

Schildkliercarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 1.1

Datum Goedkeuring: 01-06-2007

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Werkgroep
schildkliercarcinoom

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie	2
Trend in thyroid cancer incidence and mortality in the Netherlands, 1989-20022	3
Erfelijkheid	4
Stadiëring	5
Diagnostiek	7
Anamnese en lichamelijk onderzoek	7
Laboratorium onderzoek	9
Beeldvorming	11
Cytologie	15
Vriescoupe onderzoek	18
De niet palpabele schildkliernodus	19
Behandeling	21
Unifocaal papillair carcinoom < 1 cm	22
Minimaal invasief folliculair carcinoom	22
Behandeling lymfkliermetastasen	23
Ablatie	27
(Adjuvante) behandeling na initiële behandeling	32
Peri-/ postoperatieve zorg van de stembanden/bij schildklieren	32
De plaats van uitwendige radiotherapie na ablatie	36
Suppressie-therapie na ablatie	37
Follow-up	39
Follow up laag risico	40
Follow-up niet laag risico	42
Thyreoglobuline bepaling	43
Beeldvormende technieken	48
Lokaal recidief behandeling	52
Lokoregionale behandeling	52
Behandeling bij afstandsmetastasen	56
Overige behandelmodaliteiten voor zowel lokaal recidief als metastase	60
Zwangerschap	65
Invloed I-131 op mannelijke fertiliteit	67
Kinderen	69
Organisatie van zorg	70
Ondersteunende zorg	75
Communicatie	75
Psychosociale zorg	75
Dietetiek	76
TNM classificatie	80
T-Primary Tumour	80
N-Regional Lymph Nodes	80
Referenties	84

Inhoudsopgave

<u>Bijlagen</u>	129
<u>Notities</u>	156
<u>Disclaimer</u>	158

Algemeen

Literatuurbespreking:

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

Aanleiding

Het schildkliercarcinoom is een zeldzame aandoening. De incidentie is 1/100.000/jaar bij mannen en 3/100.000/jaar bij vrouwen, hetgeen neerkomt op circa 320 patiënten per jaar. De prognose is relatief gunstig waardoor de prevalentie hoog is met in totaal circa 4000 patiënten in Nederland.

Het aantal nieuwe patiënten met schildkliercarcinoom is de laatste 10 jaar vrijwel gelijk gebleven. Echter gezien de lange overleving van patiënten met schildkliercarcinoom en het ouder worden van mensen in het algemeen neemt de prevalentie geleidelijk toe.

Van de diverse vormen van schildkliercarcinoom komen het papillaire en folliculaire type het meest voor. Zij worden ook wel aangeduid als gedifferentieerd schildkliercarcinoom, waarbij aangetekend moet worden dat er ook medullaire vormen van schildkliercarcinoom bestaan die gedifferentieerd zijn. Het papillaire en folliculaire type vormen zo'n 80-90% van alle schildkliercarcinomen, in een verhouding van papillair: folliculair van 3:1. Door de specifieke tumorkarakteristieken (jodiumopnemend vermogen, productie van thyreoglobuline) vormen zij qua behandeling en follow-up een aparte groep en zullen als zodanig in deze richtlijn worden besproken. De resterende 10-20% bestaat uit medullair en anaplastisch schildkliercarcinoom. Deze tumoren blijven in deze richtlijn buiten beschouwing.

Er is een grote diversiteit aan behandelprotocollen en ondanks de zeldzaamheid van deze tumor vindt de behandeling van patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom in een groot aantal centra in Nederland plaats. Gezien de gunstige prognose en de geringe incidentie is de bewijsvoering van de klinische effectiviteit van de verschillende behandelprotocollen beperkt en veelal gebaseerd op observationele studies en retrospectieve analyses.

Voor patiënten die progressieve ziekte hebben ondanks de conventionele therapie, bestaat geen landelijke registratie. Bovendien is er geen beleid geformuleerd ten aanzien van deelname aan (inter)nationale studies voor het beoordelen van nieuwe therapieën.

In 1987 werd de eerste consensusbijeenkomst gehouden (Velde 1988), gevolgd door een tweede bijeenkomst in 1998 (De Klerk 1999). De onderhavige richtlijn is de eerste Nederlandse richtlijn voor schildkliercarcinoom die zich baseert op de principes van "Evidence Based Medicine" (zie [bijlage 5](#)) ([zie bijlage 6](#))

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde en de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie is in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor Gezondheidszorg CBO en de Vereniging van Integrale Kankercentra deze richtlijn ontwikkeld voor de diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met gedifferentieerd (niet-medullair) schildkliercarcinoom.

Deze richtlijn is totstandgekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom. De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek, behandeling, follow-up en voorlichting en begeleiding van patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

Gezien de complexiteit van zowel de diagnose, de behandeling als de follow-up van deze vormen van schildkliercarcinoom, worden tevens organisatorische aanbevelingen gedaan om tot kwalitatief hoogstaande zorg voor deze patiënten in Nederland te komen.

De hoofddoelstellingen van deze richtlijn zijn:

- Verbeteren van de diagnostiek, verwijzing en behandeling van patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom;
- Verbeteren van de 'overall survival' en 'disease free survival' van patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom;
- Verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom.

Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling van het gedifferentieerd schildklier carcinoom zijn betrokken: huisartsen, internist-endocrinologen, chirurgen, KNO-artsen, klinisch chemici, internist-oncologen, nucleair geneeskundigen, pathologen, radiologen, radiotherapeuten, oncologisch verpleegkundigen en maatschappelijk werkers.

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De multidisciplinaire werkgroep die de richtlijn heeft samengesteld heeft na een inventarisatie van knelpunten bij een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines, betrokken bij diagnostiek en behandeling van het gedifferentieerd schildklier carcinoom, een aantal uitgangsvragen geformuleerd (zie [bijlage 13](#)). Deze uitgangsvragen omschrijven de problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en begeleidingsbeleid van patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom.

De uitgangsvragen bevatten de incidentie, de pathogenese, de symptomatologie en factoren die het verdere beloop beïnvloeden, de diagnostiek en behandelingsmogelijkheden met hun effectiviteit en invloed op kwaliteit van leven. Tevens wordt benoemd wat thans wenselijk is bij de psychosociale begeleiding van patiënten met dit soort tumoren.

De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt dus niet volledig te zijn, maar wel het belangrijkste deel van de zorg rond het gedifferentieerd schildklier carcinoom te beslaan.

Voor achtergrondinformatie over

- Betrokken verenigingen (zie [bijlage 1](#))
- Leden van de werkgroep (zie [bijlage 2](#))
- Belangenverstrengeling (zie [bijlage 3](#))
- Samenstelling van de werkgroep (zie [bijlage 4](#))
- Werkwijze van de werkgroep (zie [bijlage 5](#))
- Wetenschappelijke bewijsvoering (zie [bijlage 6](#))
- Totstandkoming van de aanbevelingen (zie [bijlage 8](#))
- Kosten (zie [bijlage 9](#))
- Implementatie en evaluatie (zie [bijlage 10](#))
- Juridische betekenis van de richtlijn (zie [bijlage 11](#))
- Herziening (zie [bijlage 12](#))

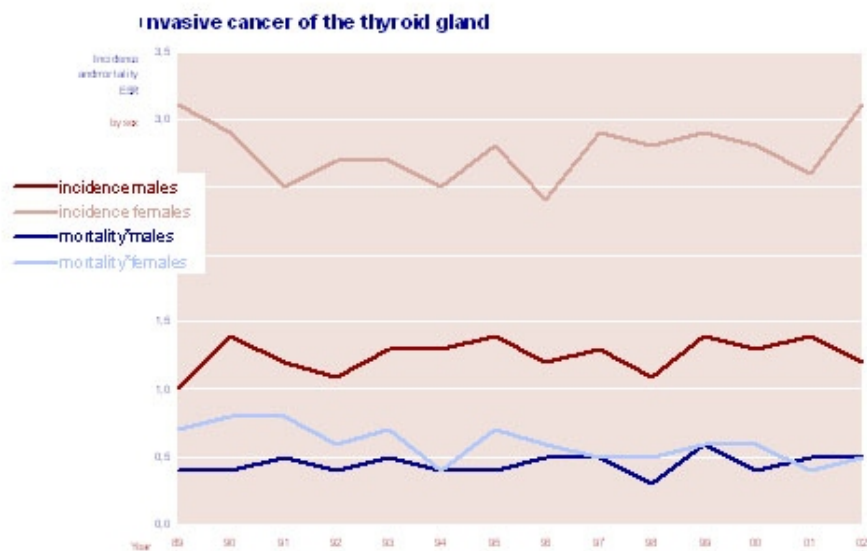
Epidemiologie

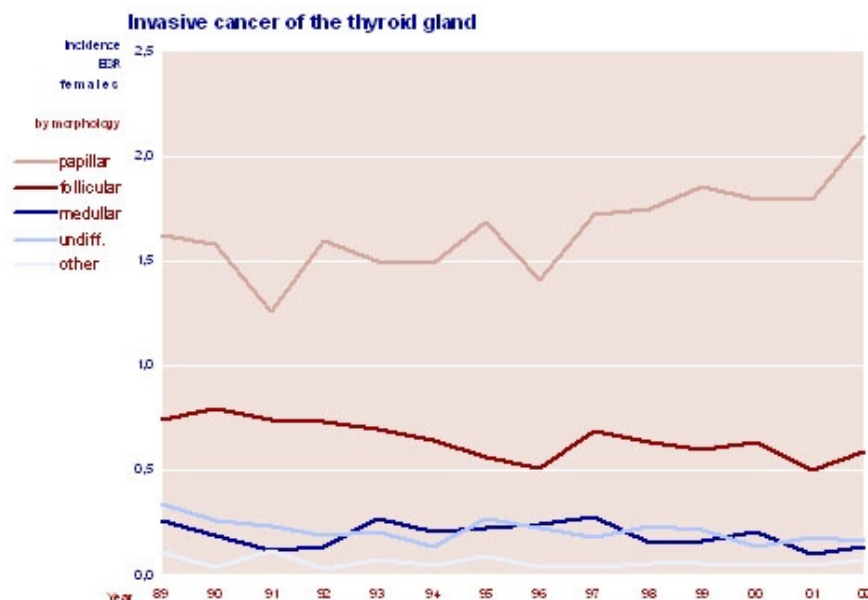
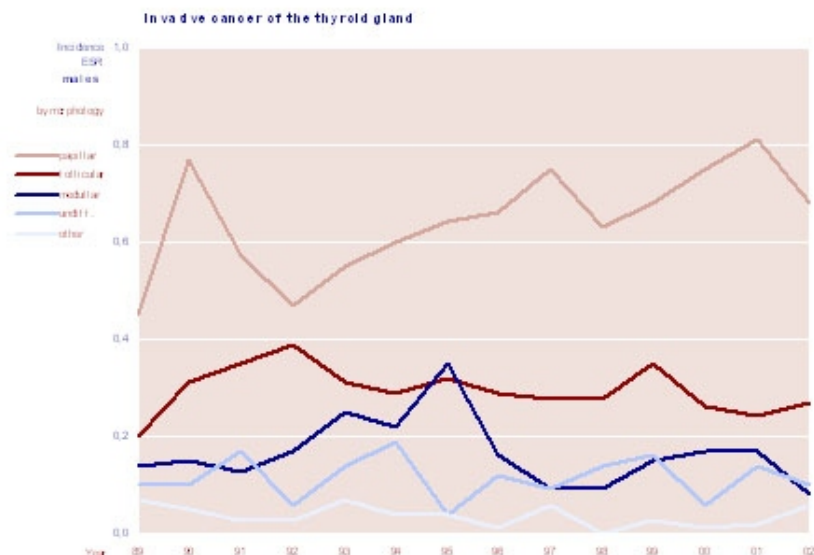
Literatuurbespreking:

Drie tot acht procent (30.000-80.000/10⁶) van de Europese en Amerikaanse volwassenen hebben palpabele schildkliernodi. Klinisch gediagnosticeerd schildklier carcinoom komt echter zelden voor, Hay et al ¹ rapporteren een jaarlijkse incidentie van 40/10⁶. Volgens gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie bedroeg de jaarlijkse incidentie in de periode 1994-1998 13/10⁶ voor mannen en 31/10⁶ voor vrouwen². De a priori maligniteitskans van een palpabele schildkliernodus waarmee een patiënt zich bij de huisarts presenteert wordt geschat op maximaal 5%.

Trend in thyroid cancer incidence and mortality in the Netherlands, 1989-2002²

Invasive cancer of the thyroid gland														
	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02
incidence males	1,0	1,4	1,2	1,1	1,3	1,3	1,4	1,2	1,3	1,1	1,4	1,3	1,4	1,2
incidence females	3,1	2,9	2,5	2,7	2,7	2,5	2,8	2,4	2,9	2,8	2,9	2,8	2,6	3,1
Mortality males	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1
Mortality females	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1
Males	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02
papillar	0,5	0,8	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,8	0,6	0,7	0,8	0,8	0,7
follicular	0,2	0,3	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,2	0,3
medullar	0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,2	0,4	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1
undiff.	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
other	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
total	1,0	1,4	1,2	1,1	1,3	1,4	1,4	1,3	1,3	1,1	1,4	1,3	1,4	1,2
Females	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02
papillar	1,6	1,6	1,3	1,6	1,5	1,5	1,7	1,4	1,7	1,8	1,9	1,8	1,8	2,1
follicular	0,7	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6
medullar	0,3	0,2	0,1	0,1	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1
undiff.	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
other	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
total	3,1	2,9	2,5	2,7	2,8	2,5	2,8	2,4	2,9	2,8	2,9	2,8	2,6	3,1





Erfelijkheid

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat patiënten met een familiäre belasting voor schildkliercarcinoomverwezen moeten worden naar een [level 1/level 2](#) ziekenhuis

Literatuurbespreking:

1. Het familiair nonmedullair schildkliercarcinoom (NMTC=Non-Medullary Thyroid Cancer) kan onderdeel zijn van omschreven syndromen of ook voorkomen in families met evidente clustering van alleen schildklierlaesies, in beide gevallen soms met scherp omschreven fenotypische kenmerken van de tumoren.³
2. Een alternatieve fenotypische annotatie in plaats van NMTC is familiair papillair schildkliercarcinoom (FPTC=Familial Papillary Thyroid Cancer). Hierbij gelden een tweetal primaire criteria: a. PTC in twee of meer eerstegraads familieleden. b. Multinodulaire hyperplasie in

tenminste drie eerste- of tweedegraads familieleden. Als secundaire criteria zouden kunnen gelden: patiënten <33 jaar; multifocaliteit of bilateraliteit van de tumor; T4-tumoren en metastasering (N1,M1). Een erfelijke predispositie wordt verondersteld in geval van de aanwezigheid van twee primaire criteria of ingeval van een primair criterium plus drie secundaire criteria.⁴

Ad 1.

- Een schildkliercarcinoom met papillaire, cribriforme, en solide gebieden komt voor bij patiënten met het familiäre adenomatoïde polyposis coli syndroom (FAP, met kiembaan mutaties in het APC gen op chromosoom 5). Deze tumoren lijken een goede prognose te hebben.
- Tevens bestaat er een verhoogde incidentie van NMTC tumoren bij Morbus Cowden patiënten (voornamelijk folliculaire tumoren).⁶ De verantwoordelijke genmutaties zitten in PTEN op chromosoom 10q23.3.
- Er bestaat een distincte familiäre associatie tussen papillair schildkliercarcinoom, nodulaire schildklierhyperplasie, en papillaire nierceltumoren. Dit familiäre fenotype toont een 'linkage' met een gen locus op chromosoom 1q21, doch het verantwoordelijke gen is nog niet geïdentificeerd.⁷

Ad 2

- Het familiäre papillaire microcarcinoom van de schildklier werd beschreven met multifocaliteit, bilateraliteit en mogelijk relatief agressief klinisch gedrag (vasculaire invasie, lymfklier metastasering en recidivering).⁸ De auteurs adviseren radicale behandeling en stringente follow-up.
- In families met clustering van papillair schildkliercarcinoom en met tenminste één casus met een folliculaire variant van papillair carcinoom werd 'linkage' met chromosoom 2q21 gevonden.⁹
- Multinodulaire hyperplasie kan familiär voorkomen (zonder NMTC). Er lijkt echter ook deels een associatie te bestaan tussen familiäre multinodulaire hyperplasie en NMTC tumoren. Een grote Canadese familie met multinodulaire hyperplasie en een beperkt aantal gevallen met NMTC toonde associatie met een onbekend locus op chromosoom 14q (MNG1), doch bij analyse van 37 kleinere families met NMTC leek dit locus niet evident verantwoordelijk in het merendeel van de families.¹⁰
- Een familiäre variant werd beschreven waarin NMTC tumoren Hürthle cel veranderingen of oxyphilie tonen. Het gepostuleerde locus ligt op chromosoom 19p13.2.¹¹ Recent werd gesteld dat het risico op NMTC mede wordt beïnvloed door een polymorfe genetische variantie in het thyroglobuline gen.¹² Het relatieve extra risico van het TgQ251R allel is echter laag

Conclusies:

Er is geen bewijs om patiënten met een familiäre belasting voor schildkliercarcinoom anders behandeld moeten worden dan patiënten met sporadische ziekte. **Niveau 4: D**

Overwegingen:

Gezien het relatief geringe bewijs zullen patiënten met familiäre belasting behandeld moeten worden volgens de normen die gelden voor sporadische ziekte. In een preoperatief traject kan een agressief gedrag van deze tumorsoort bij familieleden en informatie over multifocaliteit eventueel wel meewegen in het te volgen beleid, zoals dit ook geldt voor andere familiäre tumorsoorten. Gezien het feit dat het familiär schildkliercarcinoom zo weinig voorkomt moeten patiënten verwezen worden naar een ziekenhuis met een gestructureerd multidisciplinair overleg over patiënten met schildkliercarcinoom.

Stadiëring

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat in ieder geval de gegevens die van belang zijn voor de TNM-classificatie in het PA-verslag moeten worden genoemd.

Literatuurbespreking:

Er is een minimale dataset nodig voor therapiekeuze, follow-up en kwaliteitsbeoordeling.

Met de gegevens van de TNM en de opsomming uit de conclusie van het PA verslag kan elk van de later genoemde prognostische scoringssystemen worden gebruikt ^{13 14 15 16 17 18 19 20 21 22}

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

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

afhankelijk van de bevindingen bij aanvullend onderzoek (echo) zijn de bevindingen bij palpatie bepalend of er sprake is van een enkelvoudige schildklierzweeling of een multinodulair struma.²³ Bij vrouwen komen nodi frequenter voor dan bij mannen. Het lifetime risico om een palpabele nodus te ontwikkelen is 5-10%. De huisarts zal bij een patiënt die zich presenteert met een zweeling die waarschijnlijk uitgaat van de schildklier, daar deze meebeweegt met slikken, een TSH bepaling doen om informatie te verkrijgen wat betreft de schildklierfunctie. Aanvullend wordt in de praktijk ook vaak een echografisch onderzoek van de hals verricht om er zeker van te zijn dat de zweeling werkelijk uitgaat van de schildklier. Routine echografisch onderzoek, vaak ook op geleide van een andere indicatie, toont nodi aan bij 20-45% van de vrouwen en 17-25% bij mannen. Bij obductie worden in 50% van de gevallen schildkliernodi gevonden.²⁴ Het probleem van niet palpabele maar wel zichtbare nodi (incidentalomen), wordt veroorzaakt door de nieuwe ontwikkelingen in de beeldvormende technieken en de hoge sensitiviteit hiervan.

Nodi kunnen onderverdeeld worden in:

Cysteus	Solide
simpele cyste (benigne)	benigne
gecompliceerde cyste (benigne of maligne)	maligne

Kenmerken die meer voorkomen bij een maligniteit:

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

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

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

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

kenmerk	sensitiviteit	specificiteit	accuratesse	LRpos	odds ratio
fixatie	12.8%	98.5%	78.7%	8.3	9.4
lymfklier	16.1%	97.9%	89.0%	7.8	9.1

heesheid	16.6%	92.8%	73.9%	2.3	2.6
leeftijd >60jr	25.5%	87.9%	85.0%	2.1	2.5
nodus >4cm	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 <20jr	6.2%	95.7%	91.6%	1.4	1.5
solitaire nodus	83.1%	36.7%	26.6%	1.1	1.5

Een verhoogde kans op maligniteit is ook beschreven bij:
 familiäre belasting met schildkliercarcinoom;
 een voorgeschiedenis van ziekten geassocieerd met schildklierkanker;
 bestraling van de hals in de anamnese, met name op jeugdige leeftijd.

Fixatie van een solide nodus aan de omgeving is het meest suggestief voor kanker (met een LRpos van 8,3 en een OR van 9.4), gevolgd door aanwezigheid van een pathologische lymfklier (LRpos 7.8, OR 9.1) en heesheid (LRpos 2.3, OR 2.6). Uit de literatuur komt naar voren dat heesheid een minder betrouwbaar criterium is dan veelal wordt gedacht. Het is niet alleen weinig sensitief (17%), maar komt daarnaast ook af en toe bij benigne aandoeningen voor (specificiteit 93%).^{28 30 36}

In 14 van de meer zorgvuldige FNAC-series (rapportage over tenminste 3 diagnostische categorieën, toewijzing van alle patiënten aan een van deze categorieën), met in totaal 15.000 patiënten, varieerde 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}

Uitgaande van operatie dan wel lange termijn follow-up als gouden standaard (en rekening houdend met verificatiebias bij benigne cytologie) is de aannemelijkheidverhouding voor kanker van verschillende FNAC-uitslagen:

bij FNAC-uitslag "maligne	94 (8-1450)
bij FNAC-uitslag "folliculaire proliferatie"	1.4 (0.7-9)
bij FNAC-uitslag "non-diagnostisch	1.2 (0-1.3)
bij FNAC-uitslag "benigne"	0.1 (0-0.3)

Conclusies:

Er zijn klinische kenmerken van een schildkliernodus, met name fixatie aan de omgeving en pathologische lymfklier(en), die de kans op kanker aanzienlijk doen toenemen. **Niveau 2:** B Belfiore²⁷ Hamming³⁰ Kumar³¹ Raber³³ Rios³⁴ Tuttle³⁷

Indien op gronden van klinische kenmerken de kans op kanker hoog wordt geacht, verdient het aanbeveling om sowieso te opereren. FNAC kan dan worden gebruikt om nadere informatie over de aard van de afwijking te krijgen, in het algemeen niet voor het al dan niet stellen van de operatie-indicatie. **Niveau 3:** C Raber³³ Rios³⁴ Ravetto⁴⁵ Werga⁴⁷

Overwegingen:

Alhoewel de aanwezigheid van bepaalde bovengenoemde klinische kenmerken de kans op maligniteit vergroot en gebruikt zou kunnen worden in de beslissing verder onderzoek te doen, is het ontbreken van deze kenmerken geen garantie voor de diagnose benigne nodus. Naast de klinische kenmerken is

cytologie, bij voorkeur echogeleid, vaak nodig om het verdere beleid te bepalen. Multidisciplinair overleg is daarvoor gewenst.

Uitgaande van deze klinische en cytologische gegevens stijgt, afhankelijk van de a priori kans, de kans op aanwezigheid van schildkliercarcinoom in geval van:

	bij een a priori kans van 2.5%	van 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%

Allereerst blijkt dat de aanwezigheid van tenminste één klinisch alarmsigitaal de kans op schildkliercarcinoom in het algemeen nog meer doet toenemen dan een cytologie uitslag "folliculaire proliferatie". Aangezien er internationaal consensus bestaat dat folliculaire proliferatie een operatie-indicatie vormt, dient hetzelfde te gelden voor de aanwezigheid van een of meer klinische alarmsignalen.

Bij het besluit om in één keer een totale thyreoïdectomie (in plaats van een twee-staps procedure) te doen zijn het met name de factoren heesheid, lymfklierpathologie en fixatie die een hoge positief voorspellende waarde hebben, zeker in combinatie met een verdachte cytologie.

Voorts blijkt uit het bovenstaande dat er bij een directe totale thyreoïdectomie altijd een (al dan niet bescheiden kans) op overbehandeling blijft, die met name bij jonge mensen betekent dat zij veel jaren (onnodig) zonder schildklier door het leven zullen gaan. Om de kans daarop te minimaliseren verdient het aanbeveling om een directe totale thyreoïdectomie alleen in en na overleg met de betrokken cytoloog uit te voeren. Onder voorwaarde dat deze laatste van mening is dat de afgegeven uitslag 'maligne' geen twijfel overlaat kan overgegaan worden tot een totale thyreoïdectomie.

Aangezien ook bij een subtotale thyreoïdectomie de patiënt na de operatie gesubstitueerd dient te worden, is de klinische impact van een hoge positief voorspellende waarde hebben, zeker in combinatie met een verdachte cytologie. Voorts blijkt uit het bovenstaande dat er bij een directe totale thyreoïdectomie altijd een (al dan niet bescheiden kans) op overbehandeling blijft, die met name bij jonge mensen betekent dat zij veel jaren (onnodig) zonder schildklier door het leven zullen gaan. Om de kans daarop te minimaliseren verdient het aanbeveling om een directe totale thyreoïdectomie alleen in en na overleg met de betrokken cytoloog uit te voeren. Onder voorwaarde dat deze laatste van mening is dat de afgegeven uitslag 'maligne' geen twijfel overlaat kan overgegaan worden tot een totale thyreoïdectomie. Aangezien ook bij een subtotale thyreoïdectomie de patiënt na de operatie gesubstitueerd dient te worden, is de klinische impact van de totale thyreoïdectomie in dat geval veel minder groot, en kan het besluit tot totale thyreoïdectomie in dergelijke gevallen laagdrempeliger genomen worden.

Laboratorium onderzoek

Aanbevelingen:

Calcitonine

Bij iedere patiënt met een schildkliernodus dient een TSH te worden bepaald.

In geval van niet conclusieve FNAC-bevindingen, een klinisch verdacht of onduidelijk beeld, dan wel van een anderszins preoperatief onduidelijke diagnose is calcitonine-bepaling aan te raden. Indien die verdenking door calcitonine-stijging wordt bevestigd, dient verwijzing naar een [level 1](#) ziekenhuis plaats te vinden.

Zowel vanwege grotere therapeutische ervaring als vanwege een beter inzicht in de relatieve waarde van chirurgische en niet-chirurgische behandelingen, wordt aanbevolen patiënten met een medullair schildkliercarcinoom in een [level 1](#) ziekenhuis te behandelen.

Het routinematig bepalen van een calcitonine spiegel bij patiënten met een solitaire schildkliernodus wordt voornamelijk niet aanbevolen. Bij ongewoon cytologisch beeld (spoelvormig of plasmacytoid celtype en afwezigheid van colloid) kan de calcitonine bepaling een toegevoegde waarde hebben met name bij de

bepaling van het chirurgisch beleid. Hetzelfde geldt voor immunohistochemisch onderzoek op ingeblokt FNAC materiaal.

Literatuurbespreking:

Schildklierfunctietest

Bij iedere patiënt met een schildkliernodus is het zinvol een TSH te bepalen.

Bij een afwijkende TSH-waarde wordt de patiënt verwezen naar een internist/endocrinoloog.

Calcitonine Wetenschappelijke onderbouwing

Medullair schildklier carcinoom (MTC) is een zeldzame aandoening en vertegenwoordigt ongeveer 4% van alle schildklier maligniteiten. De prevalentie van medullair schildklier carcinoom bij patiënten met nodulaire schildklierziekte varieert tussen de 0.4-1.4%, met een gemiddelde van 0.6%.^{48 49 50} Indien medullair schildklier carcinoom wordt gediagnosticeerd is de aandoening al vaak gemetastaseerd en is de prognose meestal slecht. Bij ongewoon plasmacytoid/spoelvormig celtype en afwezigheid van colloid is het aan te bevelen een calcitonine kleuring te verrichten op (ingeblokt) cytologisch materiaal of om een serum calcitonine bepaling te verrichten. Bepaling van serum calcitonine gevolgd door een pentagastrinetest bij positieve uitslag is een sensitieve en specifieke marker voor de diagnose van medullair schildklier carcinoom. Deze bepaling is duidelijk superieur ten opzichte van FNA bij de groep van nodulaire schildklierziekte. FNAC mist in 30 tot 50% van de gevallen de diagnose medullair schildklier carcinoom.^{48 50 51 52 53 54 55} Bepaling van serum calcitonine zou kunnen leiden tot een vroegtijdige diagnostiek en therapie en mogelijk dus tot een verbetering van de prognose.⁴⁸

Medullair schildklier carcinoom, indien niet voorkomend in een bekende MEN-familie, wordt veelal niet herkend door cytologische punctie. In tien veelal kleine series (met in totaal 196 patiënten) varieerde de sensitiviteit van 0% tot 100%, met een gemiddelde van 75%.^{59 60 61 62 63 64 65 66 67 68} Beter is medullair schildklier carcinoom te herkennen middels een preoperatieve calcitonine-bepaling, reden voor veel auteurs om die bepaling te bepleiten als routine bij alle patiënten die schildklierchirurgie ondergaan.^{48 50 51 52 54 55 56 57}

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

Er is geen duidelijke standaardisatie van calcitonine assays. In de literatuur bestaat geen overeenstemming over de grenswaarde van een verhoogd basaal serum calcitonine. Bij een grenswaarde van 25 pg/ml voor basaal calcitonine is de sensitiviteit ongeveer 90%, in combinatie met een specificiteit van 96-99% (ten behoeve van een hogere sensitiviteit wordt ook wel een grenswaarde van 10 pg/ml bepleit).

Bij routinescreening wordt bij 30 van iedere 1000 patiënten een afwijkend calcitonine gevonden, waarvan 5 een MTC zouden hebben, en derhalve 25 patiënten een foutpositieve test. Bij de 970 patiënten met een normaal basaal calcitonine zou één gemist MTC voorkomen.

Een fout-positieve verhoging is beschreven bij met name benigne C-cel hyperplasie, gedifferentieerd schildklier carcinoom en bij niet-nodulaire schildklierziekte.⁵⁸ Hoewel een verhoogd calcitonine bij routine screening bij nodulaire schildklierziekte een meer gevoelige marker is dan de FNAC-diagnostiek, correspondeert uiteindelijk slechts 40% van de verhoogde basale calcitonine waarden met medullair schildklier carcinoom. Een stimulatietest met pentagastrine is zeker bij licht verhoogde basale waarde van serum calcitonine noodzakelijk. Pentagastrine is echter in veel landen niet verkrijgbaar. De kosten-baten analyse van routine basale calcitonine bepaling is nog niet uitgekristalliseerd.

Conclusies:

Calcitonine

De diagnose medullair schildklier carcinoom wordt regelmatig gemist bij preoperatieve routinediagnostiek zoals FNAC, hetgeen kan leiden tot onderbehandeling en daarmee tot minder goede prognose.

Niveau 1: A1 Pacini⁵⁰ Niccoli⁵²

A2 Elisei⁴⁸

Het bepalen van serum calcitonine gevolgd door een pentagastrine stimulatietest bij nodulaire schildklierziekte lijkt een goede marker voor de diagnose van medullair schildklier carcinoom zeker in vergelijking met FNA diagnostiek.

Niveau 1: A1 Niccoli⁵² Pacini⁵⁰

A2 Elisei⁴⁸

Overwegingen:

Calcitonine

Patiënten met een medullair schildklier carcinoom, alsmede patiënten met een uitgebreide locoregionale tumorgroei, en/of metastasen, zijn beter uit in een centrum, niet alleen vanwege de grotere (chirurgische en anderszins) therapeutische ervaring, maar ook omdat daar afwegingen aangaande de zin en onzin van therapie bij vergevorderde schildklierkanker, beter kunnen worden gemaakt.

Beeldvorming

Aanbevelingen:

Scintigrafie

Scintigrafie wordt niet aanbevolen voor de primaire diagnostiek van het schildklier carcinoom.

Echografie

Bij het echografisch onderzoek van de palpabele schildkliernodus dienen de volgende kenmerken te worden beschreven:

cysteus/solide, echoarm/echogeen, regulair/irregulair begrensd, wel/geen microcalcificaties, wel/geen halo, intra-/extranodulair vasculair patroon, wel/geen pathologische halslymfklieren.

De werkgroep adviseert echogeïde FNAC te verrichten bij alle palpabele schildkliernodi en de klinische, echografische en cytologische bevindingen te correleren.

Het verdient aanbeveling dat er een landelijk multicenter onderzoek komt naar de diagnostische waarde en kosteneffectiviteit van echografie en FNAC bij patiënten met een schildkliernodus, teneinde te kunnen vaststellen bij welke patiënten met klinisch en echografisch niet-verdachte nodi FNAC achterwege gelaten kan worden.

Echografisch onderzoek (voorafgaand aan FNAC) kan gebruikt worden om

- pathologie buiten de schildklier aan te tonen of uit te sluiten;
- echografische kenmerken van de betreffende nodus te beschrijven.

Literatuurbespreking:

Scintigrafie (met ¹³¹I, technetium of andere isotopen)

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is zeer weinig literatuur beschikbaar aangaande de diagnostische accuratesse van het gebruik van isotopen voor primaire diagnostiek van kanker in de schildklier. Bijna alle studies hebben betrekking op de detectie van metastasen, al dan niet in het kader van nacontrole.

Wanneer de weinige studies met relevante informatie worden geaggregeerd, levert dat een sensitiviteit op van 0.83, bij een specificiteit van 0.36 ^{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) voor kanker, 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 in de diagnostiek bij verdenking op schildklier carcinoom om therapeutische beslissingen mee te onderbouwen.

Echografie

Met echografie kan worden nagegaan of een zwelling in de hals uitgaat van de schildklier dan wel veroorzaakt wordt door lymfadenopathie, een lipoom, een mediale halscyste, een bijschildklieradenoom of andere afwijking. Ook zijn er morfologische criteria die wijzen in de richting van een maligne dan wel een benigne nodus. Tevens kan de aan- of afwezigheid van pathologische halslymfklieren worden vastgesteld.

Wetenschappelijke onderbouwing

Van alle patiënten die zich presenteren met een palpabele nodus in de schildklier bij de huisarts wordt de kans op maligniteit geschat op maximaal 5%. Om de grote groep van mensen met een benigne nodus zo veel mogelijk chirurgie te besparen met daarbij een (acceptabele) kleine kans op toch een maligniteit wordt reeds vele jaren gebruik gemaakt van fijne naald aspiratie cytologie (FNAC). Omdat enerzijds een cytologische punctie toch een invasief onderzoek is en anderzijds dit onderzoek zijn beperkingen heeft, zoals een niet diagnostische uitslag in 8-20% van de gevallen en een niet onderscheidend vermogen tussen maligne en benigne folliculaire proliferaties in ongeveer 12-31% van de gevallen, wordt gezocht naar alternatieven hiervoor. In de laatste jaren verschijnen steeds meer artikelen over de rol van de echografie als diagnosticum bij de nodus van de schildklier.

Echografie kan goed gebruikt worden om uit te maken of een palpabele afwijking in de hals uitgaat van de schildklier, of een schildkliernodus cysteus, solide of gemengd solide-cysteus is en of er vergrote lymfklieren in de hals zijn.

Een probleem bij de interpretatie van de waarde van zowel echografie als van de cytologie is dat in de onderzoeken geen gouden standaard wordt gebruikt. Geen enkel onderzoek beschrijft prospectief de bevindingen waarbij alle patiënten, ongeacht het resultaat van het onderzoek een operatie ondergaan waarbij histologisch bewijs voor de aan- of afwezigheid van maligniteit wordt verkregen. Altijd treedt er selectie op, vaak juist gebaseerd op de uitslag van de index test: echografie of cytologie. Wel zijn er vergelijkende prospectieve en retrospectieve onderzoeken bij geselecteerde patiënten die toch geopereerd zijn. Ook worden verschillende populaties onderzocht, waardoor de prevalentie van maligniteit in de verschillende onderzoeken varieert van 5 tot 50%. 40 63

Verskillende morfologische echografische criteria die zijn beschreven kunnen helpen in de differentiatie tussen een benigne en maligne nodus.

Een ongecompliceerde of simpele cyste, d.w.z. een dunwandige cyste zonder solide partijen, is vrijwel zeker benigne. Solide echoarme nodi hebben een grotere kans op maligniteit dan solide echogene of isoechoogene nodi. Daar de meeste nodi echoarm zijn ten opzichte van het normale schildklierweefsel wordt vooral van uitgesproken echoarme nodi gesproken wanneer de nodus minder echorijk is ten opzichte van de m. sternocleidomastoideus. Uitgesproken hypoechogeniciteit wordt in sommige studies wel beschreven als geassocieerd met een verhoogde maligniteitskans, 64 65 in andere niet. 66 Een irregulaire begrenzing van de nodus kan ook geassocieerd zijn met een verhoogde kans op maligniteit, 66 67 evenals microcalcificaties, vooral in het centrum van de nodus. 68 Aan- of afwezigheid van een halo rond de nodus, verkleint respectievelijk vergroot de kans op maligniteit. 64 65 69 70 Echter niet alle onderzoeken bevestigen deze bevinding. 71

Met color doppler flow (CDF) kan het vaatpatroon in de nodus bepaald worden. Flow centraal in de nodus is geassocieerd met een verhoogde kans op maligniteit. 69 72 73 74

Samenvattend:

Echografische kenmerken met een kleinere kans op maligniteit zijn:

- ongecompliceerde cyste (vrijwel nooit maligne)
- iso- of hyperechoog
- goede afgrensbaarheid
- geen vascularisatie bij CDF
- ontbreken van microcalcificaties
- halo rond nodus

Echografische kenmerken met een grotere kans op maligniteit zijn:

- voornamelijk intranodulair vasculair patroon bij CDF
- microcalcificaties
- irregulaire grens
- uitgesproken hypo-echogeniciteit

De sensitiviteit van de verschillende bovengenoemde echografische criteria varieert in de verschillende studies van 55 ⁶⁵ tot 94% ⁶⁴ (vnl > 80%), de specificiteit van 66 ⁶⁴ tot 92% ⁴⁰ (vnl > 80%). In drie studies werd de voorspellende waarde van de echografische criteria bekeken: positief (PPV): 0,11 - 0,85, negatief (NPV): 0,6 - 0,96. ⁶⁴ ⁷¹ ⁷⁵ Deze getallen worden sterk beïnvloed door de prevalentie van maligniteit in de onderzochte populatie. Combineren van de echografische en CDF criteria leidde niet tot verbetering van sensitiviteit en specificiteit, zonder dat de een ten koste ging van de ander.

Slechts één artikel beschrijft interobserver variabiliteit van echografie. ⁶³ Aanwezigheid van microcalcificaties, aandeel cysteus en intranodulaire vascularisatie werd door twee ervaren radiologen vrijwel hetzelfde gescoord. Echogeniciteit en begrenzing bleek bij de interpretatie sterk te verschillen. Daarnaast had 69% van alle solide nodi in deze studie een of meer van de bovengenoemde kenmerken die geassocieerd worden met maligniteit.

Beeldvorming voor locally advanced

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is geen literatuur die de preoperatieve herkenning van extrathyreoidale groei beschrijft.

De enkele publicaties die daarover geschreven zijn (ook in het kader van primair lymfoom van de schildklier) rapporteren over CT en MRI. Dat betekent dat een dergelijke herkenning sowieso beperkt blijft tot die patiënten bij wie CT of MRI is gedaan, hetgeen in een minderheid van de patiënten het geval zal zijn (CT/MRI behoort niet tot de standaard-workup voor een operatie voor schildklier carcinoom). Daaruit volgt dat er andere, bijvoorbeeld klinische, redenen moeten zijn om te besluiten tot stadiëring middels CT of MRI, al dan niet voorafgegaan door echografie, waarmee dan ook extrathyreoidale groei kan worden beoordeeld. Dergelijke klinische aanwijzingen zouden kunnen zijn: grootte en fixatie van de tumor, klachten aangaande moeilijk slikken of ademen, of palpabele metastasering.

Conclusies:

Scintigrafie

Scintigrafie is in het algemeen te weinig discriminerend om te worden gebruikt bij therapeutische beslissingen aangaande de verdenking op schildklierkanker

Niveau 2: B Kountakis ⁶¹ Raber ³³

Echografie

Aanwezigheid van één of meerdere van de onderstaande echografische kenmerken verhoogt de kans op maligniteit in een schildkliernodus.

Deze kenmerken zijn: echoarm solide, irregulair begrensd, aanwezigheid van microcalcificaties en een voornamelijk intranodulair vasculair patroon.

Niveau 2: B Kakkos ⁶⁸ Kim ⁶⁴ Koike ⁴⁰ Papini ⁶⁶ Rago ⁶⁹

C Brkljacic ⁷⁰ Peccin ⁶⁵

Overwegingen:

Echografie

In de huidige praktijk heeft de fijne naald aspiratie cytologie (FNAC) een centrale rol in de diagnostiek van de palpabele schildkliernodus.

Echografie heeft als voordeel dat het minder belastend voor de patiënt is, eenvoudig toegankelijk is en meerdere malen herhaald kan worden.

Zowel echografie als cytologie kennen vals-positieve en vals-negatieve uitslagen.

Kieft heeft met behulp van de literatuur zowel voor de echografie als voor de cytologie een meta-analyse verricht.

Voor de verschillende echografische kenmerken geldt:

US	Art	Nptn)	N(Ca)	P(Ca)	sens	spec	LRpos	LRneg	OR	Acc
US-microcalc	7	1.494	250	0,17	43,34%	88,28%	2,7	0,711	3,7	78,6%
US-irregularity	3	1.048	214	0,20	69,75%	75,80%	2,5	0,486	5,2	74,7%
US-hypervasc	2	169	72	0,43	88,64%	51,54%	1,8	0,220	8,3	65,7%
US-echogenic	9	1.841	542	0,29	76,73%	75,85%	2,7	0,313	8,8	71,8%
US-best	8	1.897	553	0,29	75,61%	78,11%	3,0	0,294	10,1	72,5%

Voor de FNAC geldt:

FNAC	Art	N(pnt)	N(Ca)	P(Ca)	sens	spec	LRpos	Lrfoll	LRneg	OR	Acc
FNAC (dichotoom)	29	34982	3.897	0,11	92,30%	83,76%	5,7		0,092	61,8	82,90%
FNAC (3-klassen)	19	14.680	2.261	0,15			67,8	1,25	0,091	745,8	
FNAC (3-klassen, vercorr)	14	14.331	2.001	0,14			94,1	1,37	0,098	964,7	

Art = aantal artikelen ; N(pnt) = aantal patiënten ; N(Ca) = aantal met carcinoom ; P(Ca) = percentage met carcinoom ; sens = sensitiviteit ; spec = specificiteit ; LRpos = likelihood ratio positief ; LRneg = likelihood ratio negatief ; Acc = accuratesse

Uitgezet in ROC-curves blijkt de FNAC een betere verhouding sensitiviteit / specificiteit te hebben t.o.v. de echografie.

Anders berekend blijkt de kans op maligniteit bij een a priori kans van 3% te dalen naar 1,5% bij een "benigne" echografie-uitslag en naar 0,3% na een benigne FNAC uitslag.

In de werkgroep zijn diverse argumenten voor en tegen echografie op een rij gezet. Daarbij zijn gegevens over de a priori kans op schildklierkanker, en de diagnostische waarde van anamnese, lichamelijk onderzoek, echografie en cytologie gecombineerd in twee mogelijke beleidsscenario's voor patiënten die zich presenteren met een schildkliernodus.

1. Het eerste beleidsscenario is cytologie voor alle patiënten, gevolgd door chirurgie in geval van verdachte anamnese, lichamelijk onderzoek en/of cytologie.
2. In het tweede beleidsscenario wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten wier anamnese en lichamelijk onderzoek geen aanwijzingen opleveren voor maligniteit, en zij die wel op een of meer items verdacht zijn.
 - a. bij geheel onverdachte patiënten wordt echografie gedaan, en wordt in geval van eveneens onverdachte echo een afwachgend beleid gevoerd (waarbij de patiënt na een half tot één jaar door de huisarts wordt gecontroleerd)
 - b. bij al diegenen die één of meer verdachte kenmerken hebben, wordt de patiënt (conform historisch gebruik) verwezen naar een endocrinoloog of endocrien chirurg, die immers de cytologische uitslag het beste kan interpreteren, en op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en echografie het verdere beleid kan bepalen.

Indien beide scenario's worden doorgerekend voor een groep van 1.000 patiënten geldt :

1. In het eerste scenario ondergaat iedereen cytologie.
Bij de 30 patiënten met kanker worden er 3 gemist,
Vanwege onzekere of non-diagnostische cytologie worden van de 970 patiënten zonder kanker er 154 (achteraf) onnodig geopereerd.
Daarnaast zijn er 9 non-diagnostische testen, waarvoor diagnostiek herhaald wordt.
2. In het tweede, selectieve cytologie-scenario wordt echografie gedaan bij 468 onverdachte patiënten en cytologie bij 691 patiënten die niet geheel onverdacht zijn. Van de patiënten die primair echografie kregen, gaan er 116 door voor cytologie in tweede instantie. 352 worden, vanwege benigne kliniek en echo, niet verder geanalyseerd.
Bij de 970 patiënten zonder kanker daalt het aantal onnodige operaties naar 99 (een verschil van 154.3 - 98.6 = 56).
Daarentegen worden nu bij de 30 patiënten met kanker er 4 in plaats van 3 gemist.
Het aantal non-diagnostische cytologieën daalt van 9 naar 6.

Uit bovenstaande berekeningen blijkt dat door de primaire inzet van echografie bij geselecteerde patiënten inderdaad het aantal cytologische puncties en het aantal onnodige operaties daalt, tegenover een toename van gemiste kankers.

De medische kosten-baten verhouding is dat voor iedere patiënt bij wie door primaire inzet van echografie één geval van schildklierkanker wordt gemist er bij 41 anderen een onnodige operatie wordt bespaard (Numbers needed to treat 41).

Bij 1000 patiënten, en een strategie van...	FNAC bij iedereen	Echografie bij de 468 klinische overdrachten
worden van de 30 met kanker		
terecht geopereerd...	27,2	25,9
en gemist...	2,8	4,1
terwijl van de 970 zonder kanker		
terecht voor goedaardig worden gehouden	815,7	871,4
en (achteraf) onnodige operaties ondergaan	154,3	98,6
Echo bespaart 56=5,6% onnodige operaties, ten koste van het missen van 1 (=4,6%) kanker		
....hetgeen neerkomt op een gemiddelde van 41 bespaarde operaties per gemiste kanker		

De afweging tussen het enerzijds later ontdekken van één geval van schildklierkanker, met dientengevolge mogelijk een minder goede prognose, tegenover anderzijds het voorkómen van onnodige operaties met morbiditeit en socioeconomische schade is een medisch en kosten-effectiviteits vraagstuk. Omdat op dit moment nog de data ontbreken, is het niet mogelijk de vraag te beantwoorden of echografie gebruikt kan worden als selectie voor FNAC bij patiënten die klinisch onverdacht zijn.

Richtlijnen elders opgesteld zijn tot nu toe terughoudend voor wat betreft de waarde van de echografie. De Amerikaanse Richtlijnen Schildklier carcinoom, opgesteld door de NCCN en recent door de ATA en de Britse, opgesteld door de British Thyroid Association kennen geen centrale rol toe aan de echografie in de initiële diagnostiek van de schildkliernodus behoudens de rol als geleide voor de cytologie.^{76 77} Ook de Society of Radiologists in Ultrasound in de USA laat zich alleen uit over echografische criteria die een aanbeveling zijn om in nodi te prikken niet over welke geen cytologische diagnostiek behoeven.⁷⁶

De opbrengst van cytologische puncties zou mogelijk verhoogd kunnen worden door deze **echogeleid** te laten verrichten. De echografist heeft dan de mogelijkheid om eerst de nodus te beschrijven en later zouden de gegevens van echo-kenmerken gecorreleerd kunnen worden met die van de cytologie.

Wanneer de gegevens van de echografie goed reproduceerbaar zijn en correleren met de cytologische uitslag zou in de toekomst een meer prominente rol toebedeeld kunnen gaan worden aan de echografie in het diagnostisch traject van de schildkliernodus.

Cytologie

Aanbevelingen:

Fine needle aspiration cytology (FNAC)

Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) neemt een centrale plaats in bij de diagnostiek van palpabele schildklierafwijkingen en wordt aangeraden als eerste (micro) invasieve diagnostische test.

Onmiddellijk onderzoek van de preparaten door een cytopatholoog met betrekking tot de beoordeelbaarheid hiervan wordt geadviseerd om het aantal niet diagnostische punctie sessies zoveel mogelijk te beperken.

Schildklierpuncties moeten verricht worden door artsen die

- de techniek beheersen en regelmatig schildklier aspiraties verrichten;
- de interpretatie van de cytologie uitslag kunnen begrijpen;
- beleid/therapie kunnen aanbevelen op grond van de cytologische uitslag.

Schildklierpuncties moeten worden beoordeeld door

- een patholoog met interesse en ervaring in schildklier cytologie en histologie die beleid/therapie kan aanbevelen op grond van de cytologische uitslag,
- indien er lokaal geen ervaren patholoog aanwezig is moeten de preparaten ter beoordeling worden gestuurd aan een patholoog die wel expertise heeft.

Therapiekeuze en eventueel verder diagnostisch beleid moeten in overleg worden bepaald door

- behandelend specialist
- patholoog;
- radioloog.

Echogeleide versus palpatie geleide cytologische puncties

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

- ontbreken van punctie-ervaring bij de andere disciplines
- onvoldoende materiaal bij een eerste FNA
- semi-solide nodus, teneinde materiaal uit de solide component te verkrijgen
- moeilijk te palperen nodi

Dit bevordert de opbrengst van de cytologische puncties en faciliteert een optimale correlatie tussen enerzijds de echografische kenmerken van een nodus en anderzijds de cytologische diagnose van de nodus.

Fine needle aspiration (FNA) bij multinodulair struma

Bij het gebruik van FNAC bij een (klinisch) multinodulair struma verdient het echogeleide identificeren en aanprikken van klinisch suspecte nodi een bijzondere aanbeveling.

Literatuurbespreking:

Fine needle aspiration cytology (FNAC) algemeen

Inleiding

Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) neemt een centrale plaats in bij de diagnostiek van palpabele schildklierafwijkingen. De cytologie uitslag valt onder een van de volgende categorieën:

- maligne, specificeer tumortype, primair, metastase etc;
- verdacht voor maligniteit;
- benigne;
- folliculaire proliferatie;
- onvoldoende materiaal.

De cytologische criteria voor papillair carcinoom zijn reproduceerbaar en nauwelijks onderhevig aan interobserver variatie, hetzelfde geldt voor de cytologische criteria voor benigne afwijkingen.

De cytologische criteria voor folliculaire proliferatie zijn minder eensluidend en worden in de meeste artikelen niet expliciet genoemd. Hierdoor verschilt de grootte van deze groep (11%-17%)^{26 33} en de prevalentie van carcinoom binnen de groep.

Bij een uitslag papillair carcinoom/verdacht voor papillair carcinoom kan behandeling c.q. diagnostische hemithyreoidectomie volgen.

- Bij 'folliculaire proliferatie' varieert de prevalentie van carcinoom van 12% tot 31%^{26 33 35} en zal een diagnostische hemithyreoidectomie moeten volgen.
- Bij een uitslag 'benigne' kan een afwachtend beleid worden gevoerd mits er bij lichamelijk onderzoek en echografie geen verdenking bestaat op maligniteit.
Als dat wel het geval is, kan de punctie worden herhaald.
Controle van de patiënt een half jaar nadien is gewenst om die nodi op te sporen waarbij de cytologie vals-negatief was. Follow-up kan in principe het beste plaats vinden door middel van anamnese en lichamelijk onderzoek. Er zijn in de literatuur geen gegevens bekend, noch van palpatie noch van echografie, over welke toename in grootte van een nodus moet leiden tot hernieuwde cytologische diagnostiek.
- Bij 'onvoldoende materiaal' moet de punctie echogeleid herhaald worden.
Het aantal non-diagnostische puncties blijkt bij palpatoir geleid prikken twee maal zo hoog als bij echo-geleid.^{39 78 79 80} Uiteindelijk zal in deze groep een diagnostische hemithyreoidectomie verricht worden moeten.

Palpabele of echografisch verdachte lymfklieren dienen gepuncteerd te worden.

Wetenschappelijke onderbouwing

In een literatuuroverzicht betreffende cytologie varieert het percentage vals negatieven van 1 tot 11 %, het percentage vals positieven van 1 tot 8%.⁸¹ Sensitiviteit en specificiteit variëren in de verschillende aangehaalde artikelen van 65 tot 98% en van 72 tot 100%. In de cytologische diagnosegroepen 'benigne' en 'maligne' is het percentage vals-positieven en het percentage vals-negatieven minder dan 5%.⁴⁴ Ondanks deze variaties is FNAC zeer geschikt om -na aftrek van niet diagnostische puncties- binnen de groep schildklierzwellingen een onderverdeling te maken in een groep met benigne cytologie (81.2%) met geringe kans op maligniteit (3%) en een kleine groep van 11% (maligne, verdacht voor maligniteit en folliculaire proliferatie) met redelijke kans op maligniteit (34%).³⁸ Het aantal diagnostische (hemi) thyreoïdectomieën kan op die manier worden teruggebracht met tenminste 25% terwijl het percentage carcinoomen in de geopereerde groep is gestegen van 15% tot 30%.⁸¹

Echogeïde versus palpatie geïde cytologische puncties

Wetenschappelijke onderbouwing

De FNAC levert in 8 tot 20% van de gevallen onvoldoende materiaal op om een diagnose te stellen.⁽⁸²⁻⁸⁵⁾ In vijf retrospectieve studies werd de opbrengst van echogeïde cytologische puncties vergeleken met palpatiegeïde cytologie (P-FNAC).^{39 78 79 80 86}

In bovenvermelde studies is er een trend dat het percentage fout-positieve en fout -negatieve uitslagen lager is met US-FNAC (0-26% resp. 0-38%) in vergelijking tot P-FNAC (2-49% resp. 7-55%). Vermeld moet worden dat in drie van de vijf studies cytologisch materiaal bij US-FNAC direct werd onderzocht met betrekking tot de beoordeelbaarheid van het cytologisch preparaat.

Fine needle aspiration (FNA) bij multinodulair struma

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is weinig of geen specifiek bewijs aangaande het beleid bij multinodulair struma met folliculaire proliferatie in de cytologie.

Specifiek over de waarde van cytology bij struma ('goiter') rapporteren Abboud, Harach en Solymosi.^{87 88 89} Alleen Solymosi maakt een duidelijk onderscheid tussen uninodulaire en multinodulaire struma's, waarbij 50-60% van de patiënten (afhankelijk of ze in een jodiumdeficiëntie regio wonen) een multinodulaire afwijking heeft. De accuratesse in de struma-series (Se=0.92, Sp=0.83) verschilt niet van die in de overige series (Se=0.92, Sp=0.84).

Er zijn geen duidelijke argumenten te vinden waarom FNAC bij struma anders gebruikt zou moeten worden. De klinische diagnose struma sluit een carcinoom zeker niet uit.^{90 91 92} Evenmin zijn er verschillen in de a priori kans op kanker, de frequentie waarin folliculaire proliferatie wordt gevonden, of de interpretatie daarvan.

Conclusies:

Fine needle aspiration cytology (FNAC)

Er zijn aanwijzingen dat het aantal (hemi)thyreoïdectomieën met 25-50% kan worden teruggebracht door gebruik te maken van FNA. FNA is een betrouwbare test bij de diagnostiek van schildklierzwellingen.

Niveau 3: C Ravetto⁴⁵ Gharib⁸¹ Piromalli⁴⁴ Cap³⁸ La Rosa⁴¹

Echogeïde versus palpatie geïde cytologische puncties

Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van cytologisch onderzoek van schildkliernodi wordt verhoogd indien de puncties plaatsvinden onder echogeleiding.

Niveau 3: C Carmeci⁷⁸ Danese³⁹ Hatada⁷⁹ Mittendorf⁸⁶ Takashima⁸⁰

Fine needle aspiration (FNA) bij multinodulair struma

De klinische diagnose "struma" is geen reden om af te zien van verdere diagnostiek, zoals bijvoorbeeld FNAC.

Niveau 3: C Harach⁸⁸ Solymosi⁸⁹ Giles⁹⁰

Overwegingen:

Fine needle aspiration cytology (FNAC)

Het grote aantal (8-20%) non-diagnostische palpatie geleide cytologische puncties rechtvaardigt een beleid dat ernaar streeft de diagnostische opbrengst te verhogen.^{39 78}

Fine needle aspiration (FNA) bij multinodulair struma

Om theoretische zowel als pragmatische redenen lijkt het verstandig om bij een multinodulair struma zo gericht mogelijk te prikken, waarbij de echografisch meest verdachte afwijkingen (op basis van microcalcificaties, echogeniciteit en/of hypervasculariteit) het meest voor de hand liggende doel vormen.

Vriescoupe onderzoek

Aanbevelingen:

Er is geen plaats voor peroperatief vriescoupe onderzoek bij een schildkliertumor.

Literatuurbespreking:

Inleiding

Bij de meeste schildkliertumoren met herkenbaar celtype en groeipatroon (papillair, medullair en anaplastisch) is een preoperatieve diagnose middels FNAC mogelijk.

Goed gedifferentieerd folliculair carcinoom en folliculair adenoom zijn cytologisch niet te onderscheiden. Bij deze laesies kan invasie alleen worden aangetoond of uitgesloten door uitgebreid onderzoek van de tumor/kapsel relatie op paraffine materiaal. Preoperatieve dikke naaldbiopten kunnen evenmin invasie aantonen of uitsluiten, bovendien is er een gerede kans op bloedingen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn slechts twee prospectieve studies die ingaan op de plaats van de peroperatieve vriescoupe.^{93 94}

In een prospectieve studie van Udelsman naar de waarde van vriescoupe onderzoek bij folliculaire laesies bleek vriescoupe onderzoek niet informatief te zijn in 96.4% van de gevallen.⁹⁴ In de studie van McHenry bleek het beleid tijdens de operatie na adequate FNAC slechts in 3% van de gevallen te veranderen door vriescoupe onderzoek. Verlenging van OK- en anaesthesie tijden maken vriescoupe onderzoek niet kosteneffectief.⁹³

Conclusies:

Indien er pre-operatief een adequate FNAC procedure is verricht, levert het verrichten van vriescoupes tijdens schildklierchirurgie geen extra informatie om de diagnose schildklier carcinoom te bevestigen.

