirailie¹²⁵ Beasley¹²⁷ Chow¹²⁸ Shaha¹³¹ Ducci¹³⁴ Noguchi¹³⁵ Pingpank¹³⁶

Halskliermetastasen lijken bij papillair schildklier carcinoom een beperkte prognostische waarde te hebben voor overleving. Wel lijkt de kans op een locoregionaal recidief toegenomen bij de aanwezigheid van halskliermetastasen.

Er zijn aanwijzingen dat halskliermetastasen bij patiënten met folliculair en Hürthle cel carcinoom wel van invloed zijn op de prognose.

Niveau 3: C Beasley¹²⁷ Hughes¹⁴⁰ Sato¹⁴² Beasley¹⁴⁴

Er zijn aanwijzingen dat echografie met echogeleide FNAC de meest gevoelige methode is om halskliermetastasen aan te tonen. Voor paratracheale klieren is de sensitiviteit beperkt en lijkt peroperatieve palpatie met eventueel aanvullend vriescoupe-onderzoek, een goede methode.

Niveau 3: B Frasoldati¹⁴⁸ C Kouvaraki¹⁴⁹ Franceschi¹⁵⁰ [18,23].

Er zijn aanwijzingen dat FDG PET/CT geen additionele waarde heeft boven echografie voor de initiële stadiering van klassiek papillair schildklier carcinoom.

Niveau 3: Jeong, 2006

Er zijn aanwijzingen dat FDG PET/CT goed gebruikt kan worden voor stadiering van patiënten met slecht gedifferentieerd of anaplastisch schildklier carcinoom

Niveau 3: Poisson, 2013, Bogsrud, 2008

Er zijn aanwijzingen dat FDG-PET/CT gebruikt kan worden om lokalisaties van Hürthle cel carcinoom op te sporen.

Niveau 3: Pryma, 2013, Plotkin, 2002, Lowe, 2003

Een electieve centrale lymfeklierdissectie vergroot de kans op biochemische genezing en verkleint de kans op een lokaal recidief. Echter het is niet aangetoond dat deze dissectie de uiteindelijke overleving verbetert [19-21].

Niveau 3: B Wada¹³⁹ C Gemenjager¹⁵⁰ McHenry¹⁵³

Het is aannemelijk dat bij patiënten met klinisch manifeste halskliermetastasen chirurgische behandeling middels selectieve halsklierdissectie effectief is en een kleinere kans geeft op locoregionale recidieven dan het alleen verwijderen van macroscopische lymfekliermetastasen ('lymph node picking').

2311 Niveau 2: B Shah¹⁵⁵ Hamming¹⁵⁶ Musacchio¹⁵⁷ C Ducci¹³⁴ Pingpank¹³⁶
2312
2313 De schildwachtklierprocedure lijkt een hoge accuratesse te hebben maar onderzoek naar het effect op
2314 overleving en/of lokaal recidief is niet verricht.
2315 Niveau 3: C Pelizzo¹⁶⁵ Takami¹⁶⁹ Tsugawa¹⁷⁰

2316
2317 **Overwegingen**

2318
2319 Diagnostiek en behandeling van de klinisch negatieve hals

2320 Hoewel het mogelijk is kleine halskliermetastasen vroegtijdig op te sporen middels echografie en
2321 echogelege FNAC is het nut hiervan preoperatief beperkt omdat halskliermetastasen slechts van
2322 marginale prognostische betekenis zijn. Toch wordt deze modaliteit steeds vaker ingezet, ook om de
2323 uitbreiding en aard van de primaire tumor in kaart te brengen [Hwang, 2011, Roh, 2009]. Hoewel niet
2324 duidelijk is tot welke grootte halskliermetastasen door ¹³¹I worden vernietigd, is wel bewezen dat in
2325 circa 91% van de patiënten met aanwijzingen voor metastasen op de postablatie scan curatie met
2326 radioactief jodium kan worden verkregen [Creach, 2010]. Ook is aangetoond dat bij negatieve
2327 echografische bevindingen het uitsluitend behandelen van de primaire tumor zonder electieve
2328 klierdissectie leidt tot een de ziektespecifieke 10- jaars overleving van 98,3% [Moreno, 2011, Moreno,
2329 2012]. Kleine metastasen hebben bovendien geen invloed op de kans op een recidief [Randolph,
2330 2012]. Het is dus onwaarschijnlijk dat kleine (< 1 cm) halskliermetastasen altijd chirurgisch moeten
2331 worden behandeld. Hoewel een halsklierdissectie een adequate behandeling is van deze
2332 halskliermetastasen, kan het effect van ¹³¹I zonder veel risico worden afgewacht.

2333
2334 Behandeling van klinisch manifeste metastasen

2335 Hoewel uitgebreidere chirurgie een grotere morbiditeit heeft, is de morbiditeit van een selectieve
2336 halsklierdissectie beperkt. Het risico op recidieven en heringrepen na lymph node picking is groter dan
2337 na een selectieve halsklierdissectie. Gezien het metastaseringspatroon wordt bij beperkte ziekte in de
2338 laterale hals geadviseerd levels IIa, III, IV, Vb en VI uit te ruimen met sparen van de zenuwen,
2339 spieren en grote bloedvaten. Ook diep van de arteria carotis en clavicula zijn soms metastasen
2340 aanwezig. Deze selectieve halsklierdissectie is technisch moeilijker en heeft meer risico's voor
2341 beschadiging van structuren in de hals. Het is belangrijk dat dit door een chirurg met voldoende
2342 expertise wordt verricht. Op geleide van de ziekteuitbreiding moet soms worden gekozen voor een
2343 meer uitgebreide operatie. Bij bilaterale halskliermetastasen is een gestageerde ingreep (na 2-4
2344 weken) van de contralaterale kant veiliger.

2345
2346 **Aanbevelingen**

2347 Diagnostiek en behandeling van de klinisch negatieve hals

2348 De werkgroep is van mening dat er geen plaats is voor electieve halsklierdissectie bij patiënten met
2349 schildklier carcinoom zonder preoperatieve aanwijzingen voor lymfekliermetastasen

2350
2351 Hoewel het mogelijk is kleine halskliermetastasen bij schildklier carcinoom vroegtijdig op te sporen
2352 middels echografie en echogelege aspiratie cytologie is het nut hiervan preoperatief beperkt omdat
2353 halskliermetastasen slechts van marginale prognostische betekenis zijn.

2354
2355 Bij kleine (< 1cm) pre-operatief aangetoonde halskliermetastasen van een schildklier carcinoom kan
2356 worden overwogen een afwachtend beleid te volgen en eventuele halsklierdissectie voor residuele
2357 ziekte na afloop van de behandeling van de primaire tumor uit te voeren.

2358
2359 De werkgroep is van mening dat bij grote of multifocale tumoren met extracapsulaire groei bij mannen
2360 ouder dan 45 jaar, een unilaterale electieve level VI dissectie te overwegen valt, gezien de hoge kans
2361 op level VI metastasen en de verminderde kans op recidieven na deze dissectie.

2362
2363 Behandeling van klinisch manifeste metastasen

2364 Geadviseerd wordt aangetoonde metastasen van een schildklier carcinoom groter dan 1 cm
2365 chirurgisch te verwijderen. Een selectieve halsklierdissectie van levels IIa, III, IV, Vb en VI heeft
2366 daarbij de voorkeur boven resectie van uitsluitend de macroscopisch aangedane klieren ('lymph node
2367 picking'). Om de morbiditeit te beperken dienen zoveel mogelijk structuren te worden gespaard (n.
2368 accessorius, v. jugularis interna, m. sternocleidomastoideus, deel plexus cervicalis). Voor het
2369 uitvoeren van een halsklierdissectie dient voldoende chirurgische expertise aanwezig te zijn.

2370

- 2371 Schildwachtklierbiopsie
 2372 Er is (buiten studieverband) geen indicatie voor het verrichten van een schildwachtklierbiopsie bij
 2373 patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom.
 2374
- 2375
 2376 **Nieuwe referenties**
 2377
- 2378 Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for
 2379 patiënten undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer.
 2380 Head Neck 33(5), 645-649 (2011).
 2381
- 2382 Baek SK, Jung KY, Kang SM et al. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence
 2383 in papillary thyroid carcinoma. Thyroid 20(2), 147-152 (2010).
 2384
- 2385 Cisco RM, Shen WT, Gosnell JE. Extent of surgery for papillary thyroid cancer: preoperative imaging
 2386 and role of prophylactic and therapeutic neck dissection. Curr Treat Options Oncol 13(1), 1-10 (2012).
 2387
- 2388 Creach KM, Gillanders WE, Siegel BA, Haughey BH, Moley JF, Grigsby PW. Management of cervical
 2389 nodal metastasis detected on ¹³¹I scintigraphy after initial surgery of well-differentiated thyroid
 2390 carcinoma. Surgery 148(6), 1198-1204; discussion 1204-1196 (2010).
 2391
- 2392 Cunningham DK, Yao KA, Turner RR, Singer FR, Van Herle AR, Giuliano AE. Sentinel lymph node
 2393 biopsy for papillary thyroid cancer: 12 years of experience at a single institution. Annals of Surgical
 2394 Oncology 17(11), 2970-2975 (2010).
 2395
- 2396 Davidson HC, Park BJ, Johnson JT. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of
 2397 neck metastasis. Laryngoscope 118(12), 2161-2165 (2008).
 2398
- 2399 Ferris R, Goldenberg D, Haymart MR et al. American Thyroid Association Consensus Review of the
 2400 Anatomy, Terminology and Rationale for Lateral Neck Dissection in Differentiated Thyroid Cancer.
 2401 Thyroid : official journal of the American Thyroid Association (2012).
 2402
- 2403 Giordano D, Valcavi R, Thompson GB et al. Complications of central neck dissection in patiënten with
 2404 papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patiënten and review of the literature. Thyroid :
 2405 official journal of the American Thyroid Association 22(9), 911-917 (2012).
 2406
- 2407 Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A et al. Optimization of staging of the neck with prophylactic
 2408 central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Annals of Surgery 255(4), 777-783
 2409 (2012).
 2410
- 2411 Hassanain M, Wexler M. Conservative management of well-differentiated thyroid cancer. Can J Surg
 2412 53(2), 109-118 (2010).
 2413
- 2414 Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node
 2415 metastasis from thyroid cancer. The Laryngoscope 121(3), 487-491 (2011).
 2416
- 2417 Hyun SM, Song HY, Kim SY et al. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection
 2418 and hemithyroidectomy in patiënten with papillary thyroid microcarcinoma. Annals of Surgical Oncology
 2419 19(2), 591-596 (2012).
 2420
- 2421 Ito Y, Miyauchi A, Inoue H et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in
 2422 Japanese patiënten. World Journal of Surgery 34(1), 28-35 (2010).
- 2423 Jeong HS, Baek CH, Son YI, Choi JY, Kim HJ, Ko YH, Chung JH, Baek HJ. Integrated 18F-FDG
 2424 PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patiënten with papillary thyroid carcinoma:
 2425 comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65(3): 402-7.
 2426
- 2427 Khafif A, Medina JE, Robbins KT et al. Level V in therapeutic neck dissections for papillary thyroid
 2428 carcinoma. Head & Neck (2012).
 2429

- 2430 Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY. Impact of routine unilateral central neck dissection on
2431 preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary
2432 thyroid carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 19(1), 60-67 (2012).
2433
- 2434 Lee SK, Kim SH, Hur SM, Choe JH, Kim JH, Kim JS. The efficacy of lateral neck sentinel lymph node
2435 biopsy in papillary thyroid carcinoma. *World Journal of Surgery* 35(12), 2675-2682 (2011).
2436
- 2437 Iyer NG, Shaha AR. Central compartment dissection for well differentiated thyroid cancer ... and the
2438 band plays on. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 19(2), 106-112 (2011).
2439
- 2440 Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Lymph node dissection in the lateral neck for completion in
2441 central node-positive papillary thyroid cancer. *Surgery* 145(2), 176-181 (2009).
2442
- 2443 Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence
2444 and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients.
2445 *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 19(7), 707-716 (2009).
2446
- 2447 Moreno MA, Agarwal G, De Luna R et al. Preoperative lateral neck ultrasonography as a long-term
2448 outcome predictor in papillary thyroid cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 137(2),
2449 157-162 (2011).
2450
- 2451 Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL. In papillary thyroid cancer,
2452 preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings
2453 predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid : official journal of the American*
2454 *Thyroid Association* 22(4), 347-355 (2012).
2455
- 2456 Nixon IJ, Ganly I, Palmer FL et al. Disease-related death in patients who were considered free of
2457 macroscopic disease after initial treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 21(5), 501-
2458 504 (2011).
2459
- 2460 Patron V, Bedfert C, Le Clech G, Aubry K, Jegoux F. Pattern of lateral neck metastases in N0 papillary
2461 thyroid carcinoma. *BMC Cancer* 11, 8 (2011).
2462
- 2463 Patron V, Hitier M, Bedfert C, Le Clech G, Jegoux F. Occult lymph node metastases increase
2464 locoregional recurrence in differentiated thyroid carcinoma. *The Annals of otology, rhinology, and*
2465 *laryngology* 121(5), 283-290 (2012).
2466
- 2467 Park JH, Lee YS, Kim BW, Chang HS, Park CS. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid
2468 carcinoma. *World Journal of Surgery* 36(4), 743-747 (2012).
- 2469 Plotkin M, Hautzel H, Krause BJ, Schmidt D, Larisch R, Mottaghy FM, Boemer AR, Herzog H, Vosberg
2470 H, Müller-Gärtner HW. Implication of 2-18fluor-2-deoxyglucose positron emission tomography in the
2471 follow-up of Hurthle cell thyroid cancer. *Thyroid* 2002; 12: 155-61.
2472
- 2473 Poisson T, Deandreis D, Leboulleux S, Bidault F, Bonniaud G, Baillot S, Aupérin A, Al Ghuzlan A,
2474 Travagli JP, Lumbroso J, Baudin E, Schlumberger M. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission
2475 tomography and computed tomography in anaplastic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*
2476 2010; 37(12): 2277-85.
2477
- 2478 Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and
2479 prognostic value of 18F-FDG PET in Hurthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2006; 47(8):
2480 1260-6.] [Treglia G, Annunziata S, Muoio B, Salvatori M, Ceriani L, Giovanella L. The role of fluorine-
2481 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid
2482 cancer: an overview. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 856189.
2483
- 2484 Randolph G, Duh QY, Heller KS et al. The Prognostic Significance of Nodal Metastases from Papillary
2485 Thyroid Carcinoma can be Stratified Based on the Size and Number of Metastatic Lymph Nodes, as
2486 Well as the Presence of Extranodal Extension ATA Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid
2487 Cancer Nodal Surgery. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* (2012).
2488

2489 Randolph GW, Duh QY, Heller KS et al. The prognostic significance of nodal metastases from
2490 papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes,
2491 as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid : official journal of the American Thyroid*
2492 *Association* 22(11), 1144-1152 (2012).
2493
2494 Roh JL, Park JY, Kim JM, Song CJ. Use of preoperative ultrasonography as guidance for neck
2495 dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *Journal of surgical oncology* 99(1), 28-31
2496 (2009).
2497
2498 Turanli S. Is the type of dissection in lateral neck metastasis for differentiated thyroid carcinoma
2499 important? *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of*
2500 *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 136(6), 957-960 (2007).
2501
2502 Wong KP, Lang BH. The role of prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid
2503 carcinoma: issues and controversies. *J Oncol* 2011, 127929 (2011).
2504
2505

CONCEPT

2506 **5.1.4 Peri-/postoperatieve zorg van de stembanden/bijschildklieren**

2507

2508 Controle van de stembanden

2509 Uitgangsvraag: Is diagnostiek van de stembanden aangewezen voor en/of na schildklierchirurgie?

2510

2511 *Wetenschappelijke onderbouwing*

2512 Schildklierchirurgie kan letsel veroorzaken aan de n. laryngeus recurrens, leidend tot verminderde
2513 beweeglijkheid of stilstand van een of beide stembanden. Ook de n. laryngeus externus (externe tak
2514 van de n. laryngeus superior) kan geraakt worden. De meest op de voorgrond staande klacht van dit
2515 zenuwletsel is heesheid. Postoperatieve stemveranderingen komen frequent voor, zoals een hese
2516 omfloerste stem, een zwakkere stem en een verminderd bereik van de stem wat betreft toonhoogte. In
2517 ernstige gevallen, bij bilateraal letsel treedt kortademigheid en een inspiratoire stridor op. Door
2518 onvoldoende sluiting kan ook aspiratie optreden. Heesheid of stemveranderingen kunnen echter ook
2519 optreden zonder zichtbaar zenuwletsel. Ook kan zenuwuitval in 20-28% nauwelijks symptomen geven
2520 [Sittel 2001]. Bij patiënten die hun stem (semi-)professioneel gebruiken is het van extra groot belang
2521 hen over de risico's in te lichten. Bij hen zal bovendien, nog meer dan anders, zorgvuldige identificatie
2522 van n. recurrens en de n. laryngeus externus moeten plaatsvinden.

2523

2524 De stembandbeweeglijkheid wordt in de praktijk in de meeste landen slechts in de minderheid van de
2525 gevallen preoperatief gecontroleerd. In een grote Duits-Amerikaanse studie bij 5583
2526 schildklieroperaties was dit slechts bij 6,1% en in de Britse audit studie bij 38% van de patiënten het
2527 geval [Huhndal 2000]. In de Amerikaanse richtlijnen uit 2009 (ATA) wordt geen aanbeveling gedaan
2528 over pre- of postoperatieve laryngoscopie [Cooper 2009].

2529

2530 Sommige experts bevelen preoperatieve laryngoscopie alleen aan indien er sprake is van heesheid,
2531 verandering in stem of een voorafgaande halsoperatie.¹⁷² Andere experts bevelen preoperatieve
2532 laryngoscopie aan bij alle patiënten met een vermoede of vastgestelde maligniteit, evenals bij
2533 patiënten met stemveranderingen of een vroegere halsoperatie.¹⁷³ Pre- en postoperatieve controle
2534 van de beweeglijkheid van de stembanden wordt ook steeds meer aanbevolen als kwaliteitbewaking
2535 voor de verrichte chirurgie omdat de beoordeling van de stem zo slecht correleert met de
2536 beweeglijkheid van de stembanden [Randolph 2010]. In een prospectieve cohortstudie van 5583
2537 patiënten met schildkliercarcinoom bestonden preoperatief stemveranderingen in 8,2%, maar een
2538 laryngoscopie ter beoordeling van de stembanden gebeurde slechts in 6,1%¹⁷¹ Er was dus ook in
2539 deze studie geen sprake van een routinematige laryngoscopie vóór thyreoïdectomie. Om invasie van
2540 de nervus laryngeus recurrens uit te sluiten is bovendien pre-operatieve beoordeling van de stem
2541 onvoldoende omdat meer dan 1/3 van de patiënten asymptomatisch is [Randolph 2010].

2542

2543 In een retrospectieve analyse betreffende 2250 preoperatieve laryngoscopieën over een periode van
2544 25 jaar, werd een preoperatieve stembandverlamming slechts bij circa 1% van de patiënten
2545 gevonden. Van deze 23 patiënten ontbraken stemgegevens bij 6, doch de overige 17 patiënten waren
2546 alle hees.¹⁷⁴ Deze auteur vindt een routinematige preoperatieve laryngoscopie niet noodzakelijk. In
2547 een meer recente studie werd gevonden dat een stilstaande stemband een sensitiviteit had van 76%
2548 en een specificiteit van bijna 100%. In deze serie van 365 patiënten hadden 15 patiënten (4%)
2549 preoperatief een stilstaande stemband. Slechts 6 van hen hadden stemveranderingen en CT was
2550 voorspellend in slechts 25% [Randolph 2006]. Op basis hiervan adviseert deze auteur om wel
2551 routinematig een laryngoscopie te doen.

2552

2553 Een mogelijk alternatief voor laryngoscopie is het gebruik van echografie om de
2554 stembandbeweeglijkheid te beoordelen, zoals vooral toegepast in de pediatrie, doch deze techniek is
2555 nog niet gevalideerd bij volwassenen [Amis 2012]

2556

2557 Ook over postoperatieve stembandcontrole lopen de meningen uiteen. In sommige ziekenhuizen is
2558 het routine om dit altijd te doen, anderen alleen bij stemveranderingen na de operatie. Ook wordt
2559 soms aanbevolen de stembandfunctie te beoordelen via laryngoscopie tijdens de extubatie hoewel dit
2560 weinig betrouwbaar is.¹⁷³ In 30-80% van de patiënten zonder uitval van de nervus laryngeus
2561 recurrens worden stemklachten gerapporteerd na schildklierchirurgie [de Pedro Netto 2006]. Deze
2562 klachten verbeteren meestal spontaan na 3-6 maanden [Randolph 2010]. Doch ook vier jaar na
2563 schildklierchirurgie heeft nog 28% van de patiënten stemklachten bij normaal bewegende stembanden
2564 [Pereira 2003]. Mogelijk dat devascularisatie van de zenuw, letsel van zeer kleine takjes, externe
2565 fixatie van de larynx of verlittekening van de infrahyoid spieren hierin een rol spelen.

2566
2567 De incidentie van nervus laryngeus recurrens letsel postoperatief varieert enorm, van 0% tot 18,6%
2568 [Jeannon 2009]. In een grote Scandinavische studie in 40 ziekenhuizen was ze gemiddeld 4,3% [10].
2569 In deze studie bleek bovendien dat slechts de helft van de patiënten symptomatisch was na letsel van
2570 de nervus laryngeus recurrens en dat bij het niet-routinematig controleren van de
2571 stembandbeweeglijkheid dus de helft van de patiënten wordt gemist [Bergenfelz 2008]. De auteurs
2572 schatten de werkelijke incidentie dan ook veel hoger, omdat lang niet altijd routinematig een
2573 laryngoscopie werd verricht. De frequentie van recurrens letsel hangt af van de kundigheid van de
2574 chirurg¹⁷⁶ en het type operatie. Bij 5354 schildklieroperaties wegens schildkliercarcinoom trad
2575 recurrensparese op in 0,9% na lobectomie, in 1,2% bij 'near-total thyreoïdectomie', in 0,7% bij
2576 thyreoïdectomie zonder lymfeklierdissectie en in 2,7% bij thyreoïdectomie met beperkte of radicale
2577 lymfeklierdissectie; de totale frequentie was 1,3%¹⁷¹ Permanente recurrens uitval na laterale
2578 lymfeklierdissectie treedt vaker op dan na centrale lymfeklierdissectie (6,7% vs. 1,9%) en dit geldt ook
2579 voor voorbijgaande recurrensparese (13,3% en 3,7%).¹⁷⁷ Een andere studie bij 648 patiënten toont
2580 een hogere frequentie van postoperatieve recurrensparese bij schildkliercarcinoom dan bij
2581 halsoperaties voor goedaardige schildklieraandoeningen of hyperparathyreoïdie, zowel voor
2582 voorbijgaande (7,2% vs. resp. 3,4% en 2,5%) als voor permanente (1,2% vs. resp. 0,3% en 0%)
2583 verlammingen.¹⁷⁸
2584
2585 Een belangrijke vraag is of zorgvuldige dissectie van de n. laryngeus recurrens door de operateur
2586 postoperatieve parese van de nervus laryngeus recurrens kan voorkomen. Hierover is in 2002 een
2587 grote studie verschenen bij patiënten die voor een goedaardige schildklieraandoening werden
2588 geopereerd in hetzelfde centrum.¹⁷⁹ Tussen 1979 en 1990 (15.865 zenuwen at risk) vonden geen
2589 dissectie en identificatie van de nervus laryngeus recurrens plaats, tussen 1991 en 1998 was dissectie
2590 de standaard procedure (10.548 zenuwen 'at risk'). Postoperatief letsel aan de nervus laryngeus
2591 recurrens in beide perioden trad op in resp. 3,4% en 2,6%, en permanente recurrensparese in resp.
2592 1,1% en 0,4%. Er bestonden significante verschillen tussen individuele chirurgen wat betreft het aantal
2593 patiënten met permanente recurrensparese. De frequentie van permanente recurrensparese was
2594 gemiddeld 0,9%, 0,3% en 0,1% voor chirurgen die de n. laryngeus recurrens respectievelijk alleen
2595 lokaliseerden, gedeeltelijk blootlegden, of een complete dissectie verrichtten.
2596 Visualisatie van de nervus recurrens tijdens operatie door zorgvuldige dissectie wordt derhalve
2597 algemeen aanbevolen, en gezien als de voorkeursmaatregel om het optreden van recurrensparese te
2598 voorkomen.
2599
2600 In de laatste jaren zijn veel publicaties verschenen over intraoperatieve monitoring van de neuronale
2601 activiteit van de nervus laryngeus recurrens om te trachten hierdoor het aantal recurrens laesies
2602 verder te verminderen. Prospectief onderzoek bij 8534 patiënten met 15.403 zenuwen at risk toont dat
2603 een intact signaal in hoge mate een intacte postoperatieve functie van de nervus laryngeus recurrens
2604 voorspelt (specificiteit 97,6%, negatief voorspellende waarde 99,6%), maar dat een abnormaal of
2605 afwezig signaal een permanente recurrensparese onvoldoende voorspelt (sensitiviteit 45,9%, positief
2606 voorspellende waarde 11,6%).¹⁸⁰ Een prospectief onderzoek met een controlegroep zonder
2607 neuromonitoring concludeert dat neuromonitoring niet de frequentie van voorbijgaande
2608 recurrensparese vermindert (10,7% vs. 9,6%) maar wel die van permanente recurrensparese (1,8%
2609 vs 3,0%).¹⁸¹ Echter, er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan die deze electrofysiologische
2610 methode van neuromonitoring vergelijken met de standaard visuele methode ter detectie van de
2611 nervus recurrens met als uitkomstmaat de incidentie van postoperatieve recurrensparese.^{182 183}
2612 Visualisatie en sparen van de externe tak van de nervus laryngeus recurrens is technisch niet moeilijk
2613 en vermindert de kans op beschadiging van deze zenuw- en stemklachten.¹⁷⁹
2614 In een recent overzichtsartikel wordt uniformering van de monitoring techniek besproken [Randolph
2615 2011] [11]. Circa 40-45% van de operateurs gebruikt incidenteel of routinematig neuromonitoring. Bij
2616 lastige dissecties, zoals bij infiltratieve tumoren en recidieven, is in gerandomiseerde studies bewezen
2617 dat er minder zenuwletsel optreedt en dat de schildklier ook beter volledig kan worden verwijderd bij
2618 Berry's ligament [Kim 2004] [Barczynski 2012].
2619
2620 Beleid bij stembandstilstand postoperatief
2621
2622 Uitgangsvraag: hoe dient een nervus recurrens letsel postoperatief behandeld te worden?
2623
2624 *Wetenschappelijke onderbouwing*

2625 Postoperatieve heesheid kan tijdelijk of blijvend van aard zijn. Heesheid in de eerste 2-5 dagen na de
2626 operatie kan het gevolg zijn van oedeem in het operatiegebied; dit gaat vanzelf weer over.¹⁷³ Maar ook
2627 langer bestaande heesheid kan spontaan verdwijnen na 3-12 maanden, door herstel van
2628 overrekkingstraumata van de zenuw tijdens de operatie. De parese is tijdelijk van aard in 25-50% van
2629 de gevallen.^{182 185 186} Algemene heesheid die bij sommigen permanent van aard kan zijn, berust op
2630 het doorsnijden van de nervus laryngeus recurrens en minder frequent de nervus laryngeus superior.
2631 Bilaterale recurrensparese is minder frequent dan unilaterale recurrensparese.^{182 186}

2632
2633 Bilaterale recurrens parese veroorzaakt in de meest ernstige gevallen inspiratoire stridor en
2634 verslikklachten. Dysfonie zonder dyspnoe komt voor, en er zijn ook volledig asymptomatische
2635 gevallen.¹⁸⁵ Compleet herstel is mogelijk.
2636 Inspiratoire stridor met dyspnoe vereist vaak acute tracheotomie. Correctieve chirurgie wordt
2637 gewoonlijk uitgesteld tot 6-12 maanden na de operatie in de hoop op spontane verbetering. Er
2638 bestaan diverse endoscopische technieken om de luchtweg ter hoogte van de glottis te verwijderen.¹⁸⁷
2639 Het tijdstip, het type en de uitgebreidheid van de operatie dienen individueel te worden
2640 vastgesteld.¹⁸⁷

2641
2642 Unilaterale recurrensparese leidt tot stembandverlamming in de mediane of paramediane stand
2643 tijdens spreken, slikken en hoesten. Symptomen zijn een zwakke, wat kortademige hese stem,
2644 periodieke aspiratie en een inproductieve hoest. Foniatrische adviezen en logopedische oefeningen
2645 kunnen vaak het ongemak verlichten. Reconstructie van een doorgesneden n. laryngeus recurrens
2646 leidt meestal tot paradoxale beweeglijkheid en moet worden vermeden. Verschillende thyroplastische
2647 operaties aan de bovenste luchtwegen zijn beschreven om de kwaliteit van de stem te verbeteren bij
2648 unilaterale stembandverlamming.^{188 189 190} Ook injectie van bijvoorbeeld collageen, siliconen of
2649 autoloog vet in de verlamde stemband wordt toegepast.¹⁹¹ Dit soort ingrepen zijn te overwegen als 12
2650 maanden na de operatie geen herstel van de parese is opgetreden en ook logopedie onvoldoende
2651 effect heeft gehad.

2652 2653 Peri-/postoperatieve zorg van de bijschildklieren

2654
2655 Uitgangsvraag: welke factoren spelen een rol bij hypoparathyreoïdie en hoe dient deze zo goed
2656 mogelijk voorkomen te worden tijdens de operatie?

2657
2658 *Wetenschappelijke onderbouwing*
2659 Schildklierchirurgie kan leiden tot schade aan de bijschildklieren. Hierdoor kan een tijdelijke of
2660 blijvende hypoparathyreoïdie ontstaan met als gevolg hypocalcaemie. Hoewel er meestal beiderzijds
2661 twee bijschildklieren aanwezig zijn is het functioneren van één vitale bijschildklier voldoende om de
2662 calciumhuishouding te reguleren. Door de dubbelzijdige aanwezigheid van de bijschildklieren, is de
2663 kans op hypocalcaemie die behandeld dient te worden, bij een enkelzijdige schildklieroperatie gering.
2664 Bij een dubbelzijdige schildklieroperatie bestaat wel het risico op deze complicatie. Hoewel het
2665 aannemelijk lijkt dat minutieus exploreren en intact laten van de vascularisatie de kans op schade van
2666 de bijschildklieren vermindert blijkt uit diverse gerandomiseerde studies dat de kans op permanente
2667 hypoparathyreoïdie niet significant toeneemt wanneer de arteria thyreoidea inferior beiderzijds wordt
2668 onderbonden.^{192 193} In de deze studies werd echter beiderzijds vaak een subtotaal thyreoïdectomie
2669 verricht. Zelfs na zeer zorgvuldig opereren kan toch een tijdelijke hypocalcaemie optreden. Het
2670 uitgebreid opzoeken van alle bijschildklieren leidt niet tot minder kans op hypoparathyreoïdie.¹⁹⁴
2671 In de literatuur wordt de kans op een tijdelijke hypocalcaemie na een totale thyreoïdectomie
2672 weergegeven tot circa 60%.^{194 195 196 197} Slechts in de helft van de gevallen is calciumsuppletie
2673 noodzakelijk. In de meeste gevallen is het serum calcium binnen een maand genormaliseerd. Bij
2674 sommige patiënten blijft langdurig enige vorm van suppletie noodzakelijk vanwege een lichte
2675 hypocalcaemie. Permanente hypoparathyreoïdie, waarbij het parathormoon (PTH)-gehalte na een
2676 jaar nog zeer laag is, is een zeer ernstige complicatie die optreedt bij circa 0,5-4% van de
2677 geopereerde patiënten. Deze patiënten dienen levenslang met hoge doses calcium en vitamine D
2678 behandeld te worden.
2679 Het risico op hypoparathyreoïdie wordt vergroot bij uitgebreide operaties zoals bij grote tumoren en
2680 het verwijderen van de lymfeklieren in het centrale halscompartment.^{194 195 196} Daarnaast speelt de
2681 niet altijd voorspelbare ligging van de bijschildklieren een rol.
2682 Vanwege de ernst van een hypoparathyreoïdie dient, ter voorkoming van langetermijncomplicaties,
2683 alle bijschildklierweefsel dat beschadigd of verwijderd is te worden gereïmplanteerd.^{198 199 200 201} Bij
2684 twijfel over de vitaliteit van een bijschildklier tijdens de operatie, dient met vriescoupe onderzoek te

2685 worden bevestigd dat daadwerkelijk sprake is van bijschildklierweefsel. Het restant dient dan te
2686 worden verwijderd en in stukjes kleiner dan 1mm³ te worden geïmplantieerd in dwarsgestreept
2687 spierweefsel, bijvoorbeeld in de musculus sternocleidomastoideus of in de onderarm in de musculus
2688 brachioradialis.¹⁹⁸ Na verwijdering van de schildklier dient de chirurg het preparaat te onderzoeken op
2689 de aanwezigheid van één of meerdere meeverwijderde bijschildklieren. Wanneer dit het geval lijkt,
2690 dienen deze verwijderd te worden voor direct vriescoupe onderzoek, zodat ze alsnog kunnen worden
2691 gereïmplantieerd. Intussen dienen de (vermoede) stukjes bijschildklier bewaard te worden in een met
2692 fysiologisch zout bevochtigd gaas dat zich bevindt in een bakje omgeven door smeltend ijs.
2693 Zelfs wanneer alle bijschildklieren gespaard lijken, dient in de eerste postoperatieve periode dagelijks
2694 de serum calcium concentratie gecontroleerd te worden. Een te laag calciumgehalte dient
2695 gecorrigeerd te worden.

2696
2697 Doordat bij de behandeling van het schildkliercarcinoom wordt gestreefd naar een zo radicaal
2698 mogelijke resectie, speelt de ervaring van de operateur een grote rol om de kans op complicaties zo
2699 gering mogelijk te houden.^{202 203}

2700

2701 **Conclusies**

2702 Controle van de stembanden

2703 Er zijn aanwijzingen dat identificatie van de nervus laryngeus recurrens en de nervus laryngeus
2704 externus tijdens de schildklieroperatie het risico op postoperatieve parese lijkt te verminderen.
2705 Monitoring van de neuronale activiteit van deze zenuwen tijdens de operatieve ingreep levert een
2706 beperkte bijdrage aan het verder terugdringen van zenuwletsel, doch kan bij lastige dissecties de
2707 identificatie van de externe tak verbeteren en daardoor de volledigheid van de dissectie
2708 vergemakkelijken.

2709 Niveau 3: Randolph 2011, Barczynski 2012

2710 Niveau 3: B Hurtado-Lopez¹⁷⁹ C Hermann¹⁸⁴

2711

2712 Er zijn aanwijzingen dat het aantonen van een recurrens uitval kan helpen bij het verder beleid ten
2713 aanzien van radiodiagnostiek en uitgebreidheid van de chirurgie bij een patiënt met een maligne tumor
2714 van de schildklier of bij stemverandering.

2715 Niveau 3: Randolph 2006 C Hundahl¹⁷¹ Green¹⁷⁴ Yeung¹⁷⁵ D Siperstein¹⁷² Songun¹⁷³

2716

2717 Beleid bij stembandstilstand postoperatief

2718 Er zijn aanwijzingen dat in een aanzienlijk deel van de gevallen van postoperatieve stembandstilstand
2719 in het eerste halfjaar na de schildklieroperatie (en soms ook nog tot 12 maanden) spontaan herstel
2720 kan optreden.

2721 Bilaterale recurrensparese kan inspiratoire stridor en dyspnoe veroorzaken.

2722 Niveau 3: C Songun¹⁷³ Friedrich¹⁸⁵ Misiolek¹⁸⁶ Eckel¹⁸⁷ Caldarelli¹⁹¹

2723

2724 Peri-/postoperatieve zorg van de bijschildklieren

2725 Hypoparathyreoïdie is een frequent voorkomende complicatie bij een totale thyreoïdectomie. Deze
2726 complicatie is meestal tijdelijk.

2727 Niveau 3: C Glinoe¹⁹⁴ Bergamaschi¹⁹⁵ Pattou¹⁹⁶ Zarnegar¹⁹⁷

2728

2729 Er zijn aanwijzingen dat permanente hypoparathyreoïdie kan worden voorkomen door reïmplantatie
2730 van bijschildklierweefsel in spierweefsel.

2731 Niveau 3: C Glinoe¹⁹⁴ Bergamaschi¹⁹⁵ Pattou¹⁹⁶ Zarnegar¹⁹⁷

2732

2733 **Overwegingen**

2734 Controle van de stembanden

2735

2736 Preoperatieve controle van de beweeglijkheid van de stembanden zou zinvol kunnen zijn om een
2737 aantal redenen: a) als hierdoor de kans op postoperatief stembandletsel zou afnemen, b) om bij
2738 juridische claims in geval van postoperatief stembandletsel bewijs te hebben dat er reeds preoperatief
2739 sprake was van stembandletsel of c) wanneer informatie dat de stemband niet beweegt aanwijzingen
2740 geeft omtrent de aard en uitbreiding van de tumor. De kans op pre-operatieve zenuwuitval bij een
2741 asymptomatische patiënt is erg klein en de kosteneffectiviteit van routinescreening laag. Een
2742 belangrijke reden om wel geïnformeerd te zijn is dat recurrensuitval kan duiden op maligniteit en een
2743 infiltratief groeiende tumor. In die gevallen is meestal urgentere en uitgebreidere chirurgie en
2744 beeldvormende diagnostiek vooraf geïndiceerd. Bovendien hoeft de chirurg bij een vastgestelde

2745 zenuwuitval peroperatief minder geremd te zijn bij het opofferen van de zenuw. Een andere reden kan
2746 zijn dat een patiënt een gecompenseerde idiopathische stembandverlamming heeft contralateraal,
2747 waardoor de kans op een (tijdelijke) bilaterale verlamming en postoperatieve stridor aanwezig is.
2748

2749 Gezien het kostenverhogend karakter en gelet op de informatie die iedere patiënt voor de operatie
2750 dient te ontvangen over het lage maar niet geheel te vermijden risico op zenuwletsel door de
2751 chirurgische ingreep, zijn bovenstaande redenen niet betrokken bij het opstellen van het advies.
2752

2753 Beleid bij stembandstilstand postoperatief

2754 Indien er na 12 maanden sprake blijkt te zijn van een permanente stembandverlamming, kan
2755 correctieve chirurgie in daartoe gespecialiseerde centra worden overwogen als ook logopedie
2756 onvoldoende effect sorteert. Reconstructie van een doorgesneden n.recurrans lijkt niet aangewezen.
2757

2758 Peri-/postoperatieve zorg van de bijschildklieren

2759 In de literatuur is geen onderzoek te vinden over het nut van het al of niet bewust opzoeken van
2760 bijschildklieren bij een totale thyreoïdectomie. Veelal wordt de handelwijze ingegeven door de scholing
2761 en ervaring van de individuele chirurg. Het ligt echter voor de hand dat de operateur na een totale
2762 thyreoïdectomie er zeker van is dat hij tenminste één vitale bijschildklier in situ heeft gelaten. Hierdoor
2763 wordt een permanente hypoparathyreoïdie voorkomen. Wanneer tijdens de ingreep geen enkele
2764 bijschildklier is aangetroffen dient hiernaar voorzichtig gezocht te worden. Het bezwaar hiervan is dat
2765 de vascularisatie van de bijschildklier beschadigd kan worden, doch men dient te voorkomen dat alle
2766 bijschildklieren met het schildklierpreparaat mee verwijderd zijn, of dat slechts ischemische,
2767 afunctionele, bijschildklieren achterblijven. Wanneer ischemische bijschildklieren worden aangetroffen
2768 kan men deze beter verwijderen en een autotransplantatie verrichten.
2769

2770 **Aanbeveling(en)**

2771 Controle van de stembanden

2772 De werkgroep is van mening dat preoperatieve stembandcontrole via laryngoscopie aangewezen is bij
2773 stemveranderingen of eerdere operaties in het gebied van de schildklier en dat postoperatieve
2774 stembandcontrole, ongeveer een week na de schildklieroperatie, aangewezen is bij
2775 stemveranderingen of bij duidelijke kortademigheid.
2776

2777 Beleid bij stembandstilstand postoperatief

2778 Bij bilaterale recurrensparese met inspiratoire stridor en dyspnoe kan acute tracheotomie vereist zijn.
2779

2780 Bij bilaterale recurrensparese met minder ernstige klachten en unilaterale recurrensparese is een
2781 afwachtende houding onder laryngoscopische controle gedurende 6-12 maanden gerechtvaardigd
2782 gezien de kans op spontaan herstel.
2783

2784 Bij unilaterale recurrensuitval wordt logopedie aangeraden. Bij onvoldoende resultaat en permanente
2785 parese is correctieve chirurgie in daartoe gespecialiseerde centra te overwegen.
2786

2787 Peri-/postoperatieve zorg van de bijschildklieren

2788 De werkgroep is van mening dat er naar gestreefd moet worden om bij een totale thyreoïdectomie in
2789 opzet alle bijschildklieren te identificeren en te sparen. De verwijderde schildklier dient altijd
2790 onderzocht te worden op de aanwezigheid van meeverwijderde bijschildklieren. Een abusievelijk
2791 meegeresceerde bijschildklier dient in de m. sternocleidomastoïdeus te worden gereïmplanteerd.
2792

2793 **Aanvullende literatuur**

2794 Amis RJ, Gupta D, Dowdall JR, Srirajakalindini A, Folbe A. Ultrasound assessment of vocal fold
2795 paresis: a correlation case series with flexible fiberoptic laryngoscopy and adding the third dimension
2796 (3-D) to vocal fold mobility assessment. *Middle East J Anesthesiol* 21(4), 493-498 (2012).
2797

2800 Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Honowska A, Nowak W. Randomized controlled trial of
2801 visualization versus neuromonitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during
2802 thyroidectomy. *World Journal of Surgery* 36(6), 1340-1347 (2012).
2803

2804 Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A *et al.* Complications to thyroid surgery: results as reported
2805 in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patiënts. *Langenbeck's archives of surgery /*
2806 *Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 393(5), 667-673 (2008).
2807
2808 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR *et al.* Revised American Thyroid Association management
2809 guidelines for patiënts with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid : official journal*
2810 *of the American Thyroid Association* 19(11), 1167-1214 (2009).
2811
2812 De Pedro Netto I, Fae A, Vartanian JG *et al.* Voice and vocal self-assessment after thyroidectomy.
2813 *Head & Neck* 28(12), 1106-1114 (2006).
2814
2815 Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP *et al.* Initial results from a prospective cohort study of 5583
2816 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer
2817 Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patiënt Care Evaluation
2818 study. *Cancer* 89(1), 202-217 (2000).
2819
2820 Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA, Abdalsalam HA, Simo R. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve
2821 palsy after thyroidectomy: a systematic review. *International journal of clinical practice* 63(4), 624-629
2822 (2009).
2823
2824 Kim MK, Mandel SH, Baloch Z *et al.* Morbidity following central compartment reoperation for recurrent
2825 or persistent thyroid cancer. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 130(10), 1214-1216 (2004).
2826
2827 Pereira JA, Girvent M, Sancho JJ, Parada C, Sitges-Serra A. Prevalence of long-term upper
2828 aerodigestive symptoms after uncomplicated bilateral thyroidectomy. *Surgery* 133(3), 318-322 (2003).
2829
2830 Randolph GW, Dralle H, Abdullah H *et al.* Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring
2831 during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *The*
2832 *Laryngoscope* 121 Suppl 1, S1-16 (2011).
2833
2834 Randolph GW, Kamani D. The importance of preoperative laryngoscopy in patiënts undergoing
2835 thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid
2836 malignancy. *Surgery* 139(3), 357-362 (2006).
2837
2838 Randolph GW. The importance of pre- and postoperative laryngeal examination for thyroid surgery.
2839 *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 20(5), 453-458 (2010).
2840
2841 Sittel C, Stennert E, Thumfart WF, Dapunt U, Eckel HE. Prognostic value of laryngeal
2842 electromyography in vocal fold paralysis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 127(2),
2843 155-160 (2001).
2844

2845 5.2 Pre-ablatie scintigram

2846 Uitgangsvraag: Wat is de rol van het pre-ablatie scintigram bij (het vaststellen van de behandeling
2847 voor) patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom?

2848 *Wetenschappelijke onderbouwing*

2849 Een gunstige invloed van ablatieve behandeling met ¹³¹I na (bijna) totale thyreoïdectomie bij patiënten
2850 met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom is niet bewezen in prospectieve, gerandomiseerde
2851 studies. Echter, mede vanwege de vereenvoudiging van de follow-up na de primaire behandeling
2852 wordt ablatie geadviseerd bij alle patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom, behalve
2853 unifocale papillaire carcinomen kleiner dan 1 cm zonder lymfekliermetastasen of metastasen op
2854 afstand. De ablatie wordt gegeven bij hoge TSH-spiegel (>25 mU/l), hetgeen in de praktijk bereikt
2855 wordt door onttrekken van schildklierhormoon (door na de totale thyreoïdectomie geen
2856 schildklierhormoonbehandeling te starten of reeds gestarte behandeling met schildklierhormoon
2857 gedurende een aantal weken te staken) of door twee rhTSH injecties te geven.

2858 Voor het nut van het maken van een pre-ablatiescintigram voorafgaand aan de ablatie bestaat nog
2859 minder bewijs. In de literatuur bestaat hierover geen consensus. In een aantal studies wordt het nut
2860 van het pre-ablatiescintigram betwijfeld, omdat dit zelden negatief is (geen jodidestapeling in
2861 schildklierbed of elders) en vrijwel alle patiënten aansluitend een ablatieve dosering ¹³¹I krijgen.²⁰⁴
2862 Een andere studie liet zien dat bij een kwart van de patiënten het pre-ablatiescintigram aanvullende
2863 klinische informatie gaf (Chen 2012). Voorts kan door toediening van diagnostische hoeveelheden ¹³¹I
2864 zogenaamde “stunning” optreden, waardoor de uptake van de op het scintigram volgende ablatieve
2865 dosering ¹³¹I verminderd wordt en daarmee ook de effectiviteit van de ablatie.^{204 205 206 207} Significante
2866 stunning kan echter voorkomen worden door het gebruik van een kleine hoeveelheid ¹³¹I (<75 MBq
2867 ofwel <2 mCi) of het gebruik van ¹²³I voor het pre-ablatie scintigram.^{204 206 207} Na het gebruik van een
2868 diagnostische hoeveelheid ¹²³I is slechts in een enkele studie geringe “stunning” gezien en dit werd
2869 door de betreffende auteurs toegeschreven aan zelfstunning, dus stunning door de therapiedosering
2870 zelf, niet door de voorafgaande diagnostische hoeveelheid ¹²³I.²⁰⁵

2871 Het pre-ablatie scintigram kan wel van nut zijn, omdat het de mogelijkheid biedt om de dosering ¹³¹I
2872 voor de ablatie aan te passen aan de jodide-uptake in het schildklierbed en aan eventueel op het
2873 scintigram gevonden lymfekliermetastasen in de hals of op afstand. Voorts kan heroperatie
2874 overwogen worden, indien de uptake in het schildklierbed hoog is of als er grote lymfekliermetastasen
2875 of een solitaire afstandmetastase wordt gevonden. Behandeling met ¹³¹I is het meest effectief bij
2876 kleine hoeveelheden schildklier- en/of schildkliercarcinoomweefsel.^{208 209} Uitgebreidere dosimetrische
2877 studies ter bepaling van de ablatiedosering ¹³¹I, waarbij ook de effectieve halveringstijd van ¹³¹I in de
2878 schildklierrest gemeten wordt en een schatting gemaakt wordt van het gewicht van de schildklierrest,
2879 zijn mogelijk.

2881 **Conclusies**

2883 Er zijn aanwijzingen dat het pre-ablatiescintigram bij schildkliercarcinoom de mogelijkheid geeft om de
2884 behandeling aan te passen aan de bevindingen op het scintigram.

2885 Niveau 3: C Lin²⁰⁸ Rosario²⁰⁹ Chen

2886 Het is aannemelijk dat de kans op stunning bij ablatietherapie van schildkliercarcinoom wordt
2887 geminimaliseerd door gebruik te maken van een pre-ablatie scintigram met ¹²³I of met een lage dosis
2888 ¹³¹I (<75 MBq ofwel <2 mCi).

2889 Niveau 2: B Hilditch²⁰⁵ Leger²⁰⁶ Park²⁰⁷

2891 **Overwegingen**

2893 In de literatuur worden heel wisselende resultaten gerapporteerd van het pre-ablatiescintigram. Met
2894 het pre-ablatiescintigram kan de grootte van de schildklierrest worden geschat en kunnen lymfeklier-
2895 of afstandmetastasen worden aangetoond. Door gebruikmaking van SPECT/CT zijn sensitiviteit en
2896 specificiteit voor lymfeklier/afstandmetastasen hoger geworden dan met alleen planaire opnamen,
2897 maar nog altijd beperkt door de lage dosis radioactief jodide.
2898 Wat betreft schildklierrest hangt de voorafkans op het vinden van een grote rest sterk af van de lokale
2899 expertise en chirurgische protocollen. Als in een centrum vrijwel alle patiënten slechts kleine
2900 schildklierrestanten hebben heeft de groottebepaling van de schildklierrest geen toegevoegde waarde.
2901 Ook de beleidsconsequenties van het vinden van een relatief grote schildklierrest (bijv. overwegen
2902 heroperatie of overwegen de therapie met ¹³¹I te splitsen in eerst een relatief lage dosis en dan pas
2903 een hoge dosis) variëren afhankelijk van lokale protocollen.

2904 Ook wat betreft het vinden van lymfeklier- of afstandmetastasen kan de voorafkans sterk variëren. Als
2905 er preoperatief al uitgebreid gescreend is met echografie en de resultaten van de echografie ook
2906 gebruikt zijn om de uitgebreidheid van een evt. lymfeklierdissectie te bepalen dan is de opbrengst
2907 postoperatief uiteraard laag. Bij patiënten waarbij het Tg een betrouwbare maat is zou een selectie
2908 kunnen worden gemaakt o.b.v. Tg, waarbij alleen patiënten met een hoog Tg worden gescand om het
2909 substraat te lokaliseren en gerichte aanvullende therapie in te zetten danwel de hoogte van de ¹³¹I
2910 dosering te bepalen. Er kan echter op basis van de literatuur geen algemene afkapwaarde van het
2911 gestimuleerde Tg worden gegeven, waarboven een pre-ablatiescintigram reële opbrengst heeft.
2912 Een andere reden om pre-therapie scintigrafie te verrichten zou kunnen zijn als men o.b.v. individuele
2913 dosimetrische gegevens de dosis wil bepalen maar dat wordt slechts in zeer weinig centra standaard
2914 gedaan.

2915
2916

Aanbevelingen

2917 De werkgroep is van mening dat een lokale afweging gemaakt moet worden of een pre-
2918 ablatiescintigrafie moet worden gemaakt. De opbrengst van een pre-ablatiescintigram (vinden van een
2919 grote schildklierrest of nog niet bekende lymfeklier- of afstandmetastasen) na totale thyreoïdectomie
2920 bij patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom is sterk wisselend. Dit is o.a. afhankelijk
2921 van de stadiumverdeling van de lokale populatie patiënten met schildklier carcinoom, de lokale
2922 chirurgische expertise en de kwaliteit van de beeldvorming pre-operatief.

2923
2924 Indien er een pre-ablatiescintigram wordt gemaakt dient ¹²³I of een lage dosering ¹³¹I (<75 MBq ofwel
2925 <2 mCi) met SPECT/CT gebruikt te worden.

2926
2927

Aanvullende referentie

2928
2929 Chen MK, Yasrebi M, Samii J, Staib LH, Doddamane I, Cheng DW. The utility of I-123 pretherapy
2930 scan in ¹³¹I radioiodine therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22(3): 304-9.

2931

5.3 Dosis ¹³¹I na thyreoïdectomie

2932
2933 Uitgangsvraag: welke dosis radioactief jodium moet worden gebruikt voor ablatie na totale
2934 thyreoïdectomie?

2935

Wetenschappelijke onderbouwing

2936 Het primaire doel van de ablatietherapie is het verwijderen van het na de thyreoïdectomie nog
2937 resterende schildklierweefsel. Bij vrije snijranden van het resectiepreparaat betreft dit in principe
2938 benigne schildklierweefsel. Als de snijranden niet vrij zijn is er sprake van therapie van rest-
2939 schildklier carcinoom en niet alleen van schildklierrestablatie. Daarnaast zou het zo kunnen zijn dat
2940 met de ablatietherapie ook micro-metastasen worden behandeld (hoewel dat voor de meeste
2941 patiëntgroepen niet is aangetoond, maar ook niet is uitgesloten). Om het effect daarvan te beoordelen
2942 zijn langetermijndata nodig van gerandomiseerde studies.

2943
2944
2945 Tien gerandomiseerde studies vergeleken het effect van een lage dosis ¹³¹I met een hoge dosis ¹³¹I
2946 als ablatietherapie na een thyreoïdectomie voor een niet-gemetastaseerd gedifferentieerd
2947 schildklier carcinoom [Mallick 2012, Fallahi 2012, Maenpaa 2008, Schlumberger 2012, Johansen 1991,
2948 Caglar 2012, Pilli 2007, Zaman 2006, Bal 2012, Bal 1996]. In totaal werden 2598 patiënten
2949 gerandomiseerd. De volgende ablatiedosissen werden vergeleken:

- 2950
- 2951 • 30 mCi (1110 MBq) vs. 100 mCi (3700 MBq) [Mallick 2012, Fallahi 2012, Maenpaa 2008,
2952 Schlumberger 2012],
 - 2953 • 29 mCi (1073 MBq) vs. 100 mCi [Johansen 1991],
 - 2954 • 25 mCi (925 MBq) vs. 50 mCi (1850 MBq) vs. 100 mCi [Bal 2012],
 - 2955 • 21,6 mCi (800 MBq) vs. 100 mCi [Caglar 2012],
 - 2956 • 50 mCi vs. 100 mCi [Pilli 2007, Zaman 2006].

2957 Twee recente studies gebruikten een 2x2-factorial design, waarbij de geïncludeerde patiënten
2958 enerzijds gerandomiseerd werden naar stimulatie met recombinant humaan TSH of onttrekking van
2959 schildklierhormoon, en anderzijds naar een lage (30 mCi) of een hoge ablatiedosis ¹³¹I
2960 (100 mCi) [Mallick 2012, Schlumberger 2012].

2961 In vier studies werd de methode van randomisatie niet beschreven [Caglar 2012, Johansen 1991, Pilli
 2962 2007, Zaman 2006]. Slechts in één studie werden de patiënten en behandelaars expliciet geblindeerd
 2963 [Fallahi 2012]. Twee studies waren open-label studies [Maenpaa 2008, Schlumberger 2012], in de
 2964 andere zeven studies werd blinding niet gerapporteerd. De definitie van adequate ablatie verschilde
 2965 in belangrijke mate tussen de tien studies, dit zowel wat betreft de gebruikte criteria als het tijdstip van
 2966 de evaluatie (Tabel 1). Daarnaast waren er ook verschillen in uitgebreidheid van voorafgaande
 2967 chirurgie en het interval tussen chirurgie en ablatie.
 2968 De meerderheid van de studies vond geen significant verschil in adequate ablatie tussen een lage en
 2969 hoge ablatiedosis. Alleen Fallahi vond een significant voordeel van 100 mCi ten opzichte van 30 mCi,
 2970 zowel na 6 maanden (RR 0,61, 95%BI 0,49-0,76) als na 12 maanden (68,8% versus 41,5%,
 2971 $p < 0.0001$) [Fallahi 2012].
 2972 In de studie van Mallick werden de patiënten gerandomiseerd met stratificatie volgens centrum, T-
 2973 stadium en N-stadium [Mallick 2012]. Bij patiënten met een T3-tumor (30 mCi: 80,9%; 100 mCi:
 2974 81,6%) of met positieve lymfeklieren in het resectiepreparaat (30 mCi: 86,7%; 100 mCi: 81,8%) werd
 2975 geen significant verschil in adequate ablatie gevonden.
 2976 Bal et al. stratificeerden de patiënten volgens histologie en vonden geen significant verschil in
 2977 adequate ablatie voor papillaire (25 mCi: 81,7%; 50 mCi: 85,5%; 100 mCi: 88,1%; $p = 0,446$) of
 2978 folliculaire carcinomen (25 mCi: 80,8%; 50 mCi: 81,0%; 100 mCi: 90,9%; $p = 0,729$) [Bal 2012].
 2979 Er is ook een meta-analyse verschenen die deze studies kritisch bespreekt [Cheng 2013].
 2980
 2981 Hoewel de inclusiecriteria in deze tien studies wat varieerden werd de inclusie over het algemeen
 2982 beperkt tot T1-3-patiënten die na operatie in de meeste studies (met uitzondering van Maenpaa et al.)
 2983 geen aanwijzingen hadden voor lymfekliermetastasen. In geen enkele studie waren er aanwijzingen
 2984 voor metastasen op afstand. In meerdere studies werden zelfs reeds geïnccludeerde patiënten weer
 2985 geëxcludeerd als op de posttherapiescan verdenking was op lymfeklier- of afstandsmetastasen. In
 2986 principe includeerden alle studies dus alleen relatief laag-risicopatiënten. Alleen in de studie van
 2987 Maenpaa zijn wel patiënten met bekende lymfekliermetastasen in situ na de operatie geïnccludeerd
 2988 [Maenpaa 2008]. Bij slechts twee van deze 12 patiënten was de ablatie succesvol.
 2989 Als voor de drie grootste studies [Schlumberger 2012, Mallick 2012, Bal 2012] niet naar de
 2990 inclusiecriteria gekeken wordt, maar naar de karakteristieken van de daadwerkelijk geïnccludeerde
 2991 patiënten blijken er vrijwel alleen relatief laag-risicopatiënten te zijn geïnccludeerd. Van deze studies
 2992 includeerde Schlumberger slechts twee patiënten met een pT3-tumor in een populatie van 752
 2993 patiënten. Het betrof in deze studie dus vrijwel alleen pT1-2-tumoren en de pT2-tumoren waren vrijwel
 2994 allemaal pN0. Mallick includeerde 22% pT3 tumoren. Bal 2012 rapporteerde het T-stadium niet, maar
 2995 vermeldde 19% stadium 3 patiënten te hebben geïnccludeerd, en rapporteerde dat 74% van de
 2996 patiënten N0 was.
 2997 Ook als gekeken wordt naar de Tg-spiegel ten tijde van de ablatie, dan blijkt dat in de studie van
 2998 Schlumberger bijna de helft van de patiënten ten tijde van de ablatie al een gestimuleerd Tg kleiner of
 2999 gelijk aan 1,5 pmol/l had, en in de studie van Mallick een kwart van de patiënten een gestimuleerd Tg
 3000 $< 3,0$ pmol/l. Dit wijst er op dat deze patiënten een zeer goede thyreoïdectomie hadden gehad en
 3001 waarschijnlijk geen rest schildkliercarcinoom of metastasen (meer) hadden. De resultaten zijn
 3002 derhalve niet valide voor T3-patiënten of voor patiënten met lymfekliermetastasen in situ.
 3003 Ook voor de subgroep patiënten met verwijderde lymfekliermetastasen met extranodale groei
 3004 (hetgeen wijst op agressiever gedrag van de tumor en een risicofactor is voor een recidief) zijn er
 3005 onvoldoende data.
 3006 De resultaten van deze studies kunnen dus alleen worden geëxtrapoleerd naar patiënten met een T1-
 3007 2 folliculair of klassiek papillair schildkliercarcinoom waarbij het schildkliercarcinoom volledig is
 3008 verwijderd die en geen lymfekliermetastasen in situ hebben na de operatie en, waarbij eventueel
 3009 verwijderde lymfekliermetastasen geen extranodale groei vertoonden en, die geen afstandmetastasen
 3010 hebben.

3011 **Conclusies**

3013 Het is aangetoond dat een lage (1,1 of 1,85 GBq) of een hoge ablatiedosis ^{131}I (3,7 GBq) niet leidt tot
 3014 een verschil in adequate schildklierrestablatie bij patiënten met een T1-2 folliculair of klassiek papillair
 3015 schildkliercarcinoom, mits het schildkliercarcinoom volledig is verwijderd, en er geen
 3016 lymfekliermetastasen in situ zijn na de operatie, en de eventueel verwijderde lymfekliermetastasen
 3017 geen extranodale groei vertoonden én er geen afstandmetastasen zijn.
 3018 Niveau 2: A2 Fallahi 2012; B Mallick 2012, Maenpaa 2008, Schlumberger 2012, Johansen 1991,
 3019 Caglar 2012, Pilli 2007, Zaman 2006, Bal 2012, Bal 1996
 3020

3021 Bij patiënten met multifocale tumoren met tenminste 1 van de lokalisaties >1cm, met T3-4-tumoren,
3022 met achtergebleven tumor na de operatie, andere histologie dan folliculair of klassiek papillair, met
3023 lymfekliermetastasen in situ na de operatie, of verwijderde lymfekliermetastasen met extranodale
3024 groei of afstandmetastasen ten tijde van de schildklierrest ablatie zijn er onvoldoende gegevens om
3025 verschillende doseringen ¹³¹I met elkaar te vergelijken.
3026 Niveau 4: Mening van de werkgroep

3027

3028 **Overige overwegingen**

3029 In bovengenoemde studies werd geen verschil gevonden in schildklierrestablatie tussen een lage of
3030 hoge ablatiedosis. Omdat meerdere studies niet-statistisch significant verschillende maar toch net iets
3031 lagere ablatiesuccessen lieten zien voor de laaggedoseerde therapiegroep is het mogelijk dat er toch
3032 een klein verschil zou kunnen zijn dat statistisch significant zou kunnen worden bij grotere studies.

3033 Een verklaring voor het feit dat dit verschil vaker ten nadele van de lage dosisgroep uitvalt is de
3034 definitie van behandelingsucces. Studies die het criterium 'geen uptake in de hals op een speurdosis ¹³¹I
3035 scintigram' gebruiken als onderdeel van de definitie van behandelingsucces laten vaker een niet-
3036 significant (en bij een studie wel statistisch significant [Fallahi, 2012]) lagere kans op ablatiesucces
3037 zien. Een speurdosis retentiescintigram tijdens de follow-up is echter niet meer standaard voor
3038 responsevaluatie en risicoclassificatie en is niet zo belangrijk als succes criterium. Een zeer geringe
3039 hoeveelheid benigne restschildklierweefsel op het scintigram is namelijk niet klinisch relevant.

3040 Belangrijke overwegingen die in ogenschouw genomen moeten worden zijn de mate waarin het
3041 mogelijk is de resultaten van deze studies naar de Nederlandse situatie te extrapoleren en het feit dat
3042 er nog geen lange termijn follow-up is. Bovengenoemde studies zijn met name uitgevoerd in
3043 gespecialiseerde schildklier carcinoom centra waar de patiënten routinematig pre-operatief goed
3044 worden gescreend op de aanwezigheid van lymfekliermetastasen, waar goede thyreoïdectomieën
3045 worden uitgevoerd (dus geringe of zelfs helemaal geen benigne schildklierrest) en waar
3046 laagdrempelig, goede halsklierdissecties worden verricht. De sensitiviteit van de pre-operatieve
3047 diagnostiek is afhankelijk van de ervaring van de beeldvormer, en vanwege de lage prevalentie van
3048 schildklier carcinoom is de sensitiviteit van beeldvormers in kleinere niet-gespecialiseerde centra
3049 meestal lager. Ook de uitgebreidheid en radicaliteit van de operatie zijn afhankelijk van de ervaring
3050 van het chirurgisch team met schildklier carcinoom en zijn in gespecialiseerde centra over het
3051 algemeen beter. Derhalve kunnen de resultaten van de studies niet zonder meer naar de Nederlandse
3052 situatie worden geëxtrapolerd.

3053 Verder zijn er nog geen lange-termijn data van de studies, dus kan alleen nog worden geconcludeerd
3054 dat onder genoemde voorwaarden er geen verschil in succeskans van de schildklierrestablatie is,
3055 maar kunnen er nog geen definitieve uitspraken worden gedaan over de recidiefkans. Het is immers
3056 mogelijk (maar nooit aangetoond, danwel uitgesloten) dat de schildklierrestablatie bij sommige
3057 patiënten ook micrometastasen behandelt en de effectiviteit daarvan zou wel kunnen verschillen
3058 tussen de lage en hoge dosis. Deze informatie zal beschikbaar komen tijdens de follow-up van de
3059 grote gerandomiseerde studies.

3060

3061 Er zijn echter wel voordelen aan het behandelen met een lagere dosis ¹³¹I:

3062 Door met een lagere dosis ¹³¹I te behandelen kan de opnameduur worden verkort, hetgeen prettiger is
3063 voor de patiënt en kosten reduceert.

3064 Behandeling met een lagere dosis ¹³¹I leidt tot een lagere stralingsbelasting voor het lichaam: 1,1 GBq
3065 ¹³¹I geeft een effectieve dosis van 80 mSv en 3,7 GBq een effectieve dosis van 270 mSv. Door
3066 verlaging van de lichaamsdosis, wordt het (toch al lage) risico op het ontwikkelen van een secundaire
3067 maligniteit ten gevolge van de stralingsexpositie nog lager.

3068 De frequentie en de ernst van acute bijwerkingen (bijv. sialoadenitis, misselijkheid, smaakstoornissen)
3069 zijn dosisafhankelijk en worden lager bij behandeling met een kleinere hoeveelheid radioactief jodium.
3070 Ook het effect van ¹³¹I therapie op de semenkwaliteit bij mannen is dosisafhankelijk en duidelijk
3071 waarneembaar als een voorbijgaande stijging van het FSH, en is kleiner bij een lagere dosering ¹³¹I,
3072 hoewel hiervoor geldt dat ook na eenmalig 3,7 GBq ¹³¹I zelden een persistent verhoogde FSH-
3073 spiegel ontstaat.

3074

3075 De werkgroep is zich er van bewust dat naast deze discussie om de ablatiedosis te verlagen er tevens
3076 internationaal onderzoek gaande is om te beoordelen of ¹³¹I ablatie bij laag-risicopatiënten helemaal
3077 achterwege kan blijven. Het is voorstelbaar dat onder de voorwaarden van goede pre-operatieve
3078 diagnostiek en goede chirurgische interventie bij laag-risicopatiënten de schildklierrestablatie met
3079 radioactief jodium helemaal kan worden weggelaten. Het is nu echter nog te vroeg om dat te
3080 concluderen.

3081
3082 Bij patiënten met multifocale tumoren waarvan tenminste een haard groter dan 1 cm is, T3-4-tumoren,
3083 achtergebleven tumorrest, andere histologie dan folliculair of klassiek papillair schildkliercarcinoom,
3084 lymfekliermetastasen in situ na de operatie, verwijderde lymfekliermetastasen met extranodale groei
3085 of afstandmetastasen zijn er onvoldoende gegevens om de optimale dosis ¹³¹I voor
3086 schildklierrestablatie te bepalen. Deze groep is nogal heterogeen en het is raadzaam individueel te
3087 kijken naar de beste behandeling, waarbij ook heroperatie nog een optie is.
3088

3089 ***Aanbevelingen***

3090 De werkgroep adviseert om patiënten met een unifocaal T1-2 folliculair of klassiek papillair
3091 schildkliercarcinoom bij wie het schildkliercarcinoom volledig verwijderd is, zonder
3092 lymfekliermetastasen in situ na de operatie, zonder extranodale groei in eventueel verwijderde
3093 lymfekliermetastasen en die geen afstandmetastasen hebben, te behandelen met 1,1 GBq ¹³¹I voor
3094 schildklierrestablatie in plaats van met 3,7 GBq.
3095

3096

Tabel 1. Overzicht gerandomiseerde studies lage versus hoge ablatiedosis

Studie	N	Lage dosis [§]	Hoge dosis [§]	Tijdstip evaluatie	Criteria evaluatie			% adequate ablatie	
					WBS uptake	Tg	Andere	Laag	Hoog
Mallick 2012	438	30	100	6-9 maanden	< 0,1%	< 2,0 ng/ml (gestimuleerd)	-	85,0%	88,9%
Bal 2012	422	25-50	100	6 maanden	'negative'	≤ 10 ng/ml (gestimuleerd)	RAIU ≤ 0.2%	83,2%	88,5%
Bal 1996	155	25-64	65-200	6-12 maanden	'negative'	≤ 10 ng/ml (gestimuleerd)	RAIU ≤ 0.2%	72,8%	75,0%
Caglar 2012	108	21.6	100	Laag: 6-12 maanden Hoog: 6-75 maanden	'absence'	< 0,2 ng/ml (gestimuleerd)	Negatieve echo hals	57,4%	60,4%
Fallahi 2012	376	30	100	6 maanden	'absence'	< 2,0 ng/ml (Tg-off) (gestimuleerd)	-	39,2%	64,1%
Johansen 1991	75	29	100	3-4 maanden?	'no uptake'	-	-	60,0%	54,0%
Maenpaa 2008	160	30	100	4-8 maanden	'absence'	< 1,0 ng/ml (gestimuleerd)	-	52,0%	56,0%
Pilli 2007	72	50	100	6-8 maanden	'no uptake'	< 1,0 ng/ml (gestimuleerd)	-	86,1%	80,6%
Zaman 2006	40	50	100	6 maanden	'negative'	< 2,0 ng/ml (gestimuleerd)	-	40,0%	60,0%
Schlumberger 2012	752	30	100	6-10 maanden	-	≤ 1,0 ng/ml (gestimuleerd)	Negatieve echo hals	91,1%	93,5%

[§]Uitgedrukt in mCi.

3097

3098

3099

3100

3101

3102

3103 **Stimulatie met recombinant humaan TSH versus onttrekking**

3104 Uitgangsvraag: wanneer is voorbehandeling met recombinant-humaan TSH geïndiceerd en wanneer
3105 voorbehandeling middels onttrekken van thyroxine ter ablatie met radioactief jodium na totale
3106 thyreoïdectomie?

3107
3108 *Literatuurbeschrijving*

3109 Eén Cochrane-review vergeleek het effect van stimulatie met recombinant humaan TSH (rhTSH) versus
3110 onttrekking van schildklierhormoon als voorbereiding op schildklierrestablatie met ¹³¹I na thyreoïdectomie voor
3111 een niet-gemetastaseerd gedifferentieerd schildklier carcinoom [Ma 2010]. De auteurs vonden twee kleine
3112 relevante gerandomiseerde studies, en vonden geen verschil in adequate schildklierrestablatie (odds ratio
3113 0,48, 95%BI 0,4-5,68).

3114 Sinds deze review werden nog vier gerandomiseerde studies gepubliceerd [Mallick 2012, Lee 2010,
3115 Schlumberger 2012, Taieb 2009]. In totaal werden 1555 patiënten gerandomiseerd. In geen enkele studie
3116 werden patiënten met een T4-tumor of afstandsmetastasen geïnculdeerd en de proportie geïnculdeerde T3
3117 patiënten was zeer klein. Twee studies gebruikten een 2x2-factorial design, waarbij de geïnculdeerde
3118 patiënten enerzijds gerandomiseerd werden naar stimulatie met recombinant humaan TSH of onttrekking van
3119 schildklierhormoon, en anderzijds naar een lage (30 mCi) of een hoge ablatie dosis ¹³¹I (100 mCi) [Mallick
3120 2012, Schlumberger 2012]. Lee et al. vergeleken stimulatie met rhTSH versus T4-onttrekking of T3-
3121 onttrekking [Lee 2010].

3122 In twee studies werd de methode van randomisatie niet beschreven [Lee 2010, Taieb 2009]. Drie studies
3123 waren open-label studies [Lee 2010, Schlumberger 2012, Taieb 2009], in de andere studie werd blinding
3124 niet gerapporteerd. De definitie van adequate schildklierrestablatie verschilde in belangrijke mate tussen de
3125 vier studies, dit zowel wat betreft de gebruikte criteria als het tijdstip van de evaluatie (**Fout! Verwijzingsbron
3126 iet gevonden.1**).

3127 Geen enkele studie vond een significant verschil in adequate schildklierrestablatie tussen rhTSH en
3128 onttrekking van schildklierhormoon. In de studie van Mallick et al. werden de patiënten gerandomiseerd met
3129 stratificatie volgens centrum, T-stadium en N-stadium [Mallick 2012]. Bij patiënten met een T3-tumor (rhTSH:
3130 83,3%; onttrekking: 79,2%) of met positieve lymfeklieren in het resectiepreparaat (rhTSH: 81,8%; onttrekking:
3131 86,7%) werd geen significant verschil in adequate ablatie gevonden.

3132
3133 **Conclusies**

3134 Het is aannemelijk dat rhTSH of onttrekking van schildklierhormoon niet leidt tot een verschil in adequate
3135 schildklierrestablatie bij patiënten met een T1-2 folliculair of klassiek papillair schildklier carcinoom mits het
3136 schildklier carcinoom volledig is verwijderd en er geen lymfekliermetastasen in situ zijn na de operatie en er
3137 geen extranodale groei is in de evt. verwijderde lymfekliermetastasen en er geen afstandmetastasen zijn.
3138 Niveau 2: B Mallick 2012, Lee 2010, Schlumberger 2012, Taieb 2009

3139
3140 Bij patiënten met multifocale tumoren met tenminste 1 van de lokalisaties >1cm, T3-T4-tumoren, met
3141 achtergebleven tumor, andere histologie dan folliculair of klassiek papillair, lymfekliermetastasen in situ na de
3142 operatie, met verwijderde lymfekliermetastasen met extranodale groei, of afstandmetastasen in situ ten tijde
3143 van de schildklierrestablatie zijn er onvoldoende gegevens om rhTSH met onttrekking van schildklierhormoon
3144 te vergelijken voor de effectiviteit van schildklierrestablatie.

3145 Niveau 4: mening van de werkgroep

3146
3147 **Overige overwegingen**

3148 Ook bij de vergelijking schildklierrestablatie na stimulatie met rhTSH vs. onttrekken van schildklierhormoon
3149 gelden de reeds bij de vergelijking hoge vs. lage dosis ¹³¹I genoemde restricties. Belangrijkste restrictie is dat
3150 deze data met name afkomstig zijn uit gespecialiseerde schildklier carcinoomcentra met zeer goede
3151 preoperatieve diagnostiek en zeer goede chirurgische interventies, waarbij alleen relatief laagrisicopatiënten
3152 werden geïnculdeerd. Daarnaast was er geen uniforme definitie van ablatiesucces. Deze data zijn niet zonder
3153 meer valide in andere klinische settings.

3154 Daarnaast is alleen nog de korte termijn uitkomst (schildklierrestablatie) bekend en zijn er geen lange termijn
3155 follow-up gegevens, waardoor niet duidelijk is of de recidiefkansen ook vergelijkbaar zijn. Het is immers
3156 mogelijk dat de schildklierrestablatie bij sommige patiënten ook micrometastasen behandelt (hoewel dit voor
3157 de meeste patiëntgroepen niet is aangetoond/uitgesloten) en de effectiviteit daarvan zou in theorie kunnen
3158 verschillen tussen rhTSH-stimulatie of onttrekken van schildklierhormoon. Onder genoemde restricties heeft
3159 deze patiëntgroep echter sowieso een relatief lage recidiefkans.

3160
3161 Behandeling met rhTSH heeft enige voordelen boven onttrekken van schildklierhormoon, maar met name op
3162 de korte termijn, rondom de ablatie. Het belangrijkste voordeel is dat de patiënt niet hypothyreoot hoeft te zijn
3163 voor de therapie met ¹³¹I. Hypothyreoïdie is geassocieerd met een lagere kwaliteit van leven. Daarnaast kan
3164 na rhTSH-stimulatie de schildklierrestablatie enkele weken eerder worden gedaan, hetgeen medisch geen

3165 verschil maakt maar door sommige patiënten als plezieriger kan worden ervaren. Verder is de
3166 stralingsbelasting voor het lichaam iets lager doordat de renale klaring van ¹³¹I sneller verloopt in euthyreoidie
3167 dan in hypothyreoidie.

3168
3169 Bij patiënten met multifocale tumoren waarvan tenminste een haard groter dan 1 cm is, T3-4 tumoren,
3170 achtergebleven tumor, andere histologie dan folliculair of klassiek papillair schildklier carcinoom,
3171 lymfekliermetastasen in situ na operatie, extranodale groei in verwijderde lymfekliermetastasen, of
3172 afstandmetastasen zijn er onvoldoende gegevens om een evidence based uitspraak te doen over de
3173 schildklierrestablatie. Derhalve wordt geadviseerd bij deze patiënten ablatietherapie na onttrekken van
3174 schildklierhormoon te geven, tenzij vanwege comorbiditeit hypothyreoidie slecht verdragen wordt.

3175
3176 **Aanbevelingen**

3177 De werkgroep is van mening dat patiënten met een unifocaal T1-2 folliculair of klassiek papillair
3178 schildklier carcinoom bij wie het schildklier carcinoom volledig verwijderd is, zonder lymfekliermetastasen in situ
3179 na de operatie en zonder extranodale groei in eventueel verwijderde lymfekliermetastasen en die geen
3180 afstandmetastasen hebben, de schildklierrestablatie verricht kan worden zowel na na stimulatie met rhTSH
3181 als na onttrekken/onthouden van schildklierhormoon.

3182
3183 Er wordt geadviseerd bij patiënten met, multifocale tumoren waarvan tenminste een haard groter dan 1 cm is,
3184 T3-4 tumoren, achtergebleven tumor, andere histologie dan folliculair of klassiek papillair
3185 schildklier carcinoom, lymfekliermetastasen in situ na operatie, extranodale groei in verwijderde
3186 lymfekliermetastasen, of afstandmetastasen zijn er onvoldoende gegevens om een evidence based uitspraak
3187 te doen over de schildklierrestablatie, ablatietherapie na onttrekken van schildklierhormoon te geven, tenzij
3188 vanwege comorbiditeit hypothyreoidie slecht verdragen wordt.

