

Richtlijn

Schildkliercarcinoom

INITIATIEF

Nederlandse Internisten Vereniging

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging Nucleaire Geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

MET ONDERSTEUNING VAN

Het Kennisinstituut van de Federatie Medische Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

RICHTLIJN

© 2024

Nederlandse Internisten Vereniging
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

(030) 899 0660

info@internisten.nl

<https://www.internisten.nl/>

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, 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.

Inhoudsopgave

Startpagina	5
Module 1 algemene inleiding	21
Module 2 Diagnostiek	24
Module 2.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek.....	24
Module 2.2 Laboratoriumonderzoek	29
Module 2.3 Beeldvormende technieken	35
Module 3 Risicostratificatie	81
Module 4 Pathologie	102
Module 4.1 Cytologie	102
Module 4.2 Histologie	112
Module 4.3 Vriescoupe-onderzoek.....	115
Module 4.4 Moleculaire diagnostiek.....	119
Module 4.5 Protocollaire verslaglegging PALGA.....	124
Module 5 Behandeling	125
Module 5.1 Chirurgische interventies	125
Module 5.1.1 Chirurgische behandeling (≤ 1 cm)	125
Module 5.1.2 Chirurgische behandeling (> 1 cm en ≤ 4 cm).....	128
Module 5.1.3 Chirurgische behandeling (intermediair en hoog risico)	164
Module 5.1.4. Peri-/postoperatieve zorg stembanden/bij schildklieren.....	178
Module 5.2 Jodiumbehandeling	191
Module 5.3 Jodiumbeperkt dieet.....	219
Module 5.4 Specifieke patiëntgroepen	224
Module 5.5 Aanvullende behandelmodaliteiten	224
Module 5.6 Uitwendige radiotherapie na ablatie.....	234
Module 6 Follow-up	242
Module 6.1 Thyreoglobuline bepaling	262
Module 6.2 Beeldvormende technieken en handvat follow-up	242
Module 7 Behandeling recidief en metastasen op afstand	317
Module 7.1 Locoregionale recidief behandeling	317
Module 7.2 Behandeling bij afstandsmetastasen.....	329
Module 7.3 Aanvullende behandelmodaliteiten	341
Module 8 TNM-classificatie	369
Module 9 Organisatie van zorg	370
Module 10 Herstelzorg bij Kanker	378
10.1 Voorlichting	379
10.2 Vroege en/of late gevolgen.....	385
10.3 Gevolgen na de behandeling en aanpak 1 ^e jaar	395
Bijlage 1 Beknopt verslag invitational conference	399
Bijlage 2 terminologielijst	405
Bijlage 3 Kennislacunes	407
Bijlage 4 Implementatieplan	410

Samenstelling van de werkgroep

Expertisegroep

- Prof. dr. R.T. Netea-Maier (voorzitter), internist-endocrinoloog, werkzaam in Radboud Universitair Medische Centrum, NIV.
- Prof dr. W.E. Visser, internist-endocrinoloog, werkzaam in Erasmus Universitair Medisch Centrum, NIV.
- Dr. A.N.A. van der Horst-van der Schrijvers, internist-endocrinoloog/specialist ouderengeneeskunde i.o., werkzaam bij SOON, Maastricht University.
- Dr. G.S. Bleumink, internist-endocrinoloog, werkzaam in Rijnstate, NIV.
- Dr. B. Havekes, internist-endocrinoloog, werkzaam in Maastricht Universitair Medisch Centrum Plus, NIV.
- Drs. K.E. Broekman, internist-oncoloog, werkzaam in Universitair Medisch Centrum Groningen, NIV.
- Dr. W. Zandee, internist-endocrinoloog, werkzaam in Universitair Medisch Centrum Groningen, NIV.
- Dr. M. Snel, internist-endocrinoloog, werkzaam in Leids Universitair Medisch Centrum, NIV.
- Dr. K.M.A. Dreijerink, internist-endocrinoloog, werkzaam in Amsterdam Universitair Medische Centra, NIV.
- Dr. J.P. de Boer, internist-oncoloog, werkzaam in Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, NIV.
- Dr. G.A.P. Nieuwenhuijzen, chirurg, werkzaam in Catharina Ziekenhuis, NVvH.
- Dr. T.M. van Ginhoven, chirurg, werkzaam in Erasmus Medische Centrum, NVvH.
- Prof dr. J. Morreau, patholoog, werkzaam in Leids Universitair Medisch Centrum, NVVP.
- Dr. M. de Ridder, radiotherapeut, werkzaam in Universitair Medisch Centrum Utrecht, NVRO.
- Drs. H. Ahmad, radioloog, werkzaam in Erasmus Medisch Centrum, NVvR.
- Dr. ir. J.J.G. Hillebrand, klinische chemicus, werkzaam in Amsterdam Universitair Medisch Centrum, NVKC.
- Prof. Dr. F.A. Verburg, nucleair geneeskundige, werkzaam in Erasmus Medisch Centrum, NVNG.
- Dr. B. de Keizer, nucleair geneeskundige, werkzaam in Universitair Medisch Centrum Utrecht, NVNG.
- Mw. M. Porrey, patiëntvertegenwoordiger, NFK/ Schildklierorganisatie Nederland.

Klankbordgroep

- Mw. E. Schrama, patiëntvertegenwoordiger, Schildklier Organisatie Nederland.
- Mw. C.C. van Zweeden- van Leeuwen, diëtist, Reinier de Graaf Ziekenhuis, Nederlandse Vereniging van Diëtisten.

Met ondersteuning van

- Drs. L. Niesink-Boerboom, Literatuurspecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.
- MSc. F.A. Pepping, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (*vanaf mei 2024*).
- Dr. J. Tra, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.
- Dr. M.M.A. Verhoeven, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Startpagina

Aanleiding voor het herzien van de richtlijn

De richtlijn Schildkliercarcinoom dateerde uit 2015. Herziening was wenselijk gezien de nieuwe ontwikkelingen binnen de diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met schildkliercarcinoom. In de huidige richtlijn worden nieuwe ontwikkelingen geïntroduceerd waaronder diagnostische toepassingen, zoals de moleculaire diagnostiek en de nieuwe TI-RADS-classificatie voor de echografische beoordelingen van schildkliernoduli voor meer persoonsgerichte zorg, de verandering van TNM en risico classificatie en nomenclatuur van schildkliertumoren met een minder agressief gedrag. Daarnaast worden nieuwe ontwikkelingen op het gebied van follow-up- en behandelinzichten met name met betrekking tot risico afhankelijke benadering en op het gebied van doelgerichte therapie besproken. Andere aspecten die meer onder de aandacht worden gebracht zijn veranderingen m.b.t. de organisatie van de zorg in Nederland met meer nadruk op zorgnetwerken. Een overzicht van de veranderingen is weergegeven in Tabel 1.

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor volwassen patiënten met (verdenking op) een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom die worden behandeld in de tweede (en derde) lijn. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Algemene inleiding (inclusief epidemiologie)
- Diagnostiek;
- Risicostratificatie;
- Pathologie;
- Behandeling;
- Follow-up;
- Behandeling recidief en afstandsmetastasen;
- TNM-classificatie;
- Randvoorwaarden (organisatie van zorg);
- Herstelzorg bij kanker.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

De richtlijn wordt geschreven voor alle zorgverleners betrokken bij patiënten met (verdenking op) schildkliercarcinoom in de tweede lijn, zoals internist- endocrinologen, kno-artsen, internist-oncologen, nucleair geneeskundigen, chirurgen, pathologen, radiologen en radiotherapeuten, oncologieverpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, diëtisten, laboratorium geneeskundigen en IKNL- medewerkers.

Voor patiënten

De richtlijn is van toepassing op alle volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met een (mogelijk) gedifferentieerd (niet- medullair) schildkliercarcinoom.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV).

De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de internisten, chirurgen, nucleair geneeskundigen, pathologen, radiologen, radiotherapeuten, laboratorium geneeskundigen, diëtisten en patiëntvertegenwoordigers.

Meer informatie over schildkliercarcinoom is ook te vinden op Thuisarts:
aanvullende informatie volgt

Meer informatie over schildkliercarcinoom is ook te vinden op de website van patiëntenorganisaties:
<https://schildklier.nl/>

Tabel 1. Overzicht aanpassingen huidige richtlijn ten opzichte van vorige richtlijn.

Module	Update middels	Aanpassingen ten opzichte van vorige richtlijn
Module inleiding	Praktijkervaring en bekende literatuur	Toegesplitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen.
Module diagnostiek – anamnese en lichamelijk onderzoek	Praktijkervaring en bekende literatuur	De uitgangsvraag van deze module is aangepast. De term “palpabele nodus” is aangepast naar “klinisch manifeste nodus”. Deze aanpassing is bedoeld om meer duidelijkheid te geven over de situaties waarin aanvullende diagnostiek wordt aanbevolen en sluit beter aan op de praktijkervaring. Men moet vooral kennisnemen van de nieuwe definitie. Daarnaast zijn de overwegingen aangepast op basis van praktijkervaring. De aanbevelingen zijn inhoudelijk veranderd, in lijn met de andere aanpassingen.
Module diagnostiek – laboratoriumonderzoek	Praktijkervaring en bekende literatuur	De uitgangsvraag van deze module is aangepast. Daarnaast zijn de overwegingen aangepast op basis van praktijkervaring. De aanbevelingen zijn inhoudelijk niet veranderd. Een toevoeging is terughoudendheid bij het verrichten van een cytologische punctie bij patiënten met een onderdrukt TSH bij een toxische nodus.
Module diagnostiek – beeldvormende technieken	Systematische literatuuronderzoek, praktijkervaring en bekende literatuur	De uitgangsvraag is aangepast. Daarnaast heeft er een systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de plaats van ACR TI-RADS in kaart te brengen. De echografie van de nodus krijgt een belangrijke plek binnen de huidige richtlijn. Hoewel dit al grotendeels toegepast wordt in de praktijk, zijn een aantal maatregelen noodzakelijk voor een optimale implementatie van de aanbevelingen: <ul style="list-style-type: none"> - ACR-TIRADS classificatie dient als routine te worden geïmplementeerd bij de evaluatie van de schildkliernoduli. - Evaluatie van de cervicale klieren is vereist in de context van de schildkliernoduli. - Het specifieke beleid aanbevolen bij incidentalomen en niet incidentalomen t.a.v. indicatie voor aanvullende diagnostiek, follow-up en verslaglegging dient breed geïmplementeerd.
Module risicostratificatie	Praktijkervaring en bekende literatuur	Op basis van bekende literatuur is de risicostratificatie aangepast, zie aanbeveling. De aangepaste aanbeveling dient verwerkt te worden in lokale en regionale protocollen. <ul style="list-style-type: none"> - Er worden nieuwe criteria gedefinieerd voor initiële risicostratificatie gericht op het inschatten van het risico op recidief. - Er worden nieuwe criteria gedefinieerd voor de uitgestelde risicostratificatie. Deze sluiten aan bij de primaire behandeling zoals uitgewerkt in de module Behandeling.
Module pathologie – cytologie	Praktijkervaring en bekende literatuur	De meest recente Bethesda classificatie wordt gehanteerd (Ali, 2023). Daarnaast zijn de aanbevelingen specifiek en actiever geformuleerd. De inhoud wijkt enigszins af van de voormalige richtlijn (m.n. bij

		Bethesda III, IV, V) door meer opties te noemen voor de diagnostische aanpak of follow-up en sluit aan bij de de-escalatie van de chirurgische behandeling bij de laagrisico tumoren. Deze dient aangepast te worden in de lokale en regionale protocollen.
Module pathologie – histologie	Praktijkervaring en bekende literatuur	De aanbeveling wijkt inhoudelijk niet af van het bestaande beleid. De vorm van de uniforme verslaglegging dient aangepast te worden in lokale en regionale protocollen.
Module pathologie – vriescoupe-onderzoek	Praktijkervaring en bekende literatuur	Toegespitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. Geen inhoudelijk aanpassingen.
Module pathologie – moleculaire diagnostiek	Praktijkervaring en bekende literatuur	Toegespitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. De aanbeveling is aangepast vanwege de nieuwe ontwikkelingen in het veld en praktijkervaring. Het aanbevolen beleid afhankelijk van de Bethesda classificatie is nu specifiek weergegeven en is nieuw. Deze sluit ook aan bij de module Pathologie - cytologie. Deze dient aangepast te worden in de lokale en regionale protocollen.
Module pathologie - protocollaire verslaglegging PALGA	n.v.t.	Geen inhoudelijke aanpassingen. Er wordt verwezen naar de meest recente documenten.
Module behandeling – chirurgische interventies - chirurgische behandeling (laag risico en ≤ 1 cm)	Praktijkervaring en bekende literatuur	Toegespitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. De aanbeveling is aangepast vanwege de nieuwe ontwikkelingen in het veld, praktijkervaring en de nieuwe risicostratificatie (/definities). Dit dient toegevoegd te worden in de lokale en regionale protocollen.
Module behandeling – chirurgische interventies - chirurgische behandeling (laag risico en > 1 cm en ≤ 4 cm)	Systematische literatuuronderzoek, praktijkervaring en bekende literatuur	Toegespitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. De aanbeveling is aangepast vanwege de nieuwe ontwikkelingen in het veld, praktijkervaring en de nieuwe risicostratificatie (/definities). Dit dient toegevoegd te worden in de lokale en regionale protocollen. Zo is voor de laag risico schildkliercarcinomen >1 en ≤ 4 cm (zie ook risicostratificatie) de optie gegeven voor het de-escaleren van het operatieve beleid (zie ook Organisatie van zorg). De voorwaarden waaraan moet worden voldaan om een adequate gedeelde besluitvorming over een de-escalerend beleid te kunnen verrichten zijn gedefinieerd. Daarnaast worden handvatten gegeven voor de besluitvorming.
Module behandeling – Chirurgische interventies - chirurgische behandeling (intermediair en hoog risico)	Praktijkervaring en bekende literatuur	Toegespitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. De aanbeveling is aangepast vanwege de nieuwe ontwikkelingen in het veld, praktijkervaring en de nieuwe risicostratificatie (/definities). Dit dient toegevoegd te worden in de lokale en regionale protocollen. De leeftijd van mannen met tumoren met extravasculaire groei waarbij een unilaterale electieve level IV dissectie te overwegen valt is aangepast van 'ouder dan 45 jaar' naar 'ouder dan 55 jaar' in lijn met de nieuwe AJCC stadiering (8-e editie).

Module behandeling – chirurgische interventies - peri-/postoperatieve zorg stembanden/bij schildklieren	Praktijkervaring en bekende literatuur	Toegesplitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. Geen inhoudelijke aanpassingen.
Module behandeling – jodiumbehandeling	Systematische literatuuronderzoek, praktijkervaring en bekende literatuur	Het aanbevolen beleid is nieuw. Dit beleid wordt sporadisch al toegepast in enkele centra met veel expertise op het gebied van schildkliercarcinoom, maar deze ervaring dient breed gedragen te worden. Om in aanmerking te kunnen komen voor de-escalatie van de primaire behandeling zijn in de richtlijn een aantal voorwaarden gepresenteerd waaraan voldaan moet worden. Daar dient bij de implementatie ook aandacht aan gegeven te worden. Het chirurgisch beleid dient geharmoniseerd te worden met het beleid ten aanzien van diagnostiek, behandeling met radioactief jodium en de follow-up. De aanbeveling dient toegevoegd te worden in de lokale en regionale protocollen.
Module behandeling – jodiumbeperkt dieet	Praktijkervaring en bekende literatuur	De aanbeveling is aangepast en is explicieter beschreven, inclusief een streefwaarde voor de beperking van jodiuminname. Dit i.v.m. praktijk variatie, wat deels te maken heeft met de lage bewijslast van de aanbeveling waardoor het draagvlak voor de toepassing laag kan zijn in centra die dit beleid nog niet of op een andere manier uitvoeren.
Module behandeling – specifieke patiëntgroepen	Link aangepast	Niet beoordeeld en geüpdatet door de expertisegroep. Er is een nieuwe link toegevoegd die verwijst naar de herziene Leidraad behandeling schildkliercarcinoom op kinderleeftijd.
Module behandeling – aanvullende behandelmodaliteiten	Praktijkervaring en bekende literatuur	Toegesplitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. De aanbevelingen zijn vernieuwd. In het bijzonder zijn de TSH-streefwaarden aangepast, met oog op het voorkomen van lange termijn complicaties van het langdurige TSH-suppressieve behandeling. Deze streefwaarden zijn ook geharmoniseerd met de risicostratificatie. Hoewel deze deels overeenkomen met de huidige praktijk, dienen deze landelijk geharmoniseerd te worden door meegenomen te worden in de lokale en regionale protocollen.
Module behandeling – uitwendige radiotherapie na ablatie	Praktijkervaring en bekende literatuur	De uitgangsvraag is veranderd en de aanbevelingen is deels inhoudelijk aangepast. Zo is de leeftijdsgrens bij de overweging tot aanvullende uitwendige radiotherapie veranderd van 45 jaar naar 60 jaar.
Module follow-up – thyreoglobuline bepaling	Praktijkervaring en bekende literatuur	Toegesplitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. De aanbevelingen wijken inhoudelijk niet af van het bestaande beleid. Het follow-up beleid dient afgestemd te worden met het beleid ten aanzien van diagnostiek, chirurgische behandeling en evt. behandeling met radioactief jodium.

Module follow-up – beeldvormende technieken en handvat follow-up	Systematische literatuuronderzoek, praktijkervaring en bekende literatuur	Het aanbevolen beleid is nieuw. Dit beleid wordt echter al toegepast in veel centra met expertise op het gebied van schildkliercarcinoom, maar kent ook praktijkvariatie. De ervaring dient breed gedragen te worden. Het follow-up beleid dient geharmoniseerd te worden met het beleid ten aanzien van diagnostiek, chirurgische behandeling en behandeling met radioactief jodium.
Module behandeling recidief en metastasen op afstand – locoregionale recidief behandeling	Praktijkervaring en bekende literatuur.	Toegesplitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. De aanbevelingen wijken inhoudelijk niet af van het bestaande beleid.
Module behandeling recidief en metastasen op afstand – behandeling bij afstandsmetastasen	Praktijkervaring en bekende literatuur.	Toegesplitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. De aanbevelingen wijken inhoudelijk niet af van het bestaande beleid.
Module behandeling recidief en metastasen op afstand – aanvullende behandelmodaliteiten	Systematische literatuuronderzoek, praktijkervaring en bekende literatuur	De uitgangsvraag is gespecificeerd en de aanbevelingen zijn (deels) aangepast. Het aanbevolen beleid is niet geheel nieuw. Dit wordt al toegepast in veel centra met expertise op het gebied van schildkliercarcinoom. Gezien de ontwikkelingen in het veld is het van belang dat de geldigheid tijdig wordt geëvalueerd.
Module TNM-classificatie	Link aangepast.	Er wordt nu verwezen naar de meest recente versie van de TNM-classificatie.
Module organisatie van zorg – voor de diagnose	Praktijkervaring	Er zijn geen inhoudelijke aanpassingen in deze module. Wel is de module opgesplitst in drie delen (voor de diagnose, na de diagnose, en overige aspecten) waardoor de module meer gedetailleerde aanbevelingen dan voorheen bevat. Het streven is om hiermee praktijkvariatie te verminderen.
Module organisatie van zorg – tijdens de diagnose	Praktijkervaring	Er zijn geen inhoudelijke aanpassingen in deze module. Wel is de module opgesplitst in drie delen (voor de diagnose, na de diagnose, en overige aspecten) waardoor de module meer gedetailleerde aanbevelingen dan voorheen bevat. Het streven is om hiermee praktijkvariatie te verminderen.
Module organisatie van zorg – overige aspecten organisatie van zorg	Praktijkervaring	Er zijn geen inhoudelijke aanpassingen in deze module. Wel is de module opgesplitst in drie delen (voor de diagnose, na de diagnose, en overige aspecten) waardoor de module meer gedetailleerde aanbevelingen dan voorheen bevat. Het streven is om hiermee praktijkvariatie te verminderen.
Module herstellzorg bij kanker – nazorg en controle	Praktijkervaring en bekende literatuur.	Toegesplitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. De aanbevelingen wijken inhoudelijk niet af van het bestaande beleid.
Module herstellzorg bij kanker - voorlichting	Praktijkervaring en bekende literatuur	Toegesplitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. De aanbevelingen wijken inhoudelijk niet af van het bestaande beleid.
Module herstellzorg bij kanker – vroege en/of late gevolgen	Praktijkervaring en bekende literatuur	Toegesplitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. De aanbevelingen wijken inhoudelijk niet af van het bestaande beleid.