Niveau 1: A2 MwHenry⁹³ Udelsman⁹⁴

Overwegingen:

Een adequate FNAC diagnose (zoals papillair carcinoom) behoeft geen additioneel vriescoupe onderzoek en een folliculair carcinoom kan niet worden vastgesteld op vriescoupe onderzoek. Er is derhalve geen plaats voor vriescoupe onderzoek bij primaire tumoren, tenzij de chirurg in overleg met de patholoog van mening is dat dit in verband met de verdere besluitvorming noodzakelijk is. Vriescoupe onderzoek bij

lymfklieren heeft wel additionele waarde.

De niet palpabele schildkliernodus

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert geen verder onderzoek te verrichten bij een bij toeval gevonden niet-palpabele schildklierlaesie als er geen klinische predisponerende factoren zijn.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij echografie van de hals zijn bij ongeveer 50% van asymptomatische personen een of meer schildkliernodi zichtbaar. De meeste van deze afwijkingen zijn niet palpabel. Door toenemende beeldvorming van de hals (CT, MRI) doet zich steeds vaker de vraag voor wat het beste beleid is bij een dergelijke, bij toeval gevonden, afwijking ook wel incidentaloom genoemd.

Er is in diverse studies geen relatie gevonden tussen de grootte van de laesie en de kans op maligniteit.^{64 66 95} Wel zijn er diverse **echografische** kenmerken die op maligniteit wijzen; i.e. echoarm en onscherpe begrenzing, microcalcificaties en flow centraal in de laesie. Op basis van deze studies wordt door sommige auteurs gepleit voor FNAC bij incidentalomen met een of meer echografische kenmerken die relatief vaak voorkomen bij maligne schildkliernodi. In deze studies wordt in 1-3% maligniteit beschreven wat in de buurt ligt van de prevalentie van occult schildklier carcinoom, gevonden bij obductie (range 2.7-28.4 %; median 6%,).⁹⁶

Echter, de hoge prevalentie van focale afwijkingen bij echografie (50%) in relatie tot de lage incidentie van klinisch manifest schildklier carcinoom (2,5:100.000), vraagt om grote terughoudendheid voor verdere diagnostiek en follow-up om overmatige belasting van personen en gezondheidszorg, met weinig te verwachten winst in gezondheid, te voorkomen. Dit mede gezien in het licht van de goede prognose van papillair schildklier carcinoom.

Punctie verrichten van alle echografisch verdachte afwijkingen zal leiden tot hogere incidentie van klinische schildklierkanker, door detectie van occult schildklier carcinoom dat in een groot deel van de gevallen mogelijk nooit symptomatisch zou zijn geworden.

De matige specificiteit van echografie (75%) samen met de matige specificiteit van cytology (85%) zal leiden tot een groot aantal onnodige diagnostische hemithyreoïdectomieën.

In diverse editorials en review artikelen^{97 98 99} wordt dit probleem onderkend, maar wordt toch vaak geadviseerd om bij echografisch verdachte kenmerken FNAC te verrichten, met alle klinische consequenties vandien. Er zijn evenwel geen studies die het voordeel van punctie en chirurgische interventie bij niet-palpabele schildklierlaesies hebben aangetoond. Topliss concludeert in "Thyroid carcinoma, the ignorant in pursuit of the impalpable": "it is still a rational decision to observe impalpable thyroid nodules".⁹⁹

Er is derhalve een trend om incidentalomen op geleide van het echografisch aspect te punteren, zonder dat dit ondersteund wordt door wetenschappelijk bewijs.

Conclusies:

Bij echografie en andere beeldvormende technieken van de hals worden vaak bij toeval schildkliernodi gevonden (incidentaloma).

Echografische kenmerken die op maligniteit kunnen wijzen zijn: i.e. hypodensiteit en onscherpe begrenzing, microcalcificaties en flow centraal in de laesie. Er is geen relatie tussen de grootte van de laesie en de kans op maligniteit.

Niveau 2: B Kim⁶⁴ Papini⁶⁶ Leenhardt⁹⁵

Er is geen bewijs dat punctie en chirurgische interventie van niet-palpabele, bij toeval gevonden schildklierafwijkingen een goed beleid is.

Niveau 4: D Ross⁹⁷ Topliss⁹⁹

Overwegingen:

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

Behandeling

Aanbevelingen:

Aanbevolen wordt om bij een unifocaal papillair schildklier carcinoom <1 cm, zonder aanwijzingen voor lymfkliermetastasen, een hemithyreoidectomie te doen. Bij een niet-radicaal resectie, een multifocaal papillair carcinoom in het hemithyreoidectomie preparaat of bij een verhoogde kans op maligniteit in de contra laterale schildklierkwab heeft totale thyreoïdectomie gevolgd door ¹³¹I de voorkeur.

(zie ook de paragraaf [Invloed I-131 op mannelijke fertiliteit](#))

Literatuurbespreking:

Inleiding

In de literatuur worden verschillende systemen gebruikt voor risico stratificatie (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.

Behandeling primaire tumor

Primaire behandeling De primaire behandeling voor een gedifferentieerd schildklier carcinoom is een totale thyreoïdectomie, gevolgd door ¹³¹I ablatie (zie ook de paragraaf [Invloed I-131 op mannelijke fertiliteit](#)). Voor patiënten met schildklier carcinoom is dit de beste behandeling om al het schildklierweefsel te verwijderen en nadien, middels controle van het thyreoglobuline, de patiënt te kunnen vervolgen. Gedifferentieerde schildklier carcinoomen hebben echter een zeer goede prognose. Het merendeel van de patiënten behoort tot een laag-risico groep.

De werkgroep verstaat onder 'laag-risico-groep' patiënten van 20-45 jaar, met minimaal invasief folliculair carcinoom of met papillair carcinoom pT1-2, m.u.v. 'tall cell' variant, 'columnar cell' variant en diffuus scleroserende variant.

Tevens dient aan de navolgende criteria te zijn voldaan:

- geen aanwijzingen voor afstands- en of lymfkliermetastasen;
- slechts opname in het schildklierbed op de postablatie-scan;
- TG < 1 ng/ml onder TSH-suppressie na 3 maanden follow-up;
- ontbreken van anti-TG antistoffen.

Deze patiënten hebben ook een zeer laag risico op het overlijden aan de ziekte (<5%).^{100 101}

Er zijn patiënten die een dusdanig gunstige prognose hebben, dat een minder invasieve behandeling ook goede resultaten heeft. Voorbeelden van tumoren met een zeer gunstig risicoprofiel zijn het unifocaal papillair carcinoom (< 1 cm) en het minimaal invasief folliculair schildklier carcinoom. In de volgende hoofdstukken worden deze apart besproken.

Tabel Risicofratificatie

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	X
Lymfklier metastasen				X		X	X	X	X
Afstands	X	X	X	X	X	X	X	X	X

metastasen									
Radicaliteit resectie					X				

*Zie voor [TNM-classificatie](#)

Unifocaal papillair carcinoom < 1 cm

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijk onderbouwing

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.^{102 103 104 105 106} De risico's op complicaties als gevolg van een totale thyreoïdectomie (hypoparathyreoïdie of nervus recurrens uitval) zullen uiteraard verminderen bij een dergelijk beleid.¹⁰⁵ Het verrichten van een hemithyreoïdectomie heeft geen invloed op de overleving bij papillaire schildklier carcinoomen < 1 cm, maar er bestaat wel een kleine kans op een lokaal recidief of multifocale tumor aan de contralaterale zijde.^{107 108 109}

Ook bij patiënten met een carcinoom <1 cm zijn lymfkliermetastasen beschreven, hetgeen een argument voor totale thyreoïdectomie met radioactief jodium nabehandeling zou kunnen zijn.¹¹⁰ Bovendien zijn patiënten bij wie een totale thyreoïdectomie is verricht beter te vervolgen middels controle van het thyreoglobuline in het serum.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat papillaire schildklier carcinoomen kleiner dan 1 cm curatief behandeld kunnen worden met uitsluitend een hemi-thyreoïdectomie.

Niveau 3: C Pelizzo¹⁰⁰ Voutilainen¹⁰¹ Cady¹⁰² Genssenjager¹⁰³ Gimm¹⁰⁴ Sanders¹⁰⁵ Van¹⁰⁶

Overwegingen:

Het risico op complicaties van een totale thyreoïdectomie moet worden afgewogen tegen het voordeel van een totale thyreoïdectomie, waarbij enerzijds eventuele foci van het papillair carcinoom contralateraal worden verwijderd en anderzijds het serum thyreoglobuline na tevens ablatieve jodium therapie (¹³¹I) gebruikt kan worden als marker in de follow-up.

Minimaal invasief folliculair carcinoom

Aanbevelingen:

Uit het oogpunt van maximale lange termijn effectiviteit is aan te bevelen om ook bij het minimaal invasief folliculair schildklier carcinoom een totale thyreoïdectomie gevolgd door ¹³¹I te doen.

(zie ook paragraaf [Invloed I-131 op mannelijke fertiliteit](#))

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Minimaal invasief folliculair carcinoom MIFC van de schildklier (zie voor de definitie hoofdstuk [TNM classificatie](#)) heeft een goede prognose, met name die tumoren die kleiner dan 4 cm zijn en geen angioinvasie hebben. Omdat dit subtype vrij zeldzaam is, en sterfte meestal optreedt na lange tijd, zijn er slechts weinig sterfgevallen beschreven. De beschikbare gegevens suggereren dat ook bij minder agressieve therapie sterfte zeldzaam is.

Vanwege die goede prognose is gezocht naar alternatieven voor de klassieke behandeling middels totale thyreoïdectomie gevolgd door radioactieve ablatie ¹³¹I van de schildklier. Een minder agressieve behandeling middels een hemithyreoïdectomie met nacontrole wordt bepleit. Echter niet geheel duidelijk is hoe en hoe lang die nacontrole dient plaats te vinden. Een bijkomend probleem is de beperkte accuratesse

waarmee het MIFC kan worden onderscheiden van het 'gewone' folliculaire carcinoom (FC). Er is geen duidelijke consensus over het te volgen beleid, en vanwege het multifactoriële karakter van de keuze wordt wel aanbevolen om de keuze in belangrijke mate aan de patiënt over te laten.

Uit de literatuur komen argumenten vóór en tegen naar voren:

Argumenten voor totale thyreoïdectomie en radioactief jodium ablatie:

- Het betrouwbaar identificeren van MIFC is lastig, waardoor hemithyreoïdectomie kan leiden tot onderbehandeling van FC.^{111 112 113 114 115} Ook bij MIFC komen recidieven en metastasen ($\pm 8\%$ in 5 studies met een gemiddelde follow-up van 5 jaar of langer, in totaal 273 patiënten) en lange termijn sterfte ($\pm 4\%$) voor. Het is te verwachten dat totale thyreoïdectomie en ^{131}I de kans daarop vermindert, ook als gepubliceerde series te klein zijn om een heilzaam effect aan te tonen.^{115 116 117 118 119}
- De morbiditeit van totale thyreoïdectomie en ^{131}I in ervaren handen is gering, en bijna alle patiënten bereiken met substitutietherapie een optimale gezondheid;
- Zonder totale thyreoïdectomie en ^{131}I is nacontrole bijna onmogelijk, omdat zowel TG als schildklier-scan niet in staat zijn de schildklierrest te onderscheiden van recidieven of metastasen;
- (zie ook paragraaf [Invloed I-131 op mannelijke fertiliteit](#)).

Argumenten vóór hemithyreoïdectomie en nacontrole:

- Een voldoende ervaren patholoog kan de diagnose MIFC betrouwbaar stellen, waarmee de subgroep van MIFC met een diameter <4 cm en zonder angioinvasie goed kan worden geïdentificeerd.^{113 115}
- In die subgroep is de lange termijn overleving ook met hemithyreoïdectomie hoog.^{115 116 117 118 119} De morbiditeit van hemithyreoïdectomie is lager dan van totale thyreoïdectomie en ^{131}I .^{120 121}
- Met hemithyreoïdectomie is substitutie met schildklierhormoon in het algemeen onnodig.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat het minimaal invasief folliculair schildklier carcinoom kleiner dan 4 cm zonder angio-invasie ook curatief behandeld kan worden met een hemithyreoïdectomie.

Niveau 3: C Thompson¹¹⁵ Collini¹¹⁶ D'Avanzo¹¹⁷ Gemenjager¹¹⁸ Saadi¹¹⁹

Overwegingen:

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

De bovenstaande argumenten, de verrichte beslissingsanalyse en de in Europa gebruikelijke werkwijze wegende, lijkt de werkgroep totale thyreoïdectomie en ^{131}I de meest effectieve behandelingsoptie te zijn, zeker wanneer men lange termijn controle en overleving voorop stelt, en niet een hemithyreoïdectomie (wat min of meer wordt bepleit in de NCCN-richtlijn

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf).^{122 123} Er is echter zeker ruimte om persoonlijke voorkeuren van patiënten (in overleg met hun behandelaar) mee te wegen bij de uiteindelijke keuze.

Behandeling lymfkliermetastasen

Aanbevelingen:

Diagnostiek en behandeling van de klinisch negatieve hals

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

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

Bij kleine (< 1cm) pre-operatief aangetoonde halskliermetastasen van een schildkliercarcinoom kan gekozen worden tussen een halsklierdissectie of een afwachtend beleid en eventuele halsklierdissectie voor residuele ziekte na afloop van de behandeling van de primaire tumor.

Behandeling van klinisch manifeste metastasen

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

Schildwachtklier biopsie

Er is geen indicatie voor het verrichten van een schildwachtklier biopsie bij patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

Literatuurbespreking:

Incidentie

Het papillaire schildkliercarcinoom metastaseert zeer frequent naar de regionale lymfklierstations. De incidentie van metastasen ligt tussen de 30 en 90% (gemiddeld 60%).¹²⁴ Niet palpabele metastasen komen voor tussen de 44 en 88%. De verschillen in gerapporteerde incidenties berusten zeer waarschijnlijk op verschillen in patiëntenpopulatie, uitgebreidheid van verrichte lymfklierdissectie en histopathologische bewerking. Bilaterale metastasen zijn aanwezig bij circa 40% van de patiënten met halskliermetastasen.¹²⁵ De incidentie van palpabele metastasen is 20-30%. De invloed van de grootte van de tumor is onduidelijk. Tumoren met uitbreiding buiten de schildklier of infiltratieve groeiwijze (geen kapsel) en multifocale tumoren hebben een hogere kans op lymfkliermetastasen.^{124 126 127 128 129 130}

De kans op lymfkliermetastasen is veel groter bij papillaire carcinomen dan bij folliculaire carcinomen en ook groter bij jonge patiënten. Bij folliculaire carcinomen en Hürthle cel carcinomen ligt de incidentie van halskliermetastasen veel lager, in de orde van grootte van 10-15% terwijl hematogene metastasen meer frequent zijn.^{128 131 132}

Hoewel is aangetoond dat de lymfdrainage verschilt tussen de boven- en onderpool van de schildklier, is nooit duidelijk aangetoond dat het metastaseringspatroon verschilt tussen tumoren in de verschillende lokalisaties. Veruit de meest frequente lokalisatie is level VI (zie [bijlage 20](#)): de paratracheale en prelaryngeale klieren. Vrijwel alle patiënten met halskliermetastasen hebben aangedane klieren in level VI. Halskliermetastasen in de jugulaire keten komen voornamelijk voor in levels III en IV, doch wanneer er palpabele klieren in de hals aanwezig zijn, zijn lymfklieren in andere levels, tot boven de nervus accessorius frequent ook aangedaan. Bilaterale halskliermetastasen zijn frequent wanneer de tumor over de mediaanlijn heen groeit.^{129 133 134 135 136} Voor een beschrijving van de halsklierlevels, (zie [bijlage 20](#)) en de beschrijvingen in artikelen van Gregoire en Robbins.^{137 139}

Overleving

In tegenstelling tot andere hoofd-halscarcinomen, hebben halskliermetastasen bij papillaire schildkliercarcinomen in de meeste studies bij multivariate analyse een beperkte of geen prognostische waarde voor de overleving.^{140 141 142 143} De kans op een locoregionaal recidief neemt echter wel toe bij aanwezigheid van lymfkliermetastasen. Met name patiënten met klieren lateraal in de hals, mediastinum of met metastasen in meerdere levels hebben een hoger risico op een locoregionaal recidief.¹²⁷ Het betreft hier echter steeds retrospectieve studies. Bij een aantal subgroepen blijkt de prognose wel slechter bij aanwezigheid van halskliermetastasen. Zo is de prognose bij patiënten ouder dan 45 jaar slechter wanneer macroscopisch lymfkliermetastasen aanwezig zijn.¹⁴⁰ De locoregionale ziekte is slechts zelden de oorzaak van overlijden bij patiënten met een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom.^{141 144} Bij folliculaire carcinomen is de prognostische betekenis van halskliermetastasen ook niet helemaal duidelijk, doch in de meeste studies wordt het wel gezien als een prognostische parameter.^{131 132 145}

Diagnostiek en behandeling van de klinisch negatieve hals

Wanneer de hals bij palpatie negatief is kan een electieve halsklierdissectie worden uitgevoerd of een afwachting beleid worden gevoerd. Het voordeel van een electieve behandeling is dat de frequent voorkomende metastasen vroegtijdig worden behandeld en er een nauwkeurig histopathologisch onderzoek kan plaatsvinden. Een andere reden is de grotere kans op complicaties en inoperabele laesies wanneer een heringreep in hetzelfde gebied moet plaatsvinden^{146 147}. Nadelen zijn echter de toegenomen morbiditeit en hogere kosten. Over het algemeen leidt meer uitgebreide chirurgie tot meer complicaties en morbiditeit. De voordelen (i.c. mogelijk minder recidieven) moeten dus tegen de nadelen worden afgewogen.

Wada toonde echter in een retrospectieve studie aan dat de kans op een locoregionaal recidief niet afneemt bij een electieve halsklierdissectie¹³⁹. Ook is nooit aangetoond dat electieve chirurgische behandeling een overlevingsvoordeel oplevert boven een afwachting beleid. De oorzaak hiervoor ligt zeer waarschijnlijk in de hoge effectiviteit van ¹³¹I therapie voor kleine, klinisch niet manifeste halskliermetastasen en de mogelijkheid halskliermetastasen in een later stadium effectief te behandelen. Het is niet bekend tot welke grootte kliermetastasen door ¹³¹I vernietigd kunnen worden.

Beeldvorming

Door de opkomst van beeldvormende technieken is het mogelijk de hals nauwkeuriger te stageren. Er zijn geen prospectieve vergelijkende radiologische studies beschikbaar waarin meerdere modaliteiten met elkaar worden vergeleken. Voor schildklier carcinoomen is echter aangetoond dat, tijdens de follow-up, de diagnostiek van de hals middels echografie, eventueel aangevuld met echo-geleide aspiratie cytologie de meest betrouwbare techniek is¹⁴⁸. Halskliermetastasen kunnen hiermee in een vroeg stadium worden opgespoord. Kouvaraki toonde aan dat echografie sensitiever en specifiek is dan palpatie in de pre-operatieve setting¹⁴⁹. De betrouwbaarheid van de echografie van de hals is sterk afhankelijk van de ervaring van de echografist. Het echografisch criterium voor een metastase is niet helemaal duidelijk. Over het algemeen worden klieren die rond zijn, geen duidelijke hilus tonen, verdikkingen/onregelmatigheden in de cortex hebben, verkalkingen/cysten tonen of vergroot zijn (minimale diameter groter dan 8-10 mm) als metastasen beschouwd¹⁴⁹. Kouvaraki vond dat de sensitiviteit voor het aantonen van halskliermetastasen lateraal veel groter is dan voor metastasen centraal in de hals (77% versus 52%) en bij 39% van de patiënten werden metastasen gedetecteerd die invloed hadden op de behandeling. Indien mogelijk heeft een echo-geleide punctie de voorkeur omdat hiermee een metastase met grotere zekerheid aangetoond dan wel uitgesloten kan worden. Hoewel lymfkliermetastasen ook op een CT of MRI zichtbaar zijn, en zelfs een vrij karakteristiek beeld kunnen geven (cysten, verkalkingen) gaat de voorkeur uit naar echografie. Bovendien wordt er bij de CT veelal een jodium houdend contrastmiddel gebruikt hetgeen eventuele ¹³¹I therapie bemoeilijkt. De echografie lijkt ook meer betrouwbaar dan ¹³¹I scintigrafie.⁽¹⁵⁰⁾ Persisterende halskliermetastasen na thyroïdectomie en ¹³¹I zullen op de post-therapie echografie van de hals worden gedetecteerd. Behandeling in deze latere fase heeft zeer waarschijnlijk geen negatieve invloed op de prognose^{151 152}. Omdat paratracheale metastasen moeilijker detecteerbaar zijn en vaak klein zijn, wordt een ipsilaterale paratracheale dissectie als stageringsingreep aanbevolen¹⁵³. Hierbij dient de morbiditeit (hypoparathyroidie, n. recurrens laesie) te worden afgewogen t.o.v het voordeel (betere staging, mogelijk minder kans op een inoperabel recidief ter plaatse). Er zijn geen vergelijkende studies die hebben aangetoond dat het risico op een paratracheaal recidief afneemt bij een paratracheale lymfklierdissectie. Vanwege de mogelijke morbiditeit is peroperatieve palpatie een veel gebruikte stageringstechniek. Indien er bij peroperatieve palpatie verdachte klieren worden gepalpeerd kunnen eenvoudig met behulp van vriescoupe metastasen worden aangetoond of uitgesloten. Indien metastasen worden aangetoond is een paratracheale dissectie geïndiceerd. Deze dient alle klieren tussen de carotis en de trachea en anterior van de trachea, tot het niveau van de A. anonyma te omvatten. Heroperaties in deze regio zijn veel moeilijker en hebben een hoger risico op hypoparathyroidie en n. recurrens uitval.

Behandeling van klinisch manifeste metastasen

De voorkeursbehandeling van palpabele of bij beeldvormend onderzoek aangetoonde halskliermetastasen groter dan 1 cm is chirurgie. De mogelijke behandelingen zijn 'lymph-node picking', een gemodificeerd radicale of een selectieve halsklierdissectie. Bij 'lymph node picking' worden uitsluitend de palpabele metastasen via een kleine incisie verwijderd. Bij een gemodificeerd radicale halsklierdissectie worden alle klieren uit levels I t/m V en-block verwijderd waarbij de m. sternocleidomastoideus en/of de n. accessorius en/of de v. jugularis en eventueel plexus cervicalis takken worden gespaard. Bij een selectieve halsklierdissectie worden één of meer levels niet uitgeruimd en worden voornoemde structuren gespaard¹³⁸. Bij schildklier carcinoomen wordt meestal gekozen om level I niet te opereren. Het voordeel van

selectieve halsklierdissecties is dat de morbiditeit minder is. De kans op het achterlaten van occulte metastasen is beperkt bij het uitrusten van levels II t/m V met tevens een paratracheale dissectie. Bij 'lymph node picking' worden kleine lymfkliermetastasen niet geopereerd en treden frequenter recidieven op. Hoewel deze vaak goed behandelbaar zijn betekent het een grotere belasting voor de patiënt en heeft een operatie in een eerder geopereerd gebied een hoger risico op beschadiging van andere structuren¹²⁶. Dit geldt zeker voor de paratracheale klieren.

De behandeling van halskliermetastasen bij goed gedifferentieerde schildklier carcinoomen is zeer effectief^{154 155}. Omdat er frequent meer klieren en levels aangedaan zijn dan preoperatief duidelijk is, is een selectieve halsklierdissectie van levels II-VI een effectieve behandeling^{134 136 155}. In de literatuur zijn er in retrospectieve studies aanwijzingen dat een halsklierdissectie effectiever is dan 'lymph node picking'.^{156 157} De verschillen zijn klein en andere auteurs bevestigen dit niet¹⁵⁸. Voor een indeling van de halsklier levels (zie [bijlage 20](#)) en de artikelen hierover van Gregoire en Robbins.^{137 138 139} Een radicale halsklierdissectie (met medenemen van de v. jugularis interna, m. sternocleidomastoideus en n. accessorius) is uitsluitend geïndiceerd bij invasie van deze structuren.

Schildwachtklier biopsie

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn recent 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 lymfklier, waar de afvoer van lymfe naar toegaat uit een bepaald gebied van het lichaam, in dit geval de schildkliertumor. Indien deze klier wordt verwijderd en onderzocht kunnen eventuele metastasen worden aangetoond. Alle series die de schildwachtklierprocedure bij het schildklier carcinoom beschrijven zijn niet-gerandomiseerd en betreffen minder dan 100 patiënten. 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%). Ook de sensitiviteit (67-88%) en specificiteit (in alle series 100%) zijn hoog en er zijn weinig tot geen complicaties gemeld van de ingreep. Het nut van de schildwachtklier procedure is echter in geen enkele studie aangetoond, omdat slechts is aangetoond dat met deze techniek (micro)metastasen in de lymfklieren kunnen worden opgespoord, maar er is niet gekeken naar het effect van deze diagnostiek op locoregionale recidieven of overleving.^{159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170}

Conclusies:

Incidentie

De incidentie van halskliermetastasen bij papillair schildklier carcinoom is hoog (30%- 90%), veel hoger dan bij folliculair carcinoom en Hürthle cel carcinoom (circa 15%). Klieren in level VI lijken het meest frequent aangedaan. Indien lymfkliermetastasen lateraal in de hals aanwezig zijn, zijn vaak meerdere levels aangedaan.

Niveau 3: C Ahuja¹²⁴ Mirailhe¹²⁵ Beasley¹²⁷ Chow¹²⁸ Shaha¹³¹ Ducci¹³⁴ Noguchi¹³⁵ Pingpank¹³⁶

Overleving

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

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met folliculair en Hürthle cel carcinoom het hebben van halskliermetastasen wel van prognostisch belang is.

Niveau 3: C Beasley¹²⁷ Hughes¹⁴⁰ Sato¹⁴² Beasley¹⁴⁴

Diagnostiek en behandeling van de klinisch negatieve hals

Hoewel met name aangetoond tijdens de follow-up van patiënten met schildklier carcinoom, lijkt echografie met echogeïde FNAC de meest gevoelige methode om halskliermetastasen aan te tonen. Voor paratracheale klieren is de sensitiviteit beperkt en lijkt peroperatieve palpatie een goede methode.

Niveau 3: B Frasoldati¹⁴⁸ C Kouvaraki¹⁴⁹ Franceschi¹⁵⁰

Er zijn geen aanwijzingen dat voor patiënten met schildklier carcinoom het uitvoeren van een electieve paratracheale dissectie of electieve halsklierdissectie een prognostisch voordeel heeft.

Niveau 3: B Wada¹³⁹ C Gemenjager¹⁵⁰ McHenry¹⁵³

Behandeling van klinisch manifeste metastasen

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

Niveau 2: B Shah¹⁵⁵ Hamming¹⁵⁶ Musacchio¹⁵⁷
C Ducci¹³⁴ Pingpank¹³⁶

Schildwachtklier biopsie

De schildwachtklierprocedure lijkt een hoge accuratesse te hebben maar onderzoek naar het effect op overleving en/of lokaal recidief is niet verricht.

Niveau 3: C Pelizzo¹⁶⁵ Takami¹⁶⁹ Tsugawa¹⁷⁰

Overwegingen:

Diagnostiek en behandeling van de klinisch negatieve hals

Hoewel het mogelijk is kleine halskliermetastasen vroegtijdig op te sporen middels echografie en echogeleide FNAC is het nut hiervan preoperatief beperkt omdat halskliermetastasen slechts van marginale prognostische betekenis zijn. Toch wordt deze modaliteit steeds vaker ingezet, ook om de uitbreiding en aard van de primaire tumor in kaart te brengen. Omdat niet duidelijk is tot welke grootte halskliermetastasen door ¹³¹I worden vernietigd, is niet bewezen dat kleine (kleiner dan 1 cm), echografisch aangetoonde, halskliermetastasen altijd chirurgisch moeten worden behandeld. Hoewel een halsklierdissectie een adequate behandeling is van deze halskliermetastasen, kan het effect van ¹³¹I zonder veel risico worden afgewacht.

Behandeling van klinisch manifeste metastasen

Hoewel uitgebreidere chirurgie een grotere morbiditeit heeft en een selectieve halsklierdissectie, zeker wanneer deze bilateraal wordt uitgevoerd, meer risico's heeft dan 'lymph node picking' is het de mening van de werkgroep dat een selectieve halsklierdissectie de voorkeur geniet bij klinisch manifeste metastasen. De voornaamste redenen zijn de meer betrouwbare staging en de geringere kans op een heroperatie. Deze is technisch moeilijker en heeft meer risico's voor beschadiging van structuren in de hals. Het is belangrijk dat dit door een chirurg met voldoende expertise wordt verricht.

Ablatie

Aanbevelingen:

Pre-ablatie scintigram

Het maken van een pre-ablatiescintigram na totale thyreoïdectomie bij patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom verdient de voorkeur. Hierbij dient ¹²³I of een lage dosering ¹³¹I (<75 MBq ofwel <2 mCi) gebruikt te worden. Bij hoge (>5-10%) uptake in het schildklierbed dient heroperatie overwogen te worden. In centra die de ervaring hebben dat de uptake in het schildklierbed altijd laag is (waar de expertise van de behandelende chirurgen aangetoond en bekend is) kan gekozen worden voor het achterwege laten van het pre-ablatiescintigram.

De werkgroep adviseert om in een prospectieve studie in landelijk verband de resultaten te vergelijken van ¹³¹I-ablatie van centra die een pre-ablatiescintigram maken, centra die 'blind doseren' en centra die uitgebreide tumordosimetrie verrichten.

Ablatiedosis

Voor ablatie van restant schildklierweefsel na thyreoïdectomie worden doseringen van 1850-3700 MBq ^{131}I geadviseerd. Om standaardisering te bereiken adviseert de werkgroep 3700 MBq te geven. Wanneer rhTSH ter voorbereiding gebruikt wordt in plaats van onttrekking van schildklierhormoon, dient altijd 3700 MBq als ablatiedosis gegeven te worden.

Bij een met pre-ablatiescintigram gevonden lymfkliermetastase en/of irradicale resectie van de primaire schildkliertumor worden standaarddoseringen van 3700-7400 MBq geadviseerd. Bij hoge jodiumuptake in het schildklierbed en bij uptake in multiple lymfkliermetastasen op een pre-ablatie scintigram dient echter eerst chirurgische behandeling overwogen te worden.

Bij bewezen metastasen in combinatie met een hogere uptake in het schildklierbed, kan overwogen worden om eerst de schildklierrest te ableren met een lagere ablatiedosis en na enkele maanden de metastasen te behandelen met een hoge standaarddosering ^{131}I .

De werkgroep adviseert om in een prospectieve studie in landelijk verband de resultaten van ^{131}I -ablatie en ^{131}I -behandeling van lymfkliermetastasen en irradicaal geresecteerde schildklier carcinoomen te vergelijken van centra die een pre-ablatiescintigram maken, centra die 'blind doseren' en centra die uitgebreide dosimetrie verrichten.

RhTSH als voorbereiding voor ablatie

Hypothyreoïdie is de gouden standaard als voorbereiding voor ablatie met jodium-131. Bij de subgroep van patiënten met een relatief laag risico op residu of recidief schildklier carcinoom (T2N0-1M0 of T0-1N1M0) kan voorbereiding middels recombinant humaan TSH overwogen worden als alternatief. De ablatiedosis dient hierbij 3700 MBq (100 mCi) te zijn.

Jodiumbeperkt dieet voorafgaand aan I-scintigrafie ^{131}I ablatie of ^{131}I therapie?

De werkgroep geeft sterk in overweging om patiënten bij wie de ^{131}I -opname in schildklierresten of metastasen laag is voorafgaand aan een ^{131}I -ablatie van een schildklierrest, een ^{131}I -behandeling van schildklier carcinoommetastasen of een ^{131}I diagnostische totale lichaamsscintigrafie, ook een jodiumbeperkt dieet voor te schrijven

Zie ook hoofdstuk [adjuvante behandeling na ablatie](#).

Zie ook hoofdstuk [Invloed I-131 op mannelijke fertiliteit](#).

Literatuurbespreking:**Pre-ablatie scintigram** *Wetenschappelijke onderbouwing*

Een gunstige invloed van ablatieve behandeling met ^{131}I na (bijna) totale thyreoïdectomie bij patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom is niet bewezen in prospectieve, gerandomiseerde studies.

Echter, mede vanwege de vereenvoudiging van de follow-up na de primaire behandeling wordt ablatie geadviseerd bij alle patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom, behalve unifocale papilaire carcinoomen kleiner dan 1 cm zonder lymfkliermetastasen of metastasen op afstand. De ablatie wordt gegeven bij hoge TSH-spiegel ($>25\text{ mU/l}$), hetgeen in de praktijk bereikt wordt door onttrekken van schildklierhormoon (door na de totale thyreoïdectomie geen schildklierhormoonbehandeling te starten of reeds gestarte behandeling met schildklierhormoon gedurende een aantal weken te staken).

Voor het nut van het maken van een pre-ablatiescintigram voorafgaand aan de ablatie bestaat nog minder bewijs. In de literatuur bestaat hierover geen consensus. In recente studies wordt het nut van het pre-ablatiescintigram betwijfeld, omdat deze zelden negatief is (geen jodidestapeling in schildklierbed of elders) en vrijwel alle patiënten aansluitend een ablatieve dosering ^{131}I krijgen. ²⁰⁴ Voorts kan door toediening van diagnostische hoeveelheden ^{131}I stunning optreden, waardoor de uptake van de op het scintigram volgende ablatieve dosering ^{131}I verminderd wordt en daarmee ook de effectiviteit van de ablatie. ^{204 205 206 207} Significante stunning kan voorkomen worden door het gebruik van een kleine hoeveelheid ^{131}I ($<75\text{ MBq}$ ofwel $<2\text{ mCi}$) of het gebruik van ^{123}I voor het pre-ablatie scintigram. ^{204 206 207} Na het gebruik van een diagnostische hoeveelheid ^{123}I is slechts in een enkele studie geringe stunning gezien. ²⁰⁵ Deze stunning werd door de betreffende auteurs toegeschreven aan selfstunning, dus stunning door de therapiedosering zelf, niet door de voorafgaande diagnostische hoeveelheid ^{123}I .

Het pre-ablatie scintigram kan wel van nut zijn, omdat het de mogelijkheid biedt om de dosering ^{131}I voor de ablatie aan te passen aan de jodide-uptake in het schildklierbed (thyroid bed uptake = TBU) en aan eventueel op het scintigram gevonden lymfkliermetastasen in de hals of, indien een totale lichaamsscintigrafie (whole body scan = WBS) verricht wordt, elders in het lichaam. Voorts kan heroperatie overwogen worden, indien de uptake in het schildklierbed hoog is. Behandeling met ^{131}I is het meest

effectief bij kleine hoeveelheden schildklier- en/of schildklier carcinoom weefsel. [208](#) [209](#) Uitgebreidere dosimetrische studies ter bepaling van de ablatiedosering ^{131}I , waarbij ook de effectieve halveringstijd van ^{131}I in de schildklierrest gemeten wordt en een schatting gemaakt wordt van het gewicht van de schildklierrest, zijn mogelijk. De discussie hieromtrent staat bij de vraag naar de hoogte van de ablatiedosis.

Ablatiedosis

Wetenschappelijke onderbouwing

Vrijwel alle voor deze vraagstelling relevante studies in de literatuur hebben betrekking op de dosering benodigd voor de ablatie van restant normaal schildklierweefsel na een totale thyreoïdectomie, dus niet voor de behandeling van lymfkliermetastasen of van schildklier carcinoom na irradicale resectie.

Er is geen consensus over de benodigde hoogte van de ablatiedosering. Problemen bij de beoordeling van de literatuur zijn een veelal te klein aantal patiënten, verschillen in de definitie van adequate ablatie en verschillen in uitgebreidheid van de voorafgaande chirurgie. In enkele studies werd geen significant verschil in effectiviteit van 1110 MBq (30 mCi) en hogere doseringen gevonden [210](#) [211](#) [212](#) [213](#) terwijl in een meta-analyse van Doi et al. [211](#) gevonden werd dat de effectiviteit van doseringen van 2775 -3700 MBq (75-100 mCi) ongeveer 1.4 maal hoger was dan van 1110 MBq (30 mCi).

Door sommige auteurs wordt het belang van uitgebreidere dosimetrie voorafgaand aan de ablatie benadrukt. Deze auteurs streven een bepaalde geabsorbeerde dosis in de schildklierrest na. Daarbij wordt de ablatiedosering bepaald aan de hand van het gewicht van de schildklierrest, de 24-uurs uptake en de effectieve halveringstijd van het ^{131}I in de schildklierrest. De na te streven geabsorbeerde dosis voor ablatie is 300 Gy, resulterend in een effectiviteit van rond 80%, significant hoger dan van lagere geabsorbeerde doseringen. [214](#) [215](#) In een studie van Samuel et al. [216](#) wordt voorts het belang van een voldoende hoge initiële bestralingssnelheid genoemd.

In geval van een irradicale resectie of het bestaan van lymfkliermetastasen is er nog minder bewijs in de literatuur voor de benodigde behandelingshoeveelheid ^{131}I . Volgens Maxon et al. [214](#) [215](#) is voor effectieve behandeling van lymfkliermetastasen ten minste 85 Gy nodig (effectiviteit 74%). Er zijn echter geen gerandomiseerde onderzoeken waarin de effectiviteit van relatief hoge standaarddoseringen vergeleken wordt met die van dosimetrisch bepaalde doseringen (≥ 85 Gy op lymfkliermetastasen).

RhTSH als voorbereiding voor ablatie

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor ablatie met radioactief jodium is een hoge TSH-spiegel vereist (>25 mU/l), hetgeen in de praktijk bereikt wordt door onttrekken van schildklierhormoon (door na de totale thyreoïdectomie geen schildklierhormoonbehandeling te starten of reeds gestarte behandeling met schildklierhormoon gedurende een aantal weken te staken). Voorbereiding met recombinant humaan TSH is een mogelijk alternatief, waarbij schildklierhormoonbehandeling niet gestaakt hoeft te worden en patiënten dus niet hypothyreoïtisch gemaakt hoeven te worden. Deze methode is in enkele studies in de internationale literatuur beschreven. In twee kleine studies met respectievelijk tien en drie patiënten werd 100% ablatiesucces bereikt na rhTSH-voorbereiding. In een niet-gerandomiseerde, retrospectieve studie van Robbins et al. [217](#) werd het succes van ablatie met relatief hoge doseringen ^{131}I (gemiddeld meer dan 100 mCi) vergeleken bij 45 met rhTSH voorbereide patiënten en 42 met schildklierhormoononttrekking voorbereide patiënten. Het succespercentage van ablatie bleek in beide groepen patiënten niet significant te verschillen: 84% na rhTSH en 81% na onttrekken.

In twee prospectieve studies werd een lage standaard ablatiedosering radioactief jodium gebruikt van 30 mCi. [218](#) [219](#) In de studie van Pacini et al. waarin drie methoden van voorbereiding werden vergeleken, bedroeg het succespercentage 84% na onttrekken van schildklierhormoon ($n=50$), 79% na rhTSH in combinatie met onttrekken van schildklierhormoon ($n=42$) en 54% na rhTSH tijdens schildklierhormoonbehandeling ($n=75$). Opvallend in deze studie is het lange tijdsinterval van 48 uur tussen de laatste toediening van rhTSH en de toediening van het radioactief jodium. In de kleinere studie van Barbaro et al. werd rhTSH-voorbereiding gecombineerd met drie dagen staken van de schildklierhormoonmedicatie en vergeleken met onttrekken. De gerapporteerde succespercentages in deze studie bedroegen 88% na rhTSH ($n=16$) en 75% na onttrekken van schildklierhormoon ($n=24$). [218](#) Het voordeel van rhTSH op kwaliteit van leven en (arbeids)productiviteit in vergelijking met onttrekking werd recent in een prospectieve studie beschreven. [220](#)

Er is één prospectieve, gecontroleerde multicenter trial verricht, waarin gerandomiseerd werd tussen rhTSH-voorbereiding ($n=32$) en schildklierhormoononttrekking ($n=28$). Relatief laag-risico patiënten werden geïnccludeerd (T2N0-1M0 of T0-1N1M0 en aanvankelijk ook vijf patiënten met een T4 carcinoom met slechts geringe extracapsulaire invasie). Er werd een standaard ablatiedosering van 100 mCi ^{131}I gegeven. Bij nacontrole na gemiddeld 8 maanden waren de succespercentages afhankelijk van het criterium voor

succes: 100% na rhTSH en 100% na onttrekken (uptake in het schildklierbed <0.1%), 75% na rhTSH en 86% na onttrekken (geen zichtbare uptake meer in het schildklierbed), of 96% na rhTSH en 86% na onttrekken (Tg<2 ng/ml = 1.3 pmol/L). [221](#)

Jodiumbeperkt dieet voorafgaand aan I-scintigrafie ¹³¹I ablatie of ¹³¹I therapie?

Wetenschappelijke onderbouwing

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

Zie ook hoofdstuk [adjuvante behandeling na ablatie](#).

Zie ook hoofdstuk [Invloed I-131 op mannelijke fertiliteit](#).

Conclusies:

Pre-ablatie scintigram

Er zijn aanwijzingen dat het pre-ablatiescintigram bij schildklier carcinoom de mogelijkheid geeft om de behandeling aan te passen aan de bevindingen op het scintigram. **Niveau 3:** C Lin [208](#) Rosario [209](#)

De kans op stuning bij ablatietherapie van schildklier carcinoom wordt geminimaliseerd door gebruik te maken van een pre-ablatie scintigram met ¹²³I of met een lage dosis ¹³¹I (<75 MBq ofwel <2 mCi).

Niveau 2: B Hilditch [205](#) Leger [206](#) Park [207](#)

Ablatiedosis

Er zijn aanwijzingen dat een relatief lage standaard ablatieve dosering van 1110 MBq (30 mCi) ¹³¹I minder effectief is bij schildklier carcinoom dan hogere standaard ablatieve doseringen (tot 3700 MBq) ¹³¹I).

Standaarddoseringen hoger dan 3700 MBq lijken niet gerechtvaardigd ter ablatie.

Dosimetrische bepaling van de ablatiedosering (na te streven geabsorbeerde dosis ≥ 300 Gy) lijkt eveneens effectief te zijn.

Niveau 3: A2 Doi [211](#)

Er zijn aanwijzingen dat voor behandeling van lymfkliermetastasen bij schildklier carcinoom geabsorbeerde doses van ≥ 85 Gy nodig zijn.

Niveau 3: C Maxon [214](#) [215](#)

RhTSH als voorbereiding voor ablatie

Er zijn aanwijzingen dat het succespercentage van ablatie van restant schildklierweefsel na totale thyreoïdectomie met een dosis van 100 mCi ¹³¹I bij patiënten met een relatief laag risico op residu of recidief schildklier carcinoom (T2N0-1M0 of T0-1N1M0) na voorbereiding middels rhTSH in dezelfde orde van grootte ligt als tijdens hypothyreoïdie.

Niveau 3: B Pacini [221](#)

Jodiumbeperkt dieet voorafgaand aan I-scintigrafie ¹³¹I ablatie of ¹³¹I therapie?

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

Niveau 2: A2 Pluijmen [226](#)

Zie ook hoofdstuk [adjuvante behandeling na ablatie](#).

Overwegingen:

Pre-ablatie scintigram

De literatuur biedt onvoldoende bewijs voor het nut van het uitvoeren van een pre-ablatie scintigram, omdat vrijwel alle patiënten aansluitend aan het scintigram behandeld worden met radioactief jodium. Echter in de praktijk blijkt op het pre-ablatie scintigram met enige regelmaat de uptake in het schildklierbed hoog te zijn, duidend op een grote schildklierrest. Om een schildklierrest zo gering mogelijk te houden is het bij een totale thyreoïdectomie gebruikelijk ook een resectie van de lobus pyramidalis te verrichten.

Schildklierchirurgie wordt in Nederland zeer verspreid uitgevoerd en de benodigde [vaardigheid van de chirurgen](#) is niet gegarandeerd. Daarom verdient heroperatie (in een level 1 of 2 ziekenhuis) soms de voorkeur. Indien heroperatie niet mogelijk is, is behandeling met radioactief jodium een reëel alternatief. Hierbij kunnen steroïden gegeven worden ter voorkoming of vermindering van locale radiatie-geïnduceerde ontstekingsverschijnselen

Ablatiedosis

Uitgebreide tumordosimetrie voorafgaand aan ablatie, met bepaling van de effectieve halveringstijd van ^{131}I in de schildklierrest, is arbeidsintensief en vergt meerdere bezoeken van de patiënt aan het ziekenhuis voorafgaand aan de ablatie. Bovendien is exacte bepaling van het volume van het restant schildklierweefsel niet goed mogelijk en is de effectieve halveringstijd van een therapeutische dosis vaak korter dan die van de voorafgaande diagnostische dosering.

De bewijsvoering voor de benodigde doseringen voor behandeling van lymfkliermetastasen en behandeling van irradicaal geresecteerd schildkliercarcinoom in de literatuur is zeer beperkt. Voor deze categorie patiënten met carcinoomweefsel in situ lijken hogere doseringen gerechtvaardigd dan de doseringen die voor ablatie van normaal schildklierweefsel gebruikt worden.

RhTSH als voorbereiding voor ablatie

Twee nevenresultaten van bovengenoemde trial zijn dat de kwaliteit van leven na voorbereiding middels rhTSH significant beter was dan tijdens hypothyreoïdie en dat de irradiatiedosis op het bloed (en dus ook op het beenmerg) van de ablatie met 100 mCi ^{131}I statistisch significant lager was na voorbereiding middels rhTSH dan tijdens hypothyreoïdie.

Vooralsnog bestaat het bewijs voor het succesvol gebruik van rhTSH vooral uit de resultaten in de hierboven genoemde, gerandomiseerde multicenter trial. De ablatie is sterk bepalend voor de vervolgbehandeling van patiënten. Daarom is deze mate van bewijs nog vrij mager.

Zie ook hoofdstuk [adjuvante behandeling na ablatie](#).

(Adjuvante) behandeling na initiële behandeling

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Peri-/ postoperatieve zorg van de stembanden/bij schildklieren

Aanbevelingen:

Controle van de stembanden

Preoperatieve stembandcontrole via laryngoscopie is aangewezen bij stemveranderingen of eerdere operaties in het gebied van de schildklier.

Postoperatieve stembandcontrole, ongeveer een week na de schildklieroperatie, is aangewezen bij stemveranderingen of bij duidelijke kortademigheid.

Beleid bij stembandstilstand postoperatief

Bij bilaterale recurrensparese met inspiratoire stridor en dyspnoe kan acute tracheotomie vereist zijn. Bij bilaterale recurrensparese met minder ernstige klachten en unilaterale recurrensparese is een afwachende houding onder laryngoscopische controle gedurende 6-12 maanden gerechtvaardigd gezien de kans op spontaan herstel.

Bij unilaterale recurrens uitval wordt logopedie aangeraden. Bij onvoldoende resultaat en permanente parese is correctieve chirurgie in daartoe gespecialiseerde centra te overwegen.

Peri-/postoperatieve zorg van de bij schildklieren

De werkgroep is van mening dat het belangrijk is dat tijdens een totale thyreoïdectomie tenminste één vitale bij schildklier wordt gezien en gespaard. De verwijderde schildklier dient altijd onderzocht te worden op de aanwezigheid van mee verwijderde bij schildklieren. Alle verwijderde en niet vitaal bij schildklierweefsel dient gereïmplant te worden.

Literatuurbespreking:

Controle van de stembanden

Wetenschappelijke onderbouwing

Schildklierchirurgie kan letsel veroorzaken aan de n. laryngeus recurrens, leidend tot verminderde beweeglijkheid of stilstand van een of beide stembanden. Ook de n. laryngeus externus (externe tak van de n. laryngeus superior) kan geraakt worden. De meest op de voorgrond staande klacht van dit zenuwletsel is heesheid. Post operatieve stemveranderingen komen frequent voor, zoals een hese omfloerste stem, een zwakkere stem, en een verminderd bereik van de stem wat betreft toonhoogte. In ernstige gevallen, bij bilateraal letsel treedt kortademigheid en een inspiratoire stridor op. Door onvoldoende sluiting kan ook aspiratie optreden. Heesheid of stemveranderingen kunnen echter ook optreden zonder zenuwletsel. Mogelijk dat externe fixatie van de larynx of verlittekening van de infrahyoid spieren hierin een rol spelen. Ook kan zenuwletsel in sommige gevallen nauwelijks symptomen geven. Bij patiënten die hun stem (semi)professioneel gebruiken is het van extra groot belang hen over de risico's in te lichten. Bij hen zal bovendien, nog meer dan anders, zorgvuldige identificatie van n. recurrens en de n. laryngeus externus moeten plaatsvinden.

Preoperatieve controle van de beweeglijkheid van de stembanden zou zinvol kunnen zijn om een aantal redenen: a) als hierdoor de kans op postoperatief stembandletsel zou afnemen, b) om bij juridische claims in geval van postoperatief stembandletsel bewijs te hebben dat er reeds preoperatief sprake was van stembandletsel of c) wanneer informatie dat de stemband niet beweegt aanwijzingen geeft omtrent de aard en uitbreiding van de tumor.

In een prospectieve cohortstudie van 5583 patiënten met schildkliercarcinoom bestonden preoperatief stemveranderingen in 8,2%, maar een laryngoscopie ter beoordeling van de stembanden gebeurde slechts in 6,1%. ¹⁷¹ Er is dus geen sprake van een routinematige laryngoscopie vóór thyroïdectomie. Sommige experts bevelen preoperatieve laryngoscopie alleen aan indien er sprake is van heesheid, verandering in stem, of een voorafgaande halsoperatie. ¹⁷² Andere experts bevelen preoperatieve laryngoscopie aan bij alle patiënten met een vermoede of vastgestelde maligniteit, evenals bij patiënten met stemveranderingen of een vroegere halsoperatie. ¹⁷³ Een retrospectieve analyse betreffende 2250 preoperatieve laryngoscopieën over een periode van 25 jaar, toonde het preoperatieve bestaan van een stembandverlamming aan bij 23 patiënten. Van zes patiënten ontbraken verdere gegevens, maar bij alle 17 patiënten van wie gegevens beschikbaar waren, bleek er sprake te zijn van heesheid. ¹⁷⁴ Deze auteurs vinden een routinegewijze preoperatieve laryngoscopie niet noodzakelijk. Een andere retrospectieve studie vermeldt één geval van een asymptomatische parese van de n. recurrens bij preoperatieve indirecte laryngoscopie, en geen enkele parese bij patiënten met of zonder stemveranderingen. ¹⁷⁵ Ook deze auteurs trekken de waarde van preoperatieve laryngoscopie bij asymptomatische patiënten in twijfel. De kans op pre-operatieve zenuwuitval bij een asymptomatische patiënt is dus erg klein en de kosteneffectiviteit van routine screening laag. Een belangrijke reden om wel geïnformeerd te zijn is dat recurrens uitval kan duiden op maligniteit en een infiltratief groeiende tumor. Daarom is meestal urgentere en uitgebreidere chirurgie en beeldvormende diagnostiek vooraf geïndiceerd. Bovendien hoeft de chirurg bij een vastgestelde zenuwuitval peroperatief minder geremd te zijn bij het opofferen van de zenuw. Een andere reden kan zijn dat een patiënt een gecompenseerde idiopathische stembandverlamming heeft contralateraal, waardoor de kans op een (tijdelijke) bilaterale verlamming en postoperatieve stridor aanwezig is.

Ook over postoperatieve stembandcontrole lopen de meningen uiteen. Sommigen zijn gewoon dit altijd te doen, anderen alleen bij stemveranderingen na de operatie. Ook wordt soms aanbevolen de stembandfunctie te beoordelen via laryngoscopie tijdens de extubatie. ¹⁷³ De in de literatuur vermelde frequentie van recurrens letsel na thyroïdectomie bedraagt 0.9%-4.7% voor tijdelijke en 0-1.7% voor permanente gevallen. De frequentie hangt af van de kundigheid van de chirurg ¹⁷⁶ en het type operatie. Bij 5354 schildklieroperaties wegens schildkliercarcinoom trad recurrens parese op in 0.9% na lobectomie, in 1.2% bij 'near-total thyroïdectomy', in 0.7% bij thyroïdectomie zonder lymfklierdissectie en in 2.7% bij thyroïdectomie met beperkte of radicale lymfklierdissectie; de totale frequentie was 1.3%. ¹⁷¹ Permanente recurrens uitval na laterale lymfadenectomie treedt vaker op dan na centrale lymfadenectomie (6.7% vs 1.9%), en dit geldt ook voor voorbijgaande recurrensparese (13.3% en 3.7%). ¹⁷⁷ Een andere studie bij 648 patiënten toont een hogere frequentie van postoperatieve recurrensparese bij schildkliercarcinoom dan bij halsoperaties voor goedaardige schildklieraandoeningen of hyperparathyreoidie, zowel voor voorbijgaande (7.2% vs. resp. 3.4% en 2.5%) als voor permanente (1.2% vs. resp. 0.3% en 0%) verlammingen. ¹⁷⁸

Een belangrijke vraag is of zorgvuldige dissectie van de n. recurrens door de operateur postoperatieve parese van de n. recurrens kan voorkomen. Hierover is in 2002 een grote studie verschenen bij patiënten die voor een goedaardige schildklieraandoening werden geopereerd in hetzelfde centrum. ¹⁷⁹ Tussen 1979 en 1990 (15865 zenuwen at risk) vond geen dissectie van de n. recurrens plaats, tussen 1991 en 1998 was dissectie de standaard procedure (10548 zenuwen 'at risk'). Postoperatief letsel aan de n. recurrens in beide perioden trad op in 3.4% resp. 2.6%, en permanente recurrens-parese in 1.1% resp. 0.4%. Er bestonden significante verschillen tussen individuele chirurgen wat betreft het aantal patiënten met permanente recurrens parese. De frequentie van permanente recurrens parese was gemiddeld 0.9%, 0.3% en 0.1% voor chirurgen die de n. recurrens respectievelijk alleen lokaliseerden, gedeeltelijk blootlegden, of een complete dissectie verrichtten.

Visualisatie van de n. recurrens tijdens operatie door zorgvuldige dissectie wordt derhalve algemeen aanbevolen, en gezien als de maatregel par excellence om het optreden van recurrens parese te voorkomen. In de laatste jaren zijn veel publicaties verschenen over intraoperatieve monitoring van de neuronale activiteit van de n. recurrens om te trachten hierdoor het aantal recurrens laesies verder te verminderen. Prospectief onderzoek bij 8534 patiënten met 15403 zenuwen at risk toont dat een intact signaal in hoge mate een intacte postoperatieve functie van de n. recurrens voorspelt (specificiteit 97.6%, negatief voorspellende waarde 99.6%), maar dat een abnormaal of afwezig signaal een permanente recurrensparese onvoldoende voorspelt (sensitiviteit 45.9%, positief voorspellende waarde 11.6%). ¹⁸⁰ Een prospectief onderzoek met een controlegroep zonder neuromonitoring concludeert dat neuromonitoring niet de frequentie van voorbijgaande recurrensparese vermindert (10.7% vs 9.6%) maar wel die van permanente recurrensparese (1.8% vs 3.0%). ¹⁸¹ Echter, er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan die deze nieuwe electrofysiologische methode van neuromonitoring vergelijken met de standaard visuele

methode ter detectie van de n. recurrens met als uitkomstmaat de incidentie van postoperatieve recurrensparese. ^{182 183} Visualisatie en sparen van de externe tak van de n.laryngeus is technisch niet moeilijk en vermindert de kans op beschadiging van deze zenuw en stemklachten. ¹⁷⁹

Beleid bij stembandstilstand postoperatief

Wetenschappelijke onderbouwing

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

Bilaterale recurrens parese veroorzaakt in de meest ernstige gevallen inspiratoire stridor en verslikklachten. Dysfonie zonder dyspnoe komt voor, en er zijn ook volledig asymptomatische gevallen. ¹⁸⁵ Compleet herstel is mogelijk.

Inspiratoire stridor met dyspnoe vereist vaak acute tracheotomie. Correctieve chirurgie wordt gewoonlijk uitgesteld tot 6-12 maanden na de operatie in de hoop op spontane verbetering. Er bestaan diverse endoscopische technieken om de luchtweg ter hoogte van de glottis te verwijderen. ¹⁸⁷ Het tijdstip, het type en de uitgebreidheid van de operatie dienen individueel te worden vastgesteld. ¹⁸⁷

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

Peri-/postoperatieve zorg van de bijschildklieren

Wetenschappelijke onderbouwing

Schildklierchirurgie kan leiden tot schade aan de bijschildklieren. Hierdoor kan een tijdelijke of blijvende hypoparathyreoïdie ontstaan met als gevolg hypocalcaëmie. Hoewel er meestal beiderzijds twee bijschildklieren aanwezig zijn is het functioneren van één vitale bijschildklier voldoende om de calciumhuishouding te reguleren. Door de dubbelzijdige aanwezigheid van de bijschildklieren, is de kans op hypocalcaëmie die behandeld dient te worden, bij een enkelzijdige schildklieroperatie gering. Bij een dubbelzijdige schildklieroperatie bestaat wel het risico op deze complicatie. Hoewel het aannemelijk lijkt dat minutieus exploreren en intact laten van de vascularisatie de kans op schade van de bijschildklieren vermindert blijkt uit diverse gerandomiseerde studies dat de kans op permanente hypoparathyreoïdie niet significant toeneemt wanneer de a. thyroidea inferior beiderzijds wordt onderbonden. ^{192 193} In de deze studies werd echter beiderzijds vaak een subtotale thyreoïdectomie verricht. Zelfs na zeer zorgvuldig opereren kan toch een tijdelijke hypocalcaëmie optreden. Het uitgebreid opzoeken van alle bijschildklieren leidt niet tot minder kans op hypoparathyreoïdie. ¹⁹⁴

In de literatuur wordt de kans op een tijdelijke hypocalcaëmie na een totale thyreoïdectomie weergegeven tot circa 60%. ^{194 195 196 197} Slechts in de helft van de gevallen is calciumsuppletie noodzakelijk. In de meeste gevallen is het serumcalcium binnen een maand genormaliseerd. Bij sommige patiënten blijft langdurig enige vorm van suppletie noodzakelijk vanwege een lichte hypocalcaëmie. Permanente hypoparathyreoïdie, waarbij het parathormoon (PTH)-gehalte na een jaar nog zeer laag is, is een zeer ernstige complicatie die optreedt in circa 0,5-4%. Dergelijke patiënten dienen levenslang met hoge doses calcium en vitamine D behandeld te worden.