3189

CONCEPT

3190

3191

Tabel 1. Overzicht gerandomiseerde studies rhTSH versus onttrekking van schildklierhormoon

Studie	N	Tijdstip evaluatie	Criteria evaluatie			% adequate ablatie	
			WBS uptake	Tg	Andere	rhTSH	T4-off
Mallick 2012	438	6-9 maanden	< 0,1%	< 2,0 ng/ml	-	87,1%	86,7%
Lee 2010	291	12 maanden	< 0,1%	≤ 1,0 ng/ml (gestimuleerd)	Negatieve echo hals	91,3%	91,0%
Taieb 2009	74	9 maanden	< 0,1%	< 0,8 µg/l	-	88,9%	97,1%
Schlumberger 2012	752	6-10 maanden	-	≤ 1,0 ng/ml (gestimuleerd)	Negatieve echo hals	91,7%	92,9%

CONCEPT

3192 **Literatuur**

- 3193
- 3194 Bal C, Chandra P, Kumar A, Dwivedi S. A randomized equivalence trial to determine the optimum dose of
3195 iodine-131 for remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2012;33(10):1039-47.
3196
- 3197 Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS, Basu AK. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal
3198 dose of 131 I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 1996;77(12):2574-
3199 80.
3200
- 3201 Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a
3202 randomized clinical trial in 509 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1666-73.
3203
- 3204 Caglar M, Bozkurt FM, Akca CK, Vargol SE, Bayraktar M, Ugur O, et al. Comparison of 800 and 3700 MBq
3205 iodine-131 for the postoperative ablation of thyroid remnant in patients with low-risk differentiated thyroid
3206 cancer. *Nucl Med Commun.* 2012;33(3):268-74.
3207
- 3208 Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, Wang H. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for
3209 differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1353-60.
3210
- 3211 Creutzig H. High or low dose radioiodine ablation of thyroid remnants? *European Journal of Nuclear Medicine.*
3212 1987;12(10):500-2.
3213
- 3214 Emmanouilidis N, Muller JA, Jager MD, Kaaden S, Helfritz FA, Guner Z, et al. Surgery and radioablation
3215 therapy combined: introducing a 1-week-condensed procedure bonding total thyroidectomy and radioablation
3216 therapy with recombinant human TSH. *EUR.* 2009;161(5):763-9.
3217
- 3218 Fallahi B, Beiki D, Takavar A, Fard-Esfahani A, Gilani KA, Saghari M, et al. Low versus high radioiodine dose
3219 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large
3220 randomized clinical trial. *Nucl Med Commun.* 2012;33(3):275-82.
3221
- 3222 Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in
3223 postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.*
3224 1991;32(2):252-4.
3225
- 3226 Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh E-Y, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of
3227 thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration
3228 for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20(2):173-9.
3229
- 3230 Ma C, Xie J, Liu W, Wang G, Zuo S, Wang X, et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided
3231 radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. *Cochrane Database of*
3232 *Systematic Reviews.* 2010;11(11):CD008302.
3233
- 3234 Maenpaa HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H. Low vs. high radioiodine activity to ablate
3235 the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. *PLoS ONE [Electronic Resource].*
3236 2008;3(4):e1885.
3237
- 3238 Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and
3239 thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1674-85.
3240
- 3241 Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A, et al. A comparison of 1850 (50 mCi)
3242 and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative
3243 thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3542-6.
3244
- 3245 Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine
3246 ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1663-73.
3247
- 3248 Taieb D, Sebag F, Cherenko M, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Farman-Ara B, et al. Quality of life
3249 changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with
3250 recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):115-23.
3251
- 3252 Zaman Mu, Toor R, Kamal S, Maqbool M, Habib S, Niaz K. A randomized clinical trial comparing 50mCi and
3253 100mCi of iodine-131 for ablation of differentiated thyroid cancers. *JPMA J Pak Med Assoc.* 2006;56(8):353-6.
3254

3255 **5.4 Jodiumbeperkt dieet**

3256 **Uitgangsvraag:** Dient een jodiumbeperkt dieet voorgeschreven te worden voorafgaand aan een ¹³¹I -ablatie
3257 van een schildklierrest, een ¹³¹I -behandeling van schildkliercarcinoommetastasen of een ¹³¹I diagnostische
3258 totale lichaamsscintigrafie?

3259

3260 Wetenschappelijke onderbouwing

3261 In de literatuur is een aantal studies met betrekking tot dit onderwerp verschenen. In enkele studies werd
3262 aangetoond dat de opname van ¹³¹I in schildkliercarcinoomweefsel verhoogd werd door een jodiumbeperkt
3263 dieet.^{222 223} Ook werd de jodide-excretie met de urine verminderd door het dieet^{223 224} en de radiatiedosis in
3264 de tumor verhoogd.²²⁴ Slechts in twee retrospectieve studies is de invloed van een jodiumbeperkt
3265 voorbereidingsdieet op de effectiviteit van de ¹³¹I -ablatie bestudeerd.^{225 226} In beide studies werd vergeleken
3266 met een historische controlegroep. Morris et al. vonden geen verschil in effectiviteit van de ablatiedosis.
3267 Echter, in deze studie was de jodide-excretie in de dieetgroep opvallend hoog, werden in de controlegroep
3268 hogere doseringen ¹³¹I gegeven en ontbreken data met betrekking tot pre-ablatie uptake in
3269 het schildklierbed, Tg en TSH. Pluijmen et al. vonden een significant hogere effectiviteit van de ablatie na
3270 een jodiumbeperkt voorbereidingsdieet (bij controle na 6 maanden geen halsrest meer en Tg<2 µg/l bij
3271 65% na jodiumbeperkt dieet versus 48% na regulier dieet en in de subgroep T1-3N0 zonder
3272 antithyreoglobuline-antistoffen 71% versus 45%).

3273

3274 **Conclusie**

3275 Een jodiumbeperkt voorbereidingsdieet kan de opname van radioactief jodium verhogen, de jodide-excretie
3276 in de urine verminderen en de radiatiedosis in een schildklierrest of schildkliercarcinoom verhogen. De
3277 effectiviteit van de ¹³¹I -ablatie kan hierdoor verhoogd worden.

3278 Niveau 2: A2 Pluijmen²²⁶

3279

3280 **Aanbeveling**

3281 Er wordt geadviseerd om patiënten, bij wie de ¹³¹I -opname in schildklierresten of metastasen laag is
3282 voorafgaand aan een ¹³¹I -ablatie van een schildklierrest, een ¹³¹I -behandeling van
3283 schildkliercarcinoommetastasen of een ¹³¹I diagnostische totale lichaamsscintigrafie, een
3284 jodiumbeperkt dieet voor te schrijven.

3285

3286 5.5 Leeftijdsspecifieke adviezen

3287 5.5.1 Erfelijkheid

3288
3289 Uitgangsvraag: wat is het beleid bij familiair voorkomen van gedifferentieerd schildklier carcinoom?

3290 **Literatuurbespreking**

3291 Het familiair nonmedullair schildklier carcinoom (NonMedullary Thyroid Cancer = FNMTc, NMTC) kan
3292 onderdeel zijn van syndromen, zoals bijv het Cowden syndroom of de Familiaire Adenomateuze Polyposis
3293 (FAP) (1) , of voorkomen in families met evidente clustering van alleen schildklierlaesies.³ Het FNMTc wordt
3294 veelal gedefinieerd als de aanwezigheid van twee of meer eerstegraads familieleden met een nonmedullair
3295 schildklier carcinoom (2) [Bauer 2013]. In de literatuur is echter geen consensus over deze definitie bereikt.
3296 Naar schatting is 3,5-9,4% van alle nonmedullaire schildklier carcinoomen familiair van aard [Bauer 2013,
3297 Moses 2011].

3298
3299 Ad 1.

3300 De cribriforme morulaire variant van het papillair schildklier carcinoom komt vrijwel uitsluitend voor bij
3301 patiënten met het familiaire adenomatoïde polyposis coli syndroom (FAP, met kiembaanmutaties in het *APC*-
3302 gen op chromosoom 5q21⁵). Deze tumoren lijken een goede prognose te hebben. Tevens bestaat er een
3303 verhoogde incidentie van NMTC-tumoren bij Morbus Cowden-patiënten (voornamelijk folliculaire tumoren).⁶

3304 De verantwoordelijke genmutaties zitten in *PTEN* op chromosoom 10q23.3.

3305 NMTC is daarnaast geassocieerd met Carney's syndroom en Werner's syndroom en SDH-gerelateerde
3306 syndromen [Mazeh 2013, Papathomas 2013].

3307

3308 Ad 2.

3309 FNMTc wordt door sommige auteurs geassocieerd met multifocaliteit, bilateraliteit en een relatief agressief
3310 klinisch gedrag met een frequenter voorkomen van regionale lymfekliermetastasen en recidieven in
3311 vergelijking met sporadische tumoren [Hillenbrand 2010, Mazeh 2012]. Anderen beschrijven echter een
3312 vergelijkbaar gedrag van FNMTc en sporadisch NMTC [Robenshtok 2011].

3313 In de literatuur is enige consensus met betrekking tot het screenen van familieleden van aangedane
3314 patiënten. Hierbij wordt geopperd om te screenen vanaf 20-jarige leeftijd, of 5-10 jaar voor de leeftijd van
3315 diagnose van het jongste aangedane familielid. Palpatie van hals en echografie, in combinatie met
3316 cytologische puncties bij afwijkingen, krijgt hierbij de voorkeur [Hillenbrand 2010, Mazeh 2013].

3317

3318 Inmiddels zijn er verschillende mogelijke loci geïdentificeerd voor een FNMTc-gen. In een grote Canadese
3319 familie met multinodulair struma en een beperkt aantal gevallen met NMTC werd in 1997 een associatie
3320 gevonden met een onbekend locus op chromosoom 14q31 (*MNG1*) [Bignell 1997], doch bij analyse van 124
3321 families met NMTC leek dit locus niet evident verantwoordelijk [McKay 1999, Lesueur 1999, Malchoff 2000,
3322 Bevan 2001, Cavaco 2008, Khan 2010]. Ook de loci *TCO* (19p13.2), *fPTC/PRN* (1q21), *NMTC1* (2q21), *FTEN*
3323 (8p23.1-p22) zijn geïdentificeerd [Khan 2010]. Recent zijn hier het *FOXE1*-gen (9q22.22) en de loci 1q21.1
3324 (eerder geïdentificeerd als *PRN1* door Malchoff) 6q22.31 en 8q24 bijgekomen [Tomaz 2012, Malchoff Semin
3325 Surg Oncol 1999, Suh et al Surgery 2009, He Cancer Res 2009].

3326 Tot op heden is echter geen enkel achterliggend gen geïdentificeerd dat verantwoordelijk kan worden
3327 gehouden voor alle varianten van FNMTc. FNMTc is derhalve vermoedelijk een polygenetische aandoening
3328 [Khan Thyroid 2013, Links Thyroid 2001]

3329

3330 De incidentie van somatische mutaties, zoals *BRAF*-mutaties en *RET/PTC*-translocaties, lijkt bij het FNMTc
3331 niet te verschillen van sporadisch NMTC [Moses Thyroid 2011, Bauer 2013]. Zie hoofdstuk moleculaire
3332 diagnostiek.

3333

3334 **Conclusies**

3335 Er is geen bewijs dat patiënten met een familiaire belasting voor schildklier carcinoom anders behandeld
3336 moeten worden dan patiënten met sporadische ziekte.

3337 Niveau 4: D

3338

3339 **Overwegingen**

3340 Gezien het relatief geringe bewijs voor andere behandelstrategieën, zullen patiënten met familiaire belasting
3341 behandeld moeten worden volgens de normen die gelden voor sporadische ziekte. In een preoperatief traject
3342 kan een agressief gedrag van deze tumorsoort bij familieleden en informatie over multifocaliteit eventueel wel
3343 meewegen in het te volgen beleid, zoals dit ook geldt voor andere familiaire tumorsoorten.

3344

3345 Ondanks de beperkte gegevens is er enige consensus met betrekking tot het screenen van familieleden van
3346 aangedane patiënten. Hierbij wordt het verdedigbaar geacht om te screenen vanaf 20-jarige leeftijd, of 5-10

3347 jaar voor de leeftijd van diagnose van het jongste aangedane familielid. Palpatie van hals en echografie, in
3348 combinatie met cytologische puncties bij afwijkingen, heeft hierbij de voorkeur

3349
3350 Gezien het feit dat het familiair (niet-medullair) schildkliercarcinoom zo weinig voorkomt moeten patiënten
3351 verwezen worden naar een level 1-ziekenhuis met een gestructureerd multidisciplinair overleg over patiënten
3352 met schildkliercarcinoom.

3353
3354 **Aanbeveling**

3355 De werkgroep is van mening dat patiënten met een familiale belasting voor schildkliercarcinoom geadviseerd
3356 moeten worden naar een level 1-ziekenhuis te gaan.

3357
3358 De werkgroep is van mening dat jaarlijkse screening van eerstegraads familieleden van patiënten met
3359 FNMTC middels palpatie van de hals en/of echografie, met indien nodig een cytologische punctie
3360 verdedigbaar is.

3361

3362 **Aanvullende literatuur**

3363
3364 Bauer AJ. Clinical Behavior and Genetics of Nonsyndromic, Familial Nonmedullary Thyroid Cancer uit:
3365 Stratakis CA (ed): Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics. Front Horm Res. Basel, Karger, 2013,
3366 vol 41, pp 1410-148.

3367
3368 He H, et al. A susceptibility locus for papillary thyroid carcinoma on chromosome 8q24. Cancer Res
3369 2009;69:625-631.

3370
3371 Hillenbrand A, Varhaug JE, Brauckhoff M, Pandev R, Haufe S, Dotzenrath C, et al. Familial nonmedullary
3372 thyroid carcinoma-clinical relevance and prognosis. A European multicenter study, ESES Vienna
3373 presentation. Langenbecks Arch Surg 2010;395:851-858.

3374
3375 Kahn A, Smellie S, Nutting C, Harrington K, Newbold K. Familial nonmedullary thyroid Cancer: a review of the
3376 genetics. Thyroid 2010.

3377
3378 Mazeh H, Benavidez J, Poehls JL, Youngwirth L, Chen H, Sippel RS. In patiënten with thyroid cancer of
3379 follicular cell origin, a family history of nonmedullary thyroid cancer in one first-degree relative is associated
3380 with more aggressive disease. Thyroid 2012;22:3-8.

3381
3382 Mazeh H, Sippel RS. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. Thyroid 2013.

3383
3384 Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile
3385 in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. Thyroid 2011;21:367-371.

3386
3387 Papatomas TG, Gaal J, Corssmit EP, Oudijk L, Korpershoek E, Heimdahl K, Bayley JP, Morreau H, van
3388 Dooren M, Papaspyrou K, Schreiner T, Hansen T, Andresen PA, Restuccia DF, van Kessel I, van Leenders
3389 GJ, Kros JM, Looijenga LH, Hofland LJ, Mann W, van Nederveen FH, Mete O, Asa SL, de Krijger RR, Dinjens
3390 WN. Non-pheochromocytoma (PCC)/paraganglioma (PGL) tumors in patiënten with succinate dehydrogenase-
3391 related PCC-PGL syndromes: a clinicopathological and molecular analysis. Eur J Endocrinol. 2013 Nov
3392 22;170(1):1-12. doi: 10.1530/EJE-13-0623. Print 2014.

3393
3394 Robenshtok E, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Shraga-Slutsky I, Weinstein R, Lazar L, et al. Clinical
3395 characteristics and outcome of familial nonmedullary thyroid cancer: a retrospective controlled study. Thyroid
3396 2011;21:43-48.

3397
3398 Suh I, et al. Distinct loci on chromosome 1q21 and 6q22 predispose to familial nonmedullary thyroid cancer: a
3399 SNP array-based linkage analysis of 38 families. Surgery 2009.

3400
3401 Tomaz RA, Sousa I, Silva JG, Santos C, Teixeira MR, Leite V, Cavaco BM. Folx1 polymorphisms are
3402 associated with familial and sporadic nonmedullary thyroid cancer susceptibility. Clin Endocrinol 2012.

3403

3404 **5.5.2 Invloed ¹³¹I op mannelijke fertiliteit**

3405 **Literatuurbespreking**

3406 Uitgangsvraag: welke invloed heeft ¹³¹I therapie op de mannelijke fertiliteit?

3407

3408 Invloed van hoge doses ¹³¹I op de mannelijke fertiliteit
3409 In de literatuur zijn er aanwijzingen dat behandeling met hoge doses ¹³¹I invloed heeft op de gonadale functie
3410 bij mannen. Na behandeling kan een tijdelijke stijging van de gonadotrofinen LH en FSH optreden. [Wichers
3411 2000⁶⁰⁰, Hyer 2002⁶⁰¹, Rosario 2006⁶⁰²]. Bij cumulatief hoge doses ¹³¹I werd bij eenderde van de mannen
3412 oligospermie gevonden [Rosario 2006⁶⁰²]. Het probleem bij deze studies is dat gegevens over de
3413 semenkwaliteit voorafgaand aan de ziekte ontbreken en de beschreven populaties klein zijn. Rosario heeft
3414 wel drie groepen onderscheiden op basis van de hoogte van de cumulatieve dosis ¹³¹I. In een (underpowerde)
3415 studie van Garsi uit 2009 werd geen significante toename in nadelige gevolgen voor het nageslacht van
3416 mannen behandeld met ¹³¹I voor schildklier carcinoom gevonden [Garsi 2009].

3417 **Conclusies**

3419 Er zijn aanwijzingen dat gonadotrofines stijgen, tenminste tijdelijk, na ¹³¹I therapie na meerdere doses.
3420 Niveau 3: B Rosario 2006⁶⁰², C Wichers 2000⁶⁰⁰ en Hyer 2002⁶⁰¹

3422 Er zijn aanwijzingen dat oligospermie vaker wordt gevonden na cumulatief hoge doses ¹³¹I in vergelijking met
3423 lage doses.

3424 Niveau 3: B Rosario 2006⁶⁰²

3425 **Overwegingen**

3426 In principe is ongewenste mannelijke infertilitet ten gevolge van de behandeling van maligniteiten te
3427 ondervangen door cryopreservatie van semen vóór de start van de behandeling. Het is een relatief
3428 eenvoudige procedure, die reeds routinematig wordt uitgevoerd bij alle chemotherapeutische behandelingen
3429 die invloed hebben op de mannelijke fertiliteit.

3430 Bij patiënten met schildklier carcinoom doet zich het probleem voor dat de indicatie voor herhaalde
3431 behandeling met hoge doses ¹³¹I in de regel pas gesteld wordt nadat reeds één of meerdere doses ¹³¹I zijn
3432 toegediend. Het aanbieden van cryopreservatie aan alle mannelijke patiënten zal na verloop van tijd
3433 overbodig zijn. Bovendien kon in een (underpowerde) studie van uit 2009 geen significante toename in
3434 nadelige gevolgen voor het nageslacht van mannen behandeld met ¹³¹I voor schildklier carcinoom worden
3435 gevonden [Garsi 2009].

3436 Bij een deel van de mannen zal de fertiliteit ondanks ¹³¹I behandeling behouden blijven, met name als er
3437 slechts éénmalig een ablatiedosis ¹³¹I geïndiceerd blijkt. Dit is echter op voorhand niet betrouwbaar te
3438 voorspellen.

3439 Omdat het qua volume een kleine groep patiënten betreft (ongeveer 150 patiënten per jaar in Nederland in 40
3440 ziekenhuizen), verdient het aanbeveling om cryopreservatie aan te bieden aan alle mannelijke
3441 schildklier carcinoompatiënten met potentiële kinderwens vóór de start van de ¹³¹I behandeling.
3442 Cryopreservatie nadat reeds één of meerdere doses ¹³¹I zijn toegediend is ongewenst, omdat de testiculaire
3443 stamcellen dan reeds aan straling zijn blootgesteld.

3444 Logistiek

3445 Het optimale moment voor cryopreservatie is zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose
3446 schildklier carcinoom, voorafgaande aan een totale thyreoïdectomie.

- 3447 • Diagnose schildklier carcinoom op basis van cytologische punctie: cryopreservatie vóór de totale
3448 thyreoïdectomie.
- 3449 • Diagnose schildklier carcinoom na de diagnostische hemithyreoïdectomie: cryopreservatie voorafgaande
3450 aan de totale thyreoïdectomie.

3451 Indien op dit moment geen cryopreservatie heeft plaatsgevonden is een later tijdstip (hoewel minder optimaal)
3452 ook nog mogelijk:

3453 Cryopreservatie zo spoedig mogelijk na de totale thyreoïdectomie. Het interval dient zo kort mogelijk te zijn in
3454 verband met de hypothyreote status die nagestreefd wordt ten behoeve van de ¹³¹I nabehandeling.
3455 Cryopreservatie ten tijde van het consult nucleaire geneeskunde voorafgaande aan de ¹³¹I behandeling. Dit
3456 moment dient als laatste vangnet beschouwd te worden aangezien patiënten nu diep hypothyreoot zijn,
3457 hetgeen negatieve effecten kan hebben op de kwaliteit van het semen⁶⁰³.

3461 **Aanbevelingen**

3462 Er wordt geadviseerd om mannen met schildklier carcinoom en (mogelijk) toekomstige kinderwens de
3463 mogelijkheid van cryopreservatie van semen aan te bieden zo spoedig mogelijk na het stellen van de
3464 diagnose en voorafgaande aan hun eerste ¹³¹I dosis.

3465 Prospectief onderzoek naar het effect van verschillende doses ¹³¹I op de mannelijke fertiliteit wordt
3466 aanbevolen.

3470 **Aanvullende literatuur**

3471

3472 Garsi J.P., Schlumberger M., Ricard M., et al. Health outcomes of children fathered by patients treated with
3473 radioiodine for thyroid cancer. *Clinical Endocrinology* 2009.

3474

3475 **5.5.3 Zwangerschap**

3476 **Literatuurbespreking**

3477

3478 Uitgangsvraag: welke invloed heeft zwangerschap op de prognose van schildkliercarcinoom en omgekeerd,
3479 zowel tegelijkertijd als sequentieel.

3480

3481 Zwangerschap en gedifferentieerd schildkliercarcinoom

3482

3483 *Wetenschappelijke onderbouwing*

3484 Schildkliernodi komen veel voor bij vrouwen en de schildklier wordt als gevolg van hormonale stimulatie
3485 enigszins groter tijdens zwangerschap.⁴⁰⁸ Er zijn slechts enkele aanwijzingen in de literatuur dat er een
3486 toename is van schildkliercarcinomen gedurende of als gevolg van de zwangerschap.^{409 410} In één serie van
3487 patiënten met een solitaire nodus wordt zelfs een prevalentie van schildkliercarcinoom van 30-40%
3488 gerapporteerd.⁴¹¹ Er zijn geen aanwijzingen dat zwangerschap het natuurlijk beloop van de ziekte beïnvloedt,
3489 maar voor het tegendeel zijn ook geen aanwijzingen.⁴¹² In een systematische review werden uit 401 citaties
3490 vier studies gevonden die de prognose van gedifferentieerd schildkliercarcinoom gerelateerd aan
3491 zwangerschap vergeleken met die buiten de zwangerschap. In twee studies werd geen verschil gevonden in
3492 overleving. In een andere studie werd een hoger percentage recidieven of persisterende ziekte gevonden
3493 [Alves, 2011]. De chirurgische behandeling van een schildkliercarcinoom bij een zwangere patiënt is niet
3494 afwijkend van die van andere patiënten. Operatie bij bewezen gedifferentieerd carcinoom van de schildklier
3495 dient bij voorkeur in het tweede trimester van de zwangerschap plaats te vinden.^{413 414 415 416 417} Als
3496 gebruikelijke obstetrische en anesthesiologische voorzorgmaatregelen worden genomen, zijn de risico's voor
3497 moeder en ongeborn kind tijdens de operatie minimaal.^{412 418 419} In een andere studie ondergingen 201
3498 zwangere vrouwen schildklier- (n=165) en bijschildklier- (n=36) chirurgie. Vergeleken met niet-zwangere
3499 vrouwen waren er meer complicaties. Zwangerschap en ervaring van de chirurg waren onafhankelijke
3500 voorspellers van het operatierisico [Kuy, 2009]. Gezien het klinisch trage beloop en de goede prognose zijn er
3501 ook auteurs die een operatie postpartum adviseren.^{420 421} Moosa et al. vergeleken tumorkarakteristieken en
3502 prognose van 61 vrouwen bij wie tijdens de zwangerschap schildkliercarcinoom was vastgesteld met 528 niet-
3503 zwangere vrouwelijke controles. Zowel tumorkarakteristieken als prognose bleken niet te verschillen tussen
3504 deze groepen. Een zuiverder vergelijking is echter tussen enerzijds de 47 vrouwen bij wie operatie werd
3505 uitgesteld tot na de bevalling en anderzijds de 14 vrouwen bij wie operatie tijdens de zwangerschap
3506 plaatsvond. Tussen beide groepen waren geen prognostische verschillen. Gezien de beperkte grootte van
3507 deze groepen en de goede prognose van schildkliercarcinomen in het algemeen was een verschil niet te
3508 verwachten en kan hier geen definitieve conclusie uit worden getrokken.⁴²¹ In een retrospectieve studie
3509 werden karakteristieken van papillair schildkliercarcinoom tijdens de zwangerschap (n=24) vergeleken met die
3510 bij niet-zwangere vrouwen (n=30) [Lee, 2012]. De tumoren in de zwangerschapsgroep bleken aggressiever te
3511 zijn. Verschillen in overleving werden echter niet gevonden. Het is mogelijk dat in deze studie sprake is van
3512 selectiebias: omdat in de zwangerschap terughoudend wordt omgegaan met operaties, kan het feit dat de
3513 betreffende vrouwen geopereerd werden betekenen dat het om een selectie gaat van patiënten met
3514 agressievere tumoren. In een andere retrospectieve studie werden 123 vrouwen met gedifferentieerd
3515 schildkliercarcinoom in 3 groepen ingedeeld: groep 1: diagnose ten minste 1 jaar na bevalling; groep 2
3516 diagnose tijdens zwangerschap of in het eerste jaar na de bevalling; groep 3: niet in relatie met
3517 zwangerschap. Men vond dat gedifferentieerd schildkliercarcinoom gediagnostiseerd tijdens de
3518 zwangerschap een slechtere prognose had dan niet gerelateerd aan de zwangerschap [Vannucchi, 2010].
3519 Ook in deze studie kan sprake zijn van selectiebias als bovengenoemd (vrouwen met niet- of langzaam
3520 groeiende nodi ondergaan minder snel in de zwangerschap diagnostiek). In groep 2 zijn daarom
3521 agressievere tumoren oververtegenwoordigd.

3522

3523 Of zwangerschap een negatief effect heeft op het verloop van schildkliercarcinoom bij vrouwen met
3524 schildkliercarcinoom in de voorgeschiedenis is niet duidelijk in de literatuur. In een retrospectieve studie
3525 werden 63 casus onderzocht van patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom in de voorgeschiedenis.
3526 Acht patiënten hadden ziekteprogressie tijdens een of meerdere zwangerschappen. Het betrof hier patiënten
3527 die aantoonbare ziekte hadden voor de zwangerschap. Er was geen relatie met het TSH-gehalte. Bij
3528 patiënten zonder aanwijzingen voor ziekte werd geen recidief gevonden. Het feit dat bij deze patiënten
3529 progressie optrad, kan niet zonder meer causaal in verband gebracht worden met de zwangerschap [Hirsch,
3530 2010]. In een tweede studie werden 36 vrouwen geanalyseerd die zwanger werden na initiële behandeling
3531 voor gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Er werd geen aanwijzing gevonden voor recidief bij vrouwen die

3532 gecureerd waren voor de zwangerschap. Bij een patiënt met een lymfekliermetastase en een patiënt met
3533 stabiele afstandmetastasen voor de zwangerschap werd progressie gevonden. Bij vijf gecureerde patiënten
3534 en drie patiënten met bekende ziekte werd na de zwangerschap een hoger Tg gevonden. Ook in deze studie
3535 is een causaal verband niet aan te tonen [Leboeuf, 2007].
3536 Zwangerschap is een contra-indicatie voor behandeling met radioactief jodium en deze dient derhalve altijd
3537 postpartum te worden verricht. Er zijn auteurs die geen negatieve effecten vonden op de zwangerschap na
3538 een radioactief jodiumbehandeling in het verleden.⁴²² Sommige auteurs ontraden een zwangerschap tot een
3539 jaar na de radioactief jodiumbehandeling (RAI) vanwege vermeende congenitale afwijkingen.⁴²³ In een
3540 systematische review werden 61 studies geanalyseerd met data van 3023 vrouwen. Negen studies
3541 rapporteerden over uitkomsten van zwangerschap. Alle studies waren observationeel. In deze studies blijkt
3542 dat het percentage levend geboren kinderen na RAI niet verschilt van personen die geen RAI kregen. In de
3543 meeste studies werd geen verschil gevonden ten aanzien van miskramen. In een studie werd een tweemaal
3544 hoger percentage miskramen gevonden bij patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom, ongeacht of
3545 deze met RAI of alleen operatie werden behandeld [Sawka, 2008]. Wel vond Schlumberger een hoger risico
3546 op miskramen bij patiënten die zwanger werden in het eerste jaar na RAI vergeleken met een groter interval.
3547 In vijf studies werden de uitkomsten van zwangerschap vergeleken met een controlepopulatie. In deze studies
3548 werden geen aanwijzingen gevonden voor een verhoogd percentage miskramen, congenitale afwijkingen of
3549 mortaliteit. Een studie vond een verhoogd percentage vroeggeboorten. Het effect van behandeling van vaders
3550 met radioactief jodium op de uitkomst van zwangerschappen van hun partners is slechts beperkt onderzocht.
3551 In een studie werden de uitkomsten van 114 zwangerschappen vergeleken, voortgebracht door 63 vaders die
3552 ¹³¹I hadden gehad, 23 zwangerschappen van 17 vaders met gedifferentieerd schildkliercarcinoom die alleen
3553 met operatie waren behandeld en 356 zwangerschappen van 173 onbehandelde vaders. Er werden geen
3554 verschillen in complicaties en uitkomsten gevonden tussen de drie groepen [Garsi, 2009]. Aangezien deze
3555 studie vrij klein is, is het mogelijk dat deze onvoldoende power had.

3556
3557

Conclusies

Zwangerschap en gedifferentieerd schildkliercarcinoom

3558 Een gedifferentieerd schildkliercarcinoom dat vroeg tijdens de zwangerschap wordt ontdekt, kan waarschijnlijk
3559 veilig tijdens het tweede trimester worden geopereerd, hoewel de kans op complicaties volgens een studie
3560 groter is dan bij een operatie buiten de zwangerschap. Later ontdekte carcinomen worden bij voorkeur
3561 postpartum geopereerd. Er zijn aanwijzingen dat chirurgische behandeling van een schildkliercarcinoom bij
3562 een zwangere patiënt niet afwijkend is van die van andere patiënten.

3563 Choe⁴¹³ Hod⁴¹⁴ Rosen⁴¹⁵ Tan⁴¹⁶ Walker⁴¹⁶ Kuy 2009

3564 Het is niet bekend of de prognose van schildkliercarcinoom gediagnostiseerd tijdens de zwangerschap
3565 verschilt van die van niet-zwangere patiënten.

3566 Vini⁴¹², Vannucchi 2010, Lee 2012

3567 Uitstel van diagnostiek en behandeling van een schildkliernodus bij een zwangere patiënt zal waarschijnlijk
3568 niet leiden tot een slechtere prognose.

3569 Moosa⁴²¹

3570 Zwangerschap bij gecureerde patiënten met schildkliercarcinoom leidt waarschijnlijk niet tot een verhoogde
3571 kans op recidief. Het is niet bekend of zwangerschap bij patiënten met persisterende ziekte een verhoogde
3572 kans op progressie geeft.

3573 Le Boeuf 2007, Hirsch 2010

3574 De kans op congenitale afwijkingen en zwangerschapsgerelateerde mortaliteit is vermoedelijk niet anders bij
3575 patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom ten opzichte van personen zonder gedifferentieerd
3576 schildkliercarcinoom. Over de kans op vroeggeboorte en de kans op miskramen bestaat geen eenduidige
3577 informatie. Mogelijk is zwangerschap binnen een jaar na radioactief jodiumbehandeling geassocieerd met een
3578 verhoogde kans op een miskraam.

3579 Sawka 2008

3580
3581
3582
3583
3584
3585
3586
3587

Overige overwegingen

Zwangerschap tijdens de follow-up van schildkliercarcinoom

3588 Ten aanzien van zwangerschap tijdens de follow-up bij patiënten met schildkliercarcinoom zijn twee vragen
3589 aan de orde:

- 3590 • Zijn er contra-indicaties voor zwangerschap?
- 3591 • Zijn er tijdens de zwangerschap bijzondere aanpassingen noodzakelijk?

3592
3593

3594 Ten aanzien van de eerste vraag kan gesteld worden dat als er sprake is van een behandelingsnoodzaak op
3595 korte termijn, zwangerschap ongewenst is. Dit is het geval bij actieve progressieve ziekte, waarbij
3596 behandelingen met radioactief jodium, operatie of radiotherapie geïndiceerd kunnen zijn.
3597 Bij stabiele, niet progressieve ziekte hoeft een zwangerschap niet noodzakelijkerwijs ontraden te worden,
3598 maar hier is sprake van een zodanig individuele situatie dat daarover in het kader van deze richtlijn geen
3599 aanbevelingen kunnen worden gedaan.

3600
3601 Ten aanzien van de tweede vraag geldt dat er geen bijzondere aanpassingen noodzakelijk zijn wanneer het
3602 gaat om een laag-risico patiënt. Bij deze patiënten zal de schildklierhormoonsubstitutie immers al veelal tot
3603 voor de zwangerschap aanbevolen TSH-waarden teruggebracht zijn. Wanneer dit niet het geval is, is het
3604 rationeel de schildklierhormoonsubstitutie te reduceren, zodanig dat een serum TSH-waarde van ongeveer 1
3605 mU/L bereikt wordt. Bij patiënten met actieve ziekte is het verstandig gesupprimeerde TSH-waarden aan te
3606 houden, voor zover gezondheid van moeder en kind dit toelaten.

3607 De hierboven weergegeven overwegingen zijn niet gebaseerd op specifieke literatuurgegevens en dienen
3608 beschouwd te worden als expert opinion.

3609 **Conclusie**

3611 De werkgroep is van mening dat radioactief jodiumbehandeling altijd postpartum dient te worden verricht.
3612 Niveau 4: D

3613 **Overwegingen**

3614 Tijdens de zwangerschap komen veel nodulaire afwijkingen voor. Indien er een lage verdenking is op
3615 maligniteit dient terughoudendheid betracht te worden met FNAC, omdat zelfs wanneer de diagnose 'verdacht
3616 voor maligniteit' is, operatie zo mogelijk uitgesteld dient te worden tot na de zwangerschap.
3617 Slechts bij patiënten bij wie er sterke verdenking is op een schildkliercarcinoom met agressieve kenmerken
3618 kan FNAC overwogen worden. Bij deze verdenking kan echografie een belangrijke rol spelen, met name om
3619 de verdenking op halskliermetastasen te onderzoeken. Bij aanwezigheid van schildkliercarcinoom dient
3620 operatie zo mogelijk uitgesteld te worden tot na de zwangerschap, omdat er tijdens de zwangerschap
3621 mogelijk een grotere kans op complicaties is. Wanneer chirurgische behandeling tijdens de zwangerschap
3622 toch aangewezen is, dan dient deze bij voorkeur in het tweede trimester plaats te vinden.
3623 Adviezen over zwangerschap dienen geïndividualiseerd in het MDO geformuleerd te worden en gebaseerd te
3624 zijn op de preferenties van de patiënt. Hoewel er geen onderzoek is gedaan naar de optimale TSH-waarde bij
3625 schildkliercarcinoompatiënten in de zwangerschap en er op basis van theoretische overwegingen ten aanzien
3626 van de ontwikkeling van de schildklieras bij de foetus bezwaren kunnen bestaan tegen TSH-
3627 suppressiebehandeling, wordt aanbevolen de TSH-waarden bij deze patiënten gesupprimeerd te houden.
3628 Deze overwegingen zijn gebaseerd op ongecontroleerde, retrospectieve studies. De bewijskracht is dus
3629 beperkt. Ondanks de afwezigheid van eenduidige informatie over de gevolgen van gedifferentieerd
3630 schildkliercarcinoom voor de zwangerschap dient zwangerschap binnen een jaar na initiële behandeling
3631 ontraden te worden, gezien de volgens een studie mogelijke verhoogde kans op miskramen in het eerste jaar
3632 en het feit dat de risicostratificatie in het eerste jaar na initiële therapie dient plaats te vinden

3633
3634 Bovenstaande overwegingen en conclusies worden gedeeld in de richtlijnen van de [AACE](#) [Gharib, 2009] en
3635 die van de [ATA](#) [Cooper, 2009]

3637 **Aanbevelingen**

3639 Zwangerschap en gedifferentieerd schildkliercarcinoom

3640 De werkgroep is van mening dat diagnostiek en behandeling van een nodulaire afwijking in de schildklier met
3641 lage verdenking op maligniteit in de zwangerschap verantwoord kan worden uitgesteld tot na de bevalling.
3642 Echografie kan ter uitsluiting van halskliermetastasen aanvullende informatie geven. De nodus moet wel
3643 vervolgd worden.

3644 Indien er een sterkere verdenking is op een maligniteit met agressieve kenmerken, zijn een cytologische
3645 punctie en chirurgische therapie aangewezen, zo mogelijk uit te stellen tot na de zwangerschap. Indien
3646 noodzakelijk tijdens de zwangerschap, dan bij voorkeur in het tweede trimester.

3648 Zwangerschap tijdens de follow-up van schildkliercarcinoom

3649 Zwangerschap dient ontraden te worden bij progressief schildkliercarcinoom waarbij een
3650 behandelingsindicatie bestaat.

3651 Adviezen over zwangerschap bij een patiënt met stabiele ziekte dienen tot stand te komen in het MDO,
3652 waarbij de preferenties van de patiënt een belangrijke rol spelen. Een afweging dient plaats te vinden tussen
3653 de enerzijds niet uitgesloten maar niet te kwantificeren kans op progressie van de ziekte en anderzijds de
3654 belangen van de patiënt. Tijdens de zwangerschap wordt continuering van de TSH-suppressie geadviseerd.

3657
3658 Bij gecureerde patiënten met schildkliercarcinoom bestaat geen contra-indicatie voor zwangerschap.
3659 Tijdens zwangerschap bij een laag-risico schildkliercarcinoompatiënt zonder actieve ziekte wordt aanbevolen
3660 bij de schildklierhormoonsubstitutie een serum TSH-waarde van ongeveer 1 mU/L na te streven.
3661
3662 Binnen 1 jaar na initiële behandeling voor gedifferentieerd schildkliercarcinoom dient zwangerschap ontraden
3663 te worden.

3664 **Literatuur**

3665
3666
3667 Alves GV, Santin AP, Furlanetto TW. J Thyroid Res. 2011;2011:691719. doi: 10.4061/2011/691719. Epub
3668 2011 Jul 27. Prognosis of thyroid cancer related to pregnancy: a systematic review.
3669
3670 David S. Cooper, M.D.1 (Chair)*, Gerard M. Doherty, M.D.,2 Bryan R. Haugen, M.D.,3 Richard T. Kloos,
3671 M.D.,4 Stephanie L. Lee, M.D., Ph.D.,5 Susan J. Mandel, M.D., M.P.H.,6 Ernest L. Mazzaferri, M.D.,7 Bryan
3672 McIver, M.D., Ph.D.,8 Furio Pacini, M.D.,9 Martin Schlumberger, M.D.,10 Steven I. Sherman, M.D.,11 David
3673 L. Steward, M.D.,12 and R. Michael Tuttle, M.D.13 Revised American Thyroid Association Management
3674 Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid
3675 Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer
3676
3677 Garsi JP, Schlumberger M, Ricard M, Labbé M, Ceccarelli C, Schwartz C, Henry-Amar M, Bardet S, Rubino C,
3678 De Vathaire F. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Dec;71(6):880-3. Health outcomes of children fathered by patients
3679 treated with radioiodine for thyroid cancer.
3680
3681 Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P; AACE/AME/ETA Task Force on
3682 Thyroid Nodules. Collaborators: Tseleni Balafouta S, Baloch Z, Crescenzi A, Dralle H, Gärtner R, Guglielmi R,
3683 Mechanick JI, Reiners C, Szabolcs I, Zeiger MA, Zini MJ Endocrinol Invest. 2010;33(5 Suppl):51-6. American
3684 Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid
3685 Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules:
3686 executive summary of recommendations.
3687
3688 Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, Weinstein R, Lifshitz A, Singer J, Shraga-Slutsky I, Grozinski-Glasberg S,
3689 Shimon I, Benbassat C. Thyroid. 2010 Oct;20(10):1179-85. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of
3690 survivors of papillary thyroid cancer.
3691
3692 Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA. Arch Surg. 2009 May;144(5):399-406; Outcomes following thyroid and
3693 parathyroid surgery in pregnant women.
3694
3695 Leboeuf R, Emerick LE, Martorella AJ, Tuttle RM. Thyroid. 2007 Jun;17(6):543-7. Impact of pregnancy on
3696 serum thyroglobulin and detection of recurrent disease shortly after delivery in thyroid cancer survivors.
3697
3698 Lee JC, Zhao JT, Clifton-Bligh RJ, Gill AJ, Gundara JS, Ip J, Sywak MS, Delbridge LW, Robinson BG, Sidhu
3699 SB. Ann Surg Oncol. 2012 Dec;19(13):4210-6. Papillary thyroid carcinoma in pregnancy: a variant of the
3700 disease?
3701
3702 Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S,
3703 George SR, Goldstein DP. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on
3704 ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol (Oxf). 2008
3705 Sep;69(3):479-90.
3706
3707 Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D, Beck-Peccoz P, Fugazzola L. Eur J
3708 Endocrinol. 2010 Jan;162(1):145-51. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer
3709 diagnosed during pregnancy.
3710

3711 **5.5.4 Kinderen**

3712 Onderbouwing

3713 Is de behandeling en prognose van kinderen met schildkliercarcinoom anders dan die van volwassenen ?

3714
3715
3716 Kinderen met gedifferentieerd schildkliercarcinoom
3717 Wetenschappelijke onderbouwing

3718 Er zijn geen gerandomiseerde studies betreffende de primaire behandeling van schildkliercarcinoom bij
3719 kinderen. Aangezien het een zeldzame aandoening betreft bij kinderen, worden in de meeste artikelen slechts
3720 kleine aantallen patiënten beschreven. Slechts 1-2% van de kinderen presenteert zich met een solitaire nodus
3721 in de schildklier waarvan ongeveer 25%-30% maligne is. Bij kinderen onder de leeftijd van 10 jaar is de kans
3722 op maligniteit zelfs hoger [Dinauer, 2008, Corrias, 2008].
3723 De behandeling en prognose van het gedifferentieerde schildkliercarcinoom lijkt niet af te wijken van die van
3724 de volwassen populatie.^{424-439, 441-445} Kinderen presenteren zich echter veelal in een verder gevorderd stadium
3725 van de ziekte met regionale kliermetastasen (30%-40%) of metastasen op afstand (2%-14%) vooral in de
3726 longen.^{441 442 443} Ook in geval van regionale of afstandsmetastasen wordt een goede prognose beschreven
3727 (10 en 20-jaars overleving van respectievelijk, 90%-100% en 95%).^{444 445} Daarnaast ontstaan er vaker
3728 recidieven, zowel lokaal als op afstand (respectievelijk 6%-71% en 6%-28%) [Rapkin, 2012]. De primaire
3729 behandeling van keuze
3730 bij kinderen is totale thyreoïdectomie met, indien aanwijzingen voor regionale metastasen, een selectieve
3731 halsklierdissectie, waarbij de uitgebreidheid afhankelijk is van de presentatie.^{447 448 449 450 451 452 453} De
3732 complicaties na schildklierchirurgie (hypoparathyreoïdie en nervus recurrens letsel) zijn relatief hoog bij
3733 kinderen.^{447 450 452 453} (Sosa, 2008). De nabehandeling bestaat uit radioactief jodium gevolgd door levenslange
3734 schildklierhormoontherapie in een TSH-suppressieve dosis. Naar de mate van en duur van TSH-
3735 suppressietherapie bij kinderen zijn geen studies verricht. Aanbevelingen zijn gebaseerd op de studies bij
3736 volwassen patiënten. Follow-up vindt levenslang plaats, aangezien recidieven tot vele jaren na initiële
3737 behandeling kunnen optreden [Mazzaferri, 2002 Kloos 2001]. Ook secundaire primaire tumoren na ¹³¹I
3738 kunnen na een relatief lang interval optreden [Kumagai, 2012]
3739 Gegevens over langetermijneffecten van de behandeling van gedifferentieerd schildkliercarcinoom bij
3740 kinderen zijn beperkt. Momenteel loopt in Nederland een multicenter studie, waarin deze effecten nader in
3741 kaart worden gebracht.

3742

3743 **Conclusies**

3744 De behandeling van het gedifferentieerd schildkliercarcinoom bij kinderen is gelijk aan die van volwassenen.
3745 Niveau 3: C Kowalski⁴²⁴ Bucsky⁴²⁷ Schlumberger⁴³⁷

3746

3747 **Overwegingen**

3748 Kinderen met gedifferentieerd schildkliercarcinoom

3749 Gezien het feit dat het schildkliercarcinoom bij kinderen zeldzaam is en er aanwijzingen zijn dat bij kinderen
3750 een hogere kans bestaat op complicaties na schildklierchirurgie dient de chirurgische behandeling plaats te
3751 vinden door chirurgen met ruime ervaring in gecompliceerde schildklierchirurgie (level 1-ziekenhuis). Volume
3752 draagt bij aan een vermindering van complicaties [Sosa, 2008].

3753

3754 **Aanbeveling(en)**

3755 Kinderen met gedifferentieerd schildkliercarcinoom

3756 Gezien de lage incidentie en de relatief hoge morbiditeit is de werkgroep van mening dat kinderen met een
3757 gedifferentieerd schildkliercarcinoom dienen te worden geopereerd door een daartoe ervaren chirurg in een
3758 level 1-ziekenhuis.

3759

3760 Controle van kinderen met een schildkliercarcinoom dient plaats te vinden door een kinderarts met specifieke
3761 endocrinologische kennis en ervaring.

3762

3763 **Extra literatuur**

3764 Corrias A, Mussa A. Thyroid nodules in peridiatrics: which ones can be left alone, which ones must be
3765 investigated, when and how. J.Clin ResPediatr Endocrinol. 2013;5:57-69

3766

3767 Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. Curr
3768 Opin Oncol 2008;20:59- 65.

3769

3770 Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. Curr
3771 Opin Oncol. 2008 Jan;20(1):59-65.

3772

3773 Giroux M Surgical treatment of thyroid disease in children. Ann Chir.1997;51:835-8

3774

3775 Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, et al. Total thyroidectomy and adjuvantradioiodine treatment
3776 independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid
3777 cancer. J Nucl Med 2007;48:879-888.

3778

- 3779 Hung W et al. Controversie in the management of pediatric pts with welldiff cancer: A review. *Thyroid*
3780 2002;12:683-702
3781
3782 Kumagai A. Childhood thyroid cancers And radioactive iodine therapy: necessity of precautious radiation
3783 health risk management. *Endocr J* 2007;54:839-47
3784
3785 Rapkin L et al Managementmt of thyroid carcinoma in children and young adults. *J.Pediatr Hematol Oncol*
3786 2012;3;34
3787
3788 Parisi MT and Mankoff D. Differentiated pediatric thyroid ca: correlated with adult disease, controversies in
3789 treatment. Differentiated pediatric thyroid cancer: correlates with adult disease, controversies in treatment.
3790 *Nucl Med* 2007;37:340-56
3791
3792 Rapkin L, Pashankar FD. Management of thyroid carcinoma in children and young adults. *J Pediatr Hematol*
3793 *Oncol.* 2012 May;34 Suppl 2:S39-46. doi: 10.1097/MPH.0b013e31824e37a6.
3794 *Rev* 2011;32:798-826.
3795
3796 Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children:
3797 emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Semin.*
3798
3799 Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in
3800 children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3058-3065.
3801

3802 5.6 Aanvullende behandelmodaliteiten

3803

3804 **Literatuurbespreking**

3805 *Wat is de rol van TSH-suppressietherapie in de behandeling van patiënten met schildkliercarcinoom?*

3806

3807 Suppressietherapie na ablatie

3808 *Wetenschappelijke onderbouwing*

3809 Algemeen wordt aangenomen dat het handhaven van zo laag mogelijke serum TSH-spiegels een belangrijk
3810 onderdeel is van de behandeling van patiënten met manifest schildkliercarcinoom. Deze aanname is
3811 gebaseerd op het biologisch gegeven dat TSH een proliferatief effect heeft op schildklierepitheelcellen. De
3812 meeste gedifferentieerde schildkliertumoren brengen TSH-receptoren tot expressie²³⁹ en TSH in een
3813 concentratie tot 10 mU/L heeft ook een proliferatief effect op schildkliercarcinoomcellen.²⁴⁰ Bij patiënten met
3814 schildkliercarcinoom leidt thyroxine-onttrekking of stimulatie met recombinant TSH^{241 242} tot toegenomen
3815 tumoractiviteit, blijkend uit een stijging in serum thyroglobuline spiegels en een sterker signaal bij PET-
3816 scanning.²⁴³

3817 De vraag is of het supprimeren van serum TSH-spiegels inderdaad een significant effect heeft op de
3818 prognose van schildkliercarcinoom. Het probleem bij het onderzoeken van deze vraag is dat geen prospectief
3819 onderzoek is gedaan, waarbij patiënten gerandomiseerd werden naar TSH-niveau. Daardoor is de betekenis
3820 van TSH-suppressie als prognostische factor slechts na te gaan door groepen patiënten bij wie een
3821 consequent TSH-suppressief beleid werd gevolgd, te vergelijken met patiënten bij wie dit niet het geval was.
3822 Wanneer de mate van TSH-suppressie werd ingegeven door het tumorstadium van de patiënt is de
3823 prognostische betekenis van TSH-suppressie niet meer na te gaan. De beschikbare studies vergelijken
3824 daarom groepen patiënten bij wie een consequent TSH-suppressief beleid werd gevolgd met patiënten bij wie
3825 dit om onbekende redenen niet is gevolgd.

3826 In de studie van Pujol¹⁴¹ werden patiënten gedurende gemiddeld acht jaar gevolgd.²⁴⁴ Het bleek dat de
3827 ziektevrije overleving alleen significant verschilde tussen patiënten die altijd een TSH-spiegel hadden <0.05
3828 mu/L of <0.1 mu/L en patiënten die altijd een TSH-spiegel hadden >1 mu/L. In multivariate analyse was, naast
3829 stadium en leeftijd, een TSH-gehalte dat in minder dan 10% van de metingen <0.05 mu/L was een significant
3830 beperkende factor voor ziektevrije overleving. Tot deze laatste groep behoren dus ook mensen met
3831 verhoogde TSH-waarden. Blijkbaar wordt er alleen een significant verschil in overleving gevonden tussen
3832 extreme TSH-niveaus.

3833 In de studie van Cooper worden 1607 patiënten onderzocht.²⁴⁵ Alle TSH-metingen werden gekarakteriseerd
3834 als onmeetbaar, subnormaal of normaal/verhoogd. Vervolgens werd per patiënt het gemiddelde van alle
3835 scores berekend, en de patiënt ingedeeld in 1 van de 3 TSH-niveau-groepen. Het blijkt dat het TSH-niveau
3836 geen significante factor voor ziekteprogressie is, noch in laag-risicogroepen (stadium I en II), noch in hoog-
3837 risicogroepen (III en IV, p=0.18). Het probleem van deze studie is de beperkte follow-up duur (mediaan 3,6
3838 jaar) en het beperkt aantal TSH-metingen per patiënt.^{239 240 241 242 243}

3839 In een derde studie, Wang et al, werd onderzocht hoe verschillende niveaus van TSH-suppressie serum Tg-
3840 waarden beïnvloeden.²⁴⁶ Geconcludeerd werd dat alleen bij patiënten met aangetoonde tumor het variëren

3841 van TSH tussen waarden binnen het referentiegebied en daaronder een effect op het Tg geeft. De auteurs
3842 concluderen dat daarom bij patiënten zonder aantoonbare tumor geen TSH-suppressie nagestreefd zou
3843 hoeven te worden.
3844 In een andere studie werd onderzocht of een eenmalige TSH-stimulatie door T4-onttrekking een nadelig effect
3845 heeft op de tumorprogressie in een groep patiënten met niet-jodium opnemende metastasen.²⁴⁷ Dat bleek
3846 niet het geval te zijn.
3847 In een retrospectieve studie met 157 patiënten met gemetastaseerd gedifferentieerd schildklier carcinoom
3848 (Diessl, 2012) werd gevonden dat de overleving van patiënten met een mediane serum TSH-concentratie
3849 <0.1 mU/L beter was dan patiënten met een niet-onderdrukt TSH-niveau. Bij deze studie kan is onduidelijk
3850 waarom het TSH bij een aantal patiënten niet werd onderdrukt en of dit te maken had met hun toch al slechte
3851 prognose.
3852 In de enige gerandomiseerde studie naar de effecten van TSH-suppressie op de prognose van
3853 gedifferentieerd schildklier carcinoom werden ongeselecteerde patiënten met gedifferentieerd
3854 schildklier carcinoom postoperatief open gerandomiseerd, gestratificeerd voor tumor stadium, tussen TSH-
3855 suppressie (n=218) en euthyreoïdie (n=215) [Sugitani 2010]. Het aantal AMES high risk-patiënten was echter
3856 beperkt (24 respectievelijk 26). De primaire uitkomstmaat (5 jaars ziektevrije overleving was zeer hoog (99 vs.
3857 98%) en verschilde niet tussen beide groepen. Geconcludeerd kan worden dat deze studie aantoont dat TSH-
3858 gesupprimeerde therapie op korte termijn geen meerwaarde heeft bij patiënten die een effectieve primaire
3859 behandeling hebben ondergaan. Het design van deze studie laat geen subgroepanalyse van high risk-
3860 patiënten toe.
3861 In een retrospectieve studie in 366 patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom [Hovens, 2007] werd
3862 een relatie gevonden tussen de mediane serum TSH-concentratie en gedifferentieerd schildklier carcinoom-
3863 gerelateerde mortaliteit en relapse. Een drempelwaarde van 2 mU/L was daarbij de beste discriminator. De
3864 conclusie is dat TSH-waarden bij gecureerde patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom het beste in
3865 de laag normale range gehouden kunnen worden.
3866 In een grote retrospectieve studie [Jonklaas, 2006] bij 1548 patiënten werd in multivariabele analyse bij AJCC
3867 klasse III en IV een relatie gevonden tussen ziektespecifieke mortaliteit en TSH-waarden die gemiddeld van
3868 subnormaal tot verhoogd waren versus normaal of verhoogd waren versus ondetecteerbaar. Deze studie
3869 hanteert een ingewikkelde en weinig transparante TSH stratificatie, maar de resultaten ondersteunen het
3870 beleid van TSH suppressieve therapie bij hoog risico patiënten.
3871 In een meta-analyse van McGriff (2002) werden 17 studies geïnccludeerd. Van 4174 patiënten werden 880
3872 met TSH-suppressieve therapie behandeld. In deze meta-analyse werd een verlaagd risico voor ernstige
3873 klinische gebeurtenissen gevonden.
3874 Langdurige TSH-suppressie heeft nadelige gevolgen op de lange termijn, met name bij oudere patiënten. Het
3875 betreft hier vooral een verhoogd risico op toegenomen linker ventrikel massa, atriumfibrilleren en osteoporose
3876 bij postmenopauzale vrouwen [Abonawara 2012, Sugitani 2011]. Een algoritme waarin het risico van nadelige
3877 effecten van TSH-suppressie wordt afgewogen tegen de voordelen hiervan wordt daarom bepleit [Biondi
3878 2010]. In een observationele cohort studie waarin 524 DTC patiënten werden vergeleken met met 1572
3879 controles gematched op leeftijd en geslacht bleek het risico op cardiovasculaire en totale sterfte verhoogd te
3880 zijn bij patiënten met DTC, onafhankelijk van leeftijd, geslacht en cardiovasculaire risicofactoren De
3881 gemiddelde leeftijd was 49 jaar, 74% was vrouw. Mediane follow-up van de DTC patiënten was 8.5 (IQR 4.1-
3882 15.9) jaar. Honderd patiënten overleden tijdens follow-up, 22 als gevolg van een cardiovasculaire oorzaak.
3883 Mediane follow-up voor controles was 10.5 (IQR 9.9 – 10.9) jaar, in deze groep waren er 85 sterfgevallen,
3884 waarvan 24 door een cardiovasculaire oorzaak. DTC patiënten hadden een verhoogd risico op
3885 cardiovasculaire en totale sterfte; HR 3.35 (95% BI 1.66 – 6.74) en 4.40 (3.15 – 6.14), respectievelijk,
3886 gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en cardiovasculaire risicofactoren. De TSH waarde tijdens follow-up
3887 binnen de DTC patiënten was geassocieerd met cardiovasculair mortaliteit; HR 3.08 (1.32 – 7.21) voor iedere
3888 10-voudige verlaging van de TSH waarde, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, cardiovasculaire risicofactoren
3889 en DTC karakteristieken [Klein Hesselink 2013].

3890

3891 **Conclusies**

3892 Hoewel TSH-concentraties geen significante prognostische betekenis hebben, kunnen TSH-waarden, die zich
3893 continu binnen het referentiegebied of daarboven bevinden, een ongunstige prognostische factor zijn.
3894 Niveau 2: B Pujol²⁴⁴ Cooper²⁴⁵

3895

3896 **Conclusies**

3897 Het is aannemelijk dat niet-onderdrukte serum TSH-concentraties bij patiënten met metastasen, lokaal residu
3898 of recidief van gedifferentieerd schildklier carcinoom een ongunstig effect heeft op ziektespecifieke overleving.
3899 Een causaal verband is echter niet aangetoond.
3900 Niveau 3 Jonklaas

3901 Bij patiënten met laag risico of patiënten die gecureerd zijn, is geen meerwaarde van onderdrukte serum TSH-
3902 concentraties aangetoond. Wel zijn er aanwijzingen dat patiënten met TSH-concentraties < 2 mU/L mogelijk
3903 een gunstiger prognose hebben dan patiënten met TSH-concentraties > 2 mU/L.
3904 Niveau 2 Hovens

3906
3907 **Overwegingen**

3908 Suppressie-therapie na ablatie

3909 Vanuit basale studies en klinische studies is bewijs aan te voeren dat TSH een ongunstig effect heeft op
3910 biologische parameters van tumoractiviteit. De reden dat TSH-suppressie therapie ter discussie staat is het
3911 feit dat langdurige TSH-suppressie aangetoende of veronderstelde ongunstige effecten heeft op
3912 cardiovasculaire parameters en botdichtheid.

3913 De mogelijke voor- en nadelen van TSH-suppressie dienen daarom bij elke patiënt afgewogen te worden,
3914 waarbij niet alleen prognostische criteria ten aanzien van schildkliercarcinoom meegewogen worden, maar
3915 ook individuele risicofactoren en nadelen van langdurige TSH-suppressie.

3916 In de enige gerandomiseerde studie wordt geen meerwaarde van TSH-suppressie aangetoond. Het betreft
3917 hier echter een studie met een korte follow-up, een kleine proportie hoog-risicopatiënten en een laag aantal
3918 events [Sugitani 2010]. Andere, retrospectieve studies suggereren een verband tussen niet-onderdrukte TSH-
3919 concentraties en een slechtere prognose bij patiënten met manifest schildkliercarcinoom of patiënten in een
3920 hoog-risicogroep. Behalve in de studie van Hovens is in deze studies geen rekening gehouden met
3921 reclassificatie van het risico na initiële therapie. Bij patiënten die gecureerd zijn, lijkt een TSH-concentratie in
3922 het onderste sectiel geassocieerd te zijn met een betere prognose.

3923 Bij patiënten die biochemisch niet gecureerd zijn of bij wie curatie niet is vast te stellen (bijvoorbeeld door de
3924 aanwezigheid van Tg-antistoffen), maar die geen aantoonbare ziekte hebben, is de prognostische waarde van
3925 TSH-suppressie niet onderzocht. Vanwege het mogelijke verband tussen TSH en prognose kan overwogen
3926 worden om initieel een TSH-streefwaarde van < 0.1 mU/L aan te houden. De streefwaarde dient echter
3927 gedurende de follow-up op individuele basis geherevalueerd te worden.

3928
3929 De [ATA-richtlijn](#) uit 2009 (Cooper, 2009) geeft de volgende aanbevelingen:

- 3930 • Patiënten met persisterende ziekte: TSH dient lager dan 0.1 mU/L te zijn (B). Commentaar van de
3931 werkgroep: dit is in overeenstemming met de conclusie als boven geformuleerd.
- 3932 • Bij patiënten die initieel een hoog risico hadden, maar gecureerd zijn, wordt geadviseerd de TSH
3933 concentratie tussen 0.1-0.5 mU/L te handhaven gedurende 5-10 jaar (C). Commentaar van de werkgroep:
3934 voor deze aanbeveling is geen bewijsvoering. Gezien de kleine kans op recidief of metastasen in deze
3935 groep patiënten, de dubieuze relatie tussen TSH-concentraties en prognose en de nadelen van
3936 langdurige TSH-suppressie wordt geadviseerd de TSH-concentratie, gedurende de eerste twee jaar < 0,5
3937 mU/L te houden, daarna indien persisterend gecureerd in het normale gebied, maar < 2 mU/L te
3938 handhaven.
- 3939 • Bij laag-risico patiënten die gecureerd zijn wordt geadviseerd het serum TSH tussen 0.3-2 mU/L te
3940 handhaven (B). Commentaar van de werkgroep: dit is in overeenstemming met de conclusie als boven
3941 geformuleerd.

3942
3943 **Aanbeveling(en)**

Er wordt geadviseerd om:

- de mogelijke voor- en nadelen van TSH-suppressie bij elke patiënt af te wegen, waarbij niet alleen prognostische criteria ten aanzien van schildkliercarcinoom meegewogen worden, maar ook individuele risicofactoren en nadelen van langdurige TSH-suppressie.
- bij patiënten met persisterende ziekte de streefwaarde TSH < 0.1 mU/L aan te houden.
- patiënten met een initieel laag risico die gecureerd zijn na evaluatie van initiële therapie: streefwaarde TSH tussen onderste referentiewaarde en 2 mU/L.
- patiënten met een initieel hoog risico die gecureerd zijn na evaluatie van initiële therapie: streefwaarde TSH gedurende 2 jaar <0.5 mU/L, daarna indien persisterend gecureerd TSH tussen onderste referentiewaarde en 2 mU/L.
- bij patiënten die biochemisch niet gecureerd zijn of bij wie curatie niet is vast te stellen (bijvoorbeeld door de aanwezigheid van Tg-antistoffen), maar bij wie geen aantoonbare ziekte is, initieel een streefwaarde van TSH < 0.1 mU/L aan te houden. De streefwaarde dient echter gedurende de follow-up op individuele basis geherevalueerd te worden.

3944
3945 **Aanvullende literatuur**

3946

- 3947 Abonowara A, Quraishi A, Sapp JL, Alqambar MH, Saric A, O'Connell CM, Rajaraman MM, Hart RD, Imran
 3948 SA. Prevalence of atrial fibrillation in patiënts taking TSH suppression therapy for management of thyroid
 3949 cancer. Clin Invest Med. 2012 Jun 1;35(3):E152-6. PubMed PMID: 22673318.
 3950
 3951 Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated
 3952 thyroid cancer. Thyroid. 2010 Feb;20(2):135-46. doi: 10.1089/thy.2009.0311. Review. PubMed PMID:
 3953 20151821.
 3954
 3955 Diessl S, Holzberger B, Mäder U, Grelle I, Smit JW, Buck AK, Reiners C, Verburg FA. Impact of moderate vs
 3956 stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf).
 3957 2012 Apr;76(4):586-92. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04272.x. PubMed PMID: 22059804.
 3958
 3959 Dorange A, Triaux S, Mucci-Hennekinne S, Bizon A, Laboureaux-Soares S, Illouz F, Rodien P, Rohmer V. An
 3960 elevated level of TSH might be predictive of differentiated thyroid cancer. Ann Endocrinol (Paris). 2011
 3961 Dec;72(6):513-21. doi: 10.1016/j.ando.2011.07.032. Epub 2011 Nov 23. PubMed PMID: 22115282.
 3962
 3963 Hoftijzer HC, Heemstra KA, Corssmit EP, van der Klaauw AA, Romijn JA, Smit JW. Quality of life in cured
 3964 patiënts with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jan;93(1):200-3. Epub 2007 Oct
 3965 23. PubMed PMID: 17956954.
 3966
 3967 Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Associations of serum
 3968 thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab.
 3969 2007 Jul;92(7):2610-5. Epub 2007 Apr 10. PubMed PMID: 17426094.
 3970
 3971 Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW,
 3972 Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis M, Maxon HR, Sherman SI. Outcomes of patiënts with differentiated
 3973 thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid. 2006 Dec;16(12):1229-42. PubMed PMID: 17199433.
 3974
 3975 Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, Gansevoort RT, Bakker SJ, Vredeveld EJ, van der
 3976 Horst-Schrivers AN, van der Horst IC, Plukker JT, Links TP, Lefrandt JD. Long-Term Cardiovascular
 3977 Mortality in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma: An Observational Study
 3978 JCO Nov 10, 2013;4046-4053; published online on October 7, 2013
 3979
 3980 McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori C G, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression
 3981 therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. Ann Med. 2002;34(7-8):554-64. PubMed PMID:
 3982 12553495.
 3983
 3984 Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in
 3985 papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Oct;95(10):4576-83.
 3986 doi: 10.1210/jc.2010-0161. Epub 2010 Jul 21. PubMed PMID: 20660039.
 3987
 3988 Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in
 3989 patiënts with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. Surgery. 2011 Dec;150(6):1250-7.
 3990 doi:10.1016/j.surg.2011.09.013. PubMed PMID: 22136848.
 3991

3992 5.7 Uitwendige radiotherapie na ablatie

- 3993
 3994 Uitgangsvraag: Bij welke patiënten met een papillair of folliculair schildkliercarcinoom is uitwendige bestraling
 3995 na operatie en ¹³¹I-therapie geïndiceerd?
 3996

3997 *Literatuurbespreking*

- 3998
 3999 De plaats van uitwendige radiotherapie na ablatie
 4000 *Wetenschappelijke onderbouwing*
 4001 Er bestaat een prospectieve, gerandomiseerde multicenter studie naar de waarde van adjuvante
 4002 radiotherapie (RT) voor lokaal invasief gedifferentieerd schildkliercarcinoom, met als indicatie pT4M0N0 of
 4003 N+. In verband met onvoldoende intake is deze studie in 2003 echter omgezet in een prospectieve
 4004 cohortstudie. In het cohort waren er 351 patiënten die voldeden aan de criteria: 47 gerandomiseerd of
 4005 toegewezen voor RT: 26 daadwerkelijk bestraald. Met een gemiddelde FU van 3 jaar was de complete
 4006 respons (CR) na uitwendige RT 96%, in de groep zonder uitwendige RT 86%. Het locoregionaal
 4007 recidiefpercentage was 0% voor de RT arm, en 3% voor de niet-RT arm [Biermann, 2009]. De grootste kritiek
 4008 op deze studie is de inclusie van veel niet high-risk patiënten [Brierley 2012]. Gezien het ontbreken van
 [IKNL/Richtlijn Schildkliercarcinoom 2014] - conceptversie 30 januari 2014

4009 gerandomiseerde studies is gekeken naar retrospectieve studies gepubliceerd in de periode 1990-2012 en
4010 met name naar die studies waarbij een uitgebreide multivariate analyse heeft plaatsgevonden.
4011 Uitwendige radiotherapie wordt over het algemeen volgens de gangbare literatuur, toegepast voor patiënten
4012 ouder dan 40-45 jaar met een lokaal irradicale resectie. In de richtlijn van de American Thyroid Association
4013 (ATA) wordt als indicatie voor uitwendige radiotherapie genoemd: patiënten boven de 40 jaar met uitgebreide
4014 groei buiten de schildklier ten tijde van de chirurgie en een hoge kans op microscopische rest. Dit geldt met
4015 name bij uitbreiding naar posterior (vertebrale fascie, carotis) en de tracheo-oesophageale regio bij chirurgie
4016 [Brierley 2012]. Bij een recidief in deze structuren is er meestal geen curatieve chirurgische optie meer
4017 [Schwartz 2009.] Wanneer de indicatie bestraling van de hals betreft, is de indicatie meestal irradicale
4018 resectie van de halsklier(loges), dan wel uitgebreide ingroei in de weke delen. In vier retrospectieve studies
4019 wordt in een multivariate analyse een duidelijke winst gezien in locoregionale controle door de toevoeging van
4020 uitwendige bestraling voor de bovenbeschreven indicatiegebieden.^{228 229 230} [Keum, 2006]. In een studie van
4021 Kim²³⁰ werd een locoregionale controle van 95% bereikt met uitwendige radiotherapie met een dosis van 68
4022 Gy; bij Chow²²⁸ verbeterde de controle van 48 naar 76%. Met behulp van een univariate analyse werd in een
4023 publicatie van Philips²³¹ eveneens een significante toename gezien in de locoregionale controle middels
4024 uitwendige bestraling. Keum (2006) selecteerde uit 1098 patiënten met een goed gedifferentieerd
4025 schildkliercarcinoom 68 patiënten met trachea invasie na 'shave' excisie van de trachea, 12 R0-, 43 R1- en 13
4026 R2-resecties. Postoperatieve RT (n=25) werd met name bij patiënten boven de 45 met een R1/R2 resecties
4027 toegepast. Het locoregionaal recidiefpercentage met dan wel zonder radiotherapie was respectievelijk 8% en
4028 51%; de 10-jaars lokaal progressievrije overleving was respectievelijk 89% en 38% (p<0.01).
4029 Behoudens in de publicatie van Farahati²²⁹ wordt echter middels de toevoeging van uitwendige bestraling
4030 geen winst gezien in de uiteindelijke overleving.^{229 230 231 232 233 234} In een publicatie van Sautter²³³ was er
4031 echter wel een trend naar een betere overleving voor patiënten met een pT4-schildklier tumor. In een studie
4032 van Ford et al. werd een hogere locoregionale controle gevonden bij een dosis > 50 Gy ten opzichte van < 50
4033 Gy.²³⁵ In het algemeen wordt in de literatuur geadviseerd een electieve dosis te geven van rond de 50 Gy
4034 (fracties van 1.8 - 2 Gy)^{228 230 233 236}, met een boost tot 60-66 Gy op de R1 regio, en 66-70 Gy in geval van een
4035 R2 resectie [Schwartz, 2009 Meadows, 2006, Brierley, 2012, Tuttle, 2011].
4036 Voor de techniek wordt tegenwoordig nog vaak gekozen voor 3D-conformatie radiotherapie.^{237 238} Nutting et al
4037 laten in een studie zien dat met intensity modulated radiotherapie (IMRT) de kritieke organen relatief beter
4038 worden gespaard.²³⁷ Schwartz [2009] toonde aan dat met deze techniek voor bestraling van het
4039 schildkliercarcinoom de kans op complicaties afnam van 12% naar 2%. IMRT is dan ook de techniek van
4040 voorkeur bij uitwendige radiotherapie van het schildkliercarcinoom. Het doelgebied dient te omvatten het
4041 schildklier bed, operatie regio inclusief trachea-oesophageale groeve. Behandeling van de hals omvat de
4042 klierstations level II-VI, bovenste mediastinum tot carina [Schwartz 2009, Azrif 2008, Terezakis 2009, Brierley
4043 2012, Tuttle 2011].

4044 **Conclusies**

4046 Het is aannemelijk dat er geen indicatie is voor uitwendige bestraling na operatie en ¹³¹I therapie bij een
4047 papillair en folliculair schildkliercarcinoom, met uitzondering van de patiëntengroep ouder dan 45 jaar, bij wie
4048 sprake is van een macroscopisch irradicale resectie van de tumor.
4049 Chow²²⁸ Farahati²²⁹ Kim²³⁰ C Benker²³² Philips²³¹ Sautter²³³ Taylor²³⁴ Ford²³⁵

4050
4051 Bij microscopische irradicale resectie is uitwendige radiotherapie voor patiënten boven de 45 jaar te
4052 overwegen indien bij een recidief ter plaatse er geen chirurgische opties zullen zijn.
4053 Brierley 2012, Schwartz 2009

4054 **Overwegingen**

4056 In de literatuur wordt niet altijd duidelijk onderscheid gemaakt tussen microscopisch dan wel macroscopisch
4057 irradicale resectie van de tumor. Naar de mening van de werkgroep dient postoperatieve radiotherapie alleen
4058 in aanmerking te komen na een macroscopisch irradicale resectie. Voor microscopisch irradicale resectie kan
4059 worden volstaan met alleen ¹³¹I therapie, tenzij, indien bij een recidief ter plaatse er geen chirurgische opties
4060 zullen zijn, zoals bij microscopische rest in de trachea.

4061 **Aanbeveling(en):**

4063 Er wordt geadviseerd om alleen uitwendige bestraling na operatie en ¹³¹I therapie voor papillair en folliculair
4064 schildkliercarcinoom toe te passen bij patiënten > 45 jaar met macroscopisch irradicale resectie van de tumor.

4065
4066 De werkgroep is van mening dat bij microscopisch irradicale resectie (met name in de posterieure structuren
4067 (trachea, wervel, carotis) uitwendige radiotherapie voor patiënten boven de 45 jaar kan worden overwegen
4068 indien bij een recidief ter plaatse er geen chirurgische opties zullen zijn.

4070 Intensity modulated radiotherapie is de techniek van voorkeur bij uitwendige radiotherapie van het
4071 schildklier carcinoom. Het doelgebied dient te omvatten het schildklierbed, operatie regio inclusief trachea-
4072 oesophageale groeve. Behandeling van de hals omvat de klierstations level II-VI, bovenste mediastinum tot
4073 carina.

4074
4075 **Aanvullende literatuur**
4076

4077 Azrif M, Slevin NJ, Sykes AJ, Swindell R, Yap BK Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated
4078 thyroid cancer: Implication for target volume delineation. Rad Oncol 2008;89:105-113.

4079
4080 Biermann M, Pixberg M, Riemann B et al: Clinical outcomes of external beam radiotherapy for differentiated
4081 thyroid cancer – results after 874 patiënt-years of follow-up in the MSDS trial. Nuklearmedizin 2009;48(3): 89-
4082 98. Quiz N15

4083
4084 Brierley J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. Seminars
4085 in Rad Oncol 2012;22:254-262.

4086
4087 Keum KC, Suh, YG, Koom WS et al. The role of postoperative external-beam radiotherapy in the
4088 management of patiënts with papillary thyroid cancer invading the trachea. Int J Rad Oncol Biol Phys
4089 2006;65:474-480

4090
4091 Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG, et al. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. Am J
4092 Otolaryngol 2006;27:24-28.

4093
4094 Pfister DG, Shaha AR, Lee NY Role of external beam radiotherapy in patiënts with advanced or recurrent
4095 nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Int J rad Oncol Biol Phys
4096 2009;73(3):795-801

4097
4098 Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, Evans DB, Clayman G, Sherman SI,
4099 Garden AS. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and
4100 morbidity with conformal treatment. Int J Rad. Oncol Biol.Phys 2009:1083-1091

4101
4102 Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, Zelefsky MJ, Wong RJ, Patel SG,
4103 Tuttle RM, Rondeau G, and Lee NY. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external
4104 beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. Cancer control 2011;18(2):89-95.

4105
4106 Tuttle RM, Rondeau G, and Lee NY. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external
4107 beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. Cancer control 2011;18(2):89-95.

4108
4109

4110 6. FOLLOW-UP

4111 Inleiding

4113 Uitgangsvraag: Hoe dient follow-up na ablatietherapie plaats te vinden?

4115 Diagnostiek tijdens follow up

4116 Tot vrij recent was de diagnostische totale lichaamsscintigrafie na onttrekken van schildklierhormoon tezamen met de bepaling van thyreoglobuline (Tg) in bloed de voornaamste pijler voor de eerste controle na ablatietherapie. Langetermijn follow-up bestond uit Tg-bepaling onder TSH-suppressietherapie vaak aangevuld met totale lichaamsscintigrafie en Tg-bepaling na onttrekking van thyroxine met wisselende intervallen. Dit gold ook voor de subgroep van patiënten met schildkliercarcinoom met een relatief goede prognose en kleine kans op een recidief schildkliercarcinoom.

4122 Het spectrum van patiënten met schildkliercarcinoom is in de afgelopen jaren veranderd, omdat veel carcinomen in een eerder stadium ontdekt worden. Hierdoor heeft de meerderheid van de patiënten tegenwoordig een laag risico op recidief.

4125 Langetermijn follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom is aangewezen, omdat recidieven nog vele jaren na de initiële behandeling op kunnen treden. Met betrekking tot de optimale strategie voor de controle van patiënten met schildkliercarcinoom bestaat echter weinig bewijs. Slechts enkele grotere studies in de literatuur zijn hierop gericht.

4129 De sensitiviteit van de totale lichaamsscintigrafie met diagnostische hoeveelheden ¹³¹I (74-370 MBq, 2-10 mCi) voor de detectie van recidieven van schildkliercarcinoom is beperkt.^{251 252} Voorts is in de afgelopen

4131 jaren gebleken dat bepaling van de serum Tg-concentratie, zeker bij een hoog TSH in het bloed, zeer sensitief is voor detectie van recidieven en metastasen van gedifferentieerd schildkliercarcinoom.^{251 252}

4133^{255 256} Er is geen significant verschil in de sensitiviteit van de thyreoglobulinebepaling, al dan niet in combinatie met een diagnostische totale lichaamsscintigrafie, tussen TSH-stimulatie door onttrekken van schildklierhormoon en na toediening van rhTSH.^{257 258 259 260 261 262 263 264} De specificiteit van de

4136 thyreoglobulinebepaling na rhTSH-voorbepaling werd in de meta-analyse van Eustatia-Rutten²⁵⁷ wat lager aangegeven dan die van de Tg-bepaling na onttrekken van schildklierhormoon. Echter, de gebruikte

4138 'gouden standaarden' zijn alle beeldvormende technieken (nucleaire diagnostiek, waaronder totale lichaamsscintigrafie met diagnostische en therapeutische hoeveelheden ¹³¹I, verschillende radiologische

4140 onderzoeken, echografie en MRI). Deze beeldvormende technieken zijn minder gevoelig voor de detectie van schildklier(-carcinoom-)weefsel dan de Tg-bepaling zelf.^{257 258 259 260 261 262 263 264} De sensitiviteit van de

4142 echografie van de hals voor de detectie van locoregionale kliermetastasen van schildkliercarcinoom blijkt, althans in gespecialiseerde centra, hoog te zijn. Daarnaast zijn er in de laatste jaren ook steeds sensitievere

4144 Tg-bepalingen beschikbaar. Voor de follow-up is het van belang om patiënten onder te verdelen in een laag- en een niet-laag-risico groep.

4147 **Conclusies**

4148 Onttrekken van schildklierhormoon is de gouden standaard ter voorbereiding voor thyreoglobulinebepaling bij hoog TSH, al dan niet in combinatie met diagnostische totale lichaamsscintigrafie met radioactief jodium, in de follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

4151 Niveau 2: B Eustatia-Rutten²⁵⁷ Haugen²⁵⁸ Mazzaferri²⁵⁹ Pacini²⁶⁰ Pacini²⁶¹ Pellegriti²⁶² Robbins²⁶³ Torlontano²⁶⁴

4154 **6.1 Risicostratificatie**

4156 Uitgangsvraag: Leidt een nieuwe strategie om patiënten, die na initiële behandeling (operatie en ¹³¹I ablatie) geen verdenking op locale tumoraanwezigheid hebben, te verdelen in een laag-risico groep en een niet-laag risico groep, gebaseerd op de combinatie basale Tg-bepaling onder TSH-suppressie en echografie van de hals ten opzichte van de huidige indeling (conform de [ATA-richtlijn](#) 2009) tot een betere inschatting van de recidiefkans en daarmee een betere follow-up strategie voor de beide patiëntengroepen?

4162 Inleiding

4163 In de literatuur worden verschillende systemen gebruikt voor risicostratificatie (zie tabel hieronder). De indeling volgens elk van deze systemen is van invloed op de recidiefkans en op de overleving binnen de historische groep patiënten waar deze variabelen retrospectief zijn getoetst.

4167 Tabel Risicostratificatie

Prognostische variabele	EORTC	AGES	AMES	U of Chicago	MACIS	Ohio SU	MSKCC	AJCC	TNM*
-------------------------	-------	------	------	--------------	-------	---------	-------	------	------

Leeftijd	X	X			X		X	X	
Geslacht	X								
Tumor grootte		X	X	X	X	X	X	X	X
Multicentrisch						X			
Gradering		X					X		
Histologie type	X						X		
Extranodale groei	X	X	X	X	X	X	X	X	
Lymfeklier metastasen				X		X	X	X	X
Afstands metastasen	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Radicaliteit resectie					X				

4168

4169 *Zie TNM-classificatie

4170

4171 **Literatuurbeschrijving**

4172 Tuttle vond in een retrospectieve studie onder 471 patiënten die met gedifferentieerd schildklier carcinoom
4173 behandeld waren middels operatie en radioactief jodium ablatie dat een uitgestelde risicostratificatie, 2 jaar na
4174 de therapie, beter voorspelde wie persisterende ziekte danwel een recidief kreeg dan onder andere de ATA-
4175 classificatie [Tuttle 2010]. Re-stratificatie werd gedaan met gestimuleerd thyreoglobuline (Tg) en
4176 beeldvorming, vooral echografie, gemiddelde follow-up was 8 jaar. Ziektevrije overleving in de ATA laag-risico
4177 groep was 86% versus 96% in de late stratificatie laag-risicogroep. Persisterende ziekte danwel recidief was
4178 eveneens 86% in de ATA hoog-risico groep en 96% in de restratificatie groep. 82% van de patiënten die in de
4179 ATA-classificatie als hoog-risico patiënt waren beschouwd en die een negatieve echo hals hadden en een
4180 rhTSH-gestimuleerd Tg < 1 ng/mL waren na gemiddeld 8 jaar ziektevrij.