Module herstellzorg bij kanker – gevolgen na de behandeling en aanpak 1 ^e jaar	Praktijkervaring en bekende literatuur	Toegesplitst op de huidige situatie en meest recente ontwikkelingen. De aanbevelingen wijken inhoudelijk niet af van het bestaande beleid.
---	--	--

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum: [xx]

Geautoriseerd door: Nederlandse Internisten Vereniging, initiatiefnemer
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en heelkunde hoofdhalsgebied
Nederlandse Vereniging Nucleaire Geneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en
Laboratoriumgeneeskunde

Regiehouder(s): Nederlandse Internisten Vereniging

Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie: module diagnostiek, behandeling, follow-up en organisatie van zorg.

Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met (verdenking op) schildkliercarcinoom).

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoek financiering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

expertiselid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Prof. dr. R.T. Netea-Maier (voorzitter)	internist-endocrinoloog, werkzaam in Radboud Universitair Medische Centrum	"Bestuurlid Dutch Thyroid Cancer Group (vicevoorzitter) (onbetaald) Bestuurlid Dutch Thyroid Research Foundation		Geen deelname adviesraden vanaf de start van de ontwikkeling van de richtlijn (vanaf start raamwerk).

		(penningmeester) (onbetaald) Voorzitter Radboudumc Expertisecenter Schildkliercarcinoom en vertegenwoordiger van dit center in de ERN Rare Cancers en EndoERN (onbetaald). Associate Editor European Journal Endocrinology (onbetaald)"		
Dr. W.E. Visser	internist-endocrinoloog, werkzaam in Erasmus Universitair Medisch Centrum	-	-	Geen
Dr. A.N.A. van der Horst-van der Schrivers	Internist- endocrinoloog/specialist ouderengeneeskunde i.o,	-	-	Geen
Dr. G.S. Bleumink	internist-endocrinoloog, werkzaam in Rijnstate	-	-	Geen
Dr. B. Havekes	Internist-endocrinoloog, werkzaam in Universitair Medisch Centrum Maastricht	-	KWF subsidie E-Nose, <i>hoofdaanvrager is Prof. dr. Nicole Bouvy (schildklierchirurg)</i>	Geen
Drs. K.E. Broekman	Internist-oncoloog, werkzaam in Universitair Medisch Centrum Groningen	-	Lokale PI Libretto-531 studie	Exclusie participatie als trekker opstellen aanbeveling voor module 7.3
Dr. W. Zandee	internist-endocrinoloog, werkzaam in Universitair Medisch Centrum Groningen	-	Adviesraad Lilly (selpercatinib), uitbetaald aan onderzoeksrekening UMCG	Exclusie participatie als trekker opstellen aanbeveling voor module 7.3
Dr. M. Snel	Internist-endocrinoloog, werkzaam in Leids Universitair Medisch Centrum	Secretaris van de Dutch Thyroid Cancer Group	-	Geen
Dr. K.M.A. Dreijerink	internist-endocrinoloog, werkzaam in Amsterdam Universitair Medisch Centrum	-	Advisory Board, Lilly, betaald, mbt selpercatinib als behandeling bij gemetastaseerd gedifferentieerd en medullair schildkliercarcinoom	Exclusie participatie als trekker opstellen aanbeveling voor module 7.3
Dr. J.P. de Boer,	Internist-oncoloog, werkzaam in Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis	Advisory Board MSD Head and neck cancer	-	Geen
Dr. G.A.P. Nieuwenhuijzen,	Nieuwenhuijzen, chirurg, werkzaam in Catharina Ziekenhuis	-	-	Geen
Dr. T.M. van Ginhoven	chirurg, werkzaam in Erasmus Medische Centrum	- Voorzitter regionale SchildklierNetwerk (onbetaald) - Secretaris Werkgroep Endocriene chirurgie NVVH (onbetaald) - Penningmeester Dutch Thyroid Study Group (onbetaald) - bestuurslid Dutch Hypo/hyper	-	Geen

		parathyroid Study Group (onbetaald)		
Prof dr. J. Morreau	patholoog, werkzaam in Leids Universitair Medisch Centrum	Adviseur Genome Scan BV Leiden	-	Geen
Dr. M. de Ridder	radiotherapeut, werkzaam in Universitair Medisch Centrum Utrecht	Lid algemeen bestuur NWHHT - onbetaald Lid bestuur UWHHT - onbetaald	-	Geen
Drs. H. Ahmad	radioloog, werkzaam in Erasmus Medisch Centrum	-	-	Geen
Dr. ir. J.J.G. Hillebrand	klinische chemicus, werkzaam in Amsterdam Universitair Medisch Centrum	trekker NVE commissie harmoniseren functietesten, tijdelijk betaald via SKMS gelden	-	Geen
Prof. Dr. F.A. Verburg	nucleair geneeskundige, werkzaam in Erasmus Medisch Centrum	Algemeen directeur Cyclotron Rotterdam B.V. ; gedetacheerd vanuit Erasmus MC; management; 0,2 FTE, betaald"	Adviseur: GE healthcare (honoraria betaald aan werkgever) Spreker: AstraZenica (honoraria betaald aan werkgever), Sanofi (honoraria betaald aan werkgever. Slechts onderzoek als projectleider aangegeven KWF/Alpe d'Huzes: TFB PET/CT bij schildklier carcinoom FDA: radionuclide beeldvorming Daniel den Hoedstichting	
Dr. B. de Keizer	nucleair geneeskundige, werkzaam in Universitair Medisch Centrum Utrecht	-	- Sentinel node imaging bij mondholte ca -FDG PET voor lymfeklierstadiëring bij patiënten met klinisch negatieve hals -TFB PET voor schildklierkanker beeldvorming KIKA -MFBG PET-CT voor neuroblastoma beeldvorming HANART FONDS -AI op FDG PET- CT voor voorspellen van respons op immuun therapie bij patiënten met gemetastaseerd niercelkanker	Geen
Mw. M. Porrey	patiëntvertegenwoordiger	-	-	Geen

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het uitnodigen van patiëntvertegenwoordigers voor de invitationale conference en deelname in de expertisegroep. Het verslag van de invitationale conference is besproken in de expertisegroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De

conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de patiëntenverenigingen en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Wkkgz & Kwalitatieve raming van mogelijke substantiële financiële gevolgen

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz
 Bij de richtlijn is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling zijn richtlijnmodules op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) op de Richtlijnen-database).

Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er waarschijnlijk geen substantiële financiële gevolgen zijn, zie onderstaande tabel.

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module diagnostiek – anamnese en lichamelijk onderzoek	Geen substantiële financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.
Module diagnostiek – laboratoriumonderzoek	Geen substantiële financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.
Module diagnostiek – beeldvormende technieken	Geen substantiële financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het overgrote deel ($\pm 90\%$) van de zorgaanbieders en zorgverleners al aan de norm voldoet. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.
Module risicostratificatie	Geen substantiële financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het overgrote deel ($\pm 90\%$) van de zorgaanbieders en zorgverleners al aan de norm voldoet. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.
Module pathologie – cytologie	Geen substantiële financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.
Module pathologie – histologie	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module pathologie – vriescoupe-onderzoek	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module pathologie – moleculaire diagnostiek	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.

Module behandeling – chirurgische interventies	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module behandeling – jodiumbehandeling	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module behandeling – jodiumbeperkt dieet	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module behandeling – specifieke patiëntgroepen	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module behandeling – aanvullende behandelmodaliteiten	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module behandeling – uitwendige radiotherapie na ablatie	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module follow-up – beeldvorming	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module follow-up – thyreoglobuline bepaling	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module behandeling recidief en metastasen op afstand – locoregionale recidief behandeling	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module behandeling recidief en metastasen op afstand – behandeling bij afstandsmetastasen	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module behandeling recidief en metastasen op afstand – aanvullende behandelmodaliteiten	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module TNM-classificatie	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module organisatie van Zorg	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal

		daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module herstellzorg bij kanker	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de expertisegroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met (verdenking op) goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door IKNL, NAPA, DTCG, NVD, NVNG, NVVP, NVvR, NVRO, SON, NIV via een invitational conference. Een beknopt verslag hiervan is opgenomen onder bijlage.

De werkgroep beoordeelde de aanbeveling(en) uit de eerdere richtlijnmodule op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen tijdens de invitational conference.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of

bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van

de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg (zoals centralisatie) worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from
http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Module 1 Algemene inleiding

Inleiding

Schildklier carcinoom is een relatief zeldzame aandoening. De incidentie in Nederland bedroeg in 2023 2,4/100.000/jaar bij mannen en 6,1/100.000/jaar bij vrouwen. Klinisch occulte schildklier carcinoomen komen zeer waarschijnlijk vaker voor. De cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) geven een stijging van de incidentie weer, van 372 nieuwe patiënten met schildklier carcinoom in 2000 tot 904 in 2023. Gezien de relatief gunstige prognose van de goed gedifferentieerde tumoren en het ouder worden van mensen in het algemeen is de prevalentie hoog. De 5-jaars prevalentie is toegenomen van 1.383 in 2000 naar 3.656 in 2023. De sterfte aan schildklier carcinoom bedroeg in 2023 0.64/100.000/jaar. Voor de meest actuele cijfers verwijzen we naar de volgende [website](#). De meest voorkomende vormen van schildklier carcinoom zijn het papillair schildklier carcinoom en het folliculair schildklier carcinoom. In Nederland was de incidentie in 2018 was 74% van de schildklier carcinoomen papillair en 10% folliculair volgens NKR. Papillaire en folliculaire schildklier carcinoom worden ook wel aangeduid als gedifferentieerd schildklier carcinoom. Door de specifieke tumorkarakteristieken (jodium opnemend vermogen) vormen de goed gedifferentieerde papillaire en folliculaire schildklier carcinoomen wat betreft behandeling en follow-up een aparte groep. Deze goed gedifferentieerde schildklier carcinoomen worden in deze richtlijn besproken. De resterende groep schildklier carcinoomen (15%) bestaat uit het medullair (ongeveer 6% in 2018) en anaplastisch (ongeveer 5% in 2018) schildklier carcinoom en overige vormen (4% in 2018) (volgens NKR). De behandeling en follow-up van deze tumoren blijft in deze richtlijn buiten beschouwing. Het medullaire schildklier carcinoom is weliswaar een gedifferentieerde tumor, maar wordt niet tot de gedifferentieerde schildklier carcinoomen gerekend gezien de origine uit de C-cellen in plaats van uit folliculair epitheel, de andere tumor biologie en de behandeling.

Epidemiologie

Drie tot acht procent (30.000-80.000/10⁶) van de Europese en Amerikaanse volwassenen hebben palpabele schildkliernoduli. Klinisch gediagnosticeerd schildklier carcinoom komt echter zelden voor. Hay¹ rapporteert een jaarlijkse incidentie van 40/10⁶. De a priori maligniteitskans van een palpabele schildkliernodus waarmee een patiënt zich bij de huisarts presenteert, wordt geschat op maximaal 5%.

Opvallend is de toegenomen incidentie van schildklier carcinoom wereldwijd. Dit is vooral te wijten aan de toegenomen diagnostiek van per toeval gevonden papillaire schildklier carcinoomen (Miranda-Filho, 2021). In Nederland wordt dezelfde toename in incidentie van schildklier kanker ook gevonden. Zie ook de gegevens uit de Nederlandse [Kankerregistratie](#).

Desalniettemin verschillen de klinische karakteristieken van patiëntenpopulatie in Nederland vergeleken met andere landen. Vermoedelijk heeft dit te maken met het verschil in historisch diagnostisch beleid in Nederland vergeleken met andere landen dat ook de epidemiologie van de schildklier kanker in Nederland kan beïnvloeden. Nederland heeft wereldwijd een uniek beleid ten aanzien van de work-up van schildkliernoduli. In de nationale richtlijnen maakte men al sinds 2007 onderscheid tussen de 'palpabele' nodus en het schildklier incidentaloom.

¹ Hay ID, Klee GG. Thyroid cancer diagnosis and management. Clin Lab Med 1993 Sep+ADs-13(3):725-34.

In de versie 1.1 van de richtlijn (2007) wordt een uitgebreide analyse uitgevoerd waarin verschillende klinische scenario's werden vergeleken. Daaruit werd geconcludeerd dat er geen goede kosten-baten analyse gemaakt kan worden tussen het enerzijds later ontdekken van een schildkliercarcinoom met mogelijk een minder goede prognose tegenover anderzijds het voorkomen van onnodige operaties met dientengevolge socio-economische en medische schade. Ook andere internationale richtlijnen waren destijds terughoudend wat betreft de waarde van de echografie voor selectie van klinisch niet verdachte noduli (waaronder ook de incidenteel gevonden noduli) die aanvullende diagnostiek behoeven. Sinds 2015 staat er specifiek in de Nederlandse richtlijn dat men routinematige diagnostiek achterwege mag laten van de schildklier incidentalomen vastgesteld middels echografie, CT of MRI vanwege de relatief lage vooraf kans dat het een maligniteit betreft. Dit werd bevestigd door een recent retrospectief onderzoek in een Nederlandse populatie (Jansen, 2023). Internationaal krijgt de restrictieve analyse van schildkliernoduli pas de laatste jaren een toenemend podium. Dit heeft als gevolg dat de Nederlandse populatie van patiënten met een schildkliercarcinoom een andere samenstelling heeft dan de populaties die beschreven zijn in artikelen uit andere landen sinds 2007. Bijvoorbeeld, tussen 2005 en 2015 bestond slechts 15% van de nieuw gediagnosticeerde schildklierkankers in Nederland uit een papillair microcarcinoom (Lončar, 2021). Echter bij 14% van deze patiënten werden lymfkliermetastasen vastgesteld (Lončar, 2021), mogelijk duidend op een grotere proportie klinisch manifeste tumoren. Deze verschillen in patiëntkarakteristieken alsmede diagnostiek en behandeling in de Nederlandse populatie versus andere populaties betekent dat bevindingen en uitkomstmaten in andere populaties niet zondermeer van toepassingen zijn op de Nederlandse situatie.

Literature - 2015

- 1 - Barratt A, Trevena L, Davey HM, McCaffery K. Use of decision aids to support informed choices about screening. *Brit Med J* 2004;329:507-10. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331483>
- 2 - Haywood K, Marshall S, Fitzpatrick R. Patient participation in the consultation process: A structured review of intervention strategies. *Patient Educ Couns* 2006;63:12-23. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406464>
- 3 - Jansen J, van Weert J, van der Meulen N, van Dulmen S, Heeren T, Bensing J. Recall in older cancer patients: measuring memory for medical information. *Gerontologist*. 2008 Apr;48(2):149-57. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18483427>
- 4 - Jansen J, Van Weert JCM, De Groot, J, Van Dulmen S, Heeren TJ, Bensing JM. Emotional and informational patient cues: the impact of nurses' responses on recall. *Patient Educ Couns*, 2010 May;79(2):218-24. doi: 10.1016/j.pec.2009.10.010. Epub 2009 Dec 11. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005066>
- 5 - O'Connor AM, Bennett CL, Stacey D, Barry M, Col NF, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD001431. doi: 10.1002/14651858.CD001431.pub2. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588325>
- 6 - Wensing M, Grol R. Patients' views on health care. A driving force for improvement in disease management. *Dis Manag Outcomes* 2000;7:117-25.

Literature update – 2023

Jansen T, Stikkelbroeck N, van de Ven A, van Engen-van Grunsven I, Janssen M, Bonenkamp H, Gotthardt M, Netea-Maier RT. Clinical Characteristics, Diagnostic Approach and Outcome of Thyroid Incidental Findings vs. Clinically Overt Thyroid Nodules: An Observational Single-Centre Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 18;15(8):2350. doi: 10.3390/cancers15082350. PMID: 37190278; PMCID: PMC10136807.

- Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017 Apr 4;317(13):1338-1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719. PMID: 28362912; PMCID: PMC8216772.
- Lončar I, van Dijk SPJ, Metman MJH, Lin JF, Kruijff S, Peeters RP, Engelsman AF, van Ginhoven TM. Active Surveillance for Papillary Thyroid Microcarcinoma in a Population with Restrictive Diagnostic Workup Strategies. *Thyroid*. 2021 Aug;31(8):1219-1225. doi: 10.1089/thy.2020.0845. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33430696.
- Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, Dal Maso L. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Apr;9(4):225-234. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33662333.

Module 2 Diagnostiek

Deze module is opgedeeld in drie submodules met een eigen uitgangsvraag.

1. Welke klinische kenmerken van een schildkliernodus hebben voorspellende waarde voor de aanwezigheid van schildkliercarcinoom, en zijn redenen voor het verrichten van aanvullend onderzoek?
2. Welk laboratoriumonderzoek moet worden aangevraagd bij een verdenking schildkliercarcinoom?
3. Wat is de plaats van de ACR TI-RADS-classificatie bij de radiologische diagnostiek van schildkliernodus (en verslaglegging hiervan)?

Module 2.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek

Uitgangsvraag.

Zijn er klinische kenmerken van een schildkliernodus die een voorspellende waarde hebben voor de aanwezigheid van schildkliercarcinoom en zijn redenen voor het verrichten van aanvullend onderzoek?

Inleiding

Schildkliernoduli komen frequent voor, bij vrouwen vaker dan bij mannen. Schildkliernoduli kunnen voorkomen als een solitaire nodus of als onderdeel van een multinodulaire schildklier of multinodulair struma. De à priori kans dat bij een patiënt met een nodus sprake is van schildkliercarcinoom is ca 5% bij niet geopereerde groepen. Het is van belang om het verrichten van aanvullend onderzoek zoveel mogelijk te beperken tot klinisch relevante noduli.

Hierbij maken we onderscheid tussen noduli die bij toeval worden gevonden op beeldvorming (incidentalomen) en klinisch manifeste noduli. Vooral de laatste categorie behoeft nader onderzoek, tenzij er vanwege bijvoorbeeld comorbiditeit en levensverwachting geen klinische relevantie voor is.

Een incidentaloom wordt gedefinieerd als een per toeval (in de schildklier) gevonden laesie bij beeldvorming, die niet gerelateerd is aan klachten. Het betreft beeldvorming die dus niet gericht is aangevraagd voor diagnostiek van de schildklier.

Een klinisch manifeste nodus wordt gedefinieerd als een nodus die niet per toeval bij beeldvorming is gevonden (niet-incidentaloom). Hier is dus gericht naar gekeken. Vaak betreft dit symptomatische noduli. Echter een asymptomatische nodus gevonden bij lichamelijk onderzoek of opgemerkt door de patiënt, wordt ook tot deze categorie gerekend. Een klinisch manifeste nodus kan zowel palpabel als niet-palpabel zijn voor de onderzoeker.

De aanwezigheid en aard van de symptomen door de nodus en kenmerken bij lichamelijk onderzoek zijn van voorspellende waarde voor de aanwezigheid van schildklierkanker.