Het risico op hypoparathyreoïdie wordt vergroot bij uitgebreide operaties zoals bij grote tumoren en het verwijderen van de lymfklieren in het centrale halscompartiment. ^{194 195 196} Daarnaast speelt de niet altijd voorspelbare ligging van de bijschildklieren een rol.

Vanwege de ernst van een hypoparathyreoïdie dient, ter voorkoming van lange termijn complicaties, alle

bijschildklierweefsel dat beschadigd of verwijderd is te worden gereïmplanteerd. ^{198 199 200 201} Bij twijfel over de vitaliteit van een bijschildklier durante operationem, dient met vriescoupe onderzoek te worden bevestigd dat daadwerkelijk sprake is van bijschildklierweefsel. Het restant dient dan te worden verwijderd en in stukjes kleiner dan 1mm³ te worden geïmplanteerd in dwars gestreept spierweefsel, bijvoorbeeld in de m. sternocleidomastoideus of in de onderarm in de m. brachioradialis. ¹⁹⁸ Na verwijdering van de schildklier dient de chirurg het preparaat te onderzoeken op de aanwezigheid van één of meerdere medeverwijderde bijschildklieren. Wanneer dit het geval lijkt dienen deze verwijderd te worden en dient (een stukje) direct, door middel van vriescoupe onderzoek, histologisch onderzocht te worden, zodat ze alsnog kunnen worden gereïmplanteerd. Intussen dienen de (vermoede) stukjes bijschildklier bewaard te worden in een met fysiologisch zout bevochtigd gaas dat zich bevindt in een bakje omgeven door smeltend ijs.

Zelfs wanneer alle bijschildklieren gespaard lijken dient in de eerste postoperatieve periode dagelijks de serumcalcium concentratie gecontroleerd te worden. Een te laag calciumgehalte dient gecorrigeerd te worden.

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

Conclusies:

Controle van de stembanden

Identificatie van de n. laryngeus recurrens en de n. laryngeus externus tijdens de schildklieroperatie lijkt het risico op postoperatieve parese te verminderen. Monitoring van de neuronale activiteit van deze zenuwen tijdens de operatieve ingreep lijkt slechts een zeer beperkte bijdrage te leveren aan het verder terugdringen van zenuwletsel.

Niveau 3: B Hurtado-Lopez ¹⁷⁹ C Hermann ¹⁸⁴

Bij een patiënt met een maligne tumor van de schildklier of met stemverandering kan het aantonen van een recurrens uitval helpen bij het verder beleid ten aanzien van radiodiagnostiek en uitgebreidheid van de chirurgie.

Niveau 3: C Hundahl ¹⁷¹ Green ¹⁷⁴ Yeung ¹⁷⁵
D Siperstein ¹⁷² Songun ¹⁷³

Beleid bij stembandstilstand postoperatief

Er zijn aanwijzingen dat bij postoperatieve stembandstilstand in het eerste halfjaar na de schildklieroperatie (en soms ook nog tot 12 maanden) spontaan herstel kan optreden in een aanzienlijk deel der gevallen. Bilaterale recurrensparese kan inspiratoire stridor en dyspnoe veroorzaken.

Niveau 3: C Songun ¹⁷³ Friedrich ¹⁸⁵ Misiolek ¹⁸⁶ Eckel ¹⁸⁷ Caldarelli ¹⁹¹

Peri-/postoperatieve zorg van de bijschildklieren

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

Niveau 3: C Glinoe ¹⁹⁴ Bergamaschi ¹⁹⁵ Pattou ¹⁹⁶ Zarnegar ¹⁹⁷

Permanente hypoparathyreoïdie kan worden voorkomen door reïmplantatie van bijschildklierweefsel in spierweefsel.

Niveau 3: C Glinoe¹⁹⁴ Bergamaschi¹⁹⁵ Pattou¹⁹⁶ Zarnegar¹⁹⁷

Overwegingen:

Controle van de stembanden

Een reden om toch routinegewijs zowel pre- als postoperatief stembandcontrole via laryngoscopie te verrichten, kan gelegen zijn in de wens van de operateur om zich in te dekken tegen schadeclaims waarbij gesteld wordt dat het zenuwletsel is ontstaan als gevolg van de operatie en niet door het ziekteproces zelf. Gezien het kosten-verhogend karakter en gelet op de informatie die iedere patiënt voor de operatie dient te ontvangen over het lage maar niet geheel te vermijden risico op zenuwletsel door de chirurgische ingreep, is deze reden niet betrokken bij het opstellen van het advies.

Beleid bij stembandstilstand postoperatief

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

Peri-/postoperatieve zorg van de bijschildklieren

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

De plaats van uitwendige radiotherapie na ablatie

Aanbevelingen:

De plaats van uitwendige radiotherapie na ablatie

Uitwendige bestraling na operatie en ¹³¹I therapie is voor papillair en folliculair schildklier carcinoom alleen geïndiceerd bij patiënten > 45 jaar met macroscopische irradicale resectie van de tumor is uitwendige radiotherapie. Bij microscopisch residu kan uitwendige radiotherapie worden overwogen.

Literatuurbespreking:

De plaats van uitwendige radiotherapie na ablatie Wetenschappelijke onderbouwing

Er bestaan geen gerandomiseerde studies, noch met betrekking tot locoregionaal recidief noch tot overleving, waarbij wel of geen externe radiotherapie bij de primaire behandeling van het schildklier carcinoom wordt vergeleken. Wel is in een vergelijkende studie in Duitsland, waarin voor pT4 en pN1 schildklier carcinoom werd gerandomiseerd tussen wel of geen externe radiotherapie, met doses variërend tussen de 50.4 Gy tot 54 Gy in 5 ½ week, gekeken naar toxiciteit. ²²⁷ Gezien het ontbreken van gerandomiseerde studies is gekeken naar retrospectieve studies gepubliceerd in de periode 1990-2003 en met name naar diegene waarbij een uitgebreide multivariate analyse heeft plaatsgevonden. Uitwendige radiotherapie wordt over het algemeen volgens de gangbare literatuur, toegepast voor patiënten ouder dan 40-45 jaar met een lokaal irradicale resectie. Wanneer de indicatie bestraling van de

hals betreft, is de indicatie meestal irradiërende resectie van de halsklier(loges), dan wel uitgebreide ingroei in de weke delen. In drie retrospectieve studies wordt in een multivariate analyse een duidelijke winst gezien in locoregionale controle door de toevoeging van uitwendige bestraling voor de bovenbeschreven indicatiegebieden. ^{228 229 230} In een studie van Kim et al. ²³⁰ werd een locoregionale controle van 95% bereikt met uitwendige radiotherapie met een dosis van 68 Gy; bij Chow et al. ²²⁸ verbeterde de controle van 48 naar 76%. Met behulp van een univariate analyse werd in een publicatie van Philips et al. ²³¹ eveneens een significante toename gezien in de locoregionale controle middels uitwendige bestraling. Behoudens in de publicatie van Farahati et al. ²²⁹ wordt echter middels de toevoeging van uitwendige bestraling geen winst gezien in de uiteindelijke overleving. ^{229 230 231 232 233 234} In een publicatie van Sautter et al. ²³³ was er echter wel een trend naar een betere overleving voor patiënten met een pT4 schildkliertumor. In een studie van Ford et al. werd een hogere locoregionale controle gevonden bij een dosis > 50 Gy ten opzichte van < 50 Gy. ²³⁵ In het algemeen wordt in de literatuur geadviseerd een dosis radiotherapie van meer dan 50 Gy, meestal in de range van 50-60 Gy te geven. ^{228 230 233 236} In een review van Brierly et al. met als onderwerp de uitwendige bestraling voor de behandeling van gedifferentieerd schildklier carcinoom, wordt geadviseerd om op de halsklierstations een dosis te geven van 46 Gy, gevolgd door een boost van 14 Gy op het gebied van de irradiërende resectie. Voor de techniek wordt tegenwoordig gekozen voor 3D conformatie radiotherapie, in de toekomst valt te verwachten dat dit met intensity modulated radiotherapie zal worden gedaan. ^{237 238} Nutting et al laten in een studie zien dat met deze techniek kritieke organen relatief worden gespaard. ²³⁷

Conclusies:

De plaats van uitwendige radiotherapie na ablatie

Er is geen indicatie voor uitwendige bestraling na operatie en ¹³¹I therapie voor een papillair en folliculair schildklier carcinoom. De enige uitzondering hierop is de patiëntengroep ouder dan 45 jaar, bij wie sprake is van een irradiërende resectie van de tumor. **Niveau 2:** B Chow²²⁸ Farahati²²⁹ Kim²³⁰

C Benker²³² Philips²³¹ Sautter²³³ Taylor²³⁴ Ford²³⁵

Overwegingen:

De plaats van uitwendige radiotherapie na ablatie

In de literatuur wordt niet altijd duidelijk onderscheid gemaakt tussen microscopische dan wel macroscopisch irradiërende resectie van de tumor. Naar de mening van de werkgroep dient postoperatieve radiotherapie alleen in aanmerking te komen na een macroscopisch irradiërende resectie, voor microscopisch irradiërende resectie kan worden volstaan met alleen ¹³¹I therapie.

Suppressie-therapie na ablatie

Aanbevelingen:

Suppressie-therapie na ablatie

Aanbevolen wordt bij schildklier carcinoom een TSH waarde van <0.1 mU/L na te streven bij alle patiënten tijdens de eerste 2 jaar na ablatie therapie én bij patiënten met

- hoog-risico;
- Tg > cut-off tijdens thyroxine en/of tijdens TSH stimulatie;
- persisterende tumor.

Bij patiënten met schildklier carcinoom behorend tot de laag-risico groep wordt geadviseerd om na twee jaar TSH **suppressieve therapie** (TSH < 0.1 mU/L) de instelling aan te passen en een TSH waarde rond de mediaan (1 mU/L) na te streven.

Literatuurbespreking:

Suppressie-therapie na ablatie Wetenschappelijke onderbouwing

Algemeen wordt aangenomen dat het handhaven van zo laag mogelijke serum TSH spiegels een belangrijk element is in de behandeling van patiënten met schildklier carcinoom. Deze aanname is

gebaseerd op het biologisch gegeven dat TSH een proliferatief effect heeft op schildklierepitheelcellen. De meeste gedifferentieerde schildkliertumoren brengen TSH receptoren tot expressie ²³⁹ en uit onderzoek blijkt dat TSH in een concentratie tot 10 mU/L ook een proliferatief effect heeft op schildkliercarcinoomcellen. ²⁴⁰ Bij patiënten met schildkliercarcinoom leidt thyroxine onttrekking of stimulatie met recombinant TSH ²⁴¹ ²⁴² tot toegenomen tumoractiviteit, blijkend uit een stijging in serum thyroglobuline spiegels en een sterker signaal bij PET scanning. ²⁴³

De vraag is of het suppresseren van serum TSH spiegels inderdaad een significante factor is in de prognose van schildkliercarcinoom. Het probleem bij het onderzoeken van deze vraag is dat geen prospectief onderzoek is gedaan waarbij patiënten gerandomiseerd werden naar TSH niveau. Daardoor is de betekenis van TSH suppressie als prognostische factor slechts na te gaan door groepen patiënten bij wie een consequent TSH suppressief beleid werd gevolgd te vergelijken met patiënten bij wie dit niet het geval is. Wanneer de mate van TSH suppressie werd ingegeven door het tumorstadium van de patiënt is de prognostische betekenis van TSH suppressie niet meer na te gaan. De twee beschikbare studies vergelijken daarom groepen patiënten bij wie een consequent TSH suppressief beleid werd gevolgd met patiënten bij wie dit om onbekende redenen niet is gevolgd.

In de studie van Pujol et al. werden 141 patiënten gedurende gemiddeld acht jaar gevolgd. ²⁴⁴ Het bleek dat de ziektevrije overleving alleen significant verschilde tussen patiënten die altijd een TSH hadden <0.05 of <0.1 en patiënten die altijd een TSH spiegel hadden >1 mU/L. In multivariate analyse was, naast stadium en leeftijd, een TSH gehalte dat in minder dan 10% van de metingen <0.05 was een significant beperkende factor voor ziekte-vrije overleving. In deze laatste groep zitten dus ook mensen met verhoogde TSH waarden. Blijkbaar wordt er dus alleen een significant verschil in overleving gevonden tussen extreme TSH niveaus.

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

In een derde studie, Wang et al, werd onderzocht hoe verschillende niveaus van TSH suppressie serum Tg waarden beïnvloeden. ²⁴⁶ Geconcludeerd werd dat alleen bij patiënten met aangetoonde tumor het variëren van TSH tussen waarden binnen het referentiegebied en daaronder een effect op het Tg geeft. De auteurs concluderen dat daarom bij patiënten zonder aantoonbare tumor geen TSH suppressie nagestreefd zou hoeven te worden.

In een andere studie werd onderzocht of een eenmalige TSH stimulatie door T4 onttrekking een nadelig effect heeft op de tumorprogressie in een groep patiënten met niet-jodium opnemende metastasen. ²⁴⁷ Dat bleek niet het geval te zijn.

Conclusies:

Suppressie-therapie na ablatie

Hoewel TSH spiegels geen significante prognostische betekenis hebben, kunnen TSH waarden, die zich continu binnen het referentie gebied bevinden of daarboven, een ongunstige prognostische factor zijn.

Niveau 2: B Pujol ²⁴⁴ Cooper ²⁴⁵

Overwegingen:

Suppressie-therapie na ablatie

Vanuit basale studies en patiënten studies is bewijs aan te voeren dat TSH een ongunstig effect heeft op biologische parameters van tumoractiviteit. De reden dat TSH suppressieve therapie ter discussie staat is het feit dat langdurige TSH suppressie aangetoonde of veronderstelde ongunstige effecten heeft op cardiovasculaire parameters en botdichtheid. ²⁴⁸ ²⁴⁹ ²⁵⁰ Wanneer aangetoond zou kunnen worden dat in subgroepen van schildkliercarcinoompatiënten TSH suppressie geen bijdrage levert aan de overleving zou deze patiënten de nadelen van TSH suppressie bespaard kunnen worden.

In bovengenoemde studies is niet overtuigend aangetoond dat het handhaven van serum TSH waarden binnen de referentiewaarden een prognostisch significante factor is bij patiënten zonder aangetoonde tumor. Het probleem is dat de follow-up duur van de studies beperkt is en het best voorstelbaar is dat bij een langere follow-up bij patiënten die een hoog risicoprofiel hebben het serum TSH niveau wel degelijk een significante blijkt te zijn.

Follow-up

Literatuurbespreking:

Diagnostiek tijdens follow up

Tot vrij recent was de diagnostische totale lichaamsscintigrafie na onttrekken van schildklierhormoon tesamen met de bepaling van thyreoglobuline in bloed de voornaamste pijler voor de eerste controle na ablatie-therapie. Lange termijn follow-up bestond uit thyreoglobuline-bepaling onder TSH-suppressie therapie vaak aangevuld met totale lichaamsscintigrafie en Tg-bepaling na onttrekking van thyroxine met wisselende intervallen. Dit gold ook voor de subgroep van patiënten met schildklier carcinoom met een relatief goede prognose en kleine kans op een recidief schildklier carcinoom.

Het spectrum van patiënten met schildklier carcinoom is in de afgelopen jaren veranderd, omdat veel carcinomen vroeger in hun ontwikkeling ontdekt worden. De meerderheid van de patiënten heeft tegenwoordig een laag risico op recidief.

Lange termijn follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom is aangewezen, omdat recidieven nog vele jaren na de initiële behandeling op kunnen treden. Echter met betrekking tot de optimale strategie voor de controle van patiënten met schildklier carcinoom bestaat weinig bewijs, nog veel minder dan met betrekking tot de optimale initiële therapie. Slechts enkele grotere studies in de literatuur zijn hierop gericht.

Voorts is in de afgelopen jaren gebleken dat bepaling van de serum thyreoglobuline-concentratie, zeker bij een hoog TSH in het bloed, zeer sensitief is voor detectie van recidieven en metastasen van gedifferentieerd schildklier carcinoom. [251](#) [252](#) Tevens is gebleken dat de sensitiviteit van de totale lichaamsscintigrafie met diagnostische hoeveelheden ¹³¹I (74-370 mBq, 2-10 mCi) voor de detectie van recidieven van schildklier carcinoom beperkt is. [251](#) [252](#) De sensitiviteit van de [echografie van de hals](#) voor de detectie van locoregionale kliermetastasen van schildklier carcinoom blijkt, althans in gespecialiseerde centra, hoog te zijn. Follow-up kan worden onderverdeeld in de vroege follow-up kort na de ablatie-therapie en de lange termijn follow-up.

Wetenschappelijke onderbouwing.

De korte termijn follow-up is beschreven in twee recent gepubliceerde consensus rapporten over patiënten met een relatief goede prognose. Deze rapporten werden opgesteld door een aantal experts op het gebied van schildklier carcinoom, endocrinologen en nucleair geneeskundigen uit de Verenigde Staten [253](#) en Europa. [254](#) In beide rapporten werd een pleidooi gehouden voor het gebruik van recombinant humaan TSH (rhTSH, Thyrogen®) in plaats van het onttrekken van schildklierhormoon. In 2006 verscheen een up-date van deze rapporten. [255](#) [256](#)

Er is geen significant verschil in de sensitiviteit van de thyreoglobuline bepaling, al dan niet in combinatie met een diagnostische totale lichaamsscintigrafie, tussen TSH-stimulatie door onttrekken van schildklierhormoon en toediening van rhTSH. [257](#) [258](#) [259](#) [260](#) [261](#) [262](#) [263](#) [264](#) De specificiteit van de thyreoglobulinebepaling na rhTSH-voorbepaling werd in de meta-analyse van Eustatia-Rutten [257](#) wat lager aangegeven dan die van de thyreoglobulinebepaling na onttrekken van schildklierhormoon. Echter, de gebruikte 'gouden standaarden' zijn alle beeldvormende technieken (nucleaire diagnostiek, waaronder totale lichaamsscintigrafie met diagnostische en therapeutische hoeveelheden ¹³¹I, verschillende radiologische onderzoeken, echografie en MRI). Deze beeldvormende technieken zijn minder gevoelig voor de detectie van schildklier(-carcinoom-) weefsel dan de thyreoglobulinebepaling. [257](#) [258](#) [259](#) [260](#) [261](#) [262](#) [263](#) [264](#) Alleen door middel van langdurige follow-up van patiënten met een laag, maar aantoonbaar thyreoglobuline, bij wie beeldvormend onderzoek geen localisatie van schildklier carcinoomweefsel oplevert, kan de klinische relevantie van dit aantoonbaar Tg bepaald worden.

Conclusies:

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 schildklier carcinoom. [Niveau 2:](#) B

Eustatia-Rutten²⁵⁷ Haugen²⁵⁸ Mazzaferri²⁵⁹ Pacini²⁶⁰ Pacini²⁶¹ Pellegriti²⁶² Robbins²⁶³ Torlontano²⁶⁴

Voor de follow-up van de subgroep van patiënten met schildklier carcinoom met een relatief goede prognose kan een vereenvoudigd schema opgesteld worden.

Niveau 4: D Mazzaferri²⁵³ Schlumberger²⁵⁴

Follow up laag risico

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat het vervolgtraject in de patiëntengroep met schildklier carcinoom met een laag-risico volgens het onderstaande flow-diagram kan geschieden.

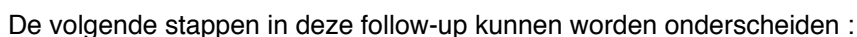
Laag-risico groep

De werkgroep verstaat onder 'laag-risico-groep' patiënten van 20-45 jaar, met minimaal invasief folliculair schildklier carcinoom of met papillair carcinoom pT1-2, met uitzondering van 'tall cell' variant, 'columnar cell' variant en diffuus scleroserende variant.

Tevens dient aan de navolgende criteria te zijn voldaan:

- geen aanwijzingen lymklier en/of voor afstandsmetastasen;
- slechts opname in het schildklierbed op de postablatie-scan;
- TG < 1 ng/ml onder TSH-suppressie na 3 maanden follow-up;
- ontbreken van anti-Tg antistoffen.

Flow-chart follow-up: laag risico



Bij negatieve posttherapie-scan en gestimuleerd Tg < 5 ng/mL (7.6 pmol/L): kan worden volstaan met

echo hals en Tg tijdens T4-substitutie à 6 maanden en evt na 1 jaar herhalen van Tg na TSH-stimulatie. Bij positieve post-therapie scan verdere [behandeling](#).

N.B. De gebruikte afkapwaarden zijn gebaseerd op ultrasensitieve Tg bepalingen. De werkgroep adviseert deze waarden te gebruiken wanneer men beschikt over een ultra sensitieve Tg bepaling, anders gebruik te maken van eigen Tg bepaling. (zie [bijlage 21](#))

Literatuurbespreking:

Flow-chart follow-up: laag risico In de genoemde consensus rapporten wordt voorgesteld om echografie van de hals en rhTSH-gestimuleerd Tg-bepaling te gebruiken in de initiële follow-up. Grenswaarden voor het verrichten van verder diagnostiek worden hierbij gesteld op 1 respectievelijk 2ng/mL (1.5 resp. 3 pmol/L). Gerandomiseerde studies om deze aanbevelingen te onderbouwen ontbreken en zullen naar verwachting ook niet worden verricht. [Echografie](#) in de follow-up zal een steeds grotere plaats in gaan nemen.

In het follow-up schema is naast de klassieke vorm van follow-up met onttrekken van schildklierhormoon ook een nieuwe vorm met voorbereiding middels rhTSH-toediening aangegeven. Deze flow-chart geldt slechts voor patiënten in de laag-risico groep. De grenswaarde van 5 ng/mL (7.6 pmol/L) bij negatieve post-therapie scintigrafie is evenmin gebaseerd op wetenschappelijk bewijs.

Overwegingen:

Flow-chart follow-up: laag risico

In de Nederlandse situatie is de initiële chirurgische behandeling en de internistische follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom zeer verspreid. Dit betekent dat ook internisten met weinig ervaring met schildklier carcinoom een of enkele patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom onder controle hebben en dat de ervaring en routine van radiologen met echografie van de hals bij deze groep van patiënten kan variëren en mogelijk minder is dan in de gespecialiseerde centra van waaruit de publicaties m.b.t. de hoge sensitiviteit van de halsechografie bij het gedifferentieerde schildklier carcinoom verschenen zijn.

De ablatieve behandeling met ^{131}I is in Nederland meer gecentraliseerd, omdat grotere doses ^{131}I in veel minder klinieken gegeven mogen worden. Het is daarom volgens de werkgroep van belang dat de initiële classificatie van patiënten in de laag of in de hoog risico groep geschiedt in samenspraak met de behandelaren in het centrum waar de ^{131}I behandeling gegeven wordt. In dat centrum dient volgens de werkgroep ook de eerste follow-up 6 maanden na ablatie verricht te worden. Zo kan de daarop volgende follow-up op een zo veilig mogelijke manier overgedragen worden aan de verwijzende internisten. Of de echografie van de hals in het ^{131}I centrum of in het verwijzende ziekenhuis plaats moet vinden, zal afhangen van de locale situatie.

Over de strategie van follow-up en verdere diagnostiek van patiënten met een aantoonbaar gestimuleerd Tg, die een negatieve post- ^{131}I therapie scan hebben, een negatieve rTSH-PET scan en negatief ander beeldvormend onderzoek hebben, is geen goed prospectief onderzoek beschikbaar. Men kan er voor kiezen om deze patiënten te vervolgen met Tg-bepaling tijdens T4-substitutie samen met echografie van de hals en aanvullende beeldvorming te herhalen op indicatie. Anderzijds zijn er centra die als beleid aanhouden herhaalde Tg-bepaling na rTSH stimulatie te verrichten om bij verder stijging van deze Tg-waarde over te gaan op hernieuwde diagnostiek. De grenswaarden die hierbij gehanteerd worden berusten op expert opinions. Tenslotte dient men voor ogen te houden dat niet is aangetoond dat vroegere opsporing van verhoogde Tg-waarden per se leidt tot een betere overleving²⁶⁵

Follow-up niet laag risico

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat voor patiënten met schildklier carcinoom die niet tot de laag-risico-groep behoren het flow-diagram niet gebruikt dient te worden. Deze patiënten dienen frequenter gecontroleerd te worden met bepaling van Tg tijdens T4-substitutie, echografie hals en diagnostische ^{131}I scintigrafie, alsmede Tg na TSH-stimulatie, bij voorkeur door onttrekken van thyroxine.

De frequentie van Tg-bepaling tijdens T4-substitutie en echo hals kan bijvoorbeeld in de eerste twee jaren

3 tot 6 maanden zijn, met jaarlijks Tg-bepaling en diagnostische ^{131}I scintigrafie na TSH-stimulatie. Afhankelijk van de bevindingen kan in de loop van de tijd het controle interval worden vergroot.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij patiënten die niet aan de criteria voor een lage recidiefkans voldoen (dus ook patiënten bij wie antistoffen tegen thyreoglobuline aangetoond worden) is uit de literatuur niet te concluderen dat een vereenvoudigd follow-up schema veilig is. Ook zijn er aanwijzingen dat bij deze groep de totale lichaamsscintigrafie met ^{131}I wel een toegevoegde waarde heeft. ²⁶³ Deze patiënten dienen een uitgebreider follow-up schema te krijgen. Een eenduidige richtlijn voor frequentie van diagnostiek ontbreekt. Zij zouden kunnen worden vervolgd door middel van lichamelijk onderzoek, halfjaarlijkse bepaling van het serum thyreoglobulinegehalte tijdens schildklierhormoon-suppressie en in eerste instantie jaarlijkse bepaling van het serum thyreoglobulinegehalte en diagnostische ^{131}I totale lichaamsscintigrafie bij gestimuleerd TSH (na staken van thyroxine) en echografie van de hals. De sensitiviteit van het totale lichaamsscintigram na rhTSH-stimulatie is iets lager dan na onttrekken van schildklierhormoon. Bij deze patiënten kan daarnaast ook afbeelding van hals/thorax overwogen worden zo mogelijk met behulp van FDG-PET/CT met contrast, indien geen FDG-PET/CT aanwezig is, alleen FDG-PET met optimale fusie met CT met contrast of MRI. Indien geen afwijkingen geconstateerd worden, kan de frequentie van bovenstaande onderzoeken met de duur van de follow-up verminderd worden.

Conclusies:

Literatuur omtrent de juiste follow-up van patiënten met schildklier carcinoom die niet tot de laag risico-groep behoren ontbreekt. Er zijn aanwijzingen dat bij deze patiëntengroep totale lichaamsscintigrafie met ^{131}I wel toegevoegde waarde heeft.

Niveau 3: B Robbins²⁶³

Overwegingen:

Er zijn patiënten bij wie onttrekken van schildklierhormoon om medische redenen niet wenselijk is of bij wie de TSH-concentratie onvoldoende stijgt na onttrekken van schildklierhormoon ($\text{TSH} < 25 \text{ mU/L}$ na 4 weken onttrekken van schildklierhormoon). Bij deze patiënten is voorbereiding middels rhTSH voorafgaand aan thyreoglobulinebepaling al dan niet in combinatie met diagnostische totale lichaamsscintigrafie met ^{131}I geïndiceerd.

Thyreoglobuline bepaling

Aanbevelingen:

Thyreoglobuline in de follow-up als maat voor verder beleid

Bij schildklier carcinoompatiënten met niet gestimuleerde Tg-waarden boven 1 ng/mL (1.5 pmol/L) moet een Tg stijging van meer dan 50% altijd gevolgd worden door afbeeldend onderzoek.

Een aantoonbaar Tg in het eerste jaar na behandeling van het schildklier carcinoom moet worden geïnterpreteerd in relatie tot de uitgangspositie van de patiënt na initiële behandeling.

Bij lage verdenking op een recidief of metastasen is herhaling van Tg tijdens T4-substitutie na 3 tot 6 maanden aan te bevelen alvorens men over gaat op aanvullende diagnostiek.

Een nieuw bij herhaling vastgesteld Tg tijdens T4-substitutie $> 1 \text{ ng/mL}$ (1.5 pmol/L) dient gevolgd te worden door afbeeldend onderzoek bestaande uit echografie van de hals en zonodig $100\text{mCi } ^{131}\text{I}$ diagnostiek cq therapie.

Kwaliteitseisen van de thyreoglobuline-bepaling

Parallel aan een Tg-meting moet een anti-Tg antistoffen-meting worden uitgevoerd.

Bij een positief anti-Tg antistoffen-resultaat 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

De werkgroep adviseert om de meting van Tg-mRNA niet te gebruiken bij patiënten met schildkliercarcinoom.

Literatuurbespreking:

Inleiding

Thyreoglobuline (Tg) is een glycoproteïne van 660 kD, bestaande uit twee niet-covalent gebonden identieke subunits. Het percentage suikerresten is in de orde van tien en varieert met de joderingsgraad van het glycoproteïne. Tg wordt gesynthetiseerd in de schildklier follikelcellen en is essentieel als voorloper-eiwit ten behoeve van de synthese van de schildklierhormonen triiodothyronine (T3) en tetraiodothyronine (T4).

Het Tg kan worden gedetecteerd in het serum van de meeste gezonde individuen bij gebruik van een gevoelige meetmethode. De Tg-concentratie is de resultante van a) de massa van gedifferentieerd schildklierweefsel, b) inflammatie of beschadiging van de schildklier die de vrijmaking van Tg veroorzaakt, c) de mate waarin de TSH-receptor van de schildkliercellen wordt gestimuleerd.

Thyreoglobuline in de follow-up als maat voor verder beleid

Wetenschappelijke onderbouwing

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

Meerdere retrospectieve studies laten zien dat, vooral de eerste 2 jaar na primaire chirurgie en ablatieve ¹³¹I therapie, in 30% van patiënten met verhoogde Tg-waarden spontaan een geleidelijke daling van Tg-concentratie optreedt tot soms zelfs normalisering zonder interventie. ^{266 267 268} Vermoedelijk wordt het Tg nog geproduceerd door schildkliercellen die langzaam te gronde gaan door de ¹³¹I-therapie. Een Tg zonder T4-substitutie boven 5 ng/mL (3.3 pmol/L), respectievelijk boven 10 ng/mL (15.2 pmol/L) geeft een kans op aanwezigheid van schildkliercarcinoom recidief of metastasen van 40 respectievelijk 50 %.(^{266;267;269}) Callieux vond een recidief percentage van 30 bij Tg zonder T4-substitutie > 10 ng/mL (15.2 pmol/L) terwijl een Tg zonder T4-substitutie tussen 1 en 10 in 3% een recidief betekende.²⁵¹ Recidieven zijn echter ook beschreven bij Tg-waarden onder 3 ng/mL (4.5 pmol/L).

^{266 267}Een stijging van Tg zonder T4-substitutie met meer dan 50% betekent meer dan 80% kans op aanwezigheid van tumor.²⁶⁶ Ruter vond bij 5 van 6 patiënten een stijging van Tg als eerste teken van een recidief tumor. ²⁶⁹ Bij een groot deel van de patiënten met een niet-aantoonbaar Tg onder TSH-suppressie wordt na TSH stimulatie wel Tg aangetoond.

Bij een hoog-risico patiënt zal een aantoonbaar Tg eerder moeten leiden tot verdere actie dan bij een zogenaamde laag-risico patiënt. Vooral een stijging van Tg is verdacht voor recidief of metastasen. Een Tg zonder T4-substitutie boven de 10 ng/mL (15.2 pmol/L) is volgens velen reden voor een therapeutische 100 mCi ¹³¹I behandeling gevolgd door scintigrafie als diagnostiek. ²⁷⁰

Kwaliteitseisen van de thyreoglobuline-bepaling

Inleiding

De Tg-bepaling is een belangrijk hulpmiddel bij de controle van patiënten na behandeling van

schildklier carcinoom.

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Detectielimiet

Omdat een meetbare Tg-concentratie een weerspiegeling is van de activiteit van gedifferentieerde schildklier cellen, zullen methoden in staat moeten zijn lage Tg-concentraties te meten. In feite is de methode die in staat is én reproduceerbaar én de laagste Tg-concentratie te meten de beste methode. Meetmethoden worden voortdurend verder ontwikkeld, vooral met betrekking tot lagere detectielimieten. Met de gebruikelijke meetmethoden kunnen concentraties in de orde van 1 ng/mL (1.5 pmol/L) nauwkeurig worden aangetoond. Met de nieuwste ultrasensitieve technieken is een detectielimiet haalbaar van circa 0,2 ng/mL (0,3 pmol/L). Voor verdere onderbouwing van eisen die gesteld moeten worden aan een goede Tg-bepaling (zie [bijlage 21](#)).

Anti-Tg antistoffen

De prevalentie van circulerende anti-Tg antistoffen is hoger bij patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom dan bij personen in de algemene bevolking, namelijk 25% vs 10% (met of zonder gelijktijdige aanwezigheid van anti-TPO antistoffen). Bij aanwezigheid van anti-Tg antistoffen kan de juistheid van een Tg-concentratie meting niet worden gegarandeerd.

De immuunrespons op Tg is polyclonaal en de anti-Tg antistoffen zijn specifiek voor Tg en tonen een variabele affiniteit. ²⁷² Anti-Tg antistoffen binden Tg in vivo en in vitro. Afhankelijk van het type immunoassay en de specificiteit van de gebruikte antistoffen zal er meer of minder interferentie plaatsvinden bij de meting van Tg. Er is geen enkel immunoassay die bij alle anti-Tg antistoffen -positieve patiënten storingsvrij het Tg kan meten. ²⁷³ Er zijn nieuwe methoden ontwikkeld met een verminderde interferentie door anti-Tg antistoffen. Deze methoden maken gebruik van een aantal monoclonale antistoffen die op andere epitopen van het Tg-molecuul aangrijpen dan de anti-Tg antistoffen, waardoor zowel gebonden als ongebonden Tg zou worden gemeten. ^{274 275 276} Deze methoden, die het totaal Tg meten in anti-Tg antistoffen -positieve sera, blijken echter klinisch niet significant beter te zijn in de follow-up van patiënten met schildklier carcinoom dan de methoden met polyclonale antistoffen. Bovendien worden er nog steeds negatieve Tg-waarden gevonden bij patiënten met metastasen. ²⁷³ Hieruit volgt dat te allen tijde parallel aan een Tg-meting een anti-Tg antistoffen-meting zal moeten worden uitgevoerd. Bovendien, als anti-Tg antistoffen aanwezig zijn moet een Tg-resultaat als niet-valide worden beschouwd. De verschillende manieren van meten van Tg worden besproken in het addendum thyroglobuline.

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

Afhankelijk van de Tg-meetmethode, namelijk een competitieve (bijvoorbeeld een RIA) of een immunometrische (bijvoorbeeld een IRMA) methode, zal een Tg-meting in serum met anti-Tg antistoffen, vaak anders uitvallen. Wanneer Tg wordt bepaald in serum met positieve anti-Tg antistoffen met respectievelijk een competitieve methode en een immunometrische methode dan zal de uitslag van de Tg-RIA vaak foutief verhoogd zijn en die van de Tg-IRMA vaak niet detecteerbaar. Sommigen stellen dat een RIA klinisch meer valide Tg-resultaten produceert, ²⁷⁷ maar in een recente studie, waar zowel een Tg-RIA als een specifieke IRMA worden gebruikt, wordt juist het omgekeerde gevonden en worden er met de RIA meer fout negatieve Tg-uitslagen gevonden in patiënten met positieve anti-Tg antistoffen. ²⁷⁸ Het grote probleem met de immunometrische methoden blijft de negatieve interferentie van anti-Tg antistoffen op de Tg-uitslag waardoor aanwezigheid van schildklier carcinoom recidief of metastasen gemist kan worden. Van anti-Tg antistoffen-positieve sera moet dan ook geen resultaat worden gerapporteerd bij zeer lage of niet detecteerbare Tg-uitslagen. Een melding moet worden gemaakt van de aanwezigheid van anti-Tg antistoffen. Indien er een kwantitatieve anti-Tg antistof-meting wordt gedaan, moet dit resultaat worden meegegeven. ²⁷³ Er zijn gegevens die erop wijzen dat de aanwezigheid van anti-Tg antistoffen sterk geassocieerd is met tumoractiviteit, waarmee dit gegeven op zich van belang kan zijn in de overwegingen voor afbeeldend onderzoek. ^{279 280 281}

De klinische relevantie van Tg-antistoffen

De aanwezigheid van anti-Tg antistoffen maakt de serum-Tg bepaling tot een niet-betrouwbare maat in de follow-up van patiënten met een gedifferentieerd folliculair schildklier carcinoom. Dit betekent dat er een

uitgebreidere controle van patiënten met deze antistoffen moet plaatsvinden, met name met meer afbeeldend onderzoek, zoals 131I diagnostiek, echografie van de hals, enz. Of de aanwezigheid van anti-Tg antistoffen op zich gepaard gaat met een slechtere prognose is niet duidelijk. Sommige auteurs vinden een correlatie tussen de aanwezigheid van Tg-antistoffen en een hogere kans op een recidief. ^{279 284} Chung rapporteerde dat in 51 patiënten (23%) van zijn serie van 226 patiënten met Tg < 1,5 pmol/L anti-Tg antistoffen aanwezig waren. Van de 51 patiënten bleken 25 (49%) een recidief schildklier carcinoom te hebben. Bij de anti-Tg antistoffen-negatieve patiënten bleek slechts 3,4% opnieuw manifest schildklier carcinoom te hebben. ²⁷⁹ Anderen vinden geen invloed van anti-Tg antistoffen op de recidief kans. ^{285 286} Bij ongeveer 50% van de patiënten met anti-Tg antistoffen ten tijde van de diagnose zijn deze verdwenen 3 jaar na de initiële behandeling. Bij deze patiënten wordt geen recidief tumor aangetoond. ^{277 281} Men dient te bedenken dat dit studies met kleine aantallen patiënten betreft. Het persisteren van anti-Tg antistoffen, vooral in hoge titer, is geassocieerd met recidief ziekte. Deze wordt echter in minder dan de helft van de gevallen gevonden. ^{279 284 286}

De waarde van Tg mRNA in de follow-up

De thyreoglobuline (Tg) concentratie in bloed is een belangrijke marker in de follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom. Deze Tg-bepaling heeft echter enkele nadelen. Zo is deze bepaling vooral sensitief bij een hoge TSH-concentratie, welke moet worden bereikt door ofwel langere tijd onttrekken van schildklierhormoon substitutie ofwel door toediening van het dure recombinant humaan TSH (rhTSH). Daarnaast bestaat er nog een aantal technisch-analytische beperkingen die in het Addendum "Thyreoglobuline en anti-Tg antistoffen" zijn vermeld. De bepaling van Tg-mRNA in het perifere bloed zou bovenstaande nadelen niet hebben en dus als alternatieve tumormarker kunnen dienen. Met behulp van 'reverse transcriptase-polymerase chain reaction' (RT-PCR) en Tg-specifieke primers kan het weefsel-specifieke Tg-mRNA in bloed worden geamplificeerd en met 'real-time' RT-PCR kwantitatief worden bepaald.

Het gebruik van deze techniek voor de detectie van circulerend Tg-mRNA als tumormarker werd voor het eerst toegepast in 1996 door Ditzko et al. ⁽²⁸⁷⁾ Aangezien er diverse protocollen werden gebruikt voor de eindpunts PCR, met verschil in aantal cycli, was er ook een verschil in sensitiviteit, uitgedrukt in het aantal schildklier cellen die per ml bloed konden worden gevonden. ^{288 289} Echter, door de verhoging van de sensitiviteit bleek soms iedereen Tg-mRNA positief te zijn. ^{290 291 292 293} Transcriptie van Tg-mRNA uit leukocyten, ofwel 'illegitimate' (ectopische) transcriptie bleek hiervoor verantwoordelijk. ²⁸⁹ Bovendien toonden Wingo et al. met een 'cell sorting' methode aan dat er circulerende schildklier cellen zijn in gezonde personen. ²⁹⁴ Diverse studies verschenen met wisselende resultaten. Sommige groepen vonden een positieve correlatie van de Tg-mRNA resultaten met het tumor stadium ^{295 296 297 298} anderen vonden geen correlatie. ^{288 292} Tg-mRNA zou selectiever voor papillaire tumoren dan voor folliculaire tumoren zijn. ²⁹⁵ De oorzaak van de grote variabiliteit in de resultaten van de verschillende studies was onduidelijk, maar kon gedeeltelijk worden toegewezen aan splice-varianten van Tg-mRNA die door sommige PCR 'assays' wel en door andere niet worden gedetecteerd. ²⁹⁹

De problemen van de lage analytische sensitiviteit en de kwantificering werden ondervangen door het gebruik van de kwantitatieve RT-PCR ('real-time quantitative' RT-PCR). Door Tg-mRNA in gezonde controle-personen te bepalen kan een afkappunt voor Tg-mRNA worden verkregen. ²⁹¹ Dit resulteerde echter in veel fout-negatieve uitslagen, ofwel een lage sensitiviteit. ²⁹⁹ Er was veel overlap in Tg-mRNA tussen de groepen met benigne en maligne ziekten, met of zonder metastaseringen. Eszlinger vond geen verschillen tussen groepen patiënten met goed- of kwaadaardige schildklier aandoeningen en gezonde personen. ³⁰⁰

Een probleem met de kwantitatieve PCR blijkt de normalisatie van de resultaten te zijn, waarvoor zogenaamde 'housekeeping' gen mRNA's worden gebruikt als GAPDH-mRNA en β -actin-mRNA. Gebleken is echter dat de expressie hiervan zeer variabel is en dat er veel pseudogenen voorkomen ten gevolge van contaminatie met DNA in de RNA preparaten. Ook met de kwantitatieve PCR bleek er geen eenduidig antwoord te geven over het nut van het aantonen van circulerend Tg-mRNA voor de vroege detectie van metastaseringen van het gedifferentieerd schildklier carcinoom.

Voor de verschillen in resultaten kunnen een aantal zaken worden aangedragen:

- gebruik van PCR primers die al of niet 'splice'-varianten van Tg-mRNA kunnen aantonen.
- het niet gebruiken van DNase I ter voorkoming van amplificatie van pseudogenen,
- normalisatie van de meetmethode,
- klinische afkappunten,
- variatie ten gevolge van RNA instabiliteit,
- interpretatie van de resultaten.

In een recente studie van Elisei et al wordt rekening gehouden met deze zaken.³⁰¹ Ondanks deze voorzorgen blijkt de Tg-mRNA methode slechts een sensitiviteit te hebben van 82% bij een specificiteit van 24% en blijkt de voorspellende waarde ervan teleurstellend te zijn in een vier jaar durende follow-up.

Conclusies:

Thyreoglobuline in de follow-up als maat voor verder beleid

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

Niveau 3: C Callieux²⁵¹ Baudin²⁶⁶ Ozata²⁶⁷ Pacini²⁶⁸ Ruter²⁶⁹

Kwaliteitseisen van de thyreoglobuline-bepaling

Alle Tg-bepalingsmethoden lijken in meer of mindere mate gestoord te worden door de aanwezigheid van anti-Tg antistoffen.

Niveau 4: D Mariotti²⁷³ Demers²⁸²

De klinische relevantie van Tg-antistoffen

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

Niveau 2: B Spencer²⁷⁷ Chung²⁷⁹ Gorges²⁸⁵ Hjiyiannakis²⁸⁶ Rubello²⁸¹

De waarde van Tg mRNA in de follow-up

De bepaling van Tg-mRNA geeft bij patiënten met schildklier carcinoom 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.

Beeldvormende technieken

Aanbevelingen:

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

Echografie van de hals is standaard diagnosticum naast de TSH gestimuleerd Tg-bepaling een half jaar na chirurgie en ablatieve ¹³¹I therapie in laag-risico patiënten. Bij patiënten met een hoog risico of met verdenking op schildklierkarcinoom recidief danwel metastasen dient eveneens echografie van de hals te worden verricht. Bij echografisch verdachte lymfklieren (lage Solbiati index, irregulaire echo-structuur, calcificaties, irregulaire vascularisatie of verlies van hilaire structuur) dient echogelegeide cytologische diagnostiek plaats te vinden.

In de verdere follow up is echografie van de hals met Tg-on meting een gevoelige diagnostische combinatie voor laag-risico patiënten.

Thoraxfoto

De werkgroep adviseert om geen routine X-thorax te maken bij follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildklierkarcinoom.

Nucleaire beeldvorming

Scintigrafie met sestamibi/tetrofosmin, thallium of octreotide en FDG-PET hebben geen plaats in de routine follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildklierkarcinoom. Deze tracers kunnen wel nuttig worden ingezet bij patiënten bij wie, op basis van een verhoogde thyreoglobuline-concentratie in het bloed, recidief of metastasen van het schildklierkarcinoom vermoed worden, maar bij wie een totale lichaamsscintigrafie met ¹³¹I (liefst in een therapeutische dosering) geen localisatie van het tumorweefsel oplevert.

Skeletscintigrafie heeft geen plaats in de routine follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildklierkarcinoom.

De werkgroep is van mening dat octreotidescintigrafie slechts in aanmerking komt bij de follow-up van patiënten met schildklierkarcinoom wanneer experimentele behandeling met (gelabeld) octreotide wordt overwogen bij falen van conventionele therapieën.

De waarde van CT en MRI in de follow-up

Als nucleaire beeldvorming twijfel laat over aanwezigheid, locatie of hoeveelheid tumorweefsel kan gericht gebruik worden gemaakt van CT of MRI. Keuze voor CT of MRI zal afhangen van lokale expertise en beschikbaarheid.

Literatuurbespreking:

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

Wetenschappelijke onderbouwing

De waarde van echografie van de hals is alleen bekeken in retrospectieve studies. Een gouden standaard

waarmee vergeleken kan worden ontbreekt. Echografie heeft vooral toegevoegde waarde in laag-risico patiënten in follow-up na chirurgie en ablatieve ^{131}I therapie. Een verdenking op een recidief of metastase dient bevestigd te worden met cytologie (FNAC).

Pacini et al. onderzochten in 340 patiënten (314 papillair- en 26 folliculair carcinoom) wat echografie toevoegde aan Tg-meting na rTSH in de follow-up na chirurgie en ablatieve ^{131}I therapie. De gouden standaard was de combinatie van alle diagnostiek tesamen (rTSH-Tg, WBS, echo, CT-scan, enz.) Echografie met FNAC verhoogde de sensitiviteit van 85 naar 96% en de negatief voorspellende waarde van 98 naar 99,5 %. ²⁶¹ Frasoldati vond in de follow-up van 494 patiënten (423 papillair- en 71 folliculair carcinoom) gemiddeld 44 maanden na chirurgie en ablatie therapie bij 51 (10,3%) een hals recidief of metastase. Een Tg zonder T4-substitutie boven 2 ng/ml (1.3 pmol/L) had een sensitiviteit van 57%, ^{131}I WBS 45% en echografie met FNAC 94%. ⁽³⁰²⁾ Anderen vonden een veel lagere sensitiviteit (65, 66%). ^{303 304} Echografie kan occulte metastasen vinden die niet gevonden worden met Tg-bepaling en zowel diagnostische als posttherapeutische ^{131}I -scan. ^{126 305} In een studie met 112 hals laesies bij patiënten met schildklier carcinoom, waarvan 70% bewezen maligne, werden echografische kenmerken opgesteld die kunnen helpen in de differentiatie tussen maligne en benigne. ³⁰⁶ Een Solbiati index (grootste lengte gedeeld door grootste diameter) < 2 werd bij 83% van de maligne lymfklieren gevonden. Irregulaire echo-structuur, calcificaties, irregulaire vascularisatie, verlies van hilaire structuur zijn kenmerken verdacht voor maligniteit en een reden voor cytologische diagnostiek. ^{302 306}

Thoraxfoto Wetenschappelijke onderbouwing

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

Nucleaire beeldvorming

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn vele studies verschenen met betrekking tot de sensitiviteit en specificiteit van thallium, sestamibi (of tetrofosmin), octreotide en FDG-PET voor de detectie van recidieven in de hals of afstandsmetastasen van gedifferentieerd schildklier carcinoom. De opzet van de meeste studies is echter niet optimaal, zoals te kleine of geselecteerde patiëntenpopulaties, gebrek aan of niet consequent en blind inzetten van een gouden standaard.

Routine gebruik van bovenstaande nucleaire beeldvorming in de follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom is niet voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Echter deze technieken kunnen bij patiënten, bij wie op basis van een verhoogde thyreoglobuline-concentratie recidief of metastasen van een gedifferentieerd schildklier carcinoom vermoed wordt, maar bij wie een totale lichaamsscintigrafie met ^{131}I (lieft in een therapeutische dosering) geen localisatie hiervan oplevert, een waardevolle bijdrage leveren in tumorlocalisatie. ^{309 310} Voor zover beoordeelbaar, is de nauwkeurigheid van sestamibi, tetrofosmin en thallium vergelijkbaar. ^{310 312 313 314} Voordelen van Tc-99m tracers, sestamibi en tetrofosmin, ten opzichte van thallium zijn een betere beeldkwaliteit door de hogere energie van Tc-99m dan van thallium en de mogelijkheid om veel hogere doseringen toe te dienen. Bij patiënten met een Hürthlecel-carcinoom is sestamibi ook een goede keus vanwege de stapeling van sestamibi in mitochondriën die in relatief grote dichtheid in Hürthlecel-carcinomen aanwezig zijn. ³¹² De sensitiviteit van octreotide-scintigrafie lijkt lager te zijn dan die van de andere genoemde tracers. ^{315 316 317 318} Indien experimentele therapie met gelabeld octreotide wordt overwogen is een voorafgaande octreotidescintigrafie nodig. In andere gevallen lijken de eerder genoemde tracers de voorkeur te verdienen.

Over de relatieve nauwkeurigheid van sestamibi/tetrofosmin/thallium in vergelijking met FDG-PET bestaat onvoldoende literatuur. ³¹⁹ De sensitiviteit van FDG-PET is mogelijk groter met name bij afstandsmetastasen. FDG-PET wordt bij voorkeur bij een gestimuleerd TSH verricht, omdat de sensitiviteit in dat geval hoger is. ^{320 321 321 323}

Vanwege het overwegend osteolytische karakter van skeletmetastasen van schildklier carcinoom is de sensitiviteit van de skeletscintigrafie onvoldoende om deze in de routine follow-up van deze patiënten op te nemen. ³²⁴

De waarde van CT en MRI in de follow-up

Wetenschappelijke onderbouwing

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

Detectie

Bij grote klinische verdenking op metastasen of recidief (hoog riscogroep, hoog thyreoglobuline gehalte) en negatieve nucleaire scan, kan CT of MRI van het abdomen, of CT van de thorax worden verricht. Als de hals echografisch niet goed is te onderzoeken, kan dit zowel met CT als MRI gebeuren, waarmee de retrosternale regio ook beter is te beoordelen dan bij echografie.

Lokalisatie

Bij positieve bevindingen bij functionele imaging, kan aanvullende CT of MRI worden gebruikt om de lokalisatie en uitgebreidheid van de tumor in beeld te brengen als dit voor het bepalen van het beleid nodig is. Als chirurgie wordt overwogen, zal dit altijd het geval zijn. Yamamoto vond een groot voordeel van de anatomische informatie van CT als aanvulling op de positieve ¹³¹I scan bevindingen. (325) Ruf onderzocht de waarde van aanvullende CT bij 41 laesies bij nucleair onderzoek die niet goed te interpreteren waren in 25 patiënten waarbij bleek dat 38% van de laesies door de aanvullende CT anders werden geïnterpreteerd. ³²⁶ Dit leidde bij 25% van de patiënten tot een relevante beleidsverandering.

Monitoring respons

Het monitoren van respons is vooral relevant bij laesies die geen radionucliden opnemen.

Conclusies:

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

Echografie van de hals is een waardevolle aanvulling in de follow-up van het schildklier carcinoom. De combinatie met thyreoglobuline bepaling onder TSH stimulatie kan worden gebruikt als controle na behandeling met chirurgie en ablatieve ¹³¹I therapie in plaats van diagnostische ¹³¹I-WBS in laag-risico patiënten. Verdachte lymfklieren bij echografie zijn lymfklieren met een lage Solbiati index, irregulaire echo-structuur, calcificaties, irregulaire vascularisatie of verlies van hilaire structuur.

In de verdere follow up is echografie van de hals met Tg-on meting een gevoelige diagnostische combinatie voor de follow-up van low risk patiënten.

Niveau 3: C Frasoldati³⁰² Franceschi³⁰⁵ Gorges³⁰⁶ Pacini²⁶¹

Thoraxfoto

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

Niveau 3: C Schlumberger³⁰⁷ Ilgan³⁰⁸

Nucleaire beeldvorming

Routine gebruik van scintigrafie met sestamibi/tetrofosmin, thallium of octreotide en FDG-PET in de follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom is onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd.

Niveau 2: B Hooft³⁰⁹ Nemec³¹⁰

De sensitiviteit van de skeletscintigrafie bij schildklier carcinoom lijkt beperkt.

Niveau 3: B De Groot³²⁴

Octreotidescintigrafie komt slechts in aanmerking wanneer experimentele behandeling met (gelabeld) octreotide wordt overwogen bij falen van conventionele therapieën.

Niveau 4: D Baudin³¹⁵ Garin³¹⁶ Sarlis³¹⁷ Valli³¹⁸

De waarde van CT en MRI in de follow-up

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

Niveau 3: C Yamanoto³²⁵ Ruf³²⁶

Overwegingen:

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

Echografie van de hals is een veel gevoeliger methode voor het vinden van een halskliermetastase of een lokaal recidief dan de palpatie van de hals die nog steeds standaard is in de controle van patiënten. Men kan derhalve verwachten dat met behulp van de echografie dergelijke metastasen en locale recidieven eerder worden gevonden dan bij de huidige controle middels palpatie. Hoewel er voor het schildklier carcinoom in de literatuur geen gegevens bekend zijn omtrent de afmeting van lymfklieren als criterium voor metastasen, moet, gezien het grote aantal kleine reactieve lymfklieren in de hals, de grootte als criterium worden meegenomen. Naar analogie van halskliermetastasen bij hoofd-hals plaveiselcelcarcinomen, zijn lymfklieren met een minimale diameter groter dan 7-8 mm als suspect te beschouwen. In level IV, V en VI zijn de reactieve klieren vaak kleiner en moeten ook klieren met een minimale diameter van 5-6 mm als suspect worden beschouwd. De enige methode om meer zekerheid te krijgen omtrent de aard van afgebeelde lymfklieren is de echogeleide aspiratie cytologie (FNAC). Hoewel er geen vergelijkende studies voorhanden zijn die de overleving vergelijken met de gebruikte follow-up modaliteit/techniek, is wel aangetoond in een retrospectieve studie van Coburn et al dat patiënten met recidieven ontdekt middels scintigrafie een betere overleving hebben in vergelijking met patiënten met een klinisch manifest recidief.²⁶⁵ Het is echter verder niet goed bekend of het vroegtijdig ontdekken en behandelen van locoregionale recidieven gunstig is voor de prognose.

Lokaal recidief behandeling

Literatuurbespreking:

Ondanks de goede prognose van het gedifferentieerd schildkliercarcinoom zal ongeveer 15-35% een locoregionaal recidief of afstandsmetastasen ontwikkelen.^{327 328} De kans op recidieven is afhankelijk van meerdere factoren en meerdere auteurs hebben getracht deze risicofactoren te groeperen en de behandeling op deze risicogroepindeling af te stemmen.³²⁹ Mannelijk geslacht, hoger tumorstadium, multifocaliteit, tumor ingroei in omliggende structuren, lymfkliermetastasen en kapsel doorbraak verhogen de kans op een locoregionaal recidief.^{330 331 332 333 334 335 336 337} Circa 50% van de recidieven worden ontdekt in de eerste 2 jaar na initiële behandeling doch zelfs na meer dan 10 jaar kan het eerste recidief optreden.^{332 338} Het onvoldoende (kunnen) behandelen van halsrecidieven veroorzaakt eenderde van de mortaliteit van het schildkliercarcinoom.³³⁹ De belangrijkste oorzaak van overlijden zijn afstandsmetastasen.³³¹ Patiënten met alleen een recidief in de lymfklieren overlijden zelden aan de ziekte, maar het optreden van een lokaal recidief geeft een grotere kans op mortaliteit met in de literatuur opgegeven percentages tussen 17 en 64%.^{329 340 341 342} Ook bij patiënten bij wie de primaire tumor macroscopisch niet volledig kan worden verwijderd ligt de kans op overlijden ten gevolge van de ziekte relatief hoog.^{329 333 343} Er kan onderscheid gemaakt worden tussen macroscopische ziekte die met beeldend onderzoek gevisualiseerd kan worden en microscopische ziekte die ontdekt wordt door aantoonbaar thyreoglobuline zonder dat dit in beeld kan worden gebracht. Het is belangrijk om macroscopische recidieven en metastasen zo vroeg mogelijk te ontdekken omdat dit belangrijk is voor de behandeling en mogelijk invloed heeft op de prognose.^{332 338} Onder macroscopisch aantoonbaar locoregionaal recidief of persisterende ziekte wordt de aanwezigheid van schildkliercarcinoomweefsel in het schildklierbed of in de hals of mediastinum verstaan, al dan niet na een periode van remissie. Met afstandsmetastasen worden alle metastasen buiten bovengenoemd gebied bedoeld. In dit hoofdstuk wordt zowel ingegaan op de behandeling van het locoregionale recidief als van de behandeling van afstandsmetastasen.

Lokoregionale behandeling

Aanbevelingen:

Lymfkliermetastasen > 1 cm van een schildkliercarcinoom dienen bij voorkeur chirurgisch verwijderd te worden. Bij een klinisch occult locoregionaal tumorrecidief in de hals kleiner dan 1 cm dat radioactief jodium opneemt kan het effect van ¹³¹I behandeling worden afgewacht.

Bij locale recidieven van een schildkliercarcinoom dient een zo volledig mogelijke resectie te worden verricht. De radicaliteit van de ingreep dient afgewogen te worden tegen de morbiditeit die met die radicaliteit gepaard gaat. Hierbij dient uiteraard de aard en localisatie van de tumor, de conditie van de patiënt en de levensverwachting te worden meegewogen.

Locoregionale recidieven van een schildkliercarcinoom dienen in een centrum voor schildklierchirurgie te worden behandeld in een multidisciplinair team.