4181 In een retrospectieve studie vergeleek Castagna risicostratificatie volgens de American Thyroid Association
4182 (ATA)- en de European Thyroid Association (ETA)-richtlijnen onmiddellijk na initiële behandeling met een
4183 uitgestelde risicostratificatie op basis van basaal Tg, gestimuleerd Tg en echografie van de hals 8 tot 12
4184 maanden na initiële behandeling [Castagna 2011]. In totaal werden 512 patiënten met een gedifferentieerd
4185 schildklier carcinoom geïnccludeerd. Van deze patiënten had 28% halskliermetastasen en ongeveer 9%
4186 metastasen op afstand. Volgens de ATA-richtlijn werden 47,6% van de patiënten ingedeeld in de laag-risico
4187 groep, volgens de ETA-richtlijn 45,1%. Hiervan waren respectievelijk 87,2% en 87,8% in complete remissie 8
4188 tot 12 maanden na initiële behandeling, en respectievelijk 90,8% en 91,4% op het einde van de follow-up
4189 (follow-up: 5,6 jaar). Met de uitgestelde risicostratificatie werden 68,9% van de 512 patiënten ingedeeld in de
4190 laag-risico groep (echografie hals zonder aanwijzingen voor tumor en Tg niet aantoonbaar). Hiervan waren er
4191 96,6% in complete remissie op het einde van de follow-up (p=0.005 ten opzichte van de ATA en ETA laag-
4192 risico groepen). De prognostische accuratesse voor ziektevrije status was beter met de uitgestelde
4193 risicostratificatie, met een positief voorspellende waarde van 73% (versus 39% voor ATA en 39% ETA,
4194 p<0,05), een sensitiviteit van 89% en een specificiteit van 91%.

4195

4196 Zeven observationele studies evalueerden de prognostische accuratesse van Tg en/of echografie van de hals
4197 6 tot 12 maanden na chirurgie en ablatie voor ziektevrije of progressievrije status van patiënten die na initiële
4198 behandeling geen verdenking hadden op lokale tumoraanwezigheid of metastasen. In slechts één van deze
4199 studies werd Tg, gemeten na onttrekking van schildklierhormoon, opgenomen in een multivariate analyse
4200 [Toubeau 2004]. Deze retrospectieve studie includeerde 212 patiënten met een gedifferentieerd
4201 schildklier carcinoom. Zowel een Tg na onttrekking > 10 ng/ml (OR 16,4, 95%BI 5,7-47,4) als
4202 lymfekliermetastasen (OR 2,7, 95%BI 1,0-7,2) bleken onafhankelijke prognostische factoren voor
4203 ziekteprogressie. Na een mediane follow-up van 5,1 jaar hadden patiënten met een Tg ≤ 10 ng/ml een
4204 significant betere ziektevrije overleving dan patiënten met een Tg > 10 ng/ml (97% versus 55%, p<0.0001).
4205 Een Tg ≤ 10 ng/ml voorspelde een progressievrije status met een goede sensitiviteit (92%) en positief
4206 voorspellende waarde (97%). De specificiteit was matig (75%).

4207 Brassard et al. includeerden prospectief 715 patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom
4208 [Brassard 2011]. Een Tg-on na 3 maanden met een waarde < 0,27 ng/mL (84% van de populatie) had een
4209 positief voorspellende waarde (ppv) voor ziektevrije overleving van 99%, een Tg-on > 0,27 een ppv op
4210 recidief/persisterende ziekte van slechts 20% (16% vd populatie). Een gestimuleerd Tg (na onttrekking van
4211 schildklierhormoon of met rhTSH) werd gemeten 9 tot 12 maanden na de initiële behandeling. Op basis van
4212 een ROC-analyse werd een optimale afkapwaarde van 1.4 ng/ml vastgesteld. De prognostische accuratesse
4213 voor ziektevrije status (na een mediane follow-up van 6,2 jaar) was hiermee behoorlijk, met een positief
4214 voorspellende waarde van 99% en een sensitiviteit van 90%. De specificiteit was matig (78%). Vergelijkbare
4215 cijfers werden gerapporteerd door Kim [Kim 2012]. Deze studie includeerde retrospectief 359 patiënten met
4216 een gedifferentieerd schildklier carcinoom waarbij meting van Tg na onttrekking van schildklierhormoon

4217 plaatsvond 6 tot 12 maanden na de initiële behandeling. De positief voorspellende waarde en sensitiviteit voor
4218 ziektevrige status (na een mediane follow-up van 66,3 maanden) bedroegen 99% en 93%, respectievelijk. De
4219 specificiteit was goed (88%). Menendez Torre et al. includeerden 194 patiënten voor meting van Tg na
4220 onttrekking van schildklierhormoon 6 tot 9 maanden na de initiële behandeling [Menendez Torre 2004]. De
4221 positief voorspellende waarde en sensitiviteit voor ziektevrige status (na een gemiddelde follow-up van 7,7
4222 jaar) bedroegen 98% en 80%, respectievelijk. De specificiteit was hoog (94%).
4223 Piccardo et al. includeerden retrospectief 169 patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom
4224 [Piccardo 2010]. Twaalf maanden na de initiële behandeling werd een Tg na stimulatie met rhTSH gemeten.
4225 De prognostische accuratesse voor ziektevrige status na 2 jaar was goed met een positief voorspellende
4226 waarde van 100%, een sensitiviteit van 98% en een specificiteit van 100%. Ook Giovanella rapporteerde de
4227 prognostische accuratesse van Tg na stimulatie met rhTSH 12 maanden na de initiële behandeling van 117
4228 patiënten [Giovanella 2006]. De positief voorspellende waarde en sensitiviteit voor ziektevrige status (na een
4229 follow-up van 22 tot 69 maanden) bedroegen 98% en 87%, respectievelijk. De combinatie van een
4230 gestimuleerd Tg en een echografie van de hals had een positief voorspellende waarde van 100% en een
4231 sensitiviteit van 87%. De specificiteit was hoog (100%). De combinatie van een Tg onder TSH-suppressie en
4232 een echografie van de hals had een positief voorspellende waarde van 99%, een sensitiviteit van 91% en een
4233 specificiteit van 93%. In een tweede, prospectieve studie van Giovanella et al. werden 195 patiënten met een
4234 gedifferentieerd schildklier carcinoom geïncludeerd [Giovanella 2009]. De combinatie van een Tg onder TSH-
4235 suppressie en een echografie van de hals 6 maanden na de initiële behandeling had een goede positief
4236 voorspellende waarde (98%) en sensitiviteit (98%) voor ziektevrige status (na een gemiddelde follow-up van
4237 6,8 jaar). De specificiteit bedroeg slechts 57%.
4238 De resultaten van deze 7 studies zijn moeilijk te vergelijken gezien de verschillende definities die men
4239 gebruikte voor recidief of persisterende ziekte, de verschillende Tg-assays met verschillende afkapwaarden
4240 en de verschillende tijdstippen waarop de prognostische factoren gemeten werden. Blindering werd zelden
4241 gerapporteerd.

4242
4243

Conclusies

4244 Het is aannemelijk dat een uitgestelde risicostratificatie bestaande uit een gestimuleerde Tg-bepaling en
4245 echografie van de hals 8 maanden tot 2 jaar na de initiële behandeling van patiënten met een gedifferentieerd
4246 schildklier carcinoom de recidiefkans beter inschat dan de risicostratificatie volgens de ATA-en ETA-richtlijn.
4247 Niveau 2: B Castagna 2011, Tuttle 2010

4248

4249 Er zijn aanwijzingen dat de combinatie van een Tg-bepaling onder TSH-suppressie en een echografie van de
4250 hals 6 tot 12 maanden na de initiële behandeling van patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom
4251 die na initiële behandeling geen verdenking hebben op lokale tumoraanwezigheid of metastasen een
4252 ziektevrige status voorspelt met een hoge positief voorspellende waarde en sensitiviteit.

4253 Niveau 3: B Giovanella 2006, Giovanella 2009

4254

4255 Er zijn aanwijzingen dat de combinatie van een Tg-bepaling na stimulatie met rhTSH en een echografie van
4256 de hals 12 maanden na de initiële behandeling van patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom
4257 die na initiële behandeling geen verdenking hebben op lokale tumoraanwezigheid of metastasen, een
4258 ziektevrige status voorspelt met een hoge positief voorspellende waarde en een matige sensitiviteit.

4259 Niveau 3: B Giovanella 2006

4260

4261 Het is aannemelijk dat een Tg na TSH-stimulatie 6 tot 12 maanden na de initiële behandeling van patiënten
4262 met een gedifferentieerd schildklier carcinoom die na initiële behandeling geen verdenking hebben op lokale
4263 tumoraanwezigheid of metastasen een ziektevrige status voorspelt met een hoge positief voorspellende
4264 waarde (97-100%) en een matige tot goede sensitiviteit (80-98%).

4265 Niveau 2: B Giovanella 2006, Toubeau 2004, Kim 2012, Menendez Torre 2004, Piccardo 2010, Brassard
4266 2012

4267

Overige overwegingen

4269 In de landelijke richtlijn schildklier carcinoom van 2007 werd de risicostratificatie als volgt gedefinieerd:
4270 Patiënten met een leeftijd tussen 20-45 jaar, met als histologische uitslag: minimaal invasief folliculair
4271 carcinoom of pT1-2 klassiek papillair carcinoom (geen tall cell, columnar cell, diffuus scleroserend), zonder
4272 lymfeklier- of afstandsmetastasen, die alleen opname in schildklierbed op postablatie scan hadden en die na
4273 3 maanden bij onderdrukt TSH een Tg < 1,0 ng/mL hadden (zonder Tg-antistoffen), ondergingen na 6
4274 maanden een echografie hals en Tg-on meting:

4275 Indien:

4276 Bij echografie geen afwijkingen werden gevonden en het Tg < 1ng/ml was : dan volgde een gestimuleerd Tg
4277 (off T4 of na rhTSH):

4278 Indien:

- 4279 • Tg < 1* ng/ml was : laag-risico: jaarlijkse follow-up met Tg-on en eventueel echo hals
4280 • Tg 1-2* ng/ml was : laag-risico: half jaarlijks Tg-on en echo hals (1-2 jr) en eventueel TSH-
4281 gestimuleerde Tg- meting na 1 jaar
4282 • Tg > 2* ng/mL was : niet-laag risico: ¹³¹I therapie na onttrekken
4283 * of institutional cut off waarde
4284

4285 Alle patiënten die niet voldeden aan bovenstaande criteria werden geclassificeerd in de niet-laag-risico groep
4286 en als zodanig gevolgd en behandeld.
4287

4288 In de twee retrospectieve studies wordt aannemelijk gemaakt dat de evaluatie van respons op initiële therapie
4289 mogelijk beter voorspelt wie een grote kans op een recidief of persisterende ziekte heeft. Het betreft echter
4290 retrospectief onderzoek waarbij niet duidelijk is in hoeverre de uitkomsten beïnvloed zijn door behandelingen
4291 (¹³¹I therapie) gegeven volgens de oorspronkelijke richtlijnen. Daarnaast wordt een groot belang gehecht aan
4292 de echografie van de hals. De kwaliteit van de echografie is echter lastig te valideren en er is een bekende
4293 inter-observer variatie in de echografische beoordeling van de hals. De gerapporteerde resultaten zijn niet
4294 direct te extrapoleren naar andere centra. Daarnaast wordt groot belang gehecht aan de bepaling van
4295 thyreoglobuline bij lage concentraties, bij bekende problemen met bepalingen van antistoffen. Anderzijds zal
4296 een nieuwe, uitgestelde stratificatie een groter aantal mensen (20%) in de laag-risico groep classificeren.
4297 Deze mensen hoeven minder onderzoeken te ondergaan en vooral ook minder vaak onttrokken te worden
4298 van thyroxine, hetgeen de kwaliteit van leven ten goede komt.
4299

4300 **Aanbeveling**

4301 Er wordt geadviseerd om:

1. patiënten met een minimaal invasief folliculair carcinoom, een T1 of T2 folliculair of klassiek papillair carcinoom, zonder lymfekliermetastasen of met uitsluitend verwijderde lymfekliermetastasen in level VI zonder extranodale groei, die:
 - kort voor operatie een aantoonbaar Tg hebben met negatieve Tg-antistoffen (*)
 - alleen opname hebben in het schildklierbed op de post-ablatie scan

na 6-12 maanden te herevalueren middels: echografie hals met FNAC bij verdachte lokale afwijkingen en/of lymfeklieren en Tg-on.

Indien echografie hals en evt FNAC geen afwijkingen en Tg < 1 ng/mL: gestimuleerde Tg-bepaling

Indien gestimuleerd TSH-Tg < 1 ng/mL: laag-risico groep : jaarlijks follow-up

Indien gestimuleerd TSH-Tg > 1 ng/mL: niet-laag-risico : zie 2.

(*) voor een betrouwbare Tg- en anti-Tg antisofbepaling wordt verwezen naar het hoofdstuk Thyreoglobulinebepaling.

2. alle overige patiënten worden geclassificeerd in de niet-laag-risico groep en krijgen, afhankelijk van hun stadiëring na de ablatie, beloop van Tg en bevindingen bij echografie hals aanvullend onderzoek ter beoordeling van het multidisciplinaire team van het level 1-ziekenhuis.

4302 **Literatuur**

4303 Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubeau M, et al. Long-term follow-up of
4304 patiënts with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patiënts. J Clin Endocrinol
4305 Metab. 2011;96(5):1352-9.
4306

4307 Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification,
4308 to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity
4309 in differentiated thyroid cancer patiënts. Eur. J. Endocrinol. Suppl. 2011;165(3):441-6.
4310
4311
4312

- 4313 Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F, Sacchi A, Maffioli M, et al. Thyroglobulin assay during thyroxine
4314 treatment in low-risk differentiated thyroid cancer management: Comparison with recombinant human
4315 thyrotropin-stimulated assay and imaging procedures. Clin. Chem. Lab. Med. 2006;44(5):648-52.
4316
4317 Giovanella L, Maffioli M, Ceriani L, De Palma D, Spriano G. Unstimulated high sensitive thyroglobulin
4318 measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. Clinical Chemistry & Laboratory Medicine.
4319 2009;47(8):1001-4.
4320
4321 Kim MH, Ko SH, Bae JS, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, et al. Combination of initial stimulation thyroglobulins and
4322 staging system by revised ATA guidelines can elaborately discriminate prognosis of patients with
4323 differentiated thyroid carcinoma after high-dose remnant ablation. Clin. Nucl. Med. 2012.
4324
4325 Menendez Torre E, Lopez Carballo MT, Rodriguez Erdozain RM, Forga Llenas L, Goni Iriarte MJ, Barberia
4326 Layana JJ. Prognostic Value of Thyroglobulin Serum Levels and 131I Whole-Body Scan after Initial Treatment
4327 of Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2004;14(4):301-6.
4328
4329 Piccardo A, Arecco F, Morbelli S, Bianchi P, Barbera F, Finessi M, et al. Low thyroglobulin concentrations
4330 after thyroidectomy increase the prognostic value of undetectable thyroglobulin levels on levo-thyroxine
4331 suppressive treatment in low-risk differentiated thyroid cancer. J. Endocrinol. Invest. 2010;33(2):83-7.
4332
4333 Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease
4334 progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation
4335 therapy in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med. 2004;45(6):988-94.
4336
4337 Tuttle RM, Tala H, Shah J, Lebeouf R, Gosshein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in
4338 differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioiodine remnant ablation : using response to
4339 therapy variables to modify the initial risk estimate predicted by the new american thyroid association staging
4340 system. Thyroid 2010;20:1341-49

4341

4342 **6.2 Follow-up laag risico**

4343 Uitgangsvraag: Hoe is de follow-up van laag-risico patiënten?

4344

4345 **Literatuurbespreking**

4346 De kans op een recidief van schildkliercarcinoom is laag in de laag-risico groep. In de retrospectieve studie
4347 van Tuttle kregen 6 van de 159 patiënten een recidief (4%), 4-11 jaar na stratificatie. Bij 5 van de 6 was er
4348 sprake van een verhoogd Tg zonder aantoonbare afwijkingen bij beeldvormend onderzoek, één patiënt had
4349 een recidief in de hals, gevonden bij echografie, zonder aantoonbaar Tg tijdens thyroxinesubstitutie (0,6%)
4350 [Tuttle, 2010]. Castagna vond in zijn retrospectieve cohort laag-risico patiënten bij 12 van de 341 een recidief
4351 (3,4%). Tg-waarden tijdens het vaststellen van het recidief werden helaas niet vermeld [Castagna, 2011]. In
4352 een prospectieve cohort studie werd door Brassard bij 715 patiënten 32 recidieven gevonden na een
4353 gemiddelde follow-up van 6,2 jaar [Brassard, 2011]. 26 van de 32 recidieven werden in de eerste 5 jaar
4354 gevonden. Van de 620 patiënten met een gestimuleerd Tg < 1,4 ng/mL in de follow-up na de initiële
4355 behandeling kregen 7 een recidief (1,1%). Bij 4 van de 7 was het Tg niet aantoonbaar op het moment van
4356 aangetoond recidief (0,6% van hele laag-risicogroep). Molinaro vond in haar retrospectieve studie van 115
4357 patiënten met DTC bij 4 patiënten een recidief [Molinaro, 2013]. Bij 1 van de 4 betrof het slechts een
4358 biochemisch recidief, bij 3 lymfekliermetastasen, van wie 2 geen aantoonbaar Tg hadden. Slechts 1 van de 4
4359 kreeg het recidief na meer dan 5 jaar follow-up (0,9%). Han vond in hun retrospectieve studie met een
4360 mediane follow-up van 7 jaar bij 1010 patiënten die in biochemische remissie waren (Tg < 1ng/mL, geen Tg-
4361 ab) bij 13 patiënten een recidief, alle beperkt tot de hals (1,3%). 10 van de 13 patiënten hadden geen
4362 aantoonbaar Tg tijdens hun recidief, wel hadden 5 van de 13 patiënten een positief Tg in het verloop van de
4363 follow-up.

4364

4365 **Conclusies**

4366 De kans op een recidief van schildkliercarcinoom is laag in de nieuw gedefinieerde laag-risico groep (1,1-4%).
4367 Niveau 3: Tuttle, 2010, Castagna, 2011, Brassard, 2011, Han, 2012

4368

4369 De kans op een recidief na 5 jaar follow-up in de laag-risico groep is zeer laag (0,8-0,9%).

4370 Niveau 3: Molinaro,2013, Brassard, 2011

4371

4372 Het percentage recidieven in de laag-risico groep zonder aantoonbaar Tg tijdens thyroxine substitutie is laag
4373 (0,6%).
4374 Niveau 3: Tuttle 2010, Brassard, 2011

4375
4376 **Overige overwegingen**

4377 In de nieuw gedefinieerde laag-risicogroep is het recidiefpercentage laag en een aanzienlijk deel van deze
4378 patiënten heeft ten tijde van het gevonden recidief een aantoonbaar Tg, soms zelfs als enige uiting van een
4379 recidief. Slechts een klein percentage (0,6%) blijkt een recidief te hebben zonder aantoonbaar Tg. Vaak
4380 betreft het dan een lymfekliermetastase in de hals van enkele millimeters. Het is echter nooit aangetoond dat
4381 het vroeg opsporen van een dergelijk klein recidief de prognose beïnvloedt. Routine echografie van de hals in
4382 deze patiëntengroep kan daarbij leiden tot relatief veel fout-positieve bevindingen met veel ongerustheid voor
4383 de patiënt als gevolg. Bij palpatie gevonden afwijkingen van de hals hebben een veel grotere kans op een
4384 klinisch relevante bevinding en kan worden gevolgd door echografie met bij suspecte kenmerken verrichting
4385 van een FNAC. Anderzijds blijken recidieven na 5 jaar follow-up in de laag-risicogroep zeldzaam te zijn, vaak
4386 alleen opgespoord met echografie van de hals en met daarbij ook veelal geen aantoonbaar Tg. Jaarlijkse
4387 controle van deze patiëntengroep na 5 jaar, waarbij gebruik gemaakt wordt van de Tg-bepaling, lijkt derhalve
4388 geen gezondheidswinst op te leveren.

4389
4390 **Aanbeveling**

4391 De werkgroep is van mening dat de follow-up van patiënten in de laag-risicogroep beperkt kan worden tot
4392 jaarlijkse bepaling van Tg tijdens thyroxine substitutie tesamen met palpatie van de hals. De follow-up kan in
4393 overleg met de patiënt na 5 jaar gestaakt worden.

4394
4395 **Literatuur**

4396
4397 Eleonora Molinaro, Carlotta Giani, Laura Agate, Agnese Biagini, Letizia Pieruzzi, Francesca Bianchi, Federica
4398 Brozzi, Claudia Ceccarelli, David Viola, Paolo Piaggi, Paolo Vitti, Furio Pacini, and Rossella Elisei. Patients
4399 With Differentiated Thyroid Cancer Who Underwent Radioiodine Thyroid Remnant Ablation With Low-Activity
4400 ¹³¹I After Either Recombinant Human TSH or Thyroid Hormone Therapy Withdrawal Showed the Same
4401 Outcome After a 10-Year Follow-up. JCEM 2013; 98:2693-2700

4402
4403 Ji Min Han, Won Bae Kim, Ji Hye Yim, Won Gu Kim, Tae Yong Kim, Jin-Sook Ryu, Gyungyub Gong, Tae-Yon
4404 Sung, Jong Ho Yoon, Suck Joon Hong, Eui Young Kim, Young Kee Shong. Long-Term Clinical Outcome of
4405 Differentiated Thyroid Cancer Patients with Undetectable Stimulated Thyroglobulin Level One Year After Initial
4406 Treatment. Thyroid 2012; 22:784-790

4407
4408 **6.3 Follow-up niet-laag risico**

4409 Uitgangsvraag:
4410 Hoe is de follow-up van niet-laag-risico patiënten?

4411
4412 Bij de patiënten met een niet-laag risico is de strategie na de ablatiedosis wat betreft behandeling en follow-up
4413 minder eenduidig. Er zijn aanwijzingen dat bij deze groep de totale lichaamsscintigrafie met ¹³¹I wel een
4414 toegevoegde waarde heeft.²⁶³ Deze patiënten dienen een uitgebreider follow-up schema te krijgen.

4415
4416 Niet-laag-risico patiënten zouden kunnen worden vervolgd door middel van lichamelijk onderzoek, echografie
4417 van de hals, halfjaarlijkse bepaling van het serum thyreoglobulinegehalte tijdens
4418 schildklierhormoonsuppressie en een bepaling van de serum Tg-concentratie en diagnostische ¹³¹I totale
4419 lichaamsscintigrafie bij gestimuleerd TSH (na staken van thyroxine) eventueel gevolgd door een
4420 therapeutische dosis ¹³¹I. Bij deze patiënten kan op indicatie ook afbeelding van hals/thorax overwogen
4421 worden, zo mogelijk met behulp van FDG-PET/CT. Indien geen afwijkingen geconstateerd worden, kan de
4422 frequentie van bovenstaande onderzoeken met de duur van de follow-up verminderd worden.

4423
4424 Over de strategie van follow-up en verdere diagnostiek van patiënten met een aantoonbaar gestimuleerd Tg,
4425 die een negatieve post-¹³¹I therapie scan hebben, een negatieve (rhTSH)-FDG PET scan en negatief ander
4426 beeldvormend onderzoek hebben, is geen goed prospectief onderzoek beschikbaar. Men kan er voor kiezen
4427 om deze patiënten te vervolgen met Tg-bepaling tijdens T4-substitutie samen met echografie van de hals en
4428 aanvullende beeldvorming te herhalen op indicatie.

4429 Anderzijds zijn er centra die als beleid aanhouden herhaalde Tg-bepaling na rTSH stimulatie te verrichten om
4430 bij verder stijging van deze Tg-waarde over te gaan op hernieuwde diagnostiek. De grenswaarden die hierbij
4431 gehanteerd worden berusten op expert opinions. Tenslotte dient men voor ogen te houden dat niet is
4432 aangetoond dat vroegere opsporing van verhoogde Tg-waarden perse leidt tot een betere overleving²⁶⁵

4433 Ook het ontbreken van Tg en Tg antistoffen bij ablatie is iet per definitie een uiting van
4434 schildklier(carcinoom)cellen (Phan 2008). Deze patiënten kunnen op basis van de eerder geformuleerde
4435 criteria in hoog en laag risico worden onderscheiden. Voor patiënten met positieve antistoffen verscheen een
4436 clinical position paper met overwegingen en aanbevelingen voor de follow-up van deze groep patiënten
4437 (Verburg 2013).
4438 Er zijn patiënten bij wie onttrekken van schildklierhormoon om medische redenen niet wenselijk is of bij wie de
4439 TSH-concentratie onvoldoende stijgt na onttrekken van schildklierhormoon (TSH < 25 mU/L na 4 weken
4440 onttrekken van schildklierhormoon). Bij deze patiënten is voorbereiding middels rhTSH voorafgaand aan
4441 thyreoglobulinebepaling al dan niet in combinatie met diagnostische totale lichaamsscintigrafie met ¹³¹I
4442 geïndiceerd.

4443 **Conclusies**

4444
4445 Literatuur omtrent de juiste follow-up van patiënten met schildkliercarcinoom die niet tot de laag risico-groep
4446 behoren ontbreekt. Er zijn aanwijzingen dat bij deze patiëntengroep totale lichaamsscintigrafie met ¹³¹I wel
4447 toegevoegde waarde heeft.
4448 Niveau 3: B Robbins²⁶³

4449 **Aanbevelingen**

1^e stap na ablatietherapie bij niet-laag-risico patiënten

Drie patiëntencategorieën worden onderscheiden :

1. Patiënten met afstandsmetastasen komen in aanmerking voor een 2^e hoge dosis ¹³¹I. De timing hiervan afhankelijk van eventuele alternatieve therapeutische mogelijkheden.
2. Patiënten met:
ongunstige histologie [zie Pathologie - histologie] (= niet-klassiek papillair, widely invasive folliculair en/of T3 en T4 tumoren
 - en/of lymfekliermetastasen lateraal en/of extranodaal level VI
 - en/of opname op postablatie scan buiten schildklier bed
 - en/of Tg en Tg as negatief tijdens chirurgie
 - en/of positieve antistoffenBij deze patiënten wordt geadviseerd na 6-9 maanden echografie van de hals te doen en een Tg-on te bepalen. Indien:
 - Echo (+ punctie) positief: overweeg chirurgie
 - Tg-on positief (>1 of institutional cut-off):overweeg therapeutische dosis ¹³¹I
3. Bij patiënten onder categorie 2 met een negatieve echo van de hals en een niet aantoonbaar Tg-on en de patiënten die na de uitgestelde risicostratificatie toch als niet-laag risico worden beschouwd (*patiënten met laag risico maar gestimuleerd Tg >1 ng/ml < 6-12 maanden na ablatie bij normale echo (of Tg > institutional cut-off)*) wordt geadviseerd een diagnostische ¹³¹I scintigrafie te doen na onttrekken van thyroxine.

Indien deze diagnostische ¹³¹I scan pathologische opname laat zien welke niet eenvoudig chirurgisch te benaderen is, dient deze gevolgd te worden door een therapeutische dosis ¹³¹I.

Indien de diagnostische ¹³¹I scan na onttrekken geen pathologische opname laat zien dan is het beleid afhankelijk van de uitgangssituatie:

- Bij een T3-tumor en/of N1b zonder extranodale groei (en negatief Tg): standaard follow-up
- Bij een T4-tumor en/of M1 en/of lymfeklieren met extranodale groei: (eenmalige) therapeutische dosis valt te overwegen als adjuvante therapie.
- Tg en Tg-as negatief preoperatief, bij patiënten die verder voldoen aan de criteria voor laag risico: standaard follow up
- Tg en Tg-as negatief preoperatief, bij patiënten die verder voldoen aan de criteria voor hoog risico: overweeg eenmalige hoge dosis (Phan, 2008?)

Indien er sprake is van positieve Tg-as dan kan de flow chart gevolgd worden, zoals is voorgesteld door Verburg (2013), waarbij indien diagnostische ¹³¹I scan na 6 maanden:

- negatief en as-stoffen dalen: follow- up met 1^e jaar echo hals
- negatief en as-stoffen blijven gelijk of stijgen: overweeg nadere diagnostiek (FDG PET CT) / c.q. hoge dosis ¹³¹I
- positief: hoge dosis ¹³¹I

Na de diagnostische/therapeutisch I-scintigrafie dient de patiënt te worden besproken in het MDO voor het bepalen van de verdere follow-up.

2^e stap na ablatietherapie

Aangezien over de follow up na een 2^e ¹³¹I therapie geen eenduidig behandeladvies kan worden gegeven dient op basis van de uitgangssituatie en de bevindingen op de post-therapiescan in het MDO een verder beleid te worden bepaald.

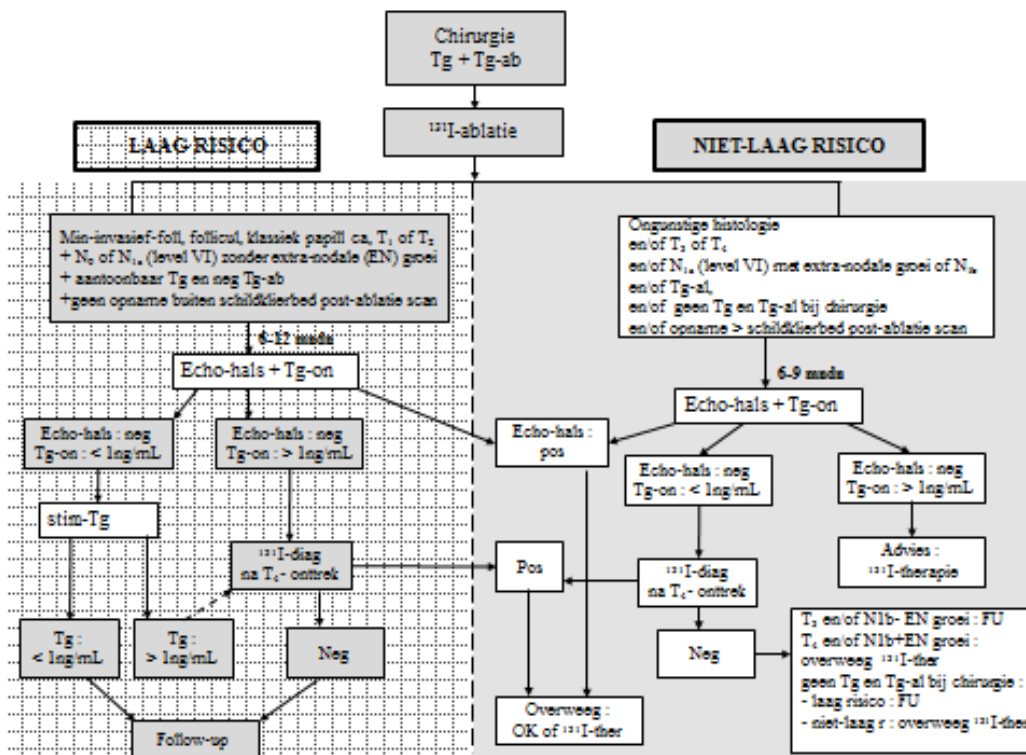
Lange termijn follow-up na laatste jodiumtherapie

Tg-on 1x per ½ jaar en echografie van de hals : aanvankelijk 1^e jaar 1x per ½-1 jaar, bij ontbreken van zieke activiteit 1x per 1-2 jaar met geleidelijk afnemende frequentie

Wanneer Tg aantoonbaar wordt tijdens lange termijn follow-up

Wanneer een niet gestimuleerd Tg aantoonbaar wordt of significant stijgt tijdens lange termijn follow-up dan dient allereerst echografie van de hals plaats te vinden. Als daarbij geen afwijkingen worden gevonden kan een CT thorax worden overwogen of een blinde therapie met ¹³¹I en posttherapiescan met SPECT/CT. Bij een negatieve echo hals / ¹³¹I-posttherapiescan / CT thorax en een ongestimuleerd Tg >5,5ng/ml (>8,3pmol/l) of een Tg verdubbelingstijd <1 jaar wordt een F-18-FDG PET/CT-scan na TSH stimulatie geadviseerd om de ziekte lokalisatie/uitgebreidheid te bepalen en gerichte therapie in te kunnen zetten.

Zie ook onderstaande flow chart.



4452
4453

4454
4455
4456

6.4 Beeldvormende technieken

Literatuurbespreking

4457
4458
4459
4460
4461

Uitgangsvraag:

Wat is de waarde van beeldvormende technieken in de follow-up van het schildklier carcinoom?

4462 De waarde van echografie van de hals in de follow-up

4463

4464 *Wetenschappelijke onderbouwing*

4465 Echografie heeft zowel waarde in laag-risico patiënten als in niet-laag risico patiënten tijdens de follow-up na
4466 chirurgie en ablatieve ¹³¹I therapie. Bij de laag risico patiënten betreft dit de toegevoegde waarde van
4467 echografie boven de bepaling van (gestimuleerd) Tg.

4468

4469 De toegevoegde waarde van echografie van de hals is voornamelijk bekeken in retrospectieve studies. Een
4470 gouden standaard waarmee vergeleken kan worden ontbreekt. Daarom is niet alleen gekeken naar de
4471 additionele waarde van echografie in het aantonen van een lokaal of lymfeklier recidief maar ook naar de
4472 predictieve waarde van een negatieve echografie voor het voorspellen van ziektevrije overleving.

4473

4474 Pacini onderzocht bij 340 patiënten (314 papillair- en 26 folliculair carcinoom) wat echografie toevoegde aan
4475 Tg-meting na rhTSH in de follow-up na chirurgie en ablatieve ¹³¹I therapie. De gouden standaard was de
4476 combinatie van alle diagnostiek tezamen (rhTSH-Tg, WBS, echo, CT-scan, enz.) Echografie met FNAC
4477 verhoogde de sensitiviteit van 85 naar 96% en de negatief voorspellende waarde van 98 naar 99,5%.²⁶¹

4478

4479 Frasoldati vond in de follow-up van 494 patiënten (423 papillair- en 71 folliculair carcinoom) gemiddeld 44
4480 maanden na chirurgie en ablatie therapie bij 51 (10,3%) een halsrecidief of metastase. Een Tg zonder T4-
4481 substitutie boven 2 ng/ml (1,3 pmol/L) had een sensitiviteit van 57%, ¹³¹I WBS 45% en echografie met FNAC
4482 94%.³⁰² Anderen vonden een veel lagere sensitiviteit (65, 66%).^{303 304} Echografie kan occulte metastasen
4483 vinden die niet gevonden worden met Tg-bepaling en zowel diagnostische als posttherapeutische ¹³¹I-scan.
4484 126.³⁰⁵

4485

4486 Giovanella rapporteerde de prognostische accuratesse van Tg na stimulatie met rhTSH 12 maanden na de
4487 initiële behandeling van 117 patiënten [Giovanella 2006]. De positief voorspellende waarde en sensitiviteit
4488 voor ziektevrije status (na een follow-up van 22 tot 69 maanden) bedroegen 98% en 87%, respectievelijk. De
4489 combinatie van een gestimuleerd Tg en een echografie van de hals had een positief voorspellende waarde
4490 van 100% en een sensitiviteit van 87%. De specificiteit was hoog (100%).

4491

4492 In een tweede, prospectieve studie van Giovanella werden 195 patiënten met een gedifferentieerd
4493 schildkliercarcinoom geïnccludeerd [Giovanella 2009]. De combinatie van een Tg onder TSH-suppressie en
4494 een echografie van de hals 6 maanden na de initiële behandeling had een goede positief voorspellende
4495 waarde (98%) en sensitiviteit (98%) voor ziektevrije status (na een gemiddelde follow-up van 6,8 jaar). De
4496 specificiteit bedroeg slechts 57%.

4497

4498 Een echografische verdenking op een recidief of metastase dient bevestigd te worden met cytologie (FNAC).
4499 In een studie met 112 hals laesies bij patiënten met schildkliercarcinoom, waarvan 70% bewezen maligne,
4500 werden echografische kenmerken opgesteld die kunnen helpen in de differentiatie tussen maligne en
4501 benigne³⁰⁶. Een Solbiati index (grootste lengte gedeeld door grootste diameter) < 2 werd bij 83% van de
4502 maligne lymfeklieren gevonden. Irregulaire echo-structuur, calcificaties, irregulaire vascularisatie, verlies van
4503 hilaire structuur zijn kenmerken verdacht voor maligniteit en een reden voor FNAC.^{302 306}

4504

4505 Thoraxfoto

4506 *Wetenschappelijke onderbouwing*

4507 Longmetastasen zijn de meest voorkomende afstandsmetastasen bij het schildkliercarcinoom. Metastasering
4508 naar de longen komt vaker voor bij het folliculair dan bij het papillair carcinoom. Sinds de introductie van de
4509 thyreoglobuline-bepaling en de diagnostiek met ¹³¹I-WBS worden longmetastasen vaak gevonden zonder dat
4510 deze zichtbaar zijn met röntgenonderzoek. Schlumberger vond bij 214 patiënten met longmetastasen bij ¹³¹I
4511 scintigrafie in 34% macronoduli, zichtbaar op een thoraxfoto en micronoduli, die alleen zichtbaar zijn op een
4512 CT-scan in 30%.³⁰⁷ Bij de overige 36% werden geen afwijkingen gevonden bij röntgenonderzoek. Alle
4513 patiënten hadden of een verhoogd serum-Tg en/of opname in de longen bij ¹³¹I scintigrafie. Ilgan vond bij 42
4514 patiënten met longmetastasen bij ¹³¹I scintigrafie een normale thoraxfoto bij 14 van hen.³⁰⁸ Patiënten met
4515 longmetastasen als gevolg van DTC gevonden op thoraxfoto en daarbij geen verhoogd serum Tg en
4516 negatieve ¹³¹I scan zijn niet in de literatuur beschreven.

4517

4518 Nucleaire beeldvorming

4519

4520 *Wetenschappelijke onderbouwing*

4521

4522 Er zijn vele studies verschenen met betrekking tot de sensitiviteit en specificiteit van thallium, sestamibi (of
4523 tetrofosmin) en octreotide voor de detectie van recidieven in de hals of afstandsmetastasen van
4524 gedifferentieerd schildkliercarcinoom. De opzet van de meeste studies is echter niet optimaal, zo is er meestal

4525 sprake van te kleine of geselecteerde patiëntenpopulaties, gebrek aan of niet consequent en blind inzetten
4526 van een gouden standaard. Routine gebruik van bovenstaande nucleaire beeldvorming in de follow-up van
4527 patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom is niet voldoende wetenschappelijk onderbouwd.
4528 Vanwege het overwegend osteolytische karakter van skeletmetastasen van schildkliercarcinoom is de
4529 sensitiviteit van de skeletscintigrafie onvoldoende om deze in de routine follow-up van deze patiënten op te
4530 nemen.³²⁴

4531

4532 Jodide scans

4533 In zijn algemeenheid is SPECT/CT is een technische verbetering t.o.v. planaire scintigrammen. Door gebruik
4534 te maken van de SPECT-techniek kunnen kleine hardjes beter worden waargenomen. Door de 3-
4535 dimensionale SPECT-beelden te combineren met lowdose CT-beelden kunnen haarden ook correct worden
4536 gelokaliseerd. De exacte lokalisatie van de laesie in combinatie met het aspect van de laesie op de lowdose
4537 CT faciliteert correcte interpretatie.

4538 Ook bij patiënten met schildkliercarcinoom is in meerdere studies gekeken naar de additionele waarde van
4539 ¹³¹I SPECT/CT t.o.v. planaire opnamen zowel voor speurdosis scans als voor posttherapie scans. Deze
4540 studies laten zien dat met SPECT/CT bij meer patiënten tenminste 1 laesie wordt ontdekt, dat per patiënt
4541 meer laesies worden ontdekt, en dat de waargenomen laesies beter kunnen worden
4542 geïnterpreteerd/gekarakteriseerd [Spanu 2009, Chen 2008].

4543 Kohlfuerst (2009) liet zien dat SPECT/CT leidt tot verandering van patiënt management bij 24% van de
4544 patiënten met laesies in de nek, en bij 11% van de patiënten met laesies op afstand.

4545 Er zijn slechts enkele kleine studies die speurdosis I-124 PET/CT hebben vergeleken met ¹³¹I speurdosis of
4546 posttherapie scintigrafie. Van Nostrand (2010) vergeleek in 25 patiënten ¹²³I PET met speurdosis ¹³¹I planaire
4547 opnamen en liet zien dat ¹²³I PET 50% meer laesie detecteerde dan de planaire speurdosis ¹³¹I opnamen. Bij
4548 32% van de patiënten detecteerde de I-124 PET meer laesies dan de ¹³¹I planaire speurdosis opnamen,
4549 terwijl slechts bij 1 patiënt de ¹³¹I planaire opnamen een additionele laesie lieten zien, waarvan nog niet is
4550 aangetoond dat het een metastase betrof.

4551 In een studie van De Pont (2013) werd bij 20 patiënten zowel een speurdosis I-124 PET/CT gemaakt als een
4552 ¹³¹I posttherapie scan met zowel planaire als SPECT/CT opnamen. Van de in totaal 62 gevonden laesies
4553 werd 92% gedetecteerd door de ¹²⁴I PET/CT, 81% door de posttherapie ¹³¹I SPECT/CT en 63% door de
4554 posttherapie ¹³¹I planaire opnamen.

4555 [Phan 2008] maakte in 20 patiënten een speurdosis ¹³¹I scintigrafie, een ¹²⁴I PET en een ¹³¹I
4556 posttherapiescan, alle tijdens TSH stimulatie. Ook in deze studie werden veel meer laesies gezien met de ¹²⁴I
4557 PET dan met de speurdosis ¹³¹I opnamen (van de 11 patiënten die een zichtbare laesie hadden op de ¹²⁴I
4558 PET was die laesie maar bij 3 patiënten zichtbaar op de ¹³¹I speurdosis scan). De resultaten van de ¹²⁴I PET
4559 kwamen bij de meeste patiënten overeen met de resultaten van de ¹³¹I posttherapiescan. Twee patiënten
4560 hadden een laesie op de ¹³¹I posttherapiescan die niet zichtbaar was op de ¹²⁴I PET, hiervan werd bij 1 patiënt
4561 bevestigd dat het om een metastase ging. Twee patiënten hadden een laesie op de ¹²⁴I PET die niet zichtbaar
4562 was op de ¹³¹I scan. Bij beide patiënten kon geen anatomische afwijking worden gevonden.

4563 Er zijn ook studies die hebben laten zien dat ¹²⁴I PET/CT voor specifieke toepassingen zoals pretherapie
4564 tumor dosimetrie heel geschikt is en kan worden gebruikt voor dosisberekeningen [Freudenberg, 2007] of
4565 voor het evalueren van de effectiviteit van redifferentiatie therapieën [Ho, 2013]. Dit zijn echter nog
4566 experimentele indicaties. Meer onderzoek is nodig om de waarde van ¹²⁴I PET/CT te evalueren en de plaats
4567 in de therapie en behandeling van patiënten met schildkliercarcinoom te bepalen.

4568

4569 FDG PET/CT voor patiënten met verhoogd Tg en een negatieve ¹³¹I posttherapiescan

4570 Wanneer tijdens de follow-up van een patiënt met een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom het Tg
4571 detecteerbaar wordt of oploopt zonder dat er substraat bij echografie wordt gevonden zal er meestal eerst
4572 worden gezocht of er jodidestapelende haarden. De gouden standaard daarvoor is de ¹³¹I posttherapie scan
4573 na een zogeheten blinde therapeutische dosis ¹³¹I. Als die negatief is is er waarschijnlijk sprake van
4574 verminderde expressie van de natriumjodide symporter. Dan is de kans groot dat er FDG-stapeling is in de
4575 laesies welke kan goed worden opgespoord met een FDG-PET/CT. Er zijn meerdere studies gedaan met
4576 FDG- PET/CT bij patiënten met hoge verdenking op activiteit van het schildkliercarcinoom o.b.v. een
4577 verhoogd Tg maar met een negatieve ¹³¹I posttherapiescan of negatieve ¹²⁴I PET/CT scan. Een meta-analyse
4578 van 17 studies met in totaal 571 patiënten liet zien dat in patiënten met een verhoogd Tg en negatieve ¹³¹I
4579 scans de gepoolde sensitiviteit van FDG-PET 89% (95% CI: 82,8–92,9) was en de gepoolde specificiteit 85%
4580 (95% CI: 71,5–93,4) was. In de 6 studies (165 patiënten) die FDG-PET/CT gebruikten was de gepoolde
4581 sensitiviteit nog iets hoger 94% (95% CI: 87,0–97,3%) bij een gelijke specificiteit van 84% (95% CI: 72,3-
4582 92,0%) [Dong, 2009].

4583 In een studie met een serie van 16 patiënten met anaplastisch schildkliercarcinoom wordt een zeer hoge FDG
4584 stapeling beschreven in primaire tumorlokalisaties (SUVmax gemiddeld 27), in lokale recidieven, lymfeklier-
4585 en afstandmetastasen. Patiënten kregen ook een echo hals en CT thorax en op indicatie MRI of bipten. In
4586 deze serie werden twee fout-positieve laesies beschreven (1 reactieve lymfeklier in de hals, en 1 infectiehaard
4587 pretracheaal. Er waren fout-negatieve longlaesies beschreven, dit betrof zeer kleine (<3mm) longlaesies,

4588 hetgeen zeer klein is gezien de beperkte resolutie van de in deze studie gebruikt PET/CT scanner. Bij de helft
4589 van de patiënten had de PET of invloed op het management van de patiënten, en dit betrof in 50% van de
4590 gevallen een grote verandering in de gekozen therapie [Bogsrud 2008].

4591 Verscheidene studies hebben laten zien dat hoe hoger de Tg spiegel en hoe korter de Tg verdubbelingstijd
4592 des te groter de kans op een terecht positieve FDG PET/CT scan was [Giovannella. 2012].

4593 Hoewel er geen consensus is over de cut-off waarde liet een recente studie zien dat selectie gebaseerd op
4594 ongestimuleerd Tg > 5,5 ng/ml (> 8,3 pmol/l) of Tg verdubbelingstijd < 1 jaar) zeer goed de patiënten
4595 identificeerde die een positieve FDG-PET/CT hadden [Giovannella, 2013].

4596

4597 Voor een beschrijving van de onderbouwing van FDG-PET/CT wordt verwezen naar hoofdstuk Diagnostiek -
4598 beeldvorming

4599

4600 **TSH-stimulatie**

4601 In vitro treedt een 2,6-voudige toename op in zowel ¹³¹I stapeling als F-18-FDG stapeling in schildkliercellijnen
4602 na stimulatie met TSH [Bläser, 2006]. Op basis daarvan mag worden verwacht dat zowel scans met jodide als
4603 met FDG sensitiever worden onder TSH stimulatie.

4604 Een meta-analyse includeerde 168 patiënten uit 7 studies waarin prospectief gerandomiseerd werd tussen

4605 FDG PET(/CT) met en zonder TSH stimulatie. Als TSH stimulatie werd zowel rhTSH als hypothyreoïdie

4606 gebruikt. Deze meta-analyse laat zien dat onder TSH stimulatie bij significant meer patiënten een of meer

4607 terecht positieve laesies gedetecteerd werden (odds ratio 2.45, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.23-4.90), en
4608 ook significant meer laesies per patiënt (odds ratio 4.92, 95% CI 2.70-8.95). Dit leidde bij 9% van de patiënten

4609 tot een verandering van beleid (Ma, 2010). Er zijn onvoldoende gegevens om te bepalen of er verschil is

4610 tussen stimulatie middels onttrekken van thyroxine of stimulatie met rhTSH.

4611

4612 De waarde van CT en MRI in de follow-up

4613 Wetenschappelijke onderbouwing

4614 Door de hoge sensitiviteit van functionele imaging met diverse nucleaire technieken hebben CT en MRI geen
4615 primaire plaats in de follow-up na behandeling van schildklier carcinoom. Wel kunnen zij in verschillende

4616 situaties aanvullende informatie geven.

4617

4618 Detectie

4619 Bij grote klinische verdenking op metastasen of recidief (hoog-risico groep, hoog thyreoglobuline gehalte) en
4620 negatieve nucleaire beeldvorming, kan CT of MRI van het abdomen, of CT van de thorax worden verricht. Als

4621 de hals echografisch niet goed is te onderzoeken, kan zowel een CT als MRI worden verricht, waarbij de

4622 retrosternale regio ook beter te beoordelen is dan bij echografie.

4623

4624 Lokalisatie

4625 Bij positieve bevindingen bij functionele imaging, kan aanvullende CT of MRI worden gebruikt om de
4626 lokalisatie en uitgebreidheid van de tumor in beeld te brengen als dit voor het bepalen van het beleid nodig is.

4627 Als chirurgie wordt overwogen, zal dit altijd het geval zijn. Yamanoto vond een groot voordeel van de

4628 anatomische informatie van CT als aanvulling op de positieve ¹³¹I scan bevindingen.³²⁵ Ruf onderzocht de

4629 waarde van aanvullende CT bij 41 laesies bij nucleair onderzoek die niet goed te interpreteren waren in 25

4630 patiënten waarbij bleek dat 38% van de laesies door de aanvullende CT anders werden geïnterpreteerd.³²⁶ Dit
4631 leidde bij 25% van de patiënten tot een relevante beleidsverandering.

4632

4633 **Conclusies**

4634 Nucleaire beeldvorming

4635 Het is aannemelijk dat toevoegen van SPECT/CT aan planaire opnamen van ¹³¹I scans deze sensitiever
4636 maakt, tot betere interpretatie van de gedetecteerde laesies leidt en bij een deel van de patiënten tot
4637 verandering van therapie leidt.

4638 Niveau 2: Spanu, 2009 Chen, 2008, Kohlfuerst, 2009

4639

4640 Er zijn aanwijzingen dat ¹²⁴I speurdosis PET/CT (na TSH stimulatie) sensitiever is dan speurdosis ¹³¹I scans.
4641 Niveau 3: Van Nostrand, 2010, Phan, 2008

4642

4643 Er is nog onvoldoende bewijs om de plaats van een speurdosis ¹²⁴I PET/CT te bepalen t.o.v. de ¹³¹I
4644 posttherapiescan met SPECT/CT, de gouden standaard voor het aantonen van jodide stapelende
4645 schildklier carcinoom lokalisaties.

4646 Niveau 4: Mening van de werkgroep

4647

4648 Het is aannemelijk dat bij patiënten met een verhoogd/snel oplopend Tg tijdens follow-up en een negatieve
4649 echo hals en negatieve jodide scintigrafie, FDG-PET/CT gebruikt kan worden om recidieven van het
4650 schildklier carcinoom te lokaliseren.

4651 Niveau 2: Dong, 2009, Giovanella, 2012

4652

4653 Het is aannemelijk dat scans met F-18-FDG sensitiever zijn na TSH stimulatie.

4654 Niveau 2: Ma, 2010

4655

4656 De werkgroep is van mening dat octreotidescintigrafie slechts in aanmerking komt wanneer experimentele
4657 behandeling met (gelabeld) octreotide wordt overwogen bij falen van conventionele therapieën.

4658 Niveau 4: D Baudin³¹⁵ Garin³¹⁶ Sarlis³¹⁷ Valli³¹⁸

4659

4660 De waarde van echografie van de hals in de follow-up

4661 Echografie van de hals is een waardevolle aanvulling in de follow-up van het schildkliercarcinoom. De
4662 combinatie met thyreoglobuline bepaling onder TSH stimulatie kan worden gebruikt als controle na
4663 behandeling met chirurgie en ablatieve ¹³¹I therapie in plaats van diagnostische ¹³¹I-WBS in laag-risico
4664 patiënten.

4665 Niveau 3: C Frasoldati³⁰² Franceschi³⁰⁵ Gorges³⁰⁶ Pacini²⁶¹ Giovanni 2006 en 2009

4666

4667 Thoraxfoto

4668 Bij slechts 30% van de patiënten met bij ¹³¹I scintigrafie vastgestelde longmetastasen zijn deze metastasen
4669 zichtbaar op een X-thorax. Longmetastasen gevonden met een X-thorax zonder verhoogd serum-Tg of
4670 opname in de longen bij ¹³¹I scintigrafie zijn niet in de literatuur beschreven.

4671 Niveau 3: C Schlumberger³⁰⁷ Ilgan³⁰⁸

4672

4673 De waarde van CT en MRI in de follow-up

4674 In de follow-up kunnen CT en MRI van aanvullende waarde zijn bij de detectie, lokalisatie en het in de tijd
4675 vervolgen van tumorlokalisaties na aanvullende therapie.

4676 Niveau 3: C Yamamoto³²⁵ Ruf³²⁶

4677

Overige overwegingen

4678 De waarde van echografie van de hals in de follow-up

4680 Echografie van de hals is een veel gevoeliger methode voor het vinden van een halskliermetastase of een
4681 lokaal recidief dan de palpatie van de hals die nog steeds standaard is in de controle van patiënten. Men kan
4682 verwachten dat met behulp van de echografie dergelijke metastasen en locale recidieven eerder worden
4683 gevonden dan bij de huidige controle middels palpatie. Er zijn verdachte echografische kenmerken
4684 beschreven.^{302 306} Met echogeleide aspiratie cytologie (FNAC) kan meer zekerheid worden gekregen omtrent
4685 de aard van verdachte lymfeklieren.

4686

4687 Hoewel er geen vergelijkende studies voorhanden zijn die de overleving vergelijken met de gebruikte follow-
4688 up modaliteit/techniek, is wel aangetoond in een retrospectieve studie van Coburn dat patiënten met
4689 recidieven ontdekt middels scintigrafie een betere overleving hebben in vergelijking met patiënten met een
4690 klinisch manifest recidief.²⁶⁵ Het is echter verder niet goed bekend of het vroegtijdig ontdekken middels
4691 echografie en dus eerder behandelen van locoregionale recidieven gunstig is voor de prognose.

4692

Overige overwegingen bij nucleaire beeldvorming

4694

Jodide scans

4696 De gevoeliger detectie van kleine laesies middels SPECT en de betere interpretatie van de gevonden
4697 laesies door gebruik te maken van de correlerende lowdose CT lijken deze techniek zeker ook voor de hals
4698 duidelijk toegevoegde waarde te geven. De extra stralingsbelasting van de lowdose CT is gering, zeker in
4699 vergelijking met de stralingsbelasting van een ¹³¹I therapie. Derhalve lijkt de SPECT/CT, ondanks de nog
4700 beperkte evidence, van meerwaarde bij de diagnostiek van patiënten met schildkliercarcinoom.

4701

4702 De vraag of een speurdosis ¹²⁴I PET/CT net zo sensitief zal zijn als ¹³¹I posttherapie SPECT/CT kan
4703 vooralsnog niet worden beantwoord. Zo is er een publicatie dat ¹²⁴I PET/CT de diffuse micronodulaire
4704 longmetastasering (die op een ¹³¹I posttherapiescintigram goed worden waargenomen) kan missen
4705 [Freudenberg, 2008]. Daarnaast worden in de praktijk vanuit Nederlandse ziekenhuizen die op klein schaal
4706 gebruik maken ¹²⁴I PET/CT soms ook discrepanties met ¹³¹I posttherapiescans gerapporteerd. In Nederland
4707 loopt momenteel een grote studie naar de waarde van ¹²⁴I PET/CT, waarin ¹²⁴I PET/CT en FDG-PET/CT
4708 systematisch worden vergeleken met ¹³¹I posttherapiescans. Deze studie zal hopelijk op korte termijn meer
4709 duidelijkheid geven over de waarde van ¹²⁴I PET/CT.

4710 Vooralsnog is de ¹³¹I posttherapiescan de gouden standaard voor de detectie van jodide-stapelende
4711 lokalisaties van gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

4712

4713 Bij patiënten met Hürthlecelcarcinoom waarbij meteen na de initiële chirurgie of later tijdens de follow-up een
4714 verhoogd Tg wordt gevonden is het belangrijk om te bepalen waar en hoe uitgebreid de ziekte is
4715 gelokaliseerd. Immers radicale chirurgie kan nog curatief zijn. Voor deze patiënten lijkt FDG PET/CT (liefst na
4716 stimulatie met TSH) de meest sensitieve techniek om de ziektelokalisaties op te sporen.

4717 4718 **FDG PET/CT voor patiënten met verhoogd Tg en een negatieve ¹³¹I posttherapiescan**

4719 Hoewel niet is aangetoond dat vroege detectie van ziektelokalisatie in deze situatie de prognose verbetert, is
4720 er bij patiënten met een verhoogd Tg en een negatieve ¹³¹I posttherapiescan een grote kans dat met FDG
4721 PET/CT de (uitgebreidheid van) ziektelokalisatie kan worden gedetecteerd (lokaal recidief,
4722 lymfekliermetastasen, afstandmetastasen). Zo kan de periode van onzekerheid voor de patiënt worden
4723 verkort en kan er gerichte therapie worden ingezet. Daarnaast geeft de FDG PET/CT belangrijke
4724 prognostische informatie.

4725 Er is geen eenduidige afkapwaarde vanaf welke Tg waarde een FDG PET-scan voldoende opbrengst heeft.
4726 In de studie van Giovanella kon met het criterium ongestimuleerd Tg > 5,5 ng/ml (> 8,3 pmol/l) of Tg
4727 verdubbelingstijd < 1 jaar) zeer goed worden voorspeld of een scan positief zou zijn. In deze studie werden de
4728 PET-scans gemaakt zonder TSH-stimulatie, en derhalve kan worden verondersteld dat bij gebruik van dit
4729 criterium de opbrengst nog groter zou zijn als er wel TSH stimulatie zou zijn gebruikt

4730 4731 **TSH stimulatie**

4732 Secundaire argumenten om te kiezen voor rhTSH stimulatie zijn het voorkomen van de met hypothyreoïdie
4733 geassocieerde daling van de kwaliteit van leven, en het verkorten van de TSH stimulatie van de tumor die bij
4734 onttrekken duidelijk langer is. Daarnaast kan bij patiënten met ernstige comorbiditeit hypothyreoïdie
4735 ongewenst zijn.

4736 4737 **Aanbevelingen**

4738 De waarde van echografie van de hals in de follow-up

4739 Er wordt geadviseerd echografie van de hals is te verrichten voorafgaand aan de TSH gestimuleerd Tg-
4740 bepaling 6-12 maanden na chirurgie en ablatieve ¹³¹I therapie in laag-risico patiënten. Bij echografisch
4741 verdachte lymfeklieren dient echogelegeide cytologische diagnostiek plaats te vinden.

4742 4743 Thoraxfoto

4744 Er wordt geadviseerd om geen routine X-thorax te maken bij follow-up van patiënten met gedifferentieerd
4745 schildkliercarcinoom.

4746 4747 De waarde van CT en MRI in de follow-up

4748 Er wordt geadviseerd om bij twijfel over aanwezigheid, locatie of hoeveelheid tumorweefsel op nucleaire
4749 beeldvorming gericht gebruik worden gemaakt van CT of MRI. Keuze voor CT of MRI zal afhangen van lokale
4750 expertise en beschikbaarheid.

4751 4752 Nucleaire beeldvorming

4753 Er wordt geadviseerd bij scans met ¹³¹I naast de planaire opnamen een SPECT/CT te maken.

4754
4755 De gouden standaard om jodide-stapelende lokalisaties van gedifferentieerd schildkliercarcinoom aan te
4756 tonen is de ¹³¹I posttherapiescan met SPECT/CT .

4757
4758 Er wordt geadviseerd om bij patiënten met Hürthlecelcarcinoom die na de thyreoïdectomie een verhoogd Tg
4759 hebben zonder aanwijzingen voor ziekte op echo hals een ¹⁸F-FDG PET/CT (bij voorkeur na TSH stimulatie)
4760 te maken om ziektelokalisatie te detecteren en gerichte therapie in te zetten.

4761
4762 Er wordt geadviseerd om bij patiënten die tijdens follow-up een ongestimuleerd Tg > 5,5 ng/ml (> 8,3 pmol/l) of
4763 een verdubbelingstijd van < 1 jaar hebben maar een negatieve echo hals en een negatieve ¹³¹I
4764 posttherapiescan een ¹⁸F-FDG PET/CT na TSH stimulatie te maken om de ziektelokalisatie/uitgebreidheid te
4765 bepalen en gerichte therapie in te kunnen zetten.

4766
4767 Er wordt geadviseerd om zowel scans met ¹³¹I / ¹²⁴I als met ¹⁸F-FDG PET/CT te maken na TSH stimulatie
4768 (middels ofwel onttrekken van thyroxine ofwel stimulatie met rhTSH).

4769 4770 **Literatuur**

4771
4772 Bläser D, Maschauer S, Kuwert T, Prante O. In vitro studies on the signal transduction of thyroidal uptake of
4773 ¹⁸F-FDG and ¹³¹I-iodide. J Nucl Med 2006; 47(8): 1382-8
4774

4775 Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, Mullan BP, Wiseman GA, Kasperbauer JL, Reading CC, Hay ID,
4776 Lowe VJ. 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008;
4777 18(7): 713-19.
4778
4779 Chen L, Luo Q, Shen Y, Yu Y, Yuan Z, Lu H, Zhu R. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(10): 1435-42.
4780 Incremental value of 131I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J*
4781 *Nucl Med* 2008; 49(12): 1952-7.
4782
4783 de Pont C, Halders S, Bucerius J, Mottaghy F, Brans B. ¹²⁴I PET/CT in the pretherapeutic staging of
4784 differentiated thyroid carcinoma: comparison with posttherapy ¹³¹I SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*
4785 2013; 40(5): 693-700.
4786
4787 Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, Ruan LX, Wang GL, Yang SY, Sun F, Luo XG. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in
4788 differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med*
4789 *Commun* 2009;30(8):639-50.
4790
4791 Freudenberg LS, Jentzen W, Görges R, Petrich T, Marlowe RJ, Knust J, Bockisch A. ¹²⁴I -PET dosimetry in
4792 advanced differentiated thyroid cancer: therapeutic impact. *Nuklearmedizin* 2007; 46(4): 121-8.
4793
4794 Freudenberg LS, Jentzen W, Müller SP, Bockisch A. Disseminated iodine-avid lung metastases in
4795 differentiated thyroid cancer: a challenge to ¹²⁴I PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(3): 502-8.
4796
4797 Giovanella L, Ceriani L, De Palma D, Suriano S, Castellani M, Verburg FA. Relationship between serum
4798 thyroglobulin and 18FDG-PET/CT in 131I-negative differentiated thyroid carcinomas. *Head Neck*
4799 2012;34(5):626-31.
4800
4801 Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, Ceriani L. Thyroglobulin levels and
4802 thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with
4803 biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(6): 874-80.
4804
4805 Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, Pentlow KS, Zanzonico PB, Haque S,
4806 Gavane S, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Domínguez JM, Shen R, Tuttle RM, Larson SM, Fagin JA.
4807 Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368(7):623-32.
4808
4809 Jeong HS, Baek CH, Son YI, Choi JY, Kim HJ, Ko YH, Chung JH, Baek HJ. Integrated 18F-FDG PET/CT for
4810 the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with
4811 ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(3): 402-7.
4812
4813 Kohlfuerst S, Igerc I, Lobnig M, Gallowitsch HJ, Gomez-Segovia I, Matschnig S, Mayr J, Mikosch P, Beheshti
4814 M, Lind P. Posttherapeutic (131I) SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on
4815 conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. *Eur J Nucl Med*
4816 *Mol Imaging* 2009; 36(6): 886-93.]
4817
4818 Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, McIver B, Kasperbauer JL. 18F-FDG PET of patients with Hurthle cell
4819 carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44: 1402-1406.
4820
4821 Ma C, Xie J, Lou Y, Gao Y, Zuo S, Wang X . The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence
4822 and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-
4823 analysis. *Eur J Endocrinol* 2010;163(2):177-83.
4824
4825 Phan HT, Jager PL, Paans AM, Plukker JT, Sturkenboom MG, Sluiter WJ, Wolffenbuttel BH, Dierckx RA,
4826 Links TP. The diagnostic value of 124I-PET in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol*
4827 *Imaging* 2008; 35(5): 958-65.
4828
4829 Plotkin M, Hautzel H, Krause BJ, Schmidt D, Larisch R, Mottaghy FM, Boemer AR, Herzog H, Vosberg H,
4830 Müller-Gärtner HW. Implication of 2-18fluor-2-deoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of
4831 Hurthle cell thyroid cancer. *Thyroid* 2002; 12: 155-61.
4832
4833 Poisson T, Deandreis D, Leboulleux S, Bidault F, Bonniaud G, Baillot S, Aupérin A, Al Ghuzlan A, Travagli JP,
4834 Lumbroso J, Baudin E, Schlumberger M. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and
4835 computed tomography in anaplastic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(12): 2277-85.]
4836

4837 Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic
 4838 value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patiënts. J Nucl Med 2006; 47(8): 1260-6.] [Treglia G,
 4839 Annunziata S, Muoio B, Salvatori M, Ceriani L, Giovanella L. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose
 4840 positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid cancer: an overview. Int J
 4841 Endocrinol 2013; 2013: 856189.
 4842
 4843 Spanu A, Solinas ME, Chessa F, Sanna D, Nuvoli S, Madeddu G. 131I SPECT/CT in the follow-up of
 4844 differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. J Nucl Med. 2009; 50(2): 184-90.
 4845 Tharp K, Israel O, Hausmann J, Bettman L, Martin WH, Daitzchman M, Sandler MP, Delbeke D. Impact of
 4846 131I-SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patiënts with thyroid
 4847 carcinoma.
 4848
 4849 Treglia G, Annunziata S, Muoio B, Salvatori M, Ceriani L, Giovanella L. The role of fluorine-18-
 4850 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid cancer: an
 4851 overview. Int J Endocrinol 2013; 2013: 856189.
 4852
 4853 Van Nostrand D, Moreau S, Bandaru VV, Atkins F, Chennupati S, Mete M, Burman K, Wartofsky L. (124)I
 4854 positron emission tomography versus (131)I planar imaging in the identification of residual thyroid tissue
 4855 and/or metastasis in patiënts who have well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 2010; 20(8): 879-83.
 4856
 4857 Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, Rimmele H, Seregni E,
 4858 Smit JW, Theimer C, Giovanella L. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with
 4859 differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. Thyroid. 2013 Oct;23(10):1211-25. doi:
 4860 10.1089/thy.2012.0606. Epub 2013 Aug 3.

4861
 4862

6.5 Thyreoglobulinebepaling

4863 Uitgangsvragen

- 4864 • Wat is de rol van Thyreoglobulinebepaling in de follow-up?
- 4865 • Wat zijn de kwaliteitseisen die gesteld worden bij de thyreoglobulinebepaling?
- 4866 • Wat is de klinische relevantie van Tg-antistoffen?
- 4867 • Wat is de waarde van Tg-mRNA in de follow-up?

4868
 4869

Literatuurbespreking

4870
 4871

Inleiding

4872 Thyreoglobuline (Tg) is een glycoproteïne van 660 kD, bestaande uit twee niet-covalent gebonden identieke
 4873 subunits. Het percentage suikerresten is in de orde van tien en varieert met de joderingsgraad van het
 4874 glycoproteïne. Tg wordt gesynthetiseerd in de schildklier follikelcellen en is essentieel als voorloper-eiwit ten
 4875 behoeve van de synthese van de schildklierhormonen triiodothyronine (T3) en tetraiodothyronine (T4).
 4876 Het Tg kan worden gedetecteerd in het serum van de meeste gezonde individuen bij gebruik van een
 4877 gevoelige meetmethode. De Tg-concentratie is de resultante van:

- 4878 • de massa van gedifferentieerd schildklierweefsel;
- 4879 • inflammatie of beschadiging van de schildklier die de vrijmaking van Tg veroorzaakt;
- 4880 • de mate waarin de TSH-receptor van de schildkliercellen wordt gestimuleerd.

4881
 4882

Thyreoglobuline in de follow-up als maat voor verder beleid

Wetenschappelijke onderbouwing

4884 Wanneer er geen thyreoglobuline-bindende antistoffen zijn is de concentratie van thyreoglobuline in het bloed
 4885 een gevoelige maat voor de aanwezigheid van schildkliercellen in het lichaam. Na (sub)totale thyreoïdectomie
 4886 en ablatieve ¹³¹I-therapie betekent de aanwezigheid van thyreoglobuline in bloed meestal restweefsel of
 4887 recidief van een gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Een gram schildklierweefsel correspondeert ongeveer
 4888 met een concentratie thyreoglobuline van 1 nanogram per milliliter (1.52 pmol/L) bij normaal TSH en 0,5
 4889 ng/mL (0.76 pmol/L) bij gesupprimeerd TSH.

4890 Meerdere retrospectieve studies laten zien dat, vooral de eerste 2 jaar na primaire chirurgie en ablatieve ¹³¹I
 4891 therapie, bij 30% van patiënten met verhoogde Tg-waarden spontaan een geleidelijke daling van Tg-
 4892 concentratie optreedt tot soms zelfs normalisering zonder interventie.^{266 267 268} Vermoedelijk wordt het Tg nog
 4893 geproduceerd door schildkliercellen die langzaam te gronde gaan door de ¹³¹I-therapie. Een gestimuleerd Tg
 4894 na onttrekken boven 5 ng/ml (3.3 pmol/L), respectievelijk boven 10 ng/mL (15.2 pmol/L) geeft een kans op
 4895 aanwezigheid van schildkliercarcinoom recidief of metastasen van 40 respectievelijk 50%^{266;267;269}. Callieux
 4896 vond een recidief percentage van 30 bij gestimuleerd Tg na onttrekken > 10 ng/ml (15.2 pmol/L) terwijl een
 4897 gestimuleerd Tg na onttrekken tussen 1 en 10 in 3% een recidief betekende.²⁵¹ Recidieven zijn echter ook
 4898 beschreven bij Tg-waarden onder 3 ng/mL (4.5 pmol/L).^{266 267} Een stijging van gestimuleerd Tg na onttrekken

4899 met meer dan 50% betekent meer dan 80% kans op aanwezigheid van tumor.²⁶⁶ Ruter vond bij 5 van 6
4900 patiënten een stijging van Tg als eerste teken van een recidief tumor.²⁶⁹ Bij een groot deel van de patiënten
4901 met een niet-aanbaar Tg onder TSH-suppressie wordt na TSH-stimulatie wel Tg aangetoond.
4902 Bij een hoog-risico patiënt zal een aanbaar Tg eerder moeten leiden tot verdere actie dan bij een
4903 zogenaamde laag-risico patiënt. Vooral een stijging van Tg is verdacht voor recidief of metastasen. Een
4904 gestimuleerd Tg na onttrekken boven de 10 ng/mL (15.2 pmol/L) is volgens velen reden voor een
4905 therapeutische 100 mCi ¹³¹I behandeling gevolgd door scintigrafie als diagnostiek.²⁷⁰
4906 Onderzoek naar de voorspellende waarde van een enkele Tg-meting vlak voor radioactief remnant ablatie van
4907 de ziekte vrije status. Er werden 15 studies in de periode 1996-2011 geselecteerd. In totaal 3947 patiënten,
4908 waarvan Tg metingen (TgAb negatief) waren en follow-up. De pre-ablatie Tg was gemeten tijdens T4-
4909 medicatie-onttrekking (T4-off). rhTSH-Tg metingen zijn niet meegenomen in deze studie. De follow-up tijd
4910 varieerde van 0.6 tot 16 jaar.
4911 Een ROC-analyse van alle studies laat een gemiddelde sensitiviteit zien van 76% en een specificiteit van 85%
4912 bij de apex van de curve. Rondom dit punt liggen veel studie die een cut-off punt gebruiken van 10 µg/L
4913 De overall NPV is 94.2% (range 92.8-95.3) voor een cut-off waarde van Tg van 10 µg/L. De PPV bedraagt
4914 slechts 47% [Spencer, 2011]

4916 Kwaliteitseisen van de thyreoglobulinebepaling

4917 Inleiding

4918 Na een totale thyroidectomie en ablatietherapie met ¹³¹I zal in een gunstig geval geen tot zeer weinig
4919 schildklierweefsel meer aanwezig zijn. Een verhoging van de Tg-concentratie boven de detectielimiet van de
4920 gebruikte meetmethode kan bij deze patiënten wijzen op de aanwezigheid van resttumorweefsel, van
4921 terugkeer, of metastasering van de primaire tumor. Gezien deze toepassing van de Tg-bepaling zal deze
4922 moeten voldoen aan een aantal stringente eisen.²⁷¹

4923

4924 *Wetenschappelijke onderbouwing*

4925 Detectielimiet

4926 Veel van de huidige gebruikte meetmethoden hebben een functionele sensitiviteit (FS, dit is de laagste Tg die
4927 kan worden gemeten met 20% VC) in de range van 0.2 tot 0.9 µg/L (0.30-1.36 pmol/L). Inmiddels zijn ook nog
4928 gevoeliger methoden beschikbaar met een FS van 0.1 µg/L (0.15 pmol/L), of zelfs lager. De door de firma
4929 opgegeven FS is niet altijd correct en zal door het laboratorium moeten worden vastgesteld [Ross 2008].
4930 Een lage detectielimiet van de Tg-methode biedt het voordeel van het in een heel vroeg stadium oppikken van
4931 een recidief, echter ten koste van een toegenomen aantal fout-positieve uitslagen (lage specificiteit).

4932

4933 Standaardisatie

4934 De internationale standaard voor Tg is het CRM 457. Ondanks standaardisatie van veel methoden op CRM
4935 457, blijft de tussen-methode variabiliteit groot: waarden gemeten met de verschillende methoden kunnen een
4936 factor drie verschillen.⁵⁸⁹ De oorzaak van deze verschillen is waarschijnlijk gelegen in de specificiteit van de in
4937 de meetmethode gebruikte antistoffen in combinatie met de moleculaire variaties in het Tg-molecuul van de
4938 standaard. Dit betekent dat bij verandering van methode tijdens de langetermijn monitoring van patiënten
4939 monsters een tijdlang met beide methoden moeten worden gemeten.

4940

4941 Interferentie in de Tg-methode

- 4942 1. Het 'high-dose-hook' effect. Bij zeer hoge Tg-concentraties kan bij immunometrische Tg-bepalingen
4943 (sandwich-type assays) een grote hoeveelheid van de antistoffen worden weggevangen waardoor
4944 sandwich-vorming en detectie worden verhinderd. Er worden dan foutief-verlaagde resultaten gemeten.
4945 Dit komt weinig voor en wordt pas ontdekt nadat een clinicus een discrepantie meldt tussen kliniek en
4946 laboratoriumuitslag, maar kan eenvoudig worden opgelost door het monster te verdunnen.
- 4947 2. Heterofiele antistoffen. Dit zijn niet-specifieke antistoffen (in tegenstelling tot de anti-TgA antistoffen) die
4948 kunnen interfereren in de Tg meetmethode, door de in de methode gebruikte antistoffen te blokkeren,
4949 door Tg af te schermen voor deze methode antistoffen, of door een verbinding te leggen tussen de eerste
4950 en tweede antistof in de methode, zonder dat daar Tg voor nodig is. Dit zijn heterofiele antistoffen of
4951 HAMA's (human anti-mouse antibody). Het resultaat kan dus een foutief-verlaagde (meestal) of
4952 verhoogde uitslag zijn. De prevalentie wordt geschat op 1.5-3% van de Tg monsters [Preissner, 2003].
4953 Anderen schatten het lager in: < 1% van de monsters.⁵⁹⁹

4954

4955 Tg-meetmethoden

- 4956 1. Immuno-assays. De meestgebruikte methode om Tg te meten is de sandwich immuno-assay, waarbij er
4957 twee Tg-specifieke antistoffen worden gebruikt, vaak gericht tegen verschillende epitopregio's. Eén van
4958 de antistoffen is gelabeld. Detectie vindt plaats met behulp van radioactiviteit, luminescentie of
4959 fluorescentie.
- 4960 2. LCMSMS. Gezocht is naar een meetmethode, vrij van interferenties door TgAb's. in 2008 rapporteert
4961 Hoofnagle een LC-tandem MS-methode, met een detectielimiet van 2.6 µ/L [Hoofnagle, 2008]. De totale

4962 procedure is nog erg bewerkelijk en kost drie dagen. In 2013 rapporteert een tweede groep een
4963 vergelijkbare methode, maar door een extra extractiestap van Tg uit het plasma met behulp van
4964 antistoffen wordt de gevoeligheid beter. De functionele sensitiviteit is 0.5 µg/L. Er is met name
4965 discrepantie tussen deze methode en een commerciële immunoassay wanneer er TgAb's aanwezig zijn
4966 in de monsters: de LC-MSMS methode meet hoger. Verdere ontwikkeling van deze veelbelovende
4967 methode zal deze hopelijk toegankelijker maken voor meer laboratoria.
4968
4969

4970 Tg ondergaat een tryptische klieving, waarna met behulp van polyclonale antistoffen de peptide worden
4971 geëxtraheerd uit serum. Elk peptide wordt gekwantificeerd met behulp van vloeistofchromatografie (LS) en
4972 massaspectrometrie (tandem-MS). De detectielimiet is 2.6 µg/L (4 pmol/L). De methode wordt niet gestoord
4973 door antistoffen. De totale duur van de bepaling is echter 3 dagen [Mark, 2008].
4974 De eerder beschreven methode is gevoeliger gemaakt door een extra verrijkingstap. Tg wordt eerst
4975 geëxtraheerd uit het plasma mbv polyclonaal anti-Tg. De functionele sensitiviteit bedraagt daarmee 0.5 µg/L.
4976 De methode wordt niet gestoord door TgAb's.
4977

4978 Anti-Tg antistoffen

4979 De prevalentie van circulerende anti-Tg antistoffen (TgAb) is hoger bij patiënten met gedifferentieerd
4980 schildkliercarcinoom dan bij personen in de algemene bevolking, namelijk 25% vs 10% (met of zonder
4981 gelijktijdige aanwezigheid van anti-TPO antistoffen). Bij aanwezigheid van TgAb kan de juistheid van een Tg-
4982 concentratiemeting niet worden gegarandeerd.
4983 De immuunrespons op Tg is polyclonaal en de TgAb zijn specifiek voor Tg en tonen een variabele affiniteit.²⁷²
4984 TgAb's binden Tg in vivo en in vitro. Afhankelijk van het type immunoassay en de specificiteit van de
4985 gebruikte antistoffen zal er meer of minder interferentie plaatsvinden bij de meting van Tg. Er is geen enkel
4986 immuno-assay dat bij alle TgAb-positieve patiënten storingsvrij het Tg kan meten.²⁷³ Een belangrijke oorzaak
4987 van de problemen is de heterogeniteit van de TgAb's, die vooral groot is bij patiënten met gedifferentieerd
4988 schildkliercarcinoom, terwijl deze bij autoimmuun schildklierpatiënten beperkter is.⁵⁹⁵ Okosieme et al.⁵⁹⁶
4989 onderzocht bij 50 DTC-patiënten de TG-epitopspecificiteit van TgAb's met behulp van tien monoclonale
4990 antilichamen, gericht tegen zes epitopregio's op het Tg-molecuul. Binding aan slechts een beperkt aantal
4991 regio's in het Tg werd gezien in 58% van de TgAb's, een reactie met alle regio's werd gezien bij 16% en in
4992 26% van de gevallen was er sprake van non-reactiviteit. Verder bleek dat bij hogere anti-Tg antistoffen-
4993 concentratie er meer epitopen werden herkend, hetgeen verklaard werd door overlap van reactiviteit met
4994 naastgelegen epitopen. Een TgAb meetmethode maakt altijd gebruik van humaan, of dierlijk Tg in het
4995 reagens. Het laat zich raden dat een reactie van anti-Tg antistoffen sterk wordt bepaald door de specifieke
4996 epitopen op het Tg-molecuul. Dus specificiteitsverschillen tussen methoden kunnen ertoe leiden dat bepaalde
4997 autoantistof populaties door een methode niet worden herkend.⁵⁸⁹ Dit is waarschijnlijk de oorzaak van de
4998 grote verschillen in referentie-intervallen voor TgAb-methoden. Er zijn nieuwe methoden ontwikkeld met een
4999 verminderde interferentie door TgAb. Deze methoden maken gebruik van een aantal monoclonale antistoffen
5000 die op andere epitopen van het Tg-molecuul aangrijpen dan de TgAb, waardoor zowel gebonden als
5001 ongebonden Tg zou worden gemeten.^{274 275 276} Deze methoden, die het totaal Tg meten in TgAb-positieve
5002 sera, blijken echter klinisch niet significant beter te zijn in de follow-up van patiënten met schildkliercarcinoom
5003 dan de methoden met polyclonale antistoffen. Bovendien worden er nog steeds negatieve Tg-waarden
5004 gevonden bij patiënten met metastasen.²⁷³
5005 Er is een slechte overeenkomst tussen TgAb methoden en bovendien wordt in een groot aantal monsters de
5006 interfererende TgAb gemist [Spencer 2011]. Spencer beveelt aan om voor de classificatie TgAb positief of
5007 negatief, de analytische sensitiviteit te gebruiken in plaats van de referentiewaarden omdat de
5008 referentiewaarden bedoeld zijn om patiënten te identificeren met een autoimmuun schildklierziekte. Op deze
5009 manier berekend is er meer concordantie tussen methoden.
5010 Ook Pickett laat zien dat de prevalentie van TgAb in een populatie DTC patiënten afhankelijk is van de
5011 gebruikte meetmethode [Pickett 2012]. Deze kan variëren van 6% tot 55%. Slechts in 45% van de monsters is
5012 er concordantie tussen de methoden wanneer de analytische ondergrens wordt gebruikt om monsters te
5013 classificeren. Bij gebruik van de referentiewaarden is dat echter hoger: 75%.
5014 Belangrijk is dat parallel aan een Tg-meting ook Tg-antistoffengemeten moeten worden. Voor de follow-up
5015 van een patiënt met DTC dient zoveel mogelijk dezelfde Tg en TgAb methode te worden gebruikt.
5016

5017 Rapportage van Tg-resultaat in anti-Tg-positieve sera

5018 Wanneer Tg wordt bepaald in serum met positieve TgAb met respectievelijk een competitieve methode en
5019 een immunometrische methode, dan zal de uitslag van de Tg-RIA ('radioimmunoassay method') vaak foutief
5020 verhoogd zijn en die van de immunometrische Tg vaak niet detecteerbaar. Sommigen stellen dat een RIA
5021 klinisch meer valide Tg-resultaten produceert,²⁷⁷ maar in een recente studie, waar zowel een Tg-RIA als een
5022 specifieke IRMA werden gebruikt, werd juist het omgekeerde gevonden en werden er met de RIA meer fout-
5023 negatieve Tg-uitslagen gevonden bij patiënten met positieve TgAb.²⁷⁸ He meest worden de immunometrische
5024 methoden gebruikt met negatieve interferentie van TgAb op de Tg-uitslag waardoor aanwezigheid van

5025 schildkliercarcinoom recidief of metastasen gemist kan worden. Van TgAb-positieve sera moet dan ook geen
5026 resultaat worden gerapporteerd bij zeer lage of niet detecteerbare Tg-uitslagen. Een meetbaar Tg bij positieve
5027 TgAb's kan desalnietemin toch informatief zijn als het type meting (immunometrisch/competitief) bekend is.
5028 Een melding moet worden gemaakt van de aanwezigheid van anti-Tg antistoffen. Indien er een kwantitatieve
5029 anti-Tg antistofmeting wordt gedaan, moet dit resultaat worden meegegeven.²⁷³ Er zijn gegevens die erop
5030 wijzen dat de aanwezigheid van TgAb sterk geassocieerd is met tumoractiviteit, waarmee dit gegeven op zich
5031 van belang kan zijn in de overwegingen voor afbeeldend onderzoek.^{279 280 281}

5032 TgAb-meetmethode

5033 De meest gebruikte methoden voor TgAb-meting zijn de directe TgAb-immunoassays, die geautomatiseerd
5034 op een immuunalyzer worden bepaald. De meeste methoden zijn gekalibreerd tegen een International
5035 Reference Preparation (IRP MRC 65/93), een 60 jaar oud preparaat. Ondanks deze calibrator zijn de
5036 verschillen tussen methoden enorm en kunnen een factor 100 bedragen [Spencer 2011]. Steeds dezelfde
5037 methode blijven gebruiken is dan ook essentieel.