Kenmerken in de anamnese en bij lichamelijk onderzoek die meer voorkomen bij een maligniteit van de schildklier:

- een nieuwe nodus of een nodus die duidelijk in grootte toeneemt;
- een nodus bij een positieve familie anamnese voor schildkliercarcinoom of hiermee geassocieerde aandoeningen;
- een nodus bij een patiënt met bestraling van de hals in de voorgeschiedenis of blootstelling aan ¹³¹I (Cardis, 2005), vooral op kinderleeftijd;
- een nodus bij mensen < 20 jaar of > 60 jaar en in het bijzonder bij mannen;
- onverklaarde heesheid en verandering van stem;

- cervicale lymfadenopathie;
- stridor (meestal een laat symptoom, deze patiënten moeten met spoed worden gezien).

Kenmerken in de anamnese en bij lichamelijk onderzoek die minder voorkomen bij een maligniteit;

- aanwijzingen voor hyperthyreoïdie.

Search and select

Tijdens de richtlijnherziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Derhalve is onderstaande literatuur samenvatting en bijbehorende conclusie niet aangepast. Deze literatuur is destijds niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

Onderbouwing

Bepaalde bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek zijn geassocieerd met een verhoogde kans op maligniteit. Tabel 1 is een synthese van literatuur betreffende onderzoek naar de relatieve kans op maligniteit bij een patiënt met een schildkliernodus (berekend door prof. dr J. Kievit). (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) LRpos (likelhood 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.

Tabel 1. Synthese van literatuur betreffende onderzoek naar de relatieve kans op maligniteit bij een patiënt met een schildkliernodus

Kenmerk	sensitiviteit	Specificiteit	accuratesse	Lrpos	odds ratio
Fixatie	12,8%	98,5%	78,7%	8,3	9,4
Lymfeklier	16,1%	97,9%	89,0%	7,8	9,1
Heesheid	16,6%	92,8%	73,9%	2,3	2,6
Leeftijd >60 jaar	25,5%	87,9%	85,0%	2,1	2,5
Nodus >4 cm	40,3%	86,4%	68,2%	1,8	2,4
Vast-hard	25,9%	85,9%	76,6%	1,8	2,1
Man	21,5%	88,5%	85,0%	1,9	2,1
Snelle groei	10,7%	94,5%	75,4%	1,9	2,1
Leeftijd <20 jaar	6,2%	95,7%	91,6%	1,4	1,5
Solitaire nodus	83,1%	36,7%	26,6%	1,1	1,5

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 lymfeklier (Lrpos 7,8 en OR 9,1) en heesheid (Lrpos 2,3 en 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%).

Of een nodus al dan niet palpabel is bij lichamelijk onderzoek beïnvloedt de kans op maligniteit niet (Hagag, 1998; Chooi, 2021; Chen, 2021).

Conclusies

no GRADE	... <i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i> De aanwezigheid van symptomen en bepaalde klinische kenmerken van een schildkliernodus, met name fixatie aan de omgeving en (een) pathologisch palpabele lymfeklier(en) verhogen de kans op schildkliercarcinoom.
-----------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven.

De aanwezigheid van bepaalde bovengenoemde klinische kenmerken van een klinisch manifeste nodus vergroot de kans op maligniteit en is een indicatie voor het verrichten van aanvullend onderzoek: bepaling van de TSH-concentratie in het bloed (zie [module Laboratoriumonderzoek](#)), vaststellen van het ACR TI-RADS stadium (zie [module Beeldvormende technieken](#)) en eventueel cytologisch onderzoek (fine-needle aspiration cytology: FNAC) (zie [modules Pathologie](#)). Het ontbreken van symptomen bij een incidenteel gevonden schildkliernodus (incidentaaloos) is geen garantie voor het uitsluiten van een maligniteit. Hierop wordt nader ingegaan in de module beeldvorming.

Het niet verrichten van aanvullende diagnostiek bij een schildkliernodus kan leiden tot het niet of verlaat stellen van de diagnose schildkliercarcinoom. Het wel verrichten van aanvullende diagnostiek kan, indien er geen sprake blijkt te zijn van schildkliercarcinoom, leiden tot overmatige diagnostiek en behandeling, dat wil zeggen onnodige puncties en operaties.

De huidige aanbeveling is gewijzigd t.o.v. de module uit de richtlijn van 2015 omdat de uitgangsvraag is gewijzigd en de definitie van klinisch manifeste schildkliernodus is aangepast op basis van de praktijk.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor de patiënt met een klinisch manifeste schildkliernodus is het belangrijk om zo snel mogelijk een duidelijke diagnose te krijgen. Hiervoor is het van belang om aanvullend onderzoek met zoveel mogelijk onderscheidend vermogen te verrichten. Hoge leeftijd van de patiënt en comorbiditeit kunnen redenen zijn om terughoudend te zijn met aanvullend onderzoek.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van anamnese en lichamelijk onderzoek zijn gering vergeleken met de kosten van de aanvullende diagnostische onderzoeken. Door het onderscheid te maken tussen klinisch manifeste schildkliernoduli en incidenteel gevonden noduli, kan onnodig aanvullend onderzoek worden voorkomen, hetgeen gunstig is met het oog op kosteneffectiviteit.

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling:

Op basis van de berekening van relatieve kansen kan worden geconcludeerd dat de aanwezigheid van symptomen en klinische kenmerken van een schildkliernodus, met name fixatie aan de omgeving en (een) palpabele lymfeklier(en) de kans op schildkliercarcinoom verhoogd. Of de nodus zelf palpabel is bij lichamelijk onderzoek beïnvloedt de kans op maligniteit niet. Bij een klinisch manifeste schildkliernodus dient daarom aanvullende diagnostiek te worden verricht.

In het geval van een bij toeval gevonden nodus of multinodulaire struma bij beeldvorming die geen symptomen veroorzaakt (incidentaal) hoeft geen lichamelijk onderzoek te worden verricht. Een uitzondering betreft de FDG-PET positieve incidentalomen (zie **module Beeldvormende technieken**).

Naast de kans op maligniteit kunnen klachten ten gevolge van de schildkliernodus op zichzelf ook reden zijn voor een vervolghandeling, zoals chirurgie of radiofrequente ablatie. Alvorens tot deze behandelingen over te gaan, is het zo goed mogelijk inschatten van de kans op maligniteit met behulp van aanvullend onderzoek van belang.

Verricht anamnese en lichamelijk onderzoek bij patiënten met een klinisch manifeste schildkliernodus, aangezien bepaalde kenmerken de (vooraf) kans op het bestaan van een maligniteit verhogen. Bij een klinisch manifeste schildkliernodus dient aanvullende diagnostiek te worden verricht.

Literatuur - 2015

- 1 - Mazzaferri EL, Samaan NA. Endocrine tumors. Blackwell+ADs- 1993.
- 2 - Abdulmughni 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - Friedman M, Skolnik EM, Baim HM, Becker SP, Katz AH, Mantravadi RV. Thyroid carcinoma. Laryngoscope 1980Dec+ADs-90(12):1991-2003.
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - 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.

- 11 - 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.
- 12 - 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.
- 13 - Staunton MD, Greening WP. Clinical diagnosis of thyroid cancer. Br Med J 1973 Dec 1+ADs-4(5891):532-5.
- 14 - 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.
- 15 - 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.
- 16 - 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.
- 17 - 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.
- 18 - 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.
- 19 - 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.
- 20 - 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.
- 21 - 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+ADs-50(4):247-50.
- 22 - 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.
- 23 - 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.
- 24 - Werga P, Wallin G, Skoog L, Hamberger B. Expanding role of fine-needle aspiration cytology in thyroid diagnosis and management.

Literatuur – update 2023

Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, Drozdovitch V, Maceika E, Zvonova I, Vlassov O, Bouville A, Goulko G, Hoshi M, Abrosimov A, Anoshko J, Astakhova L, Chekin S, Demidchik E, Galanti R, Ito M, Korobova E, Lushnikov E, Maksimov M, Masyakin V, Nerovnia A, Parshin V, Parshkov E,

- Piliptsevich N, Pinchera A, Polyakov S, Shabeka N, Suonio E, Tenet V, Tsyb A, Yamashita S, Williams D. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst.* 2005 May 18;97(10):724-32. doi: 10.1093/jnci/dji129. PMID: 15900042.
- Chen Z, Moshá SS, Zhang T, Xu M, Li Y, Hu Z, Liang W, Deng X, Ou T, Li L, Li W. Incidence of microcarcinoma and non-microcarcinoma in ultrasound-found thyroid nodules. *BMC Endocr Disord.* 2021 Mar 4;21(1):38. doi: 10.1186/s12902-021-00700-1. PMID: 33663475; PMCID: PMC7934238.
- Chooi JE, Ravindiran A, Balasubramanian SP. The influence of incidental detection of thyroid nodule on thyroid cancer risk and prognosis-A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Feb;96(2):246-254. doi: 10.1111/cen.14575. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34378225.
- Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid.* 1998 Nov;8(11):989-95. doi: 10.1089/thy.1998.8.989. PMID: 9848711.
- Kelley S, Beck AC, Weigel RJ, Howe JR, Sugg SL, Lal G. Influence of endocrine multidisciplinary tumor board on patient management and treatment decision making. *Am J Surg.* 2022 Jan;223(1):76-80. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.07.013. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34303521.

Module 2.2 Laboratoriumonderzoek

Uitgangsvraag

Welk laboratoriumonderzoek moet worden aangevraagd?

Inleiding

De aanwezigheid van primaire hyperthyreïdie beïnvloedt de kans op maligniteit in de nodus en heeft consequenties voor de behandeling. Daarom dient altijd de schildklierfunctie te worden bepaald.

Het medullair schildklier carcinoom is een zeldzame aandoening. De prevalentie hiervan bij patiënten met een palpabel nodulaire schildklierziekte varieert tussen de 0.11-0.85%, met een gemiddelde van 0.26% (1) (2) (3) (4) (5). Bij patiënten met een schildkliernodus is de calcitoninebepaling superieur ten opzichte van FNAC om de diagnose medullair schildklier carcinoom te stellen, aangezien FNAC in 10 tot 30% van de gevallen de diagnose mist (6) (7) (8). Gezien het feit dat FNAC niet alleen voor het vaststellen van medullair schildklier carcinoom wordt toegepast maar ook voor andere maligniteiten zal de calcitonine bepaling de cytologische punctie nooit kunnen vervangen.

Het huidige beleid is om de calcitoninebepaling preoperatief te doen voor met name die patiënten bij wie geen duidelijke cytologische diagnose kan worden gesteld, of bij wie anderszins verdenking rijst (bijvoorbeeld door diarree, of door een onbegrepen stijging van het Carcino embryonaal antigeen (CEA)).

Calcitonine kan als monomeer, dimeer of multimeer circuleren in de bloedbaan.

Meetmethoden maken gebruik van monoclonale of polyclonale antistoffen die wisselend gevoelig zijn voor deze vormen. 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 10 pg/ml voor basaal calcitonine is de sensitiviteit bijna 100%, in combinatie met een specificiteit van ongeveer 97,5% (1).

Search and select

Tijdens de richtlijn herziening in 2023 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Derhalve is

onderstaande literatuur samenvatting en bijbehorende conclusie niet aangepast. Deze literatuur is destijds niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan er geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

Onderbouwing

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

Een fout-positieve verhoging is beschreven bij met name benigne C-cel hyperplasie, gedifferentieerd schildkliercarcinoom en bij niet-nodulaire schildklierziekte. (16) Daarnaast is een verhoogd calcitonine beschreven bij patiënten met nierfunctiestoornissen [Borchhard, 2006 (17)], en bij gebruik van protonpompremmers [Vitale, 2002 (18)]. Heterofiele antistoffen kunnen in 1,3% van de patiënten met schildkliernoduli verhoogde calcitonines geven [Giovanella, 2011 (19)]. In geval van infecties met sterk verhoogde procalcitonine waarden kunnen met sommige methodes foutief verhoogde calcitoninewaarden worden gevonden [Uhrova, 2011 (20)]. Een stimulatietest met pentagastrine kan bij licht verhoogde basale waarden van het serum calcitonine de specificiteit van de test verhogen. Echter zal nog steeds bijna de helft van de patiënten met een positieve stimulatietest geen medullair schildkliercarcinoom hebben. Daarnaast is pentagastrine in veel landen niet verkrijgbaar. Een ander punt van aandacht is de mogelijke detectie van klinisch irrelevante micro-medullair schildkliercarcinomen. Diverse studies laten zien dat de routine calcitoninebepaling het aandeel patiënten met een stadium 1 tumor aanzienlijk laat toenemen. Dit kan komen door de vroegere detectie van de tumoren. De leeftijd van de door routinematige calcitonine bepaling gedetecteerde patiënten met medullair schildkliercarcinoom is echter niet lager dan van patiënten met medullair schildkliercarcinoom die gedetecteerd zijn zonder routinetest. Mogelijk bestaat een gedeelte van de door de calcitoninetest opgespoorde patiënten met medullair schildkliercarcinoom uit oudere patiënten waarbij het medullair schildkliercarcinoom zich anders nooit gemanifesteerd zou hebben [Elisei 2004, Karga 2011, Valle 2011 (4) (21) (22)]. In 2008 is een hypothetisch model geëvalueerd [Cheung 2008 (23)]. Hieruit bleek dat de routine calcitoninebepaling een vergelijkbare kosteneffectiviteit heeft als mammografie. De in dit model gebruikte waarden ten aanzien van prevalentie van medullair schildkliercarcinoom zijn echter aanzienlijk hoger dan blijkt uit een systematische analyse van de literatuur. Gezien het feit dat de prevalentie een erg belangrijke parameter was voor de kosteneffectiviteit, lijkt in een populatie met een lage prevalentie de routinematige bepaling van calcitonine vooralsnog niet effectief.

Conclusies

no GRADE	<i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i>
	Calcitonine

	<p>Het is aangetoond dat de diagnose medullair schildklier carcinoom regelmatig wordt gemist bij preoperatieve routinediagnostiek zoals FNAC, hetgeen kan leiden tot onderbehandeling en daarmee tot minder goede prognose.</p> <p><i>Sources: Pacini (10), Nicolli (2), Elisei (9)</i></p>
--	---

no GRADE	<p><i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i></p> <p>Calcitonine</p> <p>Het is aangetoond dat het bepalen van het serum calcitonine een sensitieve en specifieke test is voor de diagnose van medullair schildklier carcinoom, echter de positieve voorspellende waarde bij patiënten met een schildkliernodus is beperkt door de lage prevalentie van het medullair schildklier carcinoom.</p> <p><i>Sources: Niccoli (2), Verbeek Pacini (10), Elisei (24), Cheung 2008 (23)</i></p>
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven.

TSH-bepaling moet bij elke patiënt met een schildkliernodus worden uitgevoerd: bij een verlaagde TSH-waarde met normaal of verhoogd Vrij T4 (FT4) is sprake van een primaire hyperthyreoïdie. Dit beïnvloedt de kans op maligniteit in de nodus en behoeft verdere evaluatie en behandeling door een internist. Bij patiënten met een toxische nodus bevestigd met scintigrafie, kan in vrijwel alle gevallen dan van FNAC worden afgezien, aangezien de kans op een maligniteit zeer laag is. Oudere studies vonden een prevalentie van schildklier carcinoomen zo laag als 0,34% bij patiënten met schildkliernoduli met een verhoogde uptake bij de scintigrafie bij een onderdrukt TSH (de zogenaamde toxische noduli) (Erdogan, 2003). Een recente meta-analyse liet zien dat andere studies een hogere prevalentie rapporteren (Lau, 2021). Echter, wordt de TSH-waarde slechts in twee van deze studies gerapporteerd en rapporteerde een minderheid van de studies dat het carcinoom daadwerkelijk in de toxische nodus werd gevonden. Vrijwel alle studies geïnccludeerd in de meta-analyse hadden belangrijke methodologische beperkingen. Rekening houdend met deze beperkingen en het ontbreken van een methodologisch goed uitgevoerd prospectief onderzoek, kan wel geconcludeerd worden dat het risico op maligniteit significant lager is in toxische noduli dan in niet toxische noduli. Bij een verhoogd TSH [met normaal of verlaagd FT4] is ook verdere evaluatie en behandeling noodzakelijk.

In de huidige praktijk wordt de calcitoninebepaling preoperatief alleen uitgevoerd voor met name die patiënten bij wie geen duidelijke cytologische diagnose kan worden gesteld, of bij wie anderszins verdenking rijst op medullair schildklier carcinoom (bijvoorbeeld door diarree, of door een onbegrepen CEA-stijging, MEN2). Het preoperatief diagnosticeren van een MTC heeft als voordeel dat men de biochemische work-up (uitsluiten synchrone hyperparathyreoïdie of aanwezigheid van een feochromocytoom) kan vervolmaken. Ook kan primair de juiste operatieve strategie worden uitgevoerd (veelal een totale thyreoïdectomie

inclusief centrale halsklierdissectie beiderzijds) in een level 1 centrum. Bij de meerderheid van de schildkliernoduli heeft calcitonine bepaling geen toegevoegde waarde. De huidige aanbeveling is gewijzigd t.o.v. de richtlijn uit 2015, zodat deze beter aansluit op de gewijzigde uitgangsvraag en op basis van praktijkervaring. Inhoudelijk is de aanbeveling niet gewijzigd.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor de patiënt is een doelmatige inzet van de calcitonine bepaling en het preoperatief stellen van de juiste diagnose van belang, zodat zo min mogelijk benigne noduli worden geopereerd en de operatie zo beperkt mogelijk kan blijven. Tevens van belang voor patiënten zijn het zo mogelijk voorkomen van hypothyreoïdie en juiste behandeling van schildklierfunctiestoornissen.

Kosten (middelenbeslag)

Gezien de lage prevalentie van medullair schildkliercarcinoom, wordt routinematige bepaling van calcitonine bij de work-up van elke klinische manifeste schildkliernodus in de Nederlandse situatie niet als kosteneffectief beschouwd.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Calcitonine en TSH [screen] kan door ieder ziekenhuis worden aangevraagd. TSH [screen]: wil zeggen dat bij een afwijkend TSH direct een FT4 wordt bepaald en weergegeven in de uitslag. De werkgroep voorziet geen belemmerende factoren. Implementatie is niet nodig aangezien het reeds geïmplementeerd is in alle ziekenhuizen.

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling:

In ieder ziekenhuis is TSH [screen] te bepalen. Het is een goedkope bepaling en reeds geïmplementeerd in alle ziekenhuizen. Bepaling van de TSH-concentratie kan onnodige interventie voorkomen bij onderdrukte TSH-productie. Daarnaast heeft het consequenties voor de behandeling van een eventueel bestaande schildklierfunctiestoornis.

TSH

Bepaal bij iedere patiënt met een klinisch manifeste schildkliernodus de TSH [screen] concentratie. Een afwijkende TSH-concentratie vergt verdere evaluatie door een internist. Bij een onderdrukt TSH kan vrijwel altijd van FNAC worden afgezien indien de klinisch manifeste nodus een autonoom functionerende nodus is.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling:

Door de lage prevalentie van medullair schildkliercarcinoom is de positief voorspellende waarde van calcitonine bij schildkliernoduli laag en is deze bepaling niet kosteneffectief.

Calcitonine

Verricht niet routinematig een calcitonine bepaling bij patiënten met een klinisch manifeste schildkliernodus.