De werkgroep is van mening dat bij schildkliercarcinoom radiotherapie valt te overwegen bij extranodale groei en tumor positieve resectieranden waarbij er geen of beperkte radioactief jodium opname is.

Literatuurbespreking:

Therapie, locoregionaal Aard locoregionaal recidief

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

- Lokaal recidief

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

- Regionaal recidief (level VI)

Het recidief is gelegen in het centrale halskliercompartiment (level VI). Dit is een regionaal recidief vlakbij het schildklierbed, gelegen in de oesofagotracheale groeve en in het bovenste deel van het voorste mediastinum. Hier liggen de lymfklieren waarin frequent de eerste metastasen optreden. Wanneer deze lymfklieren niet (allemaal) bij de primaire thyreoïdectomie zijn verwijderd kunnen deze zichtbaar worden op een ¹³¹I-postablatiescan. Wanneer deze klieren teveel tumorweefsel bevatten, of de tumor intrinsiek minder gevoelig is voor ¹³¹I, worden ze soms niet volledig vernietigd door de ¹³¹I behandeling. Het onderscheid met een lokaal recidief is vaak moeilijk omdat beide recidieven zijn gelegen in het centrale halscompartiment.

- Regionaal recidief (lateraal level II-V)

De derde plaats waar een regionaal tumorrecidief kan optreden in de hals is het laterale halscompartiment (levels II-V). Na de klieren centraal in de hals is dit het volgende lymfklierstation waar metastasen van het schildklier carcinoom worden aangetroffen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Behandelingsmogelijkheden

Er zijn geen gerandomiseerde studies betreffende de behandeling van tumorrecidief van het schildklier carcinoom. Dit komt enerzijds door het zeldzame voorkomen van het schildklier carcinoom maar ook door de variatie in lokalisatie en wisselende tijdsintervallen waarin recidieven optreden.

Aanbevelingen omtrent de behandeling van locoregionale recidieven zijn gebaseerd op retrospectieve series [332](#) [335](#) [338](#) [339](#) [340](#) [341](#) [342](#) [344](#) [345](#) [346](#) [347](#) [348](#) [348](#) [349](#) [351](#) Er wordt onderscheid gemaakt in klinisch occulte recidieven die alleen zichtbaar zijn op een radioactief jodiumscan of middels echo zijn aangetoond en de klinisch opgemerkte recidieven.

De reguliere behandelingsmogelijkheden bestaan uit 1) chirurgie, 2) ¹³¹I therapie 3) uitwendige radiotherapie of een combinatie van deze modaliteiten.

Chirurgie

Lokaal recidief en regionaal recidief level VI

Na een totale thyreoïdectomie en zeker wanneer een centrale halsklierdissectie is verricht zal chirurgische excisie van een lokaal recidief of een lymfklier recidief in level VI technisch moeilijk zijn. Een heroperatie in dit gebied betekent opereren in littekenweefsel waarin veelal de n. recurrens en de bijschildklieren zijn gelegen. Er is een hoger risico op permanente hypoparathyroidie en paralyse van de n. laryngeus recurrens. In de literatuur wordt een risico tussen de 0% en 5% op recurrens paralyse en een risico tussen 0% en 20% op hypoparathyroidie gerapporteerd. [352](#) [353](#) Wanneer het recidief beperkt is en ¹³¹I opneemt, verdient een behandeling daarmee in eerste instantie de voorkeur. [338](#) [347](#) Indien ¹³¹I onvoldoende effect heeft of wanneer het een groot recidief betreft moet de afweging worden gemaakt tussen complexe chirurgie, met veelal resectie van (een deel van) de trachea en/of larynx en een grote kans op beschadiging van de n. recurrens en bijschildklieren en de mogelijkheden van uitwendige radiotherapie. [328](#)

Regionaal recidief (Lateraal level II-V)

Indien laterale halskliermetastasen optreden in een niet eerder geopereerd deel van de hals, kan met een selectieve halsklierdissectie of een gemodificeerd radicale halsklierdissectie (levels II-V) een goede resectie worden bereikt. (zie hoofdstuk 4.2 behandeling van lymfkliermetastasen). De morbiditeit is gering wanneer vena jugularis interna, musculus sternocleidomastoideus, n. accessorius, phrenicus en vagus worden gespaard. [344](#) Bij een goede gevoeligheid van de tumor voor ¹³¹I kan men qua radicaliteit van de resectie terughoudend zijn met het opofferen van hier boven genoemde structuren. [333](#) [336](#) [337](#) [343](#) [354](#) Ook na een selectieve halsklierdissectie of een 'berrie-picking' operatie, is een completerende of gemodificeerde radicale halsklierdissectie meestal nog goed mogelijk, zij het dat de kans op ingroei in zenuwen en bloedvaten en dus ook de kans dat deze structuren moeten worden opgeofferd is toegenomen. Externe radiotherapie kan worden overwogen bij dergelijke recidieven, maar in de literatuur zijn geen goede gegevens bekend omtrent de effectiviteit hiervan.

Radioactief Jodium therapie

Wanneer pathologische lymfklieren niet chirurgisch te verwijderen zijn, wordt ¹³¹I overwogen. Pacini meldde een genezingspercentage van ruim 75% bij patiënten met lymfkliermetastasen die met ¹³¹I werden behandeld. [355](#)

De klinisch manifeste recidieven die niet op een ¹³¹I scan worden gevisualiseerd, hebben een ongunstiger prognose. [337](#) Deze recidieven worden operatief behandeld. Postoperatief kan aanvullende externe radiotherapie gegeven worden (zie hieronder) Indien recidieven wel ¹³¹I opnemen, is nabehandeling met ¹³¹I aangewezen. ¹³¹I is effectiever bij een kleiner tumor volume. [356](#) Er is geen vergelijkend onderzoek

bekend van de verschillende modaliteiten. Wel zijn er aanwijzingen dat de gecombineerde behandeling van locoregionale recidieven vaak zeer effectief is.^{332 333 338}

De klinisch occulte recidieven hebben vaak een gunstiger prognose en zijn veelal goed behandelbaar met alleen ¹³¹I therapie^{337 357 358}. Het is niet duidelijk tot welke grootte een halskliermetastasen met uitsluitend ¹³¹I behandeld kunnen worden.

Radiotherapie

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

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat chirurgische behandeling van een lokaal recidief en recidief in level VI gepaard gaat met een 0-20% risico op permanente hypoparathyroidie en/of recurrens uitval. **Niveau 3:** C Coburn³³⁸ Kim³⁴⁵ Kouvaraki³⁴⁶ Leboulleux³⁴⁷

Er zijn aanwijzingen dat een selectieve halsklierdissectie of een gemodificeerd radicale halsklierdissectie de voorkeur heeft boven 'lymph node picking' bij recidief lymfkliermetastasen van gedifferentieerd schildklier carcinoom in niet eerder geopereerd gebied. Bij een recidief na gemodificeerde halsklierdissectie is een ruime lokale excisie soms nog mogelijk.

Niveau 3: C Musacchio³⁴¹ Kouvaraki³⁴⁶

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

Niveau 3: C Coburn³³⁸ Grebe³⁵⁶

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

Niveau 3: C Pacini³⁵⁵

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

Niveau 3: C Simpson³⁶²

D Farahati³⁶¹

Overwegingen:

Locale recidieven in reeds geopereerd gebied kennen een hoog risico van morbiditeit bij re-operatie. Uitwendige radiotherapie is van beperkte waarde. De afweging welke vorm van therapie het beste is voor de individuele patient kan het beste worden gemaakt door een team van behandelaars die veel ervaring hebben in de behandeling van patienten met locoregionale recidieven van schildklier carcinoom, zeker wanneer ook gedacht wordt aan uitgebreide chirurgie, zoals laryngectomie, faryngectomie/ en/of proximale oesofagus resectie.

Daar waar voor de primaire behandeling de voorkeur van de werkgroep uitgaat naar postoperatieve radiotherapie bij alleen macroscopische irradicaliteit, valt dit bij een recidief ook bij microscopische irradicale resectie te overwegen.

Recidieven worden bij voorkeur in [level 1](#) ziekenhuizen behandeld.

Behandeling bij afstandsmetastasen

Aanbevelingen:

Chirurgische behandeling van een schildkliercarcinoommetastase heeft een plaats bij solitaire of enkele afstandsmetastasen en dient te worden gevolgd door ^{131}I of uitwendige radiotherapie.

Indien bij schildkliercarcinoom chirurgische interventie niet mogelijk of wenselijk is dienen jodium opnemende metastasen behandeld te worden met ^{131}I .

De behandeling met ^{131}I kan worden gecontinueerd tot er geen ^{131}I opname meer is op het post-therapeutisch scintigram.

De werkgroep is van mening dat externe radiotherapie voor metastasen van het papillair en folliculair schildkliercarcinoom kan worden gegeven wanneer deze geen ^{131}I meer opnemen of onvoldoende regressie op ^{131}I tonen.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

De kans op afstandsmetastasen bij het schildkliercarcinoom varieert in de literatuur van 9% tot 35%.

[327](#) [328](#) [333](#) [335](#) [338](#) De grote spreiding is te verklaren door de relatieve zeldzaamheid van het schildkliercarcinoom, het veelal laat optreden van afstandsmetastasen en de verwijzing van patiënten naar gespecialiseerde centra in geval van een gecompliceerd ziektebeloop. Hierdoor ontstaat er een selectiebias in de patiëntenpopulatie waarover gepubliceerd wordt. Wanneer afstandsmetastasen worden ontdekt zijn ze vaak multipel. In circa de helft van de gevallen worden afstandsmetastasen synchroon met het ontdekken van het schildkliercarcinoom gevonden. [335](#) Metastasen bevinden zich bij ongeveer de helft van de patiënten in de longen, bij 20-30% in de botten, bij 10% elders en bij 15% zijn meerdere organen aangedaan. [363](#) Botmetastasen treden 4 maal vaker op bij folliculair dan bij papillair schildkliercarcinoom. Daarentegen worden longmetastasen vaker gevonden bij papillair schildkliercarcinoom dan bij folliculair carcinoom, respectievelijk 72% en 40%. [333](#) Sporadisch (1-2%) worden solitaire metastasen op afstand ontdekt. [335](#) Doordat afstandsmetastasen echter vrijwel altijd multipel zijn is chirurgische resectie zelden geïndiceerd. [336](#)

Algeheel beleid

Wanneer er slechts een of enkele afstandsmetastasen zijn wordt gestreefd naar volledige verwijdering van de metastase(n). Hiermee worden sommige patiënten gecureerd of kan een langdurige remissie worden bereikt. Kleine metastasen zijn soms te cureren met ^{131}I . Wanneer de metastasen onvoldoende reageren op deze behandeling of te groot zijn, verdient chirurgische resectie de voorkeur wanneer dat mogelijk is. Eventueel is zelfs debulking zinvol gevolgd door behandeling met ^{131}I en/of uitwendige radiotherapie. Ook kan chirurgie al of niet in combinatie met ^{131}I en uitwendige radiotherapie zinvol zijn ter palliatie.

[335](#) [364](#) [365](#) [366](#) [367](#)

Het gedifferentieerd schildkliercarcinoom neemt in het algemeen goed ^{131}I op. Dit geldt ook voor de metastasen. In termen van overleving kan het nut van ^{131}I niet aangetoond worden door prospectieve gecontroleerde studies. Schlumberger heeft retrospectief de grootste series beschreven (n=283) en (n=394). [365](#) [367](#) Hieruit bleek dat het vermogen tot ^{131}I opname een belangrijke prognostische factor is. De 10-jaarsoverleving bij patiënten met jodiumopnemende metastasen bedroeg 54%, terwijl deze slechts 9% was bij patiënten die geen ^{131}I opnamen (p=0.0001). Tevens bleek dat ^{131}I bij botmetastasen minder resultaat had dan bij longmetastasen (10-jaarsoverleving 27% versus 57%, p=0.0001). [333](#) Bij de behandeling van botmetastasen kunnen alternatieve behandelingen bijvoorbeeld in de vorm van embolisatie overwogen worden. Zetting beschreef een betere overleving bij patiënten met alleen botmetastasen die chirurgisch radicaal werden verwijderd (n=41). [369](#) Bernier bevestigde dit in een grotere groep patiënten (n=109). [370](#) De 5-, 10-, 20-jaarsoverleving in deze groep met botmetastasen was respectievelijk 41%, 15% en 7%. In een vroege fase en als er nog weinig botmetastasen zijn die niet voor chirurgie toegankelijk zijn, kan ^{131}I tot curatie leiden met name bij jonge patienten. [368](#)

De prognose van patiënten met metastasen wordt derhalve in belangrijke mate bepaald door dit vermogen om ^{131}I op te nemen. Verder is het belangrijk om zo vroeg mogelijk te behandelen met ^{131}I in de fase waarin de metastasen nog klein zijn. Radiobiologisch is in dit geval ^{131}I het meest effectief. [355](#) [365](#) [371](#)

Behoudens ¹³¹I zijn er geen andere goede systemische alternatieven voor de behandeling van gemetastaseerde ziekte. Omdat behandeling met ¹³¹I een relatief veilige vorm van therapie is zal dit vaak na chirurgie de behandeling van keus te zijn. De toe te dienen dosis is in het algemeen 5550 tot 7400 MBq per behandeling (150 tot 200 mCi). De behandelingen worden voortgezet totdat er remissie is verkregen of totdat er geen jodium opname meer is in de tumor. [372](#)

Bij persisterende ¹³¹I opname in de tumor is behandeling met ¹³¹I zinvol omdat vaak langdurige palliatie kan worden verkregen. Bij sterke progressie onder ¹³¹I behandeling moet van verder ¹³¹I worden afgezien. Hoewel ¹³¹I een relatief veilige vorm van therapie is wordt er wel een klein verhoogd risico op tweede primaire tumoren beschreven (14,4 solide tumoren en 0,8 gevallen van leukemie per GBq ¹³¹I en per 105 patiënten jaren van follow-up). [373](#) De noodzaak van de behandeling wordt afgewogen tegen deze risico's.

De literatuur gegevens betreffen met name die patiënten waarbij voor een beperkt aantal metastasen chirurgische excisie plaatsvindt, dan wel ¹³¹I wordt gegeven. Het betreft alle retrospectieve studies met kwalitatief matige analyses. Hierbij wordt gesteld dat bij enkele laesies, met name botlaesies, chirurgie tot een betere overleving zou leiden. [332](#) [339](#) De vraag is echter of dit voordeel een direct therapeutisch effect betreft van metastasectomie of eenvoudigweg gebaseerd is op patiëntselectie. In een retrospectieve studie is een multi-variate analyse verricht. [374](#) Bij 242 patiënten met metastasen van een gedifferentieerd schildklier carcinoom bleek de mediane overleving 4 jaar. Metastasen werden gezien in de long bij 43%, in het skelet bij 23% en bij 19% van de patiënten in meer dan één lokalisatie. De overleving was significant slechter voor patiënten ouder dan 45 jaar, wanneer de metastasen buiten de longen of het bot aantoonbaar waren, en wanneer de metastasen geen ¹³¹I opnamen. In deze studie werd echter niets gezegd over externe radiotherapie of chirurgie. [374](#)

Pulmonale metastasen

De literatuur hierover is zeer schaars. Bij een beperkt aantal intrathoracaal gelegen metastasen kan resectie al of niet gevolgd door ¹³¹I en/of uitwendige radiotherapie tot curatie leiden. In een studie van 16 patiënten met resectabele metastasen werd zo een 5-jaarsoverleving van 33% door Protopapas en anderen beschreven. [375](#)

De behandeling van longmetastasen is het meest effectief bij zogenaamde micronodulaire metastasen, d.w.z. longmetastasen die dusdanig klein zijn dat ze nog niet op een gewone thoraxfoto zichtbaar zijn. Deze longmetastasen zijn dan zichtbaar op een ¹³¹I scintigram. Bij macronodulaire metastasen wordt de prognose minder goed. [332](#) In de serie van Schlumberger blijkt de 10-jaarsoverleving bij micronodulaire metastasen zelfs 95% te bedragen. [376](#)

Een body retentie van ten hoogste 80 mCi na 48 uur bij de ¹³¹I behandeling van diffuse longmetastasen, reduceert de kans op longontsteking en fibrose. [377](#)

Ook bij kinderen is behandeling met ¹³¹I effectief en wordt met name bij longmetastasen overwogen. [378](#) Het tijdsinterval van therapie is meestal 4 tot 6 maanden.

Ossale metastasen

In driekwart van de gevallen zijn ossale metastasen ten tijde van de ontdekking multipel. De voornaamste lokalisaties zijn de wervelkolom en het bekken, minder vaak de schedel, ribben en sternum. De meeste botmetastasen worden aangetroffen op röntgenfoto's van het skelet, die vanwege heftige pijnklachten, veroorzaakt door compressie van pathologische fracturen, worden gemaakt. [366](#)

Wanneer mogelijk zullen botmetastasen worden behandeld met ¹³¹I, maar volledige remissie treedt slechts op in circa 7% van alle, en bij 17% van de ¹³¹I opnemende botmetastasen. [379](#) Vaker zal worden gekozen voor een combinatie van zowel ¹³¹I, operatie en uitwendige radiotherapie, zowel bij palliatie als in opzet curatie. Het behandelen van een beperkt aantal botmetastasen door middel van chirurgie alleen of zo nodig samen met ¹³¹I en/of uitwendige radiotherapie verbetert de prognose. [369](#) [370](#) [380](#) [381](#) In sporadische gevallen wordt zelfs curatie bereikt.

Bij de behandeling van ossale metastasen heeft embolisatie van voedende arteriën een waardevol aanvullend effect. Deze behandeling geeft een significante daling van de thyreoglobulinewaarden. Tevens kunnen ernstige bloedingen tijdens operatief ingrijpen van deze vaak vaatrijke metastasen met behulp van preoperatieve embolisatie worden voorkomen. [382](#) [383](#) Afhankelijk van het risico op een dreigende fractuur, compressie van elementaire structuren of heftige pijnklachten zal met operatie ter stabilisatie worden begonnen. Vanwege de te verwachten betere respons op ¹³¹I en uitwendige radiotherapie kan operatieve debulking ook zinvol zijn. [366](#)

In een studie van Bernier (5-jaarsoverleving van 41%) werd een betere overleving gezien voor patiënten jonger dan 45 jaar waarbij een complete resectie van de botmetastase had plaatsgevonden. ³⁷⁰ Hiernaast was de overleving afhankelijk van het al dan niet beperkt zijn van de metastase van het bot en de totaaldosis ¹³¹I. Ook in deze studie wordt niet verder ingegaan op de rol van uitwendige radiotherapie. In reviews wordt over het algemeen de indicatie uitwendige radiotherapie gesteld voor metastasen die onvoldoende reageren op ¹³¹I. ³⁵⁹ Gesteld wordt dat botmetastasen in het algemeen minder gevoelig zijn voor ¹³¹I. Uitwendige palliatieve radiotherapie speelt een rol bij laesies die, indien ze chirurgisch verwijderd worden, een grotere morbiditeit met zich meebrengen.

Metastasen elders

De literatuur hierover bestaat ten hoogste uit case reports. Andere lokalisaties van afstandsmetastasen zijn de hersenen (5%) en lever (2%), nog zeldzamer zijn nieren en bijnieren. Bij solitaire hersenmetastasen, die zeer zeldzaam zijn, dient resectie te worden overwogen. ³⁸⁴ Behandeling met radioactief jodium kan leiden tot fatale complicaties als hersenoedeem en intracerebrale bloedingen.

Conclusies:

Het optreden van solitaire afstandsmetastasen bij schildklier carcinoom is zeldzaam.

Niveau 3: C Zettinig³⁶⁹ Bernier³⁷⁰ Protopapas³⁷⁵ Niederle³⁸⁰ Stojadinovic³⁸¹

Chirurgische behandeling van solitaire of een zeer beperkt aantal afstandsmetastasen bij schildklier carcinoom kan leiden tot langdurige remissie en zelfs tot curatie.

Niveau 3: C Pak³⁶⁴ Schlumberger³⁶⁶ Protopapas³⁷⁵ Stojadinovic³⁸¹

Bij niet curatief te resecteren metastasen van een schildklier carcinoom lijkt tumor debulking zinvol. Er zijn aanwijzingen dat in dergelijke gevallen een vervolgbehandeling met ¹³¹I en/of uitwendige radiotherapie zinvol is.

Niveau 3: C Paloyan³³⁶ Pak³⁶⁴ Schlumberger³⁶⁵ Schlumberger³⁶⁶ Wood³⁶⁷

Er zijn aanwijzingen dat indien chirurgische benadering van een schildklier carcinoom niet mogelijk is, ¹³¹I opnemende metastasen behandeld kunnen worden met ¹³¹I.

Niveau 3: C Pacini³⁵⁵ Schlumberger³⁶⁵ Reiners³⁷² Schlumberger³⁷⁶

¹³¹I lijkt bij schildklier carcinoom het meest effectief bij beperkte ziekte.

Niveau 3: C Pacini³⁵⁵

Er zijn geen aanwijzingen dat er een absolute limiet is aan cumulatieve dosis ¹³¹I bij schildklier carcinoompatiënten met persisterende ziekte.

Niveau 3: C Reiners³⁷²

Systematische analyses van de rol van uitwendige radiotherapie bij palliatie van afstandmetastases van een gedifferentieerd schildklier carcinoom zijn niet voorhanden. Met name voor niet ¹³¹I opnemende metastasen en die metastasen waarbij chirurgie resulteert in grote morbiditeit, is palliatieve uitwendige radiotherapie aangewezen.

Niveau 4: D Brierley³⁵⁹

Overwegingen:

Bij solitaire botmetastasen kan chirurgie leiden tot een betere overleving. Ook embolisatie en externe radiotherapie van botmetastasen dient in overweging genomen te worden. Onder indicatie voor palliatieve

wordt o.a. verstaan: klachten veroorzakende metastasen, dan wel metastasen, die, alhoewel nog zonder klachten, binnen korte termijn tot ernstige klachten kunnen leiden, zoals een dreigende dwarslaesie.

Overige behandelmodaliteiten voor zowel lokaal recidief als metastase

Aanbevelingen:

Radiofrequente ablatie

Radiofrequente ablatie is een behandeling die overwogen kan worden bij een inoperabel en niet voldoende op ^{131}I reagerend, recidief schildkliercarcinoom. Een dergelijke behandeling dient in een centrum met ervaring met 'radio frequency' ablatie plaats te vinden.

De rol van bisfosfonaten bij skeletmetastasen

Maandelijks 90 mg pamidronaat intraveneus bij patiënten met verder niet te behandelen pijnlijke skeletmetastasen van een gedifferentieerd schildkliercarcinoom kan worden aanbevolen ter verlichting van pijn en verbetering van kwaliteit van leven.

Embolisatie

Bij symptomatische skeletmetastasen van een schildkliercarcinoom dient embolisatie overwogen te worden, indien mogelijk in combinatie met uitwendige radiotherapie of ^{131}I . De procedure dient uitgevoerd te worden in een gespecialiseerd centrum.

Chemotherapie

Chemotherapie kan worden overwogen wanneer bij een patiënt met een gemetastaseerd schildkliercarcinoom alle andere therapeutische mogelijkheden falen en er sprake is van snelle tumorprogressie.

Deze vorm van therapie dient in een referentie centrum te worden gegeven in overleg met de internist-oncoloog, bij voorkeur in studie verband.

Therapeutische blinde dosis ^{131}I

Bij verdenking op recidief of metastasen van een schildkliercarcinoom bij een aantoonbare (stijgende) thyreoglobuline-concentratie wordt, wanneer de echografie van de hals geen afwijkingen heeft aangetoond, een zogenaamde 'blinde' dosis van 3700-7400 MBq ^{131}I tijdens TSH-stimulatie geadviseerd. Aanbevolen wordt 4-7 dagen na deze dosis een whole body scan (WBS) te maken. Bij opname op de WBS kan gericht verdere localisatie en eventuele andere behandeling zoals chirurgie worden overwogen. Tevens dient een herhaalde therapie met 3700-7400 MBq ^{131}I tijdens TSH-stimulatie te worden overwogen.

rTSH bij ^{131}I therapie

Recombinant TSH voorbehandeling voor ^{131}I therapie in plaats van onttrekken van thyroxine kan overwogen worden bij patiënten met een schildkliercarcinoom die een contra-indicatie hebben voor thyroxine-onttrekking of die deze behandeling slecht verdragen.

Lithium in de voorbereiding van de behandeling met ^{131}I

Behandeling met lithium tijdens ^{131}I therapie voor metastasen van een schildkliercarcinoom wordt niet aanbevolen.

Beleid bij negatieve posttherapie scan en aantoonbaar Tg en positief beeldend ander onderzoek

Als metastasen van een schildkliercarcinoom geen ^{131}I opnemen, maar wel in beeld kunnen worden gebracht met radiologisch onderzoek, verdient chirurgische behandeling de voorkeur. Bij ontbreken van chirurgische mogelijkheden, kan behandeling met Lutetium-177-octreotaat in studieverband overwogen worden.

Literatuurbespreking:

Andere behandelmodaliteiten worden weinig toegepast en zijn slechts geschikt voor een beperkt aantal patiënten. Deze modaliteiten omvatten radiofrequente ablatie, bisfonaten bij skeletmetastasen, embolisatie bij skeletmetastasen en chemotherapie. Er is voor de vier genoemde modaliteiten weinig literatuur voorhanden en bewijs voor effect van deze behandelingen is beperkt. Bij falen van de standaard behandeling kunnen deze vormen van therapie overwogen worden en dienen in gespecialiseerde centra plaats te vinden.

Radiofrequente ablatie Wetenschappelijke onderbouwing

Er is slechts één artikel in de Angelsaksische literatuur betreffende acht patiënten bij wie met succes door middel van 'radio frequency' ablatie (RFA) een regionaal recidief van een goed gedifferentieerd schildklier carcinoom is behandeld.³⁸⁵ De behandeling vond plaats in dagbehandeling.

De rol van bisfosfonaten bij skeletmetastasen

Wetenschappelijke onderbouwing

De literatuur betreffende de rol van bisfosfonaten in de behandeling van skeletmetastasen van het gedifferentieerd schildklier carcinoom is beperkt tot slechts één artikel.³⁸⁶ Het betreft een niet-vergelijkend cohort onderzoek van tien patiënten met röntgenologisch bewezen skeletmetastasen van een gedifferentieerd schildklier carcinoom (zes folliculair, twee papillair, twee medullair) die progressief waren onder therapie met radioactief jodium, uitwendige radiotherapie en chemotherapie. De behandeling bestond uit maandelijks 90 mg APD (pamidronaat), gedurende 12 cycli. Een significante afname in pijnscore en toename in quality of life werd gevonden bij een goed verdragen behandeling. Bij twee patiënten werd een röntgenologisch partiële respons gezien, vijf stabiliseerden en drie toonden progressie. Een patiënt staakte de behandeling na zeven cycli in verband met progressie.

Embolisatie

Wetenschappelijke onderbouwing

Metastasen van schildklier carcinoom kunnen aanleiding geven tot klachten van pijn of functiebeperking. De palliatieve behandeling van deze klachten is vaak moeizaam: behandeling met ¹³¹I is meestal niet mogelijk omdat de metastasen het vermogen hebben verloren tot jodiumaccumulatie. Operatie is vaak erg ingrijpend en belastend en vaak zijn de metastasen niet goed bereikbaar voor operatie. Uitwendige radiotherapie is in veel gevallen wel mogelijk, maar heeft als nadeel dat er beperkingen zijn aan de dosis die gegeven kan worden. Dit betreft met name metastasen in de wervelkolom.

Een andere optie voor de behandeling van symptomatische of pre-symptomatische skeletmetastasen van schildklier carcinoom is selectieve embolisatie. Er is een vijftal publicaties bekend over deze techniek, afkomstig uit twee Nederlandse centra.

³⁸² ³⁸³ ³⁸⁶ ³⁸⁸ ³⁸⁹

In één studie werd onderzocht of embolisatie van botmetastasen in combinatie met ¹³¹I effectiever was dan ¹³¹I behandeling alleen.³⁸³ Het bleek dat het therapeutisch effect van de combinatie beter was dan dat van ¹³¹I alleen. In twee studies werden de effecten van palliatieve embolisatie onderzocht.³⁸² ³⁹⁰ Embolisatie geeft in ongeveer 60% van de procedures succesvolle palliatie met een mediane duur van ongeveer zes maanden. De studie laat zien dat de duur van het succes langer is wanneer de embolisatie gecombineerd wordt met uitwendige bestraling of ¹³¹I.

Chemotherapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Ten gevolge van de relatieve zeldzaamheid van deze ziekte zijn de studies waarin chemotherapie getest is voor schildklier carcinoom over het algemeen klein van omvang en niet gerandomiseerd uitgevoerd.

Gedifferentieerd schildklier carcinoom

Papillaire en folliculaire schildklier carcinoomen kunnen, als zij gemetastaseerd zijn, soms geen ¹³¹I meer opnemen en deze patiënten kunnen nog steeds één tot meerdere jaren overleven. Palliatieve systemische chemotherapie is alleen geïndiceerd indien er sprake is van evidente snellere progressie, maar de resultaten tot nu toe zijn zeer teleurstellend. Er is een enkele keer een objectieve response gezien, maar over het algemeen vindt men dat deze patiënten horen te participeren in studies.³⁹¹ ³⁹²

Therapeutische blinde dosis ¹³¹I

Wetenschappelijke onderbouwing

Wanneer er een significant verhoogd thyreoglobuline wordt gemeten in de follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom, wordt gezocht naar een lokaal recidief of halskliermetastasen en naar metastasen op afstand. De verschillende diagnostische onderzoeken voor het opsporen van metastasen vind u hier. Voor dit laatste is ¹³¹I scintigrafie na TSH stimulatie door middel van onttrekken van thyroxine of eventueel via recombinant TSH de eerste keuze. Verschillende auteurs hebben laten zien dat een diagnostische dosis ¹³¹I (74-185 MBq) een heel lage opbrengst heeft, terwijl een post-therapie scan (WBS) 4-7 dagen na 3700-7400 MBq tot 70% visualisatie van tumor laat zien.³⁹³ ³⁹⁶ Alleen Fatourechi vond in zijn studie slechts een lage opbrengst van de post-therapie scan.³⁹⁷ Een opname van ¹³¹I in tumorweefsel na een therapeutische dosis van 3700-7400 MBq blijkt ook een belangrijke voorspeller

van overleving te zijn. ^{365 396} In de studie van Schlumberger was de 10-jaarsoverleving 65% respectievelijk 15% in de patiëntengroep met wel versus geen opname na een 3700 MBq dosis ¹³¹I. Naast therapeutische effecten van ¹³¹I kan het posttherapie scintigram na een therapeutische dosis ook leiden tot andere therapeutische interventies zoals aanvullende chirurgie van hals- of ossale metastasen. Alleen Pacini vergeleek de behandeling met een blinde therapie gevolgd door meerdere behandelingen bij positieve posttherapie scan met een afwachtend beleid in een historische controle groep. In de laatste groep waren velen met spontane normaliseringen van Tg in de loop van de tijd zodat een duidelijk behandelingsvoordeel niet gevonden werd. Remissies echter, gedefinieerd als niet meer aantoonbare tumor op therapeutische 'whole body scan' (WBS), noch met andere afbeeldende onderzoeken, worden gevonden bij 50% na een of meer 'blinde' doses ¹³¹I wanneer er opname is op de posttherapie scan. ^{365 395 396} Na complete remissie wordt door Schlumberger een 15-jaarsoverleving van 89% gemeld.

rTSH bij ¹³¹I therapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Gerandomiseerde of zelfs vergelijkende studies met rTSH als voorbehandeling voor ¹³¹I therapie ten opzichte van thyroxine onttrekking ontbreken. Er worden vier observationele studies in de literatuur gevonden. ^{398 399 401} In totaal werden 50 schildklier carcinoom patiënten een of meerdere keren voorbehandeld met twee maal 0,9 mg rTSH intramusculair gevolgd door ¹³¹I therapie in doses tot 7400 MBq. Therapie effect gemeten met thyreoglobuline en klinische respons liet een partiële respons en stabiele ziekte zien in 50% van de patiënten van overigens een beperkte duur van 4 tot 12 maanden. De behandeling werd over het algemeen goed verdragen.

Lithium in de voorbereiding van de behandeling met ¹³¹I

Wetenschappelijke onderbouwing

Het effect van ¹³¹I therapie bij patiënten met gemetastaseerd schildklier carcinoom is afhankelijk van de dosis die in de tumor wordt bereikt en ook van de lengte van verblijf van ¹³¹I in de tumorcellen. ^{402 403} Zowel een onvoldoende opname van ¹³¹I als een snelle 'wash-out' van ¹³¹I zijn bekende problemen bij sommige gemetastaseerde gedifferentieerde schildklier carcinoomen.

Lithium remt onder andere het vrijkomen van radioactief jodium uit schildklier cellen zonder dat het de opname van jodium remt. Het netto effect is een langere verblijfstijd van ¹³¹I na voorbehandeling met lithium in de schildklier cel. Er zijn geen gegevens in de literatuur bekend over de klinische uitkomst van behandeling met lithiumcarbonaat tijdens radio-actief jodium therapie in patiënten met recidief of metastasen van schildklier carcinoom. In slechts één studie werd gekeken bij 15 patiënten na toediening van 1,5 mCi ¹³¹I naar de retentie-tijd van het isotoop, zonder en met lithiumcarbonaat. ⁴⁰⁴ In 24 van de 31 metastasen en in 6/7 remnants verlengde lithium de biologische halfwaarde tijd van ¹³¹I. De gemiddelde toename was 50% in metastasen en 90% in remnants. Daarnaast was er met lithium ook een toename van de dosis radio-actief jodium in de metastasen en remnants. Er werd geen toename in radiatie dosis van het bloed gemeten.

Beleid bij negatieve posttherapie scan en aantoonbaar Tg en positief beeldend ander onderzoek

Wetenschappelijke onderbouwing

Het kan voorkomen dat metastasen van een gedifferentieerd schildklier carcinoom geen ¹³¹I meer opnemen. Het Tg blijft dan wel aantoonbaar maar het post-therapeutisch ¹³¹I scintigram is negatief. Vervolg onderzoek kan dan worden gedaan met behulp van FDG PET (bij voorkeur bij een hoge TSH spiegel, zie follow-up 1), CT, MRI of In-111-octreotide scintigrafie. Stokkel e.a. meldde een positief In-111-octreotide scintigram bij 9 van 10 patiënten met een negatief post-therapeutisch ¹³¹I scintigram van 7400 MBq. ⁴⁰⁵ Christian e.a. meldde een positief octreotide scintigram bij 14 van de 18 patiënten, die ¹³¹I negatief waren. ⁴⁰⁶ Dit betekent dat indien het In-111-octreotide scintigram voldoende opname laat zien in de metastasen en de metastasen chirurgisch niet te verwijderen zijn, behandeling met een hoge dosis Lutetium-177-octreotaat kan plaatsvinden, ⁴⁰⁷ of een ander somatostatine gelabeld therapeutisch radiofarmacon.

Conclusies:

Radiofrequente ablatie

Wanneer er sprake is van een inoperabele primaire tumor van de schildklier of een metastase ervan kan 'radio frequency' ablatie (RFA) eventueel worden overwogen. [Niveau 4](#): D Dupuy [385](#)

De rol van bisfosfonaten bij skeletmetastasen

Slechts één klein onderzoek bij schildklier carcinoom naar het effect van maandelijkse behandeling met 90 mg pamidronaat intraveneus bij patiënten met pijnlijke botmetastasen en progressie onder andere therapie laat een klinische verbetering zien.

[Niveau 3](#) : C Vitale [386](#)

Embolisatie

Embolisatie heeft bij schildklier carcinoom een palliatief effect in ongeveer 60% van de gevallen. Combinatie met ^{131}I of uitwendige radiotherapie versterkt het effect.

[Niveau 2](#): B Van Tol [383](#) Eustatia-Rutten [390](#)

Chemotherapie

De huidige ervaringen met chemotherapie bij gedifferentieerd schildklier carcinoom zijn te beperkt om een uitspraak te doen over de effectiviteit.

[Niveau 4](#): D De Besi [391](#) Shimaoka [392](#)

Therapeutische blinde dosis ^{131}I

Wanneer op grond van thyreoglobuline-concentratie de kans op een recidief schildklier carcinoom of metastasen groot geacht wordt en een echografie van de hals geen afwijkingen heeft laten zien lijkt een 'blinde' dosis van 3700-7400 MBq ^{131}I tijdens TSH-stimulatie de beste strategie voor het localiseren en tegelijk behandelen, bij voorkeur na onttrekken van thyroxine. Er lijkt geen plaats meer voor diagnostische ^{131}I scintigrafie (tracer-onderzoek) vooraf. Een opname van ^{131}I gevisualiseerd 4-7 dagen na de therapeutische dosis betekent een gunstigere prognose, kan leiden tot lokale chirurgie na gerichte afbeelding en lijkt een indicatie om deze therapeutische dosis te herhalen.

[Niveau 3](#): C Schlumberger [365](#) De Keizer [393](#) Pacini [394](#) Pineda [395](#) Van Tol [396](#)

rTSH bij ^{131}I therapie

Behandeling met rTSH gevolgd door ^{131}I therapie is mogelijk en geeft bij 50% van de schildklier carcinoompatiënten een tijdelijke (maanden) partiële respons of stabiele ziekte. Vergelijking met ^{131}I therapie na onttrekken van thyroxine is er niet.

[Niveau 3](#): C Berg [397](#) De Keizer [399](#) Luster [401](#)

Lithium in de voorbereiding van de behandeling met ^{131}I

Lithium behandeling tijdens ^{131}I therapie voor ablatie of metastasen van schildklier carcinoom kan leiden tot een langere verblijfsduur van ^{131}I in het doelweefsel. Dit zou de effectiviteit van behandeling kunnen verbeteren echter klinische resultaten van een dergelijke behandeling zijn niet voorradig.

[Niveau 3](#): C Koong [404](#)

Beleid bij negatieve posttherapie scan en aantoonbaar Tg en positief beeldend ander onderzoek

Als bij een negatief post-therapeutisch ^{131}I scintigram, ander beeldend onderzoek metastasen visualiseert, lijkt, indien chirurgie niet mogelijk is, therapie met hoge dosis gelabeld Lutetium-177-octreotaat een mogelijke behandeling.

[Niveau 3](#): C Stokkel [405](#) Christian [406](#) Teunissen [407](#)

Overwegingen:

De rol van bisfosfonaten bij skeletmetastasen

Al hoewel klinisch onderzoek beperkt is tot slechts een studie met een paar patiënten kan de behandeling met pamidronaat intraveneus in een maandelijks schema van 90 mg worden aanbevolen daar dit een weinig belastende therapie is en bij andere ossaal gemetastaseerde tumoren zoals o.a. het mammacarcinoom ook een goed effect heeft.

Embolisatie

Wanneer embolisatie gecombineerd wordt met uitwendige radiotherapie of ^{131}I vindt op theoretische gronden eerst de bestraling plaats: de generatie van zuurstofradicalen is mogelijk minder succesvol in ischemisch geëmboliseerd gebied. Ook de toegang van ^{131}I tot schildklierkankercellen is minder effectief in geëmboliseerd gebied.

Chemotherapie

De relatief goede kwaliteit van leven bij patiënten met een gemetastaseerd schildklier carcinoom dient te worden afgezet tegen de bijwerkingen van de therapie en de te verwachten winst.

Therapeutische blinde dosis ^{131}I

Een tracer onderzoek zou nog overwogen kunnen worden als er zoveel jodium opnemend tumorweefsel wordt verwacht dat een standaard hoge therapeutische dosis zou leiden tot toxiciteit van deze dosis of tot een onverantwoord lange opname in ziekenhuis uit stralenhygienische overwegingen; een dosis aanpassing kan dan berekend worden.

Indien na een 'blinde' therapeutische dosis ^{131}I het post-therapeutisch scintigram negatief is, is er geen indicatie voor herhaling van deze therapie. Redifferentiatie van de tumor met als gevolg hernieuwde ^{131}I uptake, is zeer zeldzaam.

Beleid bij negatieve posttherapie scan en aantoonbaar Tg en positief beeldend ander onderzoek

Indien niet ^{131}I opnemende metastasen in beeld gebracht worden door ander beeldend onderzoek, dient chirurgische interventie overwogen te worden. Als dit niet mogelijk is kan gekeken worden of de metastasen gelabeld somatostatine opnemen, zodat behandeling met een therapeutische dosis Lutetium-177-octreotaat tot de mogelijkheden behoort.

Zwangerschap

Aanbevelingen:

Zwangerschap en gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Indien bij een nodulaire afwijking van de schildklier bij een zwangere patiënte geen verdenking is op maligniteit kan diagnostiek en behandeling worden uitgesteld tot na de bevalling. De nodus moet wel vervolgd worden. Indien er verdenking is op maligniteit op basis van kliniek of cytologische punctie is chirurgische therapie mogelijk zonder verhoogd risico voor moeder of kind tijdens het tweede trimester.

Zwangerschap tijdens de follow-up van schildkliercarcinoom

Zwangerschap dient ontraden te worden bij actief, progressief schildkliercarcinoom waarbij een behandelingsindicatie bestaat.

Tijdens zwangerschap bij een laag-risico schildkliercarcinoompatiënt zonder actieve ziekte wordt aanbevolen bij de schildklierhormoonsubstitutie een serum TSH-waarde van ongeveer 1 mU/L na te streven.

Literatuurbespreking:

Zwangerschap en gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Wetenschappelijke onderbouwing

Schildkliernoduli komen veel voor bij vrouwen en de schildklier wordt als gevolg van hormonale stimulatie enigszins groter tijdens zwangerschap. ⁴⁰⁸ Er zijn slechts enkele aanwijzingen in de literatuur dat er een toename is van schildkliercarcinomen gedurende of als gevolg van zwangerschap. ^{409 410} In één serie van patiënten met een solitaire nodus wordt zelfs een prevalentie van schildkliercarcinoom van 30-40% gerapporteerd. ⁴¹¹ Het is onwaarschijnlijk dat zwangerschap het natuurlijk beloop van de ziekte beïnvloedt. De prognose van patiënten die gediagnosticeerd zijn tijdens de zwangerschap, is gelijk aan die van overige vrouwen. ⁴¹² De chirurgische behandeling van een schildkliercarcinoom bij een zwangere patiënt is niet afwijkend van die van andere patiënten. Operatie bij bewezen gedifferentieerd carcinoom van de schildklier dient bij voorkeur in het tweede trimester van de zwangerschap plaats te vinden. ^{413 414 415 416 417} Als gebruikelijke obstetrische en anaesthesiologische voorzorgmaatregelen worden genomen zijn de risico's van moeder en ongeboren kind tijdens operatie minimaal. ^{412 418 419} Gezien het klinisch trage beloop en goede prognose zijn er ook auteurs die altijd een operatie postpartum adviseren. ^{420 421} Moosa et al. vergeleken tumorkarakteristieken en prognose van 61 vrouwen bij wie tijdens de zwangerschap schildklierkanker was vastgesteld met 528 niet-zwangere vrouwelijke controles. Zowel tumorkarakteristieken als prognose bleken niet te verschillen tussen deze groepen. Een zuiverder vergelijking is echter tussen enerzijds de 47 vrouwen bij wie operatie werd uitgesteld tot na de bevalling en anderzijds de 14 vrouwen bij wie operatie tijdens de zwangerschap plaatsvond. Tussen beide groepen waren geen prognostische verschillen, maar gezien de beperkte grootte van deze groepen en de goede prognose van schildkliercarcinomen in het algemeen was dit niet te verwachten en kan hier geen definitieve conclusie worden gesteld. ⁴²¹

Zwangerschap is een contra-indicatie voor radioactieve behandeling met jodium en dient derhalve altijd postpartum te worden verricht. Er zijn auteurs die geen negatieve effecten vonden op de zwangerschap na een jodium behandeling in het verleden. ⁴²² Andere auteurs ontraden juist een zwangerschap tot een jaar na jodiumbehandeling vanwege vermeende congenitale afwijkingen. ⁴²³

Zwangerschap tijdens de follow-up van schildkliercarcinoom

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

1. Zijn er contra-indicaties voor zwangerschap?
2. Zijn er tijdens de zwangerschap bijzondere aanpassingen noodzakelijk?

Ten aanzien van de eerste vraag kan gesteld worden dat als er sprake is van een behandelingsnoodzaak op korte termijn, zwangerschap ongewenst is. Dit is het geval bij actieve progressieve ziekte, waarbij behandelingen met radioactief jodium, operatie of radiotherapie geïndiceerd kunnen zijn.

Bij stabiele, niet progressieve ziekte hoeft een zwangerschap niet noodzakelijkerwijs ontraden te worden, maar hier is sprake van een zodanig individuele situatie dat daarover in het kader van deze richtlijn geen aanbevelingen kunnen worden gedaan.

Ten aanzien van de tweede vraag geldt dat er geen bijzondere aanpassingen noodzakelijk zijn wanneer het gaat om een laag-risico patiënt. Bij deze patiënten zal de schildklierhormoonsubstitutie immers al veelal tot voor de zwangerschap aanbevolen TSH-waarden teruggebracht zijn. Wanneer dit niet het geval is, is het rationeel de schildklierhormoonsubstitutie te reduceren, zodanig dat een serum TSH-waarde van ongeveer 1 mU/L bereikt wordt.

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

Conclusies:

Zwangerschap en gedifferentieerd schildklier carcinoom

Er zijn aanwijzingen dat, indien een gedifferentieerde schildklier carcinoom vroeg tijdens de zwangerschap wordt ontdekt, dit veilig tijdens het tweede trimester kan worden geopereerd. Later ontdekte carcinomen worden bij voorkeur postpartum geopereerd.

De chirurgische behandeling van een schildklier carcinoom bij een zwangere patiënt is niet afwijkend van die van andere patiënten.

Niveau 3: C Choe⁴¹³ Hod⁴¹⁴ Rosen⁴¹⁵ Tan⁴¹⁶ Walker⁴¹⁶

De prognose van zwangere patiënten verschilt niet van niet-zwangere patiënten.

Niveau 3: C Vini⁴¹²

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

Niveau 3: C Moosa⁴²¹

De werkgroep is van mening dat radioactieve jodiumbehandeling altijd postpartum dient te worden verricht.

Niveau 4: D 'Werkgroep'

Overwegingen:

De conclusie dat diagnostiek en therapie van nodulaire schildklier afwijkingen uitgesteld kan worden tot na de bevalling is gebaseerd op één studie.⁴²¹ De hoge prevalentie van nodulaire afwijkingen tijdens de zwangerschap kan leiden tot een groot aantal patiënten met een niet-conclusieve diagnose. Het ligt niet het voor de hand om bij deze patiënten een operatie te verrichten tijdens de zwangerschap. Slechts bij patiënten waarbij er sterke verdenking is op een schildklier carcinoom op basis van cytologie of kliniek (snelle groei van nodus met obstructieve symptomen en/of verdenking agressieve schildkliertumor (anaplastisch carcinoom, non-hodgkin lymfoom)) is chirurgische behandeling in bij voorkeur het tweede trimester aangewezen.

Invloed I-131 op mannelijke fertiliteit

Aanbevelingen:

Invloed van hoge doses I-131 op de mannelijke fertiliteit

Mannen met schildkliercarcinoom en (mogelijk) toekomstige kinderwens dienen cryopreservatie van semen aangeboden te krijgen zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose en voorafgaand aan hun eerste I-131 dosis.

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

Literatuurbespreking:

Invloed van hoge doses I-131 op de mannelijke fertiliteit

In de literatuur zijn er duidelijke aanwijzingen dat behandeling met hoge doses I-131 invloed heeft op de gonadale functie bij mannen. Na behandeling treedt er een veelal passagère stijging op van de gonadotrofinen LH en FSH (Wichers 2000⁶⁰⁰, Hyer 2002⁶⁰¹, Rosario 2006⁶⁰²). Bij cumulatief hoge doses I-131 werd bij een derde van de mannen oligospermie gevonden (Rosario 2006⁶⁰²). Het probleem bij deze studies is dat gegevens over de zaadkwaliteit voorafgaand aan de ziekte ontbreken. Rosario heeft wel 3 groepen onderscheiden op basis van de hoogte van de cumulatieve dosis I-131.

Conclusies:

Gonadotrofines stijgen tenminste passagère na I-131 doses.

Niveau 3: B Rosario 2006⁶⁰², C Wichers 2000⁶⁰⁰ en Hyer 2002⁶⁰¹

Oligospermie wordt regelmatig gevonden na cumulatief hoge doses I-131 in vergelijking met lage doses.

Niveau 3: B Rosario 2006⁶⁰²

Overwegingen:

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

Bij patiënten met schildkliercarcinoom doet zich het probleem voor dat de indicatie voor herhaalde behandeling met hoge doses I-131 in de regel pas gesteld wordt nadat reeds één of meerdere doses I-131 zijn toegediend. Het is duidelijk, dat het aanbieden van cryopreservatie aan alle mannelijke patiënten na verloop van tijd overbodig blijkt te zijn. Bij een deel van de mannen zal de fertiliteit ondanks I-131 behandeling behouden blijven, met name als er slechts éénmalig een ablatiedosis I-131 geïndiceerd blijkt. Dit is echter op voorhand niet betrouwbaar te voorspellen. Omdat het qua volume een kleine groep patiënten betreft (ongeveer 150 patiënten per jaar in Nederland in 40 ziekenhuizen), verdient het aanbeveling om cryopreservatie aan te bieden aan alle mannelijke schildkliercarcinoompatiënten met potentiële kinderwens vóór de start van de I-131 behandeling. Cryopreservatie nadat reeds één of meerdere doses I-131 zijn toegediend is ongewenst, omdat de testiculaire stamcellen dan reeds aan straling zijn blootgesteld.

Logistiek

Het optimale moment voor cryopreservatie is zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose schildkliercarcinoom:

1. Diagnose schildkliercarcinoom op basis van cytologische punctie: cryopreservatie vóór de totale thyreoïdectomie.
2. Diagnose schildkliercarcinoom na de diagnostische hemithyreoïdectomie : cryopreservatie voorafgaande aan de totale thyreoïdectomie.

Indien op deze momenten geen cryopreservatie heeft plaatsgevonden is een later tijdstip (hoewel minder optimaal) ook nog mogelijk:

1. Cryopreservatie zo spoedig mogelijk na de totale thyreoïdectomie. Het interval dient zo kort mogelijk te zijn in verband met de hypothyreote status die nagestreefd wordt ten behoeve van de I-131 nabehandeling.
2. Cryopreservatie ten tijde van het consult nucleaire geneeskunde voorafgaand aan de I-131 behandeling. Dit moment dient als laatste vangnet beschouwd te worden aangezien patiënten nu diep hypothyreoot zijn, hetgeen negatieve effecten kan hebben op de kwaliteit van het semen (Buitrago 1987⁶⁰³).

Kinderen

Aanbevelingen:

Kinderen met gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Gezien de lage incidentie en de relatief hoge morbiditeit is de werkgroep van mening dat kinderen met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom dienen te worden geopereerd in een [level 1 ziekenhuis](#).

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

Literatuurbespreking:

Kinderen met gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen gerandomiseerde studies betreffende de primaire behandeling van schildkliercarcinoom bij kinderen. Aangezien het een zeldzame aandoening is bij kinderen worden in de meeste artikelen slechts kleine aantallen patiënten beschreven.

De behandeling en prognose van het gedifferentieerde schildkliercarcinoom lijkt niet af te wijken ten opzichte van die van de volwassen populatie.

[424](#) [425](#) [426](#) [427](#) [428](#) [429](#) [430](#) [431](#) [432](#) [433](#) [434](#) [435](#) [436](#) [437](#) [438](#) [438](#) [439](#) [441](#) [442](#) [443](#) [444](#) [445](#) Kinderen presenteren zich veelal in een verder gevorderd stadium van de ziekte met regionale kliermetastasen of metastasen op afstand (vooral longen). [441](#) [442](#) [443](#) Ook in geval van regionale of afstandsmetastasen wordt veelal een goede prognose beschreven (10-jaarsoverleving van 90-100%). [444](#) [445](#) Wel is bij veel kinderen gedurende de follow-up een hernieuwde operatie nodig in verband met een recidief in de hals. [446](#) De primaire behandeling van keuze van een gedifferentieerd schildkliercarcinoom bij kinderen is totale thyreoïdectomie met, indien aanwijzingen voor regionale metastasen, een selectieve halsklierdissectie. [447](#) [448](#) [449](#) [450](#) [451](#) [452](#) [453](#) De complicaties na schildklierchirurgie (hypoparathyreoïdie en n. recurrens letsel) zijn relatief hoog bij kinderen. [447](#) [450](#) [452](#) [453](#) De nabehandeling is met radioactief jodium, gevolgd door levenslange schildklierhormoon toediening in een TSH-suppressieve dosis. Follow-up vindt levenslang plaats.

Conclusies:

Kinderen met gedifferentieerd schildkliercarcinoom

De behandeling van het gedifferentieerd schildkliercarcinoom bij kinderen is gelijk aan die van volwassenen.

Niveau 3: C Kowalski^{[424](#)} Bucsky^{[427](#)} Schlumberger^{[437](#)}

Overwegingen:

Kinderen met gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Gezien het feit dat bij kinderen een hogere kans bestaat op complicaties na schildklierchirurgie dient chirurgische behandeling plaats te vinden door chirurgen met ruime ervaring in gecompliceerde schildklierchirurgie ([level 1 ziekenhuis](#)).

Organisatie van zorg

Aanbevelingen:

Het verdient aanbeveling om de diagnostiek, behandeling en follow-up te doen plaatsvinden binnen een multidisciplinair team.

De werkgroep is van mening dat dit team zou moeten bestaan uit een

- internist-endocrinoloog*
- chirurg
- patholoog
- nucleair geneeskundige
- radioloog
- radiotherapeut
- gespecialiseerd verpleegkundige en zo nodig psychosociaal deskundige
- laboratorium arts/ klinisch chemicus

Allen met expertise over en interesse in de behandeling van gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

*in enkele centra betreft dit een internist-oncoloog

Aandachtspunten uit de richtlijn

De werkgroep beveelt aan om patiënten die een indicatie hebben voor diagnostische chirurgie (hemithyreoidectomie) in verband met schildklierpathologie te opereren in een ziekenhuis waar minimaal 10 tot 15 schildklieroperaties per jaar per chirurg worden verricht.

De contralaterale hemithyreoidectomie kan, bij afwezigheid van halskliermetastasen en ongecompliceerd verloop van de eerste operatie in principe in hetzelfde centrum plaats vinden.

De werkgroep beveelt aan om patiënten bij wie preoperatief vaststaat dat er sprake is van schildkliercarcinoom te laten opereren in, minimaal, een level 2 ziekenhuis.

Indien preoperatief een sterke verdenking op of bewezen aanwezigheid van halskliermetastasen bestaat beveelt de werkgroep aan de operatie in een level 1 ziekenhuis uit te voeren.

De werkgroep beveelt aan om patiënten met bewezen maligniteit met gecompliceerd beloop (irradicale eerste resectie) of een nieuwe operatie in eerder geëxploreerd gebied te verwijzen naar een level 1 ziekenhuis.

Patiënten met een medullair of anaplastisch schildkliercarcinoom vallen buiten het bestek van deze richtlijn, zij dienen altijd in een level 1 ziekenhuis te worden behandeld.

De follow-up na initiële therapie dient gedurende het eerste half jaar na de ablatie te gebeuren in het ziekenhuis waar de ¹³¹I is toegediend in verband met de complexiteit van het bepalen van hoog dan wel laag risico. Laag risico patiënten kunnen daarna worden vervolgd in een regionaal ziekenhuis door een internistendocrinoloog met ervaring met deze vorm van follow-up.

Follow-up is geprotocolleerd.

Literatuurbespreking:

Inleiding

Het gedifferentieerde schildkliercarcinoom is een zeldzame tumor waarbij de diagnostiek, behandeling en follow-up complex kunnen zijn, waarvoor een bijzondere expertise is vereist. Mede door de zeldzaamheid van de tumor is deze expertise niet in alle ziekenhuizen aanwezig. Deze landelijke richtlijn is bedoeld om de zorg voor patiënten met schildkliercarcinoom te optimaliseren. Daar hoort een optimale organisatie van deze zorg in termen van rolverdeling (huisarts, ziekenhuis) en kwalificaties van betrokken professionals bij. Het is echter moeilijk om dit in harde parameters te vertalen, mede omdat de literatuur hierover niet uitgebreid is en meestal komt uit landen waar de aantallen patiënten met schildkliercarcinoom veel groter

zijn. Wat wel ruimschoots in de internationale literatuur gevonden kan worden zijn vele controverses en onzekerheden over diagnostiek, behandeling, follow up en het belang van een goede communicatie, het opvolgen van richtlijnen en ervaring van de betrokken zorgprofessionals. Redenen te over om de nodige aandacht te geven aan wat volgens de werkgroep de meest optimale vorm van de organisatie van de zorg voor de patiënt met schildklierkarcinoom is.

Dit hoofdstuk volgt derhalve twee hoofdlijnen, te weten:

1. wat is wel bekend uit de literatuur over de organisatie van zorg bij het schildklierkarcinoom;
2. welke aanwijzingen/aanbevelingen zijn er in deze richtlijn die een bepaalde organisatie vereisen. Uiteindelijk zullen op grond van deze twee hoofdlijnen aanbevelingen worden gedaan voor de organisatie van de zorg voor patiënten met schildklierkarcinoom in Nederland teneinde deze richtlijn zo goed mogelijk te kunnen implementeren.

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur zijn er schaarse aanwijzingen dat het werken in een multidisciplinair team kan leiden tot een hoger percentage 'best practise' bij zowel de diagnostiek, de behandeling als de follow-up van schildklierkarcinoom. ⁴⁵⁴

In deze retrospectieve studie blijkt dat indien behandeling in een multidisciplinair team geconcentreerd is, met name de nabehandeling met radioactief jodium (indien geïndiceerd) in een hoger percentage van de patiënten plaatsvindt en daarnaast werd er eerder en adequater gereageerd op een afwijkend thyreoglobuline. Ook wordt in deze Engelse publicatie benadrukt dat er een protocol in het ziekenhuis dient te zijn (en te worden nageleefd) voor dit soort zeldzame aandoeningen. In een grotere retrospectieve studie uit de Verenigde Staten ⁴⁵⁵ werd het belang van de ervaring van de individuele chirurg met het uitvoeren van een thyroidectomy onderzocht. De uitkomst laat zien dat patiënten minder complicaties ondervinden en sneller naar huis kunnen naarmate de chirurg meer procedures per jaar uitvoert. Ook de "Guideline for the management of thyroid cancer in adults" van de British Thyroid Association uit 2002 stelt uitdrukkelijk dat een patiënt met een schildklierkarcinoom altijd door een multidisciplinair team moet worden behandeld. ⁴⁵⁶ Zij worden tot deze aanbeveling gebracht door wat oudere literatuur ⁴⁵⁷ ⁴⁵⁸ maar worden hierin tevens gesterkt door de NHS Cancer Service Standards. (<http://www.doh.gov.uk/>)

Aandachtspunten uit de richtlijn

In diverse hoofdstukken van deze richtlijn wordt gerefereerd aan (onderdelen van) de organisatie van de zorg.