5038 De recoverytest

5039 In de recoverytest wordt een monster verrijkt met circa 10-50 µg/L exogeen Tg. Na meting van het basale en
5040 verrijkte monster kan berekend worden wat het percentage teruggevonden Tg (recovery) is. Vaak wordt bij
5041 percentages van 80% tot 120% aangenomen dat er geen sprake is van interferentie.⁵⁹⁷
5042 Soms worden er nog lagere toevoegingen gebruikt, vanaf 1 µg/L, wat tot enigszins betere resultaten leidt,
5043 maar dit voorkomt niet dat de recovery vaak normaal is in aanwezigheid van TgAb's. Gebleken is dat de
5044 recoverymethoden slecht correleren met de concentratie TgAb's. Het wordt dan ook afgeraden om de
5045 recovery te gebruiken als maat voor anti-Tg-antistoffen interferentie. Een ander probleem is dat de recovery
5046 niet gebruikt kan worden om de Tg-uitslag te corrigeren voor de TgAb's.

5047 De klinische relevantie van Tg-antistoffen

5048 De aanwezigheid van anti-Tg antistoffen maakt de serum Tg-bepaling tot een niet-betrouwbare maat in de
5049 follow-up van patiënten met een gedifferentieerd folliculair schildkliercarcinoom. Dit betekent dat er een
5050 uitgebreidere controle van patiënten met deze antistoffen moet plaatsvinden, met name met meer afbeeldend
5051 onderzoek, zoals ¹³¹I diagnostiek, echografie van de hals, enz. Of de aanwezigheid van anti-Tg-antistoffen op
5052 zich gepaard gaat met een slechtere prognose is niet duidelijk. Sommige auteurs vinden een correlatie tussen
5053 de aanwezigheid van Tg-antistoffen en een hogere kans op een recidief.^{279 284} Chung rapporteerde dat bij 51
5054 patiënten (23%) van zijn serie van 226 patiënten met Tg < 1,5 pmol/L anti-Tg antistoffen aanwezig waren.
5055 Van de 51 patiënten bleken 25 (49%) een recidief schildkliercarcinoom te hebben. Bij de anti-Tg antistoffen-
5056 negatieve patiënten bleek slechts 3,4% opnieuw manifest schildkliercarcinoom te hebben.²⁷⁹ Kim (2008) vond
5057 bij 824 DTC-patiënten, met een niet-meetbaar Tg, dat de verandering van de TgAb-concentratie 6-12 mnd na
5058 ablatie een voorspellende waarde heeft op klinisch recidief. Een daling van TgAb van meer dan 50%, minder
5059 dan 50% en een stijging van de delta TgAb gaf respectievelijk een recidiefpercentage van 0%, 19% en 37%.
5060 Anderen vinden geen invloed van anti-Tg-antistoffen op de recidiefkans.^{285 286} Bij ongeveer 50% van de
5061 patiënten met anti-Tg antistoffen ten tijde van de diagnose zijn deze verdwenen 3 jaar na de initiële
5062 behandeling. Bij deze patiënten wordt geen recidief tumor aangetoond.^{277 281} Het gaat hier om relatief kleine
5063 studies. Het persisteren van anti-Tg antistoffen, vooral in hoge titer, is geassocieerd met recidief ziekte. Deze
5064 wordt echter in minder dan de helft van de gevallen gevonden.^{279 284 286}

5065 De prevalentie van hetrofiele antistoffen wordt bekeken in 1106 monsters met een Tg > 1 µg/L. Blocking tubes

5066 worden gebruikt. In 32/1106 monsters wordt een daling van Tg gezien tot <0.1 ng/ml. 17 van deze monsters
5067 zijn TgAb-negatief. In 2 monsters wordt een Tg toename gevonden. De prevalentie wordt geschat op 1.5-3%
5068 (Preissner, 2003)

5069 De waarde van Tg mRNA in de follow-up

5070 De thyreoglobuline (Tg) concentratie in bloed is een belangrijke marker in de follow-up van patiënten met
5071 gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Deze Tg-bepaling heeft echter enkele nadelen. Zo is deze bepaling
5072 vooral sensitief bij een hoge TSH-concentratie, welke moet worden bereikt door ofwel langere tijd onttrekken
5073 van schildklierhormoon substitutie ofwel door toediening van het (dure) recombinant humaan TSH (rhTSH).
5074 De bepaling van Tg-mRNA in het perifeer bloed zou bovenstaande nadelen niet hebben en dus als
5075 alternatieve tumormarker kunnen dienen. Met behulp van 'reverse transcriptase-polymerase chain reaction'
5076 (RT-PCR) en Tg-specifieke primers kan het weefsel-specifieke Tg-mRNA in bloed worden geamplificeerd en
5077 met 'real-time' RT-PCR kwantitatief worden bepaald.

5078 Het gebruik van deze techniek voor de detectie van circulerend Tg-mRNA als tumormarker werd voor het
5079 eerst toegepast in 1996 door Ditkoff et al.²⁸⁷ Aangezien er diverse protocollen werden gebruikt voor de
5080 eindpunts PCR, met verschil in aantal cycli, was er ook een verschil in sensitiviteit, uitgedrukt in het aantal
5081 schildklierzellen die per ml bloed konden worden gevonden.^{288 289} Echter, door de verhoging van de
5082 sensitiviteit bleek soms iedereen Tg-mRNA positief te zijn.^{290 291 292 293} Transcriptie van Tg-mRNA uit
5083 leukocyten, ofwel 'illegitimate' (ectopische) transcriptie bleek hiervoor verantwoordelijk.²⁸⁹ Bovendien toonden

5088 Wingo et al. met een 'cell sorting' methode aan dat er circulerende schildklierzellen zijn in gezonde personen.
 5089 ²⁹⁴ Diverse studies verschenen met wisselende resultaten. Sommige groepen vonden een positieve correlatie
 5090 van de Tg-mRNA resultaten met het tumorstadium ^{295 296 297 298} anderen vonden geen correlatie. ^{288 292} Tg-
 5091 mRNA zou selectiever voor papillaire tumoren dan voor folliculaire tumoren zijn. ²⁹⁵ De oorzaak van de grote
 5092 variabiliteit in de resultaten van de verschillende studies was onduidelijk, maar kon gedeeltelijk worden
 5093 toegewezen aan splice-varianten van Tg-mRNA die door sommige PCR 'assays' wel en door andere niet
 5094 worden gedetecteerd. ²⁹⁹
 5095 De problemen van de lage analytische sensitiviteit en de kwantificering werden ondervangen door het gebruik
 5096 van de kwantitatieve RT-PCR ('real-time quantitative' RT-PCR). Door Tg-mRNA in gezonde controle-
 5097 personen te bepalen kan een afkappunt voor Tg-mRNA worden verkregen. ²⁹¹ Dit resulteerde echter in veel
 5098 fout-negatieve uitslagen, ofwel een lage sensitiviteit. ²⁹⁹ Er was veel overlap in Tg-mRNA tussen de groepen
 5099 met benigne en maligne ziekten, met of zonder metastaseringen. Eszinger vond geen verschillen tussen
 5100 groepen patiënten met goed- of kwaadaardige schildklierziekten en gezonde personen. ³⁰⁰
 5101 Een probleem met de kwantitatieve PCR blijkt de normalisatie van de resultaten te zijn, waarvoor
 5102 zogenaamde 'housekeeping' gen mRNA's worden gebruikt als GAPDH-mRNA en β -actin-mRNA. Gebleken is
 5103 echter dat de expressie hiervan zeer variabel is en dat er veel pseudogenen voorkomen ten gevolge van
 5104 contaminatie met DNA in de RNA-preparaten. Ook met de kwantitatieve PCR bleek er geen eenduidig
 5105 antwoord te geven over het nut van het aantonen van circulerend Tg-mRNA voor de vroege detectie van
 5106 metastaseringen van het gedifferentieerd schildklier carcinoom.
 5107 Voor de verschillen in resultaten kan een aantal zaken worden aangedragen:
 5108 • gebruik van PCR-primers die al of niet 'splice'-varianten van Tg-mRNA kunnen aantonen
 5109 • het niet gebruiken van DNase I ter voorkoming van amplificatie van pseudogenen
 5110 • techniek van opwerken van RNA uit bloed
 5111 • normalisatie van de meetmethode
 5112 • klinische afkappunten
 5113 • variatie ten gevolge van RNA instabiliteit
 5114 • interpretatie van de resultaten
 5115
 5116 In een studie van Elisei wordt rekening gehouden met deze zaken. ³⁰¹ Ondanks deze voorzorgen blijkt de Tg-
 5117 mRNA-methode slechts een sensitiviteit te hebben van 82% bij een specificiteit van 24% en blijkt de
 5118 voorspellende waarde ervan teleurstellend te zijn in een vier jaar durende follow-up. Boldarine rapporteert nog
 5119 een studie waarin specifieke primers worden gebruikt die geen splice sites amplificeren [Boldarine 2010]. Een
 5120 RT-PCR wordt ontwikkeld voor bloed Tg mRNA waarbij specifieke primers worden gebruikt die een regio
 5121 amplificeren vrij van alternatieve splicing. Het 116bp amplicon blijkt specifiek voor schildklierweefsel. Met
 5122 deze techniek wordt het bloed van 104 DTC patiënten onderzocht en de techniek blijkt patiënten, vrij van
 5123 ziekte te kunnen onderscheiden van patiënten met metastaseringen (n=22). De metingen zijn vrij van
 5124 interferentie van TgAb.
 5125
 5126

Conclusies

Thyreoglobuline in de follow-up als maat voor verder beleid

5127 Serum thyreoglobuline is een gevoelige maat voor de aanwezigheid van schildklierzellen in het lichaam. Een
 5128 bepaling na TSH-stimulatie is veel gevoeliger dan bij onderdrukt TSH. Ook bij een niet aantoonbaar Tg kan er
 5129 een recidief of kunnen er metastasen van een schildklier carcinoom zijn. Bij een aantoonbaar Tg wordt in
 5130 minder dan 50% van de gevallen een recidief of metastasen van het schildklier carcinoom gevonden. Daling of
 5131 normalisering van Tg, zelfs jaren na therapie, treedt regelmatig op.

5133 Niveau 3: C Callieux²⁵¹ Baudin²⁶⁶ Ozata²⁶⁷ Pacini²⁶⁸ Ruter²⁶⁹

5134
 5135 De pre-ablatie Tg is een gemakkelijke meting met een hoge NPV voor een toekomstige ziektevrije periode.
 5136 Spencer, 2001

Kwaliteitseisen van de thyreoglobuline-bepaling

5137
 5138 De werkgroep is van mening dat alle Tg-bepalingmethoden in meer of mindere mate gestoord worden door
 5139 de aanwezigheid van anti-Tg antistoffen.

5141 Niveau 4: D Mariotti²⁷³ Demers²⁸²

De klinische relevantie van Tg-antistoffen

5142
 5143 De aanwezigheid van anti-Tg antistoffen ten tijde van de diagnose gedifferentieerd schildklier carcinoom kan
 5144 niet worden beschouwd als een ongunstige prognostische factor. Het verdwijnen van de anti-Tg antistoffen
 5145 pleit sterk voor de afwezigheid van schildklier carcinoom. Het persisteren kan duiden op een recidief of residu
 5146 van schildklier carcinoom. Het ontstaan van antistoffen tegen Tg tijdens de follow-up is verdacht voor een
 5147 recidief van schildklier carcinoom.

5148
 5149 Niveau 2: B Spencer²⁷⁷ Chung²⁷⁹ Gorges²⁸⁵ Hjiyiannakis²⁸⁶ Rubello²⁸¹

5150
5151
5152
5153
5154
5155
5156
5157
5158
5159
5160
5161
5162
5163
5164
5165
5166
5167
5168
5169
5170
5171
5172
5173
5174
5175
5176
5177
5178
5179
5180
5181
5182
5183
5184
5185
5186
5187
5188
5189
5190
5191
5192
5193
5194
5195
5196
5197
5198
5199
5200
5201
5202
5203
5204
5205
5206
5207
5208
5209
5210
5211

De waarde van Tg mRNA in de follow-up

De bepaling van Tg-mRNA geeft bij patiënten met schildkliercarcinoom nog geen klinisch betere resultaten dan de gevoelige Tg-bepalingen. De methode blijkt vaak te worden beïnvloed door lokale omstandigheden en is daarom niet bruikbaar.

Niveau 3: B Eszlinger³⁰⁰ Elisei³⁰¹

Overwegingen

Thyreoglobuline in de follow-up als maat voor verder beleid

De interpretatie van een aantoonbaar Tg is sterk afhankelijk van de situatie waarin de patiënt verkeert, waarbij onderscheid moet worden gemaakt in een periode kort na totale thyreoïdectomie en ablatie en een situatie na aanvankelijk niet-aantoonbaar Tg. Tevens is de zg. prognostische uitgangssituatie van de patiënt van belang. De bovenstaande gegevens zijn gebaseerd op situaties van Tg-bepalingen na onttrekken van thyroxine. Deze grenswaarden van Tg zijn niet te extrapoleren naar waarden verkregen tijdens TSH-suppressie of na rhTSH stimulatie. Ook zijn de huidige Tg-bepalingen anders dan die welke in de genoemde literatuur zijn gebruikt. Met nieuwere, zeer gevoelige Tg-methoden kunnen significante stijgingen onder 1 ng/mL (1.5 pmol/L) worden gemeten. De betekenis ervan voor recidiefkans op de lange termijn moet nader worden onderzocht. Bij een patiënt bij wie tijdens follow-up het Tg aantoonbaar wordt dient het vervolgbeleid mede bepaald te worden door de klinische situatie (uitgangssituatie, duur van follow-up, enz). Bij lage verdenking op een recidief of metastasen wordt Tg tijdens T4-substitutie na 3 tot 6 maanden herhaald alvorens men over gaat op aanvullende diagnostiek.

Kwaliteitseisen van de thyreoglobuline-bepaling

Het wel of niet rapporteren van Tg-uitslagen bij patiënten met verhoogde anti-Tg-antistoffen dient in overleg te gebeuren met de nucleair geneeskundige en internist-endocrinoloog. Ook Tg-uitslagen die gestoord zijn door anti-Tg-antistoffen kunnen (beperkt) informatief zijn. Hierbij is het van belang te weten wat de richting van de storing is in de gebruikte methode.

Over de meetmethode voor de anti-Tg antistoffen bestaat discussie in de internationale literatuur; met name is er kritiek op de terugvindings-methode in vitro (recovery) als aantoning voor de aanwezigheid van anti-Tg antistoffen.²⁸³

De waarde van Tg mRNA in de follow-up

Het bepalen van Tg-mRNA is ten opzichte van het bepalen van Tg kostbaarder en aanzienlijk arbeidsintensiever, zonder dat er duidelijke meerwaarde bestaat.

Aanbeveling(en):

Een bij herhaling vastgesteld Tg tijdens T4-substitutie > 1 ng/mL (1.5 pmol/L) kan beschouwd worden als klinisch relevant maar dient geïnterpreteerd te worden in relatie tot de uitgangssituatie van de patient. Een stijging van het Tg is veel relevanter dan de absolute waarde.

Er wordt geadviseerd om voor de follow-up van een patiënt Tg te bepalen met steeds dezelfde methode, vanwege de grote tussen-methode spreiding. Tg- uitslagen bepaald met verschillende methoden kunnen tot een factor 3 verschillen.

Kwaliteitseisen van de thyreoglobuline-bepaling

Parallel aan een Tg-meting dient een anti-Tg-antistoffenmeting te worden uitgevoerd.

Bij een positief anti-Tg-antistoffenresultaat moet vermeld worden dat dit de Tg-uitslag stoort.

Laboratoria moeten geen ondetecteerbare Tg-waarden rapporteren in anti-Tg-antistoffen-positieve patiënten wanneer de Tg-concentratie bepaald is met een immunomethode die een negatieve interferentie ondervindt van anti-Tg-antistoffen.

Overleg met de nucleair geneeskundige en internist-endocrinoloog over de rapportage van Tg bij monsters die positief zijn voor anti-Tg antistoffen wordt aanbevolen.

De klinische relevantie van Tg-antistoffen

De werkgroep is van mening dat schildkliercarcinoompatiënten met anti-Tg-antistoffen meer uitgebreide controle nodig hebben, dit in relatie tot andere klinische parameters en dat deze beschouwd moeten worden als hoog-risico patiënten totdat in de follow-up de antistoffen verdwijnen. Bij het ontstaan van antistoffen in de follow-up dient zorgvuldig onderzoek te geschieden naar een recidief schildkliercarcinoom.

De waarde van Tg mRNA in de follow-up

Er wordt geadviseerd om de meting van Tg-mRNA niet te gebruiken bij patiënten met schildkliercarcinoom.

Literatuur

- 5212
5213
5214
5215
5216 Boldarine VT, Maciel RM, Guimarães GS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Mamone Mda C, Ikejiri
5217 ES, Kasamatsu TS, Crispim F, Hojaij FC, Hidal JT, Biscolla RP. J Clin Endocrinol Metab. 2010
5218 Apr;95(4):1726-33. Epub 2010 Feb 19. Development of a sensitive and specific quantitative reverse
5219 transcription-polymerase chain reaction assay for blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid in the
5220 follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma.
- 5221
5222 Hoofnagle AN, Becker JO, Wener MH, Heinecke JW. Quantification of thyroglobulin, a low-abundance serum
5223 protein, by immunoaffinity peptide enrichment and tandem mass spectrometry. Clin Chem. 2008;54:1796–
5224 1804.
- 5225
5226 Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, Song KH, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son
5227 HY. Thyroid. 2010 Aug;20(8):885-91. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid
5228 nodules.
- 5229
5230 Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, Song KH, Kang MI, Cha BY, Lee
5231 KW, Son HY. Thyroid. 2010 Aug;20(8):885-91. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk
5232 in thyroid nodules.
- 5233
5234 Mark M. Kushnir, Alan L. Rockwood, William L. Roberts, Dev Abraham, Andrew N. Hoofnagle and A. Wayne
5235 Meikle. Clin Chem 2013;59: 982-90. Measurement of Thyroglobulin by Liquid Chromatography–Tandem Mass
5236 Spectrometry in Serum and Plasma in the Presence of Antithyroglobulin Autoantibodies
- 5237
5238 Pickett AJ, Jones M, Evans C. Ann Clin Biochem. 2012 Sep;49(Pt 5):463-7. Epub 2012 Jul 24. Causes of
5239 discordance between thyroglobulin antibody assays.
- 5240
5241 Preissner CM, O’Kane DJ, Singh RJ, Morris JC, Grebe SK. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody
5242 interferences in serum thyroglobulin assays. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3069–3074.
- 5243
5244 Ross HA, Netea-Maier RT, Schakenraad E, Bravenboer B, Hermus AR, Sweep FC Clin Chim Acta. 2008
5245 Aug;394(1-2):104-9. Epub 2008 May 1. Assay bias may invalidate decision limits and affect comparability of
5246 serum thyroglobulin assay methods: an approach to reduce interpretation differences.
- 5247
5248 Spencer, C, Petrovic, I and Fatemi, S. JCEM 2011;96;1283-91. Current Thyroglobulin Autoantibody (TgAb)
5249 Assays Often Fail to Detect Interfering TgAb that Can Result in the Reporting of Falsely Low/Undetectable
5250 Serum Tg IMA Values for Patients with Differentiated Thyroid Cancer.
- 5251
5252 Webb RC, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8):2754–2763 The Utility of Serum Thyroglobulin
5253 Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with
5254 Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients.
- 5255
5256

5257 7. BEHANDELING LOKAAL RECIDIEF EN AFSTANDSMETASTASEN

5258

5259 7.1 Lokaal recidief behandeling

5260 Uitgangsvraag: wat is het beleid bij patiënten met een lokaal recidief?

5261

5262 *Literatuurbespreking*

5263

5264 Ondanks de goede prognose van het gedifferentieerd schildkliercarcinoom zal ongeveer 15-35% een
5265 locoregionaal recidief of afstandsmetastasen ontwikkelen. [Randolph 2012]^{327 328} De kans op recidieven is
5266 afhankelijk van multi-pele factoren en meerdere auteurs hebben getracht deze risicofactoren te groeperen en
5267 de behandeling op deze risicogroepindeling af te stemmen. [Kim 2012]³²⁹ Mannelijk geslacht, hoger
5268 tumorstadium, multifocaliteit, tumor ingroei in omliggende structuren, lymfekliermetastasen en
5269 kapseldoorbraak verhogen de kans op een locoregionaal recidief. [Baek 2010]³³⁰⁻³³⁷ Ook inadequate chirurgie
5270 initieel is een belangrijke risicofactor [Kouvaraki 2004]. Circa 50% van de recidieven worden ontdekt in de
5271 eerste 2 jaar na initiële behandeling doch zelfs na meer dan 10 jaar kan het eerste recidief optreden.^{332 338}
5272 Hoewel patiënten met een locoregionaal recidief meestal nog goed behandelbaar zijn, loopt de mortaliteit bij
5273 multi-pele recidieven op tot circa 40-50% omdat deze patiënten frequent afstandsmetastasen ontwikkelen
5274 [Palme 2004, Holer 2009]. Deze afstandsmetastasen zijn de belangrijkste oorzaak van overlijden waarbij de
5275 overlevingskansen toch nog rond de 50% liggen. [Nixon 2011, Margarey 2013]³³¹ Patiënten met alleen een
5276 recidief in de lymfeklieren overlijden zelden aan de ziekte, maar het optreden van een lokaal recidief geeft een
5277 grotere kans op mortaliteit met in de literatuur opgegeven percentages tussen 17 en 64%.^{329 340 341 342} Ook bij
5278 patiënten bij wie de primaire tumor macroscopisch niet volledig kan worden verwijderd, ligt de kans op
5279 overlijden ten gevolge van de ziekte relatief hoog.^{329 333 343} Er kan onderscheid gemaakt worden tussen
5280 macroscopische ziekte dat met beeldvormend onderzoek gevisualiseerd kan worden en microscopische
5281 ziekte dat ontdekt wordt door aantoonbaar thyreoglobuline zonder dat dit in beeld kan worden gebracht. Het is
5282 belangrijk om macroscopische recidieven en metastasen zo vroeg mogelijk te ontdekken omdat dit belangrijk
5283 is voor de behandeling en mogelijk invloed heeft op de prognose.^{332 338}

5284

5285 Wanneer er op de post-ablatie scintigrafie residuele ziekte in de hals wordt gezien, wordt dit in ongeveer 80%
5286 van de gevallen middels ¹³¹I therapie gecureerd. Bij de overige patiënten is chirurgie meestal nog curatief
5287 [Creach 2010].

5288

5289 Onder macroscopisch aantoonbaar locoregionaal recidief of persisterende ziekte wordt de aanwezigheid van
5290 schildkliercarcinoomweefsel in het schildklierbed of in de hals of mediastinum verstaan, al dan niet na een
5291 periode van remissie. Met afstandsmetastasen worden alle metastasen buiten bovengenoemd gebied
5292 bedoeld. In dit hoofdstuk wordt zowel ingegaan op de behandeling van het locoregionale recidief als van de
5293 behandeling van afstandsmetastasen.

5294

5295 Een recidief kan aangetoond worden door klinisch manifeste metastasen, meestal in de hals, echografisch
5296 aangetoonde recidieven in de laterale hals of level VI of biochemisch door een stijgende Tg spiegel. Bij een
5297 stijgende Tg-spiegel is een echografie van de hals, eventueel aangevuld met gerichte aspiratie cytologie het
5298 eerste diagnosticum [Seo 2012, Torlontano 2004]. Een jodiumscan kan gebruikt worden om
5299 afstandsmetastasen aan te tonen en de gevoeligheid voor aanvullende jodiumtherapie in kaart te brengen.
5300 Wanneer de jodium scan (en echografie) negatief zijn, kan een FDG-PET-CT-scan uitkomst bieden. Vooral bij
5301 tumoren die geen jodium (meer) opnemen is dit een waardevol diagnosticum [Riemann 2013]. Hoewel de
5302 FDG-scan minder gevoelig is dan echografie, kunnen klieren retropharyngeaal en afstandsmetastasen
5303 betrouwbaarder worden gevonden. FDG-positieve en jodiumnegatieve tumoren hebben een aggressiever
5304 beloop [Vural 2012].

5305

5306 7.2 Locoregionale behandeling

5307

5308 *Literatuurbespreking*

5309

5310 Therapie, locoregionaal

5311 Bij recidieven in de hals wordt onderscheid gemaakt in drie vormen:

5312 • Lokaal recidief

5313 Het lokaal recidief treedt op ter plaatse van de verwijderde schildklier. Een dergelijk recidief kan ontstaan
5314 door onvoldoende radicale chirurgie en onvoldoende effect van ¹³¹I-ablatie. Chirurgische oorzaken zijn
5315 een onvolledige resectie, bijvoorbeeld vanwege tumoringroei in de n. recurrens en trachea. In dergelijke
5316 gevallen is de radioactief jodiumablatie soms onvoldoende vooral bij te grote tumorresten of door relatieve
5317 ongevoeligheid voor ¹³¹I.

- 5318 • Regionaal recidief (level VI)
 5319 Het recidief is gelegen in het centrale halskliercompartiment (level VI). Dit is een regionaal recidief vlakbij
 5320 het schildklierbed, gelegen in de oesofagotracheale groeve en in het bovenste deel van het voorste
 5321 mediastinum. Hier liggen de lymfeklieren waarin frequent de eerste metastasen optreden. Wanneer deze
 5322 lymfeklieren niet (allemaal) bij de primaire thyreoïdectomie zijn verwijderd kunnen deze zichtbaar worden
 5323 op een ¹³¹I-postablatiescan. Wanneer deze klieren teveel tumorweefsel bevatten, of de tumor intrinsiek
 5324 minder gevoelig is voor ¹³¹I, worden ze soms niet volledig vernietigd door de ¹³¹I behandeling. Het
 5325 onderscheid met een lokaal recidief is vaak moeilijk omdat beide recidieven zijn gelegen in het centrale
 5326 halscompartiment.
- 5327 • Regionaal recidief (lateraal level II-V)
 5328 De derde plaats waar een regionaal tumorrecidief kan optreden in de hals is het laterale
 5329 halscompartiment (levels I-V). Na de klieren centraal in de hals is dit het volgende lymfeklierstation waar
 5330 metastasen van het schildklier carcinoom worden aangetroffen.

5331 *Wetenschappelijke onderbouwing*

5332 Behandelingsmogelijkheden

5333 Er zijn geen gerandomiseerde studies betreffende de behandeling van tumorrecidief van het
 5334 schildklier carcinoom. Dit komt enerzijds door het zeldzame voorkomen van het schildklier carcinoom maar ook
 5335 door de variatie in lokalisatie en wisselende tijdsintervallen waarin recidieven optreden.
 5336
 5337 ^{332 335 338-341 342 344 345 346-349 351} aanbevelingen omtrent de behandeling van locoregionale recidieven zijn gebaseerd op retrospectieve series
 5338 Er wordt onderscheid gemaakt in klinisch occulte recidieven die alleen zichtbaar
 5339 zijn op een radioactief jodiumscan of middels echo zijn aangetoond en de klinisch opgemerkte recidieven.
 5340 De reguliere behandelingsmogelijkheden bestaan uit 1) chirurgie, 2) ¹³¹I therapie 3) uitwendige radiotherapie
 5341 of een combinatie van deze modaliteiten.

5342 Chirurgie

5343 Lokaal recidief en regionaal recidief level VI

5344 Na een totale thyreoïdectomie en zeker wanneer een centrale halsklierdissectie is verricht, zal chirurgische
 5345 excisie van een lokaal recidief of een lymfeklierrecidief in level VI technisch lastig zijn. Een heroperatie in dit
 5346 gebied betekent opereren in littekenweefsel waarin veelal de n. recurrens en de bijschildklieren zijn gelegen
 5347 [Palme 2005, Shaha 2010]. Er is een hoger risico op permanente hypoparathyroidie en paralyse van de n.
 5348 laryngeus recurrens [18]. In de literatuur wordt een risico tussen de 0% en 5% op recurrensparalyse en een
 5349 risico tussen 0% en 20% op hypoparathyroidie gerapporteerd. [10,19] ^{352 353} Bij chirurgie moet een partiele
 5350 trachearesectie overwogen worden bij invasie van de trachea [20]. Zenuwmonitoring is mogelijk effectief bij
 5351 het voorkomen van permanente schade aan de nervus recurrens en maakt een meer complete resectie
 5352 mogelijk [21]. Vi-a de hals kunnen meestal ook hoog-mediastinale kliermetastasen veilig worden verwijderd
 5353 [Kim 2004, Khoo 2003].

5354
 5355 Wanneer het recidief beperkt is en ¹³¹I opneemt, verdient een behandeling daarmee in eerste instantie de
 5356 voorkeur. ^{338 347} Indien ¹³¹I onvoldoende effect heeft en wanneer het een groot recidief betreft, moet de
 5357 afweging worden gemaakt tussen complexe chirurgie, met veelal resectie van (een deel van) de trachea en/of
 5358 larynx en een grote kans op beschadiging van de n. recurrens en bijschildklieren en de mogelijkheden van
 5359 uitwendige radiotherapie. ³²⁸

5360 Regionaal recidief (Lateraal level II-V)

5361 Indien laterale halskliermetastasen optreden in een niet eerder geopereerd deel van de hals, kan met een
 5362 selectieve halsklierdissectie (levels IIa, III, IV, Vb) een goede controle worden bereikt [23-25]. (zie hoofdstuk
 5363 behandeling van lymfekliermetastasen. De morbiditeit is gering wanneer vena jugularis interna, musculus
 5364 sternocleidomastoideus, nervus accessorius, phrenicus en vagus worden gespaard. ³⁴⁴ Bij een goede
 5365 gevoeligheid van de tumor voor ¹³¹I kan men qua radicaliteit van de resectie terughoudend zijn met het
 5366 opofferen van hierboven genoemde structuren. ^{333 336 337 343 354}

5367 Ook na een selectieve halsklierdissectie of een 'berrie-picking' operatie, is een completerende of
 5368 gemodificeerde radicale halsklierdissectie meestal nog goed mogelijk, zij het dat de kans op ingroei in
 5369 zenuwen en bloedvaten en dus ook de kans dat deze structuren moeten worden opgeofferd is toegenomen.
 5370 Een MRI-scan is bij deze patiënten aan te raden om de exacte uitbreiding aan te tonen en invasie van vitale
 5371 structuren uit te sluiten. Wanneer een halsrecidief niet palpabel is doch op echografie goed gezien wordt, is
 5372 markering met radio-actief Technetium gelabeld Albumine of intraoperatieve echografie een overweging [26].
 5373 Externe radiotherapie kan worden overwogen bij dergelijke recidieven, maar in de literatuur zijn geen goede
 5374 gegevens bekend omtrent de effectiviteit hiervan.

5375 Radioactief Jodiumtherapie

5376 Bij beperkte lymfekliermetastasen die zichtbaar zijn op de postablatie-scan is een expectatief beleid
 5377 verantwoord omdat het overgrote deel van deze metastasen gecureerd worden met ¹³¹I [Creach 2010].
 5378

5381 Wanneer een recidief in de hals chirurgisch niet of lastig te verwijderen is, kan ¹³¹I overwogen worden. Pacini
5382 meldde een genezingspercentage van ruim 75% bij patiënten met lymfekliermetastasen die met ¹³¹I werden
5383 behandeld.³⁵⁵
5384 Recidieven die niet op een ¹³¹I scan worden gevisualiseerd, hebben een ongunstiger prognose.³³⁷ Deze
5385 recidieven worden indien mogelijk operatief behandeld. Postoperatief kan aanvullende externe radiotherapie
5386 gegeven worden (zie hieronder). Indien recidieven ¹³¹I opnemen, is nabehandeling met ¹³¹I meestal
5387 aangewezen. ¹³¹I is effectiever bij een klein tumorvolume.³⁵⁶ Er is geen vergelijkend onderzoek bekend van
5388 de verschillende modaliteiten. Wel zijn er aanwijzingen dat de gecombineerde behandeling van locoregionale
5389 recidieven vaak zeer effectief is.^{332 333 338}
5390 De klinisch occulte recidieven hebben vaak een gunstiger prognose en zijn veelal goed behandelbaar met
5391 alleen ¹³¹I therapie.^{337 357 358} Het is niet duidelijk tot welke grootte halskliermetastasen met uitsluitend ¹³¹I
5392 behandeld kunnen worden.

5393 5394 **Radiotherapie**

5395 Literatuur over de waarde van radiotherapie is erg schaars. In reviews wordt in het algemeen aangegeven dat
5396 uitwendige radiotherapie is aangewezen bij een recidief, waarbij geen tot zeer beperkte ¹³¹I opname is en
5397 waarbij na chirurgie sprake is van microscopische rest.^{259 360} In enkele studies geeft postoperatieve
5398 radiotherapie een verlenging van de ziektevrije overleving.^{361 362}

5399 5400 **Overige therapieën**

5401 Wanneer bovenstaande therapieën niet mogelijk of zinvol zijn, zijn er nog enkele alternatieven.
5402 Voor beperkte recidieven is ethanol injectie of radiofrequente ablatie (RFA) beschreven. Dit moet gezien
5403 worden als een experimentele behandeling [Margarey 2013, Kim 2008]. Bij uitbehandelde patiënten is inclusie
5404 in een trial met thyrosine kinase inhibitoren soms een optie [Bible 2012].

5405 5406 **Conclusies**

5407 Er zijn aanwijzingen dat chirurgische behandeling van een lokaal recidief en recidief in level VI gaat gepaard
5408 met een 0-20% risico op permanente hypoparathyroidie en/of recurrens uitval.

5409 **Niveau 3:** Palme 2005, Pai 2010 C Coburn³³⁸ Kim³⁴⁵ Kouvaraki³⁴⁶ Leboulleux³⁴⁷

5410
5411 Er zijn aanwijzingen dat een selectieve halsklierdissectie van levels IIa, III, IV, Vb en VI de voorkeur heeft
5412 boven 'lymph node picking' bij lymfekliermetastasen van gedifferentieerd schildklier carcinoom in niet eerder
5413 geopereerd gebied. Bij een recidief na halsklierdissectie is een completerende dissectie soms nog mogelijk.

5414 **Niveau 3:** Musacchio³⁴¹ Kouvaraki³⁴⁶ Shah 2012

5415
5416 Er zijn aanwijzingen dat klinisch occulte jodiumopnemende locoregionale recidieven of residuklieren (< 1cm)
5417 van een schildklier carcinoom in opzet curatief kunnen worden behandeld met ¹³¹I.

5418 **Niveau 3:** Coburn³³⁸ Grebe³⁵⁶ Creach 2010

5419
5420 Er zijn aanwijzingen dat indien chirurgische behandeling niet mogelijk is, ¹³¹I opnemende
5421 lymfekliermetastasen van een schildklier carcinoom behandeld kunnen worden met ¹³¹I.

5422 **Niveau 3:** Pacini³⁵⁵

5423
5424 Er zijn aanwijzingen dat na een irradicale resectie en bij minimale tot afwezige radioactief jodium opname van
5425 een locoregionaal recidief van een schildklier carcinoom aanvullende uitwendige radiotherapie een verbetering
5426 van overleving kan geven.

5427 **Niveau 3:** Simpson³⁶² D Farahati³⁶¹

5428 5429 **Overwegingen**

5430 Lokale recidieven in reeds geopereerd gebied kennen een hoog risico van morbiditeit bij re-operatie.
5431 Uitwendige radiotherapie is vooral van waarde als aanvulling op chirurgie bij positieve resectieranden of
5432 ongunstige pathologische kenmerken zoals trachea invasie of dedifferentiatie. Een combinatie van
5433 behandelingen is bij recidieven meestal noodzakelijk. De afweging welke vorm van therapie het beste is voor
5434 de individuele patiënt kan het beste worden gemaakt door een team van ervaren behandelaars, zeker
5435 wanneer ook gedacht wordt aan uitgebreide chirurgie, zoals radicale halsklierdissectie, dissectie van het
5436 bovenste mediastinum, laryngectomie, trachearesectie, pharyngectomie/ en/of proximale oesofagusresectie.

5437
5438 Daar waar voor de primaire behandeling de voorkeur van de werkgroep uitgaat naar postoperatieve
5439 radiotherapie bij alleen macroscopische irradicaliteit, valt dit bij een recidief ook bij microscopische irradicale
5440 resectie te overwegen. Recidieven worden uitsluitend in level 1-ziekenhuizen behandeld.

5441 5442 **Aanbevelingen**

5443 Lymfekliermetastasen > 1 cm van een schildklier carcinoom dienen bij voorkeur chirurgisch verwijderd te
5444 worden. Bij een klinisch occult locoregionaal tumorrecidief / residu in de hals kleiner dan 1 cm dat radioactief
5445 jodium opneemt kan het effect van ¹³¹I behandeling worden afgewacht.
5446
5447 Bij locale recidieven van een schildklier carcinoom dient een zo volledig mogelijke resectie te worden verricht.
5448 De radicaliteit van de ingreep dient afgewogen te worden tegen de morbiditeit die met die radicaliteit gepaard
5449 gaat. Hierbij dient uiteraard de aard en localisatie van de tumor, de conditie van de patiënt en de
5450 levensverwachting te worden meegewogen.
5451
5452 Locoregionale recidieven van een schildklier carcinoom dienen in een level 1-ziekenhuis voor
5453 schildklierchirurgie te worden behandeld in een multidisciplinair team.
5454
5455 De werkgroep is van mening dat bij schildklier carcinoom radiotherapie valt te overwegen bij extranodale groei
5456 en tumor positieve resectieranden waarbij er geen of beperkte radioactief jodium opname is.

5457

5458 **Literatuur**

5459

5460 Baek SK, Jung KY, Kang SM et al. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in
5461 papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 20(2), 147-152 (2010).

5462

5463 Bardet S, Malville E, Rame JP et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-
5464 node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 158(4), 551-560 (2008).

5465

5466 Bible KC. Treating advanced radioresistant differentiated thyroid cancer. *Lancet Oncol* 13(9), 854-855 (2012).

5467

5468 Creach KM, Gillanders WE, Siegel BA, Haughey BH, Moley JF, Grigsby PW. Management of cervical nodal
5469 metastasis detected on ¹³¹I scintigraphy after initial surgery of well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*
5470 148(6), 1198-1204; discussion 1204-1196 (2010).

5471

5472 Farrag T, Lin F, Brownlee N, Kim M, Sheth S, Tufano RP. Is routine dissection of level II-B and V-A necessary
5473 in patiënts with papillary thyroid cancer undergoing lateral neck dissection for FNA-confirmed metastases in
5474 other levels. *World J Surg* 33(8), 1680-1683 (2009).

5475

5476 Ferris R, Goldenberg D, Haymart MR et al. American Thyroid Association Consensus Review of the Anatomy,
5477 Terminology and Rationale for Lateral Neck Dissection in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official*
5478 *journal of the American Thyroid Association* (2012).

5479

5480 Hasney CP, Amedee RG. What is the appropriate extent of lateral neck dissection in the treatment of
5481 metastatic well-differentiated thyroid carcinoma? *Laryngoscope* 120(9), 1716-1717 (2010).

5482

5483 Holler T, Theriault J, Payne RJ, Clark J, Eski S, Freeman JL. Prognostic factors in patiënts with multiple
5484 recurrences of well-differentiated thyroid carcinoma. *J Oncol* 2009, 650340 (2009).

5485

5486 Khoo ML, Freeman JL. Transcervical superior mediastinal lymphadenectomy in the management of papillary
5487 thyroid carcinoma 16. *Head Neck* 25(1), 10-14 (2003).

5488

5489 Kim BM, Kim MJ, Kim EK, Park SI, Park CS, Chung WY. Controlling recurrent papillary thyroid carcinoma in
5490 the neck by ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection. *European radiology* 18(4), 835-842
5491 (2008).

5492

5493 Kim KM, Park JB, Bae KS, Kang SJ. Analysis of prognostic factors in patiënts with multiple recurrences of
5494 papillary thyroid carcinoma. *Surgical oncology* 21(3), 185-190 (2012).

5495

5496 Kim MK, Mandel SH, Baloch Z et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or
5497 persistent thyroid cancer. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 130(10), 1214-1216 (2004).

5498

5499 Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Sherman SI, Evans DB. Preventable reoperations for persistent and
5500 recurrent papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 136(6), 1183-1191 (2004).

5501

5502 Magarey MJ, Freeman JL. Recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Oral Oncology* 49(7), 689-694
5503 (2013).

5504

- 5505 Martino A, Monaco L, Golia R et al. A new radioguided procedure for localization and surgical treatment of
5506 neck node metastasis of papillary thyroid cancer. *Journal of endocrinological investigation* 33(5), 339-342
5507 (2010).
5508
- 5509 Musacchio MJ, Kim AW, Vijungco JD, Prinz RA. Greater local recurrence occurs with 'berry picking' than neck
5510 dissection in thyroid cancer 12. *Am.Surg.* 69(3), 191-196 (2003).
5511
- 5512 Nixon IJ, Ganly I, Palmer FL et al. Disease-related death in patients who were considered free of macroscopic
5513 disease after initial treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 21(5), 501-504 (2011).
5514
- 5515 Pai SI, Tufano RP. Reoperation for recurrent/persistent well-differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin*
5516 *North Am* 43(2), 353-363, ix (2010).
5517
- 5518 Palme CE, Freeman JL. Surgical strategy for thyroid bed recurrence in patients with well-differentiated thyroid
5519 carcinoma. *J.Otolaryngol.* 34(1), 7-12 (2005).
5520
- 5521 Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL. Management and outcome of recurrent well-
5522 differentiated thyroid carcinoma. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 130(7), 819-824 (2004).
5523
- 5524 Randolph G, Duh QY, Heller KS et al. The Prognostic Significance of Nodal Metastases from Papillary
5525 Thyroid Carcinoma can be Stratified Based on the Size and Number of Metastatic Lymph Nodes, as Well as
5526 the Presence of Extranodal Extension ATA Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal
5527 Surgery. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* (2012).
5528
- 5529 Riemann B, Uhrhan K, Dietlein M et al. Diagnostic value and therapeutic impact of (18)F-FDG-PET/CT in
5530 differentiated thyroid cancer. Results of a German multicentre study. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 52(1),
5531 1-6 (2013).
5532
- 5533 Seo YL, Yoon DY, Baek S et al. Detection of neck recurrence in patients with differentiated thyroid cancer:
5534 comparison of ultrasound, contrast-enhanced CT and (18)F-FDG PET/CT using surgical pathology as a
5535 reference standard: (ultrasound vs. CT vs. (18)F-FDG PET/CT in recurrent thyroid cancer). *European*
5536 *radiology* 22(10), 2246-2254 (2012).
5537
- 5538 Shah MD, Harris LD, Nassif RG, Kim D, Eski S, Freeman JL. Efficacy and safety of central compartment neck
5539 dissection for recurrent thyroid carcinoma. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 138(1), 33-37
5540 (2012).
5541
- 5542 Shaha AR, Shah JP. Recurrent Differentiated Thyroid Cancer. *Endocr Pract*, 1-11 (2012).
5543
- 5544 Sywak M, Pasiaka JL, Mcfadden S, Gelfand G, Terrell J, Dort J. Functional results and quality of life after
5545 tracheal resection for locally invasive thyroid cancer. *Am.J.Surg.* 185(5), 462-467 (2003).
5546
- 5547 Torlontano M, Attard M, Crocetti U et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of
5548 neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 89(7), 3402-3407 (2004).
5549
- 5550 Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, Basu S, Alavi A. Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up
5551 of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan and elevated thyroglobulin
5552 levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clinical*
5553 *Nuclear Medicine* 37(10), 953-959 (2012).
5554

5555 7.3 Behandeling bij afstandsmetastasen

5556
5557 Uitgangsvraag: welke behandelopties hebben patiënten met afstandmetastasen?
5558

5559 **Literatuurbespreking**

5560 De kans op afstandsmetastasen bij het schildkliercarcinoom varieert in de literatuur van 9% tot 35%.^{327 328 333}
5561^{335 338} De grote spreiding is te verklaren door de relatieve zeldzaamheid van het schildkliercarcinoom, het
5562 veelal laat optreden van afstandsmetastasen en de verwijzing van patiënten naar gespecialiseerde centra in
5563 geval van een gecompliceerd ziektebeloop. Hierdoor ontstaat er een selectiebias in de patiëntenpopulatie.
5564 Wanneer afstandsmetastasen worden ontdekt, zijn ze vaak multipel. In circa de helft van de gevallen worden
5565 afstandsmetastasen synchroon met het ontdekken van het schildkliercarcinoom gevonden.³³⁵ Metastasen
5566 bevinden zich bij 20-30% in de botten, bij ongeveer de helft van de patiënten in de longen, bij 10% elders en

5567 bij 15% zijn meerdere organen aangedaan.³⁶³ Botmetastasen treden 4 maal vaker op bij folliculair dan bij
5568 papillair schildklier carcinoom. Daarentegen worden longmetastasen vaker gevonden bij papillair
5569 schildklier carcinoom dan bij folliculair carcinoom, respectievelijk 72% en 40%.³³³ Sporadisch (1-2%) worden
5570 solitaire metastasen op afstand ontdekt.³³⁵ In dat geval kan radicale resectie bij sommige van deze patiënten
5571 alsnog curatief zijn. Doordat afstandsmetastasen echter vrijwel altijd multipel zijn is chirurgische resectie
5572 zelden geïndiceerd.³³⁶

5573

5574 Algeheel beleid

5575 Wanneer er slechts een of enkele afstandsmetastasen zijn wordt gestreefd naar volledige verwijdering van de
5576 metastase(n). Hiermee worden sommige patiënten gecureerd of kan een langdurige remissie worden bereikt.
5577 Kleine metastasen zijn soms te cureren met ¹³¹I. Wanneer de metastasen onvoldoende reageren op deze
5578 behandeling of te groot zijn, verdient chirurgische resectie de voorkeur wanneer dat mogelijk is. Eventueel is
5579 zelfs debulking zinvol gevolgd door behandeling met ¹³¹I en/of uitwendige radiotherapie. Ook kan chirurgie al
5580 of niet in combinatie met ¹³¹I en uitwendige radiotherapie zinvol zijn ter palliatie.^{335 364 365 366 367}

5581

5582 Type metastasen

5583 Ossale metastasen

5584 Bij de behandeling van botmetastasen kunnen naast resectie, behandeling met ¹³¹I en externe radiotherapie
5585 worden toegepast. In driekwart van de gevallen zijn ossale metastasen ten tijde van de ontdekking multipel.
5586 De voornaamste lokalisaties zijn de wervelkolom en het bekken, minder vaak de schedel, ribben en sternum.
5587 Wanneer mogelijk zullen botmetastasen worden behandeld met ¹³¹I, maar volledige remissie treedt slechts op
5588 in circa 7% van alle, en bij 17% van de ¹³¹I opnemende botmetastasen.³⁷⁹ Een belangrijke factor hierin is dat
5589 de botmetastasen vaak relatief groot zijn ten tijde van de ontdekking en dat het dan moeilijk is om met ¹³¹I
5590 voldoende dosis te halen in de metastasen. Vaker zal worden gekozen voor een combinatie van zowel
5591 operatie, ¹³¹I en uitwendige radiotherapie, zowel bij palliatie als in opzet curatie.

5592 Het behandelen van een beperkt aantal botmetastasen door middel van chirurgie alleen of zo nodig samen
5593 met ¹³¹I en/of uitwendige radiotherapie verbetert de prognose.^{369 370 380 381} In sporadische gevallen wordt zelfs
5594 curatie bereikt.

5595 Afhankelijk van het risico op een dreigende fractuur, compressie van elementaire structuren of heftige
5596 pijnklachten zal met operatie ter stabilisatie worden begonnen. Vanwege de te verwachten betere respons op
5597 ¹³¹I en uitwendige radiotherapie kan operatieve debulking ook zinvol zijn.³⁶⁶

5598 In reviews wordt over het algemeen de indicatie uitwendige radiotherapie gesteld voor metastasen die
5599 onvoldoende reageren op ¹³¹I.³⁵⁹ Gesteld wordt dat botmetastasen in het algemeen minder gevoelig zijn voor
5600 ¹³¹I. Uitwendige palliatieve radiotherapie speelt een rol bij laesies waarbij resectie gepaard gaat met grote
5601 morbiditeit.

5602 In de ATA-richtlijn worden criteria genoemd wanneer botmetastasen behandeld zouden moeten worden. Deze
5603 criteria zijn: 1) de aanwezigheid van het risico op een pathologische fractuur, met name in dragende botten, 2)
5604 risico op neurologische complicaties van wervelmetastasen, 3) aanwezigheid van pijn, 4) radioactief jodium
5605 uptake en 5) potentieel significante beenmergschade door bestraling van radioactief jodium-gevoelige
5606 bekkenmetastasen.

5607

5608 Pulmonale metastasen

5609 De literatuur over longmetastasen is schaars. Bij een beperkt aantal intrathoracaal gelegen metastasen kan
5610 resectie al of niet gevolgd door ¹³¹I en/of uitwendige radiotherapie tot curatie leiden. In een studie van 16
5611 patiënten met resectabele metastasen werd zo een 5-jaars overleving van 33% door Protopapas en anderen
5612 beschreven.³⁷⁵ De behandeling van longmetastasen is het meest effectief bij zogenaamde micronodulaire
5613 metastasen, dat wil zeggen longmetastasen die dusdanig klein zijn dat ze nog niet op een gewone thoraxfoto
5614 zichtbaar zijn.

5615 Als dergelijke kleine longmetastasen wel goed zichtbaar zijn op een ¹³¹I scintigram, wordt er bij therapie met
5616 ¹³¹I een hoge dosis in deze laesies gehaald en is er een goede kans op curatie. In de serie van Schlumberger
5617 blijkt de 10-jaars overleving bij micronodulaire metastasen zelfs 95% te bedragen.³⁷⁶ Bij macronodulaire
5618 metastasen wordt de prognose minder goed.³³² Een bodyretentie van ten hoogste 80 mCi na 48 uur bij de ¹³¹I
5619 behandeling van diffuse longmetastasen, reduceert de kans op longontsteking en fibrose.³⁷⁷ Ook bij kinderen
5620 is behandeling met ¹³¹I effectief en wordt met name bij longmetastasen overwogen.³⁷⁸ Er is onvoldoende
5621 evidence om vast te stellen wat het beste tijdsinterval tussen de behandelingen met radioactief jodium is en
5622 hoe lang moet worden doorgegaan met de behandeling. In praktijk wordt vaak gekozen voor een tijdsinterval
5623 van 4 tot 6 maanden en wordt doorgegaan tot er een complete remissie is bereikt of tot er geen opname van
5624 ¹³¹I meer zichtbaar is in de metastasen of tot er sprake is van progressie onder therapie

5625

5626 Metastasen elders

5627 De literatuur over metastasen elders is beperkt. Andere lokalisaties van afstandsmetastasen zijn de hersenen
5628 (5%) en lever (2%), nog zeldzamer zijn nieren en bijnieren. Bij solitaire hersenmetastasen, die zeer zeldzaam

5629 zijn, dient resectie te worden overwogen.³⁸⁴ Behandeling met radioactief jodium kan leiden tot fatale
5630 complicaties als hersenoedeem en intracerebrale bloedingen.

5631

5632 Type behandeling

5633 Chirurgie

5634 Bij enkele laesies, met name botlaesies, kan chirurgie tot een betere overleving leiden.^{332 339} De vraag is
5635 echter of dit voordeel een direct therapeutisch effect betreft van metastasectomie of eenvoudigweg gebaseerd
5636 is op patiëntselectie. In een retrospectieve studie is een multivariate analyse verricht.³⁷⁴ Bij 242 patiënten
5637 met metastasen van een gedifferentieerd schildkliercarcinoom bleek de mediane overleving 4 jaar.
5638 Metastasen werden gezien in de long bij 43%, in het skelet bij 23% en bij 19% van de patiënten in meer dan
5639 één lokalisatie. De overleving was significant slechter voor patiënten ouder dan 45 jaar, wanneer de
5640 metastasen buiten de longen of het bot aantoonbaar waren, en wanneer de metastasen geen ¹³¹I opnamen.
5641 ³⁷⁴

5642 Zetting beschreef een betere overleving bij patiënten met alleen botmetastasen die chirurgisch radicaal
5643 werden verwijderd (n=41).³⁶⁹ Bernier bevestigde dit in een grotere groep patiënten (n=109).³⁷⁰ De 5-, 10-, en
5644 20-jaars overleving in deze groep met botmetastasen was respectievelijk 41%, 15% en 7%. In deze studie
5645 werd een betere overleving gezien voor patiënten jonger dan 45 jaar waarbij een complete resectie van de
5646 botmetastase had plaatsgevonden.³⁷⁰ Hiernaast was de overleving afhankelijk van het al dan niet beperkt zijn
5647 van de metastase van het bot en de totaaldosis ¹³¹I. In deze studie werd niet ingegaan op de rol van
5648 uitwendige radiotherapie.

5649 In een retrospectieve studie van Demura werden 24 patiënten met spinale metastasen van 15 folliculaire, 8
5650 papillaire en 1 medullair carcinoom onderzocht. Totale en bloc spondylectomie (TES) werd uitgevoerd bij 10
5651 patiënten en debulking chirurgie bij 14 patiënten. Na een gemiddelde follow-up van 55 maanden hadden 4
5652 patiënten geen recidief ziekte, 8 patiënten waren in leven met ziekte en 12 patiënten waren overleden aan de
5653 ziekte. Het 5-jaars overall survivalpercentage was 74%.

5654 In een studie van Matsumoto ondergingen 8 patiënten een totale en bloc spondylectomy (TES) voor spinale
5655 metastasen, waarvan 6 patiënten met folliculair schildkliercarcinoom en 2 patiënten met papillair
5656 schildkliercarcinoom. Na een gemiddelde followup van 6,4 jaar waren alle patiënten nog in leven; 5 patiënten
5657 waren zonder recidief ziekte.

5658 In een retrospectieve studie van Sugitani werden 86 patiënten onderzocht met gemetastaseerd papillair
5659 schildkliercarcinoom. De gemiddelde followup was 7 jaar. Deze patiënten werden agressief behandeld met
5660 resecties van lokaal gevorderde tumoren en van aangedane organen. De ziektevrije overleving na 5 en 10
5661 jaar bedroeg respectievelijk 65% en 45%. In de multivariate analyse waren hogere leeftijd,
5662 afstandsmetastasen buiten de long, afstandsmetastasen met een diameter ≥ 2 cm, de aanwezigheid van
5663 grote lymfekliermetastasen (≥ 3 cm) en een primaire tumor met slechte differentiatiegraad voorspellend voor
5664 een slechte prognose.

5665

5666 **Aanvullende referenties:**

5667

5668 Demura S, Kawahara N, Murakami H, Abdel-Wanis ME, Kato S, Yoshioka K, Tomita K, Tsuchiya H. J
5669 Neurosurg Spine. 2011 Feb;14(2):172-6. doi: 10.3171/2010.9.SPINE09878. Epub 2010 Dec 24. Total en bloc
5670 spondylectomy for spinal metastases in thyroid carcinoma.

5671

5672 Matsumoto M, Tsuji T, Iwanami A, Watanabe K, Hosogane N, Ishii K, Nakamura M, Morioka H, Toyama Y. J
5673 Spinal Disord Tech. 2013 Jun;26(4):E137-42. doi: 10.1097/BSD.0b013e318278c8e4. Total en Bloc
5674 Spondylectomy for Spinal Metastasis of Differentiated Thyroid Cancers: A Long-term Follow-up.

5675

5676 Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N. 2008 Jan;143(1):35-42. Epub 2007 Dec 3. Papillary thyroid carcinoma
5677 with distant metastases: survival predictors and the importance of local control.

5678

5679 Behandeling met ¹³¹I

5680 In een vroege fase en als er nog weinig botmetastasen zijn die niet voor chirurgie toegankelijk zijn, kan ¹³¹I
5681 tot curatie leiden, met name bij jonge patiënten.³⁶⁸ De prognose van patiënten met metastasen wordt
5682 derhalve in belangrijke mate bepaald door het vermogen om ¹³¹I op te nemen. Verder is het belangrijk om zo
5683 vroeg mogelijk te behandelen met ¹³¹I in de fase waarin de metastasen nog klein zijn. Radiobiologisch is in dit
5684 geval ¹³¹I het meest effectief.^{355 365 371} Omdat behandeling met ¹³¹I een relatief veilige vorm van therapie is zal
5685 dit vaak na chirurgie de behandeling van keus te zijn. De toe te dienen activiteit is in het algemeen 5550 tot
5686 7400 MBq per behandeling (150 tot 200 mCi). Er zijn geen goede data over hoe lang de behandelingen
5687 moeten worden voortgezet en met welk tussenliggend interval. De behandelingen kunnen worden voortgezet
5688 totdat er (chemische) remissie is verkregen of totdat er geen jodium opname meer is in de tumor.³⁷² Bij
5689 persisterende ¹³¹I opname in de tumor is behandeling met ¹³¹I zinvol omdat vaak langdurige palliatie kan
5690 worden verkregen. Bij sterke progressie onder ¹³¹I behandeling moet van verder ¹³¹I worden afgezien. Hoewel
5691 ¹³¹I een relatief veilige vorm van therapie is wordt er wel een klein verhoogd risico op tweede primaire

5692 tumoren beschreven (14,4 solide tumoren en 0,8 gevallen van leukemie per GBq ¹³¹I en per 105 patiënten
5693 jaren van follow-up).³⁷³ De noodzaak van de behandeling wordt afgewogen tegen deze risico's en de
5694 prognose van de patiënt.
5695 Het gedifferentieerd schildkliercarcinoom neemt in het algemeen goed ¹³¹I op. Dit geldt ook voor de
5696 metastasen. In termen van overleving kan het nut van ¹³¹I niet aangetoond worden door prospectieve
5697 gecontroleerde studies. Schlumberger heeft retrospectief de grootste series beschreven (n=283) en (n=394).
5698 ^{365 367} Hieruit bleek dat het vermogen tot ¹³¹I opname een belangrijke prognostische factor is. De 10-jaars
5699 overleving bij patiënten met jodiumopnemende metastasen bedroeg 54%, terwijl deze slechts 9% was bij
5700 patiënten die geen ¹³¹I opnamen (p=0.0001).³³³

5701 5702 Behandeling met radiotherapie

5703 Systematische analyses van de rol van uitwendige radiotherapie bij palliatie van afstandmetastasen van een
5704 gedifferentieerd schildkliercarcinoom zijn niet voorhanden. Met name voor niet ¹³¹I opnemende metastasen en
5705 die metastasen waarbij chirurgie resulteert in grote morbiditeit, kan palliatieve uitwendige radiotherapie
5706 aangewezen zijn.³⁵⁹

5707 De rol van stereotactische radiotherapie en gamma knife radiotherapie voor hersenmetastasen wordt
5708 beschreven in twee studies. In een studie van Bernad werden 23 patiënten met naar de hersenen
5709 gemetastaseerde goed gedifferentieerde schildkliercarcinomen (9 papillair, Hürthlecelcarcinoom, medullair)
5710 retrospectief geanalyseerd. Vijftien patiënten (65%) ondergingen stereotactische radiotherapie als onderdeel
5711 van hun behandeling, al dan niet in combinatie met chirurgie en/of totale hersenbestraling. Patiënten die
5712 stereotactische radiotherapie ondergingen hadden een overall mediane survival van 37.4 maanden in
5713 vergelijking met 12,3 maanden voor patiënten die niet behandeld waren met stereotactische radiotherapie.
5714 Het verschil was echter niet significant (p=0,29) en er waren ook veel andere verschillen in
5715 patiëntkarakteristieken tussen de groepen. Overall mediane overleving was 20.8 maanden voor alle patiënten.
5716 De studie van Kondziolka onderzocht gamma knife radiotherapie van hersenmetastasen bij 9 patiënten met
5717 gemetastaseerd schildkliercarcinoom. Zeven patiënten hadden papillaire schildkliercarcinoom en 2 patiënten
5718 medullair schildkliercarcinoom. In totaal werden 11 gamma knife radiotherapie procedures uitgevoerd. Er
5719 werd tumorcontrole bereikt bij 25 van de 26 tumoren. De mediane patiëntoverleving na deze procedures was
5720 33 maanden.

5721 5722 **Aanvullende referenties**

5723
5724 Bernad DM, Sperduto PW, Souhami L, Jensen AW, Roberge D.J Neurooncol. 2010 Jun;98(2):249-52. doi:
5725 10.1007/s11060-010-0175-z. Epub 2010 Apr 8. Stereotactic radiosurgery in the management of brain
5726 metastases from primary thyroid cancers.

5727
5728 Kondziolka D, Niranjan A, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. Prog Neurol Surg. 2012;25:190-200. doi:
5729 10.1159/000331192. Epub 2012 Jan 6. ykniferadiosurgery of otherbrainmetastases.

5730 5731 **Conclusies**

5732 Het optreden van solitaire afstandsmetastasen bij schildkliercarcinoom is zeldzaam.

5733 Niveau 3: C Zetting³⁶⁹ Bernier³⁷⁰ Protopapas³⁷⁵ Niederle³⁸⁰ Stojadinovic³⁸¹

5734
5735 Er zijn aanwijzingen dat chirurgische behandeling van solitaire of een zeer beperkt aantal afstandsmetastasen
5736 bij schildkliercarcinoom kan leiden tot langdurige remissie en zelfs tot curatie.

5737 Niveau 3: C Pak³⁶⁴ Schlumberger³⁶⁶ Protopapas³⁷⁵ Stojadinovic³⁸¹ Demura, 2011, Matsumoto, 2013, Sugitani,
5738 2008

5739
5740 Bij niet curatief te resecteren metastasen van een schildkliercarcinoom lijkt tumor debulking zinvol. Er zijn
5741 aanwijzingen dat in dergelijke gevallen een vervolgbehandeling met ¹³¹I en/of uitwendige radiotherapie zinvol
5742 is.

5743 Niveau 3: C Paloyan³³⁶ Pak³⁶⁴ Schlumberger³⁶⁵ Schlumberger³⁶⁶ Wood³⁶⁷

5744
5745 Er zijn aanwijzingen dat indien chirurgische verwijdering van een schildkliercarcinoom metastasen niet
5746 mogelijk is, ¹³¹I opnemende metastasen behandeld kunnen worden met ¹³¹I.

5747 Niveau 3: C Pacini³⁵⁵ Schlumberger³⁶⁵ Reiners³⁷² Schlumberger³⁷⁶

5748
5749 ¹³¹I lijkt bij schildkliercarcinoom het meest effectief bij kleine metastasen.

5750 Niveau 3: C Pacini³⁵⁵

5751
5752 Er zijn geen aanwijzingen dat er een absolute limiet is aan cumulatieve dosis ¹³¹I bij
5753 schildkliercarcinoompatiënten met persisterende ziekte.

5754 Niveau 3: C Reiners³⁷²

5755
5756 De werkgroep is van mening dat patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom, met niet ¹³¹I opnemende
5757 metastasen en metastasen waarbij chirurgie resulteert in grote morbiditeit, palliatieve uitwendige radiotherapie
5758 is aangewezen.

5759 Niveau 4: D Brierley³⁵⁹

5760

5761 Er zijn aanwijzingen dat stereotactische radiotherapie en gamma knife radiotherapie kunnen leiden tot een
5762 langere mediane overleving en betere tumorcontrole bij hersenmetastasen.

5763 Niveau 4: D Bernad 2010 en Kondziolka 2012

5764

5765 **Overwegingen**

5766 Bij solitaire botmetastasen kan chirurgie leiden tot een betere overleving. Ook ¹³¹I en radiotherapie van
5767 botmetastasen dient in overweging genomen te worden. Onder indicatie voor palliatieve radiotherapie wordt
5768 o.a. verstaan: klachten veroorzakende metastasen, pijnlijke botmetastasen, hersenmetastasen die niet
5769 kunnen worden geopereerd, longmetastasen die hemoptoe veroorzaken en metastasen die tot een vena cava
5770 superior syndroom hebben geleid, dan wel metastasen, die, alhoewel nog zonder klachten, binnen korte
5771 termijn tot ernstige klachten kunnen leiden, zoals een dreigende dwarslaesie.

5772

5773 **Aanbevelingen**

5774 Bij een of enkele metastase(n) van schildklier carcinoom dient radicale resectie te worden overwogen, mits
5775 haalbaar zonder belangrijke morbiditeit.

5776

5777 Als radicale resectie niet mogelijk is, is chirurgische debulking van grote metastasen zinvol en dient te worden
5778 gevolgd door ¹³¹I of uitwendige radiotherapie.

5779

5780 Als chirurgische interventie niet mogelijk of wenselijk is dienen jodium opnemende metastasen behandeld te
5781 worden met ¹³¹I tot een stabiele situatie is bereikt (o.b.v. kliniek en Tg).

5782 Het interval en de cumulatieve dosis is afhankelijk van de individuele situatie en wordt in het MDO bepaald.

5783

5784 Palliatieve radiotherapie kan worden gegeven bij pijnlijke botmetastasen, hersenmetastasen die niet kunnen
5785 worden geopereerd, longmetastasen die hemoptoe veroorzaken en metastasen die tot een vena cava
5786 superior syndroom hebben geleid.

5787

5788 **7.4 Overige behandelmodaliteiten bij afstandsmetastasen en lokaal recidief**

5789 Uitgangsvraag: welke andere behandelmodaliteiten kunnen worden overwogen bij patiënten met
5790 afstandsmetastasen en lokaal recidief, indien de standaardbehandeling faalt?

5791

5792 **Literatuurbespreking**

5793 Andere behandelmodaliteiten omvatten radiofrequente ablatie, bisfosfonaten bij skeletmetastasen,
5794 embolisatie bij metastasen en doelgerichte therapie. Bij falen van de standaardbehandeling kunnen deze
5795 vormen van therapie overwogen worden. Zij dienen in gespecialiseerde centra plaats te vinden.

5796

5797 **Radiofrequente ablatie**

5798 In een studie van Dupuy et al worden acht patiënten beschreven bij wie met succes door middel van
5799 radiofrequente ablatie (RFA) een regionaal recidief van een goed gedifferentieerd schildklier carcinoom is
5800 behandeld.³⁸⁵ De behandeling vond plaats in dagbehandeling.

5801 Een studie van Monchik et al. onderzocht de waarde van radiofrequente ablatie (RFA) en percutane
5802 ethanolinjectie bij 20 patiënten met goed gedifferentieerde schildkliertumoren met een recidief in de hals en
5803 afstandsmetastasen. Zestien patiënten werden behandeld met echo-geleide RFA en 6 patiënten ondergingen
5804 echo-geleide ethanol injecties. Vier patiënten ondergingen RFA-behandeling van afstandmetastasen. Er werd
5805 geen recidief ziekte gevonden bij 14 van de 16 patiënten die behandeld waren met RFA en bij geen van de 6
5806 patiënten die behandeld waren met ethanol injecties na een respectievelijke followup van 40.7 en 18.7
5807 maanden. Twee van de 3 patiënten die behandeld werden voor botmetastasen waren ziektevrij na
5808 respectievelijk 44 en 53 maanden follow-up. Een patiënt die een RFA onderging voor een solitaire
5809 longmetastase was ziektevrij na 10 maanden follow-up.

5810 De studie van Wertenbroek et al beschrijft 3 patiënten met levermetastasen van schildklier carcinoom (2
5811 medullair, 1 folliculair) die behandeld werden met RFA van de levertumoren. Bij alle 3 patiënten waren de
5812 levermetastasen een uiting van uitgebreide gemetastaseerde ziekte en waren andere behandelopties
5813 geprobeerd voordat de RFA werd uitgevoerd. Het doel van de behandeling was cytoreductie met
5814 vermindering van symptomen (n = 2, gemetastaseerd medullair schildklier carcinoom met diarree) en
5815 debulking met verhoogde gevoeligheid voor de daaropvolgende radioactief jodium behandeling (n=1, snel

5816 progressief folliculair schildklier carcinoom). De ernst van de symptomen werd na de RFA significant
5817 gereduceerd voor een langdurige periode.
5818 De studie van Baek onderzocht de doeltreffendheid en veiligheid van echo-geleide RFA bij patiënten met
5819 gemetastaseerde goed-gedifferentieerd schildklier carcinoom waarbij chirurgie niet mogelijk was. Bij 12
5820 patiënten nam de gemiddelde grootste tumordiameter significant af van 13.8 ± 7.0 mm naar 3.3 ± 3.9 mm ($p =$
5821 0.002), evenals het gemiddelde tumorvolume van 55.5 ± 50.3 mm naar 5.7 ± 9.3 mm ($p = 0.002$).
5822 In een studie van Park et al werden 11 patiënten met 16 symptomatische recidieven van schildklier carcinoom
5823 (1 folliculair, 15 papillair) behandeld met RFA onder lokale anesthesie. Van de 16 behandelingen, was de
5824 tumorablatie compleet in 6 laesies, incompleet in 9 laesies en de RFA-procedure faalde bij 1 laesie. Van de
5825 15 behandelde laesies, namen er 13 af in volume. Bij 2 laesies werd hergroei van de tumor gezien. Er werd
5826 bij 7 patiënten (63.6%) symptoomverlichting bereikt van uitpuilende tumormassa ($n = 6$) en vermindering van
5827 klachten ten gevolge van compressie van de trachea ($n = 1$).
5828 In een artikel van Na (2012) worden consensus en aanbevelingen beschreven van The Task Force
5829 Committee of the Korean Society of Thyroid Radiology voor RFA bij patiënten met benigne schildkliernodus
5830 en recidieven van schildklier carcinoom. De aanbevelingen zijn gebaseerd op een uitgebreide analyse van de
5831 literatuur, de resultaten van multicenter studies en expert consensus.
5832 Uit bovenstaande studies kan worden geconcludeerd dat RFA kan worden gebruikt om lokalisaties van
5833 schildklier carcinoom te behandelen zowel lokaal, als lymfekliermetastasen en afstandsmetastasen. RFA kan
5834 zowel in in opzet curatieve setting als in palliatieve setting worden gebruikt. Gezien de beperkte ervaring met
5835 RFA bij schildklier carcinoom wordt deze methode vooral gebruikt als resectie niet mogelijk is en behandeling
5836 met radioactief jodium onvoldoende effectief is.

5837

5838 De rol van bisfosfonaten bij skeletmetastasen

5839 De literatuur betreffende de rol van bisfosfonaten in de behandeling van skeletmetastasen van het
5840 gedifferentieerde schildklier carcinoom is beperkt.
5841 Een studie van Vitale (2001)³⁸⁶ betreft een niet-vergelijkend cohortonderzoek van tien patiënten met
5842 röntgenologisch bewezen skeletmetastasen van een gedifferentieerd schildklier carcinoom (zes folliculair,
5843 twee papillair, twee medullair) die progressief waren onder therapie met radioactief jodium, uitwendige
5844 radiotherapie en chemotherapie. De behandeling bestond uit maandelijks 90 mg APD (pamidronaat),
5845 gedurende 12 cycli. Een significante afname in pijnscore en toename in kwaliteit van leven werd gevonden bij
5846 een goed verdragen behandeling. Bij twee patiënten werd een röntgenologisch partiële respons gezien, vijf
5847 stabiliseerden en drie toonden progressie. Eén patiënt staakte de behandeling na zeven cycli in verband met
5848 progressie.
5849 In een retrospectieve studie van Orita werden 50 patiënten met botmetastasen van gedifferentieerd
5850 schildklier carcinoom geanalyseerd. Van deze patiënten, werden 28 niet behandeld met bisfosfonaten en 22
5851 patiënten werden behandeld met met zoledroninezuur 4mg intraveneus per maand, met een variatie van 1-33
5852 infusies per patiënt (gemiddelde: 16 infusies). Het aantal skeletal-related events (SREs) was significant lager
5853 in de behandelde groep (3 van 22 patiënten, 14%) vergeleken met de niet-behandelde groep (14 van 28
5854 patiënten, 50%) ($p=0,007$). Twee behandelde patiënten ontwikkelden bisfosfonaat-gerelateerde osteonecrose
5855 van de kaak.
5856 Bij patiënten met botmetastasen van een mammacarcinoom geeft toepassing van intraveneuze APD in
5857 combinatie met hormonale of chemotherapie een verlenging van de symptoomvrije periode en een uitstel van
5858 skeletcomplicaties van enkele maanden met een betere levenskwaliteit en weinig bijwerkingen. Deze
5859 behandeling is echter nog niet effectief genoeg om compressie van skeletmetastasen of de complicaties
5860 daarvan geheel te voorkomen.
5861 De literatuur over de waarde van bisfosfonaten bij skeletmetastasen van het schildklier carcinoom is beperkt
5862 en derhalve kan er geen goede uitspraak gedaan worden over de indicaties. Wel is het te overwegen
5863 bisfosfonaten te geven bij klachten van botmetastasen en progressieve ossale ziekte met een fractuurrisico
5864 op relatief korte termijn.