Literatuur

- 1 - Verbeek HHG, de Groot JWB, Sluiter WJ et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in patients with thyroid nodules (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 10. Art. No.: CD010159. DOI: 10.1002/14651858.CD010159.
- 2 - 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.
- 3 - Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S. Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2005; 15: 1267-72. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16356091>
- 4 - 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.
- 5 - Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP et al. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. Eur J Endocrinol. 2012 Nov; 167(5):643-50. doi: 10.1530/EJE-12-0405. Epub 2012 Aug 23. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918300>
- 6 - Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. Journal of surgical oncology. 2005; 91: 56-60. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999359>
- 7 - Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. Acta cytologica. 2005; 49: 477-82. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16334022>
- 8 - Papaparaskeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. Diagnostic cytopathology. 2000; 22: 351-8. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10820528>
- 9 - 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.
- 10 - 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.
- 11 - 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.
- 12 - 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.
- 13 - 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.

14 - 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 Surg2002 Aug+ADs-26(8):886-90.

15 - Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zetting 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 EndocrinolMetab 2004 Feb+ADs-89(2):515-9.

16 - 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.

17 - Borchhardt KA, Heinzl H, Gessl A et al. Calcitonin concentrations in patients with chronic kidney disease and medullary thyroid carcinoma or c-cell hyperplasia. Kidney Int. 2006 Dec;70(11):2014-20. Epub 2006 Oct 18.

#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17051143>

18 - Vitale G, Ciccarelli A, Caraglia M et al. Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs pentagastrin. Clin Chem. 2002 Sep;48(9):1505-10. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194927>

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20848426>

20 - Uhrova J, Brodska H, Vanickova Z et al. Procalcitonin interference in an immunometric calcitonin assay. Scand J Clin Lab Invest. 2011 Apr;71(2):157-62. Epub 2011 Jan 19. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247267>

21 - Karga H, Giagourta I, Papaioannou G, Doumouchtsis K, Polymeris A, Thanou S, et al. Changes in risk factors and TumorNode Metastasis stage of sporadic medullary thyroid carcinoma over 41 years, before and after the routine measurements of serum calcitonin. Metabolism: clinical and experimental. 2011; 60: 604-8. #

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20667564>

22 - Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit MP, Frosch D, Legare F, Montori VM, et al. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. Bmj. 2012; 344: e256. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286508>

23 - Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008; 93: 2173-80. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364376>

- 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.

Update 2023

Erdoğan MF, Anil C, Ozer D, Kamel N, Erdoğan G. Is it useful to routinely biopsy hot nodules in iodine deficient areas? J Endocrinol Invest. 2003 Feb;26(2):128-31. doi: 10.1007/BF03345140. PMID: 12739739.

Lau LW, Ghaznavi S, Frolkis AD, Stephenson A, Robertson HL, Rabi DM, Paschke R. Malignancy risk of hyperfunctioning thyroid nodules compared with non-toxic nodules: systematic review and a meta-analysis. Thyroid Res. 2021 Feb 25;14(1):3. doi: 10.1186/s13044-021-00094-1. PMID: 33632297; PMCID: PMC7905613.

Module 2.3 Beeldvormende technieken

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de ACR TI-RADS-classificatie bij de radiologische diagnostiek van schildkliernodus (en verslaglegging hiervan)?

Inleiding

Er wordt toenemend gebruik gemaakt van echografische classificatiesystemen voor schildkliernoduli. Separate echografische kenmerken hebben een beperkte sensitiviteit en specificiteit; door deze te combineren wordt getracht een betere risicostratificatie te verkrijgen. Met name de ACR TI-RADS wordt in steeds meer centra gebruikt in Nederland, zie [link](#). De ACR TI-RADS is in 2017 gepubliceerd en heeft als voornaamste doel om alle schildkliernoduli te classificeren middels echo én te voorzien van follow-up en FNA-aanbevelingen. In dit classificatiesysteem is bewust gekozen voor iets meer terughoudendheid in FNAC van noduli waarvan verwacht wordt dat deze geen invloed zullen hebben op de overleving van de patiënt. Het is een op punten gebaseerd systeem waarbij verschillende echografische criteria beoordeeld en gescoord worden, waarbij de classificatie varieert van TI-RADS 1 (minst suspect) t/m TI-RADS 5 (meest suspect). De manier waarop ACR TI-RADS toegepast wordt in Nederland is wisselend, variërend van gebruik bij incidentalomen tot symptomatische schildkliernoduli. De exacte plaats van de TI-RADS classificatie is in Nederland nog niet bepaald. Zoals eerder beschreven maken we onderscheid tussen noduli die bij toeval worden gevonden op beeldvorming, de incidentalomen, en klinisch manifeste noduli. Deze laatste categorie behoeft nader onderzoek, tenzij er vanwege bijvoorbeeld comorbiditeit en prognose geen klinische relevantie voor is.

Search and Select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are benefits/harms of the American College of Radiology TI-RADS, versus cytology, histology, pathology, in patients with suspected differentiated thyroid cancer after surgery on diagnostic values?

- P: patients with thyroid nodule(s),
- I: American College of Radiology TI-RADS,
- C: cytology, pathology
- R: histology
- O: negative predictive value, positive predicated value, diagnostic value

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de aanwezigheid van zo min mogelijk fout-positieven voor de besluitvorming een cruciale uitkomstmaat. Gezien de hoge prevalentie van schildkliernoduli en indolent schildkliercarcinoom is het van belang zo min mogelijk fout-positieve uitslagen te hebben. Bij de bepaling van sensitiviteit van TI-RADS voor maligniteit zal niet alleen gekeken worden naar noduli waarvan FNAC is verricht, maar ook noduli die echografische follow-up zouden krijgen van een achteraf maligne nodus. Gezien de epidemiologie en langzame groei van het schildkliercarcinoom is follow-up van een kleinere suspecte nodus verdedigbaar.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley)] is op 22 juni 2022 met relevante zoektermen gezocht op de elementen

schilddriescarcinoom/schilddrieknodus en Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 562 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- patiënten met schilddrieknodus die radiologisch (echo) onderzoek heeft ondergaan
- ACR TI-RADS voor diagnose
- cytologie of histologie voor diagnose
- de diagnostische waardes zijn gerapporteerd.

Op basis van titel en abstract werd in eerste instantie 1 recente review geselecteerd. Dit literatuuronderzoek was uitgevoerd in maart 2019. Om deze reden zijn vervolgens 24 additionele studies vanaf 2019 voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 14 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 10 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Elf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen. Noot: de gouden standaard is postoperatieve histologie.

Summary of literature

Description of systematic review

Castellana (2020) performed a systematic review and meta-analysis to investigate the diagnostic performance of ultrasound (US) risk stratification system (RSS) compared with fine-needle aspiration procedures (FNA) in patients with thyroid noduli, using histology as reference standard. The US RSS ACR-TI-RADS was compared with four other US RSS. Studies meeting the inclusion criteria were eligible for inclusion. Studies focusing on paediatric patients or specific subgroups were excluded, see exclusion criteria. The search was performed in March 2019. In total 12 retrospective cohort studies evaluating 18 750 thyroid nodules were included. The prevalence for malignancy ranges from 4% to 54% per study. Seven studies reported sensitivity and specificity of ACR TI-RADS. This was 49% to 91% and 49% to 77%, respectively (point-estimates) for selecting thyroid nodules for FNA. Analysis of malignant nodules with follow-up recommendation was not performed in the systematic review. However, the included study of Middleton (2018) did assess the percentage of malignant nodules that would be either biopsied or followed.

The study is limited by the fact that histology was not performed in all noduli, and publication bias was not assessed.

Description of primary studies

Gacayan (2021) performed a cross-sectional study to investigate the diagnostic performance of ultrasound (US) risk stratification system (RSS) compared with fine-needle aspiration procedures (FNA) in patients with thyroid nodules, using cytology as reference standard. The US RSS ACR TI-RADS was of interest. Patients meeting the inclusion criteria were eligible for inclusion. If the cytology report of the FNA was inadequate or non-diagnostic, patients were excluded, see exclusion criteria. In total 197 thyroid nodules of 121 patients (85% female) were included. The prevalence of malignancy was 9%.

The study is limited by the fact that histology was not performed in all noduli and the relatively small sample size.

Paker (2021) performed a retrospective cohort study to investigate the diagnostic performance of ultrasound (US) risk stratification system (RSS) compared with fine-needle aspiration procedures (FNA) in patients with thyroid nodules, using histology as reference standard. The US RSS ACR TI-RADS was of interest. Selected criteria for in- and exclusion are presented in the evidence tables. If thyroidectomies were performed due to non-thyroid disease and non-differentiated thyroid lesions, patients were excluded, see exclusion criteria. In total 238 thyroid nodules of 216 patients (80% female) were included. The prevalence for malignancy was 48%. The study is limited by the fact that histology was not performed in all noduli, and the relatively small sample size.

Seminati (2021) performed a prospective cohort study to investigate the diagnostic performance of ultrasound (US) risk stratification system (RSS) compared with fine-needle aspiration procedures (FNA) in patients with thyroid noduli, using cytology as reference standard. The US RSS ACR TI-RADS was of interest. Selected criteria for in- and exclusion are presented in the evidence tables. In total 480 thyroid nodules of 448 patients were included. The prevalence of malignancy was 8%. The study is limited by the fact that histology was not performed in all nodules.

McClellan (2021) performed a retrospective cohort study to investigate the diagnostic performance of ultrasound (US) risk stratification system (RSS) compared with fine-needle aspiration procedures (FNA) in patients with thyroid noduli, using histology as reference standard. The US RSS ACR TI-RADS was of interest. Selected criteria for in- and exclusion are presented in the evidence tables. If US or FNA were not reported, patients were excluded, see exclusion criteria. In total 308 thyroid nodules of 296 patients (77% female) were included. The prevalence of malignancy was 44%. Importantly, data collection was performed by one author, who was blinded to the final histology of the nodule. The study is limited by the fact that histology was not performed in all noduli.

Sparano (2021) performed a retrospective cohort study to investigate the diagnostic performance of ultrasound (US) risk stratification system (RSS) compared with fine-needle aspiration procedures (FNA) in patients with thyroid noduli, using cytology and histology as reference standards. The US RSS ACR TI-RADS was of interest. Selected criteria for in- and exclusion are presented in the evidence tables. If US or FNA were not reported, patients were excluded, see exclusion criteria. In total 6474 thyroid nodules of 6401 patients (78% female) were included. The prevalence for malignancy was 5%. The study is limited by the fact that histology was not performed in all noduli, and the relatively low prevalence of malignancy.

Watkins (2021) performed a retrospective cohort study to investigate the diagnostic performance of ultrasound (US) risk stratification system (RSS) compared with fine-needle aspiration procedures (FNA) in patients with thyroid noduli, using histology as reference standard. The US RSS ACR TI-RADS was of interest. Patients meeting the inclusion criteria were eligible for inclusion. If ultrasound demonstrating diffuse thyroid disease or if it was not considered possible to reliably correlate imaging and histopathology, due to, e.g. suboptimal image quality, patients were excluded, see exclusion criteria. In total 215 thyroid nodules of 212 patients (76% female) were included. The prevalence of malignancy was 35%. Importantly, data collection was performed by one author, who was blinded to the final histology of the nodule. The study is limited by the fact that histology was not performed in all nodules, and the relatively small sample size.

Pandya (2019) performed a retrospective cohort study to investigate the diagnostic performance of ultrasound (US) risk stratification system (RSS) compared with fine-needle aspiration procedures (FNA) in patients with thyroid noduli, using cytology as reference standard. The US RSS ACR TI-RADS was of interest. Patients meeting the inclusion criteria were eligible for inclusion. For patients who underwent FNA of several nodules in one procedural visit, only the first nodule sampled was included, see exclusion criteria. In total 1947 thyroid nodules (76% female) were included. The prevalence of malignancy was 13%. The study is limited by the fact that histology was not performed in all nodules.

Ahmadi (2018) performed a retrospective cohort study to investigate the diagnostic performance of ultrasound (US) risk stratification system (RSS) compared with fine-needle aspiration procedures (FNA) in patients with thyroid noduli, using histology as reference standard. The US RSS ACR TI-RADS was of interest. Patients meeting the inclusion criteria were eligible for inclusion. Exclusion criteria were; more than four nodules, no discrete thyroid nodule, pre-op ultrasound imaging not available, and poor quality ultrasound imaging.

In total 323 thyroid nodules of 213 patients (76% female) were included. The prevalence of malignancy was 27%. Importantly, all ultrasound features were evaluated retrospectively at a single institution, where the incidence of malignancy was relatively high.

De Melo (2020, i.e., Araruna Bezerra de Melo) performed a retrospective cohort study to investigate the diagnostic performance of ultrasound (US) risk stratification system (RSS) compared with fine-needle aspiration procedures (FNA) in patients with thyroid nodules. The US RSS ACR TI-RADS was of interest. Patients meeting the inclusion criteria were eligible for inclusion. Exclusion criteria were; US images were not available or did not allow a proper retrospective classification.

In total 1112 thyroid nodules of 803 patients (80% female) were included. Of these patients 117 (237 noduli) underwent surgery. Outcomes were based on this population. The prevalence of malignancy was 66%. A limitation of the current study was that results were based on a subpopulation.

Soylemez (2021; i.e., Orhan Soylemez) performed a prospective cohort study to investigate the diagnostic performance of ultrasound (US) risk stratification system (RSS) compared with fine-needle aspiration procedures (FNA) in patients with thyroid nodules, using cytology as reference standard. The US RSS ACR TI-RADS was of interest. Patients meeting the inclusion criteria were eligible for inclusion. Exclusion criteria were; patients aged <18 years were not included in the study. Nodules with non-diagnostic (Bethesda 1) cytology results were also excluded. In total 1010 thyroid nodules (72% female) were included. The prevalence of malignancy was 8%.

The study is limited by the fact that histology was not performed in all nodules, and the relatively low prevalence.

Barbosa (2019) performed a retrospective cohort study to investigate the diagnostic performance of ultrasound (US) risk stratification system (RSS) compared with fine-needle aspiration procedures (FNA) in patients with thyroid noduli, using cytology as reference standard. The US RSS ACR TI-RADS was of interest. Patients meeting the inclusion criteria were eligible for inclusion, which included only patients with previous indeterminate cytology. Exclusion criteria were; lack or absence of information on the US, FNAC or histology. In total 140 thyroid nodules of 139 patients (85% female) were included. The prevalence of malignancy was 47%.

The study is limited by the fact that histology was not performed in all noduli, and the relatively small sample size.

Results

Outcomes for diagnostic values are summarized per outcome measure. An overview of the results per study is shown in [appendix I](#).

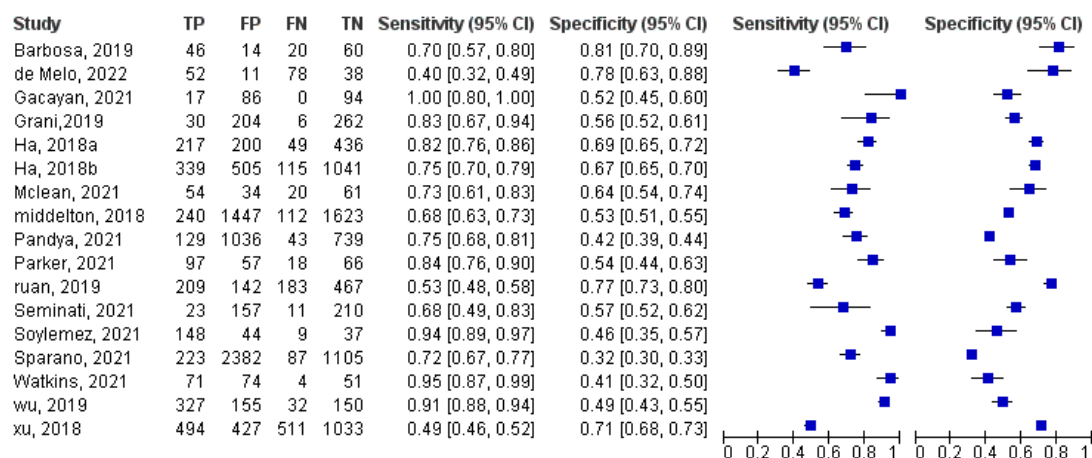
Sensitivity

The sensitivity of the ACR TI-RADS classification in detecting malignancy in thyroid nodules, ranges from 40% to 100% in all studies together, see Figure 1.

Specificity

The specificity of the ACR TI-RADS classification in detecting malignancy in thyroid nodules, ranges from 41% to 81% in all studies together, see Figure 1.

Figure 1. Overview of diagnostic values per study



Positive predictive value

The positive predictive value (PPV) of the ACR TI-RADS classification in detecting malignancy in thyroid nodules, ranges from 9% to 82% in all studies together, see Table 1.

Negative predictive value

The negative predictive value (NPV) of the ACR TI-RADS classification in detecting malignancy in thyroid nodules, ranges from 32% to 95% in all studies together, see Table 1.

Table 1. Overview of positive – and negative predictive value per study

Study	PPV	lower	upper	NPV	lower	upper
Review						
Grani, 2019	0,13	0,11	0,15	0,58	0,54	0,63
Ha, 2018	0,52	0,49	0,55	0,90	0,87	0,92
Ha, 2018	0,40	0,38	0,42	0,90	0,89	0,91
Middelton, 2018	0,14	0,13	0,15	0,94	0,93	0,94
Ruan, 2019	0,56	0,55	0,64	0,72	0,70	0,74
Wu, 2019	0,68	0,65	0,70	0,82	0,77	0,87
Xu, 2018	0,54	0,51	0,56	0,67	0,63	0,68
Additional studies						
Gacayan, 2021	0,17	0,15	0,19	1	n.r.	n.r.
Paker, 2021	0,63	n.r.	n.r.	0,76	n.r.	n.r.
Seminati, 2021	0,13	0,08	0,189	0,95	0,91	0,98

Sparano, 2021	0,09	0,08	0,10	0,93	0,92	0,94
McClean, 2021	0,62	0,54	0,70	0,76	0,68	0,82
Watkins, 2021	0,49	0,45	0,53	0,94	0,82	0,98
Pandya, 2021	0,11	0,10	0,12	0,95	0,93	0,96
de Melo, 2022	0,82	0,74	0,9	0,32	0,44	0,56
barbosa, 2019	0,77	0,66	0,84	0,75	0,67	0,81

PPV= positive predictive value, NPV = negative predictive value, lower= lower limit of 95% CI, upper= upper limit of 95%CI,

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and diagnostic outcome measure and is based on results from diagnostic accuracy studies and therefore starts at level “high”. Subsequently, the level of evidence was downgraded if there were relevant shortcomings in one of the several GRADE domains: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias.

The level of evidence regarding the outcome measures **sensitivity** started as high, because results were from diagnostic accuracy studies. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias (reference test was not performed in all included patients because of study design limitation), and imprecision (wide 95%CI, -1). The level of evidence for the outcome ‘sensitivity’ is low.

The level of evidence regarding the outcome measures **specificity** started as high, because results were from diagnostic accuracy studies. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias (reference test was not performed in all included patients), and imprecision (wide 95%CI, -1). The level of evidence for the outcome ‘specificity’ is low.

The level of evidence regarding the outcome measures **positive predictive value** started as high, because results were from diagnostic accuracy studies. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias (reference test was not performed in all included patients), and imprecision (wide 95%CI, -1). The level of evidence for the outcome ‘positive predictive value’ is low.

The level of evidence regarding the outcome measures **negative predictive value** started as high, because results were from diagnostic accuracy studies. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias (reference test was not performed in all included patients), and imprecision (wide 95%CI, -1). The level of evidence for the outcome ‘negative predictive value’ is low.