Hieronder worden de voornaamste aanwijzingen en/of aanbevelingen dienaangaande genoemd.

1. Primair chirurgische aspecten

- In de praktijk blijkt op het pre-ablatie scintigram met enige regelmaat de uptake in het schildklierbed te hoog te zijn, mogelijk samenhangend met het feit dat schildklierchirurgie in Nederland zeer verspreid uitgevoerd wordt en de benodigde expertise en routine van de chirurgen niet gegarandeerd is.
 - Het voorkomen van n.recurrens letsel is (mede) afhankelijk van de door de individuele operateur gebruikte methode en van zijn/haar ervaring.
- Het uitvoeren van een halsklierdissectie vereist voldoende ervaring.

2. Follow-up

- De ablatieve behandeling met jodium-131 is tot nu toe in Nederland meer gecentraliseerd dan de initiële chirurgische behandeling omdat grotere hoeveelheden jodium-131 in veel minder klinieken (15-18) gegeven mogen worden. Het is daarom volgens de werkgroep van belang dat de initiële classificatie van patiënten als hebbende een laag risico op recidief schildklierkarcinoom gebeurt in samenspraak met de behandelaars in het centrum waar de jodium-131 behandeling gegeven wordt. In dat centrum dient volgens de werkgroep ook de eerste follow-up zes maanden na ablatie verricht te worden, dit om de daarop volgende follow-up op een zo veilig mogelijke manier over te kunnen dragen aan de verwijzende internisten. Indien de patiënt niet tot de laag risico categorie behoort dan wordt follow-up minimaal in een level 2 ziekenhuis verricht.
- Gedurende de follow up fase speelt de bepaling van Thyreoglobuline (Tg) een cruciale rol. Er worden stringente eisen aan deze bepaling gesteld en er dient rekening gehouden te worden met het bestaan van anti Tg antistoffen (aTgAb). Gebruikte meetmethoden en de interpretatie van uitkomsten kunnen van grote invloed zijn op de klinische consequenties die hieraan verbonden worden.

3. Locoregionaal recidief

- Bij een lokaal recidief en regionaal recidief level VI in de hals is dit chirurgisch lastig te behandelen omdat in littekenweefsel geopereerd dient te worden, waarin veelal de n. recurrens en de bijschildklieren zijn gelegen. De kans dat bij heroperatie deze structuren worden beschadigd is aanzienlijk, in de orde van 20%. Voor de afweging 'uitgebreide chirurgie' versus 'radiotherapie' is de visie van meerdere disciplines van belang.
- De aanbeveling luidt dan ook "Locoregionale recidieven van een schildklier carcinoom dienen in een centrum voor schildklierchirurgie te worden behandeld door een multidisciplinair team".
- De behandeling van metastasen op afstand is gecompliceerd en vraagt om afstemming tussen de diverse betrokken disciplines en dient in voorkomende gevallen in gespecialiseerde centra te gebeuren, bijvoorbeeld 'radio frequency' ablatie en embolisatie van skeletmetastasen.
- Het uitvoeren van een halsklierdissectie vereist voldoende ervaring.

Deze aanwijzingen/aanbevelingen uit de richtlijn moeten voor wat betreft de chirurgische behandeling van het schildklier carcinoom in de volgende context worden gezien.

- Het schildklier carcinoom is een zeldzame tumor (In Nederland 2-3 nieuwe patiënten per jaar per ziekenhuis). De incidentie van schildklier carcinoom is derhalve te laag om in alle ziekenhuizen goede chirurgische zorg voor patiënten met schildklier carcinoom te waarborgen;
- Halsklierdissecties voor schildklier carcinoom worden weinig uitgevoerd;
- Adequate primaire chirurgie geeft de beste kans op curatie of de minste kans op hernieuwde tumormanifestatie.

Hierbij dienen de algemeen geldende kwaliteitscriteria vanuit de beroepsgroep in acht te worden genomen. Een chirurg is bevoegd en bekwaam een operatie te doen indien hij/zij:

1. over de vereiste **opleiding** (/nascholing) beschikt
2. handelt volgens de geldende **professionele standaard**,¹
3. een voldoende **aantal** van deze of vergelijkbare operaties² in de laatste 5 tot 10 jaar heeft uitgevoerd,
4. (idealerweise) bekend is met de uitkomsten van die zorg, en weet in welke frequentie
 - welke operaties met/zonder complicaties zijn verlopen, en die percentages, gecontroleerd voor determinanten, niet ten nadele verschillen van de acceptabele range,
 - bij die behandelingen het beoogde resultaat is gehaald,
5. bereid is mee te werken aan de vereiste **transparantie** aangaande de bovenstaande kwaliteitseisen.

Een belangrijke vraag die zich hierbij voordoet is wat onder 'een voldoende aantal van deze of vergelijkbare operaties' moet worden verstaan inzake schildklierchirurgie. Hiervoor bestaat weinig literatuur die als hard bewijs zou mogen worden geclassificeerd.

In het artikel van Kievit en Legemaate wordt, hoewel de titel anders suggereert, wel degelijk een lans gebroken voor kwantiteit als (mede) voorspeller van kwaliteit.⁽⁴⁵⁹⁾ Hiervoor wordt de volgende formule gehanteerd:

Bekwaamheid =

Opleiding + Kennis + Ervaring

Dralle waagt zich wel aan het noemen van getallen.⁴⁶⁰ Zij komen, op basis van een in Duitsland uitgevoerde multicenter studie uit op de volgende conclusies:

- voor schildklieroperaties voor benigne afwijkingen een aantal van 30 operaties per chirurg;
- voor meer gecompliceerde operaties, waaronder schildklier carcinoom, een aantal van 3- 12 per chirurg per jaar.

Deze getallen zijn de uitkomst van onderzoek naar de relatie tussen complicaties en ervaring van de chirurg, hetgeen uiteraard niet het gehele spectrum van kwaliteitscriteria bevat.

De werkgroep is van mening dat ten aanzien van "een voldoende aantal van deze of vergelijkbare operaties" in geval van ongecompliceerde schildklieroperaties een aantal van 10 tot 15 per jaar per chirurg

noodzakelijk is.

[1] onder de professionele standaard, die dient te worden gespecificeerd, kan worden verstaan een richtlijn van wetenschappelijke (sub)vereniging, landelijke of regionale Orde/CBO/IKC-richtlijn, dan wel consensus vanuit de internationale stand van wetenschap

[2] vergelijkbaar naar techniek, moeilijkheidsgraad en/of anatomische regio, en uitgevoerd door de chirurg zelf, of door een andere operateur onder supervisie van de chirurg in kwestie

Conclusies:

In de literatuur zijn er enkele aanwijzingen die wijzen in de richting van betere kwaliteit van zorg door concentratie van diagnostiek en behandeling van schildklier carcinoom binnen een multidisciplinair team.

Niveau 3: C Kumar⁴⁵⁴ Sosa⁴⁵⁵ D Guideline for the management of thyroid cancer in adults⁴⁵⁶

Aandachtspunten uit de richtlijn

Op grond van het bovenstaande komt de werkgroep tot de conclusie dat voor de optimale behandeling van patiënten met schildklier carcinoom aan een aantal criteria voldaan dient te worden.

Deze criteria gelden met name voor de initiële chirurgische behandeling, maar hebben ook betrekking op multidisciplinaire benadering en de follow-up.

De bovengenoemde conclusie kan vertaald worden in minimaal twee levels van ziekenhuizen die zich bezig houden met de diagnostiek en behandeling van schildklier carcinoom.

Level 1

Ten minste twee chirurgen met uitvoerige expertise op het gebied van het schildklier carcinoom en hoofd/halschirurgie. Er bestaat ervaring met halsklierdissecties en re-operaties, met name bij het optreden van locoregionale recidieven. Er is ondersteuning van gespecialiseerde hoofd/halschirurgen. Er bestaat een multidisciplinaire werkgroep endocriene tumoren.

Level 2

Tenminste één chirurg heeft zich toegelegd op de schildklierchirurgie en voert alle operaties van de schildklier uit. Er bestaat een communis opinio over het beleid en de chirurgische techniek, en er is gestructureerd multidisciplinair overleg over patiënten met schildklier carcinoom. Er bestaat een laagdrempelige relatie met een Level 1 ziekenhuis, waarbij vlotte consultatie mogelijk is en communicatielijnen zijn vastgelegd.

Overwegingen:

Hoewel uit de literatuur weinig, retrospectieve, studies bekend zijn is de algemene teneur om maligne tumoren multidisciplinair te behandelen ook in Nederland gemeengoed aan het worden. Dit geldt zeker voor zeldzame tumoren waartoe het schildklier carcinoom behoort.

Aandachtspunten uit de richtlijn Additioneel aan het organiseren van de meest optimale zorg voor patiënten met schildklier carcinoom zijn er nog andere voordelen verbonden aan concentreren van diagnostiek, behandeling en follow up. Deze zijn:

- Verdere opbouw van expertise over diagnostiek, behandeling en het beloop bij deze groep patiënten bij alle betrokken disciplines;
- De mogelijkheid onderzoek te verrichten naar de nog (vele) openstaande controverses;
- Betere mogelijkheden voor onderwijs en opleiding door groter patiëntenaanbod en grotere expertise.

Het is ook mogelijk om een dergelijke organisatie voor de zorg voor patiënten met schildkliercarcinoom op te zetten. De 9 regionale kankercentra (IKC's) in Nederland hebben de beschikking over een infrastructuur die het mogelijk maakt om (cijfer)materiaal over aantallen, plaats van diagnostiek- en behandeling en kwaliteitsindicatoren betrouwbaar te verzamelen via de kankerregistratie (KR).

Het verdient aanbeveling dat de IKC's, gezien hun kerntaak "het bevorderen van de kwaliteit van de zorg voor oncologische patiënten en hun naasten" verantwoordelijkheid nemen voor de selectie van behandelcentra (volgens de level indeling) en de verrichtingen van deze centra volgen. Hiertoe zou een systeem van certificering en bewaking ontwikkeld dienen te worden in samenwerking met alle betrokken ziekenhuizen. Deze gegevens moeten openbaar zijn en worden ter beschikking gesteld aan de betreffende patiëntenorganisaties.

In het kader van concentratie van de expertise voor schildkliercarcinoom is op pathologisch anatomisch gebied in de werkgroep gesproken over de mogelijkheid c.q. de wenselijkheid om een regionaal en/of landelijke PA panel in te stellen. Zoals eerder in deze richtlijn ter sprake is gekomen is ook de cytologie en de histologie van deze zeldzame tumor lastig, hetgeen een 'second opinion' soms noodzakelijk maakt. Aangezien dit in de kringen van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie reeds onderkend is, bestaat er tussen de leden van deze vereniging al voldoende communicatie op dit gebied, hetgeen de werkgroep heeft doen besluiten dat er geen andere organisatievorm noodzakelijk is voor het vragen van contra-expertise.

Wel dient serieus in overweging te worden genomen om een landelijk registratiesysteem voor deze tumoren op te zetten, onder andere om klinisch onderzoek mogelijk te maken.

Ondersteunende zorg

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Communicatie

Literatuurbespreking:

Patiënteninformatie

De patiënt dient vanaf het begin van het diagnostisch proces zowel mondeling als schriftelijk informatie te krijgen over het ziektebeeld, verdere diagnostiek en eventuele behandeling. Daarbij zijn zowel de huisarts als de leden van het multidisciplinaire team in het centrum betrokken. Zodra de diagnose schildklierkanker is gesteld dient:

- De patiënt daarvan op de hoogte worden gesteld door een van de leden van het multidisciplinaire team, bij voorkeur in bijzijn van een gespecialiseerd oncologie verpleegkundige en een familielid of vriend van de patiënt.
- De patiënt geïnformeerd te worden over het bestaan van de patiëntenorganisaties en brochures over het ziektebeeld, diagnostiek en behandeling te worden uitgereikt.
- Aan de patiënt duidelijk gemaakt te worden tot wie hij/zij zich kan wenden indien er extra informatie en/of ondersteuning nodig is gedurende het verloop van het verdere proces.
- De huisarts dient binnen 24 uur op de hoogte gesteld te worden (bij voorkeur per telefoon) van de diagnose en hetgeen met patiënt is besproken ten aanzien van te nemen vervolgstappen. Dit geldt ook wanneer er belangrijke veranderingen in het verwachte beloop optreden bijvoorbeeld ten aanzien van de prognose, complicaties, medicatie etc.

Voor meer informatie betreffende

Informatie patiëntenzorg (zie [bijlage 16](#))

Leefregels na jodiumtherapie (zie [bijlage 17](#))

Patiënteninformatie Schildklierkanker (zie [bijlage 18](#))

Thyrogen (zie [bijlage 19](#))

Psychosociale zorg

Literatuurbespreking:

Psychosociale zorg

De patiënt mag van een lid van het multidisciplinair behandelteam (b.v. hoofdbehandelaar of gespecialiseerd verpleegkundige) verwachten dat er signalerend geïnformeerd wordt naar het psychosociaal welbevinden van patiënt en partner.

- De patiënt wordt duidelijk gemaakt dat indien de patiënt dat wenst hij/ zij gebruik kan maken van de psychosociaal deskundige en zelf daartoe het initiatief kan nemen.
- Indien er zich naar de mening van de behandelaar, lid van het multidisciplinair team, psychosociale problemen of sterke vermoedens daarvan voordoen en psychosociale interventie noodzakelijk lijkt wordt dat aan de patiënt voorgelegd.
- Tevens wordt duidelijk gemaakt dat verwijzing door de gespecialiseerd verpleegkundige (lid van het multidisciplinair team) naar de psychosociaal deskundige kan plaatsvinden.
- De patiënt wordt geïnformeerd dat dit alleen met instemming van de patiënt zelf gebeurt.

Dietetiek

Literatuurbespreking: Jodiumbeperkt dieet

Inleiding

Het jodiumbeperkt dieet is een dieet ter voorbereiding op uw ziekenhuisopname. U begint 1 week voor uw ziekenhuisopname met het dieet. Tijdens uw verblijf in het ziekenhuis zal het dieet nog enkele dagen worden voortgezet.

Het volgen van het dieet is om twee redenen noodzakelijk:

- 1 om nauwkeurig te kunnen meten of er nog opname is van radioactief jodium door eventueel resterend schildklierweefsel en/of tumorweefsel
- 2 om het effect van behandeling met radioactief jodium te verhogen.

Voedingsmiddelen waar jodium in voorkomt/aan is toegevoegd

In bijna alle voedingsmiddelen is van nature jodium aanwezig, in de een wat meer dan in de ander. In zeezout en dieetzout zitten bijvoorbeeld van nature kleine hoeveelheden jodium.

Tijdens de bereiding in de fabriek kan jodium in de vorm van keukenzout aan voedingsmiddelen worden toegevoegd. Er bestaat een wettelijke verplichting om deze toevoeging op verpakte producten te vermelden. De volgende aanduidingen worden hiervoor gebruikt:

- gejodeerd keukenzout, jodium-houdend keukenzout, Jozo-zout,
- broodzout, gejodeerd broodzout.

De rode kleurstof **E-127** (Erythrosine) bevat jodium. E-127 kan toegevoegd zijn aan rode vruchtenconserven, limonade(siroop), puddingsaus, vruchten op sap en bepaalde snoepsoorten.

De rode kleurstof **E-124** (Cochenillrood-A) bevat geen jodium. Producten gekleurd met E-124 zijn wel toegestaan.

Voedingsmiddelen waar bovenstaande (dikgedrukte) zouten en kleurstof in voorkomen zijn tijdens de dieetperiode niet toegestaan. Lees daarom op de verpakking nauwkeurig welk soort zout er aan het product is toegevoegd. Als u twijfelt, gebruik het product dan niet tijdens de dieetperiode.

Andere producten die jodium bevatten

Behalve in voedingsmiddelen kan jodium ook voorkomen in medicijnen, zeep, shampoo, crème en zalf. Voorbeelden hiervan zijn: betadine zeep, betadine shampoo, jodiumtinctuur en hoestdrank.

Vraag uw arts of apotheker of de medicijnen die u gebruikt (hieronder vallen ook vitaminepreparaten, homeopathische- en reformproducten) jodium bevatten. Een multivitamine-mineralenpreparaat bijvoorbeeld bevat per tablet veel jodium. U mag dit preparaat in de dieetperiode dan ook niet gebruiken.

Dieetlijst voor het jodiumbeperkt voorbereidingsdieet

Aardappelen, rijst, macaroni, spaghetti

Toegestaan	Gekookte-, gebakken- en gefrituurde aardappelen Zelfbereide aardappelpuree op smaak gebracht met Nezo-zout Aardappelen koken in leidingwater is toegestaan.
Niet toegestaan	Volkoren macaroni/spaghetti

Boter, margarine, halvarine en olie

Toegestaan	Alle soorten gezouten en ongezouten boter, margarina, halvarine en olie
------------	---

Bouillon, soep

Toegestaan	Zelfbereide bouillon of soep van mineraalwater en de toegestane soorten groente, vlees, kruiden, specerijensoorten en Nezo-zout
Niet toegestaan	Alle andere soorten bouillon en soep

Brood of broodvervanging

Toegestaan	Zelfgebakken brood met ongejodeerd zout (Nezo-zout) of zelfgebakken met Koopmans broodmix Natriumarm brood van de bakker Eventueel kunt u uw bakker vragen brood met Nezo-zout voor u te bakken Beskuit, crackers, knäckebröd, ontbijtkoek, matses en rijstwafels van deze producten mag u de soorten met zout gebruiken.
Niet toegestaan	Broodsoorten van de bakker of uit de fabriek (wit, bruin, volkoren, roggebrood, krentenbrood of luxe broodjes)

Broodbeleg (kaas)

Toegestaan	Kaas Maximaal 1 plak kaas (± 20 gram) per dag of één broodbelegging smeerkaas, alleen de Nederlandse soorten kaas.
Niet toegestaan	Buitenlandse kaassoorten

Broodbeleg (vleeswaar)

Toegestaan	Vleeswaren Maximaal 2 plakken vleeswaren (± 40 gram) per dag. Alle soorten vleeswaren, zowel van de slager als voorverpakt, met uitzondering van de onder 'niet toegestaan' genoemde.
Niet toegestaan	Alle soorten vleeswaar waarin lever is verwerkt, zoals leverworst, leverpaté en leverpastei

Broodbeleg (zoet)

Toegestaan	Alle soorten jam, vruchtenhagel, honing, stroop, appel- en perenstroop, kokosbrood, gestampte muisjes
Niet toegestaan	Alle soorten die de rode kleurstof E-127 bevatten chocoladevlokken, chocoladehagel, chocoladepasta

Broodbeleg (overig)

Toegestaan	-----
Niet toegestaan	Pindakaas

Dranken

Toegestaan	Koffie, thee, bouillon gemaakt van mineraalwater. Limonadesiroop verdund met mineraalwater, met uitzondering van de onder 'niet toegestaan' genoemde. Frisdrank, inclusief light frisdrank Maximaal 3 glazen per dag.
Niet toegestaan	Alle soorten limonadesiroop die de kleurstof E-127 bevatten

Dranken (alcoholische)

Toegestaan	Bier Maximaal 2 glazen per dag
Niet toegestaan	Alle overige alcoholische dranken

Ei

Niet toegestaan	Alle soorten
-----------------	--------------

Fruit en vruchtensap

Toegestaan	Maximaal 2 porties vers fruit per dag van de volgende soorten: Aardbeien, abrikozen, appels, bramen, citroenen, druiven, frambozen, grapefruits, mandarijnen, kersen, kruisbessen, mango's, meloenen, peren, perziken, pruimen, sinaasappels. <i>In plaats van 1 portie fruit mag ook 1 glas vruchtensap van de toegestane soorten worden gebruikt.</i>
Niet toegestaan	Alle overige soorten fruit

Groenten

Toegestaan	Maximaal 3 groentelepels. Alleen de volgende soorten zowel vers, als uit blik, glas en diepvries zijn toegestaan: Aubergine, bieten, bleekselderij, bloemkool, Chinese kool, courgette, doperwtten, ijsbergsla, knolselderij, knoflook, komkommer, koolraap, koolrabi, kropsla, maïs, mierikwortel, paprika, pastinaak, pompoen, prei, rabarber, rode kool, snijbonen, tomaten, tuinbonen, uien, witte kool, zuurkool. <i>Koken in leidingwater is toegestaan.</i>
Niet toegestaan	Een sausje gemaakt van het kookvocht Alle soorten à la crème en alle overige groentesoorten niet vermeld onder 'toegestaan'

Jus

Toegestaan	Zelfbereide jus van mineraalwater
Niet toegestaan	Alle andersoorten

Melk en melkproducten

Toegestaan	Melk, karnemelk, yoghurt vla en kwark Maximaal 1 glas/schaaltje per dag: ± 150 ml. Koffiemelk Denk aan het maximum van 150 ml melk en melkproducten per dag.
Niet toegestaan	Koffiemelkpoeder en kofficreamers

Peulvruchten

Toegestaan	Bruine bonen, sojabonen
Niet toegestaan	Alle andere soorten

Rauwkost

Toegestaan	Alleen van toegestane groentesoorten
------------	--------------------------------------

Reformproducten

Niet toegestaan	Met name in reformproducten kan zeezout, algen en zeewier verwerkt zijn. Let u hier goed op, als u gebruikmaakt van reformproducten. Lees zorgvuldig de aanduiding op de verpakking! Vismee, kroepoek, trassi, gomassi en tahin
-----------------	---

Sauzen

Toegestaan	Alle zelfbereide sauzen van mineraalwater en de toegestane soorten groente, vlees, kruiden, specerijensoorten, Nezo-zout en toegestane diversen.
Niet toegestaan	Alle overige sauzen

Versnaperingen

Toegestaan	Fabriekskoekje (verpakt), zoals bijvoorbeeld biscuit, sultana, jodenkoek, stroopwafel en bitterkoekje
------------	---

	Ontbijtkoek, ouwe wijvenkoek, reepkoek Krenten, rozijnen Hazelnoten, chips Kauwgum
Niet toegestaan	Pinda's, cashewnoten, walnoten, borrelnoten, kroepoek, chocolade

Vlees

Toegestaan	Maximaal 100 gram vlees (rauw gewogen). Alle soorten kalfs-, paarden-, rund-, varkens- en kippenvlees, zowel vers als voorverpakt en/of gekruid, met uitzondering van lever en leverproducten
Niet toegestaan	Lever en leverproducten

Vleesvervangers (vegetarische producten)

Toegestaan	<i>In plaats van vlees, maximaal 100 gram.</i> Alle soorten op basis van soja, granen, rijst, toegestane groentesoorten en aardappelen Tofu/tahoe, tempé
Niet toegestaan	Alle overige soorten

Water

Toegestaan	Mineraalwater voor het bereiden van thee, koffie, bouillon, soep en het koken van macaroni, spaghetti en rijst U dient mineraalwater te gebruiken, omdat leidingwater jodide (verwant aan jodium) bevat.
Niet toegestaan	Leidingwater Het jodidegehalte van leidingwater varieert per streek/gebied, maar is zodanig hoog dat het gebruik van leidingwater niet is toegestaan.

Zeevis, visproducten, schaal- en schelpdieren, zeewier en algen

Niet toegestaan	Alle soorten
-----------------	--------------

Zout

Toegestaan	Nezo-zout: niet jodiumhoudend keuken- of tafelzout
Niet toegestaan	Jozo-zout: jodiumhoudend keuken- of tafelzout Dieetzout/zeezout

Diversen

Toegestaan	Alle verse en gedroogde kruiden en specerijen, specerijenmengsels, vleeskruiden, aromaat, Knoflook, azijn, mosterd, ketjap, ketchup, tomatenpuree Aardappelmeel, maïzena, suiker
Niet toegestaan	Koffiemelkpoeder en kofficreamers

Voorbeeld van een dagmenu

Ontbijt	2 snee natriumarm brood of zelfgebakken brood, beschuit, crackers, knäckebröd besmeerd met gezouten of ongezoeten halvarine, margarine of roomboter beleg: 1 plak vleeswaren, 1 x zoet beleg thee of koffie met/ zonder suiker
---------	---

TNM classificatie

Literatuurbespreking:

In deze richtlijn is de nieuwe (2002) TNM classificatie weergegeven. ⁴⁶¹ De meeste studies zijn echter gebaseerd op de vorige (1997) TNM classificatie. ⁴⁶² De zesde editie en de vijfde editie worden in een retrospectieve studie vergeleken door Döbert et al. ⁴⁶³

Thyroid Gland (ICD-O C73)

T-Primary Tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Tumour 2 cm or less 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
T4a*	(<i>anaplastic carcinoma only</i>) Tumour (any size), limited to the thyroid**
T4b*	(<i>anaplastic carcinoma only</i>) Tumour (any size), extends beyond the thyroid capsule***
Notes:	Multifocal tumours of all histological types should be designated (m) (the largest determines the classification), e.g., T2 m).

* All anaplastic/undifferentiated thyroid carcinomas are considered T4.

** Intrathyroidal anaplastic carcinoma – considered surgically resectable.

*** Extrathyroidal anaplastic carcinoma – considered surgically unresectable.

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.

M – Distant Metastasis

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

pTNM Pathological Classification

pT- Primary Tumour

The pT, pN, and pM categories correspond to the T, N, and M categories.

pN0

Histological examination of a selective neck dissection specimen will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0.

Histopathological Types

The four major histopathologic types are:

- Papillary carcinoma (including those with follicular foci)
- Follicular carcinoma (including so-called Hürthle cell carcinoma)
- Medullary carcinoma
- Anaplastic/undifferentiated carcinoma

Stage Grouping

Separate stage groupings are recommended for papillary and follicular, medullary and anaplastic/undifferentiated carcinomas:

Papillary or Follicular under 45 years			
Stage I	Any T	Any N	M0
Stage II	Any T	Any N	M1
Papillary or Follicular 45 years and older and Medullary			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Stage IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	4a	N0, N1	M0
Stage IVB	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1
Anaplastic/Undifferentiated (all cases are stage IV)			
Stage IVA	T4a	Any N	M0
Stage IVB	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Summary

Thyroid gland	
	Papillary, follicular and medullary carcinoma
T1	≤ 2 cm intrathyroidal
T2	>2 to 4 cm intrathyroidal
T3	>4 cm or minimal extension
T4a	Subcutaneous, larynx, trachea, oesophagus, recurrent laryngeal nerve
T4b	Prevertebral fascia, mediastinal vessels, carotid artery
	Anaplastic/undifferentiated carcinoma
T4a	Tumour limited to thyroid
T4b	Tumour beyond thyroid capsule
	All types
N1a	Level VI
N1b	Other regional

In deze richtlijn is de nieuwe (2002) TNM-classificatie weergegeven. De meeste studies zijn echter gebaseerd op de vorige (1997) TNM-classificatie. Beide classificaties worden vergeleken in onderstaande tabel.

Table 1 TNM and staging classification of thyroid carcinoma of the follicular epithelium: comparison of the 5th and 6th editions.

5th edition	6th edition
TNM	<i>Summary of changes</i> - Tumor staging (T) has been revised and the categories redefined - T4 is now divided into T4a and T4b - Nodal staging (N) has been revised - All anaplastic carcinomas are considered T4. The T4 category for anaplastic carcinomas is divided into T4a (intrathyroidal anaplastic carcinoma – surgically resectable) and T4b (extrathyroidal anaplastic carcinoma – surgically unresectable) - For papillary and follicular carcinomas, the stage grouping for patients older than 45 has been revised. Stage III includes tumors with minimal extrathyroid extension. Stage IVA includes tumors of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, OR recurrent laryngeal nerve. Stage IVB includes tumors that invade prevertebral fascia, carotid artery, or mediastinal vessels. Stage IVC includes advanced tumors with distant metastasis
T0 – No evidence of primary tumor	T0 –No evidence of primary tumor
T1 – tumor 1 cm or less in greatest dimension limited to the thyroid	T1 – tumor 2 cm or less in greatest dimension limited to the thyroid (<i>Supplementum to the 6th edition: T1a-tumor 1 cm or less, T1b-tumor more than 1 cm but not more than 2 cm</i>)
T2 – tumor more than 1 cm, but not more than 4 cm, in greatest dimension limited to the thyroid	T2 – tumor more than 2 cm, but not more than 4 cm, in greatest dimension limited to the thyroid
T3 – tumor more than 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid	T3 – tumor more than 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid or any tumor with minimal extrathyroid extension (e.g. extension to sternothyroid muscle or perithyroid soft tissues)
T4 – tumor of any size extending beyond the thyroid capsule	T4 – excluded
T4a – excluded	T4a – tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve
T4b – excluded	T4b – tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels. All anaplastic carcinomas are considered T4 tumors
	T4a – intrathyroidal anaplastic carcinoma – surgically resectable
	T4b – extrathyroidal anaplastic carcinoma – surgically unresectable
Regional lymph nodes are the cervical and upper mediastinal lymph nodes	Regional lymph nodes are the central compartment, lateral cervical, and upper mediastinal lymph nodes
NX – regional lymph nodes cannot be assessed	NX – regional lymph nodes cannot be assessed
N0 – no regional lymph node metastases	N0 – no regional lymph node metastases
N1 – regional lymph node metastases	N1 – regional lymph node metastases
N1a – metastasis in ipsilateral cervical lymph	N1a – metastasis to Level VI (pretracheal,

node(s)				paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)			
N1b – metastasis in bilateral, midline, or contralateral cervical or mediastinal lymph node(s)				N1b – metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral cervical or superior mediastinal lymph nodes			
Distant metastases				Distant metastases			
MX – distant metastasis cannot be assessed				MX – distant metastasis cannot be assessed			
M0 – no distant metastasis				M0 – no distant metastasis			
M1 – distant metastasis				M1 – distant metastasis			
Staging							
Separate stage groupings are recommended for papillary, follicular, medullary, or undifferentiated (anaplastic) carcinoma				Separate stage groupings are recommended for papillary or follicular, medullary, and anaplastic (undifferentiated) carcinoma			
<i>Papillary or follicular</i>				<i>Papillary or follicular</i>			
Under 45 years				Under 45 years			
Stage I	Any T	Any N	M0	Stage I	Any T	Any N	M0
Stage II	Any T	Any N	M1	Stage II	Any T	Any N	M1
<i>Papillary or follicular</i>				<i>Papillary or follicular</i>			
45 years and older				45 years and older			
Stage I	T1	N0	M0	Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0	Stage II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0	Stage III	T3	N0	M0
Stage III	T4	N0	M0		T1	N1a	M0
	Any T	N1	M0		T2	N1a	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1		T3	N1a	M0
				Stage IVA	T4a	N0	M0</f

Referenties

1 - Hay ID

Hay ID, Klee GG. Thyroid cancer diagnosis and management. [Clin Lab Med 1993 Sep+ADs-13\(3\):725-34.](#)

2 - Visser O

Visser O, Bruijnen J. Incidence of cancer in the Netherlands 1998 : tenth report of the Netherlands cancer registry. [Vereniging van Integrale Kankercentra+ADs- 2002.](#)

3 - Eng C

Eng C. Familial papillary thyroid cancer--many syndromes, too many genes? [J Clin Endocrinol Metab 2000 May+ADs-85\(5\):1755-7.](#)

4 - Musholt TJ

Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. [World J Surg 2000 Nov+ADs-24\(11\):1409-17.](#)

5 - Ng SB

Ng SB, Sittampalam K, Goh YH, Eu KW. Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma. A case report with clinical and molecular genetic correlation. [Pathology 2003 Feb+ADs-35\(1\):42-6.](#)

6 - Harach HR

Harach HR, Soubeyran I, Brown A, Bonneau D, Longy M. Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. [Ann Diagn Pathol 1999 Dec+ADs-3\(6\):331-40.](#)

7 - Malchoff CD

Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, Forouhar F, Whalen G, Joshi V, et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. [J Clin Endocrinol Metab 2000 May+ADs-85\(5\):1758-64.](#)

8 - Lupoli G

Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. [Lancet 1999 Feb 20+ADs-353\(9153\):637-9.](#)

9 - McKay JD

McKay JD, Lesueur F, Jonard L, Pastore A, Williamson J, Hoffman L, et al. Localization of a susceptibility gene for familial nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21. [Am J Hum Genet 2001 Aug+ADs-69\(2\):440-6.](#)

10 - Bignell GR

Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P, et al. Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. [Am J Hum Genet 1997 Nov+ADs-61\(5\):1123-30.](#)

11 - Canzian F

Canzian F, Amati P, Harach HR, Kraimps JL, Lesueur F, Barbier J, et al. A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. [Am J Hum Genet 1998 Dec+ADs-63\(6\):1743-8.](#)

12 - Matakidou A

Matakidou A, Hamel N, Popat S, Henderson K, Kantemiroff T, Harmer C, et al. Risk of non-medullary thyroid cancer influenced by polymorphic variation in the thyroglobulin gene. [Carcinogenesis 2004 Mar+ADs-25\(3\):369-73.](#)

13 - TNM Classification of malignant tumours

TNM Classification of malignant tumours. 6th ed. New-York: John Wiley +ACY- Sons+ADs- 2002.

14 - Akslen LA

Akslen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. [Cancer 2000 Apr 15+ADs-88\(8\):1902-8.](#)

15 - Brierley JD

Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. [Cancer 1997 Jun 15+ADs-79\(12\):2414-23.](#)

16 - Cady B

Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. [Surgery 1988 Dec+ADs-104\(6\):947-53.](#)

17 - DeGroot LJ

DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1990 Aug+ADs-71\(2\):414-24.](#)

18 - Hay ID

Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. [Surgery 1987 Dec+ADs-102\(6\):1088-95.](#)

19 - Hay ID

Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. [Surgery 1993 Dec+ADs-114\(6\):1050-7.](#)

20 - Loh KC

Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. [J Clin Endocrinol Metab 1997 Nov+ADs-82\(11\):3553-62.](#)

21 - Mazzaferri EL

Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. [Am J Med 1994 Nov+ADs-97\(5\):418-28.](#)

22 - Sherman SI

Sherman SI. Toward a standard clinicopathologic staging approach for differentiated thyroid carcinoma. [Semin Surg Oncol 1999 Jan+ADs-16\(1\):12-5.](#)

23 - Mazzaferri EL

Mazzaferri EL, Samaan NA. Endocrine tumors. Blackwell+ADs- 1993.

24 - Ezzat S

Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. [Arch Intern Med 1994 Aug 22+ADs-154\(16\):1838-40.](#)

25 - Abdalmughni YA

Abdalmughni YA, Al-Hureibi MA, Al-Hureibi KA, Ghafoor MA, Al-Wadan AH, Al-Hureibi YA. Thyroid cancer in Yemen. [Saudi Med J 2004 Jan+ADs-25\(1\):55-9.](#)

26 - Baloch ZW

Baloch ZW, Fleisher S, Livolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of +ACI-follicular neoplasm+ACI-: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. [Diagn Cytopathol 2002 Jan+ADs-26\(1\):41-4.](#)

27 - Belfiore A

Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. [Am J Med 1992 Oct+ADs-93\(4\):363-9.](#)

28 - Friedman M

Friedman M, Skolnik EM, Baim HM, Becker SP, Katz AH, Mantravadi RV. Thyroid carcinoma. [Laryngoscope 1980 Dec+ADs-90\(12\):1991-2003.](#)

29 - Gelderblom AJ

Gelderblom AJ, vd HW, Lips PT, Risse EK, Meijer CJ. A study of the importance of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of the solitary thyroid nodule. [Neth J Med 1990 Feb+ADs-36\(1-2\):13-8.](#)

30 - Hamming JF

Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay CH, Hermans J, van d, V. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. [Arch Intern Med 1990 Jan+ADs-150\(1\):113-6.](#)

31 - Kumar H

Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Gender, clinical findings, and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytology. [Thyroid 1999 Nov+ADs-9\(11\):1105-9.](#)

32 - Pisanu A

Pisanu A, Sias L, Uccheddu A. Factors predicting malignancy of Hurthle cell tumors of the thyroid: influence on surgical treatment. [World J Surg 2004 Aug+ADs-28\(8\):761-5.](#)

33 - Raber W

Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients. [Thyroid 2000 Aug+ADs-10\(8\):709-12.](#)

34 - Rios A

Rios A, Rodriguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Balsalobre MD, Parrilla P. Risk factors for malignancy in multinodular goitres. [Eur J Surg Oncol 2004 Feb+ADs-30\(1\):58-62.](#)

35 - Schlinkert RT

Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is +ACI-suspicious for follicular neoplasm+ACI-. [Mayo Clin Proc 1997 Oct+ADs-72\(10\):913-6.](#)

36 - Staunton MD

Staunton MD, Greening WP. Clinical diagnosis of thyroid cancer. [Br Med J 1973 Dec 1+ADs-4\(5891\):532-5.](#)

37 - Tuttle RM

Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. [Thyroid 1998 May+ADs-8\(5\):377-83.](#)

38 - Cap J

Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekes Z, Pohnetalova D. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 1999 Oct+ADs-51\(4\):509-15.](#)

39 - Danese D

Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. [Thyroid 1998 Jan+ADs-8\(1\):15-21.](#)

40 - Koike E

Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Ohshima A, Maruta J, et al. Effect of combining ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy findings for the diagnosis of thyroid nodules. [Eur J Surg 2001 Sep+ADs-167\(9\):656-61.](#)

41 - La Rosa GL

La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G, et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. [Cancer 1991 Apr 15+ADs-67\(8\):2137-41.](#)

42 - Leonard N

Leonard N, Melcher DH. To operate or not to operate? The value of fine needle aspiration cytology in the assessment of thyroid swellings. [J Clin Pathol 1997 Nov+ADs-50\(11\):941-3.](#)

43 - Lin JD

Lin JD, Huang BY, Weng HF, Jeng LB, Hsueh C. Thyroid ultrasonography with fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of thyroid cancer. [J Clin Ultrasound 1997 Mar+ADs-25\(3\):111-8.](#)

44 - Piomalli D

Piomalli D, Martelli G, Del P, I, Collini P, Pilotti S. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases. [J Surg Oncol 1992 Aug+ADs-50\(4\):247-50.](#)

45 - Ravetto C

Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. [Cancer 2000 Dec 25+ADs-90\(6\):357-63.](#)

46 - Tyler DS

Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. [Surgery 1994 Dec+ADs-116\(6\):1054-60.](#)

47 - Werga P

Werga P, Wallin G, Skoog L, Hamberger B. Expanding role of fine-needle aspiration cytology in thyroid diagnosis and management. [World J Surg 2000 Aug+ADs-24\(8\):907-12.](#)

48 - Elisei R

Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di CG, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. [J Clin Endocrinol Metab 2004 Jan+ADs-89\(1\):163-8.](#)

49 - Hodak SP

Hodak SP, Burman KD. The calcitonin conundrum--is it time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules? [J Clin Endocrinol Metab 2004 Feb+ADs-89\(2\):511-4.](#)

50 - Pacini F

Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di CG, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1994 Apr+ADs-78\(4\):826-9.](#)

51 - Hahm JR

Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. [Thyroid 2001 Jan+ADs-11\(1\):73-80.](#)

52 - Niccoli P

Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de MC, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. [J Clin Endocrinol Metab 1997 Feb+ADs-82\(2\):338-41.](#)

53 - Rieu M

Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, et al. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 1995 May+ADs-42\(5\):453-60.](#)

54 - Vierhapper H

Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. [J Clin Endocrinol Metab 1997 May+ADs-82\(5\):1589-93.](#)

55 - Ozgen AG

Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, Yilmaz C, Tuzun M, Yetkin E, et al. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. [Thyroid 1999 Jun+ADs-9\(6\):579-82.](#)

56 - Iacobone M

Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, De Micco C, Henry JF. Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. [World J Surg 2002 Aug+ADs-26\(8\):886-90.](#)

57 - Karanikas G

Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. [J Clin Endocrinol Metab 2004 Feb+ADs-89\(2\):515-9.](#)

58 - Schuetz M

Schuetz M, Beheshti M, Oezer S, Novotny C, Paul M, Hofmann A, et al. Calcitonin measurements for early detection of medullary thyroid carcinoma or its premalignant conditions in Hashimoto's thyroiditis. [Anticancer Res 2006 Jan+ADs-26\(1B\):723-7.](#)

59 - Haff RC

Haff RC, Schecter BC, Armstrong RG, Evans WE. Factors increasing the probability of malignancy in thyroid nodules. [Am J Surg 1976 Jun+ADs-131\(6\):707-9.](#)

60 - Koizumi M

Koizumi M, Taguchi H, Goto M, Nomura T, Watari T. Thallium-201 scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules. A retrospective study of 246 cases. [Ann Nucl Med 1993 Aug+ADs-7\(3\):147-52.](#)

61 - Kountakis SE

Kountakis SE, Skoulas IG, Maillard AA. The radiologic work-up in thyroid surgery: fine-needle biopsy versus scintigraphy and ultrasound. [Ear Nose Throat J 2002 Mar+ADs-81\(3\):151-4.](#)

62 - Wong CK

Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. [World J Surg 2000 Aug+ADs-24\(8\):934-41.](#)

63 - Wienke JR

Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. [J Ultrasound Med 2003 Oct+ADs-22\(10\):1027-31.](#)

64 - Kim EK

Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. [AJR Am J Roentgenol 2002 Mar+ADs-178\(3\):687-91.](#)

65 - Peccin S

Peccin S, de Castro JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? [J Endocrinol Invest 2002 Jan+ADs-25\(1\):39-43.](#)

66 - Papini E

Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. [J Clin Endocrinol Metab 2002 May+ADs-87\(5\):1941-6.](#)

67 - Lyshchik A

Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale

and power doppler US. [Radiology 2005 May+ADs-235\(2\):604-13.](#)

68 - Kakkos SK

Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, et al. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. [J Clin Ultrasound 2000 Sep+ADs-28\(7\):347-52.](#)

69 - Rago T

Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. [Eur J Endocrinol 1998 Jan+ADs-138\(1\):41-6.](#)

70 - Brkljacic B

Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, ce-Zigman Z, ic-Brkljacic D, Drinkovic I. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. [J Clin Ultrasound 1994 Feb+ADs-22\(2\):71-6.](#)

71 - Iannuccilli JD

Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. [J Ultrasound Med 2004 Nov+ADs-23\(11\):1455-64.](#)

72 - Frates MC

Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? [J Ultrasound Med 2003 Feb+ADs-22\(2\):127-31.](#)

73 - Fukunari N

Fukunari N, Nagahama M, Sugino K, Mimura T, Ito K, Ito K. Clinical evaluation of color Doppler imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular lesions. [World J Surg 2004 Dec+ADs-28\(12\):1261-5.](#)

74 - Chammas MC

Chammas MC, Gerhard R, de O, I, Widman A, de BN, Durazzo M, et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. [Otolaryngol Head Neck Surg 2005 Jun+ADs-132\(6\):874-82.](#)

75 - Berni A

Berni A, Tromba L, Falvo L, Marchesi M, Grilli P, Peparini N. Malignant thyroid nodules: comparison between color Doppler diagnosis and histological examination of surgical samples. [Chir Ital 2002 Sep+ADs-54\(5\):643-7.](#)

76 - Cooper DS

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. [Thyroid 2006 Feb+ADs-16\(2\):109-42.](#)

77 - Pacini F

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. [Eur J Endocrinol 2006 Jun+ADs-154\(6\):787-803.](#)

78 - Carmeci C

Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. [Thyroid 1998 Apr+ADs-8\(4\):283-9.](#)

79 - Hatada T

Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J. Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules. [Am J Surg 1998 Feb+ADs-175\(2\):133-6.](#)

80 - Takashima S

Takashima S, Fukuda H, Kobayashi T. Thyroid nodules: clinical effect of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. [J Clin Ultrasound 1994 Nov+ADs-22\(9\):535-42.](#)

81 - Gharib H

Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. [Ann Intern Med 1993 Feb 15+ADs-118\(4\):282-9.](#)

82 - Alexander EK

Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. [J Clin Endocrinol Metab 2002 Nov+ADs-87\(11\):4924-7.](#)

83 - Belfiore A

Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. [Endocrinol Metab Clin North Am 2001 Jun+ADs-30\(2\):361-400.](#)

84 - Gharib H

Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. [Clin Lab Med 1993 Sep+ADs-13\(3\):699-709.](#)

85 - James C

James C, Starks M, MacGillivray DC, White J. The use of imaging studies in the diagnosis and management of thyroid cancer and hyperparathyroidism. [Surg Oncol Clin N Am 1999 Jan+ADs-8\(1\):145-69.](#)

86 - Mittendorf EA

Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. [Surgery 2002 Oct+ADs-132\(4\):648-53.](#)

87 - Abboud B

Abboud B, Allam S, Chacra LA, Ingea H, Tohme C, Farah P. Use of fine-needle aspiration cytology and frozen section in the management of nodular goiters. [Head Neck 2003 Jan+ADs-25\(1\):32-6.](#)

88 - Harach HR

Harach HR, Zusman SB, Saravia DE. Nodular goiter: a histo-cytological study with some emphasis on pitfalls of fine-needle aspiration cytology. [Diagn Cytopathol 1992+ADs-8\(4\):409-19.](#)

89 - Solymosi T

Solymosi T, Toth GL, Gal I, Sajgo C, Szabolcs I. Influence of iodine intake on the diagnostic power of fine-needle aspiration cytology of the thyroid gland. [Thyroid 2002 Aug+ADs-12\(8\):719-23.](#)

90 - Giles Y

Giles Y, Boztepe H, Terzioğlu T, Tezelman S. The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter. [Arch Surg 2004 Feb+ADs-139\(2\):179-82.](#)

91 - Pelizzo MR

Pelizzo MR, Toniato A, Piotto A, Bernante P. +AFs-Cancer in multinodular goiter+AF0-. [Ann Ital Chir 1996 May+ADs-67\(3\):351-6.](#)

92 - Yamashita H

Yamashita H, Noguchi S, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, Toda M, et al. Thyroid cancer associated with adenomatous goiter: an analysis of the incidence and clinical factors. [Surg Today 1997+ADs-27\(6\):495-9.](#)

93 - McHenry CR

McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y. Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer. [Am J Surg 1993 Oct+ADs-166\(4\):353-6.](#)

94 - Udelsman R

Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, Sohn TA, Cameron JL. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. [Ann Surg 2001 May+ADs-233\(5\):716-22.](#)

95 - Leenhardt L

Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le GD, et al. Indications and limits of

ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. [J Clin Endocrinol Metab 1999 Jan+ADs-84\(1\):24-8.](#)

96 - [Livolsi VA](#)

Livolsi VA, Bennington JL. Surgical pathology of the thyroid. +AFs-22+AF0-, 148-149. 1990. Saunders. Major problems in pathology. Livolsi, V. A. and Bennington, J. L. Ref Type: [Serial \(Book, Monograph\)](#)

97 - [Ross DS](#)

Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. [J Clin Endocrinol Metab 2002 May+ADs-87\(5\):1938-40.](#)

98 - [Tan GH](#)

Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. [Ann Intern Med 1997 Feb 1+ADs-126\(3\):226-31.](#)

99 - [Topliss D](#)

Topliss D. Thyroid incidentaloma: the ignorant in pursuit of the impalpable. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2004 Jan+ADs-60\(1\):18-20.](#)

100 - [Pelizzo MR](#)

Pelizzo MR, Toniato A, Grigoletto R. Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma: uni- and multivariate analysis of prognostic factors (TNM staging system included). [J Exp Clin Cancer Res 1997 Sep+ADs-16\(3\):261-5.](#)

101 - [Voutilainen PE](#)

Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH. AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma. [Anticancer Res 2003 Sep+ADs-23\(5b\):4283-8.](#)

102 - [Cady B](#)

Cady B. Papillary carcinoma of the thyroid. [Semin Surg Oncol 1991 Mar+ADs-7\(2\):81-6.](#)

103 - [Gemsenjager E](#)

Gemsenjager E, Heitz PU, Martina B, Boey JH. Selective treatment of differentiated thyroid carcinoma. [WORLD J SURG 1997+ADs-World-Journal-of-Surgery. 1997+ADs- 21:5-552.](#)

104 - [Gimm O](#)

Gimm O, Brauckhoff M, Thanh PN, Sekulla C, Dralle H. An update on thyroid surgery. [Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002 Aug+ADs-29 Suppl 2:S447-S452.](#)

105 - [Sanders LE](#)

Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. [Arch Surg 1998 Apr+ADs-133\(4\):419-25.](#)

106 - [Van NK](#)

Van NK, Dilawari RA. Predictive value of AMES scoring system in selection of extent of surgery in well differentiated carcinoma of thyroid. [Am Surg 1995 Feb+ADs-61\(2\):151-5.](#)

107 - [David JM](#)

David JM, Ruaux C, Bachaud JM, Bonnet F, Lucot H, Boneu A, et al. +AFs-Multiple localization and lymphatic involvement of papillary micro-carcinoma of the thyroid. Results of total thyroidectomy with bilateral lymph node excision. Apropos of 38 patients+AF0-. [Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1992+ADs-109\(4\):183-7.](#)

108 - [Hay ID](#)

Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? [Surgery 1998 Dec+ADs-124\(6\):958-64.](#)

109 - [Tsang RW](#)

Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of

surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. [Cancer 1998 Jan 15+ADs-82\(2\):375-88.](#)

110 - Wieler H

Wieler H, Bartenstein P, Becker HP, Bell E, Decker P, Jacob R, et al. +AFs-Guideline for therapy of malignant thyroid tumours: pleading for an actualization+AF0-. [Nuklearmedizin 2004 Aug+ADs-43\(4\):121-3.](#)

111 - Franc B

Franc B. +AFs-Desperate search for a magic marker in difficult encapsulated follicular thyroid tumors+AF0-. [Ann Pathol 2003 Feb+ADs-23\(1\):7-10.](#)

112 - Franc B

Franc B, de la Salmoniere P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, et al. Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. [Hum Pathol 2003 Nov+ADs-34\(11\):1092-100.](#)

113 - Heffess CS

Heffess CS, Thompson LD. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma. [Endocr Pathol 2001+ADs-12\(4\):417-22.](#)

114 - Perrier ND

Perrier ND, Ituarte PHG, Treseler P, D'Avanzo A, Siperstein A, Dub QY, et al. Classification and treatment of follicular thyroid neoplasms are discordant between and within medical specialties. [Surgery 1999+ADs-Surgery-. 1999+ADs- 126:6-1069.](#)

115 - Thompson LD

Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. [Cancer 2001 Feb 1+ADs-91\(3\):505-24.](#)

116 - Collini P

Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. [Histopathology 2004 Jan+ADs-44\(1\):35-9.](#)

117 - D'Avanzo A

D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. [Cancer 2004 Mar 15+ADs-100\(6\):1123-9.](#)

118 - Genssenjager E

Genssenjager E, Heitz PU, Martina B, Schweizer I. Therapiekonzept bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom--Resultate über 25 Jahre bei 257 Patienten. +AFs-Therapy concept in differentiated thyroid gland carcinoma--results of 25 years with 257 patients+AF0-. [Schweiz Rundsch Med Prax 2000 Nov 2+ADs-89\(44\):1779-97.](#)

119 - Saadi H

Saadi H, Kleidermacher P, Esselstyn C, Jr. Conservative management of patients with intrathyroidal well-differentiated follicular thyroid carcinoma. [Surgery 2001 Jul+ADs-130\(1\):30-5.](#)

120 - Bergenfelz A

Bergenfelz A, Ahren B. Calcium metabolism after hemithyroidectomy. [Horm Res 1993+ADs-39\(1-2\):56-60.](#)

121 - McHenry CR

McHenry CR, Slusarczyk SJ. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and management. [Surgery 2000 Dec+ADs-128\(6\):994-8.](#)

122 - Holzer S

Holzer S, Reiners C, Mann K, Bamberg M, Rothmund M, Dudeck J, et al. Patterns of care for patients with

primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Group. [Cancer 2000 Jul 1+ADs-89\(1\):192-201.](#)

123 - [Kebebew E](#)

Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: +ACI-complete+ACI- rational approach. [World J Surg 2000 Aug+ADs-24\(8\):942-51.](#)

124 - [Ahuja S](#)

Ahuja S, Ernst H, Lenz K. Papillary thyroid carcinoma: occurrence and types of lymph node metastases 3. [J Endocrinol Invest 1991 Jul+ADs-14\(7\):543-9.](#)

125 - [Mirallie E](#)

Mirallie E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma 19. [World J Surg 1999 Sep+ADs-23\(9\):970-3.](#)

126 - [Balazs G](#)

Balazs G, Gyory F, Lukacs G, Szakall S. Long-term follow-up of node-positive papillary thyroid carcinomas 7. [Langenbecks Arch Surg 1998 Apr+ADs-383\(2\):180-2.](#)

127 - [Beasley NJ](#)

Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer 13. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Jul+ADs-128\(7\):825-8.](#)

128 - [Chow SM](#)

Chow SM, Law SC, Au SK, Leung TW, Chan PT, Mendenhall WM, et al. Differentiated thyroid carcinoma: comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute 14. [Head Neck 2002 Jul+ADs-24\(7\):670-7.](#)

129 - [Frazell EL](#)

Frazell EL, Foote FW, Jr. Papillary thyroid carcinoma: pathological findings in cases with and without clinical evidence of cervical node involvement 9. [Cancer 1955 Nov+ADs-8\(6\):1164-6.](#)

130 - [Mirallie E](#)

Mirallie E, Sagan C, Hamy A, Paineau J, Kahn X, Le Neel JC, et al. Predictive factors for node involvement in papillary thyroid carcinoma. Univariate and multivariate analyses 20. [Eur J Cancer 1999 Mar+ADs-35\(3\):420-3.](#)

131 - [Shaha AR](#)

Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid 73. [Surgery 1995 Dec+ADs-118\(6\):1131-6.](#)

132 - [Simpson WJ](#)

Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1578 patients 12. [Am J Med 1987 Sep+ADs-83\(3\):479-88.](#)

133 - [Coatesworth AP](#)

Coatesworth AP, MacLennan K. Cervical metastasis in papillary carcinoma of the thyroid: a histopathological study 16. [Int J Clin Pract 2002 May+ADs-56\(4\):241-2.](#)

134 - [Ducci M](#)

Ducci M, Appetecchia M, Marzetti M. Neck dissection for surgical treatment of lymphnode metastasis in papillary thyroid carcinoma 1. [J Exp Clin Cancer Res 1997 Sep+ADs-16\(3\):333-5.](#)

135 - [Noguchi M](#)

Noguchi M, Yamada H, Ohta N, Ishida T, Tajiri K, Fujii H, et al. Regional lymph node metastases in well-differentiated thyroid carcinoma. [Int Surg 1987 Apr+ADs-72\(2\):100-3.](#)

136 - [Pingpank JF](#)

Pingpank JF, Jr., Sasson AR, Hanlon AL, Friedman CD, Ridge JA. Tumor above the spinal accessory

nerve in papillary thyroid cancer that involves lateral neck nodes: a common occurrence. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Nov+ADs-128\(11\):1275-8.](#)

137 - Gregoire V

Gregoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. [Radiother Oncol 2003 Dec+ADs-69\(3\):227-36.](#)

138 - Robbins KT

Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Jul+ADs-128\(7\):751-8.](#)

139 - Wada N

Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. [Ann Surg 2003 Mar+ADs-237\(3\):399-407.](#)

140 - Hughes CJ

Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis 71. [Head Neck 1996 Mar+ADs-18\(2\):127-32.](#)

141 - Mazzaferri EL

Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. [Am J Med 1994 Nov+ADs-97\(5\):418-28.](#)

142 - Sato N

Sato N, Oyamatsu M, Koyama Y, Emura I, Tamiya Y, Hatakeyama K. Do the level of nodal disease according to the TNM classification and the number of involved cervical nodes reflect prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland? 44. [J Surg Oncol 1998 Nov+ADs-69\(3\):151-5.](#)

143 - Scheumann GF

Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer 10. [World J Surg 1994 Jul+ADs-18\(4\):559-67.](#)

144 - Beasley NJ

Beasley NJ, Walfish PG, Witterick I, Freeman JL. Cause of death in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. [Laryngoscope 2001 Jun+ADs-111\(6\):989-91.](#)

145 - Besic N

Besic N, Auersperg M, Golouh R. Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid--a multivariate survival analysis. Eur J [Surg Oncol 1999 Dec+ADs-25\(6\):599-605.](#)

146 - Mann B

Mann B, Buhr HJ. Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma--who benefits? 43. [Langenbecks Arch Surg 1998 Oct+ADs-383\(5\):355-8.](#)

147 - McGuirt WF

McGuirt WF. Management of occult metastatic cervical disease from well-differentiated thyroid carcinoma 28. [Ear Nose Throat J 1989 Mar+ADs-68\(3\):170-6. 179.](#)

148 - Frasoldati A

Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. [Cancer 2003 Jan 1+ADs-97\(1\):90-6.](#)

149 - Kouvaraki MA

Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. [Surgery 2003 Dec+ADs-134\(6\):946-54.](#)

150 - Franceschi M

Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncevic S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma 70. [J Nucl Med 1996 Mar+ADs-37\(3\):446-51.](#)

151 - Gemenjager E

Gemenjager E, Perren A, Seifert B, Schuler G, Schweizer I, Heitz PU. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. [J Am Coll Surg 2003 Aug+ADs-197\(2\):182-90.](#)

152 - Lerch H

Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients 53. [J Clin Oncol 1997 May+ADs-15\(5\):2067-75.](#)

153 - McHenry CR

McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG. Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer 81. [Am J Surg 1991 Oct+ADs-162\(4\):353-6.](#)

154 - Sako K

Sako K, Marchetta FC, Razack MS, Shedd DP. Modified radical neck dissection for metastatic carcinoma of the thyroid. A reappraisal. [Am J Surg 1985 Oct+ADs-150\(4\):500-2.](#)

155 - Shah MD

Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. [Laryngoscope 2003 Dec+ADs-113\(12\):2102-7.](#)

156 - Hamming JF

Hamming JF, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Goslings BM. Differentiated thyroid cancer: a stage adapted approach to the treatment of regional lymph node metastases 11. [Eur J Cancer Clin Oncol 1988 Feb+ADs-24\(2\):325-30.](#)

157 - Musacchio MJ

Musacchio MJ, Kim AW, Vijungco JD, Prinz RA. Greater local recurrence occurs with +ACI-berry picking+ACI- than neck dissection in thyroid cancer 12. [Am Surg 2003 Mar+ADs-69\(3\):191-6.](#)

158 - Bhattacharyya N

Bhattacharyya N. Surgical treatment of cervical nodal metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol [Head Neck Surg 2003 Oct+ADs-129\(10\):1101-4.](#)

159 - Catarci M

Catarci M, Zaraca F, Angeloni R, Mancini B, de Filippo MG, Massa R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study. [J Surg Oncol 2001 May+ADs-77\(1\):21-4.](#)

160 - Chow TL

Chow TL, Lim BH, Kwok SP. Sentinel lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. [ANZ J Surg 2004 Jan+ADs-74\(1-2\):10-2.](#)

161 - Dixon E

Dixon E, McKinnon JG, Pasioka JL. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms. [World J Surg 2000 Nov+ADs-24\(11\):1396-401.](#)

162 - Fukui Y

Fukui Y, Yamakawa T, Taniki T, Numoto S, Miki H, Monden Y. Sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. [Cancer 2001 Dec 1+ADs-92\(11\):2868-74.](#)

163 - Gallowitsch HJ

Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Starlinger M, Lind P. Lymphoscintigraphy and gamma probe-guided surgery in papillary thyroid carcinoma: the sentinel lymph node concept in thyroid carcinoma. [Clin Nucl Med 1999 Oct+ADs-24\(10\):744-6.](#)

164 - Kelemen PR

Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms 8. [Arch Surg 1998 Mar+ADs-133\(3\):288-92.](#)

165 - Pelizzo MR

Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Bernante P, Piotto A, Rinaldo A, et al. The sentinel node procedure with Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. [Acta Otolaryngol 2001 Apr+ADs-121\(3\):421-4.](#)

166 - Rettenbacher L

Rettenbacher L, Sungler P, Gmeiner D, Kassmann H, Galvan G. Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma. [Eur J Nucl Med 2000 Sep+ADs-27\(9\):1399-401.](#)

167 - Sahin M

Sahin M, Yapici O, Dervisoglu A, Basoglu T, Canbaz F, Albayrak S, et al. Evaluation of lymphatic drainage of cold thyroid nodules with intratumoral injection of Tc-99m nanocolloid. [Clin Nucl Med 2001 Jul+ADs-26\(7\):602-5.](#)

168 - Stoeckli SJ

Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert H, Schmid S. Sentinel lymph node biopsy in thyroid tumors: a pilot study. [Eur Arch Otorhinolaryngol 2003 Aug+ADs-260\(7\):364-8.](#)

169 - Takami H

Takami H, Sasaki K, Ikeda Y, Tajima G, Kameyama K. Detection of sentinel lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer. [Asian J Surg 2003 Jul+ADs-26\(3\):145-8.](#)

170 - Tsugawa K

Tsugawa K, Ohnishi I, Nakamura M, Miwa K, Yokoyama K, Michigishi T, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with papillary carcinoma of the thyroid gland. [Biomed Pharmacother 2002+ADs-56 Suppl 1:100s-3s.](#)

171 - Hundahl SA

Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. [Cancer 2000 Jul 1+ADs-89\(1\):202-17.](#)

172 - Siperstein AE

Siperstein AE, Clark OH. Carcinoma of follicular epithelium. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner +ACY- Ingbar's the thyroid : a fundamental and clinical text. Philadelphia: [Lippincott Williams +ACY-Wilkins+ADs- 2006. p. 898-902.](#)

173 - Songun J

Songun J, Kievit J, Velde CJHv. Complications in thyroid surgery. In: Clark OH, Duh QY, editors. Textbook of endocrine surgery. Philadelphia: [Saunders+ADs- 1997. p. 167-73.](#)

174 - Green KM

Green KM, de Carpentier JP. Are pre-operative vocal fold checks necessary? [J Laryngol Otol 1999 Jul+ADs-113\(7\):642-4.](#)

175 - Yeung P

Yeung P, Erskine C, Mathews P, Crowe PJ. Voice changes and thyroid surgery: is pre-operative indirect laryngoscopy necessary? [Aust N Z J Surg 1999 Sep+ADs-69\(9\):632-4.](#)

176 - Kotan C

Kotan C, Kosem M, Algun E, Ayakta H, Sonmez R, Soylemez O. Influence of the refinement of surgical technique and surgeon's experience on the rate of complications after total thyroidectomy for benign thyroid disease. [Acta Chir Belg 2003 Jun+ADs-103\(3\):278-81.](#)

177 - Steinmuller T

Steinmuller T, Klupp J, Wenking S, Neuhaus P. Complications associated with different surgical approaches to differentiated thyroid carcinoma 39. [Langenbecks Arch Surg 1999 Feb+ADs-384\(1\):50-3.](#)

178 - Steurer M

Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W. Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. [Laryngoscope 2002 Jan+ADs-112\(1\):124-33.](#)

179 - Hurtado-Lopez LM

Hurtado-Lopez LM, Pacheco-Alvarez MI, Montes-Castillo ML, Zaldivar-Ramirez FR. Importance of the intraoperative identification of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy: electromyographic evaluation. [Thyroid 2005 May+ADs-15\(5\):449-54.](#)

180 - Thomusch O

Thomusch O, Sekulla C, Machens A, Neumann HJ, Timmermann W, Dralle H. Validity of intra-operative neuromonitoring signals in thyroid surgery. [Langenbecks Arch Surg 2004 Nov+ADs-389\(6\):499-503.](#)

181 - Friedrich T

Friedrich T, Staemmler A, Hansch U, Wurl P, Steinert M, Eichfeld U. Anwendung des Neuromonitoring des N. laryngeus recurrens in der Schilddrüsenchirurgie - eine prospektive Studie. +AFs-Intraoperative electrophysiological monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid gland surgery--a prospective study+AF0-. [Zentralbl Chir 2002 May+ADs-127\(5\):414-20.](#)

182 - Stremmel C

Stremmel C, Hohenberger W, Klein P. Ergebnisse des intraoperativen Recurrensmonitoring bei der Schilddrüsenoperation - Studien und Stellenwert in der Praxis. +AFs-Results of laryngeal nerve monitoring during thyroid operations--Studies and value for clinical practice+AF0-. [Zentralbl Chir 2002 May+ADs-127\(5\):400-3.](#)

183 - Timmermann W

Timmermann W, Dralle H, Hamelmann W, Thomusch O, Sekulla C, Meyer T, et al. +AFs-Does intraoperative nerve monitoring reduce the rate of recurrent nerve palsies during thyroid surgery?+AF0-. [Zentralbl Chir 2002 May+ADs-127\(5\):395-9.](#)

184 - Hermann M

Hermann M, Alk G, Roka R, Glaser K, Freissmuth M. Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign thyroid diseases: effect of nerve dissection and impact of individual surgeon in more than 27,000 nerves at risk. [Ann Surg 2002 Feb+ADs-235\(2\):261-8.](#)

185 - Friedrich T

Friedrich T, Hansch U, Eichfeld U, Steinert M, Schonfelder M. +AFs-Therapeutic management of postoperatively diagnosed bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis+AF0-. [Zentralbl Chir 2000+ADs-125\(2\):137-43.](#)

186 - Misiolek M

Misiolek M, Waler J, Namyslowski G, Kucharzewski M, Podwinski A, Czekior E. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid cancer surgery: a laryngological and surgical problem. [Eur Arch Otorhinolaryngol 2001 Nov+ADs-258\(9\):460-2.](#)

187 - Eckel HE

Eckel HE, Sittel C. +AFs-Bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis+AF0-. [HNO 2001 Mar+ADs-49\(3\):166-79.](#)

188 - Omori K

Omori K, Slavik DH, Kacker A, Blaugrund SM, Kojima H. Effects of thyroplasty type I on vocal fold vibration. [Laryngoscope 2000 Jul+ADs-110\(7\):1086-91.](#)

189 - Razzaq I

Razzaq I, Wooldridge W. A series of thyroplasty cases under general anaesthesia. [Br J Anaesth 2000 Oct+ADs-85\(4\):547-9.](#)

190 - Sridhara SR

Sridhara SR, Ashok KG, Raghunathan M, Mann SB. To study voice quality before and after thyroplasty type 1 in patients with symptomatic unilateral vocal cord paralysis. [Am J Otolaryngol 2003 Nov+ADs-24\(6\):361-5.](#)

191 - Caldarelli DD

Caldarelli DD, Lerrick AJ. Nonmetabolic complications of thyroid surgery. In: Falk SA, editor. Thyroid disease : endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy. 2e ed. Philadelphia: Lippincott-Raven+ADs- 1997. p. 705-16.