5865

5866 Embolisatie

5867 Metastasen van schildklier carcinoom kunnen aanleiding geven tot klachten van pijn of functiebeperking. De
5868 palliatieve behandeling van deze klachten is vaak moeizaam: behandeling met ¹³¹I is in de late fase van de
5869 ziekte vaak niet mogelijk omdat de metastasen het vermogen hebben verloren tot jodiumaccumulatie.
5870 Operatie is vaak erg ingrijpend en belastend en vaak zijn de metastasen niet goed bereikbaar voor operatie.
5871 Uitwendige radiotherapie is in veel gevallen wel mogelijk, maar heeft als nadeel dat er beperkingen zijn aan
5872 de dosis die gegeven kan worden. Dit betreft met name metastasen in de wervelkolom. Een andere optie voor
5873 de behandeling van symptomatische of pre-symptomatische skeletmetastasen van schildklier carcinoom is
5874 selectieve embolisatie.^{382 383 386 388 389}
5875 In één studie werd onderzocht of embolisatie van botmetastasen in combinatie met ¹³¹I effectiever was dan
5876 ¹³¹I behandeling alleen.³⁸³ Het bleek dat het therapeutisch effect van de combinatie beter was dan dat van ¹³¹I
5877 alleen. In twee studies werden de effecten van palliatieve embolisatie onderzocht.^{382 390} Embolisatie geeft in

5878 ongeveer 60% van de procedures succesvolle palliatie met een mediane duur van ongeveer zes maanden.
5879 De studies laten dat de duur van het succes langer is wanneer de embolisatie gecombineerd wordt met
5880 uitwendige bestraling of ¹³¹I.
5881 De studie van De Vries beschrijft een retrospectieve serie van 13 patiënten met botmetastasen van epitheliale
5882 schildkliertumoren die in totaal 65 embolisaties ondergingen voor botmetastasen in 43 sessies. Na exclusie
5883 van 12 van de 43 sessies bleek dat klinische symptomen zoals pijn en neurologische symptomen afnamen na
5884 17 procedures, toenamen na 6 procedures en onveranderd bleven na 8 procedures. De mediane
5885 gestandaardiseerde overlevingstijd van de groep die embolisatie onderging verschilde niet significant van de
5886 groep die geen embolisatie onderging [de Vries 2008].
5887 In een studie van Vogl et al werd bij 52 patiënten de tumorrespons onderzocht van behandeling met
5888 transpulmonale chemoembolisatie (TPCE) als palliatieve behandeling van niet-resectabele longmetastasen.
5889 Vier patiënten in deze studie hadden schildkliercarcinoom. Twee patiënten bereikten een partiële respons, 1
5890 patiënt stabiele ziekte en 1 patiënt progressieve ziekte volgens de RECIST criteria [Vogl 2008].
5891 Bij de behandeling van ossale metastasen heeft embolisatie van voedende arteriën een waardevol aanvullend
5892 effect. Deze behandeling geeft een significante daling van de thyreoglobulinewaarden. Tevens kunnen
5893 ernstige bloedingen tijdens operatief ingrijpen van deze vaak vaatrijke metastasen met behulp van
5894 preoperatieve embolisatie worden voorkomen. ^{382 383}

5895 Chemotherapie

5896 Ten gevolge van de relatieve zeldzaamheid van deze ziekte zijn de studies waarin chemotherapie getest is
5897 voor schildkliercarcinoom over het algemeen klein van omvang en niet gerandomiseerd uitgevoerd.
5898 Papillaire en folliculaire schildkliercarcinomen kunnen, als zij gemetastaseerd zijn, soms geen ¹³¹I meer
5899 opnemen en deze patiënten kunnen nog steeds één tot meerdere jaren overleven. De resultaten van
5900 systemische chemotherapie zijn tot nu toe zeer teleurstellend. Er is een enkele keer een objectieve respons
5901 gezien. De mening van de consensusgroep is dat deze patiënten in een level 1-ziekenhuis en liefst in
5902 trialverband moeten worden behandeld. ^{391 392}

5903 Doelgerichte therapie

5904 Door de toenemende kennis van de moleculaire biologische basis van de ontwikkeling van
5905 schildkliercarcinoom, zijn er meerdere targets geïdentificeerd die als doel van behandeling kunnen dienen.
5906 Meerdere klinische studies, meestal fase II-studies, zijn in het afgelopen decade uitgevoerd. Deze studies zijn
5907 uitgevoerd bij patiënten met jodium refractair lokaal gevorderde of gemetastaseerde gedifferentieerde
5908 schildkliertumoren. Voorwaarde voor de meeste studies was progressieve ziekte binnen 14 maanden volgens
5909 RECIST [Eisenhauer, 2008]
5910 De meeste studies zijn gedaan met sorafenib, een tyrosine kinase remmer gericht tegen *BRAF*, *VEGFR1* en 2
5911 en *RET*. In een fase II studie van Gupta werd een partieel responspercentage van 23% en een stabiele
5912 ziektepercentage van 53% gevonden bij hoofdzakelijk patiënten met gevorderd gedifferentieerd
5913 schildkliercarcinoom (n = 30). De mediane progressievrije overleving was 79 weken.
5914 Kloos et al. onderzocht het effect van sorafenib in een fase II studie met hoofdzakelijk patiënten met
5915 gemetastaseerd papillair schildkliercarcinoom (n = 41). Van deze patiënten bereikte 15% een partiële repons
5916 en 56% stabiele ziekte voor tenminste 24 weken. De mediane progressievrije overleving was 15 maanden.
5917 Hoftijzer voerde een fase II studie met sorafenib uit waarin, naast de effectiviteit, werd onderzocht of sorafenib
5918 in staat was reintroductie van radioactief jodium te bewerkstelligen in 31 patiënten met lokaal gevorderd
5919 en gemetastaseerd gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Er werd geen re-inductie van de opname van
5920 radioactief jodium gezien in het recidief of de metastasen. In 23% van de patiënten werd een partiële respons
5921 gezien en 39% had stabiele ziekte. De mediane progressievrije overleving was 58 weken. In een update van
5922 Schneider et al. werd een partiële respons gevonden bij 8 patiënten (31%) en stabiele ziekte bij 11 patiënten
5923 (42%) na een mediane follow-up van 25 maanden (range 3.5 – 39 maanden). De mediane progressievrije
5924 overleving was 18 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval 7-29 maanden) en de mediane overleving was
5925 34.5 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval 19-50 maanden).
5926 Recent is een internationale fase III studie uitgevoerd (DECISION) met sorafenib versus placebo met de
5927 mogelijkheid van crossover bij patiënten met gevorderd, radioactief jodiumrefractair gedifferentieerd
5928 schildkliercarcinoom. In totaal werden 417 patiënten gerandomiseerd (207 voor sorafenib en 210 voor
5929 placebo). Het primaire eindpunt is gehaald: mediane PFS van 10.8 maanden in de sorafenibgroep versus 5.8
5930 maanden in de placebogroep (HR 0.58, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.45 – 0.75, p< 0.0001). De mediane
5931 overleving is nog niet bereikt in beide armen. Het responspercentage (alle partiële responsen) in de sorafenib
5932 versus placebo arm bedroeg 12.2% versus 0.5% (p<0.0001) en het percentage stabiele ziekte van meer dan
5933 6 maanden was respectievelijk 42% en 33%.
5934 In een review van Kapiteijn wordt een overzicht gegeven van andere doelgerichte therapieën en de
5935 uitkomsten ervan in met name fase II studies.

5936 Therapeutische blinde dosis ¹³¹I

5940 Wanneer er een significant verhoogd thyreoglobuline wordt gemeten in de follow-up van patiënten met
5941 gedifferentieerd schildklier carcinoom, wordt gezocht naar een lokaal recidief of halskliermetastasen en naar
5942 metastasen op afstand. Er zijn verschillende diagnostische onderzoeken voor het opsporen van metastasen.
5943 ¹³¹I -scintigrafie na TSH-stimulatie door middel van onttrekken van thyroxine of eventueel via recombinant
5944 TSH is hiervoor de eerste keuze. Verschillende auteurs hebben laten zien dat een diagnostische dosis ¹³¹I
5945 (74-185 MBq) een heel lage opbrengst heeft, terwijl een post-therapie scan (WBS) 4-7 dagen na 3700-7400
5946 MBq tot 70% visualisatie van tumor laat zien.^{393 396} Alleen Fatourechi vond in zijn studie slechts een lage
5947 opbrengst van de post-therapie scan.³⁹⁷ Een opname van ¹³¹I in tumorweefsel na een therapeutische dosis
5948 van 3700-7400 MBq blijkt ook een belangrijke voorspeller van overleving te zijn.^{365 396} In de studie van
5949 Schlumberger was de 10-jaars overleving 65% respectievelijk 15% in de patiëntengroep met wel versus geen
5950 opname na een 3700 MBq dosis ¹³¹I. Naast therapeutische effecten van ¹³¹I kan het post-therapie scintigram
5951 na een therapeutische dosis ook leiden tot andere therapeutische interventies zoals aanvullende chirurgie van
5952 hals- of ossale metastasen. Alleen Pacini vergeleek de behandeling met een blinde therapie gevolgd door
5953 meerdere behandelingen bij positieve post-therapie scan met een afwachtend beleid in een historische
5954 controlegroep. In de laatste groep waren velen met spontane normaliseringen van Tg in de loop van de tijd
5955 zodat een duidelijk behandelingsvoordeel niet gevonden werd. Remissies echter, gedefinieerd als niet meer
5956 aantoonbare tumor op therapeutische 'whole body scan' (WBS), noch met andere afbeeldende onderzoeken,
5957 worden gevonden bij 50% na een of meer 'blinde' doses ¹³¹I wanneer er opname is op de posttherapie scan.
5958 ^{365 395 396} Na complete remissie wordt door Schlumberger een 15-jaars overleving van 89% gemeld.

5959 rTSH bij ¹³¹I therapie

5960 Gerandomiseerde of zelfs vergelijkende studies met rhTSH als voorbehandeling voor ¹³¹I therapie ten
5961 opzichte van thyroxine onttrekking ontbreken. Er worden vier observationele studies in de literatuur gevonden.
5962 ^{398 399 401} In totaal werden 50 schildklier carcinoompatiënten een of meerdere keren voorbehandeld met twee
5963 maal 0,9 mg rTSH intramusculair gevolgd door ¹³¹I therapie in doses tot 7400 MmBq. Therapie-effect
5964 gemeten met thyreoglobuline en klinische respons liet een partiële respons en stabiele ziekte zien bij 50% van
5965 de patiënten van overigens een beperkte duur van 4 tot 12 maanden. De behandeling werd over het
5966 algemeen goed verdragen.

5967 Lithium in de voorbereiding van de behandeling met ¹³¹I

5969 Het effect van ¹³¹I therapie bij patiënten met gemetastaseerd schildklier carcinoom is afhankelijk van de dosis
5970 die in de tumor wordt bereikt en ook van de lengte van verblijf van ¹³¹I in de tumorcellen.^{402 403} Zowel een
5971 onvoldoende opname van ¹³¹I als een snelle 'wash-out' van ¹³¹I zijn bekende problemen bij sommige
5972 gemetastaseerde gedifferentieerde schildklier carcinoomen. Lithium remt onder andere het vrijkomen van
5973 radioactief jodium uit schildklier cellen zonder dat het de opname van jodium remt. Het netto effect is een
5974 langere verblijfstijd van ¹³¹I na voorbehandeling met lithium in de schildklier cel. In de literatuur zijn geen
5975 gegevens bekend over de klinische uitkomst van behandeling met lithiumcarbonaat tijdens radio-actief
5976 jodiumtherapie bij patiënten met recidief of metastasen van schildklier carcinoom. In slechts één studie werd
5977 bij 15 patiënten gekeken naar de retentie-tijd van het isotoop, na toediening van 1,5 mCi ¹³¹I, zonder en met
5978 lithiumcarbonaat.⁴⁰⁴ Bij 24 van de 31 metastasen en bij 6/7 resten in de hals verlengde lithium de biologische
5979 halfwaarde tijd van ¹³¹I. De gemiddelde toename was 50% in metastasen en 90% in remnants. Daarnaast was
5980 er met lithium ook een toename van de dosis radio-actief jodium in de metastasen en de schildklierrest. Er
5981 werd geen toename in radiatiedosis van het bloed gemeten.

5982 Beleid bij negatieve posttherapie scan en aantoonbaar Tg en positief beeldend ander onderzoek

5984 Het kan voorkomen dat metastasen van een gedifferentieerd schildklier carcinoom geen ¹³¹I meer opnemen.
5985 Het Tg blijft dan wel aantoonbaar maar het post-therapeutisch ¹³¹I scintigram is negatief. Vervolgonderzoek
5986 kan dan worden gedaan met behulp van FDG-PET (bij voorkeur bij een hoge TSH-spiegel, zie hoofdstuk
5987 Follow-up, CT, MRI of In-111-octreotide scintigrafie. Stokkel meldde een positief In-111-octreotide scintigram
5988 bij 9 van 10 patiënten met een negatief post-therapeutisch ¹³¹I scintigram van 7400 MBq.⁴⁰⁵ Christian meldde
5989 een positief octreotide-scintigram bij 14 van de 18 patiënten, die ¹³¹I negatief waren.⁴⁰⁶ Teunissen
5990 behandelde 5 patiënten met jodiumrefractair gedifferentieerd schildklier carcinoom (3 Hürthlecel carcinoom, 1
5991 papillair, 1 folliculair) met hoge dosis Lu-177-DOTATATE. Hij vond stabiele ziekte bij 3, progressieve ziekte bij
5992 1 en partiële remissie bij 1 patiënt. Dit betekent dat indien het In-111-octreotide-scintigram voldoende opname
5993 laat zien in de metastasen en de metastasen chirurgisch niet te verwijderen zijn, behandeling met een hoge
5994 dosis Lutetium-177-octreotaat,⁴⁰⁷ of met een ander somatostatine analoog therapeutisch radiofarmacon kan
5995 plaatsvinden.

5996 **Conclusies**

5997 Radiofrequente ablatie

6000 Wanneer er sprake is van een inoperabele primaire tumor van de schildklier of een metastase ervan kan
6001 radiofrequente ablatie (RFA) worden overwogen. Uit de studies kan geconcludeerd worden dat RFA effectief

6002 kan zijn voor locoregionale controle in patiënten die niet meer geopereerd kunnen worden. Tevens kan RFA
6003 worden gebruikt als palliatieve behandeling van afstandsmetastasen.

6004 Niveau 4: D Dupuy³⁸⁵, Monchik 2006, Wertenbroek 2008, Baek 2011, Park 2011, Na 2012

6005

6006 De rol van bisfosfonaten bij skeletmetastasen

6007 Er zijn slechts 2 studies bij schildkliercarcinoom naar het effect van intraveneus bisfosfonaten bij patiënten
6008 met pijnlijke botmetastasen en progressie onder andere therapie. Hierin wordt een klinische verbetering
6009 gezien bij het toedienen van bisfosfonaten. Omdat de literatuur beperkt is, kan er geen goede uitspraak
6010 gedaan worden over de indicaties. Wel is het te overwegen bisfosfonaten te geven bij klachten van
6011 botmetastasen en progressieve ossale ziekte met een fractuurrisico op relatief korte termijn.

6012 Niveau 3: C Vitale³⁸⁶ en Orita 2011

6013

6014 Embolisatie

6015 Embolisatie heeft bij schildkliercarcinoom een palliatief effect in ongeveer 50-60% van de gevallen.

6016 Combinatie met ¹³¹I of uitwendige radiotherapie kan het effect versterken.

6017 Niveau 2: B Van Tol³⁸³ Eustatia-Rutten³⁹⁰, de Vries 2008, Vogl 2008

6018

6019 Chemotherapie

6020 De ervaringen met chemotherapie bij gedifferentieerd schildkliercarcinoom zijn te beperkt om een uitspraak te
6021 doen over de effectiviteit.

6022 Niveau 4: D De Besi³⁹¹ Shimaoka³⁹²

6023

6024 Doelgerichte therapie

6025 Er zijn aanwijzingen dat behandeling met sorafenib leidt tot partiële respons en langdurige ziektestabilisatie bij
6026 een redelijk aantal patiënten met gevorderd, radioactief jodium refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

6027 Niveau 3: C Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009, Hoftijzer 2009, Schneider 2012, Brose 2012

6028

6029 Therapeutische blinde dosis ¹³¹I

6030 Er zijn aanwijzingen dat, wanneer op grond van thyreoglobuline-concentratie de kans op een recidief
6031 schildkliercarcinoom of metastasen groot geacht wordt en een echografie van de hals geen afwijkingen heeft
6032 laten zien een 'blinde' dosis van 3700-7400 MBq ¹³¹I tijdens TSH-stimulatie de beste strategie is voor het
6033 localiseren en tegelijk behandelen, bij voorkeur na onttrekken van thyroxine. Er lijkt geen plaats voor
6034 diagnostische ¹³¹I scintigrafie (tracer-onderzoek) vooraf. Een opname van ¹³¹I gevisualiseerd 4-7 dagen na de
6035 therapeutische dosis betekent een gunstigere prognose, kan leiden tot locale chirurgie na gerichte afbeelding
6036 en lijkt een indicatie om deze therapeutische dosis te herhalen.

6037 Niveau 3: C Schlumberger³⁶⁵ De Keizer³⁹³ Pacini³⁹⁴ Pineda³⁹⁵ Van Tol³⁹⁶

6038

6039 rhTSH bij ¹³¹I therapie

6040 Er zijn aanwijzingen dat rTSH gevolgd door ¹³¹I therapie mogelijk is en bij circa 50% van de
6041 schildkliercarcinoompatiënten met uitgebreide ziekte een tijdelijke (maanden) partiële respons of stabiele
6042 ziekte kan bewerkstelligen. Vergelijking met ¹³¹I therapie na onttrekken van thyroxine is er niet.

6043 Niveau 3: C Berg³⁹⁷ De Keizer³⁹⁹ Luster⁴⁰¹

6044

6045 Lithium in de voorbereiding van de behandeling met ¹³¹I

6046 Er zijn aanwijzingen dat Lithium behandeling tijdens ¹³¹I therapie voor ablatie of metastasen van
6047 schildkliercarcinoom kan leiden tot een langere verblijfsdijd van ¹³¹I in het doelweefsel. Dit zou de effectiviteit
6048 van behandeling kunnen verbeteren echter klinische resultaten van een dergelijke behandeling zijn niet
6049 voorradig.

6050 Niveau 3: C Koong⁴⁰⁴

6051

6052 Beleid bij negatieve posttherapie scan en aantoonbaar Tg en positief beeldend ander onderzoek

6053 Als bij een negatief post-therapeutisch ¹³¹I scintigram, ander beeldend onderzoek metastasen visualiseert,
6054 lijkt, indien chirurgie niet mogelijk is, therapie met hoge dosis gelabeld Lutetium-177-octreotaat een mogelijke
6055 behandeling.

6056 Niveau 3: C Stokkel⁴⁰⁵ Christian⁴⁰⁶ Teunissen⁴⁰⁷

6057

6058 **Overwegingen**

6059 Een fase III studie (DECISION) met sorafenib versus placebo in patiënten met gevorderd, radioactief jodium
6060 refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom toonde een significante verbetering van de progressie-vrije
6061 overleving met sorafenib. Gezien de nog steeds vorderende inzichten in de moleculaire basis van
6062 gedifferentieerde schildkliercarcinoom is het ook goed te verdedigen om patiënten te includeren in studies met
6063 nieuwe targeted agents. De antitumor effecten van behandelen zullen moeten worden afgewogen tegen de

6064 bijwerkingen in deze groep patiënten waarbij er over het algemeen sprake is van langzaam vorderende ziekte
6065 en lang aanhoudende goede kwaliteit van leven.

6066
6067 Gezien de nog steeds vorderende inzichten in de moleculaire basis van gedifferentieerde schildklier carcinoom
6068 is het goed te verdedigen om patiënten te includeren in studies met nieuwe targeted agents. Doelgerichte
6069 therapie kan overwogen worden bij een patiënt met een gevorderd, radioactief jodium refractair
6070 gedifferentieerd schildklier carcinoom met tumorprogressie volgens RECIST binnen 14 maanden. De
6071 antitumor effecten van behandelen zullen moeten worden afgewogen tegen de bijwerkingen in deze groep
6072 patiënten waarbij er over het algemeen sprake is van langzaam vorderende ziekte en lang aanhoudende
6073 goede kwaliteit van leven. Doelgerichte therapie dient in een referentiecentrum te worden gegeven door of in
6074 samenwerking met de internist-oncoloog.

6075 **Aanbevelingen**

6076 Radiofrequency ablation

6077 De werkgroep is van mening dat radiofrequente ablatie (RFA) een therapeutische optie is bij een inoperabele
6078 primaire tumor of metastasen voor het bereiken van locoregionale controle en/of palliatie.

6079 De rol van bisfosfonaten bij skeletmetastasen

6080 Er kan worden overwogen bisfosfonaten te geven bij klachten van botmetastasen en progressieve ossale
6081 ziekte met een fractuurrisico op relatief korte termijn.

6082 Embolisatie

6083 Wanneer embolisatie gecombineerd wordt met uitwendige radiotherapie of ¹³¹I vindt op theoretische gronden
6084 eerst de bestraling plaats: de generatie van zuurstofradicalen is mogelijk minder succesvol in ischemisch
6085 geëmboliseerd gebied. Ook de toegang van ¹³¹I tot schildklier carcinoomcellen is minder effectief in
6086 geëmboliseerd gebied.

6087 Alvorens over te gaan tot resectie van botmetastasen dient embolisatie te worden overwogen om het risico op
6088 peroperatieve complicaties te verkleinen.

6089 Chemotherapie

6090 Er wordt geadviseerd chemotherapie niet als behandeling in te zetten bij patiënten met gevorderd, radioactief
6091 jodium refractair gedifferentieerd schildklier carcinoom.

6092 Doelgerichte therapie

6093 De relatief goede kwaliteit van leven en over het algemeen langzaam vorderende ziekte bij patiënten met
6094 gevorderd, radioactief jodium refractair gedifferentieerd schildklier carcinoom dient te worden afgezet tegen de
6095 bijwerkingen van de therapie en de te verwachten winst.

6096 Doelgerichte therapie kan overwogen worden bij een patiënt met een gevorderd, radioactief jodium refractair
6097 gedifferentieerd schildklier carcinoom met tumorprogressie volgens RECIST binnen 14 maanden, binnen of
6098 buiten trialverband. Een lage tumorload kan echter een reden zijn om nog te wachten met het starten van
6099 doelgerichte therapie.

6100 Doelgerichte therapie dient in een referentiecentrum te worden gegeven in overleg met de internist-oncoloog.

6101 Therapeutische blinde dosis ¹³¹I

6102 Indien na een 'blinde' therapeutische dosis ¹³¹I het post-therapeutisch scintigram negatief is, is er geen
6103 indicatie voor herhaling van deze therapie. Redifferentiatie van de tumor met als gevolg hernieuwde ¹³¹I
6104 uptake, is zeer zeldzaam.

6105 Beleid bij negatieve post-therapie scan en aantoonbaar Tg en positief beeldend ander onderzoek

6106 Indien niet ¹³¹I opnemende metastasen in beeld gebracht worden door ander beeldend onderzoek, dient
6107 chirurgische interventie overwogen te worden. Als dit niet mogelijk is kan gekeken worden of de metastasen
6108 gelabeld somatostatine opnemen, zodat behandeling met een therapeutische dosis Lutetium-177-octreotaat
6109 tot de mogelijkheden behoort.

6110 **Aanvullende referenties**

6111 Baek JH, Kim YS, Sung JY, Choi H, Lee JH. Locoregional control of metastatic well-differentiated thyroid
6112 cancer by ultrasound-guided radiofrequency ablation. AJR Am J Roentgenol. 2011 Aug;197(2):W331-6.

6126 Brose et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patiënts with radioactive iodine-refractory
6127 differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4).
6128

6129 Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G, Chung J, Kalmus J, Kappeler C,
6130 Schlumberger M. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III
6131 trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patiënts with locally advanced or metastatic radioactive
6132 iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer*. 2011 Aug 11;11:349. doi: 10.1186/1471-
6133 2407-11-349.
6134

6135 Brose, MS. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory
6136 differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4)
6137

6138 De Vries MM, Persoon AC, Jager PL, Gravendeel J, Plukker JT, Sluiter WJ, Links TP. *Thyroid*. 2008
6139 Dec;18(12):1277-84. doi: 10.1089/thy.2008.0066. Embolization therapy of bone metastases from epithelial
6140 thyroid carcinoma: effect on symptoms and serum thyroglobulin.
6141

6142 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S,
6143 Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation
6144 criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi:
6145 10.1016/j.ejca.2008.10.026
6146

6147 Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT,
6148 Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2008
6149 Oct 10;26(29):4714-9. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3279. Epub 2008 Jun 9.
6150

6151 Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, Weijers K, Pereira AM,
6152 Huijberts M, Kapiteijn E, Romijn JA, Smit JW. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on
6153 radioiodine uptake, in patiënts with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2009 Dec;161(6):923-
6154 31. doi: 10.1530/EJE-09-0702. Epub 2009 Sep 22.
6155

6156 Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JW, Smit JW. New treatment modalities in
6157 advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):10-8. doi: 10.1093/annonc/mdr117. Epub 2011 Apr 6.
6158 Review.
6159

6160 Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M,
6161 Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M, Shah MH. Phase II trial of sorafenib in
6162 metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1675-84. doi: 10.1200/JCO.2008.18.2717. Epub
6163 2009 Mar 2.
6164

6165 Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE. *Ann Surg*. 2006 Aug;244(2):296-304. Radiofrequency
6166 ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid
6167 carcinoma.
6168

6169 Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim JH, Sung JY, Shin JH, Kim EK, Lee JH, Kim DW, Park JS, Kim KS, Baek SM,
6170 Lee Y, Chong S, Sim JS, Huh JY, Bae JI, Kim KT, Han SY, Bae MY, Kim YS, Baek JH; Korean Society of
6171 Thyroid Radiology (KSThR); Korean Society of Radiology. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules
6172 and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol*. 2012 Mar-
6173 Apr;13(2):117-25.
6174

6175 Orita Y, Sugitani I, Toda K, Manabe J, Fujimoto Y. *Thyroid*. 2011 Jan;21(1):31-5. doi: 10.1089/thy.2010.0169.
6176 Epub 2010 Nov 8. Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma.
6177 Park KW, Shin JH, Han BK, Ko EY, Chung JH. Inoperable symptomatic recurrent thyroid cancers: preliminary
6178 result of radiofrequency ablation. *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep;18(9):2564-8.
6179

6180 Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the
6181 efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final
6182 results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol*. 2012 Nov;167(5):643-50. doi: 10.1530/EJE-12-0405. Epub 2012
6183 Aug 23. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide
6184 therapy for non-radioiodine-avid differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2005 Jan;46 Suppl 1:107S-14S.
6185

6186 Vogl TJ, Lehnert T, Zangos S, Eichler K, Hammerstingl R, Korkusuz H, Lindemayr S. Eur Radiol. 2008
6187 Nov;18(11):2449-55. doi: 10.1007/s00330-008-1056-0. Epub 2008 Jun 14. Transpulmonary
6188 chemoembolization (TPCE) as a treatment for unresectable lung metastases.
6189
6190 Wertenbroek MW, Links TP, Prins TR, Plukker JT, van der Jagt EJ, de Jong KP. Radiofrequency ablation of
6191 hepatic metastases from thyroid carcinoma. Thyroid. 2008 Oct;18(10):1105-10.
6192

CONCEPT

6193 8. ORGANISATIE VAN ZORG

6194 Uitgangsvragen:

- 6195 • wat is bekend uit de literatuur over de organisatie van zorg bij het schildkliercarcinoom?
- 6196 • welke aanwijzingen/aanbevelingen zijn er in deze richtlijn die een bepaalde organisatie vereisen?

6197

6198 Inleiding

6199 Het gedifferentieerde schildkliercarcinoom is een zeldzame tumor waarbij de diagnostiek, behandeling en
6200 follow-up complex kunnen zijn, waarvoor een bijzondere expertise is vereist. Mede door de zeldzaamheid van
6201 de tumor is deze expertise niet in alle ziekenhuizen aanwezig. Deze richtlijn is bedoeld om de zorg voor
6202 patiënten met schildkliercarcinoom te optimaliseren. Daar hoort een optimale organisatie van deze zorg in
6203 termen van rolverdeling (huisarts, ziekenhuis) en kwalificaties van betrokken professionals en noodzakelijk
6204 geachte infrastructuur met betrekking tot diagnostiek en behandeling (ziekenhuis) bij. Er is steeds meer
6205 literatuur met harde parameters die aangeven hoe de kwaliteit van zorg geoptimaliseerd kan worden. Wat
6206 ruimschoots in de internationale literatuur gevonden kan worden, zijn vele controverses en onzekerheden
6207 over diagnostiek, behandeling, follow-up en het belang van een goede communicatie, het opvolgen van
6208 richtlijnen en ervaring van de betrokken zorgprofessionals. Redenen te over om de nodige aandacht te geven
6209 aan wat volgens de werkgroep de meest optimale vorm van de organisatie van de zorg voor de patiënt met
6210 schildkliercarcinoom is. Zie de [SONCOS-normen](#).

6211

6212 *Wetenschappelijke onderbouwing*

6213 In de literatuur zijn er schaarse aanwijzingen dat het werken in een multidisciplinair team kan leiden tot een
6214 hoger percentage 'best practise' bij zowel de diagnostiek, de behandeling als de follow-up van patiënten met
6215 schildkliercarcinoom.⁴⁵⁴ In deze retrospectieve studie blijkt dat indien behandeling in een multidisciplinair
6216 team geconcentreerd is, met name de nabehandeling met radioactief jodium (indien geïndiceerd) bij een
6217 hoger percentage van de patiënten plaatsvindt en daarnaast werd er eerder en adequater gereageerd op een
6218 afwijkend thyreoglobuline. Ook wordt in deze Engelse publicatie benadrukt dat er een protocol in het
6219 ziekenhuis dient te zijn (en te worden nageleefd) voor dit soort zeldzame aandoeningen. In een grotere
6220 retrospectieve studie uit de Verenigde Staten⁴⁵⁵ werd het belang van de ervaring van de individuele chirurg
6221 met het uitvoeren van een thyreoïdectomie onderzocht. De uitkomst laat zien dat patiënten minder
6222 complicaties ondervinden en sneller naar huis kunnen, naarmate de chirurg meer procedures per jaar uitvoert.
6223 Voor het minimum aantal chirurgische ingrepen, dat tot significante verbetering van de kwaliteit van zorg zal
6224 leiden, was echter nog weinig evidence.

6225

6226 Ook de "Guideline for the management of thyroid cancer in adults" van de British Thyroid Association (BTA)
6227 uit 2007 stelt uitdrukkelijk dat een patiënt met een schildkliercarcinoom altijd door een multidisciplinair team
6228 moet worden behandeld.⁴⁵⁶ Zij worden tot deze aanbeveling gebracht door wat oudere literatuur, 457 458
6229 maar worden hierin tevens gesterkt door de NHS Cancer Service Standards.[\(http://www.doh.gov.uk/\)](http://www.doh.gov.uk/)

6230

6231 Aandachtspunten betreffende specifieke hoofdstukken uit de richtlijn

6232 In diverse hoofdstukken van deze richtlijn wordt gerefereerd aan (onderdelen van) de organisatie van de zorg.
6233 Hieronder worden de voornaamste aanwijzingen en/of aanbevelingen dienaangaande genoemd.

6234

6235 1. Primair chirurgische aspecten

- 6236 • In de praktijk blijkt op het pre-ablatie scintigram nog steeds met enige regelmaat de uptake in het
6237 schildklierbed te hoog te zijn, mogelijk samenhangend met het feit dat schildklierchirurgie in
6238 Nederland zeer verspreid uitgevoerd wordt en de benodigde expertise en routine van de chirurgen
6239 niet gegarandeerd is.
- 6240 • Het voorkomen van n. recurrens letsel is (mede) afhankelijk van de door de individuele operateur
6241 gebruikte methode en van zijn/haar ervaring.
- 6242 • Het voorkomen van post-operatieve hypoparathyreoïdie is (mede) afhankelijk van de door de
6243 individuele operateur gebruikte methode en van zijn/haar ervaring.
- 6244 • Niet adequate primaire chirurgie leidt vaker tot re-interventies en hogere kosten.
- 6245 • Het uitvoeren van een halsklierdissectie vereist voldoende chirurgische ervaring met deze ingreep en
6246 kennis van de pathofysiologie en biologisch gedragspatroon van het schildkliercarcinoom en de
6247 anatomische verhoudingen in de hals.
- 6248 • De behandelend chirurg dient deel te nemen aan nascholing, een minimaal aantal ingrepen per jaar
6249 te verrichten en te participeren in een landelijke audit ter optimalisatie van de kwaliteit van zorg.

6250

6251 2. Follow-up

- 6252 • De ablatieve behandeling met ¹³¹I is tot nu toe in Nederland meer gecentraliseerd dan de initiële
6253 chirurgische behandeling omdat grotere hoeveelheden ¹³¹I in veel minder klinieken (ongeveer 30)
6254 gegeven mogen worden. Toch is dit aantal nog hoog zeker gezien het feit dat schildkliercarcinoom

6255 relatief zeldzaam is en de rol van ¹³¹I behandeling bij de laag-risicopatiënten (ongeveer 20-30% van
6256 alle patiënten) steeds beperkter zal worden. Ook voor de behandeling met radioactief jodium zullen
6257 volumenormen moeten worden afgesproken. Kennis van de nieuwste inzichten, bewezen deelname
6258 aan nascholing en een minimum aantal nieuwe - en vervolgbehandelingen per instituut zullen
6259 bijdragen aan de kwaliteit van behandeling en follow-up. Het is volgens de werkgroep van belang dat
6260 de initiële classificatie van patiënten als hebbende een laag risico op recidief schildkliercarcinoom
6261 gebeurt in samenspraak met de behandelaars in het centrum waar de ¹³¹I behandeling gegeven
6262 wordt.

6263
6264 In dat centrum dient volgens de werkgroep ook de eerste follow-up zes maanden na ablatie verricht te
6265 worden, dit om de daarop volgende follow-up op een zo veilig mogelijke manier over te kunnen
6266 dragen aan de verwijzende internisten. Indien de patiënt niet tot de laag-risico categorie behoort dan
6267 wordt follow-up minimaal in een level 2-ziekenhuis verricht. Ook voor de internist-endocrinoloog geldt
6268 dat er een minimum aantal patiënten in follow-up zal moeten zijn.

6269
6270 Gedurende de follow-up speelt de bepaling van thyreoglobuline (Tg) een cruciale rol. Er worden
6271 stringente eisen aan deze bepaling gesteld en er dient rekening gehouden te worden met het bestaan
6272 van anti-Tg-antistoffen (aTgAb). Gebruikte meetmethoden en de interpretatie van uitkomsten kunnen
6273 van grote invloed zijn op de klinische consequenties die hieraan verbonden worden. Voor het
6274 waarborgen van verdere uniformering van de follow-up zou het aantal Tg-assays in Nederland
6275 verminderd moeten worden.

6276
6277 De indicatiestelling voor systeemtherapie bij gedifferentieerd schildkliercarcinoom is nog niet goed
6278 uitgekristalliseerd. De anti-tumor effecten van behandelingen zullen moeten worden afgewogen tegen
6279 de bijwerkingen bij deze groep patiënten, waarbij er over het algemeen sprake is van langzaam
6280 voortschrijdende ziekte en lang aanhoudende goede kwaliteit van leven. Gezien de nog steeds
6281 vorderende inzichten in de moleculaire basis van gedifferentieerd schildkliercarcinoom is het ook
6282 goed te verdedigen om patiënten te includeren in studies met nieuwe targeted agents.

6283 Deze doelgerichte therapie dient daarom in een referentiecentrum te worden gegeven, in overleg met
6284 de endocrinoloog/internist-oncoloog. Gezien het kleine aantal patiënten dat per jaar in Nederland
6285 geïncubeerd zal worden, wordt geadviseerd de indicatiestelling en de initiële start van deze
6286 behandeling te beperken tot 2 à 3 centra. Hiermee kan ook goede landelijke registratie worden
6287 gewaarborgd.

6288 Voor alle betrokken specialisten geldt dat er aantoonbare nascholing plaatsvindt.

6289 6290 3. Locoregionaal recidief

- 6291 • Zowel een lokaal recidief als regionaal recidief in level VI van de hals is chirurgisch lastig adequaat te
6292 behandelen, omdat in littekenweefsel geopereerd dient te worden, waarbij veelal de n.recurrens en de
6293 bijschildklieren zijn betrokken. Ook de trachea en larynx kunnen betrokken zijn. De kans dat bij
6294 heroperatie deze structuren worden beschadigd, is aanzienlijk groter, in de orde van 20%, en neemt
6295 toe met het aantal re-interventies. Juist in deze gevallen zijn de ervaring van de chirurg en de kennis
6296 binnen het multidisciplinaire team een vereiste.
- 6297 • Afhankelijk van het biologisch gedrag en de recidivering zal op enig moment ook een afweging tussen
6298 'uitgebreide, mogelijk minder zinvolle chirurgie' versus 'radiotherapie' aan de orde kunnen komen.
6299 Hierbij is de visie van meerdere disciplines van belang.
- 6300 • De aanbeveling luidt dan ook dat "Elk locoregionaal recidief van een schildkliercarcinoom dient in een
6301 level 1-ziekenhuis door een multidisciplinair team behandeld te worden".
- 6302 • De behandeling van metastasen op afstand is gecompliceerd en vraagt om afstemming tussen de
6303 diverse betrokken disciplines en dient in voorkomende gevallen in gespecialiseerde centra te
6304 gebeuren, bijvoorbeeld 'radiofrequency' ablatie en embolisatie van skeletmetastasen; VATS-
6305 procedure bij geïsoleerde longmetastasen et cetera.
- 6306 • Het uitvoeren van een halsklierdissectie vereist naast voldoende chirurgische ervaring met deze
6307 ingreep en kennis van de pathofysiologie van het schildkliercarcinoom, ook een ruim inzicht in en
6308 ervaring met de halschirurgie.

6309
6310 Deze aanwijzingen/aanbevelingen uit de richtlijn moeten voor wat betreft de chirurgische behandeling van het
6311 schildkliercarcinoom in de volgende context worden gezien:

- 6312 • Het schildkliercarcinoom is een zeldzame tumor (In Nederland +/-500 nieuwe patiënten per jaar). De
6313 incidentie van schildkliercarcinoom is derhalve te laag om in alle ziekenhuizen goede chirurgische zorg
6314 voor patiënten met schildkliercarcinoom te waarborgen.
- 6315 • Halsklierdissecties voor schildkliercarcinoom worden weinig uitgevoerd en ervaring is vereist.

- 6316 • Adequate primaire chirurgie, ook pro diagnosi, geeft de beste kans op curatie of de minste kans op
6317 hernieuwde tumormanifestatie, los van het kostenaspect.
6318

6319 Hierbij dienen de algemeen geldende kwaliteitscriteria vanuit de beroepsgroep in acht te worden genomen.
6320 Een chirurg is bevoegd en bekwaam een schildklieroperatie te doen indien hij/zij:

- 6321 1. over de vereiste **opleiding en nascholing** beschikt
6322 2. handelt volgens de geldende **professionele standaard**, (*)
6323 3. een voldoende **aantal** van deze of vergelijkbare schildklieroperaties (**) in de laatste 5 tot 10 jaar heeft
6324 uitgevoerd,
6325 4. (idealiter) bekend is met de uitkomsten van die zorg, en weet in welke frequentie
6326 • welke operaties met/zonder complicaties zijn verlopen, en die percentages, gecontroleerd voor
6327 determinanten, niet ten nadelen verschillen van de acceptabele range,
6328 • bij die behandelingen het beoogde resultaat is gehaald,
6329 5. bereid is mee te werken aan de vereiste **transparantie** aangaande de bovenstaande kwaliteitseisen,
6330 zoals participatie in een landelijke audit.
6331

6332 Een belangrijke vraag die zich hierbij voordoet is wat onder 'een voldoende aantal van deze of vergelijkbare
6333 schildklieroperaties' moet worden verstaan inzake schildklierchirurgie. Hiervoor bestaat weinig literatuur die
6334 als hard bewijs zou mogen worden geïnterpreteerd.

6335 In het artikel van Kievit en Legemaate wordt een lans gebroken voor kwantiteit als (mede) voorspeller van
6336 kwaliteit.(459) Hiervoor wordt de volgende formule gehanteerd: Bekwaamheid = Opleiding + Kennis +
6337 Ervaring.
6338

6339 In juni 2012 heeft de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde een rapport opgemaakt: Normering
6340 Chirurgische Behandelingen, versie 3.0; waarin het minimum van 20 schildklier- en bijschildklieroperaties
6341 per instituut (met twee toegewijde chirurgen) per jaar werd aangegeven. Dralle waagt zich ook aan het
6342 noemen van getallen.⁴⁶⁰ Zij komen, op basis van een in Duitsland uitgevoerde multicenter studie uit op de
6343 volgende aantallen: voor schildklieroperaties voor benigne afwijkingen 30 operaties per chirurg; voor meer
6344 gecompliceerde operaties, waaronder schildkliercarcinoom, 3- 12 per chirurg per jaar. In een recent
6345 prospectieve cohortstudie van Gonzalez-Sanchez et al. waren de morbiditeitscijfers (nervus recurrensletsel,
6346 geobjectiveerd met laryngoscopie en postoperatieve hypoparathyreoïdie, beiden na een jaar), lager bij de
6347 patiëntpopulatie die geopereerd werd door chirurgen met >40 schildklieroperaties per jaar, dan bij de
6348 patiëntpopulatie die geopereerd werd door chirurgen met <5 schildklieroperaties per jaar. Uit eerdere studies
6349 van Duclos en Stavrakis is bekend dat er significant minder morbiditeit is bij chirurgen die >100
6350 schildklieroperaties per jaar verrichten. Ook in een Amerikaanse studie is een betere kwaliteit van zorg
6351 gerapporteerd. Adequate primaire chirurgie en significant minder morbiditeit werd gerapporteerd bij chirurgen
6352 die veel operaties verrichten. Deze getallen zijn de uitkomst van onderzoek naar de relatie tussen
6353 complicaties en ervaring van de chirurg, hetgeen uiteraard niet het gehele spectrum van kwaliteitscriteria
6354 bevat. De werkgroep is van mening dat ten aanzien van "een voldoende aantal van deze of vergelijkbare
6355 operaties" in geval van ongecompliceerde schildklieroperaties een aantal van 40 per jaar per instituut
6356 noodzakelijk is. In level 1-ziekenhuizen dienen minimaal 20 schildkliermaligniteiten per instituut geopereerd te
6357 worden en in level 2-ziekenhuizen minimaal 10 maligniteiten. Ook geldt dat er in level 1-ziekenhuizen
6358 minimaal 10 halsklierdissecties in het kader van een schildkliercarcinoom worden verricht.
6359

6360 De literatuur aangaande centralisatie van zorg richt zich met name op de chirurgische behandeling van
6361 patiënten met schildkliercarcinoom. Desalniettemin is de werkgroep van mening dat deze centralisatie van
6362 zorg geëxtrapoleerd dient te worden naar alle betrokken professionals. Naast normering is continue toetsing,
6363 zoals deelname aan een landelijke audit, van essentieel belang voor het behoud van kwaliteit van zorg.
6364

6365 (*) onder de professionele standaard, die dient te worden gespecificeerd, kan worden verstaan een richtlijn
6366 van wetenschappelijke (sub)vereniging, landelijke of regionale richtlijnen, dan wel consensus vanuit de
6367 internationale stand van wetenschap
6368

6369 (**) vergelijkbaar naar techniek, moeilijkheidsgraad en/of anatomische regio, en uitgevoerd door de chirurg
6370 zelf, of door een andere operateur onder supervisie van de chirurg in kwestie
6371

6372 In de literatuur is er in toenemende mate aanwijzing voor verbetering van de kwaliteit van zorg door
6373 concentratie van diagnostiek en behandeling van het schildkliercarcinoom binnen een multidisciplinair team
6374 [Dralle, 2005, Gonzalez, 2013, Stavrakis, 2007, Duclos, 2009, Loyo, 2013].

Author	Year	Cut-off Volume								
		Surgeon				Hospital				
		thyr-surg	Measure	thyr-ca	Measure	thyr-surg	measure	thyr-ca	measure	N.B.
Gonzalez-Sanchez	2013	40	hypocalcaemia, RLN paralysis							
Kandil	2013	10	Bleeding, hypocalcaemia, RLN paralysis, other complications							
		100								
Loyo	2013	9	hypocalcaemia, mortality, RLN paralysis		42	hypocalcaemia, mortality, RLN paralysis				
		23			76					
Ho	2011				10	length of stay, complications				
					100					
Tuggle	2011	62	30-day readmission							
Gourin	2010	24	Complications							
Lifante	2009				10	inappropriate (unilateral) surgery				
					100					
Mitchell	2008				20	inappropriate (reoperative) surgery				
Pieracci	2008				99	bleeding/transfusion				
Stavrakis	2007	4	length of stay, complications							
		100								
Dralle	2004	45	RLN paralysis		275	RLN paralysis				
Thomusch	2000				50	RLN paralysis				
					150					
Sosa	1998	10	length of stay, complications							
Mean		39		55	91					
Stdev		35		64	82					
Median		24		55	76					

6377 **Literatuur.**

6378
6379 Duclos A, Peix JL, Colin C, Kraimps JL, Menegaux F, Pattou F, Sebag F, Touzet S, Bourdy S, Voirin N,
6380 Lifante JC, Study Group CATHY (2012) Influence of experience on performance of individual surgeons in
6381 thyroid surgery: prospective cross sectional multicentre study. *BMJ* 344:d8041. doi:10.1136/bmj.d8041;
6382 Duclos A, Touzet S, Soardo P, Colin C, Peix JL, Lifante JC (2009) Quality monitoring in thyroid surgery using
6383 the Shewhart control chart. *Br J Surg* 96(2):171–174.)
6384
6385 González-Sánchez C, Franch-Arcas G, Gómez-Alonso A. (2013) Morbidity following thyroid surgery: does
6386 surgeon volume matter? *Langenbecks Arch Surg* ;398(3):419-22.)
6387
6388 Gourin CG, Tufano RP, Forastiere AA, Koch WM, Pawlik TM, Bristow RE. Volume-based trends in thyroid
6389 surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Dec;136(12):1191-8
6390
6391 Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. The impact of surgical volume on patient outcomes following
6392 thyroid surgery. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1346-53.
6393
6394 Lifante JC, Duclos A, Couray-Targe S, Colin C, Peix JL, Schott AM. Hospital volume influences the choice of
6395 operation for thyroid cancer. *Br J Surg*. 2009 Nov;96(11):1284-8.
6396
6397 Loyo M, Tufano RP, Gourin CG (2013) National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-
6398 term outcomes. *Laryngoscope*. [Epub ahead of print]
6399
6400 Mitchell J, Milas M, Barbosa G, Sutton J, Berber E, Siperstein A. Avoidable reoperations for thyroid and
6401 parathyroid surgery: effect of hospital volume. *Surgery*. 2008 Dec;144(6):899-906; discussion 906-7
6402
6403 Normering Chirurgische behandelingen versie 3.0, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, juni 2012
6404
6405 Pieracci FM, Fahey TJ 3rd. Effect of hospital volume of thyroidectomies on outcomes following substernal
6406 thyroidectomy. *World J Surg*. 2008 May;32(5):740-6.
6407
6408 Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon
6409 experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy *Ann Surg*. 1998 Sep;228(3):320-30
6410
6411 Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW (2007) Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and
6412 outpatient endocrine surgery. *Surgery* 142(6):887–899;
6413
6414 Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H. Multivariate analysis of risk
6415 factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany
6416 *World J Surg*. 2000 Nov;24(11):1335-41
6417
6418 Tuggle CT, Roman S, Udelsman R, Sosa JA. Same-day thyroidectomy: a review of practice patterns and
6419 outcomes for 1,168 procedures in New York State. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;18(4):1035-40.
6420
6421 Aandachtspunten uit de richtlijn
6422 Op grond van het bovenstaande komt de werkgroep tot de conclusie dat voor de optimale behandeling van
6423 patiënten met schildkliercarcinoom aan een aantal criteria voldaan dient te worden.
6424 Deze criteria gelden met name voor de initiële chirurgische behandeling, maar hebben ook betrekking op de
6425 diagnostiek, de multidisciplinaire benadering en de follow-up.
6426 Dit kan vertaald worden in minimaal twee levels van ziekenhuizen die zich bezig houden met de diagnostiek
6427 en behandeling van schildkliercarcinoom.

6428 **Level 1**

- 6430 • Ten minste 2 (endocrien) chirurgen met uitvoerige expertise op het gebied van het schildkliercarcinoom
- 6431 en hoofd/halschirurgie.
- 6432 • Minimaal worden 40 initiële schildklieroperaties per jaar uitgevoerd waarvan 20 operaties voor een
- 6433 maligniteit.
- 6434 • Tevens worden in een level 1-ziekenhuis lokale recidieven geopereerd en minimaal 10 halsklierdissecties
- 6435 verricht door chirurgen met kennis van de pathofysiologie van het schildkliercarcinoom.
- 6436 • Tevens vindt hier de behandeling plaats van patiënten met een medullair of anaplastisch
- 6437 schildkliercarcinoom.
- 6438 • Ten minste 2 internist-endocrinologen/oncologen met uitvoerige expertise op het gebied van de
- 6439 behandeling van het schildkliercarcinoom.

- 6440 • Er is ten minste 2x per maand multidisciplinair overleg waarin alle indicaties voor chirurgie, alsmede
6441 aanvullende behandeling en follow-up van complexe patiënten worden besproken.
6442 • Het multidisciplinaire behandelteam bestaat daarnaast uit 2 nucleair geneeskundigen, 1 patholoog, 1
6443 radioloog, 1 radiotherapeut, 1 oncoloog en er is klinisch-chemische expertise ten aanzien van endocriene
6444 bepalingen.
6445 • Alle leden van het multidisciplinaire behandelteam hebben aantoonbare expertise op het gebied van
6446 schildkliercarcinoom, blijkt uit het volgen van nascholing op het gebied van schildkliercarcinoom en/of
6447 lidmaatschappen van richtlijncommissies en/of deelname aan klinisch onderzoek op het gebied van
6448 schildkliercarcinoom.
6449 • Er bestaat ervaring met de indicatiestelling voor systemische therapie, voor indicatie stelling hiervoor
6450 overleg met (nog te definiëren) expertise centrum, waarbij level 1-ziekenhuizen zich er toe verplichten
6451 zoveel mogelijk patiënten te includeren in lopende studies.
6452

6453 Level 2

- 6454 • Tenminste één chirurg heeft zich toegelegd op de schildklierchirurgie en voert alle schildklieroperaties uit.
6455 • Minimaal worden 40 schildklieroperaties per jaar uitgevoerd, waarvan 10 operaties voor een maligniteit.
6456 • Er bestaat een overeenstemming over het beleid en de chirurgische techniek.
6457 • Ten minste 2 internist endocrinologen met expertise op het gebied van de diagnose en behandeling van
6458 het gedifferentieerd schildkliercarcinoom.
6459 • Behandeling met ¹³¹I dient plaats te vinden in het ziekenhuis waar de completerende schildklieroperatie
6460 heeft plaatsgevonden of daarmee geaffilieerd centrum.
6461 • Het minimum aantal initiële ¹³¹I behandelingen per instituut per jaar wordt gesteld op 10.
6462 • Er wordt gewerkt volgens de Nederlandse richtlijn Schildkliercarcinoom, en alle indicaties voor
6463 schildklierchirurgie worden multidisciplinair besproken.
6464 • Er bestaat een overeenstemming over zowel de primaire behandeling als de follow-up.
6465 • Er bestaat een laagdrempelige relatie met een level 1-ziekenhuis, waarbij vlotte consultatie mogelijk is en
6466 communicatielijnen zijn vastgelegd.
6467 • Participatie aan nationale en regionale bijeenkomsten voor schildkliercarcinoom wordt ten sterkste
6468 aanbevolen
6469

6470 Overwegingen

6471 Op basis van de hedendaagse literatuur wordt steeds duidelijker dat de kwaliteit van zorg van patiënten met
6472 maligne tumoren optimaler wordt door de behandeling in multidisciplinaire teams. Dit is ook in Nederland
6473 gemeengoed aan het worden en geldt zeker voor zeldzame tumoren waartoe het schildkliercarcinoom
6474 behoort.
6475

6476 Aandachtspunten uit de richtlijn

6477 Additioeneel aan het organiseren van de meest optimale zorg voor patiënten met schildkliercarcinoom zijn er
6478 nog andere voordelen verbonden aan concentreren van diagnostiek, behandeling en follow-up. Deze zijn:
6479 • Verdere opbouw van expertise bij alle betrokken disciplines over diagnostiek, behandeling en het
6480 beloop bij deze groep patiënten.
6481 • De mogelijkheid onderzoek te verrichten naar de nog (vele) openstaande controverses.
6482 • Beter mogelijheden voor onderwijs en opleiding door groter patiëntenaanbod en grotere expertise.
6483 Het is ook mogelijk om een dergelijke organisatie voor de zorg voor patiënten met schildkliercarcinoom op te
6484 zetten. IKNL neemt, gezien zijn kerntaak 'het bevorderen van de kwaliteit van de zorg voor oncologische
6485 patiënten en hun naasten' haar verantwoordelijkheid door de verrichtingen van de verschillende centra te
6486 volgen. Met gebruikmaking van de reeds bestaande items in de Nederlands Kankerregistratie en te
6487 ontwikkelingen indicatoren naar aanleiding van deze richtlijn worden de uitkomsten van alle betrokken
6488 ziekenhuizen gevolgd. Deze gegevens zijn openbaar en worden ter beschikking gesteld aan alle relevante
6489 partijen. IKNL biedt ondersteuning om de richtlijn te implementeren op landelijk, regionaal en lokaal niveau.
6490 In het kader van concentratie van de expertise voor schildkliercarcinoom is op pathologisch anatomisch
6491 gebied in de werkgroep gesproken over de mogelijkheid c.q. de wenselijkheid om een regionaal en/of landelijk
6492 PA-panel in te stellen. Zoals eerder in deze richtlijn ter sprake is gekomen, is ook de cytologie en de histologie
6493 van deze zeldzame tumor lastig, hetgeen een 'second opinion' soms noodzakelijk maakt. Aangezien dit in de
6494 kringen van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie reeds onderkend is, bestaat er tussen de leden van
6495 deze vereniging al voldoende communicatie op dit gebied, hetgeen de werkgroep heeft doen besluiten dat er
6496 geen andere organisatievorm noodzakelijk is voor het vragen van contra-expertise.
6497 Wel dient serieus in overweging te worden genomen om een landelijk registratiesysteem voor deze tumoren
6498 op te zetten, onder andere om klinisch onderzoek mogelijk te maken.
6499

6500 Vanuit patiëntenoogpunt is er behoefte aan een multidisciplinaire polikliniek met een beperkte toegangstijd
6501 (maximaal 5 werkdagen). De polikliniek is op een dergelijke wijze georganiseerd, dat alle diagnostische

6502 onderzoeken op één dag kunnen worden uitgevoerd. In alle gevallen geldt, dat het aantal bezoeken aan de
6503 polikliniek tot een minimum beperkt dient te blijven. Steeds wordt gestreefd naar het minimaliseren van het
6504 interval tussen de diagnostische tests en het geven van de uitslagen (ten minste 90% van de uitslagen dient
6505 binnen 5 werkdagen te worden medegedeeld). Tevens is er, in geval van een maligniteit, behoefte aan een
6506 vaste contactpersoon (bijvoorbeeld gespecialiseerd verpleegkundige). De keuze en locatie van behandeling
6507 wordt bepaald door de patiënt die volledig geïnformeerd is over de voordelen en de nadelen (bijwerkingen)
6508 van de voorgestelde behandeling, bij voorkeur in combinatie met schriftelijke en/of internetinformatie. De
6509 leeftijd, taal (allochtone achtergrond), sociale status en algemene conditie worden bij de overwegingen
6510 betrokken.

6511
6512

Aanbevelingen

6513 Er wordt geadviseerd om de diagnostiek, behandeling en follow-up te doen plaatsvinden binnen een
6514 multidisciplinair team.

6515 De werkgroep is van mening dat dit team moet bestaan uit een:

- 6516 • 2 internisten-endocrinoloog/oncoloog
- 6517 • 2 (endocriene) chirurgen met ervaring in de HH chirurgie
- 6518 • 1 patholoog
- 6519 • 2 nucleair geneeskundigen
- 6520 • 1 radioloog
- 6521 • 1 radiotherapeut
- 6522 • 1 internist-oncoloog
- 6523 • 1 gespecialiseerd verpleegkundige en zo nodig psychosociaal deskundige
- 6524 • 1 laboratorium arts/ klinisch chemicus

6525 Allen met expertise over en interesse in de behandeling van gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

6526

Aandachtspunten uit de richtlijn

6527 Er wordt geadviseerd om patiënten die een indicatie hebben voor diagnostische chirurgie
6528 (hemithyreoidectomie) in verband met schildklierpathologie te opereren in een ziekenhuis waar minimaal 40
6529 schildklieroperaties per jaar worden verricht (level 2), waarvan 10 in het kader van een maligniteit.

6530 De contralaterale hemithyreoidectomie kan, bij afwezigheid van klinische en echografisch aantoonbare
6531 halskliermetastasen en ongecompliceerd verloop van de eerste operatie in principe in hetzelfde centrum, mits
6532 tenminste level 2, plaatsvinden. Bij een gecompliceerd beloop (irradicale eerste resectie) of een nieuwe
6533 operatie in eerder geëxploreerd gebied is het advies te verwijzen naar een level 1-ziekenhuis.

6534 Er wordt geadviseerd om patiënten bij wie preoperatief vaststaat dat er sprake is van een T3- of T4-
6535 schildkliercarcinoom te laten opereren in een level 1-ziekenhuis.

6536 Indien preoperatief een sterke verdenking op of bewezen aanwezigheid van halskliermetastasen bestaat,
6537 beveelt de werkgroep ook aan de operatie in een level 1-ziekenhuis uit te voeren.

6538 Patiënten met een (verdenking op) medullair of anaplastisch schildkliercarcinoom en kinderen met
6539 (verdenking op) een schildkliercarcinoom dienen in level 1-ziekenhuizen met specifieke expertise behandeld
6540 te worden.

6541 Behandeling met ¹³¹I dient plaats te vinden in het ziekenhuis waar de completerende schildklieroperatie heeft
6542 plaatsgevonden of een daarmee geaffilieerd centrum. Het minimumaantal initiële ¹³¹I behandelingen per
6543 instituut per jaar wordt gesteld op 10. De follow-up na initiële therapie dient gedurende het eerste jaar na de
6544 ablatie te gebeuren in het ziekenhuis waar de ¹³¹I is toegediend in verband met de complexiteit van het
6545 bepalen van classificatie als hoog dan wel laag risico. Laag risicopatiënten kunnen daarna worden vervolgd in
6546 een regionaal ziekenhuis door een internist-endocrinoloog met ervaring met deze vorm van follow-up.
6547 Patiënten met persisterende, hetzij microscopische hetzij macroscopische, ziekte dienen in een level 1-
6548 ziekenhuis behandeld te worden.

6549 Het landelijk aantal verschillende Tg-assays dient beperkt te worden.

6550 Follow-up is geprotocolleerd.

6551 Het aantal instituten dat de indicatie stelt en de behandeling start voor systemische therapie voor
6552 gemetastaseerde, irresectabele schildkliercarcinomen aanbiedt dient te worden beperkt.

6553 Alle betrokken specialisten volgen jaarlijks, aantoonbare, nascholing.

6564 9. HERSTEL BIJ KANKER: (NA)ZORG EN NACONTROLE

6565 Uitgangsvraag: Wat wordt verstaan onder nazorg en nacontrole voor patiënten die zijn behandeld met
6566 schildkliercarcinoom?

6567 9.1 Algemeen

6569 In de praktijk worden de begrippen nacontrole, nazorg en follow-up niet altijd duidelijk van elkaar
6570 onderscheiden. In het rapport van de Gezondheidsraad 'Nacontrole in de oncologie' worden de begrippen
6571 nazorg en nacontrole gedefinieerd [Gezondheidsraad, 2007].

6572 *Nazorg* is een essentieel onderdeel van de individuele patiëntenzorg en heeft als doel ziektelast beperken
6573 door verbetering van de kwaliteit van leven en verlenging van de levensduur. Nazorg behelst drie elementen:
6574 1. Voorlichting, begeleiding, ingaan op klachten en symptomen, signaleren van directe of late effecten van
6575 ziekte en behandeling en aandacht voor sociale gevolgen.
6576 2. Detectie van nieuwe manifestaties van de primair behandelde kanker of nieuwe daarmee geassocieerde
6577 maligniteiten.
6578 3. Evaluatie van het medisch handelen en de gevolgen daarvan.

6579 *Nacontrole* definieert de Gezondheidsraad als programmatische aanpak van nazorg, die bestaat uit
6580 terugkerende contacten tussen de patiënt en zijn behandelaren.

6581 Nazorg is ook voorzorg. Fysieke en psychosociale gevolgen van kanker en de behandeling daarvan kunnen
6582 reeds direct na diagnose en tijdens behandeling optreden. Tijdige behandeling van klachten door vroeg
6583 signalering startend direct na diagnose kan ziektelast verminderen en erger voorkomen.

6584 Dit hoofdstuk is gebaseerd op de richtlijnen [Herstel na Kanker](#) (IKNL, 2011), [Detecteren behoefte](#)
6585 [psychosociale zorg](#) (IKNL, 2010) en [Oncologische revalidatie](#) (IKNL, 2011).

6586 **Aanbevelingen**

6592 Elke patiënt met een schildkliercarcinoom krijgt gedurende het hele zorgtraject de noodzakelijke informatie en
6593 behandeling vindt plaats op basis van informed consent. Afhankelijk van de behoefte van de patiënt wordt
6594 extra informatie gegeven over:

- 6595 • de aard en het doel van het diagnostische onderzoek en/of de behandeling
- 6596 • alternatieve methoden van diagnostisch onderzoek of behandeling die in aanmerking komen
- 6597 • de te verwachten voor- en nadelen van verschillende behandelingsmogelijkheden

6598 Iedere patiënt dient gedurende het hele zorgtraject geïnformeerd te worden over wie op dat moment de
6599 hoofdbehandelaar is. Bij voorkeur wordt de patiënt hierover mondeling en schriftelijk geïnformeerd.
6600 Uniformiteit in patiënteninformatie en voorlichting is noodzakelijk, dient op elkaar te zijn afgestemd, wordt bij
6601 voorkeur gedoseerd aangereikt en bevat geen tegenstrijdigheden.

6602 Iedere patiënt dient betrokken te worden bij de besluitvorming.

6603 Er is sprake van gezamenlijke besluitvorming als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- 6607 • zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het besluitvormingsproces
- 6608 • zowel patiënt als arts wisselen informatie uit
- 6609 • zowel patiënt als arts uiten hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen
- 6610 • er wordt een gezamenlijke behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen

6611 De hoofdbehandelaar stelt de huisarts binnen 24 uur (bij voorkeur telefonisch) op de hoogte van de diagnose
6612 en het behandelplan zoals dit met de patiënt is besproken. Ook bij belangrijke veranderingen in het
6613 behandelplan wordt de huisarts door de hoofdbehandelaar op de hoogte gesteld.

6615 9.2 Voorlichting

6617 Welke informatie over het zorgtraject dient de patiënt aangeboden te krijgen?

6618 **Literatuurbespreking**

6620 Met betrekking tot een groot aantal uitgangsvragen in deze richtlijn waaruit aanbevelingen zijn voortgekomen,
6621 kan in algemene zin worden vastgesteld dat patiënten veel belang hechten aan:

- 6622 • informatie over de behandelingsmogelijkheden, over eventuele alternatieven (eventueel in andere
- 6623 ziekenhuizen) en over de voor- en nadelen van elk alternatief.
- 6624 • duidelijkheid over wie en wanneer met hen over de voortgang communiceert.
- 6625 • dat deze informatie wordt gegeven op een voor hen begrijpelijke manier. De Wet op de geneeskundige
- 6626 behandelingsovereenkomst (WGBO) geeft hiervoor het wettelijk kader.

6627
 6628 De communicatie tussen arts en patiënt is een integraal onderdeel van de zorg voor de patiënt. Adequate
 6629 communicatie heeft positieve effecten op de tevredenheid van de patiënt, therapietrouw en kwaliteit van
 6630 leven. Drie belangrijke aspecten van de interactie tussen arts en patiënt zijn:

- 6631 • informatieverstrekking aan de patiënt (voorlichting)
- 6632 • besluitvorming over de behandeling
- 6633 • ondersteuning op psychosociaal gebied

6634
 6635 Informatieverstrekking

6636 Informatieverstrekking aan patiënten moet nauw aansluiten bij de specifieke behoeften en problemen van
 6637 patiënten [Roberts 2008, Banach 2013].

6638
 6639 De behoefte aan informatie bij patiënten is groot, zowel voor als na de behandeling en wordt door artsen
 6640 soms onderschat. Bij patiënten met schildkliercarcinoom schiet vooral informatie over de nazorg tekort
 6641 [Harrison, 2009, Wittmann 2011, Jenkins 2001].

6642 Hoewel veel patiënten tegenwoordig veel informatie via internet opzoeken, wordt de arts door patiënten
 6643 gezien als de meest belangrijke informatiebron [Ong, 1999]. Het is van belang dat patiënten alleen gebruik
 6644 maken van internetsites waarnaar ze worden verwezen door hun arts.
 6645 De ziekenhuissites dienen up to date te zijn.

6646
 6647 Adequate voorlichting draagt bij tot een helder beeld van wat de ziekte en behandeling inhoudt. Daarnaast
 6648 voorkomt het informeren van patiënten dat zij de ernst van hun ziekte onderschatten en de mogelijkheid tot
 6649 genezen overschatten [Hack, 2005]. Angstgevoelens en persoonlijke onzekerheid rondom de behandeling
 6650 komen minder vaak voor bij patiënten die goed geïnformeerd zijn [Husson, 2011], terwijl therapietrouw,
 6651 welbevinden en tevredenheid worden bevorderd [Ong, 1999].

6652 Informatie door de patiëntenorganisatie en contact met een ervaringsdeskundige (lotgenoot) kan bijdragen
 6653 aan goede informatievoorziening.

6654
 6655 De hoeveelheid en soort informatie die kankerpatiënten willen hebben, varieert en wordt onder andere
 6656 beïnvloed door de coping-stijl van de patiënt (informatie zoeken of informatie mijden) en de fase van de
 6657 ziekte. Dit stelt eisen aan de communicatievaardigheden van de zorgverleners. Zij moeten de behoeften van
 6658 de patiënt goed kunnen inschatten, de informatie op een begrijpelijke manier overbrengen en ook nagaan of
 6659 de patiënt de informatie heeft begrepen.

6660 In de praktijk blijkt dat veel patiënten de geboden informatie vergeten, onder andere door de hoeveelheid
 6661 informatie en optredende emoties [Mulcare, 2011]. Het ondersteunen van mondelinge voorlichting met
 6662 schriftelijke en/of audiovisuele hulpmiddelen blijkt effectief in het onthouden en verwerken van de verstrekte
 6663 informatie. Audiovisuele hulpmiddelen worden in Nederland echter vrijwel niet gebruikt en schriftelijke
 6664 informatie is beperkt [Nicolaije, 2012].

6665 Ziekenhuizen hebben eigen folders in papieren versie en digitaal.

6666 Voorbeelden van foldermateriaal, websites en informatie over patiëntenorganisaties die aangeboden of
 6667 aanbevolen kunnen worden:

- 6668 • Informatie patiëntenzorg (van behandelend ziekenhuis)
- 6669 • Informatie over schildklierpunctie (van behandelend ziekenhuis)
- 6670 • Informatie over jodiumscan en Jodiumbeperkt dieet (zie hoofdstuk 5.4) en als voorbeeld de folder van het
- 6671 UMCG
- 6672 • Leefregels na jodiumtherapie (voorbeeld: folder van het UMCG)
- 6673 • Nazorgplan schildkliercarcinoom (zie bijlage 2)
- 6674 • Via www.kanker.nl: Patiënteninformatie Schildkliercarcinoom
- 6675 • Informatie over Patiëntenorganisatie: (brochure SON schildkliercarcinoom mei 2013 www.schildklier.nl)
- 6676 • Informatie over Communicatie, brochure van KWF Kankerbestrijding: kanker in gesprek met je arts.
- 6677 • Informatie over vermoeidheid, brochure van KWF Kankerbestrijding: vermoeidheid na kanker
- 6678 • Informatie over gespecialiseerde fysiotherapeuten in hoofd-hals ok's zie folder lymfeklieren nek
- 6679 halsgebied'

6680
6681 Besluitvorming
6682 Tijdens het ziektebeloop dienen er voortdurend beslissingen te worden genomen over de toe te passen
6683 behandelingen. Dit vraagt van de (behandelend) artsen en andere betrokken zorgverleners goede
6684 communicatieve vaardigheden.

6685
6686 Veel aandacht is er in de literatuur voor wat wordt genoemd 'gezamenlijke besluitvorming' ('shared decision
6687 making'). Gezamenlijke besluitvorming is het meest wenselijk bij ernstige ziekten zoals kanker, in situaties
6688 waarin er meer dan één redelijke optie is, waarbij er mogelijke ongewenste effecten bestaan en waarbij de
6689 wijze waarop individuele patiënten mogelijke voor- en nadelen waarden sterk kan variëren [Muller-
6690 Engemann, 2011, Wong, 2012].

6691 Er is sprake van gezamenlijke besluitvorming als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- 6692 • Zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het besluitvormingsproces.
- 6693 • Zowel patiënt als arts wisselen informatie uit.
- 6694 • Zowel patiënt als arts uiten hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen.
- 6695 • Er wordt een gezamenlijke behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen.

6696
6697 Deze wijze van besluitvorming geeft bij de patiënt en zijn naasten een grote mate van tevredenheid, gelet op
6698 de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele ondersteuning [Gattellari,
6699 2001]. Daarnaast wordt de noodzaak van gezamenlijke besluitvorming onderstreept doordat de voorkeuren
6700 van patiënten ten aanzien van behandelingen of behandelingsuitkomsten sterk uiteenlopen en moeilijk te
6701 voorspellen zijn op grond van sociaal-demografische factoren en ziektekenmerken [Pieterse, 2007, Pieterse,
6702 2011, Degner, 1992, Sawka, 2009].

6703
6704 De mate waarin patiënten willen participeren in de besluitvorming aangaande de behandeling en behoefte
6705 hebben aan informatie varieert sterk en is afhankelijk van patiëntkarakteristieken. Zo blijkt de
6706 informatiebehoefte en de mate van actieve participatie af te nemen bij het toenemen van de leeftijd en hoger
6707 te zijn bij patiënten met een hogere opleiding en actievere 'coping'-stijl. Daarnaast blijken vrouwen zich
6708 actiever op te stellen dan mannen. Echter, patiënten die zich aanvankelijk terughoudend opstellen in de
6709 besluitvorming, willen juist wel betrokken worden in de besluitvorming nadat zij over hun
6710 behandelingsmogelijkheden geïnformeerd zijn [van Tol-Geerdink, 2006]. Bovendien blijken patiënten,
6711 ongeacht hun gewenste rol in het besluitvormingsproces, betere gezondheidsuitkomsten te hebben, zodra zij
6712 meer betrokken zijn [Kiesler 2006, Hack 2006]. Patiënten die actief betrokken zijn, hebben een grotere mate
6713 van tevredenheid, zijn meer toegewijd aan het behandelplan, begrijpen hun ziekte en behandeling beter en
6714 ervaren een grotere verbetering in gezondheid dan passieve patiënten [Stewart, 1995].

6715
6716 Artsen zouden daarom:

- 6717 • patiënten van de benodigde informatie moeten voorzien,
- 6718 • patiënten moeten uitnodigen om deel te nemen aan de besluitvorming,
- 6719 • de voorkeuren van patiënten moeten vaststellen,
- 6720 • de patiënt moeten ondersteunen in het maken van een beslissing [Stiggelbout 2012]

6721
6722 Los van de mate van participatie bij -de besluitvorming op zich, wil de overgrote meerderheid, ruim 80%, van
6723 de patiënten uitgebreid worden geïnformeerd over zijn/haar ziekte en de mogelijke behandeling [Jenkins,
6724 2001, Meredith, 1996, Rutten, 2005].

6725
6726 De WGBO stelt dat voor verrichtingen ter uitvoering van een behandelingsovereenkomst de toestemming van
6727 de patiënt is vereist. Een andere bepaling is dat indien de patiënt te kennen heeft gegeven geen informatie te
6728 willen ontvangen, het verstrekken daarvan achterwege blijft, behoudens voor zover het belang dat de patiënt
6729 daarbij heeft niet opweegt tegen het nadeel dat daaruit voor hemzelf of anderen kan voortvloeien.

6730
6731 Als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de naderende dood, dient er speciale aandacht te zijn
6732 voor patiënten uit sommige, met name niet-westerse, culturen. De waarden en normen van deze groep
6733 aangaande de autonomie van de patiënt en het recht op volledige informatie verschillen van hetgeen in de
6734 westerse cultuur gebruikelijk is. Dit kan gevolgen hebben voor de besluitvorming. Zo worden in sommige
6735 culturen belangrijke beslissingen genomen door daartoe bevoegde personen, meestal een ouder familielid, en
6736 niet door de patiënt zelf. In sommige culturen wordt het vertellen van de waarheid nogal eens als bedreigend
6737 en onverantwoord ervaren, in plaats van als eerlijk en principieel.

6738 Informatiebronnen:

- 6739 • Richtlijn '[Handreiking palliatieve zorg aan mensen met een niet westerse achtergrond](#)' (IKNL, 2002)
- 6740 • 'Gesprekken zonder grenzen' van Boevink, Duchenne, Van den Berge, Stegerhoek, red. NIGZ, 2001

6741 • <http://www.pharos.nl/nl/kenniscentrum/somatische-zorg/richtlijnen-en-zorgstandaarden>

6742

6743 Om te komen tot een verantwoorde besluitvorming is het van belang dat er bij alle betrokkenen duidelijkheid
6744 bestaat over de fase waarin het ziekteproces zich bevindt ('de besefscontext'). Het doel van de behandeling
6745 kan veranderen in de loop van de tijd: van gericht zijn op genezing, via palliatie om te komen tot behoud van
6746 kwaliteit van leven met zo beperkt mogelijke ziektelast, tot uitsluitend symptoomcontrole in de terminale fase.

6747

6748 De proportionaliteit van de behandeling is hier een belangrijke afweging, waarbij de draagkracht en
6749 preferenties van de patiënt een grote rol spelen. De preferenties van de patiënt worden door zowel
6750 lichamelijke als psychische, sociale en levensbeschouwelijke aspecten bepaald. Kennisname hiervan is voor
6751 de behandelend arts van belang om tot een goede afweging te komen, zeker bij het vorderen van het
6752 ziekteproces. Een multidisciplinaire benadering is hierbij nodig om tot goede besluitvorming, en de daarbij
6753 behorende emotionele ondersteuning, te komen.

6754

6755 Een ander aspect dat van belang is bij het proces van besluitvorming, is het anticiperend handelen en
6756 informeren. Op basis van de diagnose, het ziektebeloop, mogelijke comorbide condities en prognose dient de
6757 arts een inschatting te maken van de te verwachten symptomatologie; door hierop te anticiperen, wordt het
6758 vertrouwen in de behandeling vergroot en wordt de kwaliteit van leven verbeterd.

6759

6760 Welke zorgverlener de patiënt het beste kan informeren, zal afhankelijk zijn van de fase waarin het
6761 ziekteproces van de patiënt zich bevindt en van ziekenhuisfactoren. Het ligt het meest voor de hand dat dit
6762 moet gebeuren door de zorgverlener die in de desbetreffende fase van het ziekteproces geldt als de
6763 hoofdbehandelaar (hetgeen bij de behandeling van schildkliercarcinoom bijvoorbeeld de endocrinoloog,
6764 chirurg, of internist-oncoloog kan zijn), waarbij de oncologieverpleegkundige (onder verantwoordelijkheid van
6765 de hoofdbehandelaar) of verpleegkundige specialist (zelfstandige behandelrelatie binnen intensieve
6766 somatische zorg) hier ook een rol in kan hebben. Wel heeft het de voorkeur dat er binnen een ziekenhuis
6767 duidelijke afspraken zijn gemaakt over welke zorgverlener wanneer verantwoordelijk is voor het informeren
6768 van de patiënt.

6769

6770 **Conclusies**

6771 Er zijn aanwijzingen dat tevreden patiënten, patiënten die zich voldaan voelden ten aanzien van hun
6772 informatievoorziening en patiënten die geen belemmeringen hadden bij het verzamelen van informatie over
6773 het algemeen een betere kwaliteit van leven rapporteren en minder last hebben van angstige en depressieve
6774 gevoelens

6775 Husson 2011

6776

6777 De werkgroep is van mening dat patiënten met schildkliercarcinoom geïndividualiseerde aandacht behoeven
6778 (onder andere op basis van cultuur) als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de eventuele
6779 gevolgen, en de daarbij behorende wijze van besluitvorming.

6780

6781 **Besluitvorming**

6782 De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een schildkliercarcinoom gezamenlijke besluitvorming leidt
6783 tot een grotere tevredenheid bij patiënt en naasten.

6784 **Aanbeveling**

6785 De werkgroep is van mening dat in aanvulling op de mondelinge patiëntenvoorlichting foldermateriaal,
6786 websites en informatie over patiëntenorganisaties aangeboden moet worden aan de patiënt. Daarnaast moet
6787 de patiënt inzicht worden geboden in zijn/haar persoonlijk nazorgplan (zie bijlage 2).

6788

6789 **9.3 Vroege en/of late gevolgen**

6790

6791 Uitgangsvraag: Wat zijn de vroege en/of late gevolgen op de kwaliteit van leven voor patiënten met
6792 gedifferentieerd schildkliercarcinoom als gevolg van de ziekte en/of behandeling door chirurgie, ablatie en
6793 hormoontherapie?

6794

6795 **Inleiding**

6796 Het meten van HRQoL is een belangrijk aspect van de oncologische zorg. Het geeft een goed overzicht van
6797 de persoonlijke ervaringen van patiënten met kanker, de behandeling en follow-up procedures [Tagay, 2005].