Conclusions

Low GRADE	<p>...</p> <p>The sensitivity of ACR TI-RADS in selecting thyroid nodules for FNA in patients with suspected thyroid cancer, ranges from 40% to 100%, using histology and/or cytology as reference.</p> <p><i>Source: Castellana (2020), Gacayan (2021), Paker (2021), Seminati (2021), McClean (2021), Sparano (2021), Watkins (2021), Pandya (2019), Ahmadi (2018), De Melo (2020), Soylemez (2021), Barbosa (2019)</i></p>
------------------	--

Low GRADE	...
------------------	-----

	<p>The specificity of ACR TI-RADS in selecting thyroid nodules for FNA in patients with suspected thyroid cancer, ranges from 41% to 81%, using histology and/or cytology as reference.</p> <p><i>Source: Castellana (2020), Gacayan (2021), Paker (2021), Seminati (2021), McClean (2021), Sparano (2021), Watkins (2021), Pandya (2019), Ahmadi (2018), De Melo (2020), Soylemez (2021), Barbosa (2019)</i></p>
Low GRADE	<p>...</p> <p>The positive predictive value of ACR TI-RADS in selecting thyroid nodules for FNA in patients with suspected thyroid cancer, ranges from 9% to 82%, using histology and/or cytology as reference.</p> <p><i>Source: Castellana (2020), Gacayan (2021), Paker (2021), Seminati (2021), McClean (2021), Sparano (2021), Watkins (2021), Pandya (2019), De Melo (2020), Barbosa (2019)</i></p>
Low GRADE	<p>...</p> <p>The negative predictive value of ACR TI-RADS in selecting thyroid nodules for FNA in patients with suspected thyroid cancer, ranges from 32% to 100%, using histology and/or cytology as reference.</p> <p><i>Source: Castellana (2020), Gacayan (2021), Paker (2021), Seminati (2021), McClean (2021), Sparano (2021), Watkins (2021), Pandya (2019), De Melo (2020), Barbosa (2019)</i></p>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In totaal zijn er elf studies (d.w.z. één systematische review en 10 individuele studies) beschreven die de plaats van de ACR TI-RADS-classificatie bij de radiologische diagnostiek van schildkliernodus vergelijken met cytologisch en/of histologisch onderzoek bij patiënten met een schildkliernodus.

Over het algemeen berusten de studies op retrospectieve data, worden ze uitgevoerd in verschillende populaties, worden verschillende criteria gebruikt als definitie voor maligne cytologie, varieert de prevalentie van maligniteiten, is de radiologische diagnostiek door verschillende personen uitgevoerd, en wordt in slechts een deel van de patiënten ook postoperatieve histologische data meegenomen in de analyse. Mede door deze factoren variëren de sensitiviteit en specificiteit. Dezelfde geldt ook voor de positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde. De bewijskracht voor deze uitkomsten wordt gegradeerd met GRADE laag.

Er is slechts 1 studie (Middleton 2021) waarbij de sensitiviteit van ACR TI-RADS wordt gemeten aan de hand van FNAC én follow-up van noduli, in plaats van alleen FNA.

Geen van de studies vond plaats in een Nederlandse populatie.

Sensitiviteit van ACR TI-RADS bij FNAC en follow-up

Middleton (2021) heeft in een studie maligne noduli geïncludeerd welke op basis van ACR TI-RADS FNAC of follow-up zouden krijgen. Het percentage maligne noduli welke FNAC zou krijgen was 68% (240/352). Het percentage maligne noduli welke follow-up of FNAC zou krijgen was 89% (314/352) bij alle maligne noduli, en 94% (272/288) bij maligne noduli

groter dan 1 cm. Deze informatie is niet beschreven in de samenvatting van de literatuur, omdat dit buiten het bereik van de PICO-vraag valt.

Vergelijking van ACR TI-RADS met andere classificatiesystemen

Er zijn meerdere echografische classificatiesystemen ontwikkeld in de afgelopen jaren. In Nederland wordt nu al veel gebruik gemaakt van de ACR TI-RADS. Het doel van de ACR TI-RADS is niet om alle schildkliercarcinomen te detecteren, omdat dit zal resulteren in een hoog aantal overbodige FNA's. Er is bewust gekozen voor een hogere specificiteit ten koste van de sensitiviteit. Het risico op het missen van klinisch relevante schildkliernoduli wordt zo klein mogelijk gehouden door de echografische follow-up.

In een systematische review van Castellana (2020) had de ACR TI-RADS een goede prestatie in vergelijking met andere classificatiesystemen. De ACR TI-RADS had een positieve likelihood ratio van 1.9, vergeleken met 1.2 voor de ATA en 1.4 voor EU-TI-RADS. De negatieve likelihood ratio was 0.4 voor ACR TI-RADS, en 0.4 voor ATA en 0.6 voor EU-TI-RADS. De werkgroep kiest daarom voor gebruik van de ACR TI-RADS in deze richtlijn.

Bij toeval gevonden nodus beeldvormend onderzoek

In de vorige richtlijn werd verdere evaluatie van incidentalomen in de schildklier afgeraden, tenzij FDG-PET avide. Naast de artikelen die zijn beschreven in de samenvatting van de literatuur, zijn er nog andere artikelen van belang bij het beantwoorden van de uitgangsvraag. Deze studies rapporteren gegevens separaat voor incidentaloom vs. symptomatische nodus. Er zijn geen studies waarin naar de rol van ACR TI-RADS is gekeken in de subpopulaties incidentalomen en symptomatische/klinische manifeste noduli. Wel zijn er studies waarin het risico op maligniteit wordt vergeleken in deze subpopulaties. In een systematische review van 18 observationele studies (Chooi, 2022) werd geen verschil gevonden tussen het risico op maligniteit tussen incidentalomen en symptomatische noduli. Er is daarom geen reden om aan te nemen dat de waarde van ACR TI-RADS anders is bij klinisch manifeste noduli dan bij incidentalomen.

Gezien de hoge prevalentie van schildkliernoduli in de asymptomatische populatie kan een hoge prevalentie van incidentalomen op beeldvormend onderzoek worden verwacht. Echografie is de meest sensitieve techniek voor het aantonen van schildkliernoduli. De meeste incidentalomen zullen worden gezien met echografie, met een afnemende prevalentie op CT, MRI en FDG-PET/CT. Er is geen bewijs voor gezondheidswinst bij een routinematige analyse van incidentalomen. Het vermelden van een ACR TI-RADS classificatie bij incidentalomen dient hierom vermeden te worden, omdat dit de indruk kan geven dat de nodus nader analyse behoeft. In het classificatiesysteem worden namelijk follow-up en FNAC adviezen gegeven voor ACR TI-RADS 3 t/m TI-RADS 5 laesies afhankelijk van de grootte.

FDG-PET avide schildkliernodus

Focale FDG-avide schildklier incidentalomen hebben een hoge kans op maligniteit. In een systematische review van 50 studies (de Leijer, 2021) bleek 31% van de FDG-avide noduli (die onderzocht zijn) maligne. FDG-avide schildkliernoduli hebben een hoger risico op maligniteit dan andere noduli welke niet middels FDG-PET zijn gedetecteerd (Felder, 2021). Bovendien zijn er aanwijzingen dat schildkliercarcinomen met FDG-aviditeit een slechtere levensverwachting hebben in vergelijking met carcinomen zonder FDG-aviditeit (Schreinemakers, 2012). Vanwege de hoge kans op maligniteit vormen deze een uitzondering op de ACR TI-RADS beoordeling en adviezen t.a.v. follow-up en FNA, zie [link](#). Er wordt geadviseerd om FNAC te verrichten bij FDG-avide schildkliernoduli >1 cm waarbij de overige morbiditeit en prognose van de patiënt in acht genomen worden. FDG-PET scans vinden frequent plaats bij patiënten met een niet-schildklier maligniteit, waardoor het aannemelijk is dat in bepaalde gevallen een eventueel schildkliercarcinoom geen invloed zal hebben op de overleving. In een retrospectieve analyse (Pattison, 2018) was van 362 FDG-avide

schildklierlaesies follow-up beschikbaar. Slechts 1 patiënt overleed als gevolg van het FDG-avide schildklier carcinoom. De meeste overlijdens waren het gevolg van de primaire maligniteit waarvoor de PET werd verricht (92%), of andere oorzaken niet gerelateerd aan maligniteit (7%). In een ander soortgelijk retrospectief cohort (Piek, 2021) werden 1003 FDG-avide incidentalomen onderzocht. Hiervan overleed slechts 1 patiënt als gevolg van het FDG-avide schildklier carcinoom.

Multinodulaire schildklier

Patiënten met multipale noduli hebben een vergelijkbaar risico op maligniteit als patiënten met een solitaire nodus. Ook bij een multinodulaire schildklier moet gepoogd worden een onderscheid te maken tussen een klinisch manifeste nodus en incidentalomen. Dit zal bij een eenduidig palpabele afwijking makkelijker zijn dan bij meer diffuse klachten, vooral als dit correleert met een duidelijke dominante nodus op echografie. Vaak zal het niet mogelijk zijn om de klachten te herleiden tot 1 symptomatische nodus. In de regel is het niet nodig om FNA van meer dan 1 nodus in dezelfde setting te verrichten indien er sprake is van een multi nodulair struma. Om tot de keuze te komen van welke nodus FNAC moet worden verricht kan overleg tussen de echografist en de aanvrager van meerwaarde zijn.

Echografie lymfeklieren

Echografie is de primaire modaliteit voor evaluatie van cervicale lymfeklieren bij schildkliernoduli en schildklier carcinoom. De grootte van lymfeklieren is minder belangrijk dan hun morfologie als het gaat om het inschatten van het risico op lymfekliermetastasen. Suspecte echografische kenmerken zijn: cysteuze verandering, focale echogene foci/calificaties, corticale hyperechogeniciteit, abnormale vascularisatie, ronde vorm, verstreken hilus. Cysteuze verandering in een lymfeklier wordt beschouwd als vrijwel 100% specifiek voor metastase bij een bewezen primair schildklier carcinoom. Bij het beoordelen van lymfeklieren moet rekening worden gehouden met clusters van lymfeklierniveaus die chirurgische implicaties hebben bij een eventuele halsklierdissectie: level VI, level II-III-IV links en rechts, level V links en rechts. Van suspecte lymfeklieren wordt geadviseerd om FNAC te verrichten (Chung, 2022).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De implementatie van ACR TI-RADS voor beslissingen over verdere diagnostiek en follow-up van klinisch relevante schildkliernoduli zal resulteren in minder cytologische puncties en meer follow-up dan voorheen, aangezien in de vorige richtlijn vrijwel altijd FNAC werd geadviseerd van een palpabele nodus. Dit kan onzekerheid geven bij de patiënt; voor een deel van de symptomatische noduli zal geen cytologie beschikbaar zijn. Daartegenover staat dat ook de cytologie een belangrijk percentage niet-diagnostische en inconclusieve resultaten kent. Niet zelden resulteert FNAC in een (hemi)thyreoïdectomie voor een benigne nodus. Bij de echografische follow-up volgens ACR TI-RADS worden veranderingen en groei van de nodus in kaart gebracht, en zo nodig wordt alsnog gepuncteerd. Bovendien zijn er studies waaruit blijkt dat de grootte van gedifferentieerd schildklier carcinoom pas invloed heeft op de overleving vanaf een grootte van 2.5 cm (Nguyen, 2018).

Bij ongerustheid van de patiënt kan na zorgvuldige afweging gekozen worden om alsnog FNAC te verrichten van een nodus, ongeacht de ACR TI-RADS classificatie.

Voor de oudere patiënt en patiënten met een slechte prognose door comorbiditeit is belangrijk om samen te beslissen over de zin van verdere diagnostiek en hierin terughoudend te zijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn relatief weinig randvoorwaarden aan de implementatie van ACR TI-RADS (Tessler, 2017). Het gebruik van ACR TI-RADS zal waarschijnlijk wel meer echotijd en verslagtijd kosten, gezien verschillende echografische karakteristieken gescoord moeten worden. Omdat niet in elke symptomatische nodus geprikt wordt, zal de implementatie van ACR TI-RADS resulteren in meer follow-up echo in plaats van FNA, en minder onnodige (hemi)thyreoïdectomiën.

De echografist zal bekendheid met het scoresysteem moeten verkrijgen met de hierbij behorende valkuilen. Het gebruik van de ACR lexicon (Grant, 2015) en ACR atlas is een goede eerste stap hiervoor, zie [link](#). De ACR TI-RADS is een relatief nieuwe classificatie, waardoor het aannemelijk is dat de expertise hierin zal toenemen bij daadwerkelijke implementatie en gebruik van de ACR TI-RADS. Het gebruik van een standaard echoverslag of gestructureerde verslaglegging kan bijdragen aan de implementatie van ACR TI-RADS. *Een voorbeeld is weergegeven in [appendix II](#).* Een juiste ACR TI-RADS classificatie is essentieel voor de keuze tussen FNA, follow-up of geen follow-up. De echo wordt bij voorkeur uitgevoerd door iemand met ervaring op het gebied van echografie van schildkliernoduli.

De meeste echo's van de schildklier worden gesuperviseerd dan wel verricht door radiologen. In steeds meer (opleidings)centra is het gebruikelijk geworden om de ACR TI-RADS toe te passen, en dit maakt zodoende al onderdeel van de opleiding tot radioloog. Echografie is een dynamisch onderzoek, waarbij de beelden achteraf lastig nogmaals geïnterpreteerd kunnen worden. Een volledige radiologische aanvraag is essentieel voor de echografist om het onderzoek adequaat uit te voeren. In de aanvraag wordt in ieder geval vermeld: vraagstelling voor het onderzoek, of er een vermoeden is op een symptomatische/klinische manifeste schildkliernodus, of deze ook palpabel is voor de onderzoeker, bijkomende klachten welke gerelateerd kunnen zijn aan een evt. schildkliernodus, relevante voorgeschiedenis, voorafgaande operaties aan de schildklier, voorafgaande beeldvorming uit een ander centrum.

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling:

In de diverse studies wordt geen onderscheid gemaakt tussen gebruik van ACR TI-RADS bij symptomatische/klinische manifeste noduli en incidentalomen. De bewijskracht voor de uitkomsten wordt gegradueerd met GRADE laag. Daarnaast is er een grote variatie in de uitkomstmaten. Dit betreft situaties waarbij ACR TI-RADS wordt vergeleken met histologie. In de praktijk wordt ACR TI-RADS gebruikt als voorselectie om het beleid bij noduli te bepalen.

Het percentage maligne noduli waarvan FNAC of follow-up plaatsvindt op basis van ACR TI-RADS bedraagt 89%, en 94% indien dit beperkt wordt tot maligne noduli >1 cm (Middleton 2018).

Gebruik bij klinisch manifeste schildkliernoduli de ACR TI-RADS om de nodus te beschrijven en te classificeren.

- Bij een ACR TI-RADS 1 en TI-RADS 2 nodus adviseert de werkgroep geen FNAC of follow-up te verrichten
- Bij een ACR TI-RADS 5 laesie adviseert de werkgroep FNAC te verrichten bij een nodus >1cm en follow-up volgens ACR TI-RADS bij een nodus van > 0.5 cm
- Bij een ACR TI-RADS 3 en TI-RADS 4 nodus geeft de werkgroep in overweging om de geldende ACR TI-RADS adviezen te volgen voor follow-up of FNA, zie [link](#). Gezien het lager risico op maligniteit, kan echter ook afgezien worden van FNAC of follow-up.

- Bij alle patiënten dient o.a. rekening gehouden te worden met te verwachten gezondheidswinst voor de patiënt, leeftijd en comorbiditeit.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling:

Gezien de hoge prevalentie van schildkliernoduli in de bevolking kan een hoge prevalentie van incidentalomen op beeldvormend onderzoek worden verwacht. Hierbij dient overwogen te worden dat de prevalentie van indolent schildkliercarcinoom hoog is, en dat sommige van deze carcinomen niet klinisch relevant zijn omdat zij een zodanig indolent beloop hebben dat zij geen consequenties hebben voor de overleving en de kwaliteit van leven van de patiënt. Er is geen bewijs dat routinematige analyse van bij toeval gevonden noduli gezondheidswinst oplevert. Er is ook geen bewijs dat vroege detectie van of screening op schildkliercarcinoom gezondheidswinst oplevert.

Het gebruik van ACR TI-RADS bij incidentalomen dient vermeden te worden, omdat dit verwarring kan geven over eventueel follow-up en FNA-beleid en leidt tot veelvuldige diagnostiek en overdiagnostiek en onzekerheid bij de patiënt. De werkgroep adviseert hierop één uitzondering te maken: bij een zeer suspecte incidenteel gevonden schildkliernodus (ACR TI-RADS 5) dient wel FNAC verricht te worden indien deze groter is dan 1 cm. Het geschatte risico op maligniteit in deze groep is ca. 35%, vergelijkbaar met een FDG-avide nodus.

- Verricht geen routinematige nadere diagnostiek, follow-up of FNAC bij patiënten met een schildklier incidentaloom op CT of MRI, tenzij er infiltratieve groei buiten het schildklierparenchym zichtbaar is of onverklaarde cervicale lymfadenopathie.
- Verricht geen routinematige nadere diagnostiek, follow-up of FNAC bij patiënten met een schildklier incidentaloom op echografie, tenzij er sprake is van een ACR TI-RADS 5 nodus. Voer voor een ACR TI-RADS5 incidentaloom het beleid zoals beschreven bij de klinisch manifeste noduli (zie Aanbeveling 1).
- Benoem de ACR TI-RADS bij incidentalomen niet in het echoverslag, tenzij er sprake is van een (sterk suspecte) ACR TI-RADS 5 nodus.
- Indien incidentalomen in het radiologisch verslag gerapporteerd worden: benoem het expliciet in het verslag als er geen nadere analyse noodzakelijk is.

Aanbeveling-3

Rationale van de aanbeveling:

FDG-avide schildkliernoduli hebben een kans van 31% op maligniteit. Dit is onafhankelijk van de echografische karakteristieken. Als de FDG-PET verricht werd vanwege een andere maligniteit, moet de prognose van de patiënt in acht genomen worden bij de beslissing om FNAC te verrichten van de nodus. Wanneer besloten wordt om af te zien van een FNAC, kan men overwegen een echografische follow-up te verrichten wanneer er ingeschat wordt dat hieraan klinische gevolgen verbonden zijn. De kans op overlijden als gevolg van een schildkliercarcinoom is laag in deze groep.

- Verricht een FNAC van een FDG-PET avide schildkliernodus van groter dan 1 cm, gezien de relatief hoge vooraf kans op een maligniteit, tenzij dit klinisch niet relevant is vanwege morbiditeit, dit een autonoom functionerende nodus is (zie [module Laboratoriumonderzoek](#)), hoge leeftijd, dan wel wensen van de patiënt. Overweeg

eenmalige echografische follow-up van een FDG-PET avide schildkliernodus tussen 0.5 cm en 1 cm. De grootte van de nodus kan het beste worden beoordeeld op een echo.

- Gebruik geen ACR TI-RADS bij een FDG-avide nodus om het follow-up of FNA-advies te bepalen, gezien het risico op maligniteit relatief hoog is onafhankelijk van echografische karakteristieken.

Aanbeveling-4

Rationale van de aanbeveling:

Bij multipale noduli en symptomen is het beleid gebaseerd op de overwegingen bij symptomatische/klinisch manifeste noduli.

- Probeer bij multipale noduli onderscheid te maken tussen de klinisch manifeste nodus/noduli en asymptomatische noduli
- Verricht FNA/follow-up zoals hierboven aanbevolen/in overweging gegeven volgens de ACR TI-RADS criteria van de klinisch manifeste nodus in de multinodulaire schildklier
- Verricht FNA/follow-up zoals hierboven aanbevolen/in overweging gegeven volgens ACR TI-RADS criteria indien de klinisch manifeste nodus niet aangewezen kan worden of twijfelachtig is en er sprake is van klachten.