192 - Dolapci M

Dolapci M, Doganay M, Reis E, Kama NA. Truncal ligation of the inferior thyroid arteries does not affect the incidence of hypocalcaemia after thyroidectomy. [Eur J Surg 2000 Apr+ADs-166\(4\):286-8.](#)

193 - Nies C

Nies C, Sitter H, Zielke A, Bandorski T, Menze J, Ehlenz K, et al. Parathyroid function following ligation of the inferior thyroid arteries during bilateral subtotal thyroidectomy. [Br J Surg 1994 Dec+ADs-81\(12\):1757-9.](#)

194 - Glinioer D

Glinioer D, Andry G, Chantrain G, Samil N. Clinical aspects of early and late hypocalcaemia after thyroid surgery. [Eur J Surg Oncol 2000 Sep+ADs-26\(6\):571-7.](#)

195 - Bergamaschi R

Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. [Am J Surg 1998 Jul+ADs-176\(1\):71-5.](#)

196 - Pattou F

Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. [World J Surg 1998 Jul+ADs-22\(7\):718-24.](#)

197 - Zarnegar R

Zarnegar R, Brunaud L, Clark OH. Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma. [Endocrinol Metab Clin North Am 2003 Jun+ADs-32\(2\):483-502.](#)

198 - Bliss RD

Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. [World J Surg 2000 Aug+ADs-24\(8\):891-7.](#)

199 - El-Sharaky MI

El-Sharaky MI, Kahalil MR, Sharaky O, Sakr MF, Fadaly GA, El-Hammadi HA, et al. Assessment of parathyroid autotransplantation for preservation of parathyroid function after total thyroidectomy. [Head Neck 2003 Oct+ADs-25\(10\):799-807.](#)

200 - Kikumori T

Kikumori T, Imai T, Tanaka Y, Oiwa M, Mase T, Funahashi H. Parathyroid autotransplantation with total thyroidectomy for thyroid carcinoma: long-term follow-up of grafted parathyroid function. [Surgery 1999 May+ADs-125\(5\):504-8.](#)

201 - Olson JA

Olson JA, Jr., DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA, Jr. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. [Ann Surg 1996 May+ADs-223\(5\):472-8.](#)

202 - Lamade W

Lamade W, Renz K, Willeke F, Klar E, Herfarth C. Effect of training on the incidence of nerve damage in thyroid surgery. [Br J Surg 1999 Mar+ADs-86\(3\):388-91.](#)

203 - Sosa JA

Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R, et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. [Ann Surg 1998+ADs-Annals-of-Surgery. 1998+ADs- 228:3-330.](#)

204 - Morris LF

Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Thyroid stunning. [Thyroid 2003 Apr+ADs-13\(4\):333-40.](#)

205 - Hilditch TE

Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM, Reed NS. Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic 131I and 123I. [Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002 Jun+ADs-29\(6\):783-8.](#)

206 - Leger FA

Leger FA, Izembart M, Dagousset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier A, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. [Eur J Nucl Med 1998 Mar+ADs-25\(3\):242-6.](#)

207 - Park HM

Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. [Thyroid 1997 Apr+ADs-7\(2\):277-80.](#)

208 - Lin JD

Lin JD, Chao TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY. Use of radioactive iodine for thyroid remnant ablation in well- differentiated thyroid carcinoma to replace thyroid reoperation. [AM J CLIN ONCOL CANCER CLIN TRIALS 1998+ADs-American-Journal-of-Clinical-Oncology:-Cancer-Clinical-Trials. 1998+ADs- 21:1-81.](#)

209 - Rosario PW

Rosario PW, Maia FF, Cardoso LD, Barroso A, Rezende L, Padrao EL, et al. Correlation between cervical uptake and results of postsurgical radioiodine ablation in patients with thyroid carcinoma. [Clin Nucl Med 2004 Jun+ADs-29\(6\):358-61.](#)

210 - Creutzig H

Creutzig H. High or low dose radioiodine ablation of thyroid remnants? [Eur J Nucl Med 1987+ADs-12\(10\):500-2.](#)

211 - Doi SA

Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and 131I dose in differentiated thyroid cancer. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2000 Jun+ADs-52\(6\):765-73.](#)

212 - Gawkowska SM

Gawkowska SM. 'High' (60 mCi) vs. 'low' (30 mCi) activities of 131I as adjuvant treatment for papillary thyroid cancer: the results of a prospective randomized trial. [European Journal of Cancer 2001+ADs-37:39.](#)

213 - Johansen K

Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. [J Nucl Med 1991 Feb+ADs-32\(2\):252-4.](#)

214 - Maxon HR

Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. [N Engl J Med 1983 Oct 20+ADs-309\(16\):937-41.](#)

215 - Maxon HR

Maxon HR, III, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. [J Nucl Med 1992 Jun+ADs-33\(6\):1132-6.](#)

216 - Samuel AM

Samuel AM, Rajashekharrao B. Radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer: a quantitative

dosimetric evaluation for remnant thyroid ablation after surgery. [J Nucl Med 1994 Dec+ADs-35\(12\):1944-50.](#)

217 - [Robbins RJ](#)

Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. [J Nucl Med 2002 Nov+ADs-43\(11\):1482-8.](#)

218 - [Barbaro D](#)

Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. [J Clin Endocrinol Metab 2003 Sep+ADs-88\(9\):4110-5.](#)

219 - [Pacini F](#)

Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi (131)I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. [J Clin Endocrinol Metab 2002 Sep+ADs-87\(9\):4063-8.](#)

220 - [Luster M](#)

Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. [Thyroid 2005 Oct+ADs-15\(10\):1147-55.](#)

221 - [Pacini F](#)

Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. [J Clin Endocrinol Metab 2005 Dec 29.](#)

222 - [Goslings BM](#)

Goslings BM. Proceedings: Effect of a low iodine diet on 131-I therapy in follicular thyroid carcinomata. [J Endocrinol 1975 Mar+ADs-64\(3\):30P.](#)

223 - [Maruca J](#)

Maruca J, Santner S, Miller K, Santen RJ. Prolonged iodine clearance with a depletion regimen for thyroid carcinoma: concise communication. [J Nucl Med 1984 Oct+ADs-25\(10\):1089-93.](#)

224 - [Maxon HR](#)

Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, Drilling J, Sperling MI, Sparks JC, et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. [Clin Nucl Med 1983 Mar+ADs-8\(3\):123-6.](#)

225 - [Morris LF](#)

Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. [Thyroid 2001 Aug+ADs-11\(8\):749-55.](#)

226 - [Pluijmen MJ](#)

Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2003 Apr+ADs-58\(4\):428-35.](#)

227 - [Schuck A](#)

Schuck A, Biermann M, Pixberg MK, Muller SB, Heinecke A, Schober O, et al. Acute toxicity of adjuvant radiotherapy in locally advanced differentiated thyroid carcinoma. First results of the multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). [Strahlenther Onkol 2003 Dec+ADs-179\(12\):832-9.](#)

228 - [Chow SM](#)

Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Chan PT, Leung TW, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002](#)

[Mar 1+ADs-52\(3\):784-95.](#)

229 - [Farahati J](#)

Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Muller SP, Stuben G, Sauerwein W, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). [Cancer 1996 Jan 1+ADs-77\(1\):172-80.](#)

230 - [Kim TH](#)

Kim TH, Yang DS, Jung KY, Kim CY, Choi MS. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Mar 15+ADs-55\(4\):1006-12.](#)

231 - [Phlips P](#)

Phlips P, Hanzen C, Andry G, Van HP, Fruuling J. Postoperative irradiation for thyroid cancer. [Eur J Surg Oncol 1993 Oct+ADs-19\(5\):399-404.](#)

232 - [Benker G](#)

Benker G, Olbricht T, Reinwein D, Reiners C, Sauerwein W, Krause U, et al. Survival rates in patients with differentiated thyroid carcinoma. Influence of postoperative external radiotherapy. [Cancer 1990 Apr 1+ADs-65\(7\):1517-20.](#)

233 - [Sautter-Bihl ML](#)

Sautter-Bihl ML, Raub J, Hetzel-Sesterheim M, Heinze HG. Differentiated thyroid cancer: prognostic factors and influence of treatment on the outcome in 441 patients. [Strahlenther Onkol 2001 Mar+ADs-177\(3\):125-31.](#)

234 - [Taylor T](#)

Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. [Ann Intern Med 1998 Oct 15+ADs-129\(8\):622-7.](#)

235 - [Ford D](#)

Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. [Clin Oncol \(R Coll Radiol \) 2003 Sep+ADs-15\(6\):337-41.](#)

236 - [Brierley JD](#)

Brierley JD, Tsang RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. [Semin Surg Oncol 1999 Jan+ADs-16\(1\):42-9.](#)

237 - [Nutting CM](#)

Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Vini L, Harmer C, et al. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. [Radiother Oncol 2001 Aug+ADs-60\(2\):173-80.](#)

238 - [Terhaard CHJ](#)

Terhaard CHJ, Raaijmakers CP. Klinische aspecten van +ACI-intensity modulated radiotherapy+ACI-. [Ned Tijdsch Oncol 2004+ADs-1\(1\):24-9.](#)

239 - [Lazar V](#)

Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Mahe C, Lacroix L, Filetti S, et al. Expression of the Na symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. [J Clin Endocrinol Metab 1999 Sep+ADs-84\(9\):3228-34.](#)

240 - [Goretzki PE](#)

Goretzki PE, Frilling A, Simon D, Roehrer HD. Growth regulation of normal thyroids and thyroid tumors in man. [Recent Results Cancer Res 1990+ADs-118:48-63.](#)

241 - [Haugen BR](#)

Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. [J Clin Endocrinol Metab 1999 Nov+ADs-84\(11\):3877-85.](#)

242 - Schlumberger M

Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. [Eur J Endocrinol 1998 Mar+ADs-138\(3\):249-52.](#)

243 - Van Tol KM

Van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruim J, de Vries EG, Dullaart RP, et al. Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. [Thyroid 2002 May+ADs-12\(5\):381-7.](#)

244 - Pujol P

Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. [J Clin Endocrinol Metab 1996 Dec+ADs-81\(12\):4318-23.](#)

245 - Cooper DS

Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the national thyroid cancer treatment cooperative registry. [Thyroid 1998+ADs-Thyroid-. 1998+ADs- 8:9-744.](#)

246 - Wang PW

Wang PW, Wang ST, Liu RT, Chien WY, Tung SC, Lu YC, et al. Levothyroxine suppression of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1999 Dec+ADs-84\(12\):4549-53.](#)

247 - Schaap J

Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M, Links TP, Diamant M, van d, V, et al. Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in non-iodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2002 Jul+ADs-57\(1\):117-24.](#)

248 - Biondi B

Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. [Endocrinologist. 1994+ADs- 4:3.](#)

249 - Fazio S

Fazio S, Biondi B, Carella C, Sabatini D, Cittadini A, Panza N, et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. [J Clin Endocrinol Metab 1995 Jul+ADs-80\(7\):2222-6.](#)

250 - Jodar E

Jodar E, Begona LM, Garcia L, Rigopoulou D, Martinez G, Hawkins F. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. [Osteoporos Int 1998+ADs-8\(4\):311-6.](#)

251 - Cailleux AF

Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? [J Clin Endocrinol Metab 2000 Jan+ADs-85\(1\):175-8.](#)

252 - Pacini F

Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum tg levels after initial treatment. [J Clin Endocrinol Metab 2002 Apr+ADs-87\(4\):1499-501.](#)

253 - Mazzaferri EL

Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 2003 Apr+ADs-88\(4\):1433-41.](#)

254 - Schlumberger M

Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. [Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective.](#) *Eur J Endocrinol* 2004 Feb+ADs-150(2):105-12.

255 - Cooper DS

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. [Thyroid 2006 Feb+ADs-16\(2\):109-42.](#)

256 - Pacini F

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. [Eur J Endocrinol 2006 Jun+ADs-154\(6\):787-803.](#)

257 - Eustatia-Rutten CF

Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2004 Jul+ADs-61\(1\):61-74.](#)

258 - Haugen BR

Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. [J Clin Endocrinol Metab 1999 Nov+ADs-84\(11\):3877-85.](#)

259 - Mazzaferri EL

Mazzaferri EL, Kloos RT. Is Diagnostic Iodine-131 Scanning with Recombinant Human TSH Useful in the Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer after Thyroid Ablation? [J Clin Endocrinol Metab 2002 Apr+ADs-87\(4\):1490-8.](#)

260 - Pacini F

Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 2001+ADs- 86:12-5690.](#)

261 - Pacini F

Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 2003 Aug+ADs-88\(8\):3668-73.](#)

262 - Pellegriti G

Pellegriti G, Scollo C, Regalbuto C, Attard M, Marozzi P, Vermiglio F, et al. The diagnostic use of the rhTSH/thyroglobulin test in differentiated thyroid cancer patients with persistent disease and low thyroglobulin levels. [Clin Endocrinol 2003 May 01+ADs- 58:5-561.](#)

263 - Robbins RJ

Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? [J Clin Endocrinol Metab 2002 Jul+ADs-87\(7\):3242-7.](#)

264 - Torlontano M

Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. [Eur J Endocrinol 2003 Jan+ADs-148\(1\):19-24.](#)

265 - Coburn M

Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (I131). [Ann Surg 1994 Jun+ADs-219\(6\):587-93.](#)

266 - Baudin E

Baudin E, Do CC, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. [J Clin Endocrinol Metab 2003 Mar+ADs-88\(3\):1107-11.](#)

267 - Ozata M

Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Rue TL, Fierro RF, DeGroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. [J Clin Endocrinol Metab 1994+ADs- 79:1-105.](#)

268 - Pacini F

Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. [J Clin Endocrinol Metab 2001 Sep+ADs-86\(9\):4092-7.](#)

269 - Ruter A

Ruter A, Smeds S, Lennquist S. Value of serum thyroglobulin measurement in patients operating on for well differentiated thyroid carcinoma. [Eur J Surg 1998 Sep+ADs-164\(9\):665-71.](#)

270 - Schlumberger MJ

Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. [N Engl J Med 1998 Jan 29+ADs-338\(5\):297-306.](#)

271 - Schlumberger M

Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. [Eur J Endocrinol 1998 Mar+ADs-138\(3\):249-52.](#)

272 - Piechaczyk M

Piechaczyk M, Bouanani M, Salhi SL, Baldet L, Bastide M, Pau B, et al. Antigenic domains on the human thyroglobulin molecule recognized by autoantibodies in patients' sera and by natural autoantibodies isolated from the sera of healthy subjects. [Clin Immunol Immunopathol 1987 Oct+ADs-45\(1\):114-21.](#)

273 - Mariotti S

Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Marino M, Manetti L, Pacini F, et al. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: An unobtainable goal? [J Clin Endocrinol Metab 1995+ADs- 80:2-472.](#)

274 - Calzolari C

Calzolari C, Marquet PY, Pau B. Thyroglobulin IRMA Pasteur immunoassay: sensitivity of the assay and interference from thyroglobulin autoantibodies. [Clin Chem 1997 Feb+ADs-43\(2\):413-5.](#)

275 - Marquet PY

Marquet PY, Daver A, Sapin R, Bridgi B, Muratet JP, Hartmann DJ, et al. Highly sensitive immunoradiometric assay for serum thyroglobulin with minimal interference from autoantibodies. [Clin Chem 1996 Feb+ADs-42\(2\):258-62.](#)

276 - Morgenthaler NG

Morgenthaler NG, Froehlich J, Rendl J, Willnich M, Alonso C, Bergmann A, et al. Technical evaluation of a new immunoradiometric and a new immunoluminometric assay for thyroglobulin. [Clin Chem 2002 Jul+ADs-48\(7\):1077-83.](#)

277 - Spencer CA

Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1998 Apr+ADs-83\(4\):1121-7.](#)

278 - Weightman DR

Weightman DR, Mallick UK, Fenwick JD, Perros P. Discordant serum thyroglobulin results generated by two classes of assay in patients with thyroid carcinoma: correlation with clinical outcome after 3 years of follow-up. [Cancer 2003 Jul 1+ADs-98\(1\):41-7.](#)

279 - Chung JK

Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2002 Aug+ADs-57\(2\):215-21.](#)

280 - Kumar A

Kumar A, Shah DH, Shrihari U, Dandekar SR, Vijayan U, Sharma SM. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. [Thyroid 1994+ADs-4\(2\):199-202.](#)

281 - Rubello D

Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M, Busnardo B. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. [J Nucl Med 1992 Aug+ADs-33\(8\):1478-80.](#)

282 - Demers LM

Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2003 Feb+ADs-58\(2\):138-40.](#)

283 - Spencer CA

Spencer CA. New insights for using serum thyroglobulin measurement. [Thyroid International 2003+ADs-4:3-14.](#)

284 - Rubello D

Rubello D, Girelli ME, Casara D, Piccolo M, Perin A, Busnardo B. Usefulness of the combined antithyroglobulin antibodies and thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. [J Endocrinol Invest 1990 Oct+ADs-13\(9\):737-42.](#)

285 - Gorges R

Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. [Eur J Endocrinol 2005 Jul+ADs-153\(1\):49-55.](#)

286 - Hijiannakis P

Hijiannakis P, Mundy J, Harmer C. Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. [Clin Oncol \(R Coll Radiol\) 1999+ADs-11\(4\):240-4.](#)

287 - Ditzkoff BA

Ditzkoff BA, Marvin MR, Yemul S, Shi YJ, Chabot J, Feind C, et al. Detection of circulating thyroid cells in peripheral blood. [Surgery 1996 Dec+ADs-120\(6\):959-64.](#)

288 - Bojunga J

Bojunga J, Roddiger S, Stanisch M, Kusterer K, Kurek R, Renneberg H, et al. Molecular detection of thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease by RT-PCR. [Br J Cancer 2000 May+ADs-82\(10\):1650-5.](#)

289 - Bugalho MJ

Bugalho MJ, Domingues RS, Pinto AC, Garrao A, Catarino AL, Ferreira T, et al. Detection of thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of individuals with and without thyroid glands: evidence for thyroglobulin expression by blood cells. [Eur J Endocrinol 2001 Oct+ADs-145\(4\):409-13.](#)

290 - Ringel MD

Ringel MD, Ladenson PW, Levine MA. Molecular diagnosis of residual and recurrent thyroid cancer by amplification of thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood. [J Clin Endocrinol Metab 1998 Dec+ADs-83\(12\):4435-42.](#)

291 - Ringel MD

Ringel MD, Balducci-Silano PL, Anderson JS, Spencer CA, Silverman J, Sparling YH, et al. Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction of circulating thyroglobulin messenger ribonucleic acid for monitoring patients with thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1999 Nov+ADs-84\(11\):4037-42.](#)

292 - Span PN

Span PN, Slegers MJ, van den Broek WJ, Ross HA, Nieuwlaet WA, Hermus AR, et al. Quantitative detection of peripheral thyroglobulin mRNA has limited clinical value in the follow-up of thyroid cancer patients. [Ann Clin Biochem 2003 Jan+ADs-40\(Pt 1\):94-9.](#)

293 - Takano T

Takano T, Miyauchi A, Yoshida H, Hasegawa Y, Kuma K, Amino N. Quantitative measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood of patients after total thyroidectomy. [Br J Cancer 2001 Jul 6+ADs-85\(1\):102-6.](#)

294 - Wingo ST

Wingo ST, Ringel MD, Anderson JS, Patel AD, Lukes YD, Djuh YY, et al. Quantitative reverse transcription-PCR measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood of healthy subjects. [Clin Chem 1999 Jun+ADs-45\(6 Pt 1\):785-9.](#)

295 - Bellantone R

Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, Ferrante A, Princi P, Boscherini M, et al. Validity of thyroglobulin mRNA assay in peripheral blood of postoperative thyroid carcinoma patients in predicting tumor recurrences varies according to the histologic type: results of a prospective study. [Cancer 2001 Nov 1+ADs-92\(9\):2273-9.](#)

296 - Biscolla RP

Biscolla RP, Cerutti JM, Maciel RM. Detection of recurrent thyroid cancer by sensitive nested reverse transcription-polymerase chain reaction of thyroglobulin and sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid transcripts in peripheral blood. [J Clin Endocrinol Metab 2000 Oct+ADs-85\(10\):3623-7.](#)

297 - Fugazzola L

Fugazzola L, Mihalich A, Persani L, Cerutti N, Reina M, Bonomi M, et al. Highly sensitive serum thyroglobulin and circulating thyroglobulin mRNA evaluations in the management of patients with differentiated thyroid cancer in apparent remission. [J Clin Endocrinol Metab 2002 Jul+ADs-87\(7\):3201-8.](#)

298 - Grammatopoulos D

Grammatopoulos D, Elliott Y, Smith SC, Brown I, Grieve RJ, Hillhouse EW, et al. Measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood as an adjunctive test for monitoring thyroid cancer. [Mol Pathol 2003 Jun+ADs-56\(3\):162-6.](#)

299 - Savagner F

Savagner F, Rodien P, Reynier P, Rohmer V, Bigorgne JC, Malthiery Y. Analysis of Tg transcripts by real-time RT-PCR in the blood of thyroid cancer patients. [J Clin Endocrinol Metab 2002 Feb+ADs-87\(2\):635-9.](#)

300 - Eszlinger M

Eszlinger M, Neumann S, Otto L, Paschke R. Thyroglobulin mRNA quantification in the peripheral blood is not a reliable marker for the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. [Eur J Endocrinol 2002 Nov+ADs-147\(5\):575-82.](#)

301 - Elisei R

Elisei R, Vivaldi A, Agate L, Molinaro E, Nencetti C, Grasso L, et al. Low specificity of blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients. [J Clin Endocrinol Metab 2004 Jan+ADs-89\(1\):33-9.](#)

302 - Frasoldati A

Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. [Cancer 2003 Jan 1+ADs-97\(1\):90-6.](#)

303 - Fexa J

Fexa J, Nemec J, Novak Z, Zimak J, Bednar J. Sonography in the evaluation of treatment of differentiated thyroid cancer. First results in 158 patients. [Neoplasma 1990+ADs-37\(4\):461-5.](#)

304 - Rodriguez JM

Rodriguez JM, Reus M, Moreno A, Martinez M, Soria T, Carrasco L, et al. High-resolution ultrasound associated with aspiration biopsy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. [Otolaryngol Head Neck Surg 1997 Dec+ADs-117\(6\):694-7.](#)

305 - Franceschi M

Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncevic S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma 70. [J Nucl Med 1996 Mar+ADs-37\(3\):446-51.](#)

306 - Gorges R

Gorges R, Eising EG, Fotescu D, Renzing KK, Frilling A, Schmid KW, et al. Diagnostic value of high-resolution B-mode and power-mode sonography in the follow-up of thyroid cancer. [EUR J ULTRASOUND 2003+ADs-European-Journal-of-Ultrasound. 2003+ADs- 16:3-206.](#)

307 - Schlumberger M

Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. [J Nucl Med 1996 Apr+ADs-37\(4\):598-605.](#)

308 - Ilgan S

Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, et al. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. [Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004 Jun+ADs-31\(6\):825-30.](#)

309 - Hooft L

Hooft L, Hoekstra OS, Deville W, Lips P, Teule GJ, Boers M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer. [J Clin Endocrinol Metab 2001 Aug+ADs-86\(8\):3779-86.](#)

310 - Nemec J

Nemec J, Nyvltova O, Blazek T, Vlcek P, Racek P, Novak Z, et al. Positive thyroid cancer scintigraphy using technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. [Eur J Nucl Med 1996 Jan+ADs-23\(1\):69-71.](#)

311 - Briele B

Briele B, Hotze A, Kropp J, Bockisch A, Overbeck B, Grunwald F, et al. +AFs-A comparison of 201Tl and 99mTc-MIBI in the follow-up of differentiated thyroid carcinomas+AF0-. [Nuklearmedizin 1991 Aug+ADs-30\(4\):115-24.](#)

312 - Dadparvar S

Dadparvar S, Chevres A, Tulchinsky M, Krishna BL, Khan AS, Slizofski WJ. Clinical utility of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging in differentiated thyroid carcinoma: Comparison with thallium-201 and iodine-131 Na scintigraphy, and serum thyroglobulin quantitation. [Eur J Nucl Med 1995+ADs-European-Journal-of-Nuclear-Medicine. 1995+ADs- 22:11-1338.](#)

313 - Gallowitsch HJ

Gallowitsch HJ, Kresnik E, Mikosch P, Pipam W, Gomez I, Lind P. Tc-99m-tetrofosmin scintigraphy: an alternative scintigraphic method for following up differentiated thyroid carcinoma--preliminary results. [Nuklearmedizin 1996 Dec+ADs-35\(6\):230-5.](#)

314 - Miyamoto S

Miyamoto S, Kasagi K, Misaki T, Alam MS, Konishi J. Evaluation of technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. [J Nucl Med 1997 Mar+ADs-38\(3\):352-6.](#)

315 - Baudin E

Baudin E, Schlumberger M, Lumbroso J, Travagli JP, Caillou B, Parmentier C. Octreotide scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: contribution for patients with negative radioiodine scan. [J Clin Endocrinol Metab 1996 Jul+ADs-81\(7\):2541-4.](#)

316 - Garin E

Garin E, Devillers A, Le Cloirec J, Bernard AM, Lescouarc'h J, Herry JY, et al. Use of indium-111 pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients without detectable iodine uptake. [Eur J Nucl Med 1998 Jul+ADs-25\(7\):687-94.](#)

317 - Sarlis NJ

Sarlis NJ, Gourgiotis L, Guthrie LC, Galen B, Skarulis MC, Shawker TH, et al. In-111 DTPA-octreotide

scintigraphy for disease detection in metastatic thyroid cancer: comparison with F-18 FDG positron emission tomography and extensive conventional radiographic imaging. [Clin Nucl Med 2003 Mar+ADs-28\(3\):208-17.](#)

318 - Valli N

Valli N, Catargi B, Ronci N, Leccia F, Guyot M, Roger P, et al. Evaluation of indium-111 pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients with negative radioiodine scintigraphy. [Thyroid 1999 Jun+ADs-9\(6\):583-9.](#)

319 - Grunwald F

Grunwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J, et al. Comparison of 18FDG-PET with 131iodine and 99mTc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. [Thyroid 1997 Jun+ADs-7\(3\):327-35.](#)

320 - Chin BB

Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 2004 Jan+ADs-89\(1\):91-5.](#)

321 - Moog F

Moog F, Linke R, Manthey N, Tiling R, Knesewitsch P, Tatsch K, et al. Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. [J Nucl Med 2000 Dec+ADs-41\(12\):1989-95.](#)

322 - Petrich T

Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on +AFs-(18)F+AF0-fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. [Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002 May+ADs-29\(5\):641-7.](#)

323 - van Tol KM

van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruim J, de Vries EG, Dullaart RP, et al. Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. [Thyroid 2002 May+ADs-12\(5\):381-7.](#)

324 - DeGroot LJ

DeGroot LJ, Reilly M. Use of isotope bone scans and skeletal survey X-rays in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. [J Endocrinol Invest 1984 Jun+ADs-7\(3\):175-9.](#)

325 - Yamamoto Y

Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, Matsumura Y, Satoh K, Ohkawa M. Clinical usefulness of fusion of 131I SPECT and CT images in patients with differentiated thyroid carcinoma. [J Nucl Med 2003 Dec+ADs-44\(12\):1905-10.](#)

326 - Ruf J

Ruf J, Lehmkuhl L, Bertram H, Sandrock D, Amthauer H, Humpik B, et al. Impact of SPECT and integrated low-dose CT after radioiodine therapy on the management of patients with thyroid carcinoma. [Nucl Med Commun 2004 Dec+ADs-25\(12\):1177-82.+AHw-](#)

327 - Beasley NJ

Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer 13. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Jul+ADs-128\(7\):825-8.](#)

328 - Mazzaferri EL

Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. [Am J Med 1994 Nov+ADs-97\(5\):418-28.](#)

329 - Shaha AR

Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. [Laryngoscope 2004 Mar+ADs-114\(3\):393-402.](#)

330 - Chow SM

Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. [Cancer 2003 Jul 1+ADs-98\(1\):31-40.](#)

331 - Beasley NJ

Beasley NJ, Walfish PG, Witterick I, Freeman JL. Cause of death in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. [Laryngoscope 2001 Jun+ADs-111\(6\):989-91.](#)

332 - Hamby LS

Hamby LS, McGrath PC, Schwartz RW, Sloan DA, Simpson WG, Kenady DE. Management of local recurrence in well-differentiated thyroid carcinoma. [J Surg Res 1992 Feb+ADs-52\(2\):113-7.](#)

333 - Lerch H

Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients 53. [J Clin Oncol 1997 May+ADs-15\(5\):2067-75.](#)

334 - Nishida T

Nishida T, Nakao K, Hashimoto T. Local control in differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal invasion 13. [Am J Surg 2000 Feb+ADs-179\(2\):86-91.](#)

335 - Palme CE

Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 Jul+ADs-130\(7\):819-24.](#)

336 - Paloyan E

Paloyan E, Walker RP, Lawrence AM. Guidelines for the use of radio-iodine, thyroid hormone, and treatment of metastatic disease in patients with differentiated thyroid cancer. [Surg Oncol Clin N Am 1998 Oct+ADs-7\(4\):665-80.](#)

337 - Vassilopoulou-Sellin R

Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN, Haynie TP. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy 68. [Cancer 1996 Aug 1+ADs-78\(3\):493-501.](#)

338 - Coburn M

Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (1131). [Ann Surg 1994 Jun+ADs-219\(6\):587-93.](#)

339 - Asakawa H

Asakawa H, Kobayashi T, Komoike Y, Tamaki Y, Matsuzawa Y, Monden M. Prognostic factors in patients with recurrent differentiated thyroid carcinoma 56. [J Surg Oncol 1997 Mar+ADs-64\(3\):202-6.](#)

340 - Czaja JM

Czaja JM, McCaffrey TV. The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary thyroid carcinoma 54. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997 May+ADs-123\(5\):484-90.](#)

341 - Musacchio MJ

Musacchio MJ, Kim AW, Vijungco JD, Prinz RA. Greater local recurrence occurs with +ACI-berry picking+ACI- than neck dissection in thyroid cancer 12. [Am Surg 2003 Mar+ADs-69\(3\):191-6.](#)

342 - Stojadinovic A

Stojadinovic A, Shoup M, Nissan A, Ghossein RA, Shah JP, Brennan MF, et al. Recurrent differentiated thyroid carcinoma: biological implications of age, method of detection, and site and extent of recurrence. [Ann Surg Oncol 2002 Oct+ADs-9\(8\):789-98.](#)

343 - Samaan NA

Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. [J Clin Endocrinol Metab 1992 Sep+ADs-75\(3\):714-20.](#)

344 - El Ghani F

El Ghani F, van den Brekel MW, De Goede CJ, Kuik J, Leemans CR, Smeele LE. Shoulder function and patient well-being after various types of neck dissections. [Clin Otolaryngol Allied Sci 2002 Oct+ADs-27\(5\):403-8.](#)

345 - Kim MK

Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, Livolsi VA, Langer JE, Didonato L, et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 Oct+ADs-130\(10\):1214-6.](#)

346 - Kouvaraki MA

Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Sherman SI, Evans DB. Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma. [Surgery 2004 Dec+ADs-136\(6\):1183-91.](#)

347 - Leboulleux S

Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. [J Clin Endocrinol Metab 2005 Oct+ADs-90\(10\):5723-9.](#)

348 - Musholt TJ

Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GF, Klempnauer J. Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon 2. [Surgery 1999 Dec+ADs-126\(6\):1078-87.](#)

349 - Ooi LL

Ooi LL, Soo KC. Tracheo-oesophageal groove clearance in well differentiated thyroid carcinoma 79. [Ann Acad Med Singapore 1992 Sep+ADs-21\(5\):699-700.](#)

350 - Simon D

Simon D, Goretzki PE, Witte J, Roher HD. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma 67 [World J Surg 1996 Sep+ADs-20\(7\):860-6.](#)

351 - Wada N

Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. [Ann Surg 2003 Mar+ADs-237\(3\):399-407.](#)

352 - Miccoli P

Miccoli P, Antonelli A, Spinelli C, Ferdeghini M, Fallahi P, Baschieri L. Completion total thyroidectomy in children with thyroid cancer secondary to the Chernobyl accident. [Arch Surg 1998 Jan+ADs-133\(1\):89-93.](#)

353 - Wilson DB

Wilson DB, Staren ED, Prinz RA. Thyroid reoperations: indications and risks. [Am Surg 1998 Jul+ADs-64\(7\):674-8.](#)

354 - Sherman SI

Sherman SI. Thyroid carcinoma. [Lancet 2003 Feb 8+ADs-361\(9356\):501-11.](#)

355 - Pacini F

Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. [World J Surg 1994 Jul+ADs-18\(4\):600-4.](#)

356 - Grebe SK

Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. [Surg Oncol Clin N Am 1996 Jan+ADs-5\(1\):43-63.](#)

357 - DeGroot LJ

DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary

thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1990 Aug+ADs-71\(2\):414-24.](#)

358 - [Robbins RJ](#)

Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. [J Nucl Med 2005 Jan+ADs-46 Suppl 1:28S-37S.](#)

359 - [Brierley JD](#)

Brierley JD, Tsang RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. [Semin Surg Oncol 1999 Jan+ADs-16\(1\):42-9.](#)

360 - [Mazzarotto R](#)

Mazzarotto R, Cesaro MG, Lora O, Rubello D, Casara D, Sotti G. The role of external beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. [Biomed Pharmacother 2000 Jul+ADs-54\(6\):345-9.](#)

361 - [Farahati J](#)

Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Muller SP, Stuben G, Sauerwein W, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). [Cancer 1996 Jan 1+ADs-77\(1\):172-80.](#)

362 - [Simpson WJ](#)

Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1578 patients 12. [Am J Med 1987 Sep+ADs-83\(3\):479-88.](#)

363 - [Ruegemer JJ](#)

Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. [J Clin Endocrinol Metab 1988 Sep+ADs-67\(3\):501-8.](#)

364 - [Pak H](#)

Pak H, Gourgiotis L, Chang WI, Guthrie LC, Skarulis MC, Reynolds JC, et al. Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: the NIH experience. [J Surg Oncol 2003 Jan+ADs-82\(1\):10-8.](#)

365 - [Schlumberger M](#)

Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lombroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. [J Nucl Med 1996 Apr+ADs-37\(4\):598-605.](#)

366 - [Schlumberger MJ](#)

Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. [N Engl J Med 1998 Jan 29+ADs-338\(5\):297-306.](#)

367 - [Wood WJ](#)

Wood WJ, Jr., Singletary SE, Hickey RC. Current results of treatment for distant metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. [Arch Surg 1989 Dec+ADs-124\(12\):1374-7.](#)

368 - [Petrich T](#)

Petrich T, Widjaja A, Musholt TJ, Hofmann M, Brunkhorst T, Ehrenheim C, et al. Outcome after radioiodine therapy in 107 patients with differentiated thyroid carcinoma and initial bone metastases: side-effects and influence of age. [Eur J Nucl Med 2001 Feb+ADs-28\(2\):203-8.](#)

369 - [Zettinig G](#)

Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma -- surgery or conventional therapy? [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2002 Mar+ADs-56\(3\):377-82.](#)

370 - [Bernier MO](#)

Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. [J Clin Endocrinol Metab 2001 Apr+ADs-86\(4\):1568-73.](#)

371 - Hindie E

Hindie E, Mellièr D, Lange F, Hallaj I, De L, V, Jeanguillaume C, et al. Functioning pulmonary metastases of thyroid cancer: Does radioiodine influence the prognosis? [Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003+ADs-European-Journal-of-Nuclear-Medicine-and-Molecular-Imaging. 2003+ADs- 30:7-981.](#)

372 - Reiners C

Reiners C. Radioiodine therapy in patients with pulmonary metastases of thyroid cancer: When to treat, when not to treat? [Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003+ADs-European-Journal-of-Nuclear-Medicine-and-Molecular-Imaging. 2003+ADs- 30:7-942.](#)

373 - Rubino C

Rubino C, de VF, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. [Br J Cancer 2003 Nov 3+ADs-89\(9\):1638-44.](#)

374 - Shoup M

Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. [J Am Coll Surg 2003 Aug+ADs-197\(2\):191-7.](#)

375 - Protopapas AD

Protopapas AD, Nicholson AG, Vini L, Harmer CL, Goldstraw P. Thoracic metastasectomy in thyroid malignancies. [Ann Thorac Surg 2001 Dec+ADs-72\(6\):1906-8.](#)

376 - Schlumberger M

Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1986 Oct+ADs-63\(4\):960-7.](#)

377 - Leeper RD

Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. [Clin Endocrinol Metab 1980 Jul+ADs-9\(2\):383-404.](#)

378 - Samuel AM

Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. [J Nucl Med 1998 Sep+ADs-39\(9\):1531-6.](#)

379 - Proye CA

Proye CA, Dromer DH, Carnaille BM, Gontier AJ, Goropoulos A, Carpentier P, et al. Is it still worthwhile to treat bone metastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine? [World J Surg 1992 Jul+ADs-16\(4\):640-5.](#)

380 - Niederle B

Niederle B, Roka R, Schemper M, Fritsch A, Weissel M, Ramach W. Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer: indication and results. [Surgery 1986 Dec+ADs-100\(6\):1088-97.](#)

381 - Stojadinovic A

Stojadinovic A, Shoup M, Ghossein RA, Nissan A, Brennan MF, Shah JP, et al. The role of operations for distantly metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. [Surgery 2002 Jun+ADs-131\(6\):636-43.](#)

382 - Smit JW

Smit JW, Vielvoye GJ, Goslings BM. Embolization for vertebral metastases of follicular thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 2000 Mar+ADs-85\(3\):989-94.](#)

383 - Van Tol KM

Van Tol KM, Hew JM, Jager PL, Vermey A, Dullaart RP, Links TP. Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2000 May+ADs-52\(5\):653-9.](#)

384 - Chiu AC

Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma.

[J Clin Endocrinol Metab 1997 Nov+ADs-82\(11\):3637-42.](#)

385 - [Dupuy DE](#)

Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, Pisharodi L. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. [Surgery 2001 Dec+ADs-130\(6\):971-7.](#)

386 - [Vitale G](#)

Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. [Br J Cancer 2001 Jun 15+ADs-84\(12\):1586-90.](#)

387 - [Smit JW](#)

Smit JW, Links TP, Hew JM, Goslings BM, Vielvoye GJ, Vermey A. +AFs-Embolization of skeletal metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma+AF0-. [Ned Tijdschr Geneesk 2000 Jul 15+ADs-144\(29\):1406-10.](#)

388 - [Smit JW](#)

Smit JW, van Tol KM, Hew JM, Vielvoye GJ, Romijn JA, Links TP. Marimastat therapy as adjuvant to selective embolization in skeletal metastases of differentiated thyroid carcinoma. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2001 Sep+ADs-55\(3\):421-2.](#)

389 - [Van den BG](#)

Van den BG. Endocrine evaluation of patients with critical illness. [Endocrinol Metab Clin North Am 2003 Jun+ADs-32\(2\):385-410.](#)

390 - [Eustatia-Rutten CF](#)

Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 2003 Jul+ADs-88\(7\):3184-9.](#)

391 - [De Besi P](#)

De Besi P, Busnardo B, Toso S, Girelli ME, Nacamulli D, Simioni N, et al. Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. [J Endocrinol Invest 1991 Jun+ADs-14\(6\):475-80.](#)

392 - [Shimaoka K](#)

Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. [Cancer 1985 Nov 1+ADs-56\(9\):2155-60.](#)

393 - [de Keizer B](#)

de Keizer B, Koppeschaar HP, Zelissen PM, Lips CJ, van Rijk PP, van Dijk A, et al. Efficacy of high therapeutic doses of iodine-131 in patients with differentiated thyroid cancer and detectable serum thyroglobulin. [Eur J Nucl Med 2001 Feb+ADs-28\(2\):198-202.](#)

394 - [Pacini F](#)

Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. [J Clin Endocrinol Metab 2001 Sep+ADs-86\(9\):4092-7.](#)

395 - [Pineda JD](#)

Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. [J Clin Endocrinol Metab 1995+ADs- 80:5-1492.](#)

396 - [van Tol KM](#)

van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, et al. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. [Eur J Endocrinol 2003 Jun+ADs-148\(6\):589-96.](#)

397 - Fatourechi V

Fatourechi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA. Lack of impact of radioiodine therapy in tg-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. [J Clin Endocrinol Metab 2002 Apr+ADs-87\(4\):1521-6.](#)

398 - Berg G

Berg G, Lindstedt G, Suurkula M, Jansson S. Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid-stimulating hormone. [J Endocrinol Invest 2002+ADs- 25:1-52.](#)

399 - De Keizer B

De Keizer B, Brans B, Hoekstra A, Zelissen PMJ, Koppeschaar HPF, Lips CJM, et al. Tumour dosimetry and response in patients with metastatic differentiated thyroid cancer using recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy. [Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003+ADs- Mar 01+ADs- 30:3-373.](#)

400 - Lippi F

Lippi F, Capezzone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E, Pinchera A, et al. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. [Eur J Endocrinol 2001 Jan+ADs-144\(1\):5-11.](#)

401 - Luster M

Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 2000 Oct+ADs-85\(10\):3640-5.](#)

402 - Maxon HR

Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. [N Engl J Med 1983 Oct 20+ADs-309\(16\):937-41.](#)

403 - Maxon HR

Maxon HR, III, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. [J Nucl Med 1992 Jun+ADs-33\(6\):1132-6.](#)

404 - Koong SS

Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, et al. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1999 Mar+ADs-84\(3\):912-6.](#)

405 - Stokkel MP

Stokkel MP, Reigman HI, Verkooijen RB, Smit JW. Indium-111-Octreotide scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma metastases that do not respond to treatment with high-dose I-131. [J Cancer Res Clin Oncol 2003 May+ADs-129\(5\):287-94.](#)

406 - Christian JA

Christian JA, Cook GJ, Harmer C. Indium-111-labelled octreotide scintigraphy in the diagnosis and management of non-iodine avid metastatic carcinoma of the thyroid. [Br J Cancer 2003 Jul 21+ADs-89\(2\):258-61.](#)

407 - Teunissen JJ

Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy for non-radioiodine-avid differentiated thyroid carcinoma. [J Nucl Med 2005 Jan+ADs-46 Suppl 1:107S-14S.](#)

408 - Kung AW

Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. [J Clin Endocrinol Metab 2002 Mar+ADs-87\(3\):1010-4.](#)

409 - Negri E

Negri E, Dal ML, Ron E, La VC, Mark SD, Preston-Martin S, et al. A pooled analysis of case-control studies

of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. [Cancer Causes Control 1999 Apr+ADs-10\(2\):143-55.](#)

410 - [Rossing MA](#)

Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. [Am J Epidemiol 2000 Apr 15+ADs-151\(8\):765-72.](#)

411 - [Rosen IB](#)

Rosen IB, Korman M, Walfish PG. Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. [Clin Obstet Gynecol 1997 Mar+ADs-40\(1\):81-9.](#)

412 - [Vini L](#)

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.](#)

413 - [Choe W](#)

Choe W, McDougall IR. Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management. [Thyroid 1994+ADs-4\(4\):433-5.](#)

414 - [Hod M](#)

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.](#)

415 - [Rosen IB](#)

Rosen IB, Walfish PG. Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia. [Arch Surg 1986 Nov+ADs-121\(11\):1287-90.](#)

416 - [Tan GH](#)

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.](#)

417 - [Walker RP](#)

Walker RP, Lawrence AM, Paloyan E. Nodular disease during pregnancy. [Surg Clin North Am 1995 Feb+ADs-75\(1\):53-8.](#)

418 - [Doherty CM](#)

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.](#)

419 - [Driggers RW](#)

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.](#)

420 - [Herzon FS](#)

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.](#)

421 - [Moosa M](#)

Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. [J Clin Endocrinol Metab 1997 Sep+ADs-82\(9\):2862-6.](#)

422 - [Lin JD](#)

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.](#)

423 - [Ayala C](#)

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.](#)

424 - [Kowalski LP](#)

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.](#)

425 - Arici C

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.](#)

426 - Bal CS

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.](#)

427 - Bucsky P

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.](#)

428 - Ceccarelli C

Ceccarelli C, Pacini F, Lippi F, Elisei R, Arganini M, Miccoli P, et al. Thyroid cancer in children and adolescents. [Surgery 1988 Dec+ADs-104\(6\):1143-8.](#)

429 - De Keyser LF

De Keyser LF, Van Herle AJ. Differentiated thyroid cancer in children. [Head Neck Surg 1985 Nov+ADs-8\(2\):100-14.](#)

430 - Desjardins JG

Desjardins JG, Bass J, Leboeuf G, Di LM, Letarte J, Khan AH, et al. A twenty-year experience with thyroid carcinoma in children. [J Pediatr Surg 1988 Aug+ADs-23\(8\):709-13.](#)

431 - Dottorini ME

Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. [J Nucl Med 1997 May+ADs-38\(5\):669-75.](#)

432 - Fassina AS

Fassina AS, Rupolo M, Pelizzo MR, Casara D. Thyroid cancer in children and adolescents. [Tumori 1994 Aug 31+ADs-80\(4\):257-62.](#)

433 - Giuffrida D

Giuffrida D, Scollo C, Pellegriti G, Lavenia G, Iurato MP, Pezzin V, et al. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. [J Endocrinol Invest 2002 Jan+ADs-25\(1\):18-24.](#)

434 - Goepfert H

Goepfert H, Dichtel WJ, Samaan NA. Thyroid cancer in children and teenagers. [Arch Otolaryngol 1984 Feb+ADs-110\(2\):72-5.](#)

435 - Harness JK

Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Pasioka JL, Fukuuchi A. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. [World J Surg 1992 Jul+ADs-16\(4\):547-53.](#)

436 - Jocham A

Jocham A, Joppich I, Hecker W, Knorr D, Schwarz HP. Thyroid carcinoma in childhood: management and follow up of 11 cases. [Eur J Pediatr 1994 Jan+ADs-153\(1\):17-22.](#)

437 - Schlumberger M

Schlumberger M, de VF, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. [J Clin Endocrinol Metab 1987 Dec+ADs-65\(6\):1088-94.](#)

438 - Shirahige Y

Shirahige Y, Ito M, Ashizawa K, Motomura T, Yokoyama N, Namba H, et al. Childhood thyroid cancer:

comparison of Japan and Belarus. [Endocr J 1998 Apr+ADs-45\(2\):203-9.](#)

439 - Travagli JP

Travagli JP, Schlumberger M, de VF, Francese C, Parmentier C. Differentiated thyroid carcinoma in childhood. [J Endocrinol Invest 1995 Feb+ADs-18\(2\):161-4.](#)

440 - Vassilopoulou-Sellin R

Vassilopoulou-Sellin R, Goepfert H, Raney B, Schultz PN. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: clinical outcome and mortality after long-term follow-up. [Head Neck 1998 Sep+ADs-20\(6\):549-55.](#)

441 - La Quaglia MP

La Quaglia MP, Black T, Holcomb GW, III, Sklar C, Azizkhan RG, Haase GM, et al. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. [J Pediatr Surg 2000 Jun+ADs-35\(6\):955-9.](#)

442 - Vassilopoulou-Sellin R

Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, Samaan NA, Frankenthaler RA, Goepfert H, et al. Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. [Cancer 1993 Feb 15+ADs-71\(4\):1348-52.](#)

443 - Welch Dinuer CA

Welch Dinuer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, Adair C, et al. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 1998 Nov+ADs-49\(5\):619-28.](#)

444 - Jarzab B

Jarzab B, Handkiewicz JD, Wloch J, Kalembe B, Roskosz J, Kukulska A, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. [Eur J Nucl Med 2000 Jul+ADs-27\(7\):833-41.](#)

445 - Newman KD

Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, III, Sklar C, et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients +ADw-21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. [Ann Surg 1998 Apr+ADs-227\(4\):533-41.](#)

446 - Causeret S

Causeret S, Lifante JC, Borson-Chazot F, Varcus F, Berger N, Peix JL. +AFs-Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: therapeutic strategy according to clinic presentation+AF0-. [Ann Chir 2004 Jul+ADs-129\(6-7\):359-64.](#)

447 - Bingol KM

Bingol KM, Tanyel FC, Senocak ME, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. Surgical treatment of differentiated thyroid carcinoma in children. [EUR J PEDIATR SURG 2000+ADs-European-Journal-of-Pediatric-Surgery. 2000+ADs- 10:6-352.](#)

448 - Hallwirth U

Hallwirth U, Flores J, Kaserer K, Niederle B. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: the importance of adequate surgery and review of literature. [EUR J PEDIATR SURG 1999 Dec+ADs-9\(6\):359-63.](#)

449 - Haveman JW

Haveman JW, van Tol KM, Rouwe CW, Piers dA, Plukker JT. Surgical experience in children with differentiated thyroid carcinoma. [Ann Surg Oncol 2003 Jan+ADs-10\(1\):15-20.](#)

450 - La Quaglia MP

La Quaglia MP, Corbally MT, Heller G, Exelby PR, Brennan MF. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. [Surgery 1988 Dec+ADs-104\(6\):1149-56.](#)

451 - Landau D

Landau D, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience. [Eur J Cancer 2000 Jan+ADs-36\(2\):214-20.](#)

452 - Miccoli P

Miccoli P, Antonelli A, Spinelli C, Ferdeghini M, Fallahi P, Baschieri L. Completion total thyroidectomy in children with thyroid cancer secondary to the Chernobyl accident. [Arch Surg 1998 Jan+ADs-133\(1\):89-93.](#)

453 - Robie DK

Robie DK, Dinawer CW, Tuttle RM, Ward DT, Parry R, McClellan D, et al. The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer. [J Pediatr Surg 1998 Jul+ADs-33\(7\):1134-8.](#)

454 - Kumar H

Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. An audit of management of differentiated thyroid cancer in specialist and non-specialist clinic settings. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2001 Jun+ADs-54\(6\):719-23.](#)

455 - Sosa JA

Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R, et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. [Ann Surg 1998+ADs-Annals-of-Surgery. 1998+ADs- 228:3-330.](#)

456 - Guideline for the management of thyroid cancer in adults

Guideline for the management of thyroid cancer in adults. British Thyroid Association/Royal College of Physicians 2002+ADs- <http://www.british-thyroid-association.org/>.