6798

6799 **Literatuurbeschrijving**

6800 Twee systematische reviews evalueerden HRQoL bij patiënten met schildkliercarcinoom [Husson, 2011, Yoo,
6801 Cosby, Driedger, 2009]. In de review van Husson werden studies geïncludeerd die een vergelijking maken
6802 tussen de HRQoL van patiënten met schildkliercarcinoom en de gezonde populatie. Twee niet-
6803 gerandomiseerde studies werden gepubliceerd ná het verschijnen van de reviews waarin de HRQoL bij
6804 patiënten met schildkliercarcinoom werd vergeleken met de gezonde populatie [Karapanou, 2012, Singer,
6805 2012].
6806

6807 **Vroege en late gevolgen**

6808 In de review van Husson werden 11 studies geïncludeerd die zich richten op de vroege en/of late gevolgen op
6809 de HRQoL van patiënten met schildkliercarcinoom [Crevenna, 2003, Dagan, 2004, Giusti, 2005, Hoftijzer,
6810 2008, Huang, 2004, Lee, 2010, Malterling, 2010, Pelttari, 2009, Roberts, 2008, Schultz, 2003, Tan, 2007].
6811 In de studie van Malterling werd de HRQoL van een groep patiënten, die veertien jaar voorafgaand een
6812 primaire behandeling met chirurgie had ondergaan, vergeleken met een gezonde populatie. De HRQoL werd
6813 vastgesteld met behulp van de SF-36, waarbij er geen significante verschillen tussen de groepen werden
6814 gevonden. In de studie van Giusti werden echter wel verschillen gevonden betreft de HRQoL tussen patiënten
6815 met gedifferentieerd schildkliercarcinoom (waarbij het tijdstip van diagnose varieerde van <1 tot 23 jaar
6816 eerder) en een controlegroep die bestond uit patiënten met een vergroting van de schildklier, die niet was
6817 geassocieerd met een maligniteit of een te hoge productie van het schildklierhormoon en werden behandeld
6818 met levothyroxine. De patiënten met schildkliercarcinoom scoorden slechter op de schalen angst, depressie,
6819 somatisatie en ziekte-ervaring.
6820 Ook in de cross-sectionele studies van Tan, Crevenna, Hoftijzer en Lee werd vastgesteld dat de
6821 HRQoL van patiënten met schildkliercarcinoom lager was in vergelijking met een gezonde populatie.
6822 In de studie van Tan betrof het een groep patiënten die 5 maanden tot 27 jaar na de diagnose leefden. De
6823 patiënten met schildkliercarcinoom hadden in vergelijking met de algemene bevolking lagere scores op alle
6824 domeinen van de SF-36, behalve op het domein voor sociaal functioneren.
6825 De groep patiënten die werd meegenomen in de studie van Crevenna had gemiddeld 5,5 jaar geleden de
6826 diagnose schildkliercarcinoom gekregen. In de loop van het eerste jaar na de diagnose hadden de patiënten
6827 in vergelijking met een gezonde populatie significant lagere scores op de SF-36 domeinen vitaliteit, fysiek
6828 functioneren, mentale gezondheid en emotioneel en sociaal functioneren. Na dit eerste jaar, namen de scores
6829 op de SF-36 domeinen toe, met uitzondering van de scores op de domeinen vitaliteit en emotioneel
6830 functioneren. Een vergelijking in de studie van Hoftijzer, tussen een groep Nederlandse patiënten en een door
6831 de patiënten zelf geselecteerde controlegroep, liet zien dat de patiëntengroep (met een mediaan van 6,3 jaar
6832 na de start van de initiële behandeling voor schildkliercarcinoom) slechter scoorden op de domeinen sociaal
6833 functioneren en algemene gezondheid van de SF-36. Ook in de studie van Lee wordt gevonden dat ziektevrije
6834 overlevenden van DTC een verminderde kwaliteit van leven hebben in vergelijking met de leeftijd-gematchte
6835 controles op vijf functionele domeinen (fysiek-, rol-, cognitief-, emotioneel- en sociaal-functioneren) van de
6836 EORTC-QLQ-C30. Er werden géén significante verschillen gevonden in de totale HRQoL scores (bepaald
6837 met de 15D) tussen patiënten die waren behandeld voor schildkliercarcinoom en een algemene bevolking in
6838 de cross-sectionele studie van Pelttari. Bij het bepalen van de HRQoL was het voor de patiënten in deze
6839 groep gemiddeld 12,4 jaar geleden dat zij waren gestart met de eerste behandeling voor schildkliercarcinoom.
6840 De overlevenden scoorden wel slechter op drie specifieke schalen van de 15D; slapen, spraak en distress. In
6841 het onderzoek van Pelttari wordt gesteld dat een oudere leeftijd op het moment van de initiële behandeling is
6842 geassocieerd met een slechtere HRQoL.
6843 In de vier cross-sectionele studies van Schultz, Roberts, Huang en Dagan was er geen sprake van een
6844 referentiegroep. Uit deze studies blijkt dat er bij schildkliercarcinoompatiënten sprake is van een goede lange
6845 termijn gezondheid en hoge scores op alle domeinen van de EORTC-QLQ-C30, maar dat er ook sprake is
6846 van specifieke medische problemen ten gevolge van schildkliercarcinoom en zijn behandeling. In de studie
6847 van Schultz gaf 64,5% van de patiënten aan als gevolg van de ziekte gezondheidsklachten te ervaren waarbij
6848 neurologische, musculoskeletale en psychische problemen het meest prominent werden genoemd.
6849 Geheugenverlies en psychische problemen werden door patiënten met schildkliercarcinoom vaker ervaren
6850 dan door patiënten met een andere kankersoort. In vergelijking met patiënten met een andere kankersoort én
6851 in vergelijking met de algemene bevolking was migraine een vaker genoemde klacht. In de studie van Huang
6852 werden vermoeidheid, littekens als gevolg van de operatie en koude intolerantie negatief geassocieerd met
6853 kwaliteit van leven, terwijl sociale steun positief was gecorreleerd met kwaliteit van leven.
6854 Het onderzoek van Singer gaat uit van hetzelfde knelpunt dat door de werkgroep is geformuleerd. Gesteld
6855 wordt dat patiënten met schildkliercarcinoom over het algemeen een goede prognose hebben, waardoor
6856 professionals er vanuit kunnen gaan dat de kwaliteit van leven van patiënten met schildkliercarcinoom (op
6857 lange termijn) vergelijkbaar is met de algemene bevolking [Singer, 2012]. In de studie zijn 121 patiënten
6858 geïncludeerd die zich aanboden in een intramurale revalidatie kliniek. Bij opname werd de kwaliteit van het
6859 leven bepaald door middel van de EORTC-QLQ-C30 en een vergelijking werd gemaakt met een
6860 representatieve gezonde populatie (n = 2037). Uit het onderzoek kwam naar voren dat patiënten significant
6861 meer problemen ervaren dan de gezonde populatie ten aanzien van alle domeinen, met uitzondering van
6862 constipatie en diarree. Dit was onafhankelijk van geslacht en leeftijd. De grootste verschillen tussen de

6863 patiënten en de gezonde groep werden gevonden in de domeinen: slapeloosheid, vermoeidheid en rol
6864 functioneren. De kwaliteit van leven was niet gerelateerd aan het stadium van de ziekte, met uitzondering van
6865 twee domeinen; fysieke functie en de globale gezondheidsstatus [Singer, 2012].

6866

6867 **Chirurgie**

6868 In de review van Husson werden drie studies geïncludeerd die de effecten van verschillende chirurgische
6869 ingrepen op HRQoL van patiënten met schildkliercarcinoom onderzochten [Shah, 2006, Sywak, 2003,
6870 Almeida, 2009]. In de studie van Shah werd aangetoond dat patiënten met schildkliercarcinoom die een
6871 (hemi)thyreoïdectomie hadden ondergaan slechtere scores hadden op de dimensies sociaal functioneren,
6872 mentale gezondheid en rolfunctioneren als gevolg van fysieke en emotionele problemen in vergelijking met de
6873 algemene bevolking [Shah, 2006]. Twaalf maanden na de operatie was er sprake van een herstel van de
6874 HRQoL. Er werden geen verschillen gevonden in HRQoL tussen patiënten die een totale thyreoïdectomie of
6875 een hemithyreoïdectomie ondergingen. In de studie van Sywak werd aangetoond dat de HRQoL op de
6876 dimensies eten en emotioneel functioneren bij patiënten die een tracheale resectie voor een lokaal invasief
6877 schildkliercarcinoom hadden ondergaan, 12 maanden na de ingreep significant beter was in vergelijking met
6878 patiënten in behandeling voor orofarynxcarcinoom [Sywak, 2003]. Een beperking van deze studie is echter
6879 het ontbreken van een nulmeting.

6880 In de cross-sectionele studie van Almeida werd aangetoond dat klachten betreft kauwen en de schouder meer
6881 voorkwamen bij patiënten die een gemodificeerde radicale halsdissectie ondergingen dan patiënten die
6882 werden behandeld door middel van een selectieve paratracheale lymfeklierdissectie of een totale
6883 thyreoïdectomie [Almeida, 2009]. In een studie gericht op de langetermijn gevolgen van schildkliercarcinoom op
6884 de HRQoL werd vastgesteld dat bij patiënten die een halsdissectie ondergingen er sprake is van een milde
6885 disfunctie van de schouder [Dagan, 2004].

6886

6887 **Radioiodine ablatie**

6888 In de review van Husson werden twee RCT's geïncludeerd die HRQoL onderzochten bij (de voorbereiding op)
6889 radioiodine ablatie. De studie van Pacini stelde vast dat er voor de euthyroïde groep op zeven van de acht
6890 schalen van de SF-36 sprake was van een verbetering tussen twee meetmomenten: binnen 14 dagen na
6891 thyreoïdectomie en één maand na ablatie. In de hypothyroïde groep verslechterden de scores in deze periode
6892 (Pacini et al., 2006). De studie van Taieb stelde vast dat het lichamelijk welbevinden, functionele welzijn en
6893 vermoeidheid bij hypothyroïde patiënten achteruit was gegaan in de periode tussen één dag na
6894 thyreoïdectomie en het verlaten van het ziekenhuis na ablatie. Bij de euthyroïdie patiënten bleef de HRQoL
6895 behouden. Na 3 en 9 maanden was er geen verschil meer in de HRQoL tussen de euthyroïde en hypothyroïde
6896 patiënten [Taieb, 2009]. De studie van Almeida stelde vast dat postoperatieve radioiodine behandeling de
6897 belangrijkste voorspeller is van HRQoL bij patiënten met schildkliercarcinoom en van grote invloed is op de
6898 dimensies kauwen, spraak, smaak, speeksel en angst. Ook werd gesteld dat een hogere doses (> 150mCi)
6899 radioactieve jodium resulteert in een significant slechtere HRQoL in vergelijking met lagere doseringen
6900 [Almeida, 2009].

6901 In een cross-sectionele studie onderzocht Karapanou de impact van ¹³¹I bij patiënten met schildkliercarcinoom
6902 op de kwaliteit van het leven [Karapanou, 2012]. In de studie werden 60 patiënten met papillair
6903 schildkliercarcinoom geïncludeerd tussen de 18 tot 73 jaar oud die volgend op een (totale) thyreoïdectomie
6904 werden behandeld met ¹³¹I. De HRQoL werd bepaald door middel van de SF-36 en werd op twee tijdstippen
6905 vastgesteld: tijdens de opname voor de behandeling met ¹³¹I en zes maanden daarna. De HRQoL van
6906 patiënten met schildkliercarcinoom die werden behandeld met ¹³¹I was onafhankelijk van de variabelen
6907 leeftijd, geslacht en schildkliercarcinoom-gerelateerde variabelen (TNM-classificatie, dosering ¹³¹I en Tg-
6908 bepaling). Tussen de twee tijdstippen was er sprake van een significante verbetering van de HRQoL op alle
6909 SF-36 subschalen. Naast de vergelijking tussen de twee momenten werd er een vergelijking met de
6910 algemene bevolking gedaan. In vergelijking met de meting tijdens de opname voor de behandeling met ¹³¹I
6911 was er sprake van een significant lagere HRQoL op alle subschalen. In vergelijking met de meting na zes
6912 maanden was er sprake van een significant lagere score op enkele subschalen: fysiek functioneren, fysieke
6913 rol, sociaal functioneren en emotionele rolbeperkingen. De scores op de overige SF-36 subschalen waren
6914 vergelijkbaar met de algemene bevolking. Er werd geen significant verschil gevonden tussen patiënten die
6915 een lagere (2220-3700MBq) en hogere (3700-7400MBq) dosering kregen.

6916 Door de auteurs wordt geconcludeerd dat hypothyreoïdie en de angst voor het verloop van de ziekte en de
6917 invloed van de behandeling met ¹³¹I daarop ziekte een negatieve invloed hebben op het welbevinden van
6918 patiënten met schildkliercarcinoom [Karapanou, 2012]. Het verbeteren van de HRQoL na de behandeling met
6919 ¹³¹I kan worden toegeschreven aan de hervatting van euthyroïdie en het vertrouwd raken met de
6920 behandeling en follow-up procedures [Karapanou, 2012].

6921 In de prospectieve studie van Schroeder werd hypothyreoïdie, na onttrekking van schildklierhormoon,
6922 geassocieerd met een significante daling van de kwaliteit van leven die wordt opgeheven door rhTSH-gebruik.
6923 Patiënten die werden behandeld met schildklierhormoon, voorafgaand aan rhTSH, scoorden niet slechter dan
6924 een gezonde populatie op vier van de acht dimensies van de SF-36 (fysiek functioneren, vitaliteit, sociaal en
6925 emotioneel functioneren). Op twee schalen (fysieke functie en lichamelijke pijn) scoorden de patiënten beter

6926 dan de gezonde populatie, terwijl ze slechter scoorden op algemene en geestelijke gezondheid (Schroeder et
6927 al., 2006).
6928 Yoo et al. zochten naar RCT's, cohortstudies en retrospectieve studies waarin het gebruik van rhTSH werd
6929 vergeleken met standaard onttrekking van schildklierhormoon als voorbereiding op radio-iodine ablatie bij
6930 patiënten zonder bekende gemetastaseerde ziekte, waarbij kwaliteit van leven één van de uitkomstmaten was
6931 die als inclusiecriteria werd meegenomen [Yoo, 2009].
6932 Vier artikelen werden relevant beschouwd voor de review, waarbij kwaliteit van leven slechts in één van de
6933 therapeutische studies als uitkomstmaat werd meegenomen [Pacini, 2006]. Er werden geen verschillen
6934 gevonden tussen rhTSH en onttrekking met betrekking tot het bereiken van ablatie. Er werd daarbij
6935 vastgesteld dat de voorbereiding door middel van rhTSH de kwaliteit van leven in stand houdt [Yoo, 2009].
6936

6937 **Hormoontherapie**

6938 In de review van Husson werden drie studies geïncludeerd die het effect van een levenslange
6939 schildklierhormoonbehandeling op HRQoL onderzochten [Botella-Carretero, 2003, Eustatia-Rutten, 2006
6940 Tagay, 2005].
6941 Uit de studie van Botella bleek dat patiënten die een levothyroxine behandeling kregen (chronische milde of
6942 subklinische hyperthyreoïdie) een verminderde kwaliteit van leven hadden in vergelijking met een gezonde
6943 leeftijd-gematchte controlegroep [Botella-Carretero, 2003].
6944 In de RCT van Eustatia-Rutten werd vastgesteld dat de kwaliteit van leven bij patiënten met DTC en
6945 langetermijn subklinische hyperthyreoïdie in het algemeen behouden blijft. Herstel van euthyreoïdie in het
6946 algemeen heeft geen invloed op de HRQoL [Eustatia-Rutten, 2006].
6947 Een cross-sectionele studie van Tagay onderzocht de effecten van chronische onderdrukkende
6948 doses van levothyroxine op HRQoL. Vergeleken met de gezonde populatie scoorden de patiënten lager op
6949 zeven van de acht SF-36 domeinen (met uitzondering van de schaal lichamelijke pijn). In vergelijking met
6950 patiënten waarbij sprake was van een kortdurende hypothyreoïdie scoorden de patiënten die levothyroxine
6951 gebruikten beter op de dimensies betreft fysiek functioneren, lichamelijke pijn, vitaliteit en emotioneel
6952 functioneren [Tagay, 2005].
6953

6954 **Conclusies**

6955 Er zijn aanwijzingen dat patiënten die zijn behandeld voor schildkliercarcinoom op langere termijn een
6956 vergelijkbare of slechtere HRQoL hebben in vergelijking met de algemene bevolking, in het bijzonder met
6957 betrekking tot vermoeidheid, slapeloosheid, rol functioneren en geestelijke gezondheid.
6958 Niveau 3: C Husson 2011, Singer 2012
6959

6960 Er zijn aanwijzingen dat aan het begin van de klinische revalidatie, patiënten met schildkliercarcinoom vaak
6961 meer problemen ervaren dan een gezonde populatie en dat deze klachten onafhankelijk zijn van leeftijd en
6962 geslacht.
6963 Niveau 3: C Singer 2012
6964

6965 Er zijn aanwijzingen dat er na een operatie bij patiënten met schildkliercarcinoom sprake is van een slechtere
6966 mentale en fysieke kwaliteit van leven in vergelijking met de algemene bevolking, waarbij er een trend is dat
6967 de HRQoL in de loop van de tijd herstelt.
6968 Niveau 3: C Husson 2011
6969

6970 Er zijn aanwijzingen dat radioiodine ablatie van invloed is op een aantal, voornamelijk fysieke, domeinen van
6971 kwaliteit van leven.
6972 Niveau 3: C Husson 2011
6973

6974 Er zijn aanwijzingen dat de HRQoL beter wordt behouden met rhTSH in voorbereiding op radioiodine ablatie.
6975 Niveau 3: C Husson 2011, Yoo 2009
6976

6977 Er zijn aanwijzingen dat er in geval van (langdurige) behandeling met levothyroxine sprake is van een
6978 vergelijkbare of een verlaagde HRQoL in vergelijking met de algemene bevolking.
6979 Niveau 3: C Husson 2011
6980

6981 Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met papillair schildkliercarcinoom die een (totale) thyroidectomie hebben
6982 ondergaan tijdens de daarop volgende behandeling met ¹³¹I de HRQoL lager is op alle dimensies dan de
6983 HRQoL van een gezonde populatie.
6984 Niveau 3: C Karapanou 2012
6985

6986 Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met papillair schildkliercarcinoom die een (totale) thyroidectomie hebben
6987 ondergaan ná de daarop volgende behandeling met ¹³¹I, de HRQoL lager is dan de gezonde populatie op de
6988 dimensies fysiek functioneren, fysieke rol, sociaal functioneren en emotionele rolbeperkingen.

6989 Niveau 3: C Karapanou 2012

6990

6991 Er zijn aanwijzingen dat patiënten met papillair schildkliercarcinoom die een (totale) thyroïdectomie hebben
6992 ondergaan tijdens de daarop volgende behandeling met ¹³¹I een lagere HRQoL hebben dan ná deze
6993 behandeling.

6994 Niveau 3: C Karapanou 2012

6995

6996 **Overige overwegingen**

6997 In twee studies van Mallick en Schlumberger (2012) komt naar voren dat HRQoL beter behouden blijft met
6998 rhTSH in voorbereiding op ¹³¹I ablatie met name in de periode rond de ablatie en niet op lange termijn.

6999

7000 In de geïnccludeerde studies werden diverse meetinstrumenten gebruikt om de HRQoL te meten, bijvoorbeeld
7001 de SF-36 en de EORTC QLQ-C30. Er is geen valide instrument beschikbaar dat zich richt op de specifieke
7002 gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven voor patiënten met schildkliercarcinoom. Een instrument is in
7003 ontwikkeling. Een valideringsonderzoek is noodzakelijk om te bepalen of de THYCA-QoL in combinatie met
7004 de EORTC QLQ-C30 een valide instrument is (Husson et al., 2011).

7005

7006 Typerend voor schildkliercarcinoom is de relatief hoge overlevingskans, waarbij de behandeling (met
7007 schildklierhormoon) het leven lang kan bestaan. Daarnaast kan het instellen op schildklierhormoon een lange
7008 weg zijn. Voor patiënten met schildkliercarcinoom is het typerend dat verstoringen en beperkingen kunnen
7009 optreden tijdens, na afloop of (lang) na afronding van de initiële behandeling.

7010

7011 Door de langdurige aard van de klachten kan een vicieuze cirkel ontstaan. Door de verminderde energie
7012 worden minder activiteiten ondernomen waardoor de energie verder afneemt. Daarbij kost het energie om te
7013 experimenteren met (het oppakken van) activiteiten. Tevens kan door de langdurige aard van de ziekte, de
7014 ziekte zelf een grote invloed hebben op de persoonlijke ontwikkeling van een patiënt.

7015

7016 Schildkliercarcinoompatiënten worden het gehele leven geconfronteerd met hun ziekte door de langdurige
7017 behandeling met schildklierhormonen/langdurige controle. Begrip voor het langdurige ziekteproces en de
7018 behandeling is bij relaties soms beperkt. De omgeving ziet vermoeidheid als een klacht waar iedereen wel
7019 eens last van heeft. Erkenning en aandacht voor de (langdurige) klachten die kunnen bestaan, is mogelijk
7020 beperkt binnen het gezondheidszorgsysteem. In Nederland wordt schildkliercarcinoom in 25 ziekenhuizen
7021 behandeld, waardoor de kennis en ervaring van de (langdurige) klachten bij individuele zorgverleners beperkt
7022 en (dus) niet optimaal is. Een jaarlijkse controle betreft slechts een momentopname, waardoor het volgen van
7023 klachten bemoeilijkt wordt.

7024 Conclusies over de optimale intensiteit en organisatie van nazorg zijn niet te trekken, omdat wetenschappelijk
7025 bewijs daarvoor ontbreekt. Hierdoor is er ruimte voor de voorkeur van de patiënt (shared decision making) op
7026 welke manier de nazorg ingevuld moet worden.

7027

7028 **Aanbevelingen**

7029 Er dient aandacht gegeven te worden aan de gevolgen van schildkliercarcinoom en de gevolgen van de
7030 behandeling op zowel korte als lange termijn. Zorgverleners dienen te beseffen dat de kwaliteit van leven niet
7031 direct gerelateerd is aan de ernst van de kankerprognose. Voor een beschrijving van de wijze waarop deze
7032 zorg dient te worden verleend, wordt verwezen naar het hoofdstuk 'Gevolgen na de behandeling en aanpak
7033 1e jaar'.

7034

7035 **Referenties**

7036

7037 Almeida, J. P., Vartanian, J. G., & Kowalski, L. P. (2009). Clinical predictors of quality of life in patients with
7038 initial differentiated thyroid cancers. Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery, 135(4), 342-346.

7039

7040 Botella-Carretero, J. I., Galan, J. M., Caballero, C., Sancho, J., & Escobar-Morreale, H. F. (2003). Quality of
7041 life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. Endocrine-Related Cancer,
7042 10(4), 601-610.

7043

7044 Crevenna, R., Zetting, G., Keilani, M., Posch, M., Schmidinger, M., Pirich, C., et al. (2003). Quality of life in
7045 patients with non-metastatic differentiated thyroid cancer under thyroxine supplementation therapy.
7046 Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer,
7047 11(9), 597-603.

7048

7049 Dagan, T., Bedrin, L., Horowitz, Z., Chaushu, G., Wolf, M., Kronenberg, J., et al. (2004). Quality of life of well-
7050 differentiated thyroid carcinoma patients. The Journal of Laryngology and Otology, 118(7), 537-542.

7051
7052 Eustatia-Rutten, C. F., Corssmit, E. P., Pereira, A. M., Frolich, M., Bax, J. J., Romijn, J. A., et al. (2006).
7053 Quality of life in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism,
7054 a randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology*, 64(3), 284-291.
7055
7056 Giusti, M., Sibilla, F., Cappi, C., Dellepiane, M., Tombesi, F., Ceresola, E., et al. (2005). A case-controlled
7057 study on the quality of life in a cohort of patients with history of differentiated thyroid carcinoma. *Journal of*
7058 *Endocrinological Investigation*, 28(7), 599-608.
7059
7060 Hoftijzer, H. C., Heemstra, K. A., Corssmit, E. P., van der Klaauw, A. A., Romijn, J. A., & Smit, J. W. (2008).
7061 Quality of life in cured patients with differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and*
7062 *Metabolism*, 93(1), 200-203.
7063
7064 Huang, S. M., Lee, C. H., Chien, L. Y., Liu, H. E., & Tai, C. J. (2004). Postoperative quality of life among
7065 patients with thyroid cancer. *Journal of Advanced Nursing*, 47(5), 492-499.
7066
7067 Husson, O., Haak, H. R., Oranje, W. A., Mols, F., Reemst, P. H., & van de Poll-Franse, L. V. (2011). Health-
7068 related quality of life among thyroid cancer survivors: A systematic review. *Clinical Endocrinology*, 75(4), 544-
7069 554.
7070
7071 Karapanou, O., Papadopoulou, A., Vlassopoulou, B., Vassilopoulos, C., Pappa, E., Tsagarakis, S., et al.
7072 (2012). Health status of greek thyroid cancer patients after radioiodine administration compared to a
7073 demographically matched general population sample. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 15(2), 98-102.
7074
7075 Ladenson, P. W. (2002). Recombinant thyrotropin for detection of recurrent thyroid cancer. *Transactions of*
7076 *the American Clinical and Climatological Association*, 113, 21-30.
7077
7078 Ladenson, P. W., Braverman, L. E., Mazzaferri, E. L., Brucker-Davis, F., Cooper, D. S., Garber, J. R., et al.
7079 (1997). Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone
7080 for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *The New England Journal of Medicine*,
7081 337(13), 888-896.
7082
7083 Lee, J., Yun, M. J., Nam, K. H., Chung, W. Y., Soh, E. Y., & Park, C. S. (2010). Quality of life and
7084 effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-
7085 stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid
7086 carcinoma. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*, 20(2), 173-179.
7087
7088 Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and
7089 thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1674-85.
7090
7091 Malterling, R. R., Andersson, R. E., Falkmer, S., Falkmer, U., Nilehn, E., & Jarhult, J. (2010). Differentiated
7092 thyroid cancer in a swedish county--long-term results and quality of life. *Acta Oncologica (Stockholm,*
7093 *Sweden)*, 49(4), 454-459.
7094
7095 Pacini, F., Ladenson, P. W., Schlumberger, M., Driedger, A., Luster, M., Kloos, R. T., et al. (2006).
7096 Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in
7097 differentiated thyroid carcinoma: Results of an international, randomized, controlled study. *The Journal of*
7098 *Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(3), 926-932.
7099
7100 Pelttari, H., Sintonen, H., Schalin-Jantti, C., & Valimaki, M. J. (2009). Health-related quality of life in long-term
7101 follow-up of patients with cured TNM stage I or II differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*,
7102 70(3), 493-497.
7103
7104 Roberts, K. J., Lepore, S. J., & Urken, M. L. (2008). Quality of life after thyroid cancer: An assessment of
7105 patient needs and preferences for information and support. *Journal of Cancer Education : The Official Journal*
7106 *of the American Association for Cancer Education*, 23(3), 186-191.
7107
7108 Schroeder, P. R., Haugen, B. R., Pacini, F., Reiners, C., Schlumberger, M., Sherman, S. I., et al. (2006). A
7109 comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing
7110 diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *The*
7111 *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(3), 878-884.
7112

- 7113 Schultz, P. N., Stava, C., & Vassilopoulou-Sellin, R. (2003). Health profiles and quality of life of 518 survivors
7114 of thyroid cancer. *Head & Neck*, 25(5), 349-356.
7115
- 7116 Shah, M. D., Witterick, I. J., Eski, S. J., Pinto, R., & Freeman, J. L. (2006). Quality of life in patiënts
7117 undergoing thyroid surgery. *The Journal of Otolaryngology*, 35(4), 209-215.
7118
- 7119 Singer, S., Lincke, T., Gamper, E., Bhaskaran, K., Schreiber, S., Hinz, A., et al. (2012). Quality of life in
7120 patiënts with thyroid cancer compared with the general population. *Thyroid : Official Journal of the American
7121 Thyroid Association*, 22(2), 117-124.
7122
- 7123 Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine
7124 ablation in patiënts with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1663-73.
7125
- 7126 Study protocol for the world health organization project to develop a quality of life assessment instrument
7127 (WHOQOL).(1993). *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment,
7128 Care and Rehabilitation*, 2(2), 153-159.
7129
- 7130 Sywak, M., Pasiëka, J. L., McFadden, S., Gelfand, G., Terrell, J., & Dort, J. (2003). Functional results and
7131 quality of life after tracheal resection for locally invasive thyroid cancer. *American Journal of Surgery*, 185(5),
7132 462-467.
7133
- 7134 Tagay, S., Herpertz, S., Langkafel, M., Erim, Y., Freudenberg, L., Schopper, N., et al. (2005). Health-related
7135 quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patiënts under short-term hypothyroidism and TSH-
7136 suppressive levothyroxine treatment. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine
7137 Societies*, 153(6), 755-763.
7138
- 7139 Taieb, D., Sebag, F., Cherenko, M., Baumstarck-Barrau, K., Fortanier, C., Farman-Ara, B., et al. (2009).
7140 Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patiënts undergoing radioiodine remnant
7141 ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): A randomized controlled study. *Clinical Endocrinology*,
7142 71(1), 115-123.
7143
- 7144 Tan, L. G., Nan, L., Thumboo, J., Sundram, F., & Tan, L. K. (2007). Health-related quality of life in thyroid
7145 cancer survivors. *The Laryngoscope*, 117(3), 507-510.
7146
- 7147 Yoo, J., Cosby, R., & Driedger, A. (2009). Preparation with recombinant humanized thyroid-stimulating
7148 hormone before radioiodine ablation after thyroidectomy: A systematic review. *Current Oncology (Toronto,
7149 Ont.)*, 16(5), 23-31.
7150

7151 9.4 Gevolgen na de behandeling en aanpak 1^e jaar

7152 Deze paragraaf is een selectie van het hoofdstuk 'Gevolgen en aanpak eerste jaar' van de richtlijn *Herstel na*
7153 *kanker*. Deze selectie is specifiek gemaakt voor het schildkliercarcinoom. Voor een volledig overzicht van de
7154 literatuurbespreking, conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen is de [richtlijn Herstel na kanker](#)
7155 (IKNL, 2011) te raadplegen.
7156

7157 Inleiding

7158 Ziekte en behandeling hebben grote gevolgen

7159 De Gezondheidsraad [2007] concludeert dat veel patiënten na een, in opzet, curatieve behandeling voor
7160 kanker met klachten kampen. Deze klachten kunnen beperkt dan wel uitgebreid zijn, zowel van lichamelijke
7161 als psychische aard zijn, en vroeg dan wel later optreden. Het gaat hierbij veelal om lichamelijke gevolgen die
7162 duidelijk verbonden zijn aan de specifieke aard van de kanker en van de behandeling, psychosociale
7163 problemen en algemene klachten.

7164 Algemene problemen kunnen betrekking hebben op het gebied van relaties met partner en gezin, sociale
7165 contacten, problemen met maatschappelijke participatie, arbeidsparticipatie en financiële problemen.

7166 Schildkliercarcinoompatiënten hebben de ervaring dat zorgverleners er teveel vanuit gaan dat hun kwaliteit
7167 van leven op lange termijn vergelijkbaar is met de gezonde populatie.

7168 In de paragraaf Vroege en/of late gevolgen van deze richtlijn is de volgende aanbeveling opgenomen:

7169 Er dient aandacht gegeven te worden aan de gevolgen van schildkliercarcinoom en de gevolgen van de
7170 behandeling op zowel korte als lange termijn. Zorgverleners dienen te beseffen dat de kwaliteit van leven niet
7171 direct gerelateerd is aan de ernst van de kankerprognose.
7172

7173 Signalering
7174 Nazorg begint met het systematisch signaleren van klachten. Een basisset van klachtensignalering dient bij
7175 elke patiënt standaard toegepast te worden [Roerink, 2013]. In de [richtlijn Detecteren van behoefte aan](#)
7176 [psychosociale zorg](#) [IKNL, 2010] wordt een signaleringsinstrument (de Lastmeter) aanbevolen.
7177 Bij schildkliercarcinoom kan tevens worden gedacht aan symptoomregistratie. Hierbij dient te worden gelet op
7178 symptomen van: opnieuw optredende of blijvende heesheid, slikklachten en/of gewichtsverlies, vermoeidheid,
7179 traagheid of gejaagdheid. Signalerings- en diagnostische instrumenten kunnen worden ingezet voor
7180 specifieke klachten, zoals de Lastmeter, een score om de voedingstoestand te meten (Must score) en het
7181 gebruik van een nazorgplan (zie bijlage). Tevens wordt verwezen naar de [richtlijn Oncologische revalidatie](#)
7182 [IKNL, 2011].
7183
7184 Zelfmanagement
7185 Veel nazorg is zelfzorg door de patiënt. Zorgprofessionals hebben de belangrijke taak de patiënt te
7186 ondersteunen in deze zelfzorg, het zogenaamde zelfmanagement. Informatie over diagnose en behandeling
7187 blijkt meestal goed voorhanden, maar informatie betreffende psychosociale gevolgen, gevolgen op langere
7188 termijn, leefstijl en financiële consequenties is vaak gebrekkig. Zorgverleners kunnen de besluitvorming van
7189 patiënten ondersteunen door het gebruik van nazorgplannen (zie bijlage voorbeeld nazorgplan
7190 schildkliercarcinoom) en verwijzingen naar betrouwbare bronnen voor informatie (bijvoorbeeld
7191 patiëntenfolders [Hoffman, 2006]. Bij de patiëntenvereniging (SON) kan men terecht voor informatie,
7192 lotgenotencontact en belangenbehartiging.

7193 Omdat vermoeidheid een veel voorkomende klacht is, is het belangrijk dat de patiënt weet waar hij of zij
7194 gerichte informatie over dit onderwerp kan vinden. Op de website www.kanker.nl kan men veel informatie
7195 vinden over vermoeidheid, zie ook folder Vermoeidheid na kanker (KWF).

7196 Leefstijladviezen en -interventies kunnen de kwaliteit van leven van patiënten bevorderen en kunnen mogelijk
7197 het risico op late gevolgen van kanker en op andere ziekten verlagen [Demark-Wahnefried, 2006].
7198

7199 Behandeling en begeleiding
7200 Naast de standaardbegeleiding, zoals voorlichting, steun en advies bij zelfzorg, zijn verschillende
7201 behandelingen voor specifieke lichamelijke, psychische en sociale gevolgen van kanker effectief gebleken.

7202 Vermoeidheid wordt door patiënten met schildkliercarcinoom veelvuldig ervaren. Naast de
7203 standaardbegeleiding is het belangrijk om hier aandacht aan te schenken en zo nodig door te verwijzen voor
7204 behandeling. Op de website www.kanker.nl is een lijst te vinden van behandelingsmogelijkheden en
7205 revalidatieprogramma's.

7206 Naast behandeling van specifieke klachten zijn psychologische behandeling, oncologische revalidatie en
7207 bijvoorbeeld behandeling door gespecialiseerde fysiotherapeuten voor operaties in het hoofd-halsgebied, in te
7208 zetten bij klachten en ter verbetering van de kwaliteit van leven.
7209 In de [richtlijn Oncologische revalidatie](#) (IKNL, 2011) zijn beslisbomen opgenomen voor de verwijzing en
7210 revalidatie bij specifieke klachten.
7211

7212 Een lijst van inloophuizen is te vinden onder www.ipso.nl.
7213 Voor re-integratie zie Blauwdruk Kanker en Werk (NVAB 2009). Ook NFK arbeidsparticipatie en
7214 www.kankerenwerk.nl geven veel informatie.
7215

7216 De website www.toekomstnakanker.nl biedt een overzicht van het aanbod van hulpverleners in de fase van
7217 nazorg na de behandeling.
7218 Patiënten worden op de hoogte gebracht van aanbieders van Psychosociale zorg in de buurt, door vrijwillige
7219 (in inloophuizen) en geschoolde aanbieders. De blauwdruk Kanker en Werk (NVAB, 2009) geeft
7220 aanbevelingen voor arbeidsre-integratie.
7221

7222 Individueel nazorgplan
7223 Het advies van de Gezondheidsraad is om na afloop van de kankerbehandeling voor elke patiënt een
7224 nazorgplan te maken, dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen. Het
7225 nazorgplan bevat op zijn minst informatie over lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en
7226 behandeling, over de wenselijkheid en inrichting van de nazorg, het moment van heroverweging en over
7227 blijvende aandachtspunten. Het individuele nazorgplan kan tumor specifiek gemaakt voor
7228 schildkliercarcinoom en is zodanig opgenomen in bijlage.
7229 Een herziening van het nazorgplan is nodig indien nieuwe gegevens bekend zijn over de (late) gevolgen van
7230 kanker en als zich nieuwe zorgvragen voordoen. Bijvoorbeeld het moment van heroverweging van de nazorg,
7231 een jaar na afronding van de primaire behandeling. Als vervolgens de nazorg wordt afgesloten, wordt

7232 aanvullende informatie in het nazorgplan opgenomen: mogelijk specifieke late gevolgen van de behandeling,
7233 signalen die aanleiding moeten zijn om een arts te raadplegen en de afspraken over de coördinatie en
7234 taakverdeling tussen hulpverleners.

7235 Psychosociale zorg

7236 De patiënt mag van de behandelaar verwachten, dat deze signalerend informeert naar het psychosociaal
7237 welbevinden van de patiënt.

- 7238 • De patiënt wordt duidelijk gemaakt dat, indien de patiënt dat wenst, hij/ zij gebruik kan maken van een
7239 deskundige hulpverlener op psychosociaal gebied en zelf daartoe het initiatief kan nemen.
- 7240 • Indien er zich naar de mening van de behandelaar psychosociale problemen of sterke vermoedens
7241 daarvan voordoen en psychosociale interventie noodzakelijk lijkt, wordt dat aan de patiënt voorgelegd.
- 7242 • De patiënt wordt geïnformeerd dat verwijzing alleen met instemming van de patiënt zelf gebeurt.

7243

7244 **Overige overwegingen**

7245 Indien binnen instellingen andere vroeg-signaleringslijsten dan de Lastmeter gebruikt worden, kan goed
7246 lopende screening hiermee voortgezet worden.

7247

7248 **Aanbevelingen**

7249 Vroege gevolgen vragen aanpak

7250 De vroege gevolgen van kanker (zowel fysiek als psychosociaal) vergen een systematische aanpak. Deze
7251 bestaat uit:

- 7252 • regelmatig signaleren van de vroege gevolgen van kanker met behulp van (gevalideerde)
7253 signaleringsinstrumenten, startend vanaf diagnose,
- 7254 • informeren van de patiënt over de mogelijke klachten en behandelingen via zelfmanagement en
7255 professionele zorg,
- 7256 • behandelen van de vroege gevolgen en verwijzen op indicatie.

7257

7258 Nazorginterventies

7259

- 7260 • Met name in de eerste twee jaren moet er aandacht zijn voor psychosociale begeleiding.
- 7261 • Werkhervatting dienst bespreekbaar te worden gemaakt en te worden gestimuleerd.
- 7262 • De behandelaar dient op de hoogte te zijn van verwijsmogelijkheden voor psycho-oncologische zorg,
7263 sociale steungroepen/lotgenotencontact en revalidatieprogramma's.
- 7264 • Patiënten die hiervan gebruik willen maken dienen hierover te worden geïnformeerd.
- 7265 • De duur van de nazorg dient in overleg tussen behandelaar en patiënt te worden bepaald.
- 7266 • Er dient te worden afgesproken wie de contactpersoon blijft en dit dient ook aan de huisarts te worden
7267 doorgegeven.

7268

7269 Heroverweging na één jaar en informatie over late gevolgen

- 7270 • Patiënten met schildklierkarcinoom blijven na de primaire behandeling onder controle van de specialist.
7271 Verken één jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de resterende gevolgen van (de
7272 behandeling van) kanker en de behoefte aan nazorg hierbij. Zo nodig kan dit leiden tot een deelscenario
7273 voor nazorg of tot verwijzing.
- 7274 • Blijf na de primaire behandeling de patiënt goede voorlichting en instructie geven over de mogelijke late
7275 gevolgen en hoe daarmee om te gaan. Informeer de patiënt bij welke zorgverlener hij bij het optreden van
7276 klachten terecht kan en neem dit eventueel op in het nazorgplan.
- 7277 • Zorg voor overdracht naar de huisarts van de primaire behandeling, om de patiënt thuis te volgen en te
7278 begeleiden in de eerste lijn.

7279

7280 Individueel nazorgplan

- 7281 • Geadviseerd wordt om voor elke patiënt een individueel nazorgplan te maken dat is afgestemd op zijn
7282 restklachten en behoeften.
- 7283 • Het nazorgplan kan worden ingezet, tenminste op de volgende momenten: na een klinische opname in
7284 het ziekenhuis, bij de afronding van de primaire kankerbehandeling, bij de controles die worden
7285 uitgevoerd, bij de heroverweging van de nazorg na afronding van de primaire behandeling, en indien
7286 wijzigingen optreden in de medisch en/of psychosociale situatie van de patiënt of andere momenten van
7287 heroverweging van de nazorg.

7288

7289 **Nieuwe referenties**

7290

- 7291 Banach R, Bartes B, Farnell K, et al. Psychosocial/Informational Support Needs, Treatment Side Effects, and
7292 International Differences in Care: Results of the Thyroid Cancer Alliance International Patient/Survivor Survey.
7293 Hormones, 2013, 12(3):428-438
7294
- 7295 Gattellari M, Butow PN, Tattersall MH. Sharing decisions in cancer care. Soc Sci Med 2001;52:1865-78.
7296
- 7297 Harrison JD, Young JM, Price MA, Butow PN, Solomon MJ. What are the unmet supportive care needs of
7298 people with cancer? A systematic review. Support Care Cancer 2009;17:111
7299
- 7300 Husson O, Haak HR, Buffart LM, Nieuwlaat WAMC, Oranje WA, Mols F, Kuijpers J, Coebergh JW, van de
7301 Poll-Franse LV. Health-related quality of life and disease specific symptoms among (long-term) thyroid cancer
7302 survivors: a study from the population-based PROFILES registry. *Acta Oncologica*, 2012.
7303
- 7304 Husson O, Haak HR, Mols F, Nieuwenhuijzen GAP, Nieuwlaat WAMC, Reemst PHM, Huysmans DA,
7305 Toorians AW, van de Poll-Franse LV. Development of disease-specific health-related quality of life
7306 questionnaire (THY-QoL) for thyroid cancer survivors. *Acta Oncologica*, 2012.
7307
- 7308 Husson O, Nieuwlaat WA, Oranje WA, Haak HR, van de Poll-Franse LV, Mols F. Fatigue among (long-term)
7309 thyroid cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry in the south of the
7310 Netherlands. *Thyroid*, 2013.
7311
- 7312 Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK
7313 cancer centres. Br J Cancer 2001;84:48-51.
7314
- 7315 Meredith C, Symonds P, Webster L, et al. Information needs of cancer patients in west Scotland: cross
7316 sectional survey of patients' views. BMJ 1996;313:724-6.
7317
- 7318 Mulcare H, Schofield P, Kashima Y, et al. Adjustment to cancer and the information needs of people with lung
7319 cancer. Psychooncology 2011;20:488-96.
7320
- 7321 Müller-Engelmann M, Donner-Banzhoff N, Keller H, Rosinger L, Sauer C, Rehfeldt K, Krones T. When
7322 decisions should be shared: a study of social norms in medical decision making using a factorial survey
7323 approach. Med Decis Making. 2013 Jan;33(1):37-47.
7324
- 7325 Nicolaije KAH, Husson O, Ezendam NPM, Vos MC, Kruitwagen RFPM, Lybeert MLM, van de Poll-Franse LV.
7326 Endometrial cancer survivors are unsatisfied with received information about diagnosis, treatment and follow-
7327 up: a study from the population-based PROFILES registry. *Patient education and counseling*, 2012; 88(3):
7328 427-35.
7329
- 7330 Ong LJM, Hoos AM, Laarhoven FJ van, Molenaar S, Visser MRM. De arts als boodschapper. In: Haes JCde,
7331 Hoos AM, Everdingen JJ van (eds). *Communiceren met patiënten*. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999:49-62.
7332
- 7333 Roberts KJ, Lepore SJ, Urken ML. Quality of life after thyroid cancer: an assessment of patient needs and
7334 preferences for information and support. J Cancer Educ 2008;23:186-91.
7335
- 7336 Roerink SH, de Ridder M, Prins J, Huijbers A, de Wilt HJ, Marres H, Repping-Wuts H, Stikkelbroeck NM,
7337 Timmers HJ, Hermus AR, Netea-Maier RT. High level of distress in long-term survivors of thyroid
7338 carcinoma: Results of rapid screening using the distress thermometer *Acta Oncologica*, 2013; 52: 128–137
7339
- 7340 Rutten LJ, Arora NK, Bakos AD, Aziz N, Rowland J. Information needs and sources of information among
7341 cancer patients: a systematic review of research (1980-2003). *Patient Educ Couns* 2005;57:250-61.
7342
- 7343 Sawka AM, Goldstein DP, Brierley JD, Tsang RW, Rotstein L, Ezzat S, Straus S, George SR, Abbey S, Rodin
7344 G, O'Brien MA, Gafni A, Thabane L, Goguen J, Naeem A, Magalhaes L. The Impact of Thyroid Cancer and
7345 Post-Surgical Radioactive Iodine Treatment on the Lives of Thyroid Cancer Survivors: A Qualitative Study
7346 PLoS One 2009; 4(1):e4191.
7347
- 7348 Van de Poll-Franse LV, van Eenbergen MC. Internet use by cancer survivors: current use and future wishes.
7349 *Support Care in Cancer*, 2008; 16(10):1189-95
7350
- 7351 Wittmann E, Beaton C, Lewis WG, et al. Comparison of patients' needs and doctors' perceptions of
7352 information requirements related to a diagnosis of oesophageal or gastric cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*
7353 2011;20:187-95.

7354 **10. TNM CLASSIFICATIE EN en pTNM (UICC 2010)**

7355 Uitgangsvraag: welke tumorstadiumindeling voor schildkliercarcinoom wordt in Nederland geadviseerd om te
7356 gebruiken?

7357
7358 In deze richtlijn is de zevende editie van de TNM-classificatie weergegeven [Sobin 2009]. Deze is in essentie
7359 ongewijzigd ten opzichte van de zesde editie [Sobin 2002]. Een kleine toevoeging is de aanvullende
7360 onderverdeling in de T1-categorie (zie tabel voor T1a en T1b). Voor de medullaire carcinomen (die buiten het
7361 bestek van deze richtlijn vallen) is er een kleine verschuiving in Stadium I, II en III. Zie de separate
7362 classificatie in de gegeven tabel. De pT- en pN-categorieën corresponderen met de gegeven T- en N-
7363 categorieën. Bij een vergelijking van verschillende predictieve stadiëringsystemen voor de goed
7364 gedifferentieerde (papillair en folliculair) schildkliercarcinomen is de TNM-classificatie een zeer betrouwbaar
7365 systeem [Lang 2007, Lang 2007 (2), Verburg, 2010, Wong, 2013]. Deze vergelijking is weliswaar gedaan op
7366 basis van de zesde TNM-editie, maar gezien de vrijwel ongewijzigde status in de zevende editie nog
7367 vergelijkbaar.

7368
7369 **Thyroid Gland (ICD-O C73)**

7370 **T-Primary Tumour**

TX Primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

Tumour 2 cm or less in greatest dimension, limited to the thyroid

T1

T1a Tumour 1 cm or less in greatest diameter, limited to the thyroid

T1b Tumour more than 1 cm but no more than 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid

T2

Tumour more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension, limited to the thyroid

T3

Tumour more than 4 cm in greatest dimension, limited to the thyroid or any tumour with minimal extrathyroid extension (e.g. extension to sternothyroid muscle or perithyroid soft tissues)

T4a

Tumour extends beyond the thyroid capsule and invades any of the following: subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, oesophagus, recurrent laryngeal nerve

T4b

Tumour invades prevertebral fascia, mediastinal vessels, or encases carotid artery

All anaplastic carcinomas are considered T4 tumours

T4a*

(anaplastic carcinoma only) Tumour (any size), limited to the thyroid

T4b*

(anaplastic carcinoma only) Tumour (any size), extends beyond the thyroid capsules

Notes: Multifocal tumours of all histological types should be designated (m) (the largest determines the classification), e.g., T2 (m).

7371

7372 **N-Regional Lymph Nodes**

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

N1a Metastasis in Level VI (pretracheal and paratracheal, including prelaryngeal and Delphian lymph nodes)

N1b Metastasis in other unilateral, bilateral or contralateral cervical or upper/superior mediastinal lymph nodes.

7373

7374

7375 **M – Distant Metastasis**

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

7376

7377

pN0

7378 Histological examination of a selective neck dissection specimen will ordinarily include 6 or more lymph
7379 nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0.

7380

7381 **Histopathological Types**

7382

7383 The four major histopathologic types are:

- 7384 • Papillary carcinoma (including those with follicular foci)
- 7385 • Follicular carcinoma (including so-called Hürthle cell carcinoma)
- 7386 • Medullary carcinoma
- 7387 • Anaplastic/undifferentiated carcinoma

7388

7389 **Stage Grouping**

7390 Separate stage groupings are recommended for papillary and follicular (differentiated), medullary and anaplastic (undifferentiated) carcinomas:

7391

7392 Papillary or Follicular under 45 years

7393

Stage I	Any T	Any N	M0
Stage II	Any T	Any N	M1

7395

7396 Papillary or Follicular 45 years and older

7397

Stage I	T1a T1b	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Stage IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Stage IVB	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

7398

7399 Medullary

7400

Stage I	T1a T1b	N0	M0
Stage II	T2, T3	N0	M0
Stage III	T1, T2, T3	N1a	M0
Stage IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	Any N	M0
Stage IVB	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

7401

7402 Anaplastic/Undifferentiated (all cases are stage IV)

7403

Stage IVA	T4a	Any N	M0
Stage IVB	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

7404

7405 **Literatuur**

7406

7407 Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. Ann Surg. 2007;245:366-78.

7408

7409 Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for follicular thyroid carcinoma: application to 171 consecutive patients treated in a tertiary referral centre. Endocr Relat Cancer. 2007;14:29-42.

7410

7411 Sobin L, Hand Wittekind CH (Ed) UICC TNM Classification of Malignant Tumours. Sixth edition. Wiley Liss, New York 2002.

7412

7413 Sobin L, Gospodarowicz M, Hand Wittekind CH (Ed) UICC TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh edition 2010 Blackwell Publishing Ltd

7414

7415 Verburg FA, Mäder U, Kruitwagen CL, Luster M, Reiners C. A comparison of prognostic classification systems for differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol 2010;72:830-838.

7416

7417

7422 Wong R, Bresee C, Braunstein G. Comparison with published systems of a new staging system for papillary
7423 and follicular thyroid carcinomas. *Thyroid* 2013; 23: 566-574.

CONCEPT

7424 **Bijlage 1 Diagnostiek**

7425
7426 **Echografie bij een palpabele zwelling (mogelijk) uitgaand van de schildklier**
7427

7428 *Inleiding*

7429 Met echografie kan worden nagegaan of een zwelling in de hals uitgaat van de schildklier dan wel veroorzaakt
7430 wordt door lymfadenopathie, een lipoom, een mediale of laterale halscyete, een bijschildklieradenoom of
7431 andere afwijking.

7432 In geval van een palpabele schildkliernodus bedraagt de kans op maligniteit 1-3%.

7433 Bij echografisch onderzoek zijn er morfologische criteria die wijzen in de richting van een maligne dan wel een
7434 benigne nodus. Tevens kan aan of afwezigheid van pathologische halslymfeklieren worden vastgesteld.

7435 In de recente literatuur zijn er tenminste vier studies gepubliceerd waarin morfologische echografische criteria
7436 prospectief gecorreleerd zijn met histologische bevindingen verkregen bij operatie ^{465 466 467} dan wel
7437 histologische bevindingen of de combinatie cytologie/follow-up. ⁴⁶⁸

7438 Daarnaast zijn er enkele, in het algemeen wat oudere, studies waarin de morfologische echografische criteria
7439 retrospectief gecorreleerd zijn met histologische bevindingen. Door prof. J. Kievit is een meta-analyse verricht
7440 naar het onderscheidend vermogen van echografie zoals gepubliceerd in de literatuur.

7441
7442 Echografische bevindingen die relatief vaak voorkomen bij maligne nodi zijn (zie tabel):

- 7443 • Solide echoarme nodi. Verreweg de meeste maligne nodi (71-87%) zijn echoarm. De ruime meerderheid
- 7444 • (75-80%) van de echoarme nodi zijn echter benigne. Volgens de meta-analyse bleek de Odds Ratio (OR)
- 7445 • van echoarme nodi 8,8.
- 7446 • Irregulaire of onscherpe begrenzing. De OR van irregulair onscherp begrensde nodi bedraagt 5,2 -16,8⁴⁶⁷
- 7447 • Microcalcificaties. Het relatieve risico van een of meer nodi met calcificaties wordt gerapporteerd als 2,5
- 7448 • (95% CI 1,2-5,2). (1) De OR varieert tussen 3,7 en 4,9. ⁴⁶⁷
- 7449 • Voornamelijk intranodulair vasculair patroon. Positief voorspellende waarde 24-34%,(3;5) OR 8,3 -14,3. ⁴⁶⁷
- 7450 • Afwezige halo. Sensitiviteit 56%, specificiteit 80%. ⁴⁷⁰

7451
7452 Echografische kenmerken van een benigne laesie zijn:

- 7453 • Cysteuze laesies. In de studie van Solbiati et al waren alle cysten benigne. ⁴⁷¹
- 7454 • Solide echogene nodi. Deze zijn in 96%-98% van de gevallen benigne. ^{467 471}
- 7455 • Goede afgrensbaarheid. In 83% benigne. ⁴⁷¹
- 7456 • Aanwezige halo's. In 77% -93% benigne. ^{469 471}

7457
7458 Richtlijn: Schildkliercarcinoom (1.1)
7459 11/25/13 Schildkliercarcinoom (1.1) ¹³⁵

7460 In de onderstaande tabel worden de resultaten van een meta-analyse samengevat voor wat betreft de
7461 bruikbaarheid van verschillende echografische criteria om een onderscheid te maken tussen benigne en
7462 maligne schildkliernodi.

7463
7464 **Tabel (1;3-16)**

TECHNIQUE AND CRITERION	Art	N(ptn)	n(Ca)	p(Ca)	Accuracy for Ca-recognition					
					Se	Sp	LRpos	LRneg	OR	Acc
US										
Beste combinatie	8	1.897	553	0,29	75,61%	78,11%	3,0	0,294	10,1	72,5%
Echo-arm	9	1.841	542	0,29	76,73%	75,85%	2,7	0,313	8,8	71,8%
Hypervasculair	2	169	72	0,43	88,64%	51,54%	1,8	0,220	8,3	65,7%
Irregulair begrensd	3	1.048	214	0,20	69,75%	75,80%	2,5	0,486	5,2	74,7%
Microcalcificaties	8	1.855	361	0,19	37,95%	91,78%	3,1	0,720	4,3	77,8%

7465
7466 In de prospectieve studie van Koike et al. werd de diagnostische waarde van echografie vergeleken met
7467 cytologie verkregen met US-FNAC. Gebruik makend van de bovenbeschreven criteria waren de sensitiviteit,
7468 specificiteit, accuracy, PPV en NPV van echografie voor de detectie van een maligne nodus 82%, 91%, 86%,
7469 89% en 84%. In dezelfde studie was de sensitiviteit, specificiteit, accuracy, PPV en NPV van cytologie voor
7470 de detectie van een maligne nodus 84%, 87%, 85%, 92% en 85%. Er was in deze

7471 studie geen significant verschil tussen echografie en cytologie in het onderscheiden van benigne en
7472 maligne nodi.⁴⁶⁶
7473

Persoonsgegevens				
Naam patiënt:			Geboortedatum	
Adres:			Telefoon / e-mail	
Contactgegevens				
Naam hoofdbehandelaar:				
Naam eerste aanspreekpersoon:			Telefoon / e-mail	
Naam huisarts:				
Data opstellen Nazorgplannen				
Datum start Nazorgplan:				
Data Nazorgplannen in nazorgfase:				
Datum Nazorgplan bij heroverweging/beëindiging nazorg:				
Informatie kanker, behandeling, gevolgen				
Diagnostiek				
Datum	Diagnostisch onderzoek		Resultaat	
Diagnose			Datum definitieve PA	
Stagering				
Histologie				
Kankerbehandeling				
	Operatie	¹³¹ I behandeling	Controle scan	stysteemtherapie
Data				
Behandelaar				
Behandeling				
Familiehistorie kanker, erfelijkheid				
Complicaties kanker behandeling				
Soorten	n.recurrensletsel	Instelling schildklierhormoon	hypoparathyreoïdie	
Data				
Behandelaar	Chirurg, logopedie, kno arts	endocrinoloog	endocrinoloog	
Behandeling				
Mogelijke gevolgen kanker(behandeling)				
Algemeen	<u>Lichamelijk:</u> Vermoeidheid, conditieproblemen Stijfheid spieren <u>Psychisch:</u> Concentratieproblemen, Geheugenklachten Angst, depressie Woede, verdriet Eenzaamheid Twijfels, over prognose Problemen tgv nacontrole <u>Sociaal:</u> Relatieproblemen, partner, gezin Sociale contacten Woonsituatie Arbeidsparticipatie, werkhervatting Maatschappelijke participatie Financiële problemen			
Operatie	Stemveranderingen; heesheid Slikklachten Stijfheid van de hals Tijdelijke/blijvende hypoparathyreoïdie(hypocalcaemie)			

¹³¹ I behandeling	Smaakstoornissen Misselijkheidsklachten Pijnklachten in de speekselklierstreek Strakgevoel in de hals Verhoging					
Medicatie instelling	onrust/ gejaagd, traagheid, sombere gevoelens, gewichtsproblemen					
Andere						
Aanbevolen nazorgschema						
	datum	datum	datum	datum	datum	zorgverlener
Kankerdetectie: Follow up						
Lichamelijk onderzoek: Palpatie hals						
Laboratorium onderzoek Thyreoglobuline bepaling:						
Beeldvormend onderzoek Scan, echo, totale lichaam scintigrafie:						
Anders:						
Signalering gevolgen kanker: instrumenten						
Lastmeter > distress						
Visuele Analoge Schaal (VAS) > kankergelateerde vermoeidheid						
Center Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) > emotionele problemen						
Patiënt Specifieke Klachtenlijst (PSK) > fysieke problemen						
Zelfsignalering klachten en contactpersonen						
Bij de volgende signalen/klachten contact opnemen met:	zorgverlener		Telefoon			
Knobbel in halsstreek, toegenomen heesheid, slikklachten :	huisarts					
Onrust gevoel over bloedwaarden (onrust, gejaagd,)	endocrinoloog					
Onrustgevoel over terugkomen kanker:						
Bij late effecten van behandeling	zorgverlener		telefoon / e-mail			
Vermoeidheidsklachten, somberheid, stress, bij goede bloedwaarden	huisarts					
Overige gevolgen van kanker > fysiek, psychisch, sociaal:	zorgverlener		telefoon / e-mail			
Zie boven vermeld	huisarts					
	praktijkondersteuner					
Aanpak gevolgen van kanker						
Signalering Lastmeter > distress VAS > vermoeidheid	Datum		Conclusie			

CES-D > emotionele problemen PSK > fysieke problemen			
Advies, behandeling:			
Verwijzing: datum, zorgverlener, aanvullende diagnostiek, behandeling			
Monitoring, vervolg:			
Signaleringsinstrument Lastmeter > distress VAS > vermoeidheid CES-D > emotionele problemen PSK > fysieke problemen		Datum	Conclusie
Advies, behandeling:			
Verwijzing: datum, zorgverlener, aanvullende diagnostiek, behandeling			
Monitoring, vervolg:			
Ondersteuning zelfzorg			
Voorlichtingsmaterialen: Sociale kaart maken voor individuele patiënt Folders: Verder leven met kanker, Vermoeidheid na kanker, Als kanker meer is dan je aankunt, Kanker en hoe moet het nu met de kinderen, Voeding en kanker, Kanker en seksualiteit, Oncologische revalidatie. Inloophuis Websites: www.schildklierorganisaties.nl (SON); www.kanker.nl ; www.kankerwiehelpt.nl ; www.toekomstnakanker.nl , www.herstellenbalans.nl			
Advies zelfzorg diëtiëk maatschappelijk werk centra voor psychologische hulp contact lotgenotengroep; ervaringen van re-integratie lotgenoten			
Leefstijladvies en -interventie Bijv.: Nederlandse Norm gezond bewegen: www.30minutenbewegen.nl Gezonde voeding: www.voedingscentrum.nl www.nhg.artsennet.kenniscentrum.nl			
Aantekeningen patiënt			
datum			
Interdisciplinaire overdracht			
datum			
	Nazorg besproken in MDO		
	Overdracht naar huisarts		

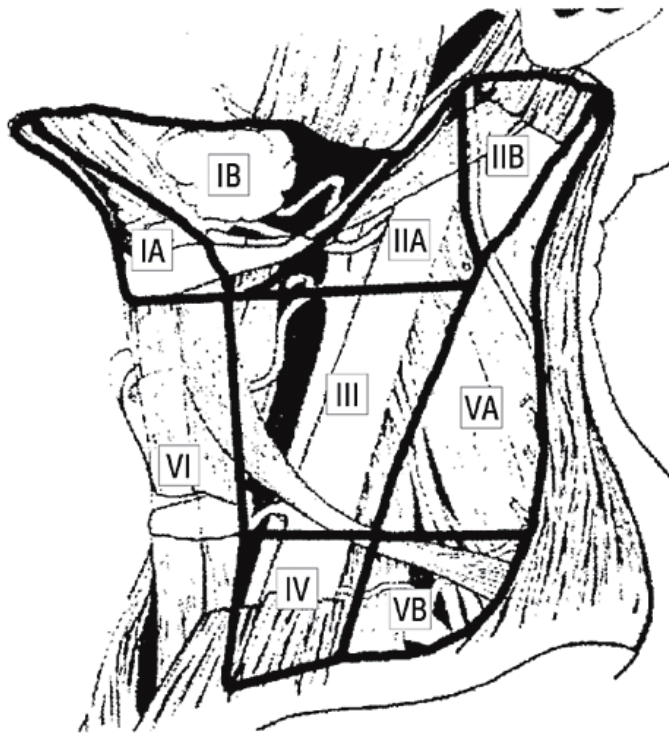
7475

7476 **Bijlage 3 Halslevels**7477 Referenties: [Gregoire 2003, Stack 2012] ^{137 139}

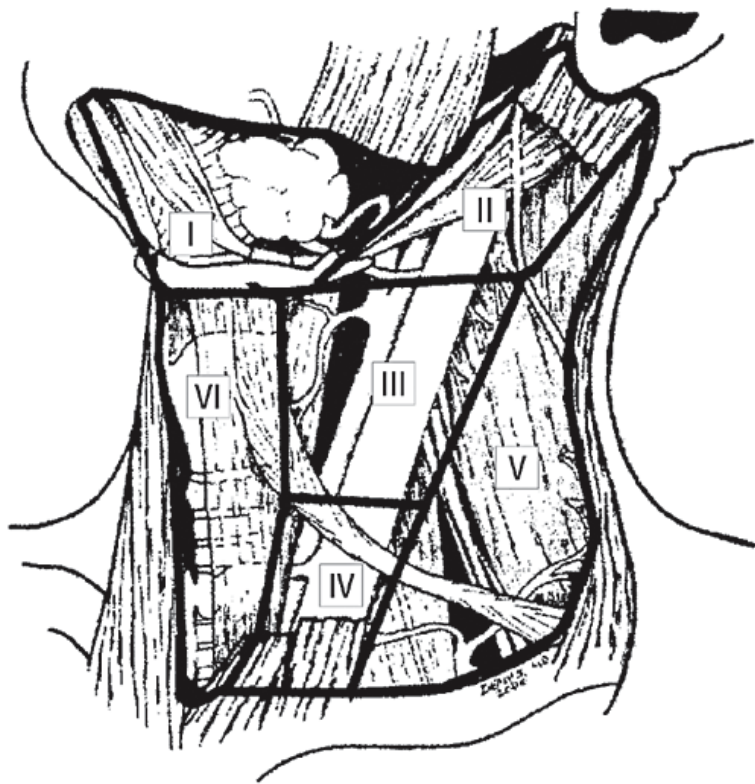
7478

IA (submentaal)	Lymfeklieren tussen de voorste buiken van de m. digastricus, het hyoid en oppervlakkig van de m. mylohyoideus
IB (submandibulair)	Lymfeklieren rond de glandula submandibularis en het horizontale deel van de mandibula. Begrensd naar posterieur door de m. stylohyoideus en lateraal van de voorste buik van de m. digastricus.
IIA (hoog Jugulair)	Lymfeklieren rond het bovenste deel van de v. jugularis interna tussen craniaal de schedelbasis en caudaal het hyoid. Naar voren toe is de begrenzing de m. stylohyoideus en de achtergrens is de n. accessorius.
IIB (musculaire driehoek)	De klieren hoog-jugulair achter/boven de n. accessorius (onder de m. sternocleidomastoideus)
III (midjugulair)	Lymfeklieren rond het middelste deel van de v. jugularis interna tussen craniaal de onderrand van het hyoid en caudaal de cricoid onderrand. Naar achter is deze regio begrensd door de achterrand van de m. sternocleidomastoideus. En de voorgrens is de laterale rand van de m. sternohyoideus.
IV (Laag Jugulair)	Lymfeklieren rond het caudale deel van de v. jugularis interna. De craniale begrenzing is de cricoid onderrand, de caudale is de clavicula. De voor- en achtergrens zijn hetzelfde als bij level III.
VA	Lymfeklieren in de achterste halsdriehoek, achter de achterrand van de m. sternocleidomastoideus en voor de voorrand van de m. trapezius, craniaal van het horizontale vlak door de onderrand van het cricoid (boven de N. Accessorius).
VB	Lymfeklieren in de achterste halsdriehoek, achter de achterrand van de m. sternocleidomastoideus en voor de voorrand van de m. trapezius, caudaal van het horizontale vlak door de onderrand van het cricoid en craniaal van de clavicula (onder de N. Accessorius).
VI	Pre- en paratracheale lymfeklieren en prelaryngeale lymfeklieren. Mediaal van de a. carotis en craniaal van de a. anonyma overkruising met de trachea.

7479



7480
7481



7482
7483
7484

Literatuur

- 7485 Gregoire V, Levendag P, Ang KK et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the
7486 node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. Radiother. Oncol.
7487 69(3), 227-236 (2003).
7488
7489 Stack BC, Jr., Ferris RL, Goldenberg D et al. American Thyroid Association consensus review and statement
7490 regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer.
7491 Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 22(5), 501-508 (2012).
7492
7493

7494 **Bijlage 4 Betrokken partijen**

7495 **Initiatief:** Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie in samenwerking met Integraal Kankercentrum
7496 Nederland

7497

7498 **Mandaterende verenigingen/organisaties:**

7499 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
7500 Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde
7501 Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie
7502 Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
7503 Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
7504 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
7505 Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties
7506 Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
7507 Nederlandse Vereniging voor Radiologie
7508 Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
7509 Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
7510 Schildklier Organisatie Nederland

7511

7512 **Financiering:**

7513 Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van Integraal Kankercentrum Nederland

7514

7515 **Bijlage 5 Werkgroepleden**

7516

7517 **Werkgroepleden 2014**

7518

7519 Voorzitter

7520 Mw. prof. dr. Thera Links, internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, gemandateerd
7521 namens de NIV

7522

7523 Procesbegeleider/contactpersoon

7524 Mw. Janina Schrier, MSc, adviseur richtlijnen IKNL

7525 j.schrier@iknl.nl / 06 53 67 94 21

7526 Drs. Jos de Groot, adviseur richtlijnen IKNL (tot mei 2013)

7527

7528 Leden

7529 • Prof. dr. M.W.M. van den Brekel (namens Nederlandse Vereniging KNO, Antoni van Leeuwenhoek)

7530 • Mw. M.A. Dagelet (namens NFK)

7531 • Dr. L.J.M. de Heide (namens NIV, Medisch Centrum Leeuwarden)

7532 • Dr. M.J.R. Janssen (namens NVNG, Radboudumc)

7533 • Mw. dr. H.W. Kapiteijn (namens NIV, Leids Universitair Medisch Centrum)

7534 • Prof. dr. J. Kievit (namens NVVH, Leids Universitair Medisch Centrum)

7535 • Dr. J.M.H. de Klerk (namens NVNG, Meander Medisch Centrum)

7536 • Dr. E.G.W.M. Lentjes (namens NVKC, Universitair Medisch Centrum Utrecht)

7537 • Prof. dr. A. van der Lugt (namens NVVR, Erasmus Medisch Centrum)

7538 • Mw. dr. F.H. van Nederveen (namens NVVP, Laboratorium voor Pathologie Dordrecht)

7539 • Mw. A. Ormeling (namens NFK)

7540 • Prof. dr. J.Th.M. Plukker (namens NVVH, Universitair Medisch Centrum Groningen)

7541 • Mw. J. van der Putten-Van Gils (namens V&VN, Leids Universitair Medisch Centrum)

7542 • Prof. dr. J.W.A. Smit (namens NIV, Radboudumc)

7543 • Dr. C.H.J. Terhaard (namens NVRO, Universitair Medisch Centrum Utrecht)

7544 • Dr. M.R. Vriens (namens NVVH, Universitair Medisch Centrum Utrecht)

7545 • Mw. dr. J.E. van der Wal (namens NVVP, Martini Ziekenhuis)

7546

7547 Ondersteuning

7548 Mw. T.T.M. (Thekla) Bluemink-Holkenborg, secretaresse IKNL

7549

7550 **Werkgroepleden 2007**

7551

7552 Kernredactie

7553

7554 • Mw. dr. T.P. Links, internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, voorzitter

7555 • Drs. L.J.M. de Heide, internist-endocrinoloog, Medisch Centrum Leeuwarden

7556 • Mw. M.S.C. van Heerden, secretaresse, namens Integraal Kankercentrum Noord- Nederland, Groningen

7557 • Mw. drs. E.W. Klokman, adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

7558 • Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, senior adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO,

7559 Utrecht

7560 • Mw. Drs. Y. van der Wel, hoofd medische zaken, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, Groningen

7561

7562 Werkgroep

7563

7564 • Dr. M.W.M. van den Brekel, KNO-arts, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam

7565 • Drs. W.I. de Bruin, nucleair geneeskundige, Medisch Spectrum Twente, Enschede

7566 • Prof.dr. A.P. Bruïne, patholoog, Academisch Ziekenhuis Maastricht

7567 • Dr. A.A.M. Franken, internist-endocrinoloog, Isala Klinieken, Zwolle

7568 • Prof.dr. J.F.Hamming, chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

7569 • Mw. dr. D.A.K.C.J.M. Huysmans, nucleair geneeskundige, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

7570 • Prof.dr. J. Kievit, chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

7571 • Dr. J.M.H. de Klerk, nucleair geneeskundige, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

- 7572 • P.F. Lakwijk, Schildklierstichting Nederland, Amersfoort
- 7573 • Dr. M. van Leeuwen, Radioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- 7574 • Dr. E.G.W.M. Lentjes, klinisch chemicus, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- 7575 • Prof.dr. P.C. Levendag, radiotherapeut, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- 7576 • Dr. W.I.B. Mastboom, chirurg, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- 7577 • Prof.dr. J. Morreau, patholoog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- 7578 • Dr. H. van Overhagen, radioloog, HagaZiekenhuis, Den Haag
- 7579 • Mw. drs. R. van Pel, patholoog, Nederlands Kankerinstituut, Amsterdam
- 7580 • Drs. H. van Pelt, medisch maatschappelijk werk, Medisch Centrum Leeuwarden
- 7581 • Drs. J. Puylaert, radioloog, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag
- 7582 • Drs. A.P.M. Schellekens, klinisch chemicus, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- 7583 • Mw. I. Siersema, verpleegkundige, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- 7584 • Prof.dr. J.W.A. Smit, internist-endocrinoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- 7585 • Dr. C.H.J. Terhaard, radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- 7586 • Mw. prof.dr. E.G.E. de Vries, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- 7587 • Drs. P. Wessels, Huisarts, Hilversum
- 7588 • Prof.dr. W.M. Wiersinga, internist-endocrinoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- 7589 • Dr. J.H.W. de Wilt, Chirurg, Erasmus MC, Rotterdam
- 7590

CONCEPT

7591 **Bijlage 6 Samenstelling werkgroep**

7592 Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in april 2012 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld,
7593 bestaande uit vertegenwoordigers van alle bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met een
7594 gedifferentieerd schildkliercarcinoom betrokken medische en paramedische disciplines,
7595 een vertegenwoordiger van de Schildklierstichting Nederland en medewerkers van Integraal Kankercentrum
7596 Nederland

7597 Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de
7598 werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en
7599 instanties, alsmede met een spreiding al dan niet in academische achtergrond. De werkgroepleden hebben
7600 onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

7601

7602 **Bijlage 7 Onafhankelijkheid werkgroepleden**

7603 Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen
7604 van de richtlijn. Een onafhankelijkheidsverklaring 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door
7605 belangenverstremming' zoals vastgesteld door onder meer de KNAW, KNMG, Gezondheidsraad, CBO, NHG
7606 en Orde van Medisch Specialisten is door de werkgroepleden bij aanvang en bij afronding van het traject
7607 ingevuld. De belangenverklaringen vindt u via de volgende twee linken:

7608 [belangenverklaringen deel 1](#)

7609 [belangenverklaringen deel 2](#)

7610

7611 **Bijlage 8 Knelpuntenanalyse**

7612

7613 De resultaten van de knelpuntenanalyse vindt u via [deze link](#).

7614

7615 **Bijlage 9 Uitgangsvragen**

7616 **Uitgangsvragen 2014**

7617

7618 • **Uitgangsvraag 1 (EB)**

7619 Wat is de rol van de echografie in de initiële diagnostiek van de schildklier nodus (kenmerken / grootte /
7620 cytologische punctie / follow-up en de eisen die gesteld moeten worden aan de beschrijving van de
7621 echografische kenmerken / echoapparatuur en echografist)?

7622

7623 Vraag beantwoord door De Heide, Kievit, Van der Lugt, Van der Wal/Van Nederveen

7624

7625 • **Uitgangsvraag 2 (EB)**

7626 Leidt een nieuwe strategie om patiënten, die na initiële behandeling (operatie en ¹³¹I ablatie) geen
7627 verdenking op locale tumor aanwezigheid hebben, te verdelen in een laag-risico groep en een niet-laag
7628 risico groep, gebaseerd op de combinatie basale Tg-bepaling onder TSH-suppressie en echografie van
7629 de hals t.o.v. de huidige indeling (conform de ATA-richtlijn 2009) tot een betere inschatting van de
7630 recidiefkans en daarmee een betere follow-up strategie voor de beide patiëntengroepen?

7631

7632 Vraag beantwoord door De Heide en Links, Janssen/De Klerk, Plukker, Van der Lugt, Lentjes (TG-
7633 bepaling)

7634

7635 • **Uitgangsvraag 3 (EB)**

7636 Bij welke karakteristieken op beeldvorming is FNAC nodig bij patiënten die een bij toeval ontdekte nodus
7637 hebben op 1) echografie 2) CT scan, 3) MRI, 4) FDG-PET (CT)?

7638

7639 Vraag beantwoord door Van der Lugt (nodus en echo), Janssen (FDG-PET), De Heide, Kievit, Van
7640 Nederveen

7641

7642 • **Uitgangsvraag 4 (EB)**

7643 Lage dosis versus hoge dosis ¹³¹I na thyreoïdectomie voor gedifferentieerd schildkliercarcinoom

7644

7645 Vraag beantwoord door Janssen, Smit, Vriens

7646

- 7647 • Uitgangsvraag 5 (EB)
 7648 Wat zijn de vroege en/of late gevolgen op de kwaliteit van leven voor patiënten met gedifferentieerd
 7649 schildkliercarcinoom als gevolg van de ziekte en/of behandeling door chirurgie, ablatie en
 7650 hormoontherapie?
 7651
 7652 Vraag beantwoord door Dagelet/Schrier, Ormeling, Van der Putten, Smit
 7653
 7654 • Uitgangsvraag 1 (CB)
 7655 Wat is de rol van de echografie in de initiële diagnostiek van de schildklier nodus (kenmerken / grootte /
 7656 cytologische punctie / follow-up en de eisen die gesteld moeten worden aan de beschrijving van de
 7657 echografische kenmerken / echoapparatuur en echografist)?
 7658
 7659 Vraag beantwoord door Van der Lugt, Scintigrafie Janssen/De Klerk, Echografie Kievit
 7660

Uitgangsvragen 2007

Diagnostiek

- 7664 1. Wat is de a-priori kans op schildkliercarcinoom / gedifferentieerd schildkliercarcinoom in de eerste lijn?
 7665 2. Wat is de definitie van een "nodus", is er een minimale maat voor diagnostiek?
 7666 3. Welke diagnostiek kan verricht worden door / via de huisarts en wanneer dient verwijzing plaats te vinden
 7667 en naar wie?
 7668 4. Welke plaats neemt FNA in bij de diagnostiek van schildklierafwijkingen? Hoe betrouwbaar is FNA/kan
 7669 FNA zijn?
 7670 5. Hoe kan de verwerking van cytologisch materiaal worden geoptimaliseerd en hoe dient de verslaglegging
 7671 van schildklier FNA te zijn?
 7672 6. Is er een indicatie voor FNA bij een multinodulair beeld? Zo ja, wat is de consequentie van een FNA
 7673 uitslag "folliculaire proliferatie" of "Hürthle cell proliferatie" bij een multinodulair beeld?
 7674 7. Wat is de indicatie voor echo, TSH bepaling (routine?), calcitoninebepaling en scintigrafie? En wat is de
 7675 toegevoegde waarde hiervan?
 7676 8. Is er een plaats voor scintigrafie in de besluitvorming tot een diagnostische hemithyreoidectomie bij een
 7677 folliculaire laesie?
 7678 9. Kan preoperatief ook groei buiten de schildklier worden vastgesteld? Welke patiënten zijn beter uit in een
 7679 centrum en hoe identificeer je die?
 7680 10. Welke zijn klachten of afwijkingen suggestief voor maligniteit en hoe worden deze meegewogen in de
 7681 besluitvorming tot een diagnostische hemithyreoidectomie of een totale thyreoïdectomie?
 7682 11. Hoe kan de beoordeling van histologisch materiaal worden geoptimaliseerd en gestandaardiseerd?
 7683 12. Hoe is het beleid bij een positieve familie anamnese voor papillair schildklier carcinoom bij een patient
 7684 met een nodus?
 7685 13. Wat zijn de diagnostische criteria voor "papillair carcinoom folliculaire variant" (PCFV)? Wat te doen bij
 7686 focaal papillaire kenmerken?
 7687 14. Wat zijn de diagnostische criteria voor "minimally invasive" folliculair carcinoom? en hoe dient daarbij het
 7688 klinisch beleid te zijn?
 7689 15. Dient de TNM classificatie standaard ingevoerd te worden bij de rapportage of alleen de ingrediënten
 7690 hiertoe?
 7691

Primaire chirurgie en ablatie

- 7693 1. Wat is de behandeling van lymfekliermetastasen?
 7694 2. Wat is een (on)gunstige uitgangspositie en welke classificatie moet hiervoor gehanteerd worden?
 7695 3. Wat is de plaats van halsklierdissectie indien preoperatief sprake is van een maligniteit?
 7696 4. Wat is de waarde van een SN procedure?
 7697 5. Wat is de plaats van externe radiotherapie (+/- chemotherapie) bij gedifferentieerde T4 tumoren en welke
 7698 dosis en doelvolumefractionering zou moeten worden toegepast?
 7699 6. Wat is de hoogte van de ablatie?
 7700 7. Wat is de plaats van het pre-ablatie scintigram ?
 7701 8. Is het zinvol peroperatieve vriescoupees te verrichten?
 7702 9. Wat is het beleid bij stembandstilstand postoperatief?
 7703 10. Is pre-postoperatieve controle van de stembanden zinvol?
 7704 11. Hoe wordt perioperatieve zorg vastgesteld en afgestemd met overige subwerkgroepen?
 7705 12. Zijn er specifieke maatregelen ten aanzien van kinderen nodig?
 7706 13. Zijn er specifieke maatregelen ten aanzien van zwangerschap nodig?
 7707

- 7708 Follow up (algemeen) 1
- 7709 1. Welke kwaliteitseisen worden gesteld aan thyreoglobuline bepaling?
- 7710 2. Welke strategie moet worden gevolgd bij aanwezigheid van Tg-antilichamen?
- 7711 3. Onder welke omstandigheden moet Tg worden afgenomen: on or off thyroxine, of na recombinant hTSH (rhTSH)?
- 7712
- 7713 4. Is er een grenswaarde aan te geven voor de Tg of de stijging ervan die moet leiden tot actie?
- 7714 5. Wat is de waarde van Tg-mRNA in de follow-up?
- 7715 6. Indicatie van rhTSH voor de I-scintigrafie?
- 7716 7. Welk radiopharmacon dient er gebruikt te worden, ^{123}I , of ^{131}I , in welke dosis en wanneer?
- 7717 8. Welke waarden van TSH en Tg zijn adequaat voor onthouden of geven van I-therapie bij negatieve scan?
- 7718
- 7719 9. Wat is de waarde van de echografie in de follow-up?
- 7720 10. Welke controle en welke diagnostiek is nodig na de initiële ablatie therapie?
- 7721 11. Is er altijd een reden voor het nogmaals onttrekken van schildklierhormoon en het doen van
- 7722 1. I-scintigrafie en dient dit dan na bv 3 of 6 mnd plaats te vinden? Moeten subgroepen worden
- 7723 onderscheiden in verband met risico's?
- 7724 12. Is er een streefwaarde voor de TSH, met name voor suppressietherapie, en hoe moet deze worden
- 7725 bepaald?
- 7726 13. Dient er een routine X-thorax te worden gemaakt?
- 7727 14. Is er ander localiserend onderzoek nodig en in welke volgorde? Tc-Sesta-MIBI, Thallium, Pet-scan?
- 7728 15. Wat zijn de consequenties voor follow-up met betrekking tot Tg suppressie therapie?
- 7729 16. Is er een modificatie van de richtlijn tijdens zwangerschap en bij kinderen?
- 7730 17. Hoe dient de substitutietherapie te zijn, voorafgaand aan I-scintigrafie?
- 7731 18. Is er een rol voor jodiumbeperkt dieet voorafgaand aan I-scintigrafie?
- 7732
- 7733 Follow up (recidief) 2
- 7734 1. Tweede therapie bij afstand jodium opnemende metastasen en/of inoperabel processen: standaard dosis
- 7735 of vooraf tracer/dosimetrie?
- 7736 2. Toe te dienen dosis afhankelijk van uptake en/of lokalisatie metastasen?
- 7737 3. Wat is de frequentie van ^{131}I therapie bij succes? Wat is de maximale cumulativedosis ^{131}I ?
- 7738 4. Hoe wordt succes bepaald? Hoe wordt succes gedefinieerd? daling van Tg?
- 7739 5. Plaats van rTSH bij ^{131}I therapie?
- 7740 6. Wat zijn de indicaties voor uitwendige radiotherapie?
- 7741 7. ^{131}I , externe radiotherapie of chirurgie bij lokale recidieven in de hals? Wat is de rol van probe guided
- 7742 surgery?
- 7743 8. Wat te doen bij een geïsoleerd recidief in de hals
- 7744 • zonder voorafgaande behandeling hals?
- 7745 • na voorafgegaan lokale therapie hals?
- 7746 • na al voorafgaande halsklierdissectie?
- 7747 9. Wat is de plaats van radiofrequente ablatie?
- 7748 10. Wat te doen bij negatief tracer onderzoek? Blinde dosis ^{131}I ? Tracer onderzoek nodig voorafgaande aan
- 7749 blinde therapeutische dosis?
- 7750 11. Wat te doen bij negatieve post-therapie scan en aantoonbaar Tg en positief beeldend ander onderzoek?
- 7751 12. Is er een indicatie voor chirurgie voor niet in de hals gelegen metastasen? Altijd bevestiging PA
- 7752 1. nodig voor verdere behandeling?
- 7753 13. Wat is de plaats van Lithium in de voorbereiding van de behandeling met ^{131}I ?
- 7754 14. Wat is de rol van bisfosfonaten bij skeletmetastasen?
- 7755 15. Embolisatie?
- 7756
- 7757 Organisatie van zorg
- 7758 Multidisciplinaire werkgroep schildkliercarcinoom?
- 7759 1. Heeft ieder ziekenhuis een multidisciplinaire werkgroep schildkliercarcinoom?
- 7760 2. Zo niet, in welk gremium worden de patiënten met schildkliercarcinoom besproken?
- 7761 3. Wat is de minimale vs optimale samenstelling van de werkgroep?
- 7762 4. Welke eisen stelt men aan de deelnemers van de werkgroep?
- 7763 5. Hoe vindt inbedding van de werkgroep plaats, zowel lokaal als regionaal?
- 7764 6. Is een landelijk PA-panel/registratie patiënten wenselijk/noodzakelijk?
- 7765
- 7766 Behandeling schildkliercarcinoom
- 7767 1. Is centralisatie van behandeling wenselijk of noodzakelijk en hoe wordt dit dan georganiseerd? Wat zijn
- 7768 de criteria voor behandelcentra en wie bepaalt dat?