Flowchart

Bovenstaande aanbevelingen kunnen gedeeltelijk worden samengevat in de volgende flowchart, zie bij Flowchart - diagnostiek. *Autonome toxische noduli vallen hier niet onder.*

Literatuur

- Ahmadi S, Oyekunle T, Jiang X', Scheri R, Perkins J, Stang M, Roman S, Sosa JA. A DIRECT COMPARISON OF THE ATA AND TI-RADS ULTRASOUND SCORING SYSTEMS. *Endocr Pract.* 2019 May;25(5):413-422. doi: 10.4158/EP-2018-0369. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30720343.
- Barbosa TLM, Junior COM, Graf H, Cavalvanti T, Trippia MA, da Silveira Uguino RT, de Oliveira GL, Granella VH, de Carvalho GA. ACR TI-RADS and ATA US scores are helpful for the management of thyroid nodules with indeterminate cytology. *BMC Endocr Disord.* 2019 Oct 29;19(1):112. doi: 10.1186/s12902-019-0429-5. PMID: 31664992; PMCID: PMC6819341.
- Castellana M, Castellana C, Treglia G, Giorgino F, Giovanella L, Russ G, Trimboli P. Performance of Five Ultrasound Risk Stratification Systems in Selecting Thyroid Nodules for FNA. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 May 1;105(5):dgz170. doi: 10.1210/clinem/dgz170. PMID: 31690937.
- Chooi JE, Ravindiran A, Balasubramanian SP. The influence of incidental detection of thyroid nodule on thyroid cancer risk and prognosis-A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Feb;96(2):246-254. doi: 10.1111/cen.14575. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34378225.
- Chung SR, Baek JH, Rho YH, Choi YJ, Sung TY, Song DE, Kim TY, Lee JH. Sonographic Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Thyroid Cancer and Comparison of European and Korean Guidelines for Stratifying the Risk of Malignant Lymph Node. *Korean J Radiol.* 2022 Nov;23(11):1102-1111. doi: 10.3348/kjr.2022.0358. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36126955; PMCID: PMC9614289.

- Felder GJ, Naeem M, Shady W, Shetty AS, Fraum TJ, Itani M. Risk Stratification of 18F-Fluorodeoxyglucose-Avid Thyroid Nodules Based on ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System. *J Am Coll Radiol*. 2021 Mar;18(3 Pt A):388-394. doi: 10.1016/j.jacr.2020.08.021. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33137296.
- Gacayan RJ, Kasala R, Puno-Ramos P, Mojica DJ, Castro K. Comparison of the Diagnostic Performance of Ultrasound-Based Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) Classification with American Thyroid Association (ATA) Guidelines in the Prediction of Thyroid Malignancy in a Single Tertiary Center in Manila, Philippines. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2021;36(1):69-75. doi: 10.15605/jafes.036.01.14. Epub 2021 May 27. PMID: 34177091; PMCID: PMC8214349.
- Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, Cronan JJ, Desser TS, Frates MC, Hamper UM, Middleton WD, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT, Teefey SA. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015 Dec;12(12 Pt A):1272-9. doi: 10.1016/j.jacr.2015.07.011. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26419308.
- de Leijer JF, Metman MJH, van der Hoorn A, Brouwers AH, Kruijff S, van Hemel BM, Links TP, Westerlaan HE. Focal Thyroid Incidentalomas on 18F-FDG PET/CT: A Systematic Review and Meta-Analysis on Prevalence, Risk of Malignancy and Inconclusive Fine Needle Aspiration. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 20;12:723394. doi: 10.3389/fendo.2021.723394. PMID: 34744999; PMCID: PMC8564374.
- McClellan S, Omakobia E, England RJA. Comparing ultrasound assessment of thyroid nodules using BTA U classification and ACR TIRADS measured against histopathological diagnosis. *Clin Otolaryngol*. 2021 Nov;46(6):1286-1289. doi: 10.1111/coa.13831. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34181817.
- Araruna Bezerra de Melo R, Menis F, Calsavara VF, Stefanini FS, Novaes T, Saieg M. The impact of the use of the ACR-TIRADS as a screening tool for thyroid nodules in a cancer center. *Diagn Cytopathol*. 2022 Jan;50(1):18-23. doi: 10.1002/dc.24904. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34797612.
- Middleton WD, Teefey SA, Tessler FN, Hoang JK, Reading CC, Langer JE, Beland MD, Szabunio MM, Desser TS. Analysis of Malignant Thyroid Nodules That Do Not Meet ACR TI-RADS Criteria for Fine-Needle Aspiration. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Feb;216(2):471-478. doi: 10.2214/AJR.20.23123. Epub 2020 Dec 16. PMID: 32603228.
- Nguyen XV, Roy Choudhury K, Tessler FN, Hoang JK. Effect of Tumor Size on Risk of Metastatic Disease and Survival for Thyroid Cancer: Implications for Biopsy Guidelines. *Thyroid*. 2018 Mar;28(3):295-300. doi: 10.1089/thy.2017.0526. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29373949.
- Orhan Soylemez UP, Gunduz N. Diagnostic Accuracy of Five Different Classification Systems for Thyroid Nodules: A Prospective, Comparative Study. *J Ultrasound Med*. 2022 May;41(5):1125-1136. doi: 10.1002/jum.15802. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34370333.
- Pandya A, Caoili EM, Jawad-Makki F, Wasnik AP, Shankar PR, Bude R, Haymart MR, Davenport MS. Retrospective Cohort Study of 1947 Thyroid Nodules: A Comparison of the 2017 American College of Radiology TI-RADS and the 2015 American Thyroid Association Classifications. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Apr;214(4):900-906. doi: 10.2214/AJR.19.21904. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32069084.
- Paker M, Goldman T, Masalha M, Shlizerman L, Mazzawi S, Ashkenazi D, Ghanayim R. A Comparison of Two Widely Used Risk Stratification Systems for Thyroid Nodule Sonographic Evaluation. *Isr Med Assoc J*. 2021 Nov;23(11):714-719. PMID: 34811987.
- Pattison DA, Bozin M, Gorelik A, Hofman MS, Hicks RJ, Skandarajah A. 18F-FDG-Avid Thyroid Incidentalomas: The Importance of Contextual Interpretation. *J Nucl Med*. 2018 May;59(5):749-755. doi: 10.2967/jnumed.117.198085. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29025986.

- Piek MW, de Boer JP, Vriens MR, van Leeuwen RS, Stokkel M, Hartemink KJ, van Duijnhoven F, Kessels R, van der Ploeg IMC. Retrospective Analyses of 18FDG-PET/CT Thyroid Incidentaloma in Adults: Incidence, Treatment, and Outcome in a Tertiary Cancer Referral Center. *Thyroid*. 2021 Nov;31(11):1715-1722. doi: 10.1089/thy.2021.0226. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34340567.
- Schreinemakers JM, Vriens MR, Munoz-Perez N, Guerrero MA, Suh I, Rinkes IH, Gosnell J, Shen WT, Clark OH, Duh QY. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan-positive recurrent papillary thyroid cancer and the prognosis and implications for surgical management. *World J Surg Oncol*. 2012 Sep 17;10:192. doi: 10.1186/1477-7819-10-192. PMID: 22985118; PMCID: PMC3539949.
- Seminati D, Capitoli G, Leni D, Fior D, Vacirca F, Di Bella C, Galimberti S, L'Imperio V, Pagni F. Use of Diagnostic Criteria from ACR and EU-TIRADS Systems to Improve the Performance of Cytology in Thyroid Nodule Triage. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 29;13(21):5439. doi: 10.3390/cancers13215439. PMID: 34771602; PMCID: PMC8582424.
- Sparano C, Verdiani V, Pupilli C, Perigli G, Badii B, Vezzosi V, Mannucci E, Maggi M, Petrone L. Choosing the best algorithm among five thyroid nodule ultrasound scores: from performance to cytology sparing-a single-center retrospective study in a large cohort. *Eur Radiol*. 2021 Aug;31(8):5689-5698. doi: 10.1007/s00330-021-07703-5. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33599836; PMCID: PMC8270877.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, Cronan JJ, Beland MD, Desser TS, Frates MC, Hammers LW, Hamper UM, Langer JE, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5):587-595. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046. Epub 2017 Apr 2. PMID: 28372962.
- Watkins L, O'Neill G, Young D, McArthur C. Comparison of British Thyroid Association, American College of Radiology TIRADS and Artificial Intelligence TIRADS with histological correlation: diagnostic performance for predicting thyroid malignancy and unnecessary fine needle aspiration rate. *Br J Radiol*. 2021 Jul 1;94(1123):20201444. doi: 10.1259/bjr.20201444. Epub 2021 Jun 9. PMID: 33989038; PMCID: PMC8248201.

Bijlagen bij hoofdstuk

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Castellana, 2020	<p>SR and meta-analysis of retrospective cohort study</p> <p><i>Literature search up to March 2019</i></p> <p>A: Negro, 2017 B: Yoon, 2017 C: Ha, 2018 D: Ha, 2018 E: Middleton, 2018 F: Persichetti, 2018 G: Xu, 2018 H: Grani, 2019 I: Mohammadi, 2019 J: Ruan, 2019 K: Trimboli, 2019 L: Wu, 2019</p> <p><u>Study design:</u> retrospective cohort studies</p>	<p>Inclusion criteria SR: studies reporting the diagnostic performance of at least 1 of the US RSSs in thyroid nodules were included if meeting both of the following criteria: (i) the diagnosis of benign nodules was based either on histology or core-needle biopsy (CNB) or cytology, and (ii) the diagnosis of malignant nodules was not based on cytology only</p> <p>Exclusion criteria SR:</p>	<p>Describe intervention:</p> <p>A: AACE B: ATA C: ACR-TIRADs, ATRA, K-TIRADs D: AACE, ACR-TIRADs, ATRA, K-TIRADs E: ACR-TIRADs, ATRA, K-TIRADs F: AACE, ATA G: all TIRADs H: all test I: ATA J: ACR-TIRADs, ATA K: EU-TIRADs L: ACR-TIRADs</p>	<p>Describe control: histology, cytology (FNA) all studies</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u> N.a.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> n.a. retrospective.</p> <p>If data was missing, authors were contacted via email.</p>	<p><u>Outcome measure-1</u> Defined as ACR-TIRADs</p> <p>Effect measure: sensitivity [95% CI]:</p> <p>Grani, 2019= 0.83 (0.67-0.94) ha, 2018= 0.82 (0.76-0.86) ha, 2018=0.75 (0.70-0.79) middelton, 2018= 0.68 (0.63-0.73) ruan, 2019=0.53 (0.48-0.58) wu, 2019= 0.91 (0.88-0.94) xu, 2018= 0.49 (0.46-0.52)</p> <p>Effect measure: specificity [95% CI]:</p> <p>Grani, 2019= 0.56 (0.52-0.61) ha, 2018= 0.69 (0.65-0.72) ha, 2018= 0.67 (0.65-0.70) middelton, 2018= 0.63 (0.51-0.55) ruan, 2019= 0.77 (0.73-0.80) wu, 2019= 0.49 (0.43-0.55) xu, 2018= 0.71 (0.68-0.73)</p>	<p><u>Facultative:</u></p> <p>Brief description of author's conclusion</p> <p>Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially relevant to the research question</p> <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading</p> <p>Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question</p> <p>Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus</p>

	<p><u>Setting and Country:</u> Hospital, worldwide</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> None.</p>	<p>Studies focusing on pediatric patients or specific subgroups of thyroid nodules (ie, indeterminate), as well as studies using cytology as the only reference standard for both malignant and benign nodules</p> <p><i>12 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> included studies had sample sizes ranges from 424 to 4696 thyroid nodules. 4378 malignant and 14 372 benign nodules were included in the present review.</p> <p>Prevalence ranges from 4% to 54%</p> <p><u>N, mean age</u> n.a.</p>					<p>unexplained (subgroupanalysis)</p>
--	---	---	--	--	--	--	---------------------------------------

		<u>Sex:</u> n.a. Groups comparable at baseline? No, stratified analyses are performed					
--	--	--	--	--	--	--	--

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Castellana, 2020	Yes, The systematic review was registered on PROSPERO (registration number CRD42019131771) and performed in accordance with the Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies (PRISMA-DTA)	Yes, PubMed, CENTRAL, Scopus, and Web of Science were searched.	Yes, this is described in figure 1.	Yes, this is described in table 1.	Yes, stratified analyses were performed per diagnostic test.	Yes, the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) tool	Yes, stratified analyses were performed	No, Publication bias was not evaluated, because of uncertainty about the determinants for diagnostic accuracy studies and the inadequacy of tests for detecting funnel plot asymmetry	Yes, there are no conflicts of interest.

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Gacayan, 2021	Type of study ² : cross-sectional criterion-referenced study Setting and country: Hospital, Philippines	Inclusion criteria: Filipino patients with thyroid nodules aging 18 to 80 years old who underwent ultrasound	Describe index test: ACR- TIRADs Cut-off point(s): Appendix A	Describe reference test ⁴ : Histology Cut-off point(s): Papillary	Time between the index test en reference test: n.a. For how many participants were no complete outcome data available? n.a. retrospective	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available) ⁴ : TIRADs ACR	No information about histology/pathology of all patients > overestimation Relative small sample size.

² In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

⁴ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Funding and conflicts of interest: None.	<p>guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules at the Thyroid Clinic of The Medical City from July 2019 to December 2019.</p> <p>Exclusion criteria: the cytology report of the FNAB is inadequate or non-diagnostic.</p> <p>N=121 (197 nodules)</p> <p>Prevalence: 81%</p> <p>Median age ± range: 53 (21-77)</p> <p>Sex: 15% M / 85% F</p> <p>Other important characteristics: -</p>	<p>Comparator test³: fine needle aspiration biopsy (FNAB)</p> <p>Cut-off point(s): Bethesda Classification</p>	<p>thyroid carcinoma</p> <p>Multinodular colloid goiter</p> <p>Follicular thyroid carcinoma</p>	<p>Reasons for incomplete outcome data described? n.a. retrospective</p>	<p>Sensitivity: 100% (80.5 to 100)</p> <p>Specificity: 52.2% (44.7 to 59.7)</p> <p>PPV: 16.5% (14.5 to 18.7)</p> <p>NPV: 100%</p>	
Paker, 2021	<p>Type of study: Retrospective cohort study</p> <p>Setting and country: Hospital,</p>	<p>Inclusion criteria: medical records of patients who had undergone partial (lobectomy)</p>	<p>Describe index test: TIRADS</p> <p>Cut-off point(s):</p>	<p>Describe reference test: Histology after surgery.</p> <p>Cut-off point(s):</p>	<p>Time between the index test en reference test: N.a.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available?</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p>	<p>No information about histology/pathology of all patients > overestimation</p> <p>Relative small sample size.</p>

³ Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>Israel</p> <p>Funding and conflicts of interest: Not mentioned</p>	<p>or subtotal or total thyroidectomy between January and March 2019. Notably, 2012 was the first year that physicians in the department began practicing FNA guided by ultrasound of thyroid nodules.</p> <p>Exclusion criteria: thyroidectomies performed due to non-thyroid disease and non-differentiated thyroid lesions (lymphoma, anaplastic, amyloidosis).</p> <p>N=305 (338 nodules) *final cohort N=216 (238 nodules) Prevalence: 48.3%</p> <p>Mean age \pm SD: 50.0 \pm 12.4</p> <p>Sex: 80 % F</p> <p>Other important characteristics: -</p>	<p>See article.</p> <p>Comparator test: FNAB</p> <p>Cut-off point(s): See article</p>	n.a.	<p>N.a. retrospective</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? 89 patients were excluded from the analysis for the following reasons: no preoperative ultrasound was performed at our center (n=42); no nodules were observed (Grave's disease, enlarged thyroid lobe, completion thyroidectomy) (n=19); there were more than four nodules (Hashimoto thyroiditis, multinodular goiter) (n=18); thyroidectomy was performed due to non-thyroid disease (such as parathyroidectomy) (n=7); non-differentiated thyroid lesions presented (lymphoma, anaplastic, amyloidosis) (n=3).</p>	<p>TIRADs ACR</p> <p>Sensitivity: 0.843</p> <p>Specificity 0.536</p> <p>PPV: 0.629</p> <p>NPV: 0.785</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Seminati, 2021	<p>Type of study: Prospective cohort study</p> <p>Setting and country: Hospital, Italy</p> <p>Funding and conflicts of interest: This work was funded by the grant Ricerca Finalizzata 2019-GR-2019-12368592.</p>	<p>Inclusion criteria: patients who underwent 493 USguided FNA from January to June 2019 at the interventional radiology clinic, ASST Monza, Italy, during an Italian Association for Research on Cancer (AIRC)-granted project for the diagnosis of thyroid carcinoma [8]. All nodules were subjected to FNA, regardless of their ACR/EU-TIRADS scores, after an endocrinological clinical indication</p> <p>Exclusion criteria: n.a.</p> <p>N= 448 (480 nodules)</p> <p>Prevalence: 87.1%</p> <p>Mean age ± SD: Not mentioned</p> <p>Sex: % M / % F Not mentioned</p> <p>Other important characteristics: -</p>	<p>Describe index test: TIRADS</p> <p>Cut-off point(s): See article.</p> <p>Comparator test: FNAB</p> <p>Cut-off point(s): See article</p>	<p>Describe reference test: Histology after surgery.</p> <p>Cut-off point(s): n.a.</p>	<p>Time between the index test en reference test: n.a.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%) n.a.</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Na.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>TIRADs ACR Sensitivity: 67.6% (49.5 to 82.6) Specificity: 57.2% (52.0 to 62.3) PPV: 12.8% (8.3 to 18.6) NPV: 95.0% (91.3 to 97.5)</p>	<p>Histology was available in 49 resected nodules.</p> <p>The ROM was estimated according to histological evaluation or US follow-up examination.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
McClean, 2021	<p>Type of study: Retrospectively</p> <p>Setting and country: Hospital, UK</p> <p>Funding and conflicts of interest: none.</p>	<p>Inclusion criteria: patients were selected for surgery based on clinical assessment and FNA result. From 2014, patients were selected for surgery according to BTA guidelines.</p> <p>Exclusion criteria: Patients who underwent FNA and surgery without US assessment were not included in the study. US assessments performed outside of our institution and where the reports were not available were excluded from the study.</p> <p>N= 296 (308 nodules)</p> <p>Prevalence: 43.8%</p> <p>Mean age: 49</p> <p>Sex: 77.3% M</p> <p>Other important characteristics: -</p>	<p>Describe index test: ACR TIRADs</p> <p>Cut-off point(s): See article</p> <p>Comparator test: FNA</p> <p>Cut-off point(s): See article</p>	<p>Describe reference test: Histology</p> <p>Cut-off point(s): N.a.</p>	<p>Time between the index test en reference test: n.a.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%)</p> <p>N.a. retrospective</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? N.a. retrospective</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>ACR TIRADs Sensi: 73.3% (65 to 80.6) Speci: 64.2% (56.5 to 71.3) Ppv: 61.5% (53.5 to 69) Npv: 75.5% (67.7 to 82.2)</p>	Data collection was performed by one author, who was blinded to the final histology of the nodule.
Sparano, 2021	Type of study:	Inclusion criteria:	Describe index test:	Describe reference test:	Time between the index test en reference test:	Outcome measures and	Retrospective design.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>Retrospective cohort</p> <p>Setting and country: tertiary Endocrinology outpatient clinics, Italy</p> <p>Funding and conflicts of interest: none.</p>	<p>all consecutive adult subjects (i.e., age > 18 years) for whom fine-needle aspiration (FNA) was indicated, and who provided a written informed consent.</p> <p>Exclusion criteria: Non-diagnostic cytology and nodules with clinical or incomplete US assessments were not included in this study. In addition, nodules with a size lower than 10 mm were also excluded from the analysis, considering that most of the available scores do not routinely recommend FNA for sub-centimeter thyroid nodules</p> <p>N= 6401 (6474 nodules)</p> <p>Prevalence: 5%</p> <p>Mean age ± SD: not mentioned</p> <p>Sex: 78% F</p> <p>Other important characteristics:</p>	<p>TIRADs ACR</p> <p>Cut-off point(s): See supplementary files.</p> <p>Comparator test: FNAB</p> <p>Cut-off point(s): See supplementary files</p>	<p>Histology</p> <p>Cut-off point(s): N.a.</p>	<p>n.a.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%) n.a.</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Na.</p>	<p>effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>TIRADs ACR Sensitivity: 72.7% Specificity: 31.7% PPV: 8.9% (7.9 to 9.9) NPV: 93.0% (91.7 to 94.3)</p> <p>* spared FNA 1324 (20.6%)</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Watkins, 2021	<p>Type of study: Retrospective cohort study.</p> <p>Setting and country: Hospital, UK</p> <p>Funding and conflicts of interest: Not mentioned.</p>	<p>Inclusion criteria: patients in a large health board who had undergone pre-operative thyroid ultrasound with eutopic thyroid histology results available between January 1, 2017 and December 31, 2017,</p> <p>Exclusion criteria: due to ultrasound demonstrating diffuse thyroid disease such as thyroiditis or diffuse multinodular goitre rather than a discrete nodule (14) or if it was not considered possible to reliably correlate imaging and histopathology, due to, e.g. suboptimal image quality (11).</p> <p>N= 212 (215 nodules)</p> <p>Prevalence:35.3%</p> <p>Mean age ± SD: 58.5 (29)</p> <p>Sex: 76% F</p>	<p>Describe index test: ACR tirads</p> <p>Cut-off point(s): See article</p> <p>Comparator test: FNA</p> <p>Cut-off point(s): See article.</p>	<p>Describe reference test: Histology</p> <p>Cut-off point(s): n.a.</p>	<p>Time between the index test en reference test: n.a.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%)</p> <p>n.a. retrospective</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? N.a. retrospective</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>ACR TIRADs Seni: 95.24% (86.71 to 99.01) Spec 40.57 (31.13 to 50.54) PPV 48.78 (44.63 to 52.94) NPV 93.48 (82.27 to 97.79)</p>	<p>Histology was available in resected nodules.</p> <p>Relative small sample size.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Other important characteristics: -					
Pandya, 2019	Type of study: Retrospective cohort study Setting and country: Hospital, USA Funding and conflicts of interest: none.	Inclusion criteria: All subjects undergoing first-time FNA of a thyroid nodule in the radiology department at our institution between October 2009 and February 2016 were identified via the electronic medical record system and Department of Radiology records. From this group, 28 patients had undergone repeat procedural visits for FNA of a thyroid nodule, and thus only the most recent procedure was included Exclusion criteria: For patients who underwent FNA of several nodules in one procedural visit, only the first nodule sampled was included in the data. There were no other exclusion criteria.	Describe index test: ACR tirads Cut-off point(s): See article Comparator test: FNA Cut-off point(s): See article.	Describe reference test: Histology Cut-off point(s): n.a.	Time between the index test en reference test: n.a. For how many participants were no complete outcome data available? N (%) n.a. retrospective cohort study Reasons for incomplete outcome data described?	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): ACR TIRADs Seni: 75% spec 41.6% PPV 11.1 % NPV: 94.5%	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>N= 1947 nodules</p> <p>Prevalence: 6.2%</p> <p>Mean age \pm SD: 56 (15)</p> <p>Sex: 76 % F</p> <p>Other important characteristics: -</p>					
Ahmadi, 2018	<p>Type of study: Retrospective cohort study</p> <p>Setting and country: Hospital, USA</p> <p>Funding and conflicts of interest: Not mentioned.</p>	<p>Inclusion criteria: thyroid ultrasound imaging from 213 adult patients (323 nodules) with thyroid nodules >5 mm who underwent thyroid surgery at a tertiary care hospital</p> <p>Exclusion criteria: more than four nodules, no discrete thyroid nodule, pre-op ultrasound imaging not available, and poor quality ultrasound imaging.</p> <p>N= 213 (323 noduli)</p> <p>Prevalence: 27.2%</p> <p>Median; 55 years.</p> <p>Sex: 76 % F</p>	<p>Describe index test: ACR tirads</p> <p>Cut-off point(s): See article</p> <p>Comparator test: FNA</p> <p>Cut-off point(s): See article.</p>	<p>Describe reference test: Histology</p> <p>Cut-off point(s): n.a.</p>	<p>Time between the index test en reference test: n.a.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%) n.a. retrospective cohort study</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>ACR TIRADs Seni: 78.4% (69.8-87.0) spec 73.2% (67.5-78.9) PPV 53.3% (43.7-60.8) NPV: 90.1% (85.8 - 94.3)</p>	<p>All ultrasound features were evaluated retrospectively at a single institution, where the incidence of malignancy was relatively high.</p> <p>final histopathology to confirm malignancy.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Other important characteristics: -					
De Melo, 2022	Type of study: Retrospective cohort study Setting and country: Cancer Center, Brazil Funding and conflicts of interest: none	Inclusion criteria: Patients who have undergone FNAB in centre. Exclusion criteria: US images were not available or did not allow a proper retrospective classification. N= 803 (1112 noduli) Prevalence: ? → in sub population 65.8% Mean age ± SD: 52 years Sex: 80 % F Other important characteristics: -	Describe index test: ACR tirads Cut-off point(s): See article Comparator test: FNA Cut-off point(s): See article.	Describe reference test: Histology Cut-off point(s): n.a.	Time between the index test en reference test: Yes For how many participants were no complete outcome data available? N (%) n.a. retrospective study Reasons for incomplete outcome data described?	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Sensi: 40% (33 to 47) Speci:77% (67 to 87) PPV: 82% (74 to 90) NPV:32% (44 to 56)	Diagnostic values based on patients who underwent surgery; n = 117 (237 noduli) Araruna Bezerra de Melo R, Menis F, Calsavara VF, Stefanini FS, Novaes T, Saieg M. The impact of the use of the ACR-TIRADS as a screening tool for thyroid nodules in a cancer center. Diagn Cytopathol. 2022 Jan;50(1):18-23. doi: 10.1002/dc.24904. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34797612.
Soylemez, 2021	Type of study: Prospective study Setting and country: Hospital, Turkey Funding and conflicts of interest:	Inclusion criteria: US was performed on all patients referred to our Interventional Radiology Department for thyroid biopsy. The Vision Preirus system (Hitachi	Describe index test: ACR tirads Cut-off point(s): See article	Describe reference test: Histology (of 68 patients who underwent surgery)	Time between the index test en reference test: yes For how many participants were no complete outcome data available? N 71 noduli (7%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): All sensi	Histology was available in 68 resected nodules.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	None.	<p>Medical Corp.) and Aplio 500 device (Toshiba Medical Systems, Co., Ltd.) were used for all biopsy and US procedures.</p> <p>Exclusion criteria: Patients aged <18 years were not included in the study. Nodules with non-diagnostic (Bethesda 1) cytology results were also excluded.</p> <p>N= 1010 nodules</p> <p>Prevalence:7.8% (Based on 939 noduli)</p> <p>Mean age ± SD: 52 (13)</p> <p>Sex: 82 % F</p> <p>Other important characteristics: -</p>	<p>Comparator test: FNA</p> <p>Cut-off point(s): See article.</p>	Cut-off point(s): n.a.	Reasons for incomplete outcome data described? Not described	<p>0,945 0,865- 0,984 speci 0,457 0,423- 0,491</p> <p>Malignancy Sensi 0,947 0,822- 0,994 speci 0,8 0,614- 0,923</p> <p>1-3 cm noduli sensi 0,913 0,792- 0,975 speci 0,457 0,423- 0,491</p>	
Barbosa, 2019	<p>Type of study: Retrospective cohort study</p> <p>Setting and country: Hospital, Brazil</p>	Inclusion criteria: (a) indeterminate cytology; (b) a thyroid US image and (c) surgical resection with a histopathological	<p>Describe index test: ACR tirads</p> <p>Cut-off point(s): See article</p>	Describe reference test: Histology (of 68 patients who underwent surgery)	<p>Time between the index test en reference test: n.a. retrospective</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>TIRADS</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Funding and conflicts of interest: None.	<p>result matching with the nodule's location and size analyzed on US-FNAC.</p> <p>Exclusion criteria: lack or absence of information on the US, FNAC or histology.</p> <p>N=139 (140 noduli)</p> <p>Prevalence: 47%</p> <p>Mean age \pm SD: 49 \pm 13</p> <p>Sex: 85 % F</p> <p>Other important characteristics: -</p>	<p>Comparator test: FNA</p> <p>Cut-off point(s): See article.</p>	Cut-off point(s): n.a.	<p>n.a. retrospective</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p>	<p>Sensi: 69.7%(57 to 80)</p> <p>Speci: 81.1% (70 to89)</p> <p>PPV: 76.7%(67 to 84)</p> <p>NPV: 75% (67 to 81)</p>	

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Research question:

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Gacayan, 2021	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, all patients who were undergoing ultrasound guided FNA were asked to participate in the study with a signed informed consent.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes, cross-sectional criterion</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, if the cytology report of the FNAB is inadequate or non-diagnostic.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes, first TIRADs</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes, appendix A</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes, histology/ FNAB</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No, not all patients received histology</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No, all patients with suspected DTC.</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No, index test was performed at first.</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Unclear, not all patients received this test.</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	
Paker, 2021	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, from database.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes, retrospective cohort study.</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, thyroidectomies performed due to non-thyroid disease and non-differentiated thyroid lesions (lymphoma, anaplastic, amyloidosis).</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes, blind to FNA</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear, not in detail.</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes, histology/ FNAB</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> unclear</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No, not all patients received histology</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No, all patients with suspected DTC.</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u></p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
				<p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	Unclear, not all patients received this test.
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	
Seminati, 2021	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, patients who underwent 493 USguided FNA from January to June 2019 at the interventional radiology clinic, ASST Monza, Italy, during an Italian Association for Research on Cancer (AIRC)-granted project for the diagnosis of thyroid carcinoma</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes, data prospectively collected.</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear, exclusion criteria not mentioned.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear, not in detail</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes, histology/ FNAB</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes,</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No, not all patients received histology</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes,</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Yes</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Sparano, 2021	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, all consecutive adult subjects (i.e., age > 18 years) for whom fine-needle aspiration (FNA) was indicated, and who provided a written informed consent.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, Non-diagnostic cytology and nodules with clinical or incomplete US assessments were not included in this study. In addition, nodules with a size lower than 10 mm were also excluded from the analysis, considering that most of the available scores do not routinely recommend FNA for sub-centimeter thyroid nodules.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes, blinded</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes, see article</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes, histology/ FNAB</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No, not all patients received histology</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Yes</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
McClellan, 2021	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, patients were selected for surgery based on clinical assessment and FNA result.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes, retrospective cohort.</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, Patients who underwent FNA and surgery without US assessment were not included in the study. US assessments performed outside of our institution and where the reports were not available were excluded from the study.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes, blinded</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes, see article</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes, histology</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes, blinded</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Watkins, 2021	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, patients in a large health board who had undergone pre-operative thyroid ultrasound with eutopic thyroid histology results</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u></p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes, see article</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes, histology</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No,</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> no</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the</u></p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	Yes, patients were excluded due to ultrasound demonstrating diffuse thyroid disease such as thyroiditis or diffuse multinodular goitre rather than a discrete nodule (14) or if it was not considered possible to reliably correlate imaging and histopathology, due to, e.g. suboptimal image quality (11)			<u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW	
Ahmadi, 2019	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, retrospectively from database. <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> No, reference outcome was known <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> No, first reference, later index <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: High</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: High</p>	
Pandya, 219	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, retrospectively from database.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes, reviewers were blinded</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes, reviewers were blinded</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Unclear.</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Unclear</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
De Melo, 2022	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear, only diagnostic values of a selection</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u></p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u></p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> No, only selection</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u></p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>	Yes	Yes	<p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p>No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	
Soylemez, 2021	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> No</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Unclear</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes/No/Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes/No/Unclear</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes/No/Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes/No/Unclear</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Yes/No/Unclear</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR</p>	

Judgments on risk of bias are dependent on the research question: some items are more likely to introduce bias than others, and may be given more weight in the final conclusion on the overall risk of bias per domain:

Patient selection:

- Consecutive or random sample has a low risk to introduce bias.
- A case control design is very likely to overestimate accuracy and thus introduce bias.
- Inappropriate exclusion is likely to introduce bias.

Index test:

- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.
- Selecting the test threshold to optimise sensitivity and/or specificity may lead to overoptimistic estimates of test performance and introduce bias.

Reference standard:

- When the reference standard is not 100% sensitive and 100% specific, disagreements between the index test and reference standard may be incorrect, which increases the risk of bias.
- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.

Flow and timing:

- If there is a delay or if treatment is started between index test and reference standard, misclassification may occur due to recovery or deterioration of the condition, which increases the risk of bias.
- If the results of the index test influence the decision on whether to perform the reference standard or which reference standard is used, estimated diagnostic accuracy may be biased.
- All patients who were recruited into the study should be included in the analysis, if not, the risk of bias is increased.

Judgement on applicability:

Patient selection: there may be concerns regarding applicability if patients included in the study differ from those targeted by the review question, in terms of severity of the target condition, demographic features, presence of differential diagnosis or co-morbidity, setting of the study and previous testing protocols.

Index test: if index tests methods differ from those specified in the review question there may be concerns regarding applicability.

Reference standard: the reference standard may be free of bias but the target condition that it defines may differ from the target condition specified in the review question.

Exclusietabel

Referentie	Reden voor exclusie
Jabar ASS, Koteswara P, Andrade J. Diagnostic reliability of the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) in routine practice. Pol J Radiol. 2019 Jun 10;84:e274-e280. doi: 10.5114/pjr.2019.86823. PMID: 31482001; PMCID: PMC6717936.	No histology
Basha MAA, Alnaggar AA, Refaat R, El-Maghraby AM, Refaat MM, Abd Elhamed ME, Abdalla AAEM, Aly SA, Hanafy AS, Mohamed AEM, Afifi AHM, Harb O. The validity and reproducibility of the thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) in categorization of thyroid nodules: Multicentre prospective study. Eur J Radiol. 2019 Aug;117:184-192. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.06.015. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31307646.	No histology
Jabar ASS, Koteswara P, Andrade J. Diagnostic reliability of the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) in routine practice. Pol J Radiol. 2019 Jun 10;84:e274-e280. doi: 10.5114/pjr.2019.86823. PMID: 31482001; PMCID: PMC6717936.	Not according to PICO
Thai JN, Peti S, Hayim M, Sharma R, Koshy J, Demissie S, Sarkany D, Raden M, Scheiner J, Lin C. Substantial interreader agreement for biopsy with reduction in biopsy rate: A multireader diagnostic performance study of ACR TI-RADS. Clin Imaging. 2022 Apr;84:93-97. doi: 10.1016/j.clinimag.2022.02.002. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35158125.	Not according to PICO
Grani G, Brenta G, Trimboli P, Falcone R, Ramundo V, Maranghi M, Lucia P, Filetti S, Durante C. Sonographic Risk Stratification Systems for Thyroid Nodules as Rule-Out Tests in Older Adults. Cancers (Basel). 2020 Aug 30;12(9):2458. doi: 10.3390/cancers12092458. PMID: 32872622; PMCID: PMC7564359.	not according to PICO
Grimmichová T, Pačesová P, Srbová L, Vrbíková J, Havrdová T, Hill M. The gold standard of thyroid nodule examination? Prospective validation of the ACR TI-RADS in a secondary referral center. Physiol Res. 2020 Sep 30;69(Suppl 2):S329-S337. doi: 10.33549/physiolres.934515. PMID: 33094631; PMCID: PMC8603730.	not according to PICO
Huang BL, Ebner SA, Makkar JS, Bentley-Hibbert S, McConnell RJ, Lee JA, Hecht EM, Kuo JH. A Multidisciplinary Head-to-Head Comparison of American College of Radiology Thyroid Imaging and Reporting Data System and American Thyroid Association Ultrasound Risk Stratification Systems. Oncologist. 2020 May;25(5):398-403. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0362. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31740569; PMCID: PMC7216459.	no references standard
Koc AM, Adibelli ZH, Erkul Z, Sahin Y, Dilek I. Comparison of diagnostic accuracy of ACR-TIRADS, American Thyroid Association (ATA), and EU-TIRADS guidelines in detecting thyroid malignancy. Eur J Radiol. 2020 Dec;133:109390. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109390. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33181485.	no references standard

Chen X, Kutaiba N, Pearce S, Digby S, Van Gelderen D. Application of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) guidelines to thyroid nodules with cytopathological correlation and impact on healthcare costs. Intern Med J. 2022 Aug;52(8):1366-1373. doi: 10.1111/imj.15343. Epub 2022 Jun 1. PMID: 33942959.	histology not reference
Freire da Silva P, Corrêa de Araújo Arcoverde L, de Siqueira Barbosa Arcoverde L, Tenório Wanderley Fernandes Lima G, Paes de Medeiros Lima T, José do Amaral F, Bandeira F. Agreement Between American and European Thyroid Imaging, Reporting, and Data System (TIRADS) in the Diagnosis of 473 Thyroid Nodules From a Single Center in Brazil. Endocr Pract. 2021 Nov;27(11):1108-1113. doi: 10.1016/j.eprac.2021.06.008. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34153510.	O not inline PICO
Hoang JK, Middleton WD, Langer JE, Schmidt K, Gillis LB, Nair SS, Watts JA, Snyder RW 3rd, Khot R, Rawal U, Tessler FN. Comparison of Thyroid Risk Categorization Systems and Fine-Needle Aspiration Recommendations in a Multi-Institutional Thyroid Ultrasound Registry. J Am Coll Radiol. 2021 Dec;18(12):1605-1613. doi: 10.1016/j.jacr.2021.07.019. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34419476.	Histology not reference
Huh S, Yoon JH, Lee HS, Moon HJ, Park VY, Kwak JY. Comparison of diagnostic performance of the ACR and Kwak TIRADS applying the ACR TIRADS' size thresholds for FNA. Eur Radiol. 2021 Jul;31(7):5243-5250. doi: 10.1007/s00330-020-07591-1. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33449191.	Not according to PICO
Merhav G, Zolotov S, Mahagneh A, Malchin L, Mekel M, Beck-Razi N. Validation of TIRADS ACR Risk Assessment of Thyroid Nodules in Comparison to the ATA Guidelines. J Clin Imaging Sci. 2021 Jul 10;11:37. doi: 10.25259/JCIS_99_2021. PMID: 34345527; PMCID: PMC8326070.	histology not reference
Liu J, Guo Y, Xiao J, Chen L, Liang Z. Comparison of the Efficacy and Safety of the American Thyroid Association Guidelines and American College of Radiology TI-RADS. Endocr Pract. 2021 Jul;27(7):661-667. doi: 10.1016/j.eprac.2020.11.013. Epub 2020 Dec 15. PMID: 34250908.	histology not reference