457 - Hardy KJ

Hardy KJ, Walker BR, Lindsay RS, Kennedy RL, Seckl JR, Padfield PL. Thyroid cancer management. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 1995 Jun+ADs-42\(6\):651-5.](#)

458 - Vanderpump MP

Vanderpump MP, Alexander L, Scarpello JH, Clayton RN. An audit of the management of thyroid cancer in a district general hospital. [Clin Endocrinol Oxf\) 1998 Apr+ADs-48\(4\):419-24.](#)

459 - Kievit J

Kievit J, Legemaate J. Statistiek fluit de volumenorm terug: aantal verrichtingen geen optimale maat voor kwaliteit chirurgie. [Medisch Contact 2005 Aug 19+ADs-60\(33\):1307-10.](#)

460 - Dralle H

Dralle H, Sekulla C. +AFs-Thyroid surgery: generalist or specialist?+AF0- [Zentralbl Chir 2005 Oct+ADs-130\(5\): 428-32.](#)

461 - Sobin L

Sobin L, Hand Wittekind CH (Ed) UICC TNM Classification of Malignant Tumours. Sixth edition. [Wiley Liss, New York 2002.](#)

462 - UICC

UICC 1997 Wittekind CH, Wagner G (eds) 1997 TNM Klassifikation maligner Tumoren, 5th edition, Springer Berlin, Heidelberg, New York, Tokio

463 - Döbert

Döbert et al. Thyroid Volume 14, Number 1, 2004 65-70. Differentiated Thyroid Carcinoma: [The New UICC 6th Edition TNM Classification System in a Retrospective Analysis of 169 Patients](#)

464 - European consensus

European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. [European Journal of Endocrinology, Vol 154, Issue 6, 787-803](#)

465 - Kakkos SK

Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, et al. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. [J Clin Ultrasound 2000 Sep;28\(7\):347-52.](#)

466 - Koike E

Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Ohshima A, Maruta J, et al. Effect of combining ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy findings for the diagnosis of thyroid nodules. [Eur J Surg 2001 Sep;167\(9\):656-61.](#)

467 - Papini E

Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. [J Clin Endocrinol Metab 2002 May;87\(5\):1941-6.](#)

468 - Kim EK

Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. [AJR Am J Roentgenol 2002 Mar;178\(3\):687-91.](#)

469 - Rago T

Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. [Eur J Endocrinol 1998 Jan;138\(1\):41-6.](#)

470 - Peccin S

Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? [J Endocrinol Invest 2002 Jan;25\(1\):39-43.](#)

471 - Solbiati L

Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G, Bazzocchi M, Busilacci P, Candiani F, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. [Radiology 1985 Apr;155\(1\):187-91.](#)

472 - Brkljacic B

Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, ce-Zigman Z, ic-Brkljacic D, Drinkovic I. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. [J Clin Ultrasound 1994 Feb;22\(2\):71-6.](#)

473 - Koike E

Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. [Arch Surg 2001 Mar;136\(3\):334-7.](#)

474 - Livolsi VA

Livolsi VA, Bennington JL. [Surgical pathology of the thyroid. \[22\]. 148-149. 1990.](#) Saunders. Major problems in pathology. Livolsi, V. A. and Bennington, J. L.

475 - Argalia G

Argalia G, De Bernardis S, Mariani D, Abbattista T, Taccaliti A, Ricciardelli L, et al. Ultrasonographic contrast agent: evaluation of time-intensity curves in the characterisation of solitary thyroid nodules. [Radiol Med \(Torino\) 2002 Apr;103\(4\):407-13.](#)

476 - Berni A

Berni A, Tromba L, Falvo L, Marchesi M, Grilli P, Peparini N. Malignant thyroid nodules: comparison between color Doppler diagnosis and histological examination of surgical samples. [Chir Ital 2002 Sep;54\(5\):643-7.](#)

477 - Khoo ML

Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. [Head Neck 2002 Jul;24\(7\):651-5.](#)

478 - Lugo-Vicente H

Lugo-Vicente H, Ortiz VN. Pediatric thyroid nodules: insights in management. [Bol Asoc Med P R 1998 Apr;90\(4-6\):74-8.](#)

479 - [Nam-Goong IS](#)

Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2004 Jan;60\(1\):21-8.](#)

480 - [Summaria V](#)

Summaria V, Mirk P, Costantini AM, Maresca G, Ardito G, Bellantone R, et al. [Role of Doppler color ultrasonography in the diagnosis of thyroid carcinoma]. [Ann Ital Chir 2001 May;72\(3\):277-82.](#)

481 - [Belfiore A](#)

Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. [Endocrinol Metab Clin North Am 2001 Jun;30\(2\):361-400.](#)

482 - [Gharib H](#)

Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. [Clin Lab Med 1993 Sep;13\(3\):699-709.](#)

483 - [James C](#)

James C, Starks M, MacGillivray DC, White J. The use of imaging studies in the diagnosis and management of thyroid cancer and hyperparathyroidism. [Surg Oncol Clin N Am 1999 Jan;8\(1\):145-69.](#)

484 - [Takashima S](#)

Takashima S, Fukuda H, Kobayashi T. Thyroid nodules: clinical effect of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. [J Clin Ultrasound 1994 Nov;22\(9\):535-42.](#)

485 - [Carmeci C](#)

Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. [Thyroid 1998 Apr;8\(4\):283-9.](#)

486 - [Hatada T](#)

Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J. Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules. [Am J Surg 1998 Feb;175\(2\):133-6.](#)

487 - [Mittendorf EA](#)

Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. [Surgery 2002 Oct;132\(4\):648-53.](#)

488 - [Danese D](#)

Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. [Thyroid 1998 Jan;8\(1\):15-21.](#)

489 - [Chow LS](#)

Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. [Thyroid 2001 Dec;11\(12\):1147-51.](#)

490 - [Piromalli D](#)

Piromalli D, Martelli G, Del P, I, Collini P, Pilotti S. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases. [J Surg Oncol 1992 Aug;50\(4\):247-50.](#)

491 - [Raber W](#)

Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients. [Thyroid 2000 Aug;10\(8\):709-12.](#)

492 - [Baloch ZW](#)

Baloch ZW, Fleisher S, Livolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. [Diagn Cytopathol 2002 Jan;26\(1\):41-4.](#)

493 - Schlinkert RT

Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is \"suspicious for follicular neoplasm\". [Mayo Clin Proc 1997 Oct;72\(10\):913-6.](#)

494 - Goellner JR

Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. [Acta Cytol 1987 Sep;31\(5\):587-90.](#)

495 - Hamburger JI

Hamburger JI, Husain M, Nishiyama R, Nunez C, Solomon D. Increasing the accuracy of fine-needle biopsy for thyroid nodules. [Arch Pathol Lab Med 1989 Sep;113\(9\):1035-41.](#)

496 - Grant CS

Grant CS, Hay ID, Gough IR, McCarthy PM, Goellner JR. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses. [Surgery 1989 Dec;106\(6\):980-5.](#)

497 - Hamburger JI

Hamburger JI. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. Management implications. [Arch Intern Med 1987 Jan;147\(1\):97-9.](#)

498 - Liel Y

Liel Y, Ariad S, Barchana M. Long-term follow-up of patients with initially benign thyroid fine-needle aspirations. [Thyroid 2001 Aug;11\(8\):775-8.](#)

499 - Lucas A

Lucas A, Llatjos M, Salinas I, Reverter J, Pizarro E, Sanmarti A. Fine-needle aspiration cytology of benign nodular thyroid disease. Value of re-aspiration. [Eur J Endocrinol 1995 Jun;132\(6\):677-80.](#)

500 - Merchant SH

Merchant SH, Izquierdo R, Khurana KK. Is repeated fine-needle aspiration cytology useful in the management of patients with benign nodular thyroid disease? [Thyroid 2000 Jun;10\(6\):489-92.](#)

501 - Mittendorf EA

Mittendorf EA, McHenry CR. Follow-up evaluation and clinical course of patients with benign nodular thyroid disease. [Am Surg 1999 Jul;65\(7\):653-7.](#)

502 - Wiersinga WM

Wiersinga WM. Is repeated fine-needle aspiration cytology indicated in (benign) thyroid nodules? [Eur J Endocrinol 1995 Jun;132\(6\):661-2.](#)

503 - Recommended reporting

Recommended reporting format for thyroid carcinoma. [Am J Clin Pathol 2000 Nov;114\(5\):684-6.](#)

504 - Lang W

Lang W, Georgii A, Stauch G, Kienzle E. The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland. [Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1980;385\(2\):125-41.](#)

505 - Yamashina M

Yamashina M. Follicular neoplasms of the thyroid. Total circumferential evaluation of the fibrous capsule. [Am J Surg Pathol 1992 Apr;16\(4\):392-400.](#)

506 - Akslen LA

Akslen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. [Cancer 2000 Apr 15;88\(8\):1902-8.](#)

507 - Franc B

Franc B, de la Salmoniere P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, et al. Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. [Hum Pathol 2003](#)

[Nov;34\(11\):1092-100.](#)

508 - Hirokawa M

Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Katoh R, et al. Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. [Am J Surg Pathol 2002 Nov;26\(11\):1508-14.](#)

509 - Lloyd RV

Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. [Am J Surg Pathol 2004 Oct;28\(10\):1336-40.](#)

510 - Baloch ZW

Baloch ZW, Abraham S, Roberts S, Livolsi VA. Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility. [Hum Pathol 1999 Oct;30\(10\):1166-71.](#)

511 - Cheung CC

Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. [Mod Pathol 2001 Apr;14\(4\):338-42.](#)

512 - Khan A

Khan A, Baker SP, Patwardhan NA, Pullman JM. CD57 (Leu-7) expression is helpful in diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. [Virchows Arch 1998 May;432\(5\):427-32.](#)

513 - Zhu Z

Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features 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.](#)

514 - Fusco A

Fusco A, Viglietto G, Santoro M. A new mechanism of BRAF activation in human thyroid papillary carcinomas. [J Clin Invest 2005 Jan;115\(1\):20-3.](#)

515 - Kimura ET

Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003 Apr 1;63(7):1454-7.

516 - Wreesmann VB

Wreesmann VB, Ghossein RA, Hezel M, Banerjee D, Shaha AR, Tuttle RM, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: genome-wide appraisal of a controversial entity. [Genes Chromosomes Cancer 2004 Aug;40\(4\):355-64.](#)

517 - Kroll TG

Kroll TG. Molecular rearrangements and morphology in thyroid cancer. [Am J Pathol 2002 Jun;160\(6\):1941-4.](#)

518 - Prasad ML

Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la CA, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. [Mod Pathol 2005 Jan;18\(1\):48-57.](#)

519 - Chan JK

Chan JK. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. [Am J Clin Pathol 2002 Jan;117\(1\):16-8.](#)

520 - Williams ED

Williams ED. Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. [Int J Surg Pathol 2000 Jul;8\(3\):181-3.](#)

521 - Collini P

Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. [Histopathology 2004 Jan;44\(1\):35-9.](#)

522 - Lang W

Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. [Am J Surg Pathol 1986 Apr;10\(4\):246-55.](#)

523 - Thompson LD

Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. [Cancer 2001 Feb 1;91\(3\):505-24.](#)

524 - Collini P

Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. [Virchows Arch 2003 Jan;442\(1\):71-6.](#)

525 - Pilotti S

Pilotti S, Collini P, Mariani L, Placucci M, Bongarzone I, Vigneri P, et al. Insular carcinoma: a distinct de novo entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. [Am J Surg Pathol 1997 Dec;21\(12\):1466-73.](#)

526 - Heffess CS

Heffess CS, Thompson LD. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma. [Endocr Pathol 2001;12\(4\):417-22.](#)

527 - Pathology & Genetics

Pathology & Genetics. Tumours of Endocrine Organs. Edited by Ronald A. DeLellis, Ricardo V. Lloyd, Philipp U. Heitz, Charis Eng. [IARCPress: Lyon 2004.](#)

528 - Kakkos SK

Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, et al. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. [J Clin Ultrasound 2000 Sep;28\(7\):347-52.](#)

529 - Koike E

Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Ohshima A, Maruta J, et al. Effect of combining ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy findings for the diagnosis of thyroid nodules. [Eur J Surg 2001 Sep;167\(9\):656-61.](#)

530 - Papini E

Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. [J Clin Endocrinol Metab 2002 May;87\(5\):1941-6.](#)

531 - Kim EK

Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. [AJR Am J Roentgenol 2002 Mar;178\(3\):687-91.](#)

532 - Rago T

Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. [Eur J Endocrinol 1998 Jan;138\(1\):41-6.](#)

533 - Peccin S

Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? [J Endocrinol Invest 2002 Jan;25\(1\):39-43.](#)

534 - Solbiati L

Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G, Bazzocchi M, Busilacci P, Candiani F, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. [Radiology 1985 Apr;155\(1\):187-91.](#)

535 - Brkljacic B

Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, ce-Zigman Z, ic-Brkljacic D, Drinkovic I. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. [J Clin Ultrasound 1994 Feb;22\(2\):71-6.](#)

536 - Koike E

Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. [Arch Surg 2001 Mar;136\(3\):334-7.](#)

537 - Livolsi VA

Livolsi VA, Bennington JL. [Surgical pathology of the thyroid. \[22\]. 148-149. 1990.](#) Saunders. Major problems in pathology. Livolsi, V. A. and Bennington, J. L.

538 - Argalia G

Argalia G, De Bernardis S, Mariani D, Abbattista T, Taccaliti A, Ricciardelli L, et al. Ultrasonographic contrast agent: evaluation of time-intensity curves in the characterisation of solitary thyroid nodules. [Radiol Med \(Torino\) 2002 Apr;103\(4\):407-13.](#)

539 - Berni A

Berni A, Tromba L, Falvo L, Marchesi M, Grilli P, Peparini N. Malignant thyroid nodules: comparison between color Doppler diagnosis and histological examination of surgical samples. [Chir Ital 2002 Sep;54\(5\):643-7.](#)

540 - Khoo ML

Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. [Head Neck 2002 Jul;24\(7\):651-5.](#)

541 - Lugo-Vicente H

Lugo-Vicente H, Ortiz VN. Pediatric thyroid nodules: insights in management. [Bol Asoc Med P R 1998 Apr;90\(4-6\):74-8.](#)

542 - Nam-Goong IS

Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2004 Jan;60\(1\):21-8.](#)

543 - Summaria V

Summaria V, Mirk P, Costantini AM, Maresca G, Ardito G, Bellantone R, et al. [Role of Doppler color ultrasonography in the diagnosis of thyroid carcinoma]. [Ann Ital Chir 2001 May;72\(3\):277-82.](#)

544 - (17) Belfiore A

(17) Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. [Endocrinol Metab Clin North Am 2001 Jun;30\(2\):361-400.](#)

545 - Gharib H

Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. [Clin Lab Med 1993 Sep;13\(3\):699-709.](#)

546 - James C

James C, Starks M, MacGillivray DC, White J. The use of imaging studies in the diagnosis and management of thyroid cancer and hyperparathyroidism. [Surg Oncol Clin N Am 1999 Jan;8\(1\):145-69.](#)

547 - Takashima S

Takashima S, Fukuda H, Kobayashi T. Thyroid nodules: clinical effect of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. [J Clin Ultrasound 1994 Nov;22\(9\):535-42.](#)

548 - Carmeci C

Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. [Thyroid 1998 Apr;8\(4\):283-9.](#)

549 - [Hatada T](#)

Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J. Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules. [Am J Surg 1998 Feb;175\(2\):133-6.](#)

550 - [Mittendorf EA](#)

Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. [Surgery 2002 Oct;132\(4\):648-53.](#)

551 - [Danese D](#)

Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. [Thyroid 1998 Jan;8\(1\):15-21.](#)

552 - [Chow LS](#)

Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. [Thyroid 2001 Dec;11\(12\):1147-51.](#)

553 - [Piromalli D](#)

Piromalli D, Martelli G, Del P, I, Collini P, Pilotti S. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases. [J Surg Oncol 1992 Aug;50\(4\):247-50.](#)

554 - [Raber W](#)

Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients. [Thyroid 2000 Aug;10\(8\):709-12.](#)

555 - [Baloch ZW](#)

Baloch ZW, Fleisher S, Livolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. [Diagn Cytopathol 2002 Jan;26\(1\):41-4.](#)

556 - [Schlinkert RT](#)

Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". [Mayo Clin Proc 1997 Oct;72\(10\):913-6.](#)

557 - [Goellner JR](#)

Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. [Acta Cytol 1987 Sep;31\(5\):587-90.](#)

558 - [Hamburger JI](#)

Hamburger JI, Husain M, Nishiyama R, Nunez C, Solomon D. Increasing the accuracy of fine-needle biopsy for thyroid nodules. [Arch Pathol Lab Med 1989 Sep;113\(9\):1035-41.](#)

559 - [Grant CS](#)

Grant CS, Hay ID, Gough IR, McCarthy PM, Goellner JR. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses. [Surgery 1989 Dec;106\(6\):980-5.](#)

560 - [Hamburger JI](#)

Hamburger JI. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. Management implications. [Arch Intern Med 1987 Jan;147\(1\):97-9.](#)

561 - [Liel Y](#)

Liel Y, Ariad S, Barchana M. Long-term follow-up of patients with initially benign thyroid fine-needle aspirations. [Thyroid 2001 Aug;11\(8\):775-8.](#)

562 - [Lucas A](#)

Lucas A, Llatjos M, Salinas I, Reverter J, Pizarro E, Sanmarti A. Fine-needle aspiration cytology of benign nodular thyroid disease. Value of re-aspiration. [Eur J Endocrinol 1995 Jun;132\(6\):677-80.](#)

563 - Merchant SH

Merchant SH, Izquierdo R, Khurana KK. Is repeated fine-needle aspiration cytology useful in the management of patients with benign nodular thyroid disease? [Thyroid 2000 Jun;10\(6\):489-92.](#)

564 - Mittendorf EA

Mittendorf EA, McHenry CR. Follow-up evaluation and clinical course of patients with benign nodular thyroid disease. [Am Surg 1999 Jul;65\(7\):653-7.](#)

565 - Wiersinga WM

Wiersinga WM. Is repeated fine-needle aspiration cytology indicated in (benign) thyroid nodules? [Eur J Endocrinol 1995 Jun;132\(6\):661-2.](#)

566 - Lang W

Lang W, Georgii A, Stauch G, Kienzle E. The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland. [Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1980;385\(2\):125-41.](#)

567 - Yamashina M

Yamashina M. Follicular neoplasms of the thyroid. Total circumferential evaluation of the fibrous capsule. [Am J Surg Pathol 1992 Apr;16\(4\):392-400.](#)

568 - Akslen LA

Akslen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. [Cancer 2000 Apr 15;88\(8\):1902-8.](#)

569 - Franc B

Franc B, de la Salmoniere P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, et al. Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. [Hum Pathol 2003 Nov;34\(11\):1092-100.](#)

570 - Hirokawa M

Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Katoh R, et al. Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. [Am J Surg Pathol 2002 Nov;26\(11\):1508-14.](#)

571 - Lloyd RV

Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. [Am J Surg Pathol 2004 Oct;28\(10\):1336-40.](#)

572 - Baloch ZW

Baloch ZW, Abraham S, Roberts S, Livolsi VA. Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility. [Hum Pathol 1999 Oct;30\(10\):1166-71.](#)

573 - Cheung CC

Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. [Mod Pathol 2001 Apr;14\(4\):338-42.](#)

574 - Khan A

Khan A, Baker SP, Patwardhan NA, Pullman JM. CD57 (Leu-7) expression is helpful in diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. [Virchows Arch 1998 May;432\(5\):427-32.](#)

575 - Zhu Z

Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features 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.](#)

576 - Fusco A

Fusco A, Viglietto G, Santoro M. A new mechanism of BRAF activation in human thyroid papillary carcinomas. [J Clin Invest 2005 Jan;115\(1\):20-3.](#)

577 - Kimura ET

Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. [Cancer Res 2003 Apr 1;63\(7\):1454-7.](#)

578 - Wreesmann VB

Wreesmann VB, Ghossein RA, Hezel M, Banerjee D, Shaha AR, Tuttle RM, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: genome-wide appraisal of a controversial entity. [Genes Chromosomes Cancer 2004 Aug;40\(4\):355-64.](#)

579 - Kroll TG

Kroll TG. Molecular rearrangements and morphology in thyroid cancer. [Am J Pathol 2002 Jun;160\(6\):1941-4.](#)

580 - Prasad ML

Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la CA, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. [Mod Pathol 2005 Jan;18\(1\):48-57.](#)

581 - Chan JK

Chan JK. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. [Am J Clin Pathol 2002 Jan;117\(1\):16-8.](#)

582 - Williams ED

Williams ED. Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. [Int J Surg Pathol 2000 Jul;8\(3\):181-3.](#)

583 - Collini P

Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. [Histopathology 2004 Jan;44\(1\):35-9.](#)

584 - Lang W

Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. [Am J Surg Pathol 1986 Apr;10\(4\):246-55.](#)

585 - Thompson LD

Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. [Cancer 2001 Feb 1;91\(3\):505-24.](#)

586 - Collini P

Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. [Virchows Arch 2003 Jan;442\(1\):71-6.](#)

587 - Pilotti S

Pilotti S, Collini P, Mariani L, Placucci M, Bongarzone I, Vigneri P, et al. Insular carcinoma: a distinct de novo entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. [Am J Surg Pathol 1997 Dec;21\(12\):1466-73.](#)

588 - Heffess CS

Heffess CS, Thompson LD. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma. [Endocr Pathol 2001;12\(4\):417-22.](#)

589 - Demers LM

Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2003 Feb;58\(2\):138-40.](#)

590 - Spencer CA

Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. [Clin Chem 1996 Jan;42\(1\):164-73.](#)

591 - Spencer CA

Spencer CA. New insights for using serum thyroglobulin measurement. [Thyroid International 2003;4:3-14.](#)

592 - Pacini F

Pacini F, Mariotti S, Formica N, Elisei R, Anelli S, Capotorti E, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. [Acta Endocrinol \(Copenh\) 1988 Nov;119\(3\):373-80.](#)

593 - Spencer CA

Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. [J Clin Endocrinol Metab 1998 Apr;83\(4\):1121-7.](#)

594 - Massart C

Massart C, Maugendre D. Importance of the detection method for thyroglobulin antibodies for the validity of thyroglobulin measurements in sera from patients with Graves disease. [Clin Chem 2002 Jan;48\(1\):102-7.](#)

595 - Ruf J

Ruf J, Carayon P, Lissitzky S. Various expressions of a unique anti-human thyroglobulin antibody repertoire in normal state and autoimmune disease. *Eur J Immunol* 1985 Mar;15(3):268-72.

596 - Okosieme OE

Okosieme OE, Evans C, Moss L, Parkes AB, Premawardhana LD, Lazarus JH. Thyroglobulin antibodies in serum of patients with differentiated thyroid cancer: relationship between epitope specificities and thyroglobulin recovery. [Clin Chem 2005 Apr;51\(4\):729-34.](#)

597 - Erali M

Erali M, Bigelow RB, Meikle AW. ELISA for thyroglobulin in serum: recovery studies to evaluate autoantibody interference and reliability of thyroglobulin values. [Clin Chem 1996 May;42\(5\):766-70.](#)

598 - Kumar A

Kumar A, Shah DH, Shrihari U, Dandekar SR, Vijayan U, Sharma SM. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. [Thyroid 1994;4\(2\):199-202.](#)

599 - Persoon AC

[Persoon AC](#), [Links TP](#), [Wilde J](#), [Sluiter WJ](#), [Wolffenbittel BH](#), [van den Ouweland JM](#). Thyroglobulin (Tg) recovery testing with quantitative Tg antibody measurement for determining interference in serum Tg assays in differentiated thyroid carcinoma. [Clin Chem.](#) 2006 Jun;52(6):1196-9.

600 - Wichers M

Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grünwald F, Klingmuüller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. [Eur J Nucl Med 2000;27:503-507.](#)

601 - Hyer S

Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I-131 therapy for thyroid cancer. [Clin Endocrinol \(Oxf\). 2002; 56: 755-758.](#)

602 - Rosario PW

Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Borges MA, Guimaraes VC, Purisch S. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. [Thyroid. 2006; 16: 667-670.](#)

603 - Buitrag JM

Buitrag JM, Diez LC. Serum hormones and seminal parameters in males with thyroid disturbances. *Andrologia* 1987;19:37-41

Bijlagen

1. Betrokken verenigingen

Initiatief:

Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC)

In samenwerking met:

Nederlands Huisartsen Genootschap

Mandaterende verenigingen/instanties:

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie
Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen
Schildklierstichting Nederland

Financiering:

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)

Colofon

richtlijn gedifferentieerd schildklier carcinoom

© 2006 Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie
Postbus 14
9750 AA HAREN
Tel: 050-3632340 Fax: 050-3632331
www.nve.nl

© 2006 Ned. Ver. voor Nucleaire Geneeskunde
Postbus 8040
3503 RA UTRECHT
Tel: 030-2474332 Fax: 030-2474439
www.nvng.nl

De richtlijn 'Gedifferentieerd Schildklier carcinoom' is mede tot stand gekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: www.richtlijnonline.nl.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij

systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De Nederlandse vereniging voor Endocrinologie is opgericht op 10 mei 1947. Het doel van de Vereniging is het bevorderen van de bestudering van de endocrinologie en haar toepassingen. Als zodanig vormt de Vereniging een spilfunctie binnen het gehele spectrum van de endocrinologie. Dit blijkt ook uit de grote variëteit aan leden. Onder de leden bevinden zich biologen, biochemici, gynaecologen, kinderartsen, internisten, biomedische wetenschappers, immunologen, farmacologen, klinisch chemici, dierenartsen, etc. Hierdoor worden alle aspecten van de endocrinologie vertegenwoordigd binnen de vereniging.

De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) is opgericht in 1968 en heeft een multidisciplinair karakter. Haar leden zijn overwegend afkomstig uit de disciplines chemie, farmacie, fysica en geneeskunde. De NVNG stelt zich ten doel: de bevordering van de nucleaire geneeskunde, waarbij in het bijzonder aandacht wordt geschonken aan kwaliteitsaspecten, zoals de juiste toepassing van radioactieve stoffen op medisch gebied, alsmede aan het wetenschappelijk onderzoek en de organisatorische en maatschappelijke aspecten. Voorts stelt de vereniging zich ten doel: de bevordering van de wetenschappelijke vorming en voor zover nodig de behartiging van de beroepsbelangen van haar leden, voor zover dit laatste niet geschied door de desbetreffende beroepsorganisatie.

2. Leden van de werkgroep

Kernredactie

- Mw. dr. T.P. Links, internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, voorzitter
- Drs. L.J.M. de Heide, internist-endocrinoloog, Medisch Centrum Leeuwarden
- Mw. M.S.C. van Heerden, secretaresse, namens Integraal Kankercentrum Noord- Nederland, Groningen
- Mw. drs. E.W. Klokman, adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
- Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, senior adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
- Mw. Drs. Y. van der Wel, hoofd medische zaken, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, Groningen

Werkgroep

- Dr. M.W.M. van den Brekel, KNO-arts, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Drs. W.I. de Bruin, nucleair geneeskundige, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Prof.dr. A.P. Bruïne, patholoog, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Dr. A.A.M. Franken, internist-endocrinoloog, Isala Klinieken, Zwolle
- Prof.dr. J.F. Hamming, chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mw. dr. D.A.K.C.J.M. Huysmans, nucleair geneeskundige, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- Prof.dr. J. Kievit, chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. J.M.H. de Klerk, nucleair geneeskundige, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- P.F. Lakwijk, Schildklierstichting Nederland, Amersfoort
- Dr. M. van Leeuwen, Radioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. E.G.W.M. Lentjes, klinisch chemicus, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Prof.dr. P.C. Levendag, radiotherapeut, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. W.I.B. Mastboom, chirurg, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Prof.dr. J. Morreau, patholoog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. H. van Overhagen, radioloog, HagaZiekenhuis, Den Haag
- Mw. drs. R. van Pel, patholoog, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Drs. H. van Pelt, medisch maatschappelijk werk, Medisch Centrum Leeuwarden
- Drs. J. Puylaert, radioloog, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag
- Drs. A.P.M. Schellekens, klinisch chemicus, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- Mw. I. Siersema, verpleegkundige, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Prof.dr. J.W.A. Smit, internist-endocrinoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. C.H.J. Terhaard, radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Mw. prof.dr. E.G.E. de Vries, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Drs. P. Wessels, Huisarts, Hilversum
- Prof.dr. W.M. Wiersinga, internist-endocrinoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. J.H.W. de Wilt, Chirurg, Erasmus MC, Rotterdam

3. Belangenverstrengeling

De werkgroepleden hebben zo onafhankelijk mogelijk gehandeld ten opzichte van externe commerciële invloeden betreffende het onderwerp van de richtlijn. Details van hun belangenverklaring zijn op verzoek verkrijgbaar bij het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#).

4. Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in december 2002 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom betrokken medische en paramedische disciplines, een medisch besiskundige, een vertegenwoordiger van de Schildklierstichting Nederland en medewerkers van de [Vereniging van Integrale Kankerentra](#) (VIKC) en het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#). Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding al dan niet in academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

5. Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep werkte tussen december 2002 en januari 2006 in 18 vergaderingen aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij de diagnostiek en behandeling van het gedifferentieerd schildklier carcinoom werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces.

Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd (zie [bijlage 13](#)).

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers van relevante disciplines. De uitgangsvragen zijn over de subwerkgroepen verdeeld om tot een beschrijving te komen van de optimale zorg voor patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom. De (sub)werkgroepleden zochten systematisch naar de literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, op basis

van de beoordeelde literatuur en, indien noodzakelijk, na consultatie van experts. Tijdens plenaire vergaderingen lichtten zij deze teksten toe. Alle werkgroepleden hebben meegedacht en gediscussieerd over de andere paragrafen en hoofdstukken. Na verwerking van het commentaar door de auteurs werden de hoofdstukken door de redactiecommissie beoordeeld en eventueel aangepast ter verkrijging van een coherent geheel. De uiteindelijke teksten vormden een conceptrichtlijn die ter verkrijging van commentaar begin 2006 aan de wetenschappelijke verenigingen werd voorgelegd.

Op 11 april 2006 werd een landelijke consensusbijeenkomst gehouden, waarbij de concept richtlijn officieel aan de relevante (beroeps)groepen werd aangeboden. Na verwerking van het commentaar werd de richtlijn in een laatste plenaire vergadering door de voltallige werkgroep vastgesteld en ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

6. Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de *Cochrane Library* en *Medline* en waar dit nodig werd geacht ook in *Embase*, *Cinahl* en *Psychinfo*. Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Engels, Duits, Frans en Nederlands. Daarnaast werden ook handmatige zoekacties verricht.

Er werd gezocht vanaf 1966 tot en met januari 2004. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen. Als trefwoorden voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt: de termen thyroid* near (neoplasm* or cancer* or malignan* or tumor*), differentiated thyroid* cancer*, thyroid* neoplasm*, thyroid* nodule*, carcinoma papillary follicular, hürthle cel, en de MESH (Medical Subject Heading) termen "Thyroid-Neoplasms", "Carcinoma-Papillary-Follicular", "Adenoma-Oxyphilic". Ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen. Tevens werden andere richtlijnen aangaande gedifferentieerd schildklier carcinoom geraadpleegd. Hierna werden de artikelen geselecteerd op grond van in- en exclusie criteria: Een belangrijk selectie criterium was vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht, zoals meta-analyses, systematic reviews, randomised controlled trials (RCT's) en controlled trials (CT's). Waar deze niet voor handen waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiëntcontrole-studies of

niet-vergelijkend onderzoek. Case reports werden geëxcludeerd.

Belangrijke criteria waren verder: voldoende omvang, voldoende follow-up, selectiebias voldoende uitgesloten en gevonden resultaat vertaalbaar naar de Nederlandse situatie. De kwaliteit van de geselecteerde artikelen werd door de werkgroep leden beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gecodeerd naar de mate van bewijs, waarbij de indeling is gebruikt zoals hierna beschreven. De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

7. De wetenschappelijke bewijsvoering

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje 'Wetenschappelijke onderbouwing'. Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een 'Conclusie', waarbij het niveau van het relevantste bewijs is weergegeven.

8. Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

9. Kosten

Door de toenemende aandacht voor de kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. Het vermijden van niet zinvolle diagnostiek speelt daarbij een belangrijke rol, evenals het beoordelen van diverse alternatieven bij behandeling en diagnostiek op doelmatigheid en kosteneffectiviteit. Op verschillende plaatsen in deze richtlijn is aan dit onderwerp aandacht geschonken.

10. Implementatie en evaluatie

In verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is reeds geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn. Daarbij werd met name gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn wordt verspreid onder de wetenschappelijke verenigingen en de staven van ziekenhuizen, alsmede onder de oncologiecommissies van ziekenhuizen en de Integrale Kankercentra. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het [Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde](http://www.oncoline.nl), en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de richtlijn gepubliceerd op de website van het [CBO](http://www.oncoline.nl) en op <http://www.oncoline.nl>.

Voor evaluatie van de invoering van de richtlijn en het effect daarvan, dienen indicatoren ontwikkeld te worden. Indicatoren zijn meetbare kenmerken van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg.

Indicatoren maken het zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbetering te signaleren. Deze indicatoren zullen in samenspraak met de wetenschappelijke verenigingen en andere beroepsgroepen worden opgesteld aan de hand van de aanbevelingen in deze richtlijn.

11. Juridische betekenis van de richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit

echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

12. Herziening

De richtlijn zal in 2009 worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door een multidisciplinaire commissie. De Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie zal als eerstverantwoordelijke van de huidige richtlijn de voorzitter leveren voor deze multidisciplinaire commissie. De commissie draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroepen te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn. Bij essentiële ontwikkelingen kan er besloten worden in overleg met [CBO](#) en [VIKC](#) om tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. Uiterlijk in 2011 zal de commissie een nieuwe multidisciplinaire werkgroep installeren voor een volledig herziene versie van de richtlijn.

13. Uitgangsvragen

Diagnostiek

1. Wat is de a-priori kans op schildkliercarcinoom / gedifferentieerd schildkliercarcinoom in de eerste lijn?
2. Wat is de definitie van een “nodus”, is er een minimale maat voor diagnostiek?
3. Welke diagnostiek kan verricht worden door / via de huisarts en wanneer dient verwijzing plaats te vinden en naar wie?
4. Welke plaats neemt FNA in bij de diagnostiek van schildklierafwijkingen? Hoe betrouwbaar is FNA/kan FNA zijn?
5. Hoe kan de verwerking van cytologisch materiaal worden geoptimaliseerd en hoe dient de verslaglegging van schildklier FNA te zijn?
6. Is er een indicatie voor FNA bij een multinodulair beeld? Zo ja, wat is de consequentie van een FNA uitslag “folliculaire proliferatie” of “Hürthle cell proliferatie” bij een multinodulair beeld?
7. Wat is de indicatie voor echo, TSH bepaling (routine?), calcitoninebepaling en scintigrafie? En wat is de toegevoegde waarde hiervan?
8. Is er een plaats voor scintigrafie in de besluitvorming tot een diagnostische hemithyreoidectomie bij een folliculaire laesie?
9. Kan preoperatief ook groei buiten de schildklier worden vastgesteld? Welke patiënten zijn beter uit in een centrum en hoe identificeer je die?
10. Welke zijn klachten of afwijkingen suggestief voor maligniteit en hoe worden deze meegewogen in de besluitvorming tot een diagnostische hemithyreoidectomie of een totale thyreoïdectomie?
11. Hoe kan de beoordeling van histologisch materiaal worden geoptimaliseerd en gestandaardiseerd?
12. Hoe is het beleid bij een positieve familie anamnese voor papillair schildklier carcinoom bij een patiënt met een nodus?
13. Wat zijn de diagnostische criteria voor “papillair carcinoom folliculaire variant” (PCFV)? Wat te doen bij focaal papillaire kenmerken?
14. Wat zijn de diagnostische criteria voor “minimally invasive” folliculair carcinoom? en hoe dient daarbij het klinisch beleid te zijn?
15. Dient de TNM classificatie standaard ingevoerd te worden bij de rapportage of alleen de ingrediënten hiertoe?

Primaire chirurgie en ablatie

1. Wat is de behandeling van lymfkliermetastasen?
2. Wat is een (on)gunstige uitgangspositie en welke classificatie moet hiervoor gehanteerd worden?
3. Wat is de plaats van halsklierdissectie indien preoperatief sprake is van een maligniteit?
4. Wat is de waarde van een SN procedure?
5. Wat is de plaats van externe radiotherapie (+/- chemotherapie) bij gedifferentieerde T4 tumoren en welke dosis en doelvolumefractionering zou moeten worden toegepast?
6. Wat is de hoogte van de ablatie?
7. Wat is de plaats van het pre-ablatie scintigram?
8. Is het zinvol peroperatieve vriescoupes te verrichten?
9. Wat is het beleid bij stembandstilstand postoperatief?
10. Is pre-postoperatieve controle van de stembanden zinvol?
11. Hoe wordt perioperatieve zorg vastgesteld en afgestemd met overige subwerkgroepen?

12. Zijn er specifieke maatregelen ten aanzien van kinderen nodig?
13. Zijn er specifieke maatregelen ten aanzien van zwangerschap nodig?

Follow up (algemeen) 1

1. Welke kwaliteitseisen worden gesteld aan thyreoglobuline bepaling?
2. Welke strategie moet worden gevolgd bij aanwezigheid van Tg-antilichamen?
3. Onder welke omstandigheden moet Tg worden afgenomen: on or off thyroxine, of na recombinant hTSH (rhTSH)?
4. Is er een grenswaarde aan te geven voor de Tg of de stijging ervan die moet leiden tot actie?
5. Wat is de waarde van Tg-mRNA in de follow-up?
6. Indicatie van rhTSH voor de I-scintigrafie?
7. Welk radiopharmacon dient er gebruikt te worden, ¹²³I, of ¹³¹I, in welke dosis en wanneer?
8. Welke waarden van TSH en Tg zijn adequaat voor onthouden of geven van I-therapie bij negatieve scan?
9. Wat is de waarde van de echografie in de follow-up?
10. Welke controle en welke diagnostiek is nodig na de initiële ablatie therapie?
11. Is er altijd een reden voor het nogmaals onttrekken van schildklierhormoon en het doen van I-scintigrafie en dient dit dan na bv 3 of 6 mnd plaats te vinden? Moeten subgroepen worden onderscheiden in verband met risico's?
12. Is er een streefwaarde voor de TSH, met name voor suppressietherapie, en hoe moet deze worden bepaald?
13. Dient er een routine X-thorax te worden gemaakt?
14. Is er ander localiserend onderzoek nodig en in welke volgorde? Tc-Sesta-MIBI, Thallium, Pet-scan?
15. Wat zijn de consequenties voor follow-up met betrekking tot Tg suppressie therapie?
16. Is er een modificatie van de richtlijn tijdens zwangerschap en bij kinderen?
17. Hoe dient de substitutietherapie te zijn, voorafgaand aan I-scintigrafie?
18. Is er een rol voor jodiumbeperkt dieet voorafgaand aan I-scintigrafie?

Follow up (recidief) 2

1. Tweede therapie bij afstand jodium opnemende metastasen en/of inoperabel processen: standaard dosis of vooraf tracer/dosimetrie?
2. Toe te dienen dosis afhankelijk van uptake en/of localisatie metastasen?
3. Wat is de frequentie van ¹³¹I therapie bij succes? Wat is de maximale cumulativedosis ¹³¹I?
4. Hoe wordt succes bepaald? Hoe wordt succes gedefinieerd? daling van Tg?
5. Plaats van rTSH bij I-¹³¹ therapie?
6. Wat zijn de indicaties voor uitwendige radiotherapie?
7. ¹³¹I, externe radiotherapie of chirurgie bij locale recidieven in de hals? Wat is de rol van probe guided surgery?
8. Wat te doen bij een geïsoleerd recidief in de hals
 - ◆ zonder voorafgaande behandeling hals?
 - ◆ na voorafgegane locale therapie hals?
 - ◆ na al voorafgaande halsklierdissectie?
9. Wat is de plaats van radiofrequente ablatie?
10. Wat te doen bij negatief tracer onderzoek? Blinde dosis ¹³¹I? Tracer onderzoek nodig voorafgaande aan blinde therapeutische dosis?
11. Wat te doen bij negatieve post-therapie scan en aantoonbaar Tg en positief beeldend ander onderzoek?
12. Is er een indicatie voor chirurgie voor niet in de hals gelegen metastasen? Altijd bevestiging PA nodig voor verdere behandeling?
13. Wat is de plaats van Lithium in de voorbereiding van de behandeling met ¹³¹I?
14. Wat is de rol van bisfosfonaten bij skeletmetastasen?
15. Embolisatie?

Organisatie van zorg

Multidisciplinaire werkgroep schildklier carcinoom?

1. Heeft ieder ziekenhuis een multidisciplinaire werkgroep schildklier carcinoom?

2. Zo niet, in welk gremium worden de patiënten met schildklier carcinoom besproken?
3. Wat is de minimale vs optimale samenstelling van de werkgroep?
4. Welke eisen stelt men aan de deelnemers van de werkgroep?
5. Hoe vindt inbedding van de werkgroep plaats, zowel lokaal als regionaal?
6. Is een landelijk PA-panel/registratie patiënten wenselijk/noodzakelijk?

Behandeling schildklier carcinoom

1. Is centralisatie van behandeling wenselijk of noodzakelijk en hoe wordt dit dan georganiseerd? Wat zijn de criteria voor behandelcentra en wie bepaalt dat?
2. Welke eisen stelt men aan betrokken chirurg/internist/radioloog/patholoog/nucleair geneeskundige?
3. Wanneer en hoe te verwijzen naar behandelcentra?
4. Wat is de rol van de huisarts in het diagnostisch en behandeltraject?

Patiënteninformatie

1. Op welk moment is de patiënt een schildklier carcinoompatiënt?
2. Welke eisen stelt dat aan de begeleiding van de patiënt?
3. Wat betekent dit voor de behandeling en de samenstelling van de multidisciplinaire werkgroep?
4. Aan welke eisen dient de patiënteninformatie te voldoen?
5. Welke eisen stelt dit aan de patiëntenorganisaties (van kankerpatiënten en van schildklierpatiënten)?

15. Addendum Diagnostiek

Echografie bij een palpabele zwelling (mogelijk) uitgaand van de schildklier

Inleiding

Met echografie kan worden nagegaan of een zwelling in de hals uitgaat van de schildklier dan wel veroorzaakt wordt door lymfadenopathie, een lipoom, een mediale of laterale halscyste, een bijschildklieradenoom of andere afwijking.

In geval van een palpabele schildkliernodus bedraagt de kans op maligniteit 1-3%.

Bij echografisch onderzoek zijn er morfologische criteria die wijzen in de richting van een maligne dan wel een benigne nodus. Tevens kan aan of afwezigheid van pathologische halslymfklieren worden vastgesteld.

In de recente literatuur zijn er tenminste vier studies gepubliceerd waarin morfologische echografische criteria prospectief gecorreleerd zijn met histologische bevindingen verkregen bij operatie ^{465 466 467} dan wel histologische bevindingen of de combinatie cytologie/follow-up. ⁴⁶⁸

Daarnaast zijn er enkele, in het algemeen wat oudere, studies waarin de morfologische echografische criteria retrospectief gecorreleerd zijn met histologische bevindingen. Door prof. J. Kievit is een meta-analyse verricht naar het onderscheidend vermogen van echografie zoals gepubliceerd in de literatuur.

Echografische bevindingen die relatief vaak voorkomen bij maligne nodi zijn (zie tabel 1):

- Solide echoarme nodi. Verreweg de meeste maligne nodi (71-87%) zijn echoarm. De ruime meerderheid (75-80%) van de echoarme nodi zijn echter benigne. Volgens de meta-analyse bleek de Odds Ratio (OR) van echoarme nodi 8.8.
- Irregulaire of onscherpe begrenzing. De OR van irregulair onscherp begrensde nodi bedraagt 5.2 - 16.8 ⁴⁶⁷
- Microcalcificaties. Het relatieve risico van een of meer nodi met calcificaties wordt gerapporteerd als 2.5 (95% CI 1.2-5.2). (1) De OR varieert tussen 3.7 en 4.9. ⁴⁶⁷
- Voornamelijk intranodulair vasculair patroon. Positief voorspellende waarde 24-34%, (3/5) OR 8.3 - 14.3. ⁴⁶⁷
- Afwezige halo. Sensitiviteit 56%, specificiteit 80%. ⁴⁷⁰

Echografische kenmerken van een benigne laesie zijn:

- Cysteuze laesies. In de studie van Solbiati et al waren alle cysten benigne. ⁴⁷¹
- Solide echogene nodi. Deze zijn in 96%-98% van de gevallen benigne. ^{467 471}
- Goede afgrensbaarheid. In 83% benigne. ⁴⁷¹
- Aanwezige halo's. In 77% - 93% benigne. ^{469 471}

In de onderstaande tabel worden de resultaten van een meta-analyse samengevat voor wat betreft de bruikbaarheid van verschillende echografische criteria om een onderscheid te maken tussen benigne en maligne schildkliernodi.

Tabel 1 (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%

In de prospectieve studie van Koike et al. werd de diagnostische waarde van echografie vergeleken met cytologie verkregen met US-FNAC. Gebruik makend van de bovenbeschreven criteria waren de sensitiviteit, specificiteit, accuracy, PPV en NPV van echografie voor de detectie van een maligne nodus 82%, 91%, 86%, 89% en 84%. In dezelfde studie was de sensitiviteit, specificiteit, accuracy, PPV en NPV van cytologie voor de detectie van een maligne nodus 84%, 87%, 85%, 92% en 85%. Er was in deze studie geen significant verschil tussen echografie en cytologie in het onderscheiden van benigne en maligne nodi. ⁴⁶⁶

Combinatie echografie-cytologie

In de studie van Koike et al verhoogde de combinatie van echografie en cytologie de sensitiviteit naar 89%, de specificiteit naar 91% en een accuracy naar 90% (Koike et al) Wanneer 65 folliculaire tumoren werden geëxcludeerd was de sensitiviteit 93%, de specificiteit 96% en de accuracy 94%. ⁴⁶⁶

De rol van echogeïde bij de cytologische punctie van schildkliernodi

Cytologisch (FNAC) onderzoek is de meest gebruikte en meest accurate methode om preoperatief maligne en benigne nodi van elkaar te onderscheiden.

Cytologisch onderzoek van schildklier is echter regelmatig (8-20%) nondiagnostisch. ^{481 482 483} Ook is het in het algemeen niet mogelijk benigne en maligne folliculaire laesies cytologisch van elkaar te onderscheiden

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

In de studie van Takashima et al. was het percentage nondiagnostische US-FNACs (3.7%) significant lager dan het percentage nondiagnostische P-FNACs (19%). ⁴⁸⁴

De studie van Carmeci toont gelijke bevindingen; US-FNAC 7% inadequaar en P-FNAC 16% inadequaar ($P<0.001$). ⁴⁸⁵

In de studie van Hatada et al. is het percentage nondiagnostische puncties in het algemeen hoger maar is er een zelfde trend; US-FNAC 17% inadequaar, P-FNAC 30% inadequaar. ⁴⁸⁶

In de studie van Mittendorf is het percentage nondiagnostische puncties in de P-FNAC groep (14%) lager dan de US-FNAC groep (23%). ⁴⁸⁷ Dit wordt door de auteurs verklaard doordat US-FNAC werd verricht in geval van niet palpabele nodi en in gevallen van nondiagnostische P-FNACs. US-FNAC werd van significant kleinere nodi (2.5 ± 0.1 cm) verricht dan P-FNAC (4.1 ± 0.1 cm) ($P<0.05$). In 50% van de patiënten met een nondiagnostische P-FNAC kon met US-FNAC alsnog diagnostisch adequaat materiaal worden verkregen.

In de studie van Danese et al. was P-FNAC (433/4986 (8.7%)) significant vaker inadequaar dan US-FNAC (167/4697 (3.5%)). Tevens was het aantal fout negatieve P-FNACs significant hoger dan het aantal fout negatieve US-FNACs. ⁴⁸⁸

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

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

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

Cytologie

Inleiding

Het preoperatief stellen van de diagnose primair schildklier carcinoom maakt een efficiënte therapie keuze mogelijk. Bovendien maakt het optimale patiëntenvoorlichting mogelijk. Therapie keuze en eventueel verder diagnostisch beleid dienen in overleg bepaald te worden door de betrokken clinicus, patholoog en radioloog.

Een aantal gegevens, belangrijk voor het verdere diagnostische traject of voor de therapie keuze, worden verschaft door het pathologie-onderzoek. Criteria en richtlijnen voor het zo objectief mogelijk vaststellen van deze gegevens worden in dit addendum vermeld in de volgende hoofdstukken:

- Bewerking en verslaglegging FNA
- Bewerking en verslaglegging histologie
- Bepalen van de pT

Bewerking en verslaglegging Fine Needle Aspiration (FNA)

Optimaliseren van de bewerking en beoordeling van cytologisch materiaal

Schildklierpuncties moeten bij voorkeur verricht worden door iemand met ervaring in schildklier aspiratiecytologie (in de praktijk meestal een cytopatholoog, radioloog, internist-endocrinoloog of chirurg). In de optimale situatie hebben de puncteur en beoordelaar nauw contact. De beoordelaar heeft ruime ervaring in de schildklier cytologie en histologie, dit met het oog op de histologische follow-up die bij voorkeur door dezelfde persoon moet worden gedaan. Zowel puncteur als beoordelaar moeten lid zijn van/toegang hebben tot een team van diagnosten/behandelaars.

Problemen bij het beoordelen van schildklier cytologie:

- Het percentage puncties met onvoldoende materiaal is groot en varieert in de literatuur van 15 tot 20%. Aangezien de prevalentie van carcinoom in deze groep 20-37% is moet de punctie herhaald worden.

^{466 489 490} Bij echo-geleide herhaling kan het percentage onvoldoende materiaal worden teruggebracht tot 3-4%. ^{484 485 486 488}

- Bij directe beoordeling van het materiaal met behulp van een snelkleuring kan de punctie in geval van onvoldoende materiaal direct herhaald worden.
 - Oorzaken van onvoldoende materiaal kunnen zijn: gebrek aan ervaring van de puncteur, kleine tumoren, cisteuze tumoren en sterk fibrotische tumoren. Dit probleem kan voor een deel worden ondervangen door echo geleid te prikken.
 - Het percentage schildklier punctaten waarop de diagnose 'folliculaire proliferatie' wordt gesteld varieert van 11% ⁴⁹¹ tot 17%. ⁴⁹² In de diagnose groep 'folliculaire proliferatie' varieert de prevalentie van carcinoom van 12% tot 31%. ^{491 492 493}
- Folliculaire proliferaties zijn meestal zeer vaatrijk waardoor het geaspireerde materiaal bloederig is. Bijmenging van grote hoeveelheden bloed kan worden voorkomen door tijdens de punctie niet te aspireren maar de naald slechts om zijn/haar as te draaien en op en neer te bewegen.

Immuuncytochemie

Er is in het algemeen geen indicatie voor immuuncytochemie/histochemie. Bij een differentiaal diagnose carcinoom of lymfoom kan gebruik worden gemaakt van LCA, thyreoglobuline en TTF1.

Voor het aantonen of uitsluiten van een medullair schildklier carcinoom kan gebruik worden gemaakt van calcitonine, CEA en thyreoglobuline. Indien er geen celmateriaal beschikbaar is voor immuuncytochemie kan de serum calcitonine spiegel worden bepaald.

Immuunhistochemie op ingeblokt materiaal verdient de voorkeur boven immuuncytochemie op uitstrijken. Ingeblokt materiaal kan eventueel nog gebruikt worden voor moleculair biologische technieken.

Verslaglegging Fine Needle Aspiration (FNA)

Het verslag van de patholoog dient het volgende in te houden

- Kwaliteit en beoordelbaarheid
- Inhoudelijke beschrijving
- Beoordeling correlatie met de klinische/ echografische bevindingen
- Conclusie, waarbij wordt aangeraden de volgende categorieën te gebruiken (cursief het hieruit voortvloeiend beleid)

1) **Onvoldoende materiaal** herhaal de punctie, bij voorkeur echo-geleid;

- 2) **Benigne** indien dit overeenkomt met het klinisch/echografisch beeld, afwachtend beleid en controle na 6 maanden;
- 3) Folliculaire proliferatie Diagnostische hemithyreoidectomie;
- 4) **Verdacht maligne** eventueel herhalen punctie. Bij verdenking op papillair carcinoom □ diagnostische hemithyreoidectomie. Bij verdenking op medullair carcinoom calcitonine/CEA, indien verhoogd □ chirurgie;
- 5) **Maligne** specificeer tumortype, indien primair schildklier carcinoom beleid afhankelijk van type tumor. Indien geen primair schildklier carcinoom, beleid in overleg.

Ad 1) In een schildklierpunctaat dienen tenminste zes goed beoordeelbare epitheelcelgroepen van tenminste tien cellen aanwezig te zijn. [494](#) [495](#)

Indien bij de tweede punctie opnieuw onvoldoende materiaal wordt verkregen is het beleid afhankelijk van de klinische context of is een diagnostische hemithyreoidectomie geïndiceerd. Bij restzwelling na aspiratie van een cysteuze laesie of bij recidiveren van een cyste moet opnieuw geaspireerd worden.

Ad 2) Bij afwezigheid van klinische/echografische risicofactoren kan een afwachtend beleid volgen. Bij controle moet de grootte gemeten worden De literatuur over de waarde van herhaling van de punctie is niet eensluidend. [496](#) [497](#) [498](#) [499](#) [500](#) [501](#) [502](#)

Histologie

Histologische bewerking

Door de aanvragend clinicus te vermelden gegevens:

- Aard van de resectie (hemi, links of rechts, totaal), plaats van de tumor, klinisch TNM stadium
- Indien van toepassing; type halsklierdissectie, radicaal, gemodificeerd radicaal, selectief

Door de patholoog te vermelden gegevens: [503](#)

Macroscopie

- Aard van specimen, hoe ontvangen (vers, gefixeerd, intact), markeringen?
- Afmeting, gewicht
- Vorm, kleur, symmetrie, consistentie, aan- of afwezigheid extrathyreoidaal weefsel
- Beschrijving tumor(en) (localisatie, grootte, vorm, consistentie, kleur, secundaire veranderingen) en afstand tot resectieranden
- Multicentriciteit
- Omkapseling, zo ja breedte van de tumorkapsel
- Aspect van het niet tumoreus veranderde schildklierweefsel
- Aantal en aspect bijschildklier(en) indien aanwezig
- Lymfklierdissectie, indien aanwezig type lymfklierdissectie
- Aanwezigheid m. sternocleidomastoideus, vena jugularis, gl submandibularis/parotis
- Palpabele afwijking, indien aanwezig plaats en afmeting van macroscopische tumorinvasie in weke delen
- Aantal en afmetingen van lymfkliermetastasen (>3 cm te beschouwen als confluerende nodi of uitbreiding in weke delen)

Manier van uitsnijden:

- Inkten
- Stukje tumor invriezen voor moleculair biologische technieken/weefselbank
- Fixeren
- Lamelleren
- Beschrijven zie macro
- Bij nodus tot 3 cm totaal insluiten + interface. Bij nodus >3 cm tenminste tien coupes nodus/interface [505](#) [504](#)
- Isthmus resectievlak
- 'normaal' schildklierweefsel, schildklierweefsel van andere kant

Microscopie: (optioneel)

Aangeraden bij moeilijke gevallen en in geval van differentiaal diagnose om overwegingen toe te lichten Histologische graad (tumor necrose (niet na FNA), mitotische activiteit en kernatypie zijn prognostisch ongunstige factoren) [506](#)

Conclusie

- Aard ingreep (totale, subtotale, hemi)
- Plaats tumor
- Tumortype WHO (subtype papillair carcinoom met name 'tall cell' variant, 'columnar cell' variant en diffuus sceloserende variant) (63)
- Grootste diameter tumor in mm.
- Omkapseld of niet
- Kapsel invasie? Zo ja: op hoeveel plaatsen?
- Angioinvasie in kapselvaten? Zo ja, hoeveel vaten?
- Uitbreiding buiten de schildklier?
- Randen vrij?
- Tumor multicentriciteit
- Belangrijke pathologie buiten het carcinoom zoals adenoom, hyperplasie, thyreoiditis
- Aantal, aspect en localisatie van bijschildklier(en) indien aanwezig
- Aantal lymfklieren en lymfklier status, indien aanwezig
- Indien metastase: afmeting van de grootste metastase en eventuele aanwezigheid van perinodale uitbreiding
- Bijschildklierweefsel? Aantal bijschildklieren?

Problemen bij de beoordeling van schildkliernodi**Inleiding**

Nonmedullaire schildklier tumoren zijn in het algemeen eenvoudig in te delen in papillaire carcinomen (PC) en folliculaire neoplasmata (folliculair carcinoom, FC dan wel adenoom, FA). Voorts valt nog te denken aan benigne laesies als hyperplasie/ hyperplasie met dominante nodi, hyperplasie met pseudopapillariteit, alsmede zgn 'solid cell' nesten.

Omkapselde tumoren zijn macroscopisch niet van elkaar te onderscheiden. Hoewel het moeilijk kan zijn de verschillende omkapselde laesies met folliculair groeipatroon juist te classificeren,^{507 508 509} is het bij microscopisch onderzoek meestal mogelijk een onderscheid te maken tussen de verschillende tumortypes (papillair of folliculair) en om invasieve groei aan te tonen of redelijkerwijs uit te sluiten. Om overbehandeling van omkapselde tumoren te voorkomen dienen criteria voor een papillair cel/kern beeld en criteria voor invasie duidelijk beschreven te zijn.

Omkapselde folliculaire laesies met bleke/heldere kernen zonder invasie vormen het grootste diagnostische probleem. Zolang er geen betrouwbare immuunhistochemische markers zijn die een onderscheid kunnen maken tussen papillair carcinoom folliculaire variant (PCFV) en laesies die daarop lijken blijft zorgvuldig morfologisch onderzoek in de praktijk de gouden standaard bij de diagnostiek van PCFV. ^{510 511 512}

Biologie:

Vanaf 1960 herkenden Lindsey en later ook Chen en Rosai de (vaak) omkapselde schildkliertumoren met een folliculaire architectuur, de kernmorfologie zoals gezien bij klassiek papillaire tumoren en het biologisch gedrag (zoals lymfklier metastasering) meer passend bij papillaire tumoren dan bij folliculaire tumoren. Het herkennen van (moleculair) biologische verschillen tussen klassiek papillaire carcinomen en PCFV rechtvaardigen een diagnostisch onderscheid hiertussen, waarbij de onderscheidende factoren in de toekomst ook als leidraad kunnen dienen bij het beantwoorden van het diagnostisch onderscheid van een omkapseld PCFV versus folliculair adenoom.