- 7769 2. Welke eisen stelt men aan betrokken chirurg/internist/radioloog/patholoog/nucleair geneeskundige?
7770 3. Wanneer en hoe te verwijzen naar behandelcentra?
7771 4. Wat is de rol van de huisarts in het diagnostisch en behandeltraject?

7772

7773 Patiënteninformatie

- 7774 1. Op welk moment is de patiënt een schildkliercarcinoompatiënt?
7775 2. Welke eisen stelt dat aan de begeleiding van de patiënt?
7776 3. Wat betekent dit voor de behandeling en de samenstelling van de multidisciplinaire werkgroep?
7777 4. Aan welke eisen dient de patiënteninformatie te voldoen ?
7778 5. Welke eisen stelt dit aan de patiëntenorganisaties (van kankerpatiënten en van patiënten met
7779 schildkliercarcinoom)?

7780

7781

CONCEPT

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Het doel hiervan is om de richtlijn transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

Inleiding

In de inleiding van elk hoofdstuk wordt aangegeven op welke vragen het hoofdstuk een antwoord geeft.

Beschrijving van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen (daardoor de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Tabel 1: Diagnostische tests: indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische test;
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test, en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische test een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden)

Tabel 2: Interventiestudies (preventie of therapie): indeling van onderzoeksresultaten naarmate van bewijskracht

A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt - controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Tabel 3: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op
1	minimaal 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	minimaal 1 onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Deze indeling is vooral geschikt voor het beoordelen van de waarde van therapeutische interventies. De waarde van diagnostische en prognostische factoren kunnen niet door gerandomiseerd onderzoek

worden beoordeeld. Derhalve kan voor deze vaak zeer uitgebreid onderzochte factoren, hooguit een niveau 3 worden aangegeven.

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen.

Literatuur

Elk onderdeel wordt afgesloten met een alfabetische literatuurlijst van de in dat hoofdstuk aangehaalde referenties.

7783

CONCEPT

7784 **Bijlage 11 Literatuuronderzoek evidence based vragen**

7785
7786
7787
7788
7789
7790
7791
7792
7793
7794
7795
7796
7797
7798
7799
7800
7801
7802
7803
7804
7805
7806

Hieronder vindt u linken naar de evidence tabellen van de vijf evidence based behandelde uitgangsvragen:

- [Uitgangsvraag 1 \(EB\)](#)
Wat is de rol van de echografie in de initiële diagnostiek van de schildklier nodus (kenmerken / grootte / cytologische punctie / follow-up en de eisen die gesteld moeten worden aan de beschrijving van de echografische kenmerken / echoapparatuur en echografist)?
- [Uitgangsvraag 2 \(EB\)](#)
Leidt een nieuwe strategie om patiënten, die na initiële behandeling (operatie en ¹³¹I ablatie) geen verdenking op locale tumor aanwezigheid hebben, te verdelen in een laag-risico groep en een niet-laag risico groep, gebaseerd op de combinatie basale Tg-bepaling onder TSH-suppressie en echografie van de hals t.o.v. de huidige indeling (conform de ATA-richtlijn 2009) tot een betere inschatting van de recidiefkans en daarmee een betere follow-up strategie voor de beide patiëntengroepen?
- [Uitgangsvraag 3 \(EB\)](#)
Bij welke karakteristieken op beeldvorming is FNAC nodig bij patiënten die een bij toeval ontdekte nodus hebben op 1) echografie 2) CT scan, 3) MRI, 4) FDG-PET (CT)?
- [Uitgangsvraag 4 \(EB\)](#)
Lage dosis versus hoge dosis ¹³¹I na thyreoïdectomie voor gedifferentieerd schildklier carcinoom
- [Uitgangsvraag 5 \(EB\)](#)
Wat zijn de vroege en/of late gevolgen op de kwaliteit van leven voor patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom als gevolg van de ziekte en/of behandeling door chirurgie, ablatie en hormoontherapie?

7807 **Bijlage 12 Juridische betekenis van de richtlijnen**

7808 De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een
7809 individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het
7810 wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.
7811 Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De
7812 toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de
7813 behandelende arts.

7814
7815 **Bijlage 13 Actualisatie**

7816 De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op vijf jaar. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt
7817 vanuit IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. Zo nodig kan
7818 de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Uiterlijk in 2019 zal een nieuwe multidisciplinaire
7819 werkgroep worden geïnstalleerd om de richtlijn te reviseren.
7820

7821 **Bijlage 14 Houderchap richtlijn**

7822 De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid
7823 tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn
7824 autoriseren.
7825 Het Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.
7826
7827

CONCEPT

7828 **Bijlage 15 Verklarende woordenlijst**

7829		
7830	DTC	Gedifferentieerd schildklier carcinoom (Differentiated thyroid cancer)
7831	ESR	european standardized rate
7832	PPV	positieve voorspellende waarde (positive predictive value)
7833	NPV	negatieve voorspellende waarde (negative predictive value)
7834	RAI	radioactief jodiumbehandeling (RadioActive Iodine)
7835	RT	Radiotherapie
7836	Tg	Thyreoglobuline
7837	TgAb	anti-Thyreoglobuline antistoffen
7838	TgOFF-bepaling	Tg-bepaling nadat tevoren de schildklierhormoonsubstitutie tijdelijk is gestaakt
7839	TgON-bepaling	Tg-bepaling tijdens schildklierhormoonsubstitutie
7840	WBS	whole body scan
7841		
7842		

CONCEPT

7843 **Bijlage 16 Referenties uit richtlijn Schildkliercarcinoom 2007**

- 7844
7845 1 - Hay ID
7846 Hay ID, Klee GG. Thyroid cancer diagnosis and management. [Clin Lab Med 1993 Sep+ADs-13\(3\):725-34.](#)
7847
- 7848 2 - Visser O
7849 Visser O, Bruijnen J. Incidence of cancer in the Netherlands 1998 : tenth report of the Netherlands cancer
7850 registry. [Vereniging van Integrale Kankercentra+ADs- 2002.](#)
7851
- 7852 3 - Eng C
7853 Eng C. Familial papillary thyroid cancer--many syndromes, too many genes? [J Clin Endocrinol Metab 2000](#)
7854 [May+ADs-85\(5\):1755-7.](#)
7855
- 7856 4 - Musholt TJ
7857 Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J. Familial papillary thyroid carcinoma:
7858 genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. [World J Surg 2000](#)
7859 [Nov+ADs-24\(11\):1409-17.](#)
7860
- 7861 5 - Ng SB
7862 Ng SB, Sittampalam K, Goh YH, Eu KW. Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: the sporadic
7863 counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma. A case report with clinical and
7864 molecular genetic correlation. [Pathology 2003 Feb+ADs-35\(1\):42-6.](#)
7865
- 7866 6 - Harach HR
7867 Harach HR, Soubeyran I, Brown A, Bonneau D, Longy M. Thyroid pathologic findings in patients with
7868 Cowden disease. [Ann Diagn Pathol 1999 Dec+ADs-3\(6\):331-40.](#)
7869
- 7870 7 - Malchoff CD
7871 Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, Forouhar F, Whalen G, Joshi V, et al. Papillary thyroid carcinoma
7872 associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. [J](#)
7873 [Clin Endocrinol Metab 2000 May+ADs-85\(5\):1758-64.](#)
7874
- 7875 8 - Lupoli G
7876 Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, et al. Familial papillary thyroid
7877 microcarcinoma: a new clinical entity. [Lancet 1999 Feb 20+ADs-353\(9153\):637-9.](#)
7878
- 7879 9 - McKay JD
7880 McKay JD, Lesueur F, Jonard L, Pastore A, Williamson J, Hoffman L, et al. Localization of a susceptibility
7881 gene for familial nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21. [Am J Hum Genet 2001](#)
7882 [Aug+ADs-69\(2\):440-6.](#)
7883
- 7884 10 - Bignell GR
7885 Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P, et al. Familial nontoxic multinodular
7886 thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer.
7887 [Am J Hum Genet 1997 Nov+ADs-61\(5\):1123-30.](#)
7888
- 7889 11 - Canzian F
7890 Canzian F, Amati P, Harach HR, Kraimps JL, Lesueur F, Barbier J, et al. A gene predisposing to familial
7891 thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. [Am J Hum Genet 1998](#)
7892 [Dec+ADs-63\(6\):1743-8.](#)
7893
- 7894 12 - Matakidou A
7895 Matakidou A, Hamel N, Popat S, Henderson K, Kantemiroff T, Harmer C, et al. Risk of non-medullary thyroid
7896 cancer influenced by polymorphic variation in the thyroglobulin gene. [Carcinogenesis 2004](#)
7897 [Mar+ADs-25\(3\):369-73.](#)
7898
- 7899 13 - TNM Classification of malignant tumours
7900 TNM Classification of malignant tumours. 6th ed. New-York: John Wiley +ACY- Sons+ADs- 2002.
7901
- 7902 14 - Akslen LA

- 7903 Akhlen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of
7904 papillary thyroid carcinoma. [Cancer 2000 Apr 15+ADs-88\(8\):1902-8.](#)
7905
- 7906 15 - [Brierley JD](#)
7907 Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging
7908 systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. [Cancer 1997 Jun](#)
7909 [15+ADs-79\(12\):2414-23.](#)
7910
- 7911 16 - [Cady B](#)
7912 Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. [Surgery](#)
7913 [1988 Dec+ADs-104\(6\):947-53.](#)
7914
- 7915 17 - [DeGroot LJ](#)
7916 DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid
7917 carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1990 Aug+ADs-71\(2\):414-24.](#)
7918
- 7919 18 - [Hay ID](#)
7920 Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in
7921 papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring
7922 system. [Surgery 1987 Dec+ADs-102\(6\):1088-95.](#)
7923
- 7924 19 - [Hay ID](#)
7925 Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid
7926 carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated
7927 at one institution during 1940 through 1989. [Surgery 1993 Dec+ADs-114\(6\):1050-7.](#)
7928
- 7929 20 - [Loh KC](#)
7930 Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for
7931 papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. [J Clin Endocrinol Metab](#)
7932 [1997 Nov+ADs-82\(11\):3553-62.](#)
7933
- 7934 21 - [Mazzaferri EL](#)
7935 Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular
7936 thyroid cancer. [Am J Med 1994 Nov+ADs-97\(5\):418-28.](#)
7937
- 7938 22 - [Sherman SI](#)
7939 Sherman SI. Toward a standard clinicopathologic staging approach for differentiated thyroid carcinoma.
7940 [Semin Surg Oncol 1999 Jan+ADs-16\(1\):12-5.](#)
7941
- 7942 23 - [Mazzaferri EL](#)
7943 Mazzaferri EL, Samaan NA. Endocrine tumors. Blackwell+ADs- 1993.
7944
- 7945 24 - [Ezzat S](#)
7946 Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and
7947 ultrasonography. [Arch Intern Med 1994 Aug 22+ADs-154\(16\):1838-40.](#)
7948
- 7949 25 - [Abdulmughni YA](#)
7950 Abdulmughni YA, Al-Hureibi MA, Al-Hureibi KA, Ghafoor MA, Al-Wadan AH, Al-Hureibi YA. Thyroid cancer in
7951 Yemen. [Saudi Med J 2004 Jan+ADs-25\(1\):55-9.](#)
7952
- 7953 26 - [Baloch ZW](#)
7954 Baloch ZW, Fleisher S, Livolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of +ACI-follicular neoplasm+ACI-: a gray zone in
7955 thyroid fine-needle aspiration cytology. [Diagn Cytopathol 2002 Jan+ADs-26\(1\):41-4.](#)
7956
- 7957 27 - [Belfiore A](#)
7958 Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold
7959 thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. [Am J Med 1992](#)
7960 [Oct+ADs-93\(4\):363-9.](#)
7961
- 7962 28 - [Friedman M](#)

- 7963 Friedman M, Skolnik EM, Baim HM, Becker SP, Katz AH, Mantravadi RV. Thyroid carcinoma. [Laryngoscope](#)
7964 [1980 Dec+ADs-90\(12\):1991-2003.](#)
7965
- 7966 29 - [Gelderblom AJ](#)
7967 Gelderblom AJ, vd HW, Lips PT, Risse EK, Meijer CJ. A study of the importance of fine needle aspiration
7968 cytology in the diagnosis of the solitary thyroid nodule. [Neth J Med 1990 Feb+ADs-36\(1-2\):13-8.](#)
7969
- 7970 30 - [Hamming JF](#)
7971 Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay CH, Hermans J, van d, V. The value of fine-
7972 needle aspiration biopsy in patiënts with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant
7973 neoplasms on clinical grounds. [Arch Intern Med 1990 Jan+ADs-150\(1\):113-6.](#)
7974
- 7975 31 - [Kumar H](#)
7976 Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Gender, clinical findings, and serum
7977 thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patiënts presenting with thyroid
7978 enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytology. [Thyroid 1999](#)
7979 [Nov+ADs-9\(11\):1105-9.](#)
7980
- 7981 32 - [Pisanu A](#)
7982 Pisanu A, Sias L, Uccheddu A. Factors predicting malignancy of Hurthle cell tumors of the thyroid:
7983 influence on surgical treatment. [World J Surg 2004 Aug+ADs-28\(8\):761-5.](#)
7984
- 7985 33 - [Raber W](#)
7986 Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially
7987 identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred
7988 twenty patiënts. [Thyroid 2000 Aug+ADs-10\(8\):709-12.](#)
7989
- 7990 34 - [Rios A](#)
7991 Rios A, Rodriguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Balsalobre MD, Parrilla P. Risk factors for malignancy in
7992 multinodular goitres. [Eur J Surg Oncol 2004 Feb+ADs-30\(1\):58-62.](#)
7993
- 7994 35 - [Schlinkert RT](#)
7995 Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict
7996 malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is +ACI-suspicious for follicular neoplasm+ACI-. [Mayo](#)
7997 [Clin Proc 1997 Oct+ADs-72\(10\):913-6.](#)
7998
- 7999 36 - [Staunton MD](#)
8000 Staunton MD, Greening WP. Clinical diagnosis of thyroid cancer. [Br Med J 1973 Dec](#)
8001 [1+ADs-4\(5891\):532-5.](#)
8002
- 8003 37 - [Tuttle RM](#)
8004 Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in
8005 patiënts with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. [Thyroid 1998 May+ADs-8\(5\):377-83.](#)
8006
- 8007 38 - [Cap J](#)
8008 Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekcs Z, Pohnetalova D. Sensitivity and specificity of the fine
8009 needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 1999](#)
8010 [Oct+ADs-51\(4\):509-15.](#)
8011
- 8012 39 - [Danese D](#)
8013 Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus
8014 sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. [Thyroid 1998](#)
8015 [Jan+ADs-8\(1\):15-21.](#)
8016
- 8017 40 - [Koike E](#)
8018 Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Ohshima A, Maruta J, et al. Effect of combining
8019 ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy findings for the diagnosis of thyroid
8020 nodules. [Eur J Surg 2001 Sep+ADs-167\(9\):656-61.](#)
8021
- 8022 41 - [La Rosa GL](#)

- 8023 La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G, et al. Evaluation of the fine needle
8024 aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. [Cancer 1991 Apr](#)
8025 [15+ADs-67\(8\):2137-41](#).
- 8026
- 8027 42 - [Leonard N](#)
8028 Leonard N, Melcher DH. To operate or not to operate? The value of fine needle aspiration cytology in the
8029 assessment of thyroid swellings. [J Clin Pathol 1997 Nov+ADs-50\(11\):941-3](#).
- 8030
- 8031 43 - [Lin JD](#)
8032 Lin JD, Huang BY, Weng HF, Jeng LB, Hsueh C. Thyroid ultrasonography with fine-needle aspiration cytology
8033 for the diagnosis of thyroid cancer. [J Clin Ultrasound 1997 Mar+ADs-25\(3\):111-8](#).
- 8034
- 8035 44 - [Piromalli D](#)
8036 Piromalli D, Martelli G, Del P, I, Collini P, Pilotti S. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid
8037 nodules: analysis of 795 consecutive cases. [J Surg Oncol 1992 Aug+ADs-50\(4\):247-50](#).
- 8038
- 8039 45 - [Ravetto C](#)
8040 Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid
8041 carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. [Cancer 2000 Dec 25+ADs-90\(6\):357-63](#).
- 8042
- 8043 46 - [Tyler DS](#)
8044 Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of
8045 the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. [Surgery 1994](#)
8046 [Dec+ADs-116\(6\):1054-60](#).
- 8047
- 8048 47 - [Werga P](#)
8049 Werga P, Wallin G, Skoog L, Hamberger B. Expanding role of fine-needle aspiration cytology in thyroid
8050 diagnosis and management. [World J Surg 2000 Aug+ADs-24\(8\):907-12](#).
- 8051
- 8052 48 - [Elisei R](#)
8053 Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di CG, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum
8054 calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with
8055 nodular thyroid disorders. [J Clin Endocrinol Metab 2004 Jan+ADs-89\(1\):163-8](#).
- 8056
- 8057 49 - [Hodak SP](#)
8058 Hodak SP, Burman KD. The calcitonin conundrum--is it time for routine measurement of serum calcitonin in
8059 patients with thyroid nodules? [J Clin Endocrinol Metab 2004 Feb+ADs-89\(2\):511-4](#).
- 8060
- 8061 50 - [Pacini F](#)
8062 Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di CG, et al. Routine measurement of serum
8063 calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary
8064 thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1994 Apr+ADs-78\(4\):826-9](#).
- 8065
- 8066 51 - [Hahm JR](#)
8067 Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, et al. Routine measurement of serum calcitonin is
8068 useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. [Thyroid](#)
8069 [2001 Jan+ADs-11\(1\):73-80](#).
- 8070
- 8071 52 - [Niccoli P](#)
8072 Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de MC, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement
8073 of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. [J](#)
8074 [Clin Endocrinol Metab 1997 Feb+ADs-82\(2\):338-41](#).
- 8075
- 8076 53 - [Rieu M](#)
8077 Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, et al. Prevalence of sporadic medullary
8078 thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of
8079 thyroid nodules. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 1995 May+ADs-42\(5\):453-60](#).
- 8080
- 8081 54 - [Vierhapper H](#)
8082 Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma
8083 calcitonin in nodular thyroid diseases. [J Clin Endocrinol Metab 1997 May+ADs-82\(5\):1589-93](#).

- 8084
8085 55 - Ozgen AG
8086 Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, Yilmaz C, Tuzun M, Yetkin E, et al. Evaluation of routine basal serum
8087 calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three
8088 patients with nodular goiter. [Thyroid 1999 Jun+ADs-9\(6\):579-82.](#)
8089
8090 56 - Iacobone M
8091 Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, De Micco C, Henry JF. Can sporadic medullary thyroid carcinoma be
8092 biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels.
8093 [World J Surg 2002 Aug+ADs-26\(8\):886-90.](#)
8094
8095 57 - Karanikas G
8096 Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zetting G, Kaserer K, Bieglmayer C, et al. Frequency and relevance of
8097 elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy
8098 subjects. [J Clin Endocrinol Metab 2004 Feb+ADs-89\(2\):515-9.](#)
8099
8100 58 - Schuetz M
8101 Schuetz M, Beheshti M, Oezer S, Novotny C, Paul M, Hofmann A, et al. Calcitonin measurements for early
8102 detection of medullary thyroid carcinoma or its premalignant conditions in Hashimoto's thyroiditis. [Anticancer](#)
8103 [Res 2006 Jan+ADs-26\(1B\):723-7.](#)
8104
8105 59 - Haff RC
8106 Haff RC, Schechter BC, Armstrong RG, Evans WE. Factors increasing the probability of malignancy in thyroid
8107 nodules. [Am J Surg 1976 Jun+ADs-131\(6\):707-9.](#)
8108
8109 60 - Koizumi M
8110 Koizumi M, Taguchi H, Goto M, Nomura T, Watari T. Thallium-201 scintigraphy in the evaluation of thyroid
8111 nodules. A retrospective study of 246 cases. [Ann Nucl Med 1993 Aug+ADs-7\(3\):147-52.](#)
8112
8113 61 - Kountakis SE
8114 Kountakis SE, Skoulas IG, Maillard AA. The radiologic work-up in thyroid surgery: fine-needle biopsy versus
8115 scintigraphy and ultrasound. [Ear Nose Throat J 2002 Mar+ADs-81\(3\):151-4.](#)
8116
8117 62 - Wong CK
8118 Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. [World J Surg 2000](#)
8119 [Aug+ADs-24\(8\):934-41.](#)
8120
8121 63 - Wienke JR
8122 Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid
8123 nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. [J Ultrasound Med 2003](#)
8124 [Oct+ADs-22\(10\):1027-31.](#)
8125
8126 64 - Kim EK
8127 Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-
8128 needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. [AJR Am J Roentgenol 2002](#)
8129 [Mar+ADs-178\(3\):687-91.](#)
8130
8131 65 - Peccin S
8132 Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it
8133 useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? [J Endocrinol Invest 2002 Jan+ADs-25\(1\):39-43.](#)
8134
8135 66 - Papini E
8136 Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in
8137 nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. [J Clin Endocrinol](#)
8138 [Metab 2002 May+ADs-87\(5\):1941-6.](#)
8139
8140 67 - Lyshchik A
8141 Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and
8142 power doppler US. [Radiology 2005 May+ADs-235\(2\):604-13.](#)
8143
8144 68 - Kakkos SK

- 8145 Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, et al. Relative risk of
8146 cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. [J Clin Ultrasound 2000](#)
8147 [Sep+ADs-28\(7\):347-52.](#)
8148
8149 69 - [Rago T](#)
8150 Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and
8151 color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. [Eur J Endocrinol](#)
8152 [1998 Jan+ADs-138\(1\):41-6.](#)
8153
8154 70 - [Brkljacic B](#)
8155 Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, ce-Zigman Z, ic-Brkljacic D, Drinkovic I. Ultrasonic evaluation of benign
8156 and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. [J Clin Ultrasound 1994](#)
8157 [Feb+ADs-22\(2\):71-6.](#)
8158
8159 71 - [Iannuccilli JD](#)
8160 Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic
8161 criteria: the need for biopsy. [J Ultrasound Med 2004 Nov+ADs-23\(11\):1455-64.](#)
8162
8163 72 - [Frates MC](#)
8164 Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the
8165 prediction of malignancy of thyroid nodules? [J Ultrasound Med 2003 Feb+ADs-22\(2\):127-31.](#)
8166
8167 73 - [Fukunari N](#)
8168 Fukunari N, Nagahama M, Sugino K, Mimura T, Ito K, Ito K. Clinical evaluation of color Doppler imaging for
8169 the differential diagnosis of thyroid follicular lesions. [World J Surg 2004 Dec+ADs-28\(12\):1261-5.](#)
8170
8171 74 - [Chammas MC](#)
8172 Chammas MC, Gerhard R, de O, I, Widman A, de BN, Durazzo M, et al. Thyroid nodules: evaluation with
8173 power Doppler and duplex Doppler ultrasound. [Otolaryngol Head Neck Surg 2005 Jun+ADs-132\(6\):874-82.](#)
8174
8175 75 - [Berni A](#)
8176 Berni A, Tromba L, Falvo L, Marchesi M, Grilli P, Peparini N. Malignant thyroid nodules: comparison between
8177 color Doppler diagnosis and histological examination of surgical samples. [Chir Ital 2002](#)
8178 [Sep+ADs-54\(5\):643-7.](#)
8179
8180 76 - [Cooper DS](#)
8181 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for
8182 patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. [Thyroid 2006 Feb+ADs-16\(2\):109-42.](#)
8183
8184 77 - [Pacini F](#)
8185 Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the
8186 management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. [Eur J Endocrinol](#)
8187 [2006 Jun+ADs-154\(6\):787-803.](#)
8188
8189 78 - [Carmeci C](#)
8190 Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration
8191 biopsy of thyroid masses. [Thyroid 1998 Apr+ADs-8\(4\):283-9.](#)
8192
8193 79 - [Hatada T](#)
8194 Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J. Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration
8195 biopsy for thyroid nodules. [Am J Surg 1998 Feb+ADs-175\(2\):133-6.](#)
8196
8197 80 - [Takashima S](#)
8198 Takashima S, Fukuda H, Kobayashi T. Thyroid nodules: clinical effect of ultrasound-guided fine-needle
8199 aspiration biopsy. [J Clin Ultrasound 1994 Nov+ADs-22\(9\):535-42.](#)
8200
8201 81 - [Gharib H](#)
8202 Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. [Ann Intern Med 1993 Feb](#)
8203 [15+ADs-118\(4\):282-9.](#)
8204
8205 82 - [Alexander EK](#)

- 8206 Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of
8207 nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. [J Clin Endocrinol Metab 2002](#)
8208 [Nov+ADs-87\(11\):4924-7.](#)
- 8209
- 8210 83 - [Belfiore A](#)
8211 Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. [Endocrinol Metab Clin North Am 2001](#)
8212 [Jun+ADs-30\(2\):361-400.](#)
- 8213
- 8214 84 - [Gharib H](#)
8215 Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with
8216 11,000 biopsies. [Clin Lab Med 1993 Sep+ADs-13\(3\):699-709.](#)
- 8217
- 8218 85 - [James C](#)
8219 James C, Starks M, MacGillivray DC, White J. The use of imaging studies in the diagnosis and management
8220 of thyroid cancer and hyperparathyroidism. [Surg Oncol Clin N Am 1999](#)
8221 [Jan+ADs-8\(1\):145-69.](#)
- 8222
- 8223 86 - [Mittendorf EA](#)
8224 Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for
8225 evaluation of nodular thyroid disease. [Surgery 2002 Oct+ADs-132\(4\):648-53.](#)
- 8226
- 8227 87 - [Abboud B](#)
8228 Abboud B, Allam S, Chacra LA, Ingea H, Tohme C, Farah P. Use of fine-needle aspiration cytology and
8229 frozen section in the management of nodular goiters. [Head Neck 2003 Jan+ADs-25\(1\):32-6.](#)
- 8230
- 8231 88 - [Harach HR](#)
8232 Harach HR, Zusman SB, Saravia DE. Nodular goiter: a histo-cytological study with some emphasis on pitfalls
8233 of fine-needle aspiration cytology. [Diagn Cytopathol 1992+ADs-8\(4\):409-19.](#)
- 8234
- 8235 89 - [Solymosi T](#)
8236 Solymosi T, Toth GL, Gal I, Sajgo C, Szabolcs I. Influence of iodine intake on the diagnostic power of fine-
8237 needle aspiration cytology of the thyroid gland. [Thyroid 2002 Aug+ADs-12\(8\):719-23.](#)
- 8238
- 8239 90 - [Giles Y](#)
8240 Giles Y, Boztepe H, Terzioglu T, Tezelman S. The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for
8241 incidental thyroid cancer in multinodular goiter. [Arch Surg 2004 Feb+ADs-139\(2\):179-82.](#)
- 8242
- 8243 91 - [Pelizzo MR](#)
8244 Pelizzo MR, Toniato A, Piotto A, Bernante P. +AFs-Cancer in multinodular goiter+AF0-. [Ann Ital Chir 1996](#)
8245 [May+ADs-67\(3\):351-6.](#)
- 8246
- 8247 92 - [Yamashita H](#)
8248 Yamashita H, Noguchi S, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, Toda M, et al. Thyroid cancer associated with
8249 adenomatous goiter: an analysis of the incidence and clinical factors. [Surg Today](#)
8250 [1997+ADs-27\(6\):495-9.](#)
- 8251
- 8252 93 - [McHenry CR](#)
8253 McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y. Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section
8254 examination on the management of thyroid cancer. [Am J Surg 1993 Oct+ADs-166\(4\):353-6.](#)
- 8255
- 8256 94 - [Udelsman R](#)
8257 Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, Sohn TA, Cameron JL. Randomized prospective evaluation of frozen-
8258 section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. [Ann Surg 2001 May+ADs-233\(5\):716-22.](#)
- 8259
- 8260 95 - [Leenhardt L](#)
8261 Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le GD, et al. Indications and limits of ultrasound-
8262 guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. [J Clin Endocrinol Metab 1999 Jan+ADs-](#)
8263 [84\(1\):24-8.](#)
- 8264
- 8265 96 - [Livolsi VA](#)

- 8266 Livolsi VA, Bennington JL. Surgical pathology of the thyroid. +AFs-22+AF0-, 148-149. 1990. Saunders. Major
8267 problems in pathology. Livolsi, V. A. and Bennington, J. L. Ref Type: [Serial \(Book, Monograph\)](#)
8268
- 8269 97 - [Ross DS](#)
8270 Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. [J Clin Endocrinol Metab 2002 May+ADs-](#)
8271 [87\(5\):1938-40.](#)
8272
- 8273 98 - [Tan GH](#)
8274 Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered
8275 incidentally on thyroid imaging. [Ann Intern Med 1997 Feb 1+ADs-126\(3\):226-31.](#)
8276
- 8277 99 - [Topliss D](#)
8278 Topliss D. Thyroid incidentaloma: the ignorant in pursuit of the impalpable. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2004](#)
8279 [Jan+ADs-60\(1\):18-20.](#)
8280
- 8281 100 - [Pelizzo MR](#)
8282 Pelizzo MR, Toniato A, Grigoletto R. Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma: uni- and multivariate
8283 analysis of prognostic factors (TNM staging system included). [J Exp Clin Cancer Res 1997](#)
8284 [Sep+ADs-16\(3\):261-5.](#)
8285
- 8286 101 - [Voutilainen PE](#)
8287 Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH. AMES, MACIS and TNM
8288 prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma. [Anticancer Res 2003 Sep+ADs-23\(5b\):4283-8.](#)
8289
- 8290 102 - [Cady B](#)
8291 Cady B. Papillary carcinoma of the thyroid. [Semin Surg Oncol 1991 Mar+ADs-7\(2\):81-6.](#)
8292
- 8293 103 - [Gemsenjager E](#)
8294 Gemsenjager E, Heitz PU, Martina B, Boey JH. Selective treatment of differentiated thyroid carcinoma.
8295 [WORLD J SURG 1997+ADs-World-Journal-of-Surgery. 1997+ADs- 21:5-552.](#)
8296
- 8297 104 - [Gimm O](#)
8298 Gimm O, Brauckhoff M, Thanh PN, Sekulla C, Dralle H. An update on thyroid surgery. [Eur J Nucl Med Mol](#)
8299 [Imaging 2002 Aug+ADs-29 Suppl 2:S447-S452.](#)
8300
- 8301 105 - [Sanders LE](#)
8302 Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment.
8303 [Arch Surg 1998 Apr+ADs-133\(4\):419-25.](#)
8304
- 8305 106 - [Van NK](#)
8306 Van NK, Dilawari RA. Predictive value of AMES scoring system in selection of extent of surgery in well
8307 differentiated carcinoma of thyroid. [Am Surg 1995 Feb+ADs-61\(2\):151-5.](#)
8308
- 8309 107 - [David JM](#)
8310 David JM, Ruauux C, Bachaud JM, Bonnet F, Lucot H, Boneu A, et al. +AFs-Multiple localization and lymphatic
8311 involvement of papillary micro-carcinoma of the thyroid. Results of total thyroidectomy with bilateral lymph
8312 node excision. Apropos of 38 patients+AF0-. [Ann Otolaryngol Chir Cervicofac](#)
8313 [1992+ADs-109\(4\):183-7.](#)
8314
- 8315 108 - [Hay ID](#)
8316 Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is
8317 it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? [Surgery 1998](#)
8318 [Dec+ADs-124\(6\):958-64.](#)
8319
- 8320 109 - [Tsang RW](#)
8321 Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery,
8322 radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid
8323 carcinoma. [Cancer 1998 Jan 15+ADs-82\(2\):375-88.](#)
8324
- 8325 110 - [Wieler H](#)

- 8326 Wieler H, Bartenstein P, Becker HP, Bell E, Decker P, Jacob R, et al. +AFs-Guideline for therapy of malignant
8327 thyroid tumours: pleading for an actualization+AF0-. [Nuklearmedizin 2004](#)
8328 [Aug+ADs-43\(4\):121-3.](#)
8329
8330 111 - [Franc B](#)
8331 Franc B. +AFs-Desperate search for a magic marker in difficult encapsulated follicular thyroid tumors+AF0-.
8332 [Ann Pathol 2003 Feb+ADs-23\(1\):7-10.](#)
8333
8334 112 - [Franc B](#)
8335 Franc B, de la Salmoniere P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, et al. Interobserver and
8336 intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. [Hum Pathol 2003 Nov+ADs-](#)
8337 [34\(11\):1092-100.](#)
8338
8339 113 - [Heffess CS](#)
8340 Heffess CS, Thompson LD. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma. [Endocr Pathol](#)
8341 [2001+ADs-12\(4\):417-22.](#)
8342
8343 114 - [Perrier ND](#)
8344 Perrier ND, Ituarte PHG, Treseler P, D'Avanzo A, Siperstein A, Dub QY, et al. Classification and treatment of
8345 follicular thyroid neoplasms are discordant between and within medical specialties. [Surgery](#)
8346 [1999+ADs-Surgery-. 1999+ADs- 126:6-1069.](#)
8347
8348 115 - [Thompson LD](#)
8349 Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of
8350 minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. [Cancer 2001](#)
8351 [Feb 1+ADs-91\(3\):505-24.](#)
8352
8353 116 - [Collini P](#)
8354 Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated
8355 non-Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases
8356 from a single institution with a 11-year median follow-up. [Histopathology 2004 Jan+ADs-44\(1\):35-9.](#)
8357
8358 117 - [D'Avanzo A](#)
8359 D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma:
8360 histology and prognosis. [Cancer 2004 Mar 15+ADs-100\(6\):1123-9.](#)
8361
8362 118 - [Gemsenjager E](#)
8363 Gemsenjager E, Heitz PU, Martina B, Schweizer I. Therapiekonzept bei differenziertem
8364 Schilddrusenkarzinom--Resultate uber 25 Jahre bei 257 Patienten. +AFs-Therapy concept in differentiated
8365 thyroid gland carcinoma--results of 25 years with 257 patients+AF0-. [Schweiz Rundsch Med Prax 2000](#)
8366 [Nov 2+ADs-89\(44\):1779-97.](#)
8367
8368 119 - [Saadi H](#)
8369 Saadi H, Kleidermacher P, Esselstyn C, Jr. Conservative management of patients with intrathyroidal well-
8370 differentiated follicular thyroid carcinoma. [Surgery 2001 Jul+ADs-130\(1\):30-5.](#)
8371
8372 120 - [Bergenfelz A](#)
8373 Bergenfelz A, Ahren B. Calcium metabolism after hemithyroidectomy. [Horm Res 1993+ADs-39\(1-2\):56-60.](#)
8374
8375 121 - [McHenry CR](#)
8376
8377 McHenry CR, Slusarczyk SJ. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and
8378 management. [Surgery 2000 Dec+ADs-128\(6\):994-8.](#)
8379
8380 122 - [Holzer S](#)
8381 Holzer S, Reiners C, Mann K, Bamberg M, Rothmund M, Dudeck J, et al. Patterns of care for patients with
8382 primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. U.S. and German
8383 Thyroid Cancer Group. [Cancer 2000 Jul 1+ADs-89\(1\):192-201.](#)
8384
8385 123 - [Kebebew E](#)
8386 Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: +ACI-complete+ACI- rational approach. [World J Surg](#)

- 8387 2000 Aug+ADs-24(8):942-51.
8388
8389 124 - Ahuja S
8390 Ahuja S, Ernst H, Lenz K. Papillary thyroid carcinoma: occurrence and types of lymph node metastases 3. J
8391 Endocrinol Invest 1991 Jul+ADs-14(7):543-9.
8392
8393 125 - Mirallie E
8394 Mirallie E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of
8395 papillary thyroid carcinoma 19. World J Surg 1999 Sep+ADs-23(9):970-3.
8396
8397 126 - Balazs G
8398 Balazs G, Gyory F, Lukacs G, Szakall S. Long-term follow-up of node-positive papillary thyroid carcinomas
8399 7. Langenbecks Arch Surg 1998 Apr+ADs-383(2):180-2.
8400
8401 127 - Beasley NJ
8402 Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of nodal metastases on prognosis in
8403 patients with well-differentiated thyroid cancer 13. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002
8404 Jul+ADs-128(7):825-8.
8405
8406 128 - Chow SM
8407 Chow SM, Law SC, Au SK, Leung TW, Chan PT, Mendenhall WM, et al. Differentiated thyroid carcinoma:
8408 comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute 14. Head Neck 2002
8409 Jul+ADs-24(7):670-7.
8410
8411 129 - Frazell EL
8412 Frazell EL, Foote FW, Jr. Papillary thyroid carcinoma: pathological findings in cases with and without clinical
8413 evidence of cervical node involvement 9. Cancer 1955 Nov+ADs-8(6):1164-6.
8414
8415 130 - Mirallie E
8416 Mirallie E, Sagan C, Hamy A, Paineau J, Kahn X, Le Neel JC, et al. Predictive factors for node involvement in
8417 papillary thyroid carcinoma. Univariate and multivariate analyses 20. Eur J Cancer 1999
8418 Mar+ADs-35(3):420-3.
8419
8420 131 - Shaha AR
8421 Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the
8422 thyroid 73. Surgery 1995 Dec+ADs-118(6):1131-6.
8423
8424 132 - Simpson WJ
8425 Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and
8426 follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1578 patients 12. Am J Med 1987 Sep+ADs-83(3):479-88.
8427
8428 133 - Coatesworth AP
8429 Coatesworth AP, MacLennan K. Cervical metastasis in papillary carcinoma of the thyroid: a histopathological
8430 study 16. Int J Clin Pract 2002 May+ADs-56(4):241-2.
8431
8432 134 - Ducci M
8433 Ducci M, Appetecchia M, Marzetti M. Neck dissection for surgical treatment of lymphnode metastasis in
8434 papillary thyroid carcinoma 1. J Exp Clin Cancer Res 1997 Sep+ADs-16(3):333-5.
8435
8436 135 - Noguchi M
8437 Noguchi M, Yamada H, Ohta N, Ishida T, Tajiri K, Fujii H, et al. Regional lymph node metastases in well-
8438 differentiated thyroid carcinoma. Int Surg 1987 Apr+ADs-72(2):100-3.
8439
8440 136 - Pingpank JF
8441 Pingpank JF, Jr., Sasson AR, Hanlon AL, Friedman CD, Ridge JA. Tumor above the spinal accessory nerve
8442 in papillary thyroid cancer that involves lateral neck nodes: a common occurrence. Arch Otolaryngol
8443 Head Neck Surg 2002 Nov+ADs-128(11):1275-8.
8444
8445 137 - Gregoire V

- 8446 Gregoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, et al. CT-based delineation of lymph
8447 node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG
8448 consensus guidelines. [Radiother Oncol 2003 Dec+ADs-69\(3\):227-36.](#)
8449
8450 138 - [Robbins KT](#)
8451 Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification
8452 update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of
8453 Otolaryngology-Head and Neck Surgery. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Jul+ADs-128\(7\):751-8.](#)
8454
8455 139 - [Wada N](#)
8456 Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259
8457 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for
8458 neck dissection. [Ann Surg 2003 Mar+ADs-237\(3\):399-407.](#)
8459
8460 140 - [Hughes CJ](#)
8461 Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of
8462 the thyroid: a matched-pair analysis 71. [Head Neck 1996 Mar+ADs-18\(2\):127-32.](#)
8463
8464 141 - [Mazzaferri EL](#)
8465 Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular
8466 thyroid cancer. [Am J Med 1994 Nov+ADs-97\(5\):418-28.](#)
8467
8468 142 - [Sato N](#)
8469 Sato N, Oyamatsu M, Koyama Y, Emura I, Tamiya Y, Hatakeyama K. Do the level of nodal disease according
8470 to the TNM classification and the number of involved cervical nodes reflect prognosis in patients with
8471 differentiated carcinoma of the thyroid gland? 44. [J Surg Oncol 1998 Nov+ADs-69\(3\):151-5.](#)
8472
8473 143 - [Scheumann GF](#)
8474 Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical
8475 management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer 10. [World J Surg 1994](#)
8476 [Jul+ADs-18\(4\):559-67.](#)
8477
8478 144 - [Beasley NJ](#)
8479 Beasley NJ, Walfish PG, Witterick I, Freeman JL. Cause of death in patients with well-differentiated thyroid
8480 carcinoma. [Laryngoscope 2001 Jun+ADs-111\(6\):989-91.](#)
8481
8482 145 - [Besic N](#)
8483 Besic N, Auersperg M, Golouh R. Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid--a multivariate
8484 survival analysis. [Eur J Surg Oncol 1999 Dec+ADs-25\(6\):599-605.](#)
8485
8486 146 - [Mann B](#)
8487 Mann B, Buhr HJ. Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma--who benefits?
8488 43. [Langenbecks Arch Surg 1998 Oct+ADs-383\(5\):355-8.](#)
8489
8490 147 - [McGuirt WF](#)
8491 McGuirt WF. Management of occult metastatic cervical disease from well-differentiated thyroid carcinoma
8492 28. [Ear Nose Throat J 1989 Mar+ADs-68\(3\):170-6, 179.](#)
8493
8494 148 - [Frasoldati A](#)
8495 Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients
8496 with differentiated thyroid carcinoma. [Cancer 2003 Jan 1+ADs-97\(1\):90-6.](#)
8497
8498 149 - [Kouvaraki MA](#)
8499 Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role
8500 of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. [Surgery](#)
8501 [2003 Dec+ADs-134\(6\):946-54.](#)
8502
8503 150 - [Franceschi M](#)
8504 Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncevic S. Thyroglobulin determination, neck
8505 ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma 70. [J Nucl Med](#)
8506 [1996 Mar+ADs-37\(3\):446-51.](#)

- 8507
8508 151 - Gemsenjager E
8509 Gemsenjager E, Perren A, Seifert B, Schuler G, Schweizer I, Heitz PU. Lymph node surgery in papillary
8510 thyroid carcinoma. [J Am Coll Surg 2003 Aug+ADs-197\(2\):182-90.](#)
8511
8512 152 - Lerch H
8513 Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients
8514 53. [J Clin Oncol 1997 May+ADs-15\(5\):2067-75.](#)
8515
8516 153 - McHenry CR
8517 McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG. Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid
8518 cancer 81. [Am J Surg 1991 Oct+ADs-162\(4\):353-6.](#)
8519
8520 154 - Sako K
8521 Sako K, Marchetta FC, Razack MS, Shedd DP. Modified radical neck dissection for metastatic carcinoma of
8522 the thyroid. A reappraisal. [Am J Surg 1985 Oct+ADs-150\(4\):500-2.](#)
8523
8524 155 - Shah MD
8525 Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Clinical course of thyroid carcinoma after
8526 neck dissection. [Laryngoscope 2003 Dec+ADs-113\(12\):2102-7.](#)
8527
8528 156 - Hamming JF
8529 Hamming JF, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Goslings BM. Differentiated thyroid cancer: a stage adapted
8530 approach to the treatment of regional lymph node metastases 11. [Eur J Cancer Clin Oncol 1988](#)
8531 [Feb+ADs-24\(2\):325-30.](#)
8532
8533 157 - Musacchio MJ
8534 Musacchio MJ, Kim AW, Vijungco JD, Prinz RA. Greater local recurrence occurs with +ACI-berry
8535 picking+ACI- than neck dissection in thyroid cancer 12. [Am Surg 2003 Mar+ADs-69\(3\):191-6.](#)
8536
8537 158 - Bhattacharyya N
8538 Bhattacharyya N. Surgical treatment of cervical nodal metastases in patients with papillary thyroid carcinoma.
8539 Arch Otolaryngol [Head Neck Surg 2003 Oct+ADs-129\(10\):1101-4.](#)
8540
8541 159 - Catarci M
8542 Catarci M, Zaraca F, Angeloni R, Mancini B, de Filippo MG, Massa R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy
8543 and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study. [J Surg Oncol](#)
8544 [2001 May+ADs-77\(1\):21-4.](#)
8545
8546 160 - Chow TL
8547 Chow TL, Lim BH, Kwok SP. Sentinel lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. [ANZ J Surg](#)
8548 [2004 Jan+ADs-74\(1-2\):10-2.](#)
8549
8550 161 - Dixon E
8551 Dixon E, McKinnon JG, Pasiaka JL. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in
8552 nodular thyroid neoplasms. [World J Surg 2000 Nov+ADs-24\(11\):1396-401.](#)
8553
8554 162 - Fukui Y
8555 Fukui Y, Yamakawa T, Taniki T, Numoto S, Miki H, Monden Y. Sentinel lymph node biopsy in patients with
8556 papillary thyroid carcinoma. [Cancer 2001 Dec 1+ADs-92\(11\):2868-74.](#)
8557
8558 163 - Gallowitsch HJ
8559 Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Starlinger M, Lind P. Lymphoscintigraphy and gamma probe-guided
8560 surgery in papillary thyroid carcinoma: the sentinel lymph node concept in thyroid carcinoma. [Clin Nucl Med](#)
8561 [1999 Oct+ADs-24\(10\):744-6.](#)
8562
8563 164 - Kelemen PR
8564 Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms 8. [Arch](#)
8565 [Surg 1998 Mar+ADs-133\(3\):288-92.](#)
8566
8567 165 - Pelizzo MR

- 8568 Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Bernante P, Piotto A, Rinaldo A, et al. The sentinel node procedure with
8569 Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. [Acta Otolaryngol 2001](#)
8570 [Apr+ADs-121\(3\):421-4.](#)
8571
8572 166 - [Rettenbacher L](#)
8573 Rettenbacher L, Sungler P, Gmeiner D, Kassmann H, Galvan G. Detecting the sentinel lymph node in
8574 patients with differentiated thyroid carcinoma. [Eur J Nucl Med 2000 Sep+ADs-27\(9\):1399-401.](#)
8575
8576 167 - [Sahin M](#)
8577 Sahin M, Yapici O, Dervisoglu A, Basoglu T, Canbaz F, Albayrak S, et al. Evaluation of lymphatic drainage of
8578 cold thyroid nodules with intratumoral injection of Tc-99m nanocolloid. [Clin Nucl Med 2001](#)
8579 [Jul+ADs-26\(7\):602-5.](#)
8580
8581 168 - [Stoeckli SJ](#)
8582 Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert H, Schmid S. Sentinel lymph node biopsy in thyroid tumors: a pilot study. [Eur](#)
8583 [Arch Otorhinolaryngol 2003 Aug+ADs-260\(7\):364-8.](#)
8584
8585 169 - [Takami H](#)
8586 Takami H, Sasaki K, Ikeda Y, Tajima G, Kameyama K. Detection of sentinel lymph nodes in patients with
8587 papillary thyroid cancer. [Asian J Surg 2003 Jul+ADs-26\(3\):145-8.](#)
8588
8589 170 - [Tsugawa K](#)
8590 Tsugawa K, Ohnishi I, Nakamura M, Miwa K, Yokoyama K, Michigishi T, et al. Intraoperative lymphatic
8591 mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with papillary carcinoma of the thyroid gland. [Biomed](#)
8592 [Pharmacother 2002+ADs-56 Suppl 1:100s-3s.](#)
8593
8594 171 - [Hundahl SA](#)
8595 Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a
8596 prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S.
8597 and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient
8598 Care Evaluation study. [Cancer 2000 Jul 1+ADs-89\(1\):202-17.](#)
8599
8600 172 - [Siperstein AE](#)
8601 Siperstein AE, Clark OH. Carcinoma of follicular epithelium. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner
8602 +ACY- Ingbar's the thyroid : a fundamental and clinical text.Philadelphia: [Lippincott Williams +ACY-](#)
8603 [Wilkins+ADs- 2006. p. 898-902.](#)
8604
8605 173 - [Songun J](#)
8606 Songun J, Kievit J, Velde CJHv. Complications in thyroid surgery. In: Clark OH, Duh QY, editors. Textbook of
8607 endocrine surgery.Philadelphia: [Saunders+ADs- 1997. p. 167-73.](#)
8608
8609 174 - [Green KM](#)
8610 Green KM, de Carpentier JP. Are pre-operative vocal fold checks necessary? [J Laryngol Otol 1999](#)
8611 [Jul+ADs-113\(7\):642-4.](#)
8612
8613 175 - [Yeung P](#)
8614 Yeung P, Erskine C, Mathews P, Crowe PJ. Voice changes and thyroid surgery: is pre-operative indirect
8615 laryngoscopy necessary? [Aust N Z J Surg 1999 Sep+ADs-69\(9\):632-4.](#)
8616
8617 176 - [Kotan C](#)
8618 Kotan C, Kosem M, Algun E, Ayakta H, Sonmez R, Soylemez O. Influence of the refinement of surgical
8619 technique and surgeon's experience on the rate of complications after total thyroidectomy for benign thyroid
8620 disease. [Acta Chir Belg 2003 Jun+ADs-103\(3\):278-81.](#)
8621
8622 177 - [Steinmuller T](#)
8623 Steinmuller T, Klupp J, Wenking S, Neuhaus P. Complications associated with different surgical approaches
8624 to differentiated thyroid carcinoma 39. [Langenbecks Arch Surg 1999 Feb+ADs-384\(1\):50-3.](#)
8625
8626 178 - [Steurer M](#)

- 8627 Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W. Advantages of recurrent laryngeal
8628 nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and
8629 postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. [Laryngoscope 2002](#)
8630 [Jan+ADs-112\(1\):124-33.](#)
8631
8632 179 - [Hurtado-Lopez LM](#)
8633 Hurtado-Lopez LM, Pacheco-Alvarez MI, Montes-Castillo ML, Zaldivar-Ramirez FR. Importance of the
8634 intraoperative identification of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy:
8635 electromyographic evaluation. [Thyroid 2005 May+ADs-15\(5\):449-54.](#)
8636
8637 180 - [Thomusch O](#)
8638 Thomusch O, Sekulla C, Machens A, Neumann HJ, Timmermann W, Dralle H. Validity of intra-operative
8639 neuromonitoring signals in thyroid surgery. [Langenbecks Arch Surg 2004 Nov+ADs-389\(6\):499-503.](#)
8640
8641 181 - [Friedrich T](#)
8642 Friedrich T, Staemmler A, Hansch U, Wurl P, Steinert M, Eichfeld U. Anwendung des Neuromonitoring des N.
8643 laryngeus recurrens in der Schilddrüsenchirurgie - eine prospektive Studie. +AFs-Intraoperative
8644 electrophysiological monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid gland surgery--a prospective
8645 study+AF0-. [Zentralbl Chir 2002 May+ADs-127\(5\):414-20.](#)
8646
8647 182 - [Stremmel C](#)
8648 Stremmel C, Hohenberger W, Klein P. Ergebnisse des intraoperativen Recurrensmonitoring bei der
8649 Schilddrüsenoperation - Studien und Stellenwert in der Praxis. +AFs-Results of laryngeal nerve monitoring
8650 during thyroid operations--Studies and value for clinical practice+AF0-. [Zentralbl Chir 2002](#)
8651 [May+ADs-127\(5\):400-3.](#)
8652
8653 183 - [Timmermann W](#)
8654 Timmermann W, Dralle H, Hamelmann W, Thomusch O, Sekulla C, Meyer T, et al. +AFs-Does intraoperative
8655 nerve monitoring reduce the rate of recurrent nerve palsies during thyroid surgery?+AF0-. [Zentralbl Chir 2002](#)
8656 [May+ADs-127\(5\):395-9.](#)
8657
8658 184 - [Hermann M](#)
8659 Hermann M, Alk G, Roka R, Glaser K, Freissmuth M. Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign
8660 thyroid diseases: effect of nerve dissection and impact of individual surgeon in more than 27,000 nerves at
8661 risk. [Ann Surg 2002 Feb+ADs-235\(2\):261-8.](#)
8662
8663 185 - [Friedrich T](#)
8664 Friedrich T, Hansch U, Eichfeld U, Steinert M, Schonfelder M. +AFs-Therapeutic management of
8665 postoperatively diagnosed bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis+AF0-. [Zentralbl Chir](#)
8666 [2000+ADs-125\(2\):137-43.](#)
8667
8668 186 - [Misiólek M](#)
8669 Misiólek M, Waler J, Namyslowski G, Kucharzewski M, Podwinski A, Czecior E. Recurrent laryngeal nerve
8670 palsy after thyroid cancer surgery: a laryngological and surgical problem. [Eur Arch Otorhinolaryngol 2001](#)
8671 [Nov+ADs-258\(9\):460-2.](#)
8672
8673 187 - [Eckel HE](#)
8674 Eckel HE, Sittel C. +AFs-Bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis+AF0-. [HNO 2001](#)
8675 [Mar+ADs-49\(3\):166-79.](#)
8676
8677 188 - [Omori K](#)
8678 Omori K, Slavik DH, Kacker A, Blaugrund SM, Kojima H. Effects of thyroplasty type I on vocal fold vibration.
8679 [Laryngoscope 2000 Jul+ADs-110\(7\):1086-91.](#)
8680
8681 189 - [Razzaq I](#)
8682 Razzaq I, Wooldridge W. A series of thyroplasty cases under general anaesthesia. [Br J Anaesth 2000](#)
8683 [Oct+ADs-85\(4\):547-9.](#)
8684
8685 190 - [Sridhara SR](#)
8686 Sridhara SR, Ashok KG, Raghunathan M, Mann SB. To study voice quality before and after thyroplasty type 1
8687 in patients with symptomatic unilateral vocal cord paralysis. [Am J Otolaryngol 2003](#)

- 8688 [Nov+ADs-24\(6\):361-5.](#)
8689
8690 191 - [Caldarelli DD](#)
8691 Caldarelli DD, Lerrick AJ. Nonmetabolic complications of thyroid surgery. In: Falk SA, editor. Thyroid disease :
8692 endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy. 2e ed. Philadelphia:
8693 Lippincott-Raven+ADs- 1997. p. 705-16.
8694
8695 192 - [Dolapci M](#)
8696 Dolapci M, Doganay M, Reis E, Kama NA. Truncal ligation of the inferior thyroid arteries does not affect the
8697 incidence of hypocalcaemia after thyroidectomy. [Eur J Surg 2000 Apr+ADs-166\(4\):286-8.](#)
8698
8699 193 - [Nies C](#)
8700 Nies C, Sitter H, Zielke A, Bandorski T, Menze J, Ehlenz K, et al. Parathyroid function following ligation of the
8701 inferior thyroid arteries during bilateral subtotal thyroidectomy. [Br J Surg 1994 Dec+ADs-81\(12\):1757-9.](#)
8702
8703 194 - [Glinoeer D](#)
8704 Glinoeer D, Andry G, Chantrain G, Samil N. Clinical aspects of early and late hypocalcaemia after thyroid
8705 surgery. [Eur J Surg Oncol 2000 Sep+ADs-26\(6\):571-7.](#)
8706
8707 195 - [Bergamaschi R](#)
8708 Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. [Am J Surg 1998](#)
8709 [Jul+ADs-176\(1\):71-5.](#)
8710
8711 196 - [Pattou F](#)
8712 Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid
8713 surgery: incidence and prediction of outcome. [World J Surg 1998 Jul+ADs-22\(7\):718-24.](#)
8714
8715 197 - [Zarnegar R](#)
8716 Zarnegar R, Brunaud L, Clark OH. Prevention, evaluation, and management of complications following
8717 thyroidectomy for thyroid carcinoma. [Endocrinol Metab Clin North Am 2003 Jun+ADs-32\(2\):483-502.](#)
8718
8719 198 - [Bliss RD](#)
8720 Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the
8721 importance of technique. [World J Surg 2000 Aug+ADs-24\(8\):891-7.](#)
8722
8723 199 - [El-Sharaky MI](#)
8724 El-Sharaky MI, Kahaili MR, Sharaky O, Sakr MF, Fadaly GA, El-Hammadi HA, et al. Assessment of
8725 parathyroid autotransplantation for preservation of parathyroid function after total thyroidectomy. [Head Neck](#)
8726 [2003 Oct+ADs-25\(10\):799-807.](#)
8727
8728 200 - [Kikumori T](#)
8729 Kikumori T, Imai T, Tanaka Y, Oiwa M, Mase T, Funahashi H. Parathyroid autotransplantation with total
8730 thyroidectomy for thyroid carcinoma: long-term follow-up of grafted parathyroid function. [Surgery 1999](#)
8731 [May+ADs-125\(5\):504-8.](#)
8732
8733 201 - [Olson JA](#)
8734 Olson JA, Jr., DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA, Jr. Parathyroid autotransplantation during
8735 thyroidectomy. Results of long-term follow-up. [Ann Surg 1996 May+ADs-223\(5\):472-8.](#)
8736
8737 202 - [Lamade W](#)
8738 Lamade W, Renz K, Willeke F, Klar E, Herfarth C. Effect of training on the incidence of nerve damage in
8739 thyroid surgery. [Br J Surg 1999 Mar+ADs-86\(3\):388-91.](#)
8740
8741 203 - [Sosa JA](#)
8742 Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R, et al. The importance of surgeon
8743 experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. [Ann Surg](#)
8744 [1998+ADs-Annals-of-Surgery. 1998+ADs- 228:3-330.](#)
8745
8746 204 - [Morris LF](#)
8747 Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Thyroid stunning. [Thyroid 2003 Apr+ADs-13\(4\):333-40.](#)
8748

- 8749 205 - Hilditch TE
8750 Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM, Reed NS. Self-stunning in thyroid ablation:
8751 evidence from comparative studies of diagnostic 131I and 123I. [Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002](#)
8752 [Jun+ADs-29\(6\):783-8.](#)
8753
- 8754 206 - Leger FA
8755 Leger FA, Izembart M, Dagousset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier A, et al. Decreased uptake of
8756 therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in
8757 differentiated thyroid carcinoma. [Eur J Nucl Med 1998 Mar+ADs-25\(3\):242-6.](#)
8758
- 8759 207 - Park HM
8760 Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma.
8761 [Thyroid 1997 Apr+ADs-7\(2\):277-80.](#)
8762
- 8763 208 - Lin JD
8764 Lin JD, Chao TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY. Use of radioactive iodine for thyroid remnant ablation in
8765 well- differentiated thyroid carcinoma to replace thyroid reoperation. [AM J CLIN ONCOL CANCER CLIN](#)
8766 [TRIALS 1998+ADs-American-Journal-of-Clinical-Oncology:-Cancer-Clinical-Trials. 1998+ADs- 21:1-81.](#)
8767
- 8768 209 - Rosario PW
8769 Rosario PW, Maia FF, Cardoso LD, Barroso A, Rezende L, Padrao EL, et al. Correlation between cervical
8770 uptake and results of postsurgical radioiodine ablation in patients with thyroid carcinoma. [Clin Nucl Med](#)
8771 [2004 Jun+ADs-29\(6\):358-61.](#)
8772
- 8773 210 - Creutzig H
8774 Creutzig H. High or low dose radioiodine ablation of thyroid remnants? [Eur J Nucl Med](#)
8775 [1987+ADs-12\(10\):500-2.](#)
8776
- 8777 211 - Doi SA
8778 Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and 131I dose in differentiated thyroid cancer. [Clin](#)
8779 [Endocrinol \(Oxf\) 2000 Jun+ADs-52\(6\):765-73.](#)
8780
- 8781 212 - Gawkowska SM
8782 Gawkowska SM. 'High' (60 mCi) vs. 'low' (30 mCi) activities of 131I as adjuvant treatment for papillary
8783 thyroid cancer: the results of a prospective randomized trial. [European Journal of Cancer 2001+ADs-37:39.](#)
8784
- 8785 213 - Johansen K
8786 Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in
8787 postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. [J Nucl Med](#)
8788 [1991 Feb+ADs-32\(2\):252-4.](#)
8789
- 8790 214 - Maxon HR
8791 Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective
8792 radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. [N Engl J Med 1983 Oct](#)
8793 [20+ADs-309\(16\):937-41.](#)
8794
- 8795 215 - Maxon HR
8796 Maxon HR, III, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, et al. Radioiodine-131
8797 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and
8798 validation in 85 patients. [J Nucl Med 1992 Jun+ADs-33\(6\):1132-6.](#)
8799
- 8800 216 - Samuel AM
8801 Samuel AM, Rajashekharrao B. Radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer: a quantitative
8802 dosimetric evaluation for remnant thyroid ablation after surgery. [J Nucl Med 1994](#)
8803 [Dec+ADs-35\(12\):1944-50.](#)
8804
- 8805 217 - Robbins RJ
8806 Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, et al. A retrospective review of the
8807 effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. [J Nucl](#)
8808 [Med 2002 Nov+ADs-43\(11\):1482-8.](#)
8809

- 8810 218 - Barbaro D
8811 Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after
8812 recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation
8813 and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. [J Clin Endocrinol Metab 2003](#)
8814 [Sep+ADs-88\(9\):4110-5.](#)
8815
- 8816 219 - Pacini F
8817 Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with
8818 30 mCi (¹³¹I): a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid
8819 hormone withdrawal. [J Clin Endocrinol Metab 2002 Sep+ADs-87\(9\):4063-8.](#)
8820
- 8821 220 - Luster M
8822 Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated
8823 thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a
8824 pharmaco-economic comparison to recombinant thyrotropin administration. [Thyroid 2005](#)
8825 [Oct+ADs-15\(10\):1147-55.](#)
8826
- 8827 221 - Pacini F
8828 Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine Ablation of
8829 Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid
8830 Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. [J Clin Endocrinol Metab 2005 Dec](#)
8831 [29.](#)
8832
- 8833 222 - Goslings BM
8834 Goslings BM. Proceedings: Effect of a low iodine diet on ¹³¹I therapy in follicular thyroid carcinomata. [J](#)
8835 [Endocrinol 1975 Mar+ADs-64\(3\):30P.](#)
8836
- 8837 223 - Maruca J
8838 Maruca J, Santner S, Miller K, Santen RJ. Prolonged iodine clearance with a depletion regimen for thyroid
8839 carcinoma: concise communication. [J Nucl Med 1984 Oct+ADs-25\(10\):1089-93.](#)
8840
- 8841 224 - Maxon HR
8842 Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, Drilling J, Sperling MI, Sparks JC, et al. Low iodine diet in ¹³¹I ablation
8843 of thyroid remnants. [Clin Nucl Med 1983 Mar+ADs-8\(3\):123-6.](#)
8844
- 8845 225 - Morris LF
8846 Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet
8847 on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. [Thyroid 2001 Aug+ADs-11\(8\):749-55.](#)
8848
- 8849 226 - Pluijmen MJ
8850 Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, et al. Effects of
8851 low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma.
8852 [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2003 Apr+ADs-58\(4\):428-35.](#)
8853
- 8854 227 - Schuck A
8855 Schuck A, Biermann M, Pixberg MK, Muller SB, Heinecke A, Schober O, et al. Acute toxicity of adjuvant
8856 radiotherapy in locally advanced differentiated thyroid carcinoma. First results of the multicenter study
8857 differentiated thyroid carcinoma (MSDS). [Strahlenther Onkol 2003 Dec+ADs-179\(12\):832-9.](#)
8858
- 8859 228 - Chow SM
8860 Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Chan PT, Leung TW, et al. Papillary thyroid carcinoma:
8861 prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002](#)
8862 [Mar 1+ADs-52\(3\):784-95.](#)
8863
- 8864 229 - Farahati J
8865 Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Muller SP, Stuben G, Sauerwein W, et al. Differentiated thyroid cancer.
8866 Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). [Cancer](#)
8867 [1996 Jan 1+ADs-77\(1\):172-80.](#)
8868
- 8869 230 - Kim TH

- 8870 Kim TH, Yang DS, Jung KY, Kim CY, Choi MS. Value of external irradiation for locally advanced papillary
8871 thyroid cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Mar 15+ADs-55\(4\):1006-12.](#)
8872
- 8873 231 - Phlips P
8874 Philips P, Hanzen C, Andry G, Van HP, Fruuling J. Postoperative irradiation for thyroid cancer. [Eur J Surg
8875 Oncol 1993 Oct+ADs-19\(5\):399-404.](#)
8876
- 8877 232 - Benker G
8878 Benker G, Olbricht T, Reinwein D, Reiners C, Sauerwein W, Krause U, et al. Survival rates in patients with
8879 differentiated thyroid carcinoma. Influence of postoperative external radiotherapy. [Cancer 1990 Apr
8880 1+ADs-65\(7\):1517-20.](#)
8881
- 8882 233 - Sautter-Bihl ML
8883 Sautter-Bihl ML, Raub J, Hetzel-Sesterheim M, Heinze HG. Differentiated thyroid cancer: prognostic factors
8884 and influence of treatment on the outcome in 441 patients. [Strahlenther Onkol 2001
8885 Mar+ADs-177\(3\):125-31.](#)
8886
- 8887 234 - Taylor T
8888 Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary
8889 and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. [Ann Intern Med 1998 Oct 15+ADs-129\(8\):622-7.](#)
8890
- 8891 235 - Ford D
8892 Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, et al. External beam radiotherapy
8893 in the management of differentiated thyroid cancer. [Clin Oncol \(R Coll Radiol \) 2003
8894 Sep+ADs-15\(6\):337-41.](#)
8895
- 8896 236 - Brierley JD
8897 Brierley JD, Tsang RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer.
8898 [Semin Surg Oncol 1999 Jan+ADs-16\(1\):42-9.](#)
8899
- 8900 237 - Nutting CM
8901 Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Vini L, Harmer C, et al. Improvements in target
8902 coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with
8903 carcinoma of the thyroid gland. [Radiother Oncol 2001 Aug+ADs-60\(2\):173-80.](#)
8904
- 8905 238 - Terhaard CHJ
8906 Terhaard CHJ, Raaijmakers CP. Klinische aspecten van +ACI-intensity modulated radiotherapy+ACI-. [Ned
8907 Tijdsch Oncol 2004+ADs-1\(1\):24-9.](#)
8908
- 8909 239 - Lazar V
8910 Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Mahe C, Lacroix L, Filetti S, et al. Expression of the Na symporter gene in
8911 human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. [J Clin Endocrinol Metab 1999
8912 Sep+ADs-84\(9\):3228-34.](#)
8913
- 8914 240 - Goretzki PE
8915 Goretzki PE, Frilling A, Simon D, Roehrer HD. Growth regulation of normal thyroids and thyroid tumors in man.
8916 [Recent Results Cancer Res 1990+ADs-118:48-63.](#)
8917
- 8918 241 - Haugen BR
8919 Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of
8920 recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or
8921 cancer. [J Clin Endocrinol Metab 1999 Nov+ADs-84\(11\):3877-85.](#)
8922
- 8923 242 - Schlumberger M
8924 Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated
8925 thyroid carcinoma. [Eur J Endocrinol 1998 Mar+ADs-138\(3\):249-52.](#)
8926
- 8927 243 - Van Tol KM
8928 Van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruim J, de Vries EG, Dullaart RP, et al. Better yield of
8929 (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid
8930 carcinoma during thyrotropin stimulation. [Thyroid 2002 May+ADs-12\(5\):381-7.](#)

- 8931
8932 244 - Pujol P
8933 Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a
8934 prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. [J Clin Endocrinol Metab 1996](#)
8935 [Dec+ADs-81\(12\):4318-23.](#)
8936
8937 245 - Cooper DS
8938 Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and
8939 disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the national thyroid cancer
8940 treatment cooperative registry. [Thyroid 1998+ADs-Thyroid-. 1998+ADs- 8:9-744.](#)
8941
8942 246 - Wang PW
8943 Wang PW, Wang ST, Liu RT, Chien WY, Tung SC, Lu YC, et al. Levothyroxine suppression of thyroglobulin
8944 in patients with differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1999](#)
8945 [Dec+ADs-84\(12\):4549-53.](#)
8946
8947 247 - Schaap J
8948 Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M, Links TP, Diamant M, van d, V, et al. Does radioiodine therapy
8949 have disadvantageous effects in non-iodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? [Clin Endocrinol](#)
8950 [\(Oxf\) 2002 Jul+ADs-57\(1\):117-24.](#)
8951
8952 248 - Biondi B
8953 Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-
8954 suppressive therapy with levothyroxine. [Endocrinologist. 1994+ADs- 4:3.](#)
8955
8956 249 - Fazio S
8957 Fazio S, Biondi B, Carella C, Sabatini D, Cittadini A, Panza N, et al. Diastolic dysfunction in patients on
8958 thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. [J Clin](#)
8959 [Endocrinol Metab 1995 Jul+ADs-80\(7\):2222-6.](#)
8960
8961 250 - Jodar E
8962 Jodar E, Begona LM, Garcia L, Rigopoulou D, Martinez G, Hawkins F. Bone changes in pre- and
8963 postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular
8964 bone mass. [Osteoporos Int 1998+ADs-8\(4\):311-6.](#)
8965
8966 251 - Cailleux AF
8967 Cailleux AF, Baudin E, Travaglini JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after
8968 total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? [J Clin Endocrinol Metab 2000](#)
8969 [Jan+ADs-85\(1\):175-8.](#)
8970
8971 252 - Pacini F
8972 Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan
8973 may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum tg levels after initial
8974 treatment. [J Clin Endocrinol Metab 2002 Apr+ADs-87\(4\):1499-501.](#)
8975
8976 253 - Mazzaferri EL
8977 Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of
8978 the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. [J](#)
8979 [Clin Endocrinol Metab 2003 Apr+ADs-88\(4\):1433-41.](#)
8980
8981 254 - Schlumberger M
8982 Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. [Follow-up of low-risk patients with](#)
8983 [differentiated thyroid carcinoma: a European perspective.](#) Eur J Endocrinol 2004 Feb+ADs-150(2):105-12.
8984
8985 255 - Cooper DS
8986 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for
8987 patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. [Thyroid 2006 Feb+ADs-16\(2\):109-42.](#)
8988
8989 256 - Pacini F
8990 Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the
8991 management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. [Eur J Endocrinol](#)

8992 2006 Jun+ADs-154(6):787-803.
8993
8994 257 - Eustatia-Rutten CF
8995 Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, et al.
8996 Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a
8997 structured meta-analysis. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2004 Jul+ADs-61\(1\):61-74.](#)
8998
8999 258 - Haugen BR
9000 Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of
9001 recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or
9002 cancer. [J Clin Endocrinol Metab 1999 Nov+ADs-84\(11\):3877-85.](#)
9003
9004 259 - Mazzaferri EL
9005 Mazzaferri EL, Kloos RT. Is Diagnostic Iodine-131 Scanning with Recombinant Human TSH Useful in the
9006 Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer after Thyroid Ablation? [J Clin Endocrinol Metab 2002](#)
9007 [Apr+ADs-87\(4\):1490-8.](#)
9008
9009 260 - Pacini F
9010 Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, et al. Prediction of disease status by
9011 recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid
9012 carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 2001+ADs- 86:12-5690.](#)
9013
9014 261 - Pacini F
9015 Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human
9016 thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in
9017 monitoring differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 2003 Aug+ADs-88\(8\):3668-73.](#)
9018
9019 262 - Pellegriti G
9020 Pellegriti G, Scollo C, Regalbuto C, Attard M, Marozzi P, Vermiglio F, et al. The diagnostic use of the
9021 rhTSH/thyroglobulin test in differentiated thyroid cancer patients with persistent disease and low thyroglobulin
9022 levels. [Clin Endocrinol 2003 May 01+ADs- 58:5-561.](#)
9023
9024 263 - Robbins RJ
9025 Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant
9026 human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? [J Clin Endocrinol Metab 2002](#)
9027 [Jul+ADs-87\(7\):3242-7.](#)
9028
9029 264 - Torlontano M
9030 Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and
9031 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with
9032 differentiated thyroid cancer. [Eur J Endocrinol 2003 Jan+ADs-148\(1\):19-24.](#)
9033
9034 265 - Coburn M
9035 Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine
9036 (¹³¹I). [Ann Surg 1994 Jun+ADs-219\(6\):587-93.](#)
9037
9038 266 - Baudin E
9039 Baudin E, Do CC, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum
9040 thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid
9041 cancer patients. [J Clin Endocrinol Metab 2003 Mar+ADs-88\(3\):1107-11.](#)
9042
9043 267 - Ozata M
9044 Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Rue TL, Fierro RF, DeGroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of
9045 patients with treated differentiated thyroid cancer. [J Clin Endocrinol Metab 1994+ADs- 79:1-105.](#)
9046
9047 268 - Pacini F
9048 Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer
9049 with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated
9050 with high (131)I activities versus untreated patients. [J Clin Endocrinol Metab 2001](#)
9051 [Sep+ADs-86\(9\):4092-7.](#)
9052

- 9053 269 - Ruter A
9054 Ruter A, Smeds S, Lennquist S. Value of serum thyroglobulin measurement in patients operating on for well
9055 differentiated thyroid carcinoma. [Eur J Surg 1998 Sep+ADs-164\(9\):665-71.](#)
9056
9057 270 - Schlumberger MJ
9058 Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. [N Engl J Med 1998 Jan](#)
9059 [29+ADs-338\(5\):297-306.](#)
9060
9061 271 - Schlumberger M
9062 Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated
9063 thyroid carcinoma. [Eur J Endocrinol 1998 Mar+ADs-138\(3\):249-52.](#)
9064
9065 272 - Piechaczyk M
9066 Piechaczyk M, Bouanani M, Salhi SL, Baldet L, Bastide M, Pau B, et al. Antigenic domains on the human
9067 thyroglobulin molecule recognized by autoantibodies in patients' sera and by natural autoantibodies isolated
9068 from the sera of healthy subjects. [Clin Immunol Immunopathol 1987 Oct+ADs-45\(1\):114-21.](#)
9069
9070 273 - Mariotti S
9071 Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Marino M, Manetti L, Pacini F, et al. Assay of thyroglobulin in serum with
9072 thyroglobulin autoantibodies: An unobtainable goal? [J Clin Endocrinol Metab 1995+ADs- 80:2-472.](#)
9073
9074 274 - Calzolari C
9075 Calzolari C, Marquet PY, Pau B. Thyroglobulin IRMA Pasteur immunoassay: sensitivity of the assay and
9076 interference from thyroglobulin autoantibodies. [Clin Chem 1997 Feb+ADs-43\(2\):413-5.](#)
9077
9078 275 - Marquet PY
9079 Marquet PY, Daver A, Sapin R, Bridgi B, Muratet JP, Hartmann DJ, et al. Highly sensitive immunoradiometric
9080 assay for serum thyroglobulin with minimal interference from autoantibodies. [Clin Chem](#)
9081 [1996 Feb+ADs-42\(2\):258-62.](#)
9082
9083 276 - Morgenthaler NG
9084 Morgenthaler NG, Froehlich J, Rendl J, Willnich M, Alonso C, Bergmann A, et al. Technical evaluation of a
9085 new immunoradiometric and a new immunoluminometric assay for thyroglobulin. [Clin Chem 2002](#)
9086 [Jul+ADs-48\(7\):1077-83.](#)
9087
9088 277 - Spencer CA
9089 Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin
9090 autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in
9091 patients with differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1998 Apr+ADs-83\(4\):1121-7.](#)
9092
9093 278 - Weightman DR
9094 Weightman DR, Mallick UK, Fenwick JD, Perros P. Discordant serum thyroglobulin results generated by two
9095 classes of assay in patients with thyroid carcinoma: correlation with clinical outcome after 3 years of follow-up.
9096 [Cancer 2003 Jul 1+ADs-98\(1\):41-7.](#)
9097
9098 279 - Chung JK
9099 Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum
9100 antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. [Clin Endocrinol](#)
9101 [\(Oxf\) 2002 Aug+ADs-57\(2\):215-21.](#)
9102
9103 280 - Kumar A
9104 Kumar A, Shah DH, Shrihari U, Dandekar SR, Vijayan U, Sharma SM. Significance of antithyroglobulin
9105 autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. [Thyroid 1994+ADs-4\(2\):199-202.](#)
9106
9107 281 - Rubello D
9108 Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M, Busnardo B. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin
9109 antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. [J Nucl Med 1992 Aug+ADs-33\(8\):1478-80.](#)
9110
9111 282 - Demers LM
9112 Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and
9113 monitoring of thyroid disease. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2003 Feb+ADs-58\(2\):138-40.](#)

- 9114
9115 283 - Spencer CA
9116 Spencer CA. New insights for using serum thyroglobulin measurement. [Thyroid International](#)
9117 [2003+ADs-4:3-14.](#)
9118
9119 284 - Rubello D
9120 Rubello D, Girelli ME, Casara D, Piccolo M, Perin A, Busnardo B. Usefulness of the combined
9121 antithyroglobulin antibodies and thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid
9122 cancer. [J Endocrinol Invest 1990 Oct+ADs-13\(9\):737-42.](#)
9123
9124 285 - Gorges R
9125 Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of
9126 thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after
9127 thyroidectomy. [Eur J Endocrinol 2005 Jul+ADs-153\(1\):49-55.](#)
9128
9129 286 - Hjiyiannakis P
9130 Hjiyiannakis P, Mundy J, Harmer C. Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. [Clin Oncol \(R](#)
9131 [Coll Radiol \) 1999+ADs-11\(4\):240-4.](#)
9132
9133 287 - Ditkoff BA
9134 Ditkoff BA, Marvin MR, Yemul S, Shi YJ, Chabot J, Feind C, et al. Detection of circulating thyroid cells in
9135 peripheral blood. [Surgery 1996 Dec+ADs-120\(6\):959-64.](#)
9136
9137 288 - Bojunga J
9138 Bojunga J, Roddiger S, Stanisch M, Kusterer K, Kurek R, Renneberg H, et al. Molecular detection of
9139 thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease by RT-PCR. [Br J Cancer](#)
9140 [2000 May+ADs-82\(10\):1650-5.](#)
9141
9142 289 - Bugalho MJ
9143 Bugalho MJ, Domingues RS, Pinto AC, Garrao A, Catarino AL, Ferreira T, et al. Detection of thyroglobulin
9144 mRNA transcripts in peripheral blood of individuals with and without thyroid glands: evidence for thyroglobulin
9145 expression by blood cells. [Eur J Endocrinol 2001 Oct+ADs-145\(4\):409-13.](#)
9146
9147 290 - Ringel MD
9148 Ringel MD, Ladenson PW, Levine MA. Molecular diagnosis of residual and recurrent thyroid cancer by
9149 amplification of thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood. [J Clin Endocrinol Metab 1998](#)
9150 [Dec+ADs-83\(12\):4435-42.](#)
9151
9152 291 - Ringel MD
9153 Ringel MD, Balducci-Silano PL, Anderson JS, Spencer CA, Silverman J, Sparling YH, et al. Quantitative
9154 reverse transcription-polymerase chain reaction of circulating thyroglobulin messenger ribonucleic acid for
9155 monitoring patients with thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1999 Nov+ADs-84\(11\):4037-42.](#)
9156
9157 292 - Span PN
9158 Span PN, Slegers MJ, van den Broek WJ, Ross HA, Nieuwlaet WA, Hermus AR, et al. Quantitative detection
9159 of peripheral thyroglobulin mRNA has limited clinical value in the follow-up of thyroid cancer patients. [Ann Clin](#)
9160 [Biochem 2003 Jan+ADs-40\(Pt 1\):94-9.](#)
9161
9162 293 - Takano T
9163 Takano T, Miyauchi A, Yoshida H, Hasegawa Y, Kuma K, Amino N. Quantitative measurement of
9164 thyroglobulin mRNA in peripheral blood of patients after total thyroidectomy. [Br J Cancer 2001 Jul](#)
9165 [6+ADs-85\(1\):102-6.](#)
9166
9167 294 - Wingo ST
9168 Wingo ST, Ringel MD, Anderson JS, Patel AD, Lukes YD, Djuh YY, et al. Quantitative reverse
9169 transcription-PCR measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood of healthy subjects. [Clin Chem](#)
9170 [1999 Jun+ADs-45\(6 Pt 1\):785-9.](#)
9171
9172 295 - Bellantone R