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen		Results
Embase	No.	Query	
	#1	'thyroid cancer'/exp OR 'thyroid nodule'/exp OR ((thyroid* NEAR/3 (nodule* OR cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR metasta*))):ti,ab,kw)	105010
	#2	'thyroid imaging reporting and data system'/exp OR (('thyroid imag*' NEAR/3 reporting):ti,ab,kw) OR 'ti rads':ti,ab,kw OR tirads:ti,ab,kw	1040
#3	#1 AND #2 AND [2015-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal	726	

	experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
#4	'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)/exp OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	693921
#5	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1922025
#6	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham- control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi- experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multitent*:ti,ab,kw OR 'multi- cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	13206659
#7	#3 AND #4 – SR's	29
#8	#3 AND #5 NOT #6 – RCT's	14
#9	#3 AND #6 NOT (#7 OR #8) – observationale studies	486
#10	#7 OR #8 OR #9	529

Medline (OVID)	<p>1 exp Thyroid Neoplasms/ or (thyroid* adj3 (nodule* or cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour* or metasta*)).ti,ab,kf. (54079)</p> <p>2 (('thyroid imag*' adj3 reporting) or (ti-rads or tirads)).ti,ab,kf. (16903)</p> <p>3 1 and 2 (988)</p> <p>4 limit 3 to yr="2015 -Current" (961)</p> <p>5 4 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (903)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (5715696)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2270553)</p> <p>8 Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))</p> <p>9 5 and 6 (27) – SRs</p> <p>10 5 and 7 not 9 (13) - RCTs</p> <p>11 (5 and 8) not (9 or 10) (338) – observationale studies</p> <p>12 9 or 10 or 11 (378)</p>

Appendix I

Table 1. Overview of diagnostic values per study

studie	TP	FP	FN	TN	sensitivity	lower	upper	specificity	lower	upper	PPV	lower	upper	NPV	lower	upper	comment
Review																	
Grani,2019	30	204	6	262	0,83	0,67	0,94	0,56	0,52	0,61	0,128	0,11	0,15	0,582	0,537	0,626	
Ha, 2018	217	200	49	436	0,82	0,76	0,86	0,69	0,65	0,72	0,52	0,488	0,552	0,899	0,873	0,92	
Ha, 2018	339	505	115	1041	0,75	0,7	0,79	0,67	0,65	0,7	0,402	0,38	0,423	0,901	0,885	0,914	
Middelton, 2018	240	1447	112	1623	0,68	0,63	0,73	0,53	0,51	0,55	0,142	0,133	0,152	0,935	0,925	0,944	
Ruan, 2019	209	142	183	467	0,53	0,48	0,58	0,77	0,73	0,8	0,595	0,554	0,636	0,719	0,695	0,741	
Wu, 2019	327	155	32	150	0,91	0,88	0,94	0,49	0,43	0,55	0,678	0,653	0,703	0,824	0,768	0,869	
Xu, 2018	494	427	511	1033	0,49	0,46	0,52	0,71	0,68	0,73	0,536	0,5111	0,562	0,669	0,634	0,684	
Additional studies																	
Gacayan, 2021	17	86	0	94	1	0,805	1	0,522	0,447	0,597	16,5	14,5	18,7	100			
Paker, 2021	97	57	18	66	0,843			0,536			0,629			0,785			
Seminati, 2021	23	157	11	210	0,676	0,495	0,826	0,572	0,52	0,623	0,128	0,083	0,186	0,95	0,913	0,975	
Sparano, 2021	223	2382	87	1105	0,727			0,317			0,089	0,079	0,099	0,93	0,917	0,943	
McClean, 2021	54	34	20	61	0,733	0,65	0,806	0,642	0,565	0,713	0,615	0,535	0,69	0,755	0,677	0,822	
Watkins, 2021	71	74	4	51	0,9524	0,8671	0,9901	0,4057	0,3113	0,5054	0,4878	0,4463	0,5294	0,9348	0,8227	0,9779	
Pandya, 2021	129	1036	43	739	0,75	0,6784	0,8128	0,4163	0,3933	0,4397	0,1107	0,1017	0,1204	0,945	0,9295	0,9573	
de Melo, 2022	52	11	78	38	0,4	0,33	0,47	0,77	0,67	0,87	0,82	0,74	0,9	0,32	0,44	0,56	only malignancy
Soylemez, 2021	148	44	9	37	0,945	0,865	0,984	0,457	0,423	0,491							
Soylemez, 2021					0,947	0,822	0,994	0,8	0,614	0,923							only malignancy
Soylemez, 2021					0,913	0,792	0,975	0,457	0,423	0,491							1–3 cm noduli
barbosa, 2019	46	14	20	60	0,697	0,5715	0,8041	0,8108	0,703	0,8925	0,7667	0,6664	0,8439	0,75	0,6718	0,8147	

TP= true positives, TN= true negatives, FP= false positives, FN= false negatives, lower= lower limit of 95% CI, upper= upper limit of 95%CI, PPV= positive predictive value, NPV = negative predictive value.

italic = calculated with review manager

Appendix II - Voorbeeld Standaardverslag ACR TI-RADS

Zie volgende link voor een automatische berekening met behulp van de TIRADS-calculator:

<https://tiradscalculator.com/>

Aantal schildkliernoduli ≥ 5 mm:

- Geen
- Rechts:
 - 0
 - 1
 - 2
 - 3 of meer
- Links
 - 0
 - 1
 - 2
 - 3 of meer
- Isthmus
 - 0
 - 1 of meer

Locatie:

- Rechts [open veld]
- Links [open veld]
- Isthmus [open veld]
- Overig [open veld]

Grootte nodus: [open veld]

Compositie

- (Vrijwel) geheel cysteus : 0 pt
- Spongiform (>50% uit kleine cysten) : 0 pt
- Cysteus en solide : 1 pt
- (Vrijwel) geheel solide : 2 pt
- Niet te beoordelen (volledig gecalcificeerd) : 2 pt

Echogeniciteit:

- Anechoegen : 0 pt
- Hyperechoegen of iso-echoegen : 1 pt
- Hypoechoegen : 2 pt
- Sterk hypoechoegen : 3 pt

Oriëntatie (transversaal bekeken):

- Horizontaal : 0 pt
- Verticaal : 3 pt

Begrenzing:

- Scherp : 0 pt
- Onscherp : 0 pt

- Gelobuleerd of irregulair : 2 pt
- Evidente extra-thyroidale extensie : 3 pt

Echogene foci (meerdere opties mogelijk):

- Geen of grote comet-tail artefacten : 0 pt
- Macrocalcificaties : 1 pt
- Perifere calcificaties : 2 pt
- Microcalcificaties : 3 pt

ACR TI-RADS

- 1 (0 pt)
- 2 (2 pt)
- 3 (3 pt)
- 4 (4-6 pt)
- 5 (≥ 7 pt)

Veranderingen in grootte nodus:

- Niet eerder afgebeeld op echo
 - Stabiel
 - Toegenomen
 - Afgenomen
- [open veld]

Veranderingen echo karakteristieken nodus:

- Nee [open veld]
- Ja [open veld]

FNAC verricht van schildkliernodus:

- Ja: [open veld]
- Nee: [open veld]

Extra opmerkingen mbt nodus:

[open veld]

Extra nodus beschrijven:

- Ja
- Nee

Indien schildklier evident vergroot:

- Intrathoracale uitbreiding: Ja/Nee [open veld]
- Afmetingen links: [open veld]
- Afmetingen rechts: [open veld]

Lymfeklieren:

- Geen suspecte lymfeklieren [open veld]
- Wel suspecte lymfeklier(en) [open veld]
 - *Specifieke aandacht voor compartimenten met chirurgische beleidsconsequenties*
 - *Centraal (level VI)*

- *Lateraal (level II-III-IV), links en rechts apart*
- *Lateraal (level V), links en rechts apart*

FNAC verricht van lymfeklieren:

- Ja [open veld]
- Nee [open veld]

Overige opmerkingen:

[open veld]

Conclusie:

ACR TI-RADS: 1 2 3 4 5

[open veld]

Advies:

[Open veld]

Module 3 Risicostratificatie

Uitgangsvragen

Hoe classificeer je patiënten voor en na initiële behandeling?

Inleiding

In de voormalige landelijke richtlijn Schildkliercarcinoom (2015) vond de risicostratificatie plaats na behandeling met operatie en radioactief jodium ablatie. Tegenwoordig is men van mening dat de initiële risicostratificatie ook van belang is om de gewenste behandeling te kiezen en overbehandeling te voorkomen.

Na chirurgie en/of radioactief jodium zijn er ook aanwijzingen dat een herstadiëring (ook als uitgestelde risicoclassificatie genoemd) binnen 1-2 jaar na de primaire behandeling, waarbij rekening wordt gehouden met het resultaat van deze primaire behandeling, behulpzaam is bij het inschatten van het risico op recidief en hierdoor ook bij een gepersonaliseerde follow-up.

Search and select

Tijdens de richtlijnherziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Derhalve is onderstaande literatuur samenvatting en bijbehorende conclusie niet aangepast. Deze literatuur is destijds niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

Onderbouwing

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

Tabel Risicostratificatie

Prognostische variabele	EORTC	AGES	AMES	U of Chicago	MACIS	OhioSU	MSKCC	AJCC	TNM*
Leeftijd	X	X			X		X	X	
Geslacht	X								
Tumor grootte		X	X	X	X	X	X	X	X
Multicentrisch						X			
Gradering		X					X		
Histologie type	X						X		
Extranodale groei	X	X	X	X	X	X	X	X	
Lymfeklier metastasen				X		X	X	X	X

Afstands metastasen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Radicaliteitresectie					X					

*Zie TNM-classificatie

Tuttle vond in een retrospectieve studie onder 471 patiënten die met gedifferentieerd schildkliercarcinoom behandeld waren middels operatie en radioactief jodiumablatie dat een uitgestelde risicostratificatie, 2 jaar na de therapie, beter voorspelde wie persisterende ziekte dan wel een recidief kreeg dan onder andere de ATA- classificatie [Tuttle 2010 (1)]. Re-stratificatie werd gedaan met gestimuleerd thyreoglobuline (Tg) en beeldvorming, vooral echografie, gemiddelde follow-up was 8 jaar. Ziektevrije overleving in de ATA laag risicogroep was 86% versus 96% in de late stratificatie laag risicogroep. Persisterende ziekte dan wel recidief was eveneens 86% in de ATA hoog risicogroep en 96% in de restratificatie groep. 82% van de patiënten die in de ATA-classificatie als hoog risico patiënt waren beschouwd en die een negatieve echo hals hadden en een rhTSH-gestimuleerd Tg < 1 ng/mL (1,5 pmol/l) waren na gemiddeld 8 jaar ziektevrij.

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

Zeven observationele studies evalueerden de prognostische accuratesse van Tg en/of echografie van de hals 6 tot 12 maanden na chirurgie en ablatie voor ziektevrije of progressievrije status van patiënten die na initiële behandeling geen verdenking hadden op lokale tumoraanwezigheid of metastasen. In slechts één van deze studies werd Tg, gemeten na onttrekking van schildklierhormoon, opgenomen in een multivariate analyse [Toubeau 2004]. Deze retrospectieve studie includeerde 212 patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Zowel een Tg na onttrekking > 10 ng/ml (15 pmol/l) (OR 16,4, 95%BI 5,7-47,4) als lymfekliermetastasen (OR 2,7, 95%BI 1,0-7,2) bleken onafhankelijke prognostische factoren voor ziekteprogressie. Na een mediane follow-up van 5,1 jaar hadden patiënten met een Tg ≤ 10 ng/ml (15 pmol/l) een significant betere ziektevrije overleving dan patiënten met een Tg > 10 ng/ml (15 pmol/l) (97% versus 55%, p<0.0001). Een Tg ≤ 10 ng/ml (15 pmol/l) voorspelde een progressievrije status met een goede sensitiviteit (92%) en positief voorspellende waarde (97%). De specificiteit was matig (75%). Brassard et al. includeerden prospectief 715 patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom [Brassard 2011 (3)]. Een Tg-on na 3 maanden met een waarde < 0,27

ng/mL (0,4 pmol/l) (84% van de populatie) had een positief voorspellende waarde (ppv) voor ziektevrige overleving van 99%, een Tg-on > 0,27 ng/ml (0,4 pmol/l) een ppv op recidief/persisterende ziekte van slechts 20% (16% vd populatie). Een gestimuleerd Tg (na onttrekking van schildklierhormoon of met rhTSH) werd gemeten 9 tot 12 maanden na de initiële behandeling. Op basis van een ROC-analyse werd een optimale afkapwaarde van 1.4 ng/ml (2,1 pmol/l) vastgesteld. De prognostische accuratesse voor ziektevrige status (na een mediane follow-up van 6,2 jaar) was hiermee behoorlijk, met een positief voorspellende waarde van 99% en een sensitiviteit van 90%. De specificiteit was matig (78%). Vergelijkbare cijfers werden gerapporteerd door Kim [Kim 2012 (4)]. Deze studie includeerde retrospectief 359 patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom waarbij meting van Tg na onttrekking van schildklierhormoon plaatsvond 6 tot 12 maanden na de initiële behandeling. De positief voorspellende waarde en sensitiviteit voor ziektevrige status (na een mediane follow-up van 66,3 maanden) bedroegen 99% en 93%, respectievelijk. De specificiteit was goed (88%). Menendez Torre et al. includeerden 194 patiënten voor meting van Tg na onttrekking van schildklierhormoon 6 tot 9 maanden na de initiële behandeling [Menendez Torre 2004 (5)]. De positief voorspellende waarde en sensitiviteit voor ziektevrige status (na een gemiddelde follow-up van 7,7 jaar) bedroegen 98% en 80%, respectievelijk. De specificiteit was hoog (94%).

Piccardo et al. includeerden retrospectief 169 patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom [Piccardo 2010 (6)]. Twaalf maanden na de initiële behandeling werd een Tg na stimulatie met rhTSH gemeten. De prognostische accuratesse voor ziektevrige status na 2 jaar was goed met een positief voorspellende waarde van 100%, een sensitiviteit van 98% en een specificiteit van 100%. Ook Giovanella rapporteerde de prognostische accuratesse van Tg na stimulatie met rhTSH 12 maanden na de initiële behandeling van 117 patiënten [Giovanella 2006 (7)]. De positief voorspellende waarde en sensitiviteit voor ziektevrige status (na een follow-up van 22 tot 69 maanden) bedroegen 98% en 87%, respectievelijk. De combinatie van een gestimuleerd Tg en een echografie van de hals had een positief voorspellende waarde van 100% en een sensitiviteit van 87%. De specificiteit was hoog (100%). De combinatie van een Tg onder TSH-suppressie en een echografie van de hals had een positief voorspellende waarde van 99%, een sensitiviteit van 91% en een specificiteit van 93%. In een tweede, prospectieve studie van Giovanella et al. werden 195 patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom geincludeerd [Giovanella 2009 (8)]. De combinatie van een Tg onder TSH-suppressie en een echografie van de hals 6 maanden na de initiële behandeling had een goede positief voorspellende waarde (98%) en sensitiviteit (98%) voor ziektevrige status (na een gemiddelde follow-up van 6,8 jaar). De specificiteit bedroeg slechts 57%.

De resultaten van deze 7 studies zijn moeilijk te vergelijken gezien de verschillende definities die men gebruikte voor recidief of persisterende ziekte, de verschillende Tg-assays met verschillende afkapwaarden en de verschillende tijdstippen waarop de prognostische factoren gemeten werden. Blinding werd zelden gerapporteerd.

Conclusies

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden:</i></p> <p>Het is aannemelijk dat een uitgestelde risicostratificatie bestaande uit een gestimuleerde Tg-bepaling en echografie van de hals 8 maanden tot 2 jaar na de initiële behandeling middels totale thyreoïdectomie en radioactief jodium</p>
-----------------	---

	<p>van patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom de recidiefkans beter inschat dan de risicostratificatie volgens de ATA-en ETA-richtlijn.</p> <p><i>Sources: Castagna, 2011 (2), Tuttle, 2010 (9)</i></p>
--	--

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden:</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat de combinatie van een Tg-bepaling onder TSH-suppressie en een echografie van de hals 6 tot 12 maanden na de initiële behandeling middels totale thyreoïdectomie en radioactief jodium van patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom die na initiële behandeling geen verdenking hebben op lokale tumoraanwezigheid of metastasen een ziektevrige status voorspelt met een hoge positief voorspellende waarde en sensitiviteit.</p> <p><i>Sources: Giovanella, 2006 (10), Giovanella, 2009 (8)</i></p>
-----------------	--

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden:</i></p> <p>Het is aannemelijk dat een Tg naTSH-stimulatie d.m.v. onttrekken of rhTSH 6 tot 12 maanden na de initiële behandeling van patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom, die na initiële behandeling middels totale thyreoïdectomie en radioactief jodium geen verdenking hebben op lokale tumoraanwezigheid of metastasen, een ziektevrige status voorspelt met een hoge positief voorspellende waarde (97-100%) en een matige tot goede sensitiviteit (80-98%).</p> <p><i>Sources: Giovanella 2006 (10), Toubeau 2004 (11), Kim 2012 (12), Menendez Torre 2004 (13), Piccardo 2010 (6), Brassard 2011 (14)</i></p>
-----------------	--

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden:</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat de combinatie van een Tg-bepaling na stimulatie met rhTSH en een echografie van de hals 12 maanden na de initiële behandeling van patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom die na initiële behandeling middels totale thyreoïdectomie en radioactief jodium geen verdenking hebben op lokale tumoraanwezigheid of metastasen, een ziektevrige status voorspelt met een hoge positief voorspellende waarde en een matige sensitiviteit.</p> <p><i>Sources: Giovanella, 2006 (10)</i></p> <p><i>Gewijzigde conclusie 2022/3 gebaseerd op consensus en update, zie overwegingen</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat bij gebruik van hypersensitieve assays (detectie grens <0,2 ng/ml (dit betreft de functionele sensitiviteit)) voor de bepaling van Tg</p>
-----------------	---

	bij patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom die na de initiële behandeling middels totale thyreoïdectomie en radioactief jodium geen verdenking hebben op lokale tumoraanwezigheid of metastasen, de TSH-stimulatie achterwege kan worden gelaten bij de evaluatie van respons op de primaire behandeling.
--	--

Sources: *Crocetti, 2008*

Onderbouwing – laag risico

De kans op een recidief van schildkliercarcinoom is laag in de laag risicogroepen. In de retrospectieve studie van Tuttle kregen 6 van de 159 patiënten ingedeeld in de laag risicogroep een recidief (4%), 4-11 jaar na stratificatie. Bij 5 van de 6 was er sprake van een verhoogd Tg zonder aantoonbare afwijkingen bij beeldvormend onderzoek, één patiënt had een recidief in de hals, gevonden bij echografie, zonder aantoonbaar Tg tijdens thyroxinesubstitutie (0,6%) [Tuttle, 2010 (1)]. Castagna vond in haar retrospectieve cohort laag risico patiënten bij 12 van de 341 een recidief (3,4%). Tg-waarden tijdens het vaststellen van het recidief werden helaas niet vermeld [Castagna, 2011 (2)]. In een prospectieve cohortstudie werd door Brassard bij 715 patiënten 32 recidieven (4,4%) gevonden na een gemiddelde follow-up van 6,2 jaar [Brassard, 2011 (3)]. 26 van de 32 recidieven werden in de eerste 5 jaar gevonden. Van de 620 patiënten met een gestimuleerd Tg < 1,4 ng/mL (2,1 pmol/l) in de follow-up na de initiële behandeling kregen 7 een recidief (1,1%). Bij 4 van de 7 was het Tg niet aantoonbaar op het moment van aangetoond recidief (0,6% van hele laag risicogroep). Molinaro vond in haar retrospectieve studie van 115 patiënten met DTC bij 4 patiënten een recidief [Molinaro, 2013 (4)]. Bij 1 van de 4 betrof het slechts een biochemisch recidief, bij 3 lymfekliermetastasen, van wie 2 geen aantoonbaar Tg hadden. Slechts 1 van de 4 kreeg het