Deze moleculaire verschillen zijn:

- Diverse chromosomale rearrangements van de RET tyrosine kinase receptor zijn voorbehouden aan papillair type schildklier carcinomen, waarbij de frequentie in PCFV < klassiek PC (3% vs 11-43%). ⁵¹³
- In ongeveer 50 % van klassiek PC doch niet in PCFV wordt een activerende somatische mutatie gevonden in de serine-threonine kinase BRAF (V600E). Deze mutatie is geassocieerd met een ongunstig klinisch beloop waaronder grotere kans op lymfkliermetastasering. Recent werd een nieuw mechanisme van BRAF activatie herkend in PC geassocieerd met eerdere radiatie, tengevolge van een paracentrische inversie op chromosoom 7q (een AKAP9-BRAF fusie genererend). ^{514 515}
- In tegenstelling tot klassiek PTC worden in PCFV N-ras en H-ras codon 61 somatische mutaties gevonden. ⁵¹³
- Comparatieve genomische hybridisatie (CGH) toont weinig aneuploidie in klassiek PTC (4% van de casus). Daarentegen laat PCFV (evenals folliculaire carcinomen) een aanzienlijke mate van aneuploidie zien (59% van de casus).⁽⁵²⁾ Overigens tonen een deel van de FTC/FTA (53-63% vs 8-13%) een

karacteristieke cytogenetische t [466](#) [467](#) chromosomale translocatie met PAX8-PPAR γ gen fusie. [517](#)

In het onderscheid van FA/PCFV/hyperplasie werd deels op basis van klassiek onderzoek doch ook op basis van expressie array analyse de overexpressie van Galectin-3, Fibronectin-1, Cited-1, HBME1 and cytokeratine-19 herkend in schildklier carcinoom. Immunohistochemie van individuele markers is niet voldoende informatief. Echter net als in het gebruik van expressie arrays zouden combinaties zeer wel te gebruiken zijn (bijvoorbeeld GAL3, FN1 en HBME1) in het onderscheid van PC, FC vs FA en schildklier neoplasmata van 'undertermined malignant potential'. Hierbij is van belang voor maligniteit met name diffuse overexpressie te scoren in plaats van focale aankleuring. [518](#) Of dit ook behulpzaam is in het onderscheid van PCFV is onvoldoende bekend.

Criteria voor de diagnose papillair carcinoom folliculaire variant (PCFV)

- grote, ovale, heldere kernen met kerngroeven door de gehele laesie' en niet alleen centraal;
- kernstapeling;
- verlies van polariteit;
- psammoomlichaampjes.

Een van deze vier kenmerken kan vervangen worden door vier van de vijf volgende:

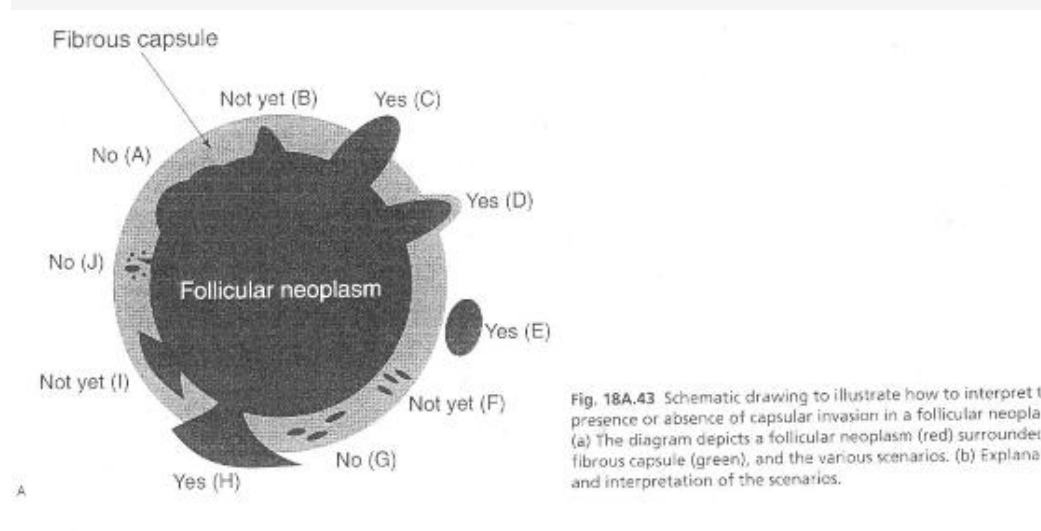
- onvolledige/rudimentaire papillen;
- langwerpige/onregelmatig gevormde follikels;
- dik, donker colloid;
- cytoplasmainsluisies in kernen;
- multinucleaire reuscellen.

N.B. Invasie is geen vereiste voor de diagnose!

Tumoren zonder kapselinvasie waar deze afwijkingen slechts focaal aanwezig zijn of waar er een geleidelijke overgang is van normaal schildklierweefsel naar gebieden met heldere kernen kunnen, zeker als kernstapeling ontbreekt, beter beschouwd worden als folliculair adenoom. [519](#) [520](#)

Criteria voor invasieve groei (onderscheid folliculair adenoom/folliculair carcinoom)

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



Niet alle gedifferentieerde schildklier carcinoomen worden behandeld met totale thyreoïdectomie en ablatie. Bij een hemithyreoïdectomie is de kans op complicaties zoals hypoparathyreoïdie en n. recurrens laesies geringer dan bij een totale thyreoïdectomie. Bovendien is de prognose bij 'low risk' schildklier carcinoom ook bij hemithyreoïdectomie uitstekend.

In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen 'minimally invasive' en 'widely invasive' folliculair carcinoom. De termen worden niet door alle auteurs op dezelfde manier gebruikt.

Meestal wordt 'widely invasive' gebruikt als macroscopisch begrip. Soms worden ook tumoren met invasie in >4 bloedvaten +/- uitgebreide tumorgroei buiten het tumorkapsel [521](#) [522](#) [523](#) en tumornecrose zonder voorafgaande FNA(59) ingedeeld in een 'not low grade' groep.

Veel 'widely invasive' carcinomen uit de literatuur blijken weinig gedifferentieerde insulaire carcinomen te zijn [524](#) [525](#) met veel recidieven, metastasen zowel haematogeen als lymfogeen en tumor gerelateerd

overlijden. Insulaire/ weinig gedifferentieerde carcinomen vormen een aparte groep en moeten behandeld worden met totale thyreoïdectomie en ablatiedosis.

Minimally invasive

- omkapselde goed gedifferentieerde folliculaire laesie's met -microscopisch- focaal transversale kapselinvasie zonder uitbreiding in het aangrenzend schildklierparenchym met fibrose en/of vaatinvase in maximaal 4 vaten in of net buiten de tumorkapsel. [526](#)

Widely invasive:

- macroscopisch invasieve carcinomen;
- carcinomen met incomplete kapsel;
- omkapselde laesies met invasie in meer dan vier bloedvaten; [521](#) [522](#)
- laesies met 'spontane' tumornecrose (niet na FNA). [523](#)

In deze groep vallen ook de insulaire carcinomen [524](#) [525](#)

Williams heeft een suggestie voor een aantal diagnostische groepen. [520](#) Het gebruik van de categorieën van Williams (2000) kan de interobserver variatie kleiner maken.

- PCFV (evidente papillaire kenmerken, invasie geen vereiste)
- Folliculair carcinoom (geen papillaire kenmerken, evidente invasie)
- Folliculair adenoom (geen papillaire kenmerken, geen invasie)
- Goed gedifferentieerd carcinoom NOS(papillaire kenmerken dubieus, evidente invasie)
- Well differentiated tumor of uncertain malignant potential (papillaire kenmerken dubieus of afwezig, dubieuze invasie)

16. Informatie Patiëntenzorg

De schildklier en kanker

Algemeen

De schildklier

De schildklier is een vliedervormig orgaan dat in de hals onder het strottenhoofd en boven het borstbeen tegen de luchtpijp is gelegen. De schildklier produceert hormonen die belangrijk zijn voor de stofwisseling. Met stofwisseling wordt de snelheid bedoeld waarmee de lichaamscellen hun werk doen. Wanneer te veel schildklierhormoon wordt afgescheiden, werken de lichaamscellen sneller dan normaal, dit noemt men hyperthyreoïdie. Bij te weinig afgescheiden schildklierhormoon werken de lichaamscellen te langzaam en dit heet hypothyreoïdie.

In de directe omgeving van de schildklier liggen de stembandzenuwen, zowel links als rechts. De beide stembandzenuwen zorgen ervoor dat onze stembanden kunnen bewegen. Tegen de schildklier aan zitten aan de achterzijde een viertal bijschildkliertjes. Twee aan de linkerkant en twee aan de rechterkant op nogal wisselende plekken. De bijschildklieren zijn van belang voor de calciumhuishouding. De meeste klieren werken samen met andere klieren. Zo wordt de schildklier aangestuurd door de hypofyse.

Diagnose

Schildklierkanker

Schildklierkanker groeit meestal zeer langzaam. Het kan soms jaren duren voordat er klachten optreden. Er zijn verschillende soorten schildklierkanker, waarvan de twee meest voorkomende hier worden genoemd:

- Papillair schildkliercarcinoom - dit is de meest voorkomende vorm van schildklierkanker en komt vooral voor bij jongere mensen en het meest bij vrouwen.
 - Folliculair schildkliercarcinoom - deze vorm komt minder vaak voor en dan hoofdzakelijk bij ouderen.
- Schildklierkanker is in de meeste gevallen goed te behandelen of te genezen. Belangrijk is om levenslang onder controle te blijven. De oorzaak van schildklierkanker is onbekend; wel zijn er risicofactoren, bijv. bestraling van het hoofd-halsgebied tijdens de kinderjaren of genetische aanleg.

De symptomen die bij schildklierkanker kunnen voorkomen, zijn:

- een pijnloze bult in de hals variërend in grootte,
- moeite met slikken door druk op de slokdarm,
- ademhalingsklachten door druk op de luchtpijp,
- heesheid van de stem.

Vaak zijn er echter geen klachten en wordt schildklierkanker bij toeval gevonden.

Om bij één of meerdere van bovenstaande klachten een diagnose te kunnen stellen, zullen de volgende onderzoeken gedaan worden:

- fijne naald aspiratie (punctie), om de schildkliercellen onder de microscoop te kunnen beoordelen, veelal tijdens echografie van de hals,
- laboratoriumonderzoek van het bloed, om de schildklierfuncties te bepalen.

Wanneer schildklierkanker wordt vastgesteld bestaat de behandeling altijd uit een operatie. De gehele schildklier wordt verwijderd. Bij verdenking op schildklierkanker, bijv. wanneer de punctie onvoldoende duidelijkheid verschaft, wordt eerst een deel van de schildklier verwijderd voor nader onderzoek. Pas als door pathologisch onderzoek de diagnose schildkliercarcinoom definitief is vastgesteld, wordt besloten de gehele schildklier te verwijderen.

Operatie

Voor en tijdens de operatie

Voor de operatie gaat plaatsvinden, wordt eerst een pre-operatieve screening gedaan. Het bloed wordt onderzocht en er wordt in sommige gevallen een röntgenfoto van de longen en een hartfilmpje (ECG) gemaakt. Ook vindt er een gesprek plaats op de polikliniek anesthesiologie.

Belangrijk is om te weten dat onderzoek met behulp van stoffen waar jodium in zit, niet dient plaats te vinden, omdat dat de nabehandeling met radioactief jodium kan vertragen. Dergelijke onderzoeken, waarbij jodiumbevattende stoffen als contrastmiddel worden gebruikt zijn bijvoorbeeld bepaalde CT scans. Bij twijfel is het het beste dit te melden aan degene die het onderzoek gaat uitvoeren.

De opname zal meestal plaatsvinden op een chirurgische verpleegafdeling en de patiënt wordt opgenomen op de dag van de operatie of een dag ervoor.

De operatie wordt verricht onder algehele narcose en duurt minstens anderhalf uur. De patiënt ligt met het hoofd zo ver mogelijk achterover. Er wordt een horizontale snede laag in de hals gemaakt, hierdoor kan de schildklier gemakkelijk worden bereikt en geheel of gedeeltelijk worden verwijderd. Van belang hierbij is dat de stembandzenuwen en de bijschildklieren niet beschadigd worden.

Afhankelijk van de operatie wordt er een drain in het operatiegebied achter gelaten, om bloed en vocht dat zich daar nog verzamelt, af te kunnen voeren. De drain is niet pijnlijk en wordt meestal na 24 uur weer verwijderd.

Na de operatie

De meeste mensen hebben weinig pijn na de operatie. De pijn is te vergelijken met een keelontsteking en verdwijnt in een paar dagen. De wond geneest snel en de hechtingen lossen vanzelf op.

De poliklinische controle vindt plaats bij de chirurg en de internist-endocrinoloog. Soms moet de patiënt na de operatie bij de KNO-arts de stembandfunctie laten controleren.

Mogelijke complicaties

- Net als bij elke operatie is er een kans op complicaties, zoals wondinfectie, nabloeding, trombose en longontsteking. Complicaties in het operatiegebied en de kans daarop, hangen samen met de soort operatie.

- Letsel van de stembandzenuw kan tijdens de operatie optreden maar komt weinig voor. Het gevolg is een hese stem met veel valse lucht die door training van de andere stemband (met hulp van logopedie) wel kan verbeteren. Hard spreken of roepen is echter niet altijd meer mogelijk. In sommige gevallen is er tijdelijk een hese stem doordat de zenuw, door aanraking, enkele weken tot maanden niet meer functioneert. Ook als de zenuw niet wordt beschadigd kunnen er geringe stemveranderingen optreden. Dit kan het gevolg zijn van de intubatie, beschadigingen aan de korte halsspieren of aan andere zenuwen van het strottenhoofd.

- Wanneer bij de operatie bijschildkliertjes beschadigd of verwijderd zijn, ontstaat een tekort aan bijschildklierhormoon. Dit kan gepaard gaan met tintelingen in de vingertoppen en in het ergste geval ernstige spierkrampen. Met calciumtabletten en eventueel vitamine D preparaten kan dit goed worden behandeld.

Hoe uitgebreider de operatie des te meer kans er bestaat op beschadiging.

Schildklierhormoon

Wanneer de schildklier in zijn geheel is verwijderd, wordt er geen schildklierhormoon meer geproduceerd. Hierdoor ontstaat een vertraagde stofwisseling en klachten, die daardoor ontstaan, zijn: vermoeidheid, kouwelijkheid, traagheid in denken en handelen, langzame spraak, geheugenverlies (concentratiestoornissen), psychische klachten zoals depressiviteit en apathie, gewichtstoename, trage stoelgang, opzwellen van de oogleden, droge huid, uitval van hoofdhaar en geen zin in seks. Deze klachten worden opgeheven door het innemen van tabletten schildklierhormoon. Deze tabletten moet de patiënt de rest van zijn leven blijven gebruiken voor een goede stofwisseling. De dosis hiervan wordt bepaald en gecontroleerd door de internist-endocrinoloog. Wanneer met jodium wordt nabehandeld mag de patiënt pas met de schildklierhormoontabletten beginnen na de jodiumbehandeling.

Behandeling met radioactief jodium na een schildklieroperatie

Algemeen

Vier tot zes weken nadat de schildklier is verwijderd krijgt de patiënt een aanvullende behandeling met radioactief jodium. Met deze behandeling kan het schildklierweefsel dat de chirurg tijdens de operatie niet heeft kunnen verwijderen, worden opgespoord en vernietigd. De behandeling is eenvoudig en pijnloos en bestaat alleen uit het slikken van een capsule of drankje. Het radioactieve jodium dat voor deze behandeling wordt gebruikt heet jodium-131 (^{131}I). Het is noodzakelijk dat de patiënt gedurende enkele dagen na het innemen van de capsule/ het drankje wordt opgenomen op een speciaal voor deze behandeling ingerichte afdeling. Deze behandeling wordt al vele tientallen jaren toegepast en is effectief en veilig gebleken.

De schildklier is het enige orgaan in het lichaam dat jodium gebruikt. De rest van het lichaam neemt nauwelijks jodium op, dus ook geen radioactief jodium. Het radioactieve jodium dat niet wordt opgenomen, zit in alle lichaamsvloeistoffen (speeksel, bloed, transpiratievocht, urine, etc.) en verlaat met de urine het lichaam. Wanneer deze lichaamsvloeistoffen in contact komen met de omgeving kan een zgn. radioactieve besmetting ontstaan. Dit gebeurt vooral in de eerste 24-48 uur. De door het radioactieve jodium uitgezonden straling is ook buiten het lichaam meetbaar. Om te voorkomen dat huisgenoten aan de uitgezonden straling en radioactieve besmettingen worden blootgesteld, moet de patiënt enkele dagen worden opgenomen.

Recombinant humaan TSH (rhTSH)

Dit nieuwe middel kan gebruikt worden bij de bovengenoemde behandeling met radioactief jodium. Indien dit het geval is kan een daarvoor beschikbare informatiefolder worden geraadpleegd.

Opname

In de meeste gevallen vindt de behandeling plaats op een verpleegafdeling voor Nucleaire Geneeskunde.

- De patiënt heeft vier tot zeven dagen voorafgaand aan de opname een jodiumbeperkt dieet gevolgd. Tijdens de opname zal dit dieet een of meerdere dagen gecontinueerd worden.
- Bij vrouwen tot 50 jaar wordt een zwangerschapstest gedaan; zij worden verzocht op de dag van opname een portie nuchtere urine mee te brengen. In geval van zwangerschap gaat de behandeling niet door.
- Wanneer patiënte borstvoeding geeft moet dit vóór de behandeling worden beëindigd en mag daarna niet worden hervat.

De duur van de opname varieert van twee tot vier dagen en is afhankelijk van de hoeveelheid straling die wordt uitgezonden. Deze straling wordt dagelijks gemeten en de patiënt kan weer naar huis als deze onder een wettelijk bepaald niveau komt. Om verspreiding van de radioactiviteit tegen te gaan mag patiënt gedurende de opname de kamer niet verlaten.

Stralinghygiëne

Verpleegkundigen moeten proberen contact met de patiënt zoveel mogelijk te beperken om de eigen stralingsbelasting zo laag mogelijk te houden.

Ontslag

Wanneer de patiënt naar huis gaat is nog niet alle radioactiviteit uit het lichaam verdwenen. Daarom worden voor een beperkte periode leefregels meegegeven om de hoeveelheid straling voor anderen zoveel mogelijk te beperken. Weliswaar breng de nog aanwezige straling geen direct gevaar met zich mee, maar de hoeveelheid moet zo klein mogelijk zijn, vooral voor kleine kinderen. De dokter bepaalt hoe lang deze leefregels moeten worden gevolgd. De periode varieert van 24 uur tot maximaal drie weken.

Zwangerschap

Het is belangrijk dat bij een kinderwens de patiënt contact opneemt met de behandelend internist-endocrinoloog. Deze kan u adviseren over de eventuele problemen bij een zwangerschap. In het algemeen kan gesteld worden dat vrouwelijke patiënten na een half jaar zwanger mogen worden. Mannelijke patiënten wordt afgeraden gedurende de eerste zes maanden na behandeling kinderen te verwekken.

Seksueel contact gedurende deze periode is geen enkel bezwaar.

Ondersteunende zorg

Schildklierkanker is in de meeste gevallen goed te behandelen en te genezen. Toch kan het voorkomen dat u in emotioneel opzicht en mogelijk ook in materieel opzicht een moeilijke tijd doormaakt. Via de huisarts, behandelend specialist of gespecialiseerd verpleegkundige kunt u informatie inwinnen op welke manier u in contact kunt komen met een psychosociaal hulpverlener.

Bronnen

- Patiënteninformatie Thyroïdectomie (HEE 63/08 98)
- Medisch Spectrum Twente
- Patiënteninformatie Behandeling met radioactief jodium (VLC774/9803)
- Academisch Ziekenhuis Groningen
- Patiënteninformatie jodiumtherapie (juni 2004)
- Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Leefregels na jodiumtherapie (juni 2004)
- Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Guidelines for the management of thyroid cancer in adults (maart 2002)
- British Thyroid Association
- Brochure 09 Schildklierkanker (september 2004)
- Schildklierstichting Nederland, Amersfoort

17. Leefregels na jodiumtherapie

Leefregels na jodiumtherapie U bent in het ziekenhuis behandeld met een therapeutische hoeveelheid radioactief jodium. Wanneer u naar huis gaat is nog niet alle radioactiviteit uit uw lichaam verdwenen. Hierdoor kunt u andere personen aan straling blootstellen. Dit brengt weliswaar geen direct gevaar met zich mee, maar de hoeveelheid straling moet zo klein mogelijk zijn, vooral voor kleine kinderen. De dokter bepaalt wanneer u naar huis gaat, hoe lang u de leefregels moet volgen. Deze periode varieert van 24 uur tot maximaal drie weken. Als u onderstaande voorschriften zo goed mogelijk naleeft zal de hoeveelheid straling die anderen ontvangen tot een minimum beperkt blijven.

U moet de leefregels volgen tot en met

Algemeen

Uw huisgenoten moeten zoveel mogelijk afstand van u houden, in elk geval meer dan één meter. Bij televisie kijken of eten (dus als u lang bij elkaar zit) liefst twee meter of meer.

Toilet

Bij toiletbezoek moet u altijd zittend plassen en u moet steeds toiletpapier gebruiken. De handen moeten indien mogelijk op het toilet worden gewassen, zodat deurknoppen, etc. zo schoon mogelijk blijven.

Wasgoed en serviesgoed

Na het innemen van de jodiumcapsule bevat alle lichaamsvocht een kleine hoeveelheid radioactiviteit. De door u gebruikte handdoeken, beddengoed, kleding en serviesgoed mogen niet door anderen worden gebruikt. Er is geen reden om deze voorwerpen apart te wassen en zij kunnen na het wassen weer door iedereen gebruikt worden.

Kinderen (tot en met 10 jaar)

Kleine kinderen (tot en met 10 jaar) zijn gevoeliger voor straling dan volwassenen. Zij moeten daarom door één van uw huisgenoten worden verzorgd. Vermijd zo veel mogelijk direct lichamelijk contact (zoals knuffelen, op schoot houden of op de rand van het bed). Bewaar een zo groot mogelijke afstand tot de kinderen. Als dit alles niet mogelijk is, moeten ze bij familie of vrienden logeren in de periode dat u de leefregels moet volgen.

Partners en huisgenoten

Om zoveel mogelijk afstand te houden moet u op minstens twee meter afstand van elkaar slapen, indien mogelijk in aparte kamers. Let op dat de bedden in verschillende kamers niet tegen dezelfde muur staan, hierdoor wordt de benodigde afstand niet gehaald. Direct lichamelijk contact zoals knuffelen en seks moeten beperkt blijven tot maximaal 30 minuten per dag.

Zwangeren

Om de dosis voor het ongeboren kind zo laag mogelijk te houden moet u zoveel mogelijk afstand houden van zwangere vrouwen.

Oudere partners

Voor personen van circa 60 jaar of ouder is de kans op stralingsschade zeer gering. Indien uw partner of huisgenoten deze leeftijd bereikt hebben, dienen de voorschriften Algemeen en Partners en huisgenoten niet zo streng opgevolgd te worden. Enige afstand houden als u lange tijd naast elkaar zit is dan aan te bevelen. De overige voorschriften moeten wel opgevolgd worden.

Bezoekers

Bij bezoek moet u afstand houden en direct lichamelijk contact vermijden. Bezoek van kleine kinderen en zwangere vrouwen wordt afgeraden.

Werk

Op het werk moet u zoveel mogelijk afstand bewaren tot collega's en anderen. Als u werkt in het basisonderwijs of de kinderopvang (met kinderen tot en met tien jaar) moet u het werk verzuimen gedurende de periode dat de leefregels gelden. Als u op korte afstand van uw collega's werkt (op twee meter of minder) moet u ook verzuimen, de nucleair geneeskundige vertelt u hoe lang. In twijfelgevallen moet u de verantwoordelijk stralingsdeskundige raadplegen.

Schoolbezoek

Als u schoolonderwijs volgt moet u verzuimen gedurende de periode dat de leefregels gevolgd moeten worden.

Bijeenkomsten

U moet bijeenkomsten vermijden, denk hierbij aan feesten, verjaardagen, bioscoop, theater, kerk, etc..

Vervoer

In de eerste week na behandeling moet u niet langer dan één uur per keer met het openbaar vervoer reizen. Wanneer u met een taxi reist, kunt u het beste rechts achterin gaan zitten, de taxirit mag dan maximaal twee uur duren. Als u korter dan één week leefregels moet volgen geldt dit voorschrift voor de met u afgesproken periode.

Als u tijdens de periode dat de leefregels gelden, moet reizen met het vliegtuig, moet u contact opnemen met de verantwoordelijk stralingsdeskundige. U krijgt dan een advies op maat.

Borstvoeding

U mag de borstvoeding niet hervatten.

Zwangerschap

De eerste 6 maanden na behandeling wordt zwanger worden ontraden. Mannelijke patiënten wordt aangeraden om binnen 6 maanden na behandeling geen kinderen te verwekken. Seksueel contact gedurende deze 6 maanden is geen enkel bezwaar.

Ziekenhuisopname

Bij een ziekenhuisopname in de periode dat de leefregels gelden, moet de nucleair geneeskundige of de verantwoordelijk stralingsdeskundige, worden gewaarschuwd.

18. Patiënteninformatie Schildklierkanker

SCHILDKLIERKANKER

Wat is schildklierkanker?

De schildklier bevindt zich onderin de hals, onder het strottenhoofd (adamsappel) en boven het borstbeen. Schildklierkanker is een zeldzame aandoening. Jaarlijks wordt bij 300-400 Nederlanders een vorm van schildklierkanker vastgesteld. De prognose is relatief gunstig.

Er zijn 4 belangrijke vormen van schildklierkanker (papillair, folliculair, medullair en anaplastisch). Omdat het overgrote deel papillair of folliculair is en dit de enige vormen zijn die behandeld kunnen worden met radioactief jodium, gaat deze brochure vooral over deze twee vormen.

Wat zijn de symptomen?

Veel mensen met schildklierkanker hebben helemaal geen symptomen. Tijdens een routinematig lichamelijk onderzoek of als er met een andere reden een scan van de rug of de borst of een echo van het hart wordt gemaakt, kan toevallig ontdekt worden dat er een knobbel in de schildklier zit.

Sommige mensen met schildklierkanker merken een geleidelijk groter wordende knobbel in de hals, die meestal beweegt tijdens het slikken. Soms veroorzaakt de knobbel een drukkend gevoel. Natuurlijk ga je met een knobbel in de hals naar je huisarts, zelfs als er geen andere symptomen zijn.

Wat zijn de oorzaken?

Net als bij veel andere vormen van kanker blijft de specifieke aanleiding voor het ontstaan van schildklierkanker bij de meeste mensen een raadsel. Er zijn wel enkele bekende risicofactoren vastgesteld.

- Bestraling van het hoofd of de hals, vooral tijdens de jeugd.
- Genetische aanleg (erfelijke factoren), vooral bij de medullaire vorm van schildklierkanker.
- Geslacht (een knobbel in de hals van een man is vaker schildklierkanker dan een in de hals van een vrouw).

Hoe wordt schildklierkanker vastgesteld?

Schildklierkanker wordt meestal ontdekt door een pijnloze knobbel aan een kant van de schildklier. De huisarts zal een TSH bepaling doen om een zekerheid te hebben wat betreft de schildklierfunctie. TSH is een van de belangrijkste indicatoren of de schildklier normaal werkt.

Aanvullend kan ook een echografisch onderzoek van de hals worden gemaakt om er zeker van te zijn dat de zwelling werkelijk uitgaat van de schildklier.

De huisarts zal sneller doorverwijzen naar een endocrinoloog (gespecialiseerde internist):

- Als er een nieuwe knobbel is die snel groeit;
- Als er in de familie schildklierkanker voorkomt;
- Als er eerder bestraling van de hals heeft plaatsgevonden;
- Bij erg jonge mensen (onder 10 jaar) of ouderen (boven 65 jaar) en speciaal bij mannen;
- Bij onverklaarde heesheid en verandering van stem.

De endocrinoloog probeert door middel van een fijne naald punctie vast te stellen wat de knobbel is. Met een schildklierscan kan worden vastgesteld of de knobbel in staat is radioactief jodium op te nemen, vooral in de soms voorkomende combinatie met hyperthyreoïdie. Ook zal laboratoriumonderzoek van het bloed plaatsvinden.

Hoe wordt schildklierkanker behandeld?

Gelukkig kunnen de meeste vormen van schildklierkanker vroegtijdig worden vastgesteld en volledig genezen, maar een bedachtzaam en uitgebreid onderzoek is noodzakelijk. Als na onderzoek schildklierkanker is vastgesteld of niet kan worden uitgesloten, dan wordt de patiënt behandeld door een multidisciplinair team, bestaande uit een endocrinoloog, een chirurg, een patholoog, een nucleair geneeskundige, een radioloog en zonodig een gespecialiseerd verpleegkundige en een psychosociaal deskundige, allen met expertise in de behandeling van schildklierkanker.

Als schildklierkanker niet kan worden uitgesloten, wordt eerst met een operatie het deel van de schildklier waar de knobbel zit verwijderd en onderzocht. Als schildklierkanker wordt vastgesteld, dan wordt de hele schildklier samen met eventuele aangetaste lymfklieren met een operatie verwijderd. Hierna volgt een behandeling met radioactief jodium om resterende kwaadaardige schildkliercellen te vernietigen en op deze manier het risico dat de ziekte terugkomt te verminderen.

Voor deze behandeling moet het lichaam zoveel mogelijk in staat zijn radioactief jodium op te nemen. Hiervoor wordt de behoefte aan schildklierhormoon in het lichaam opgevoerd. Dit kan door geen schildklierhormoon (levothyroxine) in te nemen (onttrekking) of door het gebruik van rhTSH.

Na de behandeling met radioactief jodium moet worden gestart met het innemen van schildklierhormoon. De dosering moet zorgvuldig worden aangepast aan de individuele behoefte van de persoon om te voorkomen dat een hardnekkige hypothyreoïdie ontstaat en om de kans dat de kanker terugkomt te verminderen. Periodieke controle wordt door de endocrinoloog begeleid en kan bestaan uit echo's, lichaamsscans met radioactief jodium en periodieke onderzoeken naar een eiwit met de naam thyreoglobuline. Dit eiwit wordt geproduceerd door normale schildkliercellen, maar kan ook worden geproduceerd door schildklierkankercellen. Hiervoor kan het noodzakelijk zijn gedurende enkele weken geen schildklierhormoon in te nemen of de aanmaak van dit eiwit te stimuleren door het gebruik van rhTSH.

De optimale frequentie voor nacontroles om er zeker van te zijn dat de kanker niet terugkomt, wordt door de behandelend arts vastgesteld. Gelukkig hebben de meeste vormen van schildklierkanker een zeer goede prognose als ze vroegtijdig worden vastgesteld en worden behandeld door een team van artsen die bekend zijn met de behandeling van deze ziekte.

Schildklierkanker is in de meeste gevallen goed te behandelen en te genezen. Toch kan het voorkomen dat u in emotioneel opzicht en mogelijk ook in materieel opzicht een moeilijke tijd doormaakt. Via de huisarts, behandelend specialist of gespecialiseerd verpleegkundige kunt u informatie inwinnen op welke manier u in contact kunt komen met een psychosociaal hulpverlener.

19. Thyrogen

Wat is Thyrogen?

Thyrogen (Thyrotropine alfa) is een humaan schildklierstimulerend (ook wel recombinant TSH genoemd) dat met behulp van recombinant-DNA technologie wordt geproduceerd. Het stimuleert de opname van jodium door schildklierweefsel en ook stimuleert het de omzetting naar en de afscheiding van thyreoglobuline (Tg), trijoodthyronine (T3) en thyroxine (T4).

Thyrogen is een poeder en heeft een witte tot gebroken witte kleur.

Thyrogen wordt geproduceerd door Genzyme Corporation.

Waarom Thyrogen?

Vaak moet een patiënt stoppen met het gebruik van schildklierhormoon, waardoor hij een ernstige vorm van hypothyreoïdie krijgt. De patiënt heeft hier meestal veel klachten van. Soms is dit niet nodig: in die gevallen kunt u door het gebruik van Thyrogen gewoon doorgaan met schildklierhormoon. Hierdoor zult u niet hypothyreoïde worden. Uw internist/endocrinoloog wil met behulp van Thyrogen bepalen of er nog restweefsel is van een schildklierkankertumor. Deze tumor is al verwijderd door een operatie. Thyrogen wordt voorgeschreven voor ablatie en nacontroles waarbij het wenselijk is om een hoge waarde van het TSH te hebben in het bloed zonder verschijnselen van hypothyreoïdie.

Gebruik**Ablatie**

Na chirurgische verwijdering van de schildklier wordt bij patiënten met een laag risico resterend schildklierweefsel verwijderd met een radioactieve behandeling (ablatie).

Thyrogen stimuleert dan de opname van het radioactieve jodium, waardoor de werking wordt verbeterd.

Nacontroles

Patiënten met schildklierkanker moeten afhankelijk van de soort, regelmatig gecontroleerd worden op terugkeer van de schildklierkanker. Om de terugkeer te kunnen vaststellen wordt de aanmaak van Thyreoglobuline (Tg) in het bloed bepaald. Dit kan gebeuren door een periode geen schildklierhormoon te gebruiken, waardoor er een hoge TSH spiegel ontstaat in het bloed, waarna eventueel aanwezige schildklier(kanker)-cellen Tg gaan produceren. Tijdens deze periode van onttrekking wordt de patiënt hypothyreoïd. Als alternatief kan Thyrogen gebruikt worden, waarbij hypothyreoïdie wordt voorkomen. Thyrogen wordt door de internist-endocrinoloog of door de nucleair geneeskundige voorgeschreven. Patiënten met goedgedifferentieerd schildkliercarcinoom, met een laag risico op terugkeer en die een lage Tg-waarde hebben terwijl ze schildklierhormonen nemen, kunnen behandeld worden met behulp van Thyrogen om de Tg-waarde te bepalen. Het kan in bepaalde gevallen nuttig zijn dit onderzoek te combineren met een I-131 scintigram. Uw behandelend internist-endocrinoloog zal dit dan met u bespreken.

Toediening

Het poeder Thyrogen moet worden opgelost in water voor injecties. Per injectie is slechts één flacon Thyrogen nodig. De injectie dient intramusculair gegeven te worden. De injectie wordt bereid door de (huis)arts, verpleegkundige of apotheker.

Wat te doen?

Ga met het recept Thyrogen zo snel mogelijk naar de apotheek. Deze kan het product dan tijdig voor u bestellen. Haal de verpakking op bij de apotheek en neem deze meteen mee naar uw huisarts. De huisarts of de assistente zal de eerste en tweede injectie toedienen (zie planning).

Laat de apotheek bij de huisarts informeren of met het recept ook steriel water geleverd moet worden. Blijf het schildklierhormoon gewoon innemen, zoals u gewend bent. Stop hier niet mee.

Bijwerkingen

Evenals andere geneesmiddelen kan ook Thyrogen bijwerkingen hebben. Bijwerkingen van Thyrogen komen zelden voor en als zij optreden zijn deze niet ernstig.

Gedurende enkele dagen na de injecties kunnen zich lichte verschijnselen van hyperthyreoïdie voordoen.

Een beperkt aantal patiënten heeft bijwerkingen ondervonden op de plek van de injectie, waaronder roodheid, ongemak, jeuk, lokale pijn of steken en een jeukerige uitslag.

In de bijsluiter van Thyrogen staan alle mogelijke bijwerkingen vermeld.

Hypothyreoïdie

Hypothyreoïdie kan veel klachten geven, maar lang niet alle klachten komen bij iedereen voor. De meest voorkomende verschijnselen bij onttrekking zijn: vermoeidheid, kouwelijkheid, traagheid in denken en handelen, langzame spraak, geheugenverlies (concentratiestoornissen), psychische klachten zoals depressiviteit en apathie, gewichtstoename, verstopping en verlies van libido, geen zin in seks. Deze klachten herstellen zich over het algemeen nagenoeg volledig nadat men goed is ingesteld op het gebruik van schildklierhormoon.

Planning toediening Thyrogen.

Vaak moeten apothekers Thyrogen bestellen, zorg er daarom voor dat het recept voor Thyrogen ca. 1 week voor het begin van de planning bij de apotheker is.

Planning

Dag 1 Datum: ..\.\....	
------------------------	--

	Ophalen Thyrogen verpakking bij uw apotheek. 1e injectie Thyrogen bij uw huisarts Afspraak om: .. : .. uur
Dag 2 Datum: ..\..\...	2e injectie Thyrogen bij uw huisarts Afspraak om .. : .. uur
Dag 3 Datum: ..\..\...	Toediening jodium wel/niet Toediening wordt in het ziekenhuis gedaan. Afspraak om: .. : .. uur
Dag 4 Datum: ..\..\...	
Dag 5 Datum: ..\..\...	Bepalingen worden in het ziekenhuis gedaan: Lichaamsscan wel/niet Tg bepaling wel/niet Afspraak om: .. : .. uur

Naam ziekenhuis:

Naam specialist:

Afdeling:

Naam apotheek:

Naam huisarts:

Gegevens van de internist/endocrinoloog:

Naam :

Afdeling :

Telefoonnummer :

Gegevens van de nucleair geneeskundige:

Naam :

Afdeling :

Telefoonnummer :

Schildklierstichting Nederland

Stationsplein 6

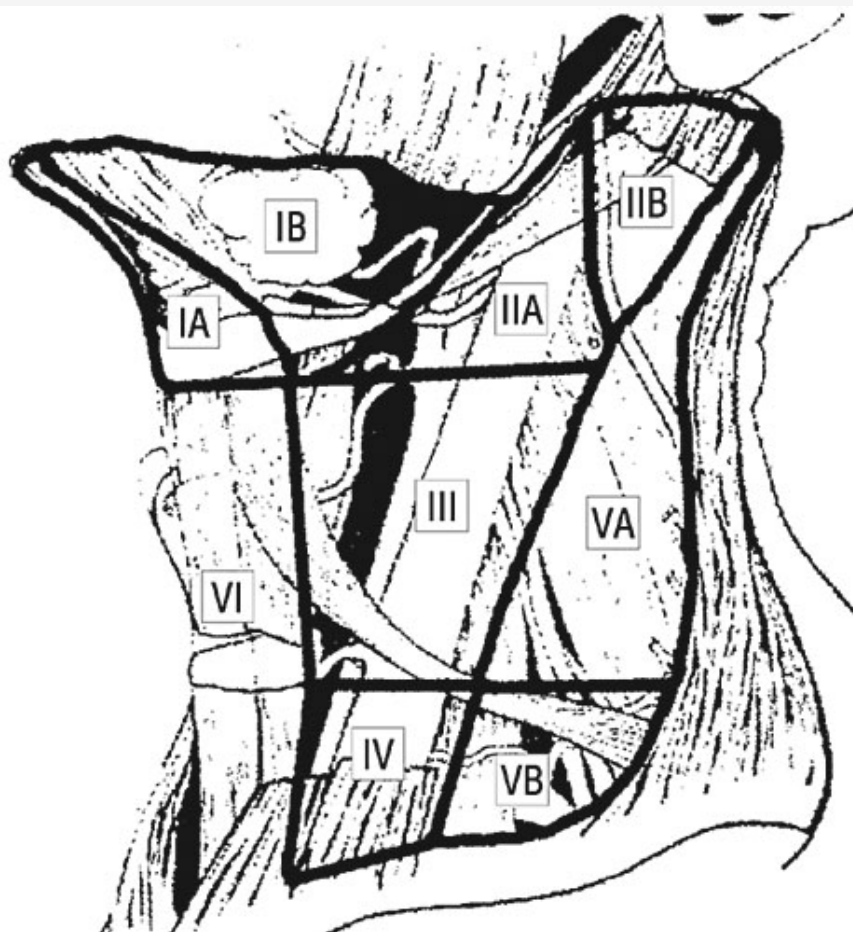
3818 LE Amersfoort

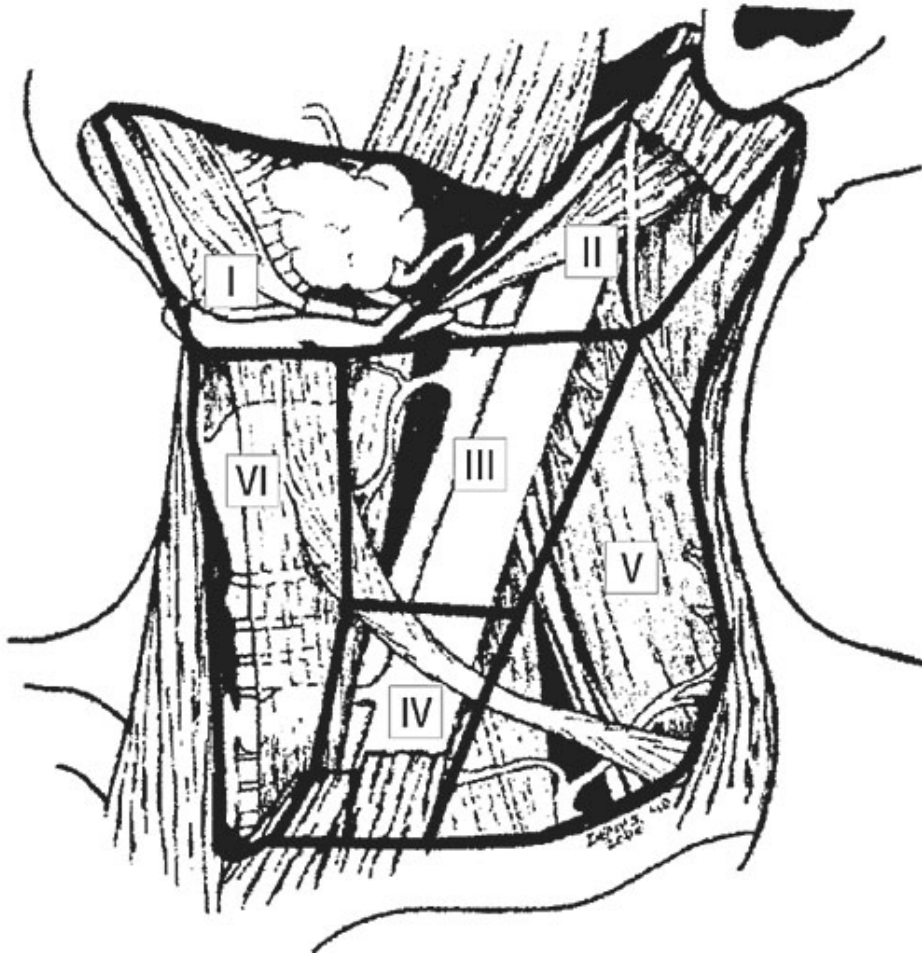
Schildkliertelefoon bereikbaar op werkdagen van 13.00 tot 16.00 uur

Tel. 0900-8998866 (€0,20 per minuut)

20. Halslevels

IA (submentaal)	Lymfklieren tussen de voorste buiken van de m. digastricus, het hyoid en oppervlakkig van de m. mylohyoideus
IB (submandibulair)	Lymfklieren 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)	Lymfklieren 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 de n. accessorius (onder de m. sternocleidomastoideus)
III (midjugulair)	Lymfklieren 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)	Lymfklieren 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	Lymfklieren 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.
VB	Lymfklieren 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.
VI	Pre- en paratracheale lymfklieren en prelaryngeale lymfklieren. Mediaal van de a. carotis en craniaal van de a. anonyma overkruising met de trachea.





21. Addendum Thyreoglobuline (TG) en anti-TG antistoffen Thyreoglobuline

Sensitiviteit van de Tg methode

Patiënten worden gevolgd tijdens de behandeling van hun schildklier carcinoom met intervallen van drie maanden tot 1 jaar. Om eventuele metastasen in een zo vroeg mogelijk stadium te detecteren is een gevoelige Tg bepaling nodig, met dus een lage detectielimiet. Ten aanzien van de vaststelling en de definitie van de detectielimiet bestaan verschillende zienswijzen. Fabrikanten van meetmethoden geven de detectielimiet meestal op als de sensitiviteit van de meetmethode berekend uit de spreiding (ruis) van de 0-standaard gemeten binnen één experiment. Dit geeft een geflatteerd beeld van de mogelijkheden van de meetmethode dat niet in overeenstemming is met de realiteit van het gebruik ervan. Beter is het om inzicht te krijgen in de spreiding van de resultaten van een Tg-methode op de lange termijn en in het lage concentratiegebied. De spreiding moet dus vastgesteld worden over een periode van maanden: de tussenserie spreiding genaamd. Hierin moeten zoveel mogelijk relevante variaties van de meetmethode worden betrokken, bijvoorbeeld reagentiawisselingen en herkalibraties. Door de meetvariatie op verschillende concentratieniveaus te registreren komt men tot de vaststelling van een precisieprofiel en de functionele sensitiviteit (FS) van de Tg-meetmethode. De FS wordt gedefinieerd als de laagste Tg-concentratie die met een tussenserie spreiding van 20% kan worden gemeten.^{589 590} De Tg waarden blijken tussen diverse methoden aanzienlijke systematische verschillen te vertonen, ondanks kalibratie op een internationale referentiestandaard. Verschillen tussen methoden kunnen een factor 2 á 4 bedragen. In de externe kwaliteitsrondes worden nog grotere verschillen gevonden, maar niet helemaal uit te sluiten is dat toevoegingen van specifiek patiëntenmateriaal, het gebruik van gevriesdroogde monsters of andere manipulaties van de monsters hier debet aan zijn.

Of een methode in staat is voldoende lage concentraties te kunnen meten is moeilijk aan te geven gezien de methode-verschillen, maar gesteld kan worden dat met een methode de ondergrens van het normale referentiegebied moet kunnen worden vastgesteld en dat de functionele sensitiviteit daar nog onder ligt. Kan dit niet bereikt worden, dan is de methode ongevoelig in het lage gebied en zullen geringe Tg-verhogingen worden gemist. De kans bestaat dat een Tg-methode zo laag kan meten dat lokalisatie met behulp van de afbeeldende technieken (nog) niet mogelijk is. Daarnaast moet nog onderzocht worden

wat de klinische betekenis is van deze lage Tg-waarden op de lange termijn.

Analytische en klinische validatie, dan wel meerjaren ervaring opgedaan met een Tg-meetmethode is van belang voor het succesvol interpreteren van Tg-resultaten. Hierbij is een goed contact met klinische behandelaren (nucleair geneeskundigen, internisten en eventueel radiotherapeuten) noodzakelijk. Het laboratorium dient bij een verandering van de meettechniek nadrukkelijk met de arts/behandelaar van de patiënt te communiceren.

Kritisch verschil

Het kleinste significante verschil (kritische verschil) tussen twee Tg-waarden kan worden berekend voor elk concentratieniveau uit het precisie profiel gebruikmakend van de formule $2,77 \times \%VC$. Dus op het niveau van de FS is het significante verschil 55% op basis van de analytische tussenserie spreiding.

Het kritische verschil tussen twee metingen kan worden verkleind door het actuele monster en het voorafgaande monster van de betreffende patiënt tegelijk in één meetserie te analyseren. Op deze wijze wordt de tussenserie-variabiliteit ontlopen. Hiervoor moeten dan alle monsters voor Tg-meting op adequate wijze worden opgeslagen bij een temperatuur van ten hoogste - 20 °C.

Standaardisatie op CRM 457

De Tg-bepaling moet zijn te traceren op de internationale standaard CRM 457, teneinde vergelijkbaarheid met de resultaten van internationale studies (CRM gestandaardiseerd) te kunnen verkrijgen. Niettemin blijft de tussenmethode variabiliteit groot, ondanks standaardisatie op CRM 457; waarden gemeten met de verschillende methoden kunnen een factor drie verschillen.⁵⁸⁹ De oorzaak van deze verschillen is waarschijnlijk gelegen in de specificiteit van de in de meetmethode gebruikte antistoffen in combinatie met de moleculaire variaties in het Tg-molecuul van de standaard. Dit betekent dat het veranderen van methode tijdens de lange termijn monitoring van patiënten slechts met grote zorg voor de continuïteit kan worden gedaan.

Verschillen tussen de methoden zijn veelal systematisch van aard. Dit betekent dat met een standaardmonster, dat zich in de diverse methoden gedraagt als patiëntenmateriaal (dwz. commuteerbaar is), verschillen kunnen worden verkleind. Middels het project Kalibratie 2000 wordt hieraan gewerkt.

"Prozone" of "high-dose-hook" effect

Een welbekend probleem bij immunologische meetmethoden is het prozone - of 'antigeen excess' effect. In de Engelse en Amerikaanse literatuur wordt de term 'high-dose hook' effect gebruikt. Bij zeer hoge Tg-concentraties kan bij immunometrische Tg-bepalingen (sandwich-type assays) een grote hoeveelheid van de antistoffen worden weggevangen waardoor sandwich-vorming en detectie worden verhinderd. Er worden dan foutief-verlaagde resultaten gemeten.

Bij de analyse moeten voorzorgen worden genomen om foutief lage resultaten door het prozone-effect te vermijden. Er zijn een tweetal opties.

1. Men neemt het monster in een meetserie mee in enkele verdunningen bv. 100x en 1000x.
2. Men herhaalt de meting van alle daarvoor in aanmerking komende lage resultaten in verdunningen in een volgende meetserie.

In de praktijk treedt dit fenomeen zelden op. Een storing door een 'high dose hook' effect wordt dan meestal ontdekt door nauw contact met de clinicus en een goede evaluatie van de toestand van de patiënt in relatie tot de Tg-waarden.

Interferentie door heterofiele antistoffen

Het kan voorkomen dat niet-specifieke antistoffen kunnen interfereren in de Tg meetmethode, door de in de methode gebruikte antistoffen te blokkeren, door Tg af te schermen voor deze antistoffen, of door een verbinding te leggen tussen de eerste en tweede antistof in de methode, zonder dat daar Tg voor nodig is. Dit zijn heterofiele antistoffen of HAMA's (human anti-mouse antibody). Het resultaat kan dus een fout verlaagde of verhoogde uitslag zijn. Soms wordt men er op attent gemaakt doordat Tg waarden en kliniek niet overeenstemmen, meestal zijn we er ons niet van bewust. De frequentie van voorkomen lijkt laag < 1% van de monsters⁵⁹⁹, maar er is weinig literatuur.

Opslag van monstermateriaal

Omdat een herhalingsanalyse soms nodig kan zijn is het van belang gevalideerde bewaarcondities van het monstermateriaal te kennen. Indien deze niet bekend zijn, moet zekerheidshalve voor opslag van de heparine plasma's of sera bij -70°C worden gekozen. Uit literatuurgegevens blijkt dat voor Tg-meetmethoden veelal opslag bij -20°C geschikt is.⁵⁹¹

Anti-thyreoglobuline antistoffen

Effecten van anti-Tg antistoffen op de Tg resultaten

Anti-Tg antistoffen worden in circa 10% van de gezonde populatie gevonden en bij patiënten met een gedifferentieerd schildklierkarcinoom in circa 20%.⁵⁸⁹ De anti-Tg antistoffen storen de immunologische meetmethode van Tg. Afhankelijk van het type assay wordt het verkregen Tg-resultaat foutief verlaagd of soms niet-detecteerbaar (immunometrische methoden) of foutief verhoogd (competitieve methoden). Daarom moet de aanwezigheid van anti-Tg antistoffen in ieder monster worden getest. Slechts bij anti-Tg antistoffen negatieve monsters kan een valide Tg-resultaat worden gerapporteerd. Dus bij anti-Tg antistoffen positieve monsters kan geen betrouwbaar Tg-resultaat worden afgegeven.^{589 592 593} Desalniettemin, wanneer de richting van het effect van de anti-Tg antistoffen op de Tg-meting bekend is, kan toch enige informatie worden verkregen uit een Tg-meetresultaat in anti-Tg antistoffen positieve monsters

Meetmethoden van anti-Tg antistoffen

In de literatuur bestaat een controverse m.b.t. de kwaliteit en relevantie van meetmethoden voor anti-Tg antistoffen t.a.v. interferentie in de Tg-assay.^{589 592 594} In het algemeen worden anti-Tg antistoffen-meetmethoden gehinderd door specificiteits- en sensitiviteitsproblemen. Een belangrijke oorzaak van de problemen is de heterogeniteit van de anti-Tg antistoffen. Vooral in DTC-patiënten is de heterogeniteit groot, terwijl deze bij AITD-patiënten beperkter is.⁵⁹⁵ In een recente studie van Okosieme et al.⁵⁹⁶ in 50 DTC patiënten werd de TG-epitopspecificiteit van anti-Tg antistoffen getest met behulp van tien monoclonale antilichamen, gericht tegen zes epitopregio's op het Tg-molecuul. Bij 58% van de anti-Tg antistoffen bleken de antistoffen te binden aan slechts een beperkt aantal regio's, bij 16% was er een reactie met alle regio's en in 26% van de gevallen was er sprake van non-reactiviteit. Verder bleek dat bij hogere anti-Tg antistoffen-concentratie er meer epitopen werden herkend, hetgeen verklaard werd door overlap van reactiviteit met naastgelegen epitopen. Studies op moleculair niveau hebben aangetoond dat anti-Tg antistoffen reageren met epitopen op het molecuul die bepaald worden door conformatie-domeinen. In de anti-Tg antistoffen-meetmethode is altijd sprake van reactie met Tg in het reagens. Het laat zich raden dat een reactie van anti-Tg antistoffen sterk wordt bepaald door de specifieke epitopen op het Tg-molecuul in het reagens. Dus specificiteitsverschillen tussen methoden kunnen ertoe leiden dat bepaalde autoantistof populaties door een methode niet worden herkend.⁵⁸⁹ Dit is waarschijnlijk de oorzaak van de grote verschillen in referentie-intervallen voor anti-Tg antistoffen-methoden. De standaardisatie van de anti-Tg antistoffen-testen kan nog sterk worden verbeterd. Het huidige Internationale Referentie Preparaat MRC 65/93 is gemaakt van poolserum afkomstig van AITD-patiënten en nu 36 jaar oud. Niettemin wordt aangeraden dat de kalibratie van anti-Tg antistoffen-tests op de MCR 65/93 is te traceren bij gebrek aan een meer recent preparaat. Een drietal methodieken voor anti-Tg antistoffen-meting is bekend: de hemagglutinatie-methode, de recovery test en de directe anti-Tg antistoffen immunoassay.

De kwalitatieve hemagglutinatiemethode

Vastgesteld is dat de kwalitatieve hemagglutinatiemethode te ongevoelig is, en bij vele anti-Tg antistoffen positieve sera een negatief resultaat geeft.⁵⁹³

Thyroglobuline terugvindingsmethode (recovery-test)

Hierbij wordt een monster verrijkt met ~15-75 pmol/L exogeen Tg. Na meting van het basale en verrijkte monster kan berekend worden wat het percentage teruggevonden Tg (recovery) is. Vaak wordt bij percentages van 80% tot 120% aangenomen dat er geen sprake is van interferentie.⁵⁹⁷ De recovery-methode lijkt een voor de hand liggende aanpak voor de detectie van interfererende aTgAb, omdat het gedrag van Tg in de actuele in vitro meetsituatie wordt gevolgd. Argumenten die pleiten tegen de juistheid van deze methode zijn de volgende. Bij bestudering van antiTg-positieve sera bleek dat IRMA-Tg methoden soms niet-detecteerbaar Tg aangaven, terwijl een interferentie-ongevoelige RIA wél meetbare waarden leverde, die bovendien in overeenstemming waren met de klinische staat van de patiënten. Soms werden hierbij ook fout normale Tg-recoveries van 80%-120% aangetroffen.^{593 598} Ook bij patiënten met de ziekte van Graves bleek dat anti-Tg antistoffen de Tg-waarde konden verlagen. Slechts in 1/3 van de anti-Tg antistoffen-positieve sera werd hierbij een recovery van < 80% gevonden.⁵⁹⁴ Bovendien zijn er verschillen tussen Tg afkomstig van normaal schildklierweefsel en van schildkliertumorweefsel. Daardoor is misschien niet altijd het toegevoegde exogene Tg volledig identiek aan het endogene Tg en bindt onverhoopt niet of minder aan de anti-Tg antistoffen. Type en hoeveelheid van het Tg en ook de incubatietijd kunnen het percentage recovery beïnvloeden.⁵⁹⁸ Gebleken is dat de recoverymethoden, gebruikt in de huidige Tg-methoden, slecht correleren met de concentratie anti-Tg antistoffen. Het wordt dan ook afgeraden om de recovery te gebruiken als maat voor

anti-Tg antistoffen interferentie.

Directe immunologische assays van anti-Tg antistoffen

Er zijn twee varianten beschreven.

1. De antistof wordt via het aan een vaste drager gebonden Tg gecomplexeerd en met een tweede antistof voorzien van een label zichtbaar gemaakt. Hierbij is het gebonden Tg in overmaat aanwezig en zal alle anti-Tg antistoffen binden, mogelijk ook die fracties die niet relevant zijn.

2. De antistof reageert met Tg-tracer, waarna het complex reageert met een tweede precipiterende antistof gericht tegen humaan IgG. Een valkuil van deze methode is dat elke meting afhankelijk is van het type en de hoeveelheid tracer-Tg, die reageert met de anti-Tg antistoffen.

Bij nieuwe methoden die op de markt komen, of eigen methoden, dient de waarde van de recovery methode voor de inschatting van de interferentie van anti-Tg antistoffen op de Tg uitslag te worden geëvalueerd.

Notities

De kwaliteit van de wetenschappelijke bewijsvoering wordt aangegeven in bewijsklassen:

Bewijsklasse I	berust op wetenschappelijke gegevens uit gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek;
Bewijsklasse II	is gebaseerd op case-control of cohortonderzoeken.

In alle andere gevallen baseren wij onze mening op de beschikbare literatuur, hoofdzakelijk bestaande uit meestal retrospectief ongecontroleerd onderzoek, en onze eigen ervaring.

Voor artikelen betreffende interventie

A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;

A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie;

B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek

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 beslistkundig 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 tests;

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 gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij meerdere, diagnostische tests 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 populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies

1 ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2;

2 ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;

3 ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;

4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.