- 9173 Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, Ferrante A, Princi P, Boscherini M, et al. Validity of thyroglobulin
9174 mRNA assay in peripheral blood of postoperative thyroid carcinoma patients in predicting tumor recurrences
9175 varies according to the histologic type: results of a prospective study. [Cancer 2001 Nov](#)
9176 [1+ADs-92\(9\):2273-9.](#)
9177
- 9178 296 - [Biscolla RP](#)
9179 Biscolla RP, Cerutti JM, Maciel RM. Detection of recurrent thyroid cancer by sensitive nested reverse
9180 transcription-polymerase chain reaction of thyroglobulin and sodium/iodide symporter messenger ribonucleic
9181 acid transcripts in peripheral blood. [J Clin Endocrinol Metab 2000 Oct+ADs-85\(10\):3623-7.](#)
9182
- 9183 297 - [Fugazzola L](#)
9184 Fugazzola L, Mihalich A, Persani L, Cerutti N, Reina M, Bonomi M, et al. Highly sensitive serum thyroglobulin
9185 and circulating thyroglobulin mRNA evaluations in the management of patients with differentiated thyroid
9186 cancer in apparent remission. [J Clin Endocrinol Metab 2002 Jul+ADs-87\(7\):3201-8.](#)
9187
- 9188 298 - [Grammatopoulos D](#)
9189 Grammatopoulos D, Elliott Y, Smith SC, Brown I, Grieve RJ, Hillhouse EW, et al. Measurement of
9190 thyroglobulin mRNA in peripheral blood as an adjunctive test for monitoring thyroid cancer. [Mol Pathol](#)
9191 [2003 Jun+ADs-56\(3\):162-6.](#)
9192
- 9193 299 - [Savagner F](#)
9194 Savagner F, Rodien P, Reynier P, Rohmer V, Bigorgne JC, Malthiery Y. Analysis of Tg transcripts by real-
9195 time RT-PCR in the blood of thyroid cancer patients. [J Clin Endocrinol Metab 2002](#)
9196 [Feb+ADs-87\(2\):635-9.](#)
9197
- 9198 300 - [Eszlinger M](#)
9199 Eszlinger M, Neumann S, Otto L, Paschke R. Thyroglobulin mRNA quantification in the peripheral blood is not
9200 a reliable marker for the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. [Eur J Endocrinol 2002](#)
9201 [Nov+ADs-147\(5\):575-82.](#)
9202
- 9203 301 - [Elisei R](#)
9204 Elisei R, Vivaldi A, Agate L, Molinaro E, Nencetti C, Grasso L, et al. Low specificity of blood thyroglobulin
9205 messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients. [J](#)
9206 [Clin Endocrinol Metab 2004 Jan+ADs-89\(1\):33-9.](#)
9207
- 9208 302 - [Frasoldati A](#)
9209 Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients
9210 with differentiated thyroid carcinoma. [Cancer 2003 Jan 1+ADs-97\(1\):90-6.](#)
9211
- 9212 303 - [Fexa J](#)
9213 Fexa J, Nemeč J, Novak Z, Zimak J, Bednar J. Sonography in the evaluation of treatment of differentiated
9214 thyroid cancer. First results in 158 patients. [Neoplasma 1990+ADs-37\(4\):461-5.](#)
9215
- 9216 304 - [Rodriguez JM](#)
9217 Rodriguez JM, Reus M, Moreno A, Martinez M, Soria T, Carrasco L, et al. High-resolution ultrasound
9218 associated with aspiration biopsy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. [Otolaryngol](#)
9219 [Head Neck Surg 1997 Dec+ADs-117\(6\):694-7.](#)
9220
- 9221 305 - [Franceschi M](#)
9222 Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Rončević S. Thyroglobulin determination, neck
9223 ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma 70. [J Nucl Med](#)
9224 [1996 Mar+ADs-37\(3\):446-51.](#)
9225
- 9226 306 - [Gorges R](#)
9227 Gorges R, Eising EG, Fotescu D, Renzing KK, Frilling A, Schmid KW, et al. Diagnostic value of high-
9228 resolution B-mode and power-mode sonography in the follow-up of thyroid cancer. [EUR J ULTRASOUND](#)
9229 [2003+ADs-European-Journal-of-Ultrasound. 2003+ADs- 16:3-206.](#)
9230
- 9231 307 - [Schlumberger M](#)

- 9232 Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine
 9233 treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. [J Nucl Med 1996](#)
 9234 [Apr+ADs-37\(4\):598-605.](#)
- 9235
 9236 308 - [Ilgan S](#)
 9237 Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, et al. Iodine-131 treatment and
 9238 high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. [Eur J Nucl](#)
 9239 [Med Mol Imaging 2004 Jun+ADs-31\(6\):825-30.](#)
- 9240
 9241 309 - [Hooft L](#)
 9242 Hooft L, Hoekstra OS, Deville W, Lips P, Teule GJ, Boers M, et al. Diagnostic accuracy of
 9243 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer.
 9244 [J Clin Endocrinol Metab 2001 Aug+ADs-86\(8\):3779-86.](#)
- 9245
 9246 310 - [Nemec J](#)
 9247 Nemec J, Nyvltova O, Blazek T, Vlcek P, Racek P, Novak Z, et al. Positive thyroid cancer scintigraphy using
 9248 technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. [Eur J Nucl Med 1996 Jan+ADs-23\(1\):69-71.](#)
- 9249
 9250 311 - [Briele B](#)
 9251 Briele B, Hotze A, Kropp J, Bockisch A, Overbeck B, Grunwald F, et al. +AFs-A comparison of 201TI and
 9252 99mTc-MIBI in the follow-up of differentiated thyroid carcinomas+AF0-. [Nuklearmedizin 1991](#)
 9253 [Aug+ADs-30\(4\):115-24.](#)
- 9254
 9255 312 - [Dadparvar S](#)
 9256 Dadparvar S, Chevres A, Tulchinsky M, Krishna BL, Khan AS, Slizofski WJ. Clinical utility of technetium-99m
 9257 methoxyisobutylisonitrile imaging in differentiated thyroid carcinoma: Comparison with thallium-201 and iodine-
 9258 131 Na scintigraphy, and serum thyroglobulin quantitation. [Eur J Nucl Med](#)
 9259 [1995+ADs-European-Journal-of-Nuclear-Medicine. 1995+ADs- 22:11-1338.](#)
- 9260
 9261 313 - [Gallowitsch HJ](#)
 9262 Gallowitsch HJ, Kresnik E, Mikosch P, Pipam W, Gomez I, Lind P. Tc-99m-tetrofosmin scintigraphy: an
 9263 alternative scintigraphic method for following up differentiated thyroid carcinoma--preliminary results.
 9264 [Nuklearmedizin 1996 Dec+ADs-35\(6\):230-5.](#)
- 9265
 9266 314 - [Miyamoto S](#)
 9267 Miyamoto S, Kasagi K, Misaki T, Alam MS, Konishi J. Evaluation of technetium-99m-MIBI scintigraphy in
 9268 metastatic differentiated thyroid carcinoma. [J Nucl Med 1997 Mar+ADs-38\(3\):352-6.](#)
- 9269
 9270 315 - [Baudin E](#)
 9271 Baudin E, Schlumberger M, Lumbroso J, Travagli JP, Caillou B, Parmentier C. Octreotide scintigraphy in
 9272 patients with differentiated thyroid carcinoma: contribution for patients with negative radioiodine scan. [J Clin](#)
 9273 [Endocrinol Metab 1996 Jul+ADs-81\(7\):2541-4.](#)
- 9274
 9275 316 - [Garin E](#)
 9276 Garin E, Devillers A, Le Cloirec J, Bernard AM, Lescouarc'h J, Herry JY, et al. Use of indium-111
 9277 pentetrotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients without
 9278 detectable iodine uptake. [Eur J Nucl Med 1998 Jul+ADs-25\(7\):687-94.](#)
- 9279
 9280 317 - [Sarlis NJ](#)
 9281 Sarlis NJ, Gourgiotis L, Guthrie LC, Galen B, Skarulis MC, Shawker TH, et al. In-111 DTPA-octreotide
 9282 scintigraphy for disease detection in metastatic thyroid cancer: comparison with F-18 FDG positron emission
 9283 tomography and extensive conventional radiographic imaging. [Clin Nucl Med 2003](#)
 9284 [Mar+ADs-28\(3\):208-17.](#)
- 9285
 9286 318 - [Valli N](#)
 9287 Valli N, Catargi B, Ronci N, Leccia F, Guyot M, Roger P, et al. Evaluation of indium-111 pentetrotide
 9288 somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients with negative radioiodine
 9289 scintigraphy. [Thyroid 1999 Jun+ADs-9\(6\):583-9.](#)
- 9290
 9291 319 - [Grunwald F](#)
 9292

- 9293 Grunwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J, et al. Comparison of 18FDG-PET
9294 with 131iodine and 99mTc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. [Thyroid 1997](#)
9295 [Jun+ADs-7\(3\):327-35.](#)
9296
9297 320 - [Chin BB](#)
9298 Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of
9299 fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. [J Clin](#)
9300 [Endocrinol Metab 2004 Jan+ADs-89\(1\):91-5.](#)
9301
9302 321 - [Moog F](#)
9303 Moog F, Linke R, Manthey N, Tiling R, Knesewitsch P, Tatsch K, et al. Influence of thyroid-stimulating
9304 hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. [J Nucl Med](#)
9305 [2000 Dec+ADs-41\(12\):1989-95.](#)
9306
9307 322 - [Petrich T](#)
9308 Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on
9309 +AFs-(18)F+AF0-fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. [Eur J Nucl Med Mol](#)
9310 [Imaging 2002 May+ADs-29\(5\):641-7.](#)
9311
9312 323 - [van Tol KM](#)
9313 van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruim J, de Vries EG, Dullaart RP, et al. Better yield of
9314 (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid
9315 carcinoma during thyrotropin stimulation. [Thyroid 2002 May+ADs-12\(5\):381-7.](#)
9316
9317 324 - [DeGroot LJ](#)
9318 DeGroot LJ, Reilly M. Use of isotope bone scans and skeletal survey X-rays in the follow-up of patients with
9319 thyroid carcinoma. [J Endocrinol Invest 1984 Jun+ADs-7\(3\):175-9.](#)
9320
9321 325 - [Yamamoto Y](#)
9322 Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, Matsumura Y, Satoh K, Ohkawa M. Clinical usefulness of fusion of
9323 131I SPECT and CT images in patients with differentiated thyroid carcinoma. [J Nucl Med 2003](#)
9324 [Dec+ADs-44\(12\):1905-10.](#)
9325
9326 326 - [Ruf J](#)
9327 Ruf J, Lehmkuhl L, Bertram H, Sandrock D, Amthauer H, Humplik B, et al. Impact of SPECT and integrated
9328 low-dose CT after radioiodine therapy on the management of patients with thyroid carcinoma. [Nucl Med](#)
9329 [Commun 2004 Dec+ADs-25\(12\):1177-82.+AHw-](#)
9330
9331 327 - [Beasley NJ](#)
9332 Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of nodal metastases on prognosis in
9333 patients with well-differentiated thyroid cancer 13. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002](#)
9334 [Jul+ADs-128\(7\):825-8.](#)
9335
9336 328 - [Mazzaferri EL](#)
9337 Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular
9338 thyroid cancer. [Am J Med 1994 Nov+ADs-97\(5\):418-28.](#)
9339
9340 329 - [Shaha AR](#)
9341 Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid
9342 cancer. [Laryngoscope 2004 Mar+ADs-114\(3\):393-402.](#)
9343
9344 330 - [Chow SM](#)
9345 Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic
9346 significance of lymph node metastasis and multifocality. [Cancer 2003 Jul 1+ADs-98\(1\):31-40.](#)
9347
9348 331 - [Beasley NJ](#)
9349 Beasley NJ, Walfish PG, Witterick I, Freeman JL. Cause of death in patients with well-differentiated thyroid
9350 carcinoma. [Laryngoscope 2001 Jun+ADs-111\(6\):989-91.](#)
9351
9352 332 - [Hamby LS](#)

- 9353 Hamby LS, McGrath PC, Schwartz RW, Sloan DA, Simpson WG, Kenady DE. Management of local
9354 recurrence in well-differentiated thyroid carcinoma. [J Surg Res 1992 Feb+ADs-52\(2\):113-7.](#)
9355
9356 333 - [Lerch H](#)
9357 Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients
9358 53. [J Clin Oncol 1997 May+ADs-15\(5\):2067-75.](#)
9359
9360 334 - [Nishida T](#)
9361 Nishida T, Nakao K, Hashimoto T. Local control in differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal
9362 invasion 13. [Am J Surg 2000 Feb+ADs-179\(2\):86-91.](#)
9363
9364 335 - [Palme CE](#)
9365 Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL. Management and outcome of recurrent
9366 well-differentiated thyroid carcinoma. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 Jul+ADs-130\(7\):819-24.](#)
9367
9368 336 - [Paloyan E](#)
9369 Paloyan E, Walker RP, Lawrence AM. Guidelines for the use of radio-iodine, thyroid hormone, and treatment
9370 of metastatic disease in patients with differentiated thyroid cancer. [Surg Oncol Clin N Am 1998](#)
9371 [Oct+ADs-7\(4\):665-80.](#)
9372
9373 337 - [Vassilopoulou-Sellin R](#)
9374 Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN, Haynie TP. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma
9375 who have recurrence after initial radioactive iodine therapy 68. [Cancer 1996 Aug](#)
9376 [1+ADs-78\(3\):493-501.](#)
9377
9378 338 - [Coburn M](#)
9379 Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine
9380 (¹³¹I). [Ann Surg 1994 Jun+ADs-219\(6\):587-93.](#)
9381
9382 339 - [Asakawa H](#)
9383 Asakawa H, Kobayashi T, Komoike Y, Tamaki Y, Matsuzawa Y, Monden M. Prognostic factors in patients
9384 with recurrent differentiated thyroid carcinoma 56. [J Surg Oncol 1997 Mar+ADs-64\(3\):202-6.](#)
9385
9386 340 - [Czaja JM](#)
9387 Czaja JM, McCaffrey TV. The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary
9388 thyroid carcinoma 54. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997 May+ADs-123\(5\):484-90.](#)
9389
9390 341 - [Musacchio MJ](#)
9391 Musacchio MJ, Kim AW, Vijungco JD, Prinz RA. Greater local recurrence occurs with +ACI-berry
9392 picking+ACI- than neck dissection in thyroid cancer 12. [Am Surg 2003 Mar+ADs-69\(3\):191-6.](#)
9393
9394 342 - [Stojadinovic A](#)
9395 Stojadinovic A, Shoup M, Nissan A, Ghossein RA, Shah JP, Brennan MF, et al. Recurrent differentiated
9396 thyroid carcinoma: biological implications of age, method of detection, and site and extent of recurrence. [Ann](#)
9397 [Surg Oncol 2002 Oct+ADs-9\(8\):789-98.](#)
9398
9399 343 - [Samaan NA](#)
9400 Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various
9401 modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. [J](#)
9402 [Clin Endocrinol Metab 1992 Sep+ADs-75\(3\):714-20.](#)
9403
9404 344 - [El Ghani F](#)
9405 El Ghani F, van den Brekel MW, De Goede CJ, Kuik J, Leemans CR, Smeele LE. Shoulder function and
9406 patient well-being after various types of neck dissections. [Clin Otolaryngol Allied Sci 2002](#)
9407 [Oct+ADs-27\(5\):403-8.](#)
9408
9409 345 - [Kim MK](#)
9410 Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, Livolsi VA, Langer JE, Didonato L, et al. Morbidity following central
9411 compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004](#)
9412 [Oct+ADs-130\(10\):1214-6.](#)
9413

- 9414 346 - Kouvaraki MA
9415 Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Sherman SI, Evans DB. Preventable reoperations for persistent and
9416 recurrent papillary thyroid carcinoma. [Surgery 2004 Dec+ADs-136\(6\):1183-91.](#)
9417
- 9418 347 - Leboulleux S
9419 Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or
9420 recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension
9421 beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. [J Clin Endocrinol Metab 2005 Oct+ADs-90\(10\):5723-9.](#)
9422
- 9423 348 - Musholt TJ
9424 Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GF, Klempnauer J. Invasive differentiated thyroid
9425 carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon
9426 2. [Surgery 1999 Dec+ADs-126\(6\):1078-87.](#)
9427
- 9428 349 - Ooi LL
9429 Ooi LL, Soo KC. Tracheo-oesophageal groove clearance in well differentiated thyroid carcinoma 79. [Ann
9430 Acad Med Singapore 1992 Sep+ADs-21\(5\):699-700.](#)
9431
- 9432 350 - Simon D
9433 Simon D, Goretzki PE, Witte J, Roher HD. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated
9434 thyroid carcinoma 67 [World J Surg 1996 Sep+ADs-20\(7\):860-6.](#)
9435
- 9436 351 - Wada N
9437 Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259
9438 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for
9439 neck dissection. [Ann Surg 2003 Mar+ADs-237\(3\):399-407.](#)
9440
- 9441 352 - Miccoli P
9442 Miccoli P, Antonelli A, Spinelli C, Ferdeghini M, Fallahi P, Baschieri L. Completion total thyroidectomy in
9443 children with thyroid cancer secondary to the Chernobyl accident. [Arch Surg 1998 Jan+ADs-133\(1\):89-93.](#)
9444
- 9445 353 - Wilson DB
9446 Wilson DB, Staren ED, Prinz RA. Thyroid reoperations: indications and risks. [Am Surg 1998
9447 Jul+ADs-64\(7\):674-8.](#)
9448
- 9449 354 - Sherman SI
9450 Sherman SI. Thyroid carcinoma. [Lancet 2003 Feb 8+ADs-361\(9356\):501-11.](#)
9451
- 9452 355 - Pacini F
9453 Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of 309 patients with metastatic
9454 differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. [World J Surg 1994
9455 Jul+ADs-18\(4\):600-4.](#)
9456
- 9457 356 - Grebe SK
9458 Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations.
9459 [Surg Oncol Clin N Am 1996 Jan+ADs-5\(1\):43-63.](#)
9460
- 9461 357 - DeGroot LJ
9462 DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid
9463 carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1990 Aug+ADs-71\(2\):414-24.](#)
9464
- 9465 358 - Robbins RJ
9466 Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid
9467 carcinoma. [J Nucl Med 2005 Jan+ADs-46 Suppl 1:28S-37S.](#)
9468
- 9469 359 - Brierley JD
9470 Brierley JD, Tsang RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer.
9471 [Semin Surg Oncol 1999 Jan+ADs-16\(1\):42-9.](#)
9472
- 9473 360 - Mazzarotto R

- 9474 Mazzarotto R, Cesaro MG, Lora O, Rubello D, Casara D, Sotti G. The role of external beam radiotherapy in
9475 the management of differentiated thyroid cancer. [Biomed Pharmacother 2000 Jul+ADs-54\(6\):345-9.](#)
9476
- 9477 361 - [Farahati J](#)
9478 Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Muller SP, Stuben G, Sauerwein W, et al. Differentiated thyroid cancer.
9479 Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). [Cancer](#)
9480 [1996 Jan 1+ADs-77\(1\):172-80.](#)
9481
- 9482 362 - [Simpson WJ](#)
9483 Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and
9484 follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1578 patients 12. [Am J Med 1987 Sep+ADs-83\(3\):479-88.](#)
9485
- 9486 363 - [Ruegemer JJ](#)
9487 Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstrahl EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated
9488 thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. [J Clin Endocrinol Metab 1988](#)
9489 [Sep+ADs-67\(3\):501-8.](#)
9490
- 9491 364 - [Pak H](#)
9492 Pak H, Gourgiotis L, Chang WI, Guthrie LC, Skarulis MC, Reynolds JC, et al. Role of metastasectomy in the
9493 management of thyroid carcinoma: the NIH experience. [J Surg Oncol 2003 Jan+ADs-82\(1\):10-8.](#)
9494
- 9495 365 - [Schlumberger M](#)
9496 Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine
9497 treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. [J Nucl Med 1996](#)
9498 [Apr+ADs-37\(4\):598-605.](#)
9499
- 9500 366 - [Schlumberger MJ](#)
9501 Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. [N Engl J Med 1998 Jan](#)
9502 [29+ADs-338\(5\):297-306.](#)
9503
- 9504 367 - [Wood WJ](#)
9505 Wood WJ, Jr., Singletary SE, Hickey RC. Current results of treatment for distant metastatic well-differentiated
9506 thyroid carcinoma. [Arch Surg 1989 Dec+ADs-124\(12\):1374-7.](#)
9507
- 9508 368 - [Petrich T](#)
9509 Petrich T, Widjaja A, Musholt TJ, Hofmann M, Brunkhorst T, Ehrenheim C, et al. Outcome after radioiodine
9510 therapy in 107 patients with differentiated thyroid carcinoma and initial bone metastases: side-effects and
9511 influence of age. [Eur J Nucl Med 2001 Feb+ADs-28\(2\):203-8.](#)
9512
- 9513 369 - [Zettinig G](#)
9514 Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, et al. Long-term follow-up of patients with
9515 bone metastases from differentiated thyroid carcinoma -- surgery or conventional therapy? [Clin Endocrinol](#)
9516 [\(Oxf\) 2002 Mar+ADs-56\(3\):377-82.](#)
9517
- 9518 370 - [Bernier MO](#)
9519 Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic
9520 modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. [J Clin Endocrinol Metab](#)
9521 [2001 Apr+ADs-86\(4\):1568-73.](#)
9522
- 9523 371 - [Hindie E](#)
9524 Hindie E, Melliere D, Lange F, Hallaj I, De L, V, Jeanguillaume C, et al. Functioning pulmonary metastases of
9525 thyroid cancer: Does radioiodine influence the prognosis? [Eur J Nucl Med Mol Imaging](#)
9526 [2003+ADs-European-Journal-of-Nuclear-Medicine-and-Molecular-Imaging. 2003+ADs- 30:7-981.](#)
9527
- 9528 372 - [Reiners C](#)
9529 Reiners C. Radioiodine therapy in patients with pulmonary metastases of thyroid cancer: When to treat, when
9530 not to treat? [Eur J Nucl Med Mol Imaging](#)
9531 [2003+ADs-European-Journal-of-Nuclear-Medicine-and-Molecular-Imaging. 2003+ADs- 30:7-942.](#)
9532
- 9533 373 - [Rubino C](#)

- 9534 Rubino C, de VF, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid
9535 cancer patients. [Br J Cancer 2003 Nov 3+ADs-89\(9\):1638-44.](#)
9536
- 9537 374 - [Shoup M](#)
9538 Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of
9539 outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. [J Am Coll Surg 2003](#)
9540 [Aug+ADs-197\(2\):191-7.](#)
9541
- 9542 375 - [Protopapas AD](#)
9543 Protopapas AD, Nicholson AG, Vini L, Harmer CL, Goldstraw P. Thoracic metastasectomy in thyroid
9544 malignancies. [Ann Thorac Surg 2001 Dec+ADs-72\(6\):1906-8.](#)
9545
- 9546 376 - [Schlumberger M](#)
9547 Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. Long-term results of
9548 treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. [J Clin](#)
9549 [Endocrinol Metab 1986 Oct+ADs-63\(4\):960-7.](#)
9550
- 9551 377 - [Leeper RD](#)
9552 Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. [Clin Endocrinol Metab 1980](#)
9553 [Jul+ADs-9\(2\):383-404.](#)
9554
- 9555 378 - [Samuel AM](#)
9556 Samuel AM, Rajashekhara B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-
9557 differentiated thyroid cancer. [J Nucl Med 1998 Sep+ADs-39\(9\):1531-6.](#)
9558
- 9559 379 - [Proye CA](#)
9560 Proye CA, Dromer DH, Carnaille BM, Gontier AJ, Goropoulos A, Carpentier P, et al. Is it still worthwhile to
9561 treat bone metastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine? [World J Surg 1992](#)
9562 [Jul+ADs-16\(4\):640-5.](#)
9563
- 9564 380 - [Niederle B](#)
9565 Niederle B, Roka R, Schemper M, Fritsch A, Weissel M, Ramach W. Surgical treatment of distant metastases
9566 in differentiated thyroid cancer: indication and results. [Surgery 1986 Dec+ADs-100\(6\):1088-97.](#)
9567
- 9568 381 - [Stojadinovic A](#)
9569 Stojadinovic A, Shoup M, Ghossein RA, Nissan A, Brennan MF, Shah JP, et al. The role of operations for
9570 distantly metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. [Surgery 2002 Jun+ADs-131\(6\):636-43.](#)
9571
- 9572 382 - [Smit JW](#)
9573 Smit JW, Vielvoje GJ, Goslings BM. Embolization for vertebral metastases of follicular thyroid carcinoma. [J](#)
9574 [Clin Endocrinol Metab 2000 Mar+ADs-85\(3\):989-94.](#)
9575
- 9576 383 - [Van Tol KM](#)
9577 Van Tol KM, Hew JM, Jager PL, Vermey A, Dullaart RP, Links TP. Embolization in combination with
9578 radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2000](#)
9579 [May+ADs-52\(5\):653-9.](#)
9580
- 9581 384 - [Chiu AC](#)
9582 Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma.
9583 [J Clin Endocrinol Metab 1997 Nov+ADs-82\(11\):3637-42.](#)
9584
- 9585 385 - [Dupuy DE](#)
9586 Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, Pisharodi L. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-
9587 differentiated thyroid malignancy. [Surgery 2001 Dec+ADs-130\(6\):971-7.](#)
9588
- 9589 386 - [Vitale G](#)
9590 Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, et al. Pamidronate improves the
9591 quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. [Br J Cancer](#)
9592 [2001 Jun 15+ADs-84\(12\):1586-90.](#)
9593
- 9594 387 - [Smit JW](#)

- 9595 Smit JW, Links TP, Hew JM, Goslings BM, Vielvoye GJ, Vermey A. +AFs-Embolization of skeletal metastases
9596 in patiënts with differentiated thyroid carcinoma+AF0-. [Ned Tijdschr Geneeskd 2000 Jul](#)
9597 [15+ADs-144\(29\):1406-10.](#)
9598
- 9599 388 - [Smit JW](#)
9600 Smit JW, van Tol KM, Hew JM, Vielvoye GJ, Romijn JA, Links TP. Marimastat therapy as adjuvant to
9601 selective embolization in skeletal metastases of differentiated thyroid carcinoma. [Clin Endocrinol \(Oxf\)](#)
9602 [2001 Sep+ADs-55\(3\):421-2.](#)
9603
- 9604 389 - [Van den BG](#)
9605 Van den BG. Endocrine evaluation of patiënts with critical illness. [Endocrinol Metab Clin North Am 2003](#)
9606 [Jun+ADs-32\(2\):385-410.](#)
9607
- 9608 390 - [Eustatia-Rutten CF](#)
9609 Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, et al. Outcome of
9610 palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab](#)
9611 [2003 Jul+ADs-88\(7\):3184-9.](#)
9612
- 9613 391 - [De Besi P](#)
9614 De Besi P, Busnardo B, Toso S, Girelli ME, Nacamulli D, Simioni N, et al. Combined chemotherapy with
9615 bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. [J Endocrinol Invest 1991](#)
9616 [Jun+ADs-14\(6\):475-80.](#)
9617
- 9618 392 - [Shimaoka K](#)
9619 Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus
9620 doxorubicin plus cisplatin in patiënts with advanced thyroid carcinoma. [Cancer 1985 Nov](#)
9621 [1+ADs-56\(9\):2155-60.](#)
9622
- 9623 393 - [de Keizer B](#)
9624 de Keizer B, Koppeschaar HP, Zelissen PM, Lips CJ, van Rijk PP, van Dijk A, et al. Efficacy of high
9625 therapeutic doses of iodine-131 in patiënts with differentiated thyroid cancer and detectable serum
9626 thyroglobulin. [Eur J Nucl Med 2001 Feb+ADs-28\(2\):198-202.](#)
9627
- 9628 394 - [Pacini F](#)
9629 Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer
9630 with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patiënts treated
9631 with high (131)I activities versus untreated patiënts. [J Clin Endocrinol Metab 2001](#)
9632 [Sep+ADs-86\(9\):4092-7.](#)
9633
- 9634 395 - [Pineda JD](#)
9635 Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patiënts with
9636 elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. [J Clin Endocrinol Metab 1995+ADs- 80:5-1492.](#)
9637
- 9638 396 - [van Tol KM](#)
9639 van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, et al. Outcome in patiënts with
9640 differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated
9641 thyroglobulin. [Eur J Endocrinol 2003 Jun+ADs-148\(6\):589-96.](#)
9642
- 9643 397 - [Fatourechi V](#)
9644 Fatourechi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA. Lack of impact of radioiodine
9645 therapy in tg-positive, diagnostic whole-body scan-negative patiënts with follicular cell-derived thyroid cancer.
9646 [J Clin Endocrinol Metab 2002 Apr+ADs-87\(4\):1521-6.](#)
9647
- 9648 398 - [Berg G](#)
9649 Berg G, Lindstedt G, Suurkula M, Jansson S. Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer
9650 under stimulation with recombinant human thyroid-stimulating hormone. [J Endocrinol Invest](#)
9651 [2002+ADs- 25:1-52.](#)
9652
- 9653 399 - [De Keizer B](#)

- 9654 De Keizer B, Brans B, Hoekstra A, Zelissen PMJ, Koppeschaar HPF, Lips CJM, et al. Tumour dosimetry and
9655 response in patiënts with metastatic differentiated thyroid cancer using recombinant human thyrotropin before
9656 radioiodine therapy. [Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003+ADs- Mar 01+ADs- 30:3-373.](#)
9657
9658 400 - [Lippi F](#)
9659 Lippi F, Capezzone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E, Pinchera A, et al. Radioiodine treatment of
9660 metastatic differentiated thyroid cancer in patiënts on L-thyroxine, using recombinant human TSH. [Eur J](#)
9661 [Endocrinol 2001 Jan+ADs-144\(1\):5-11.](#)
9662
9663 401 - [Luster M](#)
9664 Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human
9665 thyrotropin before radioiodine therapy in patiënts with advanced differentiated thyroid carcinoma. [J Clin](#)
9666 [Endocrinol Metab 2000 Oct+ADs-85\(10\):3640-5.](#)
9667
9668 402 - [Maxon HR](#)
9669 Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective
9670 radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. [N Engl J Med 1983 Oct](#)
9671 [20+ADs-309\(16\):937-41.](#)
9672
9673 403 - [Maxon HR](#)
9674 Maxon HR, III, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, et al. Radioiodine-131
9675 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and
9676 validation in 85 patiënts. [J Nucl Med 1992 Jun+ADs-33\(6\):1132-6.](#)
9677
9678 404 - [Koong SS](#)
9679 Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, et al. Lithium as a potential
9680 adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1999](#)
9681 [Mar+ADs-84\(3\):912-6.](#)
9682
9683 405 - [Stokkel MP](#)
9684 Stokkel MP, Reigman HI, Verkooijen RB, Smit JW. Indium-111-Octreotide scintigraphy in differentiated
9685 thyroid carcinoma metastases that do not respond to treatment with high-dose ¹³¹I. [J Cancer Res Clin Oncol](#)
9686 [2003 May+ADs-129\(5\):287-94.](#)
9687
9688 406 - [Christian JA](#)
9689 Christian JA, Cook GJ, Harmer C. Indium-111-labelled octreotide scintigraphy in the diagnosis and
9690 management of non-iodine avid metastatic carcinoma of the thyroid. [Br J Cancer 2003 Jul](#)
9691 [21+ADs-89\(2\):258-61.](#)
9692
9693 407 - [Teunissen JJ](#)
9694 Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy
9695 for non-radioiodine-avid differentiated thyroid carcinoma. [J Nucl Med 2005 Jan+ADs-46 Suppl 1:107S-14S.](#)
9696
9697 408 - [Kung AW](#)
9698 Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. [J Clin](#)
9699 [Endocrinol Metab 2002 Mar+ADs-87\(3\):1010-4.](#)
9700
9701 409 - [Negri E](#)
9702 Negri E, Dal ML, Ron E, La VC, Mark SD, Preston-Martin S, et al. A pooled analysis of case-control studies of
9703 thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. [Cancer Causes Control 1999](#)
9704 [Apr+ADs-10\(2\):143-55.](#)
9705
9706 410 - [Rossing MA](#)
9707 Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in
9708 women. [Am J Epidemiol 2000 Apr 15+ADs-151\(8\):765-72.](#)
9709
9710 411 - [Rosen IB](#)
9711 Rosen IB, Korman M, Walfish PG. Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management.
9712 [Clin Obstet Gynecol 1997 Mar+ADs-40\(1\):81-9.](#)
9713
9714 412 - [Vini L](#)

- 9715 Vini L, Hyer S, Pratt B, Harmer C. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. [Eur J Endocrinol 1999 May+ADs-140\(5\):404-6.](#)
- 9716
- 9717
- 9718 413 - [Choe W](#)
- 9719 Choe W, McDougall IR. Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management. [Thyroid 1994+ADs-4\(4\):433-5.](#)
- 9720
- 9721
- 9722 414 - [Hod M](#)
- 9723 Hod M, Sharony R, Friedman S, Ovadia J. Pregnancy and thyroid carcinoma: a review of incidence, course, and prognosis. [Obstet Gynecol Surv 1989 Nov+ADs-44\(11\):774-9.](#)
- 9724
- 9725
- 9726 415 - [Rosen IB](#)
- 9727 Rosen IB, Walfish PG. Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia. [Arch Surg 1986 Nov+ADs-121\(11\):1287-90.](#)
- 9728
- 9729
- 9730 416 - [Tan GH](#)
- 9731 Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. [Arch Intern Med 1996 Nov 11+ADs-156\(20\):2317-20.](#)
- 9732
- 9733
- 9734 417 - [Walker RP](#)
- 9735 Walker RP, Lawrence AM, Paloyan E. Nodular disease during pregnancy. [Surg Clin North Am 1995 Feb+ADs-75\(1\):53-8.](#)
- 9736
- 9737
- 9738 418 - [Doherty CM](#)
- 9739 Doherty CM, Shindo ML, Rice DH, Montero M, Mestman JH. Management of thyroid nodules during pregnancy. [Laryngoscope 1995 Mar+ADs-105\(3 Pt 1\):251-5.](#)
- 9740
- 9741
- 9742 419 - [Driggers RW](#)
- 9743 Driggers RW, Kopelman JN, Satin AJ. Delaying surgery for thyroid cancer in pregnancy. A case report. [J Reprod Med 1998 Oct+ADs-43\(10\):909-12.](#)
- 9744
- 9745
- 9746 420 - [Herzon FS](#)
- 9747 Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994 Nov+ADs-120\(11\):1191-3.](#)
- 9748
- 9749
- 9750 421 - [Moosa M](#)
- 9751 Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. [J Clin Endocrinol Metab 1997 Sep+ADs-82\(9\):2862-6.](#)
- 9752
- 9753
- 9754 422 - [Lin JD](#)
- 9755 Lin JD, Wang HS, Weng HF, Kao PF. Outcome of pregnancy after radioactive iodine treatment for well differentiated thyroid carcinomas. [J Endocrinol Invest 1998 Nov+ADs-21\(10\):662-7.](#)
- 9756
- 9757
- 9758 423 - [Ayala C](#)
- 9759 Ayala C, Navarro E, Rodriguez JR, Silva H, Venegas E, Astorga R. Conception after iodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer. [Thyroid 1998 Nov+ADs-8\(11\):1009-11.](#)
- 9760
- 9761
- 9762 424 - [Kowalski LP](#)
- 9763 Kowalski LP, Goncalves FJ, Pinto CA, Carvalho AL, de CB. Long-term survival rates in young patients with thyroid carcinoma. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003 Jul+ADs-129\(7\):746-9.](#)
- 9764
- 9765
- 9766 425 - [Arici C](#)
- 9767 Arici C, Erdogan O, Altunbas H, Boz A, Melikoglu M, Karayalcin B, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. Clinical characteristics, treatment and outcome of 15 patients. [Horm Res 2002+ADs-57\(5-6\):153-6.](#)
- 9768
- 9769
- 9770
- 9771 426 - [Bal CS](#)
- 9772 Bal CS, Padhy AK, Kumar A. Clinical features of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents from a sub-Himalayan iodine-deficient endemic zone. [Nucl Med Commun 2001 Aug+ADs-22\(8\):881-7.](#)
- 9773
- 9774
- 9775

- 9776 427 - Bucsky P
9777 Bucsky P, Parlowsky T. Epidemiology and therapy of thyroid cancer in childhood and adolescence. [Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997+ADs-105 Suppl 4:70-3.](#)
9778
9779
- 9780 428 - Ceccarelli C
9781 Ceccarelli C, Pacini F, Lippi F, Elisei R, Arganini M, Miccoli P, et al. Thyroid cancer in children and
9782 adolescents. [Surgery 1988 Dec+ADs-104\(6\):1143-8.](#)
9783
- 9784 429 - De Keyser LF
9785 De Keyser LF, Van Herle AJ. Differentiated thyroid cancer in children. [Head Neck Surg 1985](#)
9786 [Nov+ADs-8\(2\):100-14.](#)
9787
- 9788 430 - Desjardins JG
9789 Desjardins JG, Bass J, Leboeuf G, Di LM, Letarte J, Khan AH, et al. A twenty-year experience with thyroid
9790 carcinoma in children. [J Pediatr Surg 1988 Aug+ADs-23\(8\):709-13.](#)
9791
- 9792 431 - Dottorini ME
9793 Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L. Differentiated thyroid carcinoma in children
9794 and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. [J Nucl Med 1997 May+ADs-38\(5\):669-75.](#)
9795
- 9796 432 - Fassina AS
9797 Fassina AS, Rupolo M, Pelizzo MR, Casara D. Thyroid cancer in children and adolescents. [Tumori 1994](#)
9798 [Aug 31+ADs-80\(4\):257-62.](#)
9799
- 9800 433 - Giuffrida D
9801 Giuffrida D, Scollo C, Pellegriti G, Lavenia G, Iurato MP, Pezzin V, et al. Differentiated thyroid cancer in
9802 children and adolescents. [J Endocrinol Invest 2002 Jan+ADs-25\(1\):18-24.](#)
9803
- 9804 434 - Goepfert H
9805 Goepfert H, Dichtel WJ, Samaan NA. Thyroid cancer in children and teenagers. [Arch Otolaryngol 1984](#)
9806 [Feb+ADs-110\(2\):72-5.](#)
9807
- 9808 435 - Harness JK
9809 Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Pasioka JL, Fukuuchi A. Differentiated thyroid carcinoma in
9810 children and adolescents. [World J Surg 1992 Jul+ADs-16\(4\):547-53.](#)
9811
- 9812 436 - Jocham A
9813 Jocham A, Joppich I, Hecker W, Knorr D, Schwarz HP. Thyroid carcinoma in childhood: management and
9814 follow up of 11 cases. [Eur J Pediatr 1994 Jan+ADs-153\(1\):17-22.](#)
9815
- 9816 437 - Schlumberger M
9817 Schlumberger M, de VF, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, et al. Differentiated thyroid
9818 carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. [J Clin Endocrinol Metab 1987](#)
9819 [Dec+ADs-65\(6\):1088-94.](#)
9820
- 9821 438 - Shirahige Y
9822 Shirahige Y, Ito M, Ashizawa K, Motomura T, Yokoyama N, Namba H, et al. Childhood thyroid cancer:
9823 comparison of Japan and Belarus. [Endocr J 1998 Apr+ADs-45\(2\):203-9.](#)
9824
- 9825 439 - Travagli JP
9826 Travagli JP, Schlumberger M, de VF, Francese C, Parmentier C. Differentiated thyroid carcinoma in
9827 childhood. [J Endocrinol Invest 1995 Feb+ADs-18\(2\):161-4.](#)
9828
- 9829 440 - Vassilopoulou-Sellin R
9830 Vassilopoulou-Sellin R, Goepfert H, Raney B, Schultz PN. Differentiated thyroid cancer in children and
9831 adolescents: clinical outcome and mortality after long-term follow-up. [Head Neck 1998](#)
9832 [Sep+ADs-20\(6\):549-55.](#)
9833
- 9834 441 - La Quaglia MP
9835 La Quaglia MP, Black T, Holcomb GW, III, Sklar C, Azizkhan RG, Haase GM, et al. Differentiated thyroid
9836 cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with

- 9837 distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. [J](#)
9838 [Pediatr Surg 2000 Jun+ADs-35\(6\):955-9.](#)
9839
- 9840 442 - [Vassilopoulou-Sellin R](#)
9841 Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, Samaan NA, Frankenthaler RA, Goepfert H, et al. Pulmonary
9842 metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. [Cancer 1993 Feb](#)
9843 [15+ADs-71\(4\):1348-52.](#)
9844
- 9845 443 - [Welch Dinauer CA](#)
9846 Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, Adair C, et al. Clinical features associated
9847 with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. [Clin](#)
9848 [Endocrinol \(Oxf\) 1998 Nov+ADs-49\(5\):619-28.](#)
9849
- 9850 444 - [Jarzab B](#)
9851 Jarzab B, Handkiewicz JD, Wloch J, Kalemba B, Roskosz J, Kukulska A, et al. Multivariate analysis of
9852 prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. [Eur J Nucl Med 2000](#)
9853 [Jul+ADs-27\(7\):833-41.](#)
9854
- 9855 445 - [Newman KD](#)
9856 Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, III, Sklar C, et al. Differentiated thyroid cancer:
9857 determinants of disease progression in patients +ADw-21 years of age at diagnosis: a report from the
9858 Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. [Ann Surg 1998](#)
9859 [Apr+ADs-227\(4\):533-41.](#)
9860
- 9861 446 - [Causeret S](#)
9862 Causeret S, Lifante JC, Borson-Chazot F, Varcus F, Berger N, Peix JL. +AFs-Differentiated thyroid carcinoma
9863 in children and adolescents: therapeutic strategy according to clinic presentation+AF0-. [Ann Chir 2004](#)
9864 [Jul+ADs-129\(6-7\):359-64.](#)
9865
- 9866 447 - [Bingol KM](#)
9867 Bingol KM, Tanyel FC, Senocak ME, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. Surgical treatment of differentiated
9868 thyroid carcinoma in children. [EUR J PEDIATR SURG 2000+ADs-European-Journal-of-Pediatric-Surgery.](#)
9869 [2000+ADs- 10:6-352.](#)
9870
- 9871 448 - [Hallwirth U](#)
9872 Hallwirth U, Flores J, Kaserer K, Niederle B. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: the
9873 importance of adequate surgery and review of literature. [EUR J PEDIATR SURG 1999](#)
9874 [Dec+ADs-9\(6\):359-63.](#)
9875
- 9876 449 - [Haveman JW](#)
9877 Haveman JW, van Tol KM, Rouwe CW, Piers dA, Plukker JT. Surgical experience in children with
9878 differentiated thyroid carcinoma. [Ann Surg Oncol 2003 Jan+ADs-10\(1\):15-20.](#)
9879
- 9880 450 - [La Quaglia MP](#)
9881 La Quaglia MP, Corbally MT, Heller G, Exelby PR, Brennan MF. Recurrence and morbidity in differentiated
9882 thyroid carcinoma in children. [Surgery 1988 Dec+ADs-104\(6\):1149-56.](#)
9883
- 9884 451 - [Landau D](#)
9885 Landau D, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience.
9886 [Eur J Cancer 2000 Jan+ADs-36\(2\):214-20.](#)
9887
- 9888 452 - [Miccoli P](#)
9889 Miccoli P, Antonelli A, Spinelli C, Ferdeghini M, Fallahi P, Baschieri L. Completion total thyroidectomy in
9890 children with thyroid cancer secondary to the Chernobyl accident. [Arch Surg 1998 Jan+ADs-133\(1\):89-93.](#)
9891
- 9892 453 - [Robie DK](#)
9893 Robie DK, Dinauer CW, Tuttle RM, Ward DT, Parry R, McClellan D, et al. The impact of initial surgical
9894 management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer. [J Pediatr Surg 1998](#)
9895 [Jul+ADs-33\(7\):1134-8.](#)
9896
- 9897 454 - [Kumar H](#)

- 9898 Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. An audit of management of
 9899 differentiated thyroid cancer in specialist and non-specialist clinic settings. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2001](#)
 9900 [Jun+ADs-54\(6\):719-23.](#)
- 9901
- 9902 455 - [Sosa JA](#)
 9903 Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R, et al. The importance of surgeon
 9904 experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. [Ann Surg](#)
 9905 [1998+ADs-Annals-of-Surgery. 1998+ADs- 228:3-330.](#)
- 9906
- 9907 456 - [Guideline for the management of thyroid cancer in adults](#)
 9908 Guideline for the management of thyroid cancer in adults. British Thyroid Association/Royal College of
 9909 Physicians 2002+ADs- <http://www.british-thyroid-association.org/>.
- 9910
- 9911 457 - [Hardy KJ](#)
 9912 Hardy KJ, Walker BR, Lindsay RS, Kennedy RL, Seckl JR, Padfield PL. Thyroid cancer management. [Clin](#)
 9913 [Endocrinol \(Oxf\) 1995 Jun+ADs-42\(6\):651-5.](#)
- 9914
- 9915 458 - [Vanderpump MP](#)
 9916 Vanderpump MP, Alexander L, Scarpello JH, Clayton RN. An audit of the management of thyroid cancer in a
 9917 district general hospital. [Clin Endocrinol Oxf\) 1998 Apr+ADs-48\(4\):419-24.](#)
- 9918
- 9919 459 - [Kievit J](#)
 9920 Kievit J, Legemaate J. Statistiek fluit de volumenorm terug: aantal verrichtingen geen optimale maat voor
 9921 kwaliteit chirurgie. [Medisch Contact 2005 Aug 19+ADs-60\(33\):1307-10.](#)
- 9922
- 9923 460 - [Dralle H](#)
 9924 Dralle H, Sekulla C. +AFs-Thyroid surgery: generalist or specialist?+AF0- [Zentralbl Chir 2005](#)
 9925 [Oct+ADs-130\(5\): 428-32.](#)
- 9926
- 9927 461 - [Sobin L](#)
 9928 Sobin L, Hand Wittekind CH (Ed) UICC TNM Classification of Malignant Tumours. Sixth edition. [Wiley Liss,](#)
 9929 [New York 2002.](#)
- 9930
- 9931 462 - [UICC](#)
 9932 UICC 1997 Wittekind CH, Wagner G (eds) 1997 TNM Klassifikation maligner Tumoren, 5th edition, Springer
 9933 Berlin, Heidelberg, New York, Tokio
- 9934
- 9935 463 - [Döbert](#)
 9936 Döbert et al. Thyroid Volume 14, Number 1, 2004 65-70. Differentiated Thyroid Carcinoma: [The New UICC](#)
 9937 [6th Edition TNM Classification System in a Retrospective Analysis of 169 Patiënts](#)
- 9938
- 9939 464 - [European consensus](#)
 9940 European consensus for the management of patiënts with differentiated thyroid carcinoma of the follicular
 9941 epithelium. [European Journal of Endocrinology, Vol 154, Issue 6, 787-803](#)
- 9942
- 9943 465 - [Kakkos SK](#)
 9944 Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, et al. Relative risk of
 9945 cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. [J Clin Ultrasound 2000](#)
 9946 [Sep;28\(7\):347-52.](#)
- 9947
- 9948 466 - [Koike E](#)
 9949 Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Ohshima A, Maruta J, et al. Effect of combining
 9950 ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy findings for the diagnosis of thyroid
 9951 nodules. [Eur J Surg 2001 Sep;167\(9\):656-61.](#)
- 9952
- 9953 467 - [Papini E](#)
 9954 Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in
 9955 nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. [J Clin Endocrinol](#)
 9956 [Metab 2002 May;87\(5\):1941-6.](#)
- 9957
- 9958 468 - [Kim EK](#)
 [IKNL/Richtlijn Schildklier carcinoom 2014] - conceptversie 30 januari 2014 - Bijlagen

- 9959 Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-
9960 needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. [AJR Am J Roentgenol 2002](#)
9961 [Mar;178\(3\):687-91.](#)
- 9962
- 9963 469 - [Rago T](#)
- 9964 Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and
9965 color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. [Eur J Endocrinol](#)
9966 [1998 Jan;138\(1\):41-6.](#)
- 9967
- 9968 470 - [Peccin S](#)
- 9969 Peccin S, de Castsro JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it
9970 useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? [J Endocrinol Invest 2002 Jan;25\(1\):39-43.](#)
- 9971
- 9972 471 - [Solbiati L](#)
- 9973 Solbiati L, Volterrani L, Rizzato G, Bazzocchi M, Busilacci P, Candiani F, et al. The thyroid gland with low
9974 uptake lesions: evaluation by ultrasound. [Radiology 1985 Apr;155\(1\):187-91.](#)
- 9975
- 9976 472 - [Brkljacic B](#)
- 9977 Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, ce-Zigman Z, ic-Brkljacic D, Drinkovic I. Ultrasonic evaluation of benign
9978 and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. [J Clin Ultrasound 1994 Feb;22\(2\):71-6.](#)
- 9979
- 9980 473 - [Koike E](#)
- 9981 Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic
9982 characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. [Arch Surg 2001 Mar;136\(3\):334-7.](#)
- 9983
- 9984 474 - [Livolsi VA](#)
- 9985 Livolsi VA, Bennington JL. [Surgical pathology of the thyroid. \[22\], 148-149. 1990.](#) Saunders. Major problems
9986 in pathology. Livolsi, V. A. and Bennington, J. L.
- 9987
- 9988 475 - [Argalia G](#)
- 9989 Argalia G, De Bernardis S, Mariani D, Abbattista T, Tacaliti A, Ricciardelli L, et al. Ultrasonographic contrast
9990 agent: evaluation of time-intensity curves in the characterisation of solitary thyroid nodules. [Radiol Med](#)
9991 [\(Torino\) 2002 Apr;103\(4\):407-13.](#)
- 9992
- 9993 476 - [Berni A](#)
- 9994 Berni A, Tromba L, Falvo L, Marchesi M, Grilli P, Peparini N. Malignant thyroid nodules: comparison between
9995 color Doppler diagnosis and histological examination of surgical samples. [Chir Ital 2002](#)
9996 [Sep;54\(5\):643-7.](#)
- 9997
- 9998 477 - [Khoo ML](#)
- 9999 Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma.
10000 [Head Neck 2002 Jul;24\(7\):651-5.](#)
- 10001
- 10002 478 - [Lugo-Vicente H](#)
- 10003 Lugo-Vicente H, Ortiz VN. Pediatric thyroid nodules: insights in management. [Bol Asoc Med P R 1998](#)
10004 [Apr;90\(4-6\):74-8.](#)
- 10005
- 10006 479 - [Nam-Goong IS](#)
- 10007 Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-needle
10008 aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2004](#)
10009 [Jan;60\(1\):21-8.](#)
- 10010
- 10011 480 - [Summaria V](#)
- 10012 Summaria V, Mirk P, Costantini AM, Maresca G, Ardito G, Bellantone R, et al. [Role of Doppler color
10013 ultrasonography in the diagnosis of thyroid carcinoma]. [Ann Ital Chir 2001 May;72\(3\):277-82.](#)
- 10014
- 10015 481 - [Belfiore A](#)
- 10016 Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. [Endocrinol Metab Clin North Am 2001](#)
10017 [Jun;30\(2\):361-400.](#)
- 10018
- 10019 482 - [Gharib H](#)

- 10020 Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with
10021 11,000 biopsies. [Clin Lab Med 1993 Sep;13\(3\):699-709.](#)
10022
- 10023 483 - [James C](#)
10024 James C, Starks M, MacGillivray DC, White J. The use of imaging studies in the diagnosis and management
10025 of thyroid cancer and hyperparathyroidism. [Surg Oncol Clin N Am 1999 Jan;8\(1\):145-69.](#)
10026
- 10027 484 - [Takashima S](#)
10028 Takashima S, Fukuda H, Kobayashi T. Thyroid nodules: clinical effect of ultrasound-guided fine-needle
10029 aspiration biopsy. [J Clin Ultrasound 1994 Nov;22\(9\):535-42.](#)
10030
- 10031 485 - [Carmeci C](#)
10032 Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration
10033 biopsy of thyroid masses. [Thyroid 1998 Apr;8\(4\):283-9.](#)
10034
- 10035 486 - [Hatada T](#)
10036 Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J. Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration
10037 biopsy for thyroid nodules. [Am J Surg 1998 Feb;175\(2\):133-6.](#)
10038
- 10039 487 - [Mittendorf EA](#)
10040 Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for
10041 evaluation of nodular thyroid disease. [Surgery 2002 Oct;132\(4\):648-53.](#)
10042
- 10043 488 - [Danese D](#)
10044 Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus
10045 sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. [Thyroid 1998 Jan;8\(1\):15-21.](#)
10046
- 10047 489 - [Chow LS](#)
10048 Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology:
10049 management dilemmas. [Thyroid 2001 Dec;11\(12\):1147-51.](#)
10050
- 10051 490 - [Piomalli D](#)
10052 Piomalli D, Martelli G, Del P, I, Collini P, Pilotti S. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid
10053 nodules: analysis of 795 consecutive cases. [J Surg Oncol 1992 Aug;50\(4\):247-50.](#)
10054
- 10055 491 - [Raber W](#)
10056 Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially
10057 identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred
10058 twenty patients. [Thyroid 2000 Aug;10\(8\):709-12.](#)
10059
- 10060 492 - [Baloch ZW](#)
10061 Baloch ZW, Fleisher S, Livolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of 'follicular neoplasm': a gray zone in thyroid fine-
10062 needle aspiration cytology. [Diagn Cytopathol 2002 Jan;26\(1\):41-4.](#)
10063
- 10064 493 - [Schlinkert RT](#)
10065 Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict
10066 malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is 'suspicious for follicular neoplasm'. [Mayo Clin Proc](#)
10067 [1997 Oct;72\(10\):913-6.](#)
10068
- 10069 494 - [Goellner JR](#)
10070 Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to
10071 1986. [Acta Cytol 1987 Sep;31\(5\):587-90.](#)
10072
- 10073 495 - [Hamburger JI](#)
10074 Hamburger JI, Husain M, Nishiyama R, Nunez C, Solomon D. Increasing the accuracy of fine-needle biopsy
10075 for thyroid nodules. [Arch Pathol Lab Med 1989 Sep;113\(9\):1035-41.](#)
10076
- 10077 496 - [Grant CS](#)
10078 Grant CS, Hay ID, Gough IR, McCarthy PM, Goellner JR. Long-term follow-up of patients with benign thyroid
10079 fine-needle aspiration cytologic diagnoses. [Surgery 1989 Dec;106\(6\):980-5.](#)
10080

- 10081 497 - Hamburger JI
10082 Hamburger JI. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. Management
10083 implications. [Arch Intern Med 1987 Jan;147\(1\):97-9.](#)
10084
- 10085 498 - Liel Y
10086 Liel Y, Ariad S, Barchana M. Long-term follow-up of patients with initially benign thyroid fine-needle
10087 aspirations. [Thyroid 2001 Aug;11\(8\):775-8.](#)
10088
- 10089 499 - Lucas A
10090 Lucas A, Llatjos M, Salinas I, Reverter J, Pizarro E, Sanmarti A. Fine-needle aspiration cytology of benign
10091 nodular thyroid disease. Value of re-aspiration. [Eur J Endocrinol 1995 Jun;132\(6\):677-80.](#)
10092
- 10093 500 - Merchant SH
10094 Merchant SH, Izquierdo R, Khurana KK. Is repeated fine-needle aspiration cytology useful in the management
10095 of patients with benign nodular thyroid disease? [Thyroid 2000 Jun;10\(6\):489-92.](#)
10096
- 10097 501 - Mittendorf EA
10098 Mittendorf EA, McHenry CR. Follow-up evaluation and clinical course of patients with benign nodular thyroid
10099 disease. [Am Surg 1999 Jul;65\(7\):653-7.](#)
10100
- 10101 502 - Wiersinga WM
10102 Wiersinga WM. Is repeated fine-needle aspiration cytology indicated in (benign) thyroid nodules? [Eur J
10103 Endocrinol 1995 Jun;132\(6\):661-2.](#)
10104
- 10105 503 - Recommended reporting
10106 Recommended reporting format for thyroid carcinoma. [Am J Clin Pathol 2000 Nov;114\(5\):684-6.](#)
10107
- 10108 504 - Lang W
10109 Lang W, Georgii A, Stauch G, Kienzle E. The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular
10110 carcinomas in the thyroid gland. [Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1980;385\(2\):125-41.](#)
10111
- 10112 505 - Yamashina M
10113 Yamashina M. Follicular neoplasms of the thyroid. Total circumferential evaluation of the fibrous capsule. [Am
10114 J Surg Pathol 1992 Apr;16\(4\):392-400.](#)
10115
- 10116 506 - Akslen LA
10117 Akslen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of
10118 papillary thyroid carcinoma. [Cancer 2000 Apr 15;88\(8\):1902-8.](#)
10119
- 10120 507 - Franc B
10121 Franc B, de la Salmoniere P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, et al. Interobserver and
10122 intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. [Hum Pathol 2003
10123 Nov;34\(11\):1092-100.](#)
10124
- 10125 508 - Hirokawa M
10126 Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Katoh R, et al. Observer variation of
10127 encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. [Am J Surg Pathol 2002 Nov;26\(11\):1508-14.](#)
10128
- 10129 509 - Lloyd RV
10130 Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, et al. Observer variation in the diagnosis of
10131 follicular variant of papillary thyroid carcinoma. [Am J Surg Pathol 2004 Oct;28\(10\):1336-40.](#)
10132
- 10133 510 - Baloch ZW
10134 Baloch ZW, Abraham S, Roberts S, Livolsi VA. Differential expression of cytokeratins in follicular variant of
10135 papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility. [Hum Pathol 1999
10136 Oct;30\(10\):1166-71.](#)
10137
- 10138 511 - Cheung CC
10139 Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid
10140 carcinoma. [Mod Pathol 2001 Apr;14\(4\):338-42.](#)
10141

- 10142 512 - Khan A
10143 Khan A, Baker SP, Patwardhan NA, Pullman JM. CD57 (Leu-7) expression is helpful in diagnosis of the
10144 follicular variant of papillary thyroid carcinoma. [Virchows Arch 1998 May;432\(5\):427-32.](#)
10145
10146 513 - Zhu Z
10147 Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features
10148 of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. [Am J
Clin Pathol 2003 Jul;120\(1\):71-7.](#)
10149
10150
10151 514 - Fusco A
10152 Fusco A, Viglietto G, Santoro M. A new mechanism of *BRAF* activation in human thyroid papillary
10153 carcinomas. [J Clin Invest 2005 Jan;115\(1\):20-3.](#)
10154
10155 515 - Kimura ET
10156 Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of *BRAF* mutations in
10157 thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the *RET/PTC-RAS-BRAF* signaling pathway
10158 in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003 Apr 1;63(7):1454-7.
10159
10160 516 - Wreesmann VB
10161 Wreesmann VB, Ghossein RA, Hezel M, Banerjee D, Shaha AR, Tuttle RM, et al. Follicular variant of
10162 papillary thyroid carcinoma: genome-wide appraisal of a controversial entity. [Genes Chromosomes Cancer
2004 Aug;40\(4\):355-64.](#)
10163
10164
10165 517 - Kroll TG
10166 Kroll TG. Molecular rearrangements and morphology in thyroid cancer. [Am J Pathol 2002
Jun;160\(6\):1941-4.](#)
10167
10168
10169 518 - Prasad ML
10170 Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la CA, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1,
10171 HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors.
10172 [Mod Pathol 2005 Jan;18\(1\):48-57.](#)
10173
10174 519 - Chan JK
10175 Chan JK. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid
10176 carcinoma. [Am J Clin Pathol 2002 Jan;117\(1\):16-8.](#)
10177
10178 520 - Williams ED
10179 Williams ED. Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. [Int J Surg
Pathol 2000 Jul;8\(3\):181-3.](#)
10180
10181
10182 521 - Collini P
10183 Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated
10184 non-Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases
10185 from a single institution with a 11-year median follow-up. [Histopathology 2004 Jan;44\(1\):35-9.](#)
10186
10187 522 - Lang W
10188 Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up
10189 study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. [Am J Surg Pathol 1986
Apr;10\(4\):246-55.](#)
10190
10191
10192 523 - Thompson LD
10193 Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of
10194 minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. [Cancer
2001 Feb 1;91\(3\):505-24.](#)
10195
10196
10197 524 - Collini P
10198 Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid
10199 gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. [Virchows
Arch 2003 Jan;442\(1\):71-6.](#)
10200
10201
10202 525 - Pilotti S

- 10203 Pilotti S, Collini P, Mariani L, Placucci M, Bongarzone I, Vigneri P, et al. Insular carcinoma: a distinct de novo
 10204 entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. [Am J Surg Pathol 1997 Dec;21\(12\):1466-73.](#)
 10205
 10206 526 - [Heffess CS](#)
 10207 Heffess CS, Thompson LD. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma. [Endocr Pathol](#)
 10208 [2001;12\(4\):417-22.](#)
 10209
 10210 527 - [Pathology & Genetics](#)
 10211 Pathology & Genetics. Tumours of Endocrine Organs. Edited by Ronald A. DeLellis, Ricardo V. Lloyd, Philipp
 10212 U. Heitz, Charis Eng. [IARCPress: Lyon 2004.](#)
 10213
 10214 528 - [Kakkos SK](#)
 10215 Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, et al. Relative risk of
 10216 cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. [J Clin Ultrasound 2000](#)
 10217 [Sep;28\(7\):347-52.](#)
 10218
 10219 529 - [Koike E](#)
 10220 Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Ohshima A, Maruta J, et al. Effect of combining
 10221 ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy findings for the diagnosis of thyroid
 10222 nodules. [Eur J Surg 2001 Sep;167\(9\):656-61.](#)
 10223
 10224 530 - [Papini E](#)
 10225 Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in
 10226 nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. [J Clin Endocrinol](#)
 10227 [Metab 2002 May;87\(5\):1941-6.](#)
 10228
 10229 531 - [Kim EK](#)
 10230 Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-
 10231 needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. [AJR Am J Roentgenol 2002](#)
 10232 [Mar;178\(3\):687-91.](#)
 10233
 10234 532 - [Rago T](#)
 10235 Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and
 10236 color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. [Eur J Endocrinol](#)
 10237 [1998 Jan;138\(1\):41-6.](#)
 10238
 10239 533 - [Peccin S](#)
 10240 Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it
 10241 useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? [J Endocrinol Invest 2002 Jan;25\(1\):39-43.](#)
 10242
 10243 534 - [Solbiati L](#)
 10244 Solbiati L, Volterrani L, Rizzato G, Bazzocchi M, Busilacci P, Candiani F, et al. The thyroid gland with low
 10245 uptake lesions: evaluation by ultrasound. [Radiology 1985 Apr;155\(1\):187-91.](#)
 10246
 10247 535 - [Brkljacic B](#)
 10248 Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, ce-Zigman Z, ic-Brkljacic D, Drinkovic I. Ultrasonic evaluation of benign
 10249 and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. [J Clin Ultrasound 1994 Feb;22\(2\):71-6.](#)
 10250
 10251 536 - [Koike E](#)
 10252 Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic
 10253 characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. [Arch Surg 2001 Mar;136\(3\):334-7.](#)
 10254
 10255 537 - [Livolsi VA](#)
 10256 Livolsi VA, Bennington JL. [Surgical pathology of the thyroid. \[22\]. 148-149. 1990.](#) Saunders. Major problems
 10257 in pathology. Livolsi, V. A. and Bennington, J. L.
 10258
 10259 538 - [Argalia G](#)
 10260 Argalia G, De Bernardis S, Mariani D, Abbattista T, Taccaliti A, Ricciardelli L, et al. Ultrasonographic contrast
 10261 agent: evaluation of time-intensity curves in the characterisation of solitary thyroid nodules. [Radiol Med](#)
 10262 [\(Torino\) 2002 Apr;103\(4\):407-13.](#)
 10263

- 10264 539 - Berni A
10265 Berni A, Tromba L, Falvo L, Marchesi M, Grilli P, Peparini N. Malignant thyroid nodules: comparison between
10266 color Doppler diagnosis and histological examination of surgical samples. [Chir Ital 2002](#)
10267 [Sep;54\(5\):643-7.](#)
10268
10269 540 - Khoo ML
10270 Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma.
10271 [Head Neck 2002 Jul;24\(7\):651-5.](#)
10272
10273 541 - Lugo-Vicente H
10274 Lugo-Vicente H, Ortiz VN. Pediatric thyroid nodules: insights in management. [Bol Asoc Med P R 1998](#)
10275 [Apr;90\(4-6\):74-8.](#)
10276
10277 542 - Nam-Goong IS
10278 Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-needle
10279 aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2004](#)
10280 [Jan;60\(1\):21-8.](#)
10281
10282 543 - Summaria V
10283 Summaria V, Mirk P, Costantini AM, Maresca G, Ardito G, Bellantone R, et al. [Role of Doppler color
10284 ultrasonography in the diagnosis of thyroid carcinoma]. [Ann Ital Chir 2001 May;72\(3\):277-82.](#)
10285
10286 544 - (17) Belfiore A
10287 (17) Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. [Endocrinol Metab Clin North Am](#)
10288 [2001 Jun;30\(2\):361-400.](#)
10289
10290 545 - Gharib H
10291 Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with
10292 11,000 biopsies. [Clin Lab Med 1993 Sep;13\(3\):699-709.](#)
10293
10294 546 - James C
10295 James C, Starks M, MacGillivray DC, White J. The use of imaging studies in the diagnosis and management
10296 of thyroid cancer and hyperparathyroidism. [Surg Oncol Clin N Am 1999 Jan;8\(1\):145-69.](#)
10297
10298 547 - Takashima S
10299 Takashima S, Fukuda H, Kobayashi T. Thyroid nodules: clinical effect of ultrasound-guided fine-needle
10300 aspiration biopsy. [J Clin Ultrasound 1994 Nov;22\(9\):535-42.](#)
10301
10302 548 - Carmeci C
10303 Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration
10304 biopsy of thyroid masses. [Thyroid 1998 Apr;8\(4\):283-9.](#)
10305
10306 549 - Hatada T
10307 Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J. Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration
10308 biopsy for thyroid nodules. [Am J Surg 1998 Feb;175\(2\):133-6.](#)
10309
10310 550 - Mittendorf EA
10311 Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for
10312 evaluation of nodular thyroid disease. [Surgery 2002 Oct;132\(4\):648-53.](#)
10313
10314 551 - Danese D
10315 Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus
10316 sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. [Thyroid 1998 Jan;8\(1\):15-21.](#)
10317
10318 552 - Chow LS
10319 Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology:
10320 management dilemmas. [Thyroid 2001 Dec;11\(12\):1147-51.](#)
10321
10322 553 - Piromalli D
10323 Piromalli D, Martelli G, Del P, I, Collini P, Pilotti S. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid
10324 nodules: analysis of 795 consecutive cases. [J Surg Oncol 1992 Aug;50\(4\):247-50.](#)

- 10325
10326 554 - Raber W
10327 Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially
10328 identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred
10329 twenty patients. [Thyroid 2000 Aug;10\(8\):709-12.](#)
10330
10331 555 - Baloch ZW
10332 Baloch ZW, Fleisher S, Livolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of 'follicular neoplasm': a gray zone in thyroid fine-
10333 needle aspiration cytology. [Diagn Cytopathol 2002 Jan;26\(1\):41-4.](#)
10334
10335 556 - Schlinkert RT
10336 Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict
10337 malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is 'suspicious for follicular neoplasm'. [Mayo Clin Proc](#)
10338 [1997 Oct;72\(10\):913-6.](#)
10339
10340 557 - Goellner JR
10341 Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to
10342 1986. [Acta Cytol 1987 Sep;31\(5\):587-90.](#)
10343
10344 558 - Hamburger JI
10345 Hamburger JI, Husain M, Nishiyama R, Nunez C, Solomon D. Increasing the accuracy of fine-needle biopsy
10346 for thyroid nodules. [Arch Pathol Lab Med 1989 Sep;113\(9\):1035-41.](#)
10347
10348 559 - Grant CS
10349 Grant CS, Hay ID, Gough IR, McCarthy PM, Goellner JR. Long-term follow-up of patients with benign thyroid
10350 fine-needle aspiration cytologic diagnoses. [Surgery 1989 Dec;106\(6\):980-5.](#)
10351
10352 560 - Hamburger JI
10353 Hamburger JI. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. Management
10354 implications. [Arch Intern Med 1987 Jan;147\(1\):97-9.](#)
10355
10356 561 - Liel Y
10357 Liel Y, Ariad S, Barchana M. Long-term follow-up of patients with initially benign thyroid fine-needle
10358 aspirations. [Thyroid 2001 Aug;11\(8\):775-8.](#)
10359
10360 562 - Lucas A
10361 Lucas A, Llatjos M, Salinas I, Reverter J, Pizarro E, Sanmarti A. Fine-needle aspiration cytology of benign
10362 nodular thyroid disease. Value of re-aspiration. [Eur J Endocrinol 1995 Jun;132\(6\):677-80.](#)
10363
10364 563 - Merchant SH
10365 Merchant SH, Izquierdo R, Khurana KK. Is repeated fine-needle aspiration cytology useful in the management
10366 of patients with benign nodular thyroid disease? [Thyroid 2000 Jun;10\(6\):489-92.](#)
10367
10368 564 - Mittendorf EA
10369 Mittendorf EA, McHenry CR. Follow-up evaluation and clinical course of patients with benign nodular thyroid
10370 disease. [Am Surg 1999 Jul;65\(7\):653-7.](#)
10371
10372 565 - Wiersinga WM
10373 Wiersinga WM. Is repeated fine-needle aspiration cytology indicated in (benign) thyroid nodules? [Eur J](#)
10374 [Endocrinol 1995 Jun;132\(6\):661-2.](#)
10375
10376 566 - Lang W
10377 Lang W, Georgii A, Stauch G, Kienzle E. The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular
10378 carcinomas in the thyroid gland. [Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1980;385\(2\):125-41.](#)
10379
10380 567 - Yamashina M
10381 Yamashina M. Follicular neoplasms of the thyroid. Total circumferential evaluation of the fibrous capsule. [Am](#)
10382 [J Surg Pathol 1992 Apr;16\(4\):392-400.](#)
10383
10384 568 - Akslen LA

- 10385 Akslen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of
10386 papillary thyroid carcinoma. [Cancer 2000 Apr 15;88\(8\):1902-8.](#)
10387
- 10388 569 - [Franc B](#)
10389 Franc B, de la Salmoniere P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, et al. Interobserver and
10390 intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. [Hum Pathol 2003](#)
10391 [Nov;34\(11\):1092-100.](#)
10392
- 10393 570 - [Hirokawa M](#)
10394 Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Katoh R, et al. Observer variation of
10395 encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. [Am J Surg Pathol 2002 Nov;26\(11\):1508-14.](#)
10396
- 10397 571 - [Lloyd RV](#)
10398 Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, et al. Observer variation in the diagnosis of
10399 follicular variant of papillary thyroid carcinoma. [Am J Surg Pathol 2004 Oct;28\(10\):1336-40.](#)
10400
- 10401 572 - [Baloch ZW](#)
10402 Baloch ZW, Abraham S, Roberts S, Livolsi VA. Differential expression of cytokeratins in follicular variant of
10403 papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility. [Hum Pathol 1999](#)
10404 [Oct;30\(10\):1166-71.](#)
10405
- 10406 573 - [Cheung CC](#)
10407 Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid
10408 carcinoma. [Mod Pathol 2001 Apr;14\(4\):338-42.](#)
10409
- 10410 574 - [Khan A](#)
10411 Khan A, Baker SP, Patwardhan NA, Pullman JM. CD57 (Leu-7) expression is helpful in diagnosis of the
10412 follicular variant of papillary thyroid carcinoma. [Virchows Arch 1998 May;432\(5\):427-32.](#)
10413
- 10414 575 - [Zhu Z](#)
10415 Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features
10416 of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. [Am J](#)
10417 [Clin Pathol 2003 Jul;120\(1\):71-7.](#)
10418
- 10419 576 - [Fusco A](#)
10420 Fusco A, Viglietto G, Santoro M. A new mechanism of *BRAF* activation in human thyroid papillary
10421 carcinomas. [J Clin Invest 2005 Jan;115\(1\):20-3.](#)
10422
- 10423 577 - [Kimura ET](#)
10424 Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of *BRAF* mutations in
10425 thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the *RET/PTC-RAS-BRAF* signaling pathway
10426 in papillary thyroid carcinoma. [Cancer Res 2003 Apr 1;63\(7\):1454-7.](#)
10427
- 10428 578 - [Wreesmann VB](#)
10429 Wreesmann VB, Ghossein RA, Hezel M, Banerjee D, Saha AR, Tuttle RM, et al. Follicular variant of
10430 papillary thyroid carcinoma: genome-wide appraisal of a controversial entity. [Genes Chromosomes Cancer](#)
10431 [2004 Aug;40\(4\):355-64.](#)
10432
- 10433 579 - [Kroll TG](#)
10434 Kroll TG. Molecular rearrangements and morphology in thyroid cancer. [Am J Pathol 2002](#)
10435 [Jun;160\(6\):1941-4.](#)
10436
- 10437 580 - [Prasad ML](#)
10438 Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la CA, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1,
10439 HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors.
10440 [Mod Pathol 2005 Jan;18\(1\):48-57.](#)
10441
- 10442 581 - [Chan JK](#)
10443 Chan JK. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid
10444 carcinoma. [Am J Clin Pathol 2002 Jan;117\(1\):16-8.](#)
10445

- 10446 582 - Williams ED
10447 Williams ED. Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. [Int J Surg](#)
10448 [Pathol 2000 Jul;8\(3\):181-3.](#)
10449
- 10450 583 - Collini P
10451 Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated
10452 non-Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases
10453 from a single institution with a 11-year median follow-up. [Histopathology 2004 Jan;44\(1\):35-9.](#)
10454
- 10455 584 - Lang W
10456 Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up
10457 study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. [Am J Surg Pathol 1986](#)
10458 [Apr;10\(4\):246-55.](#)
10459
- 10460 585 - Thompson LD
10461 Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of
10462 minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. [Cancer](#)
10463 [2001 Feb 1;91\(3\):505-24.](#)
10464
- 10465 586 - Collini P
10466 Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid
10467 gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. [Virchows](#)
10468 [Arch 2003 Jan;442\(1\):71-6.](#)
10469
- 10470 587 - Pilotti S
10471 Pilotti S, Collini P, Mariani L, Placucci M, Bongarzone I, Vigneri P, et al. Insular carcinoma: a distinct de novo
10472 entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. [Am J Surg Pathol 1997 Dec;21\(12\):1466-73.](#)
10473
- 10474 588 - Heffess CS
10475 Heffess CS, Thompson LD. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma. [Endocr Pathol](#)
10476 [2001;12\(4\):417-22.](#)
10477
- 10478 589 - Demers LM
10479 Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and
10480 monitoring of thyroid disease. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2003 Feb;58\(2\):138-40.](#)
10481
- 10482 590 - Spencer CA
10483
10484 Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin
10485 assays. [Clin Chem 1996 Jan;42\(1\):164-73.](#)
10486
- 10487 591 - Spencer CA
10488 Spencer CA. New insights for using serum thyroglobulin measurement. [Thyroid International 2003;4:3-14.](#)
10489
- 10490 592 - Pacini F
10491 Pacini F, Mariotti S, Formica N, Elisei R, Anelli S, Capotorti E, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer:
10492 incidence and relationship with tumour outcome. [Acta Endocrinol \(Copenh\) 1988](#)
10493 [Nov;119\(3\):373-80.](#)
10494
- 10495 593 - Spencer CA
10496 Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin
10497 autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in
10498 patients with differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1998 Apr;83\(4\):1121-7.](#)
10499
- 10500 594 - Massart C
10501 Massart C, Maugendre D. Importance of the detection method for thyroglobulin antibodies for the validity of
10502 thyroglobulin measurements in sera from patients with Graves disease. [Clin Chem 2002 Jan;48\(1\):102-7.](#)
10503
- 10504 595 - Ruf J
10505 Ruf J, Carayon P, Lissitzky S. Various expressions of a unique anti-human thyroglobulin antibody repertoire in
10506 normal state and autoimmune disease. [Eur J Immunol 1985 Mar;15\(3\):268-72.](#)

- 10507
10508 596 - Okosieme OE
10509 Okosieme OE, Evans C, Moss L, Parkes AB, Premawardhana LD, Lazarus JH. Thyroglobulin antibodies in
10510 serum of patients with differentiated thyroid cancer: relationship between epitope specificities and
10511 thyroglobulin recovery. [Clin Chem 2005 Apr;51\(4\):729-34.](#)
10512
10513 597 - Erali M
10514 Erali M, Bigelow RB, Meikle AW. ELISA for thyroglobulin in serum: recovery studies to evaluate autoantibody
10515 interference and reliability of thyroglobulin values. [Clin Chem 1996 May;42\(5\):766-70.](#)
10516
10517 598 - Kumar A
10518 Kumar A, Shah DH, Shrihari U, Dandekar SR, Vijayan U, Sharma SM. Significance of antithyroglobulin
10519 autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. [Thyroid 1994;4\(2\):199-202.](#)
10520
10521 599 - Persoon AC
10522 [Persoon AC](#), [Links TP](#), [Wilde J](#), [Sluiter WJ](#), [Wolffenbuttel BH](#), [van den Ouweland JM](#). Thyroglobulin (Tg)
10523 recovery testing with quantitative Tg antibody measurement for determining interference in serum Tg
10524 assays in differentiated thyroid carcinoma. [Clin Chem.](#) 2006 Jun;52(6):1196-9.
10525
10526 600 - Wichers M
10527 Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grünwald F, Klingmuüller D. Testicular function after
10528 radioiodine therapy for thyroid carcinoma. [Eur J Nucl Med 2000;27:503-507.](#)
10529
10530 601 - Hyer S
10531 Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following ¹³¹I therapy for
10532 thyroid cancer. [Clin Endocrinol \(Oxf\).](#) 2002; 56: 755-758.
10533
10534 602 - Rosario PW
10535 Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Borges MA, Guimaraes VC, Purisch S. Testicular function
10536 after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. [Thyroid.](#) 2006; 16: 667-670.
10537
10538 603 - Buitrag JM
10539 Buitrag JM, Diez LC. Serum hormones and seminal parameters in males with thyroid disturbances.
10540 *Andrologia* 1987;19:37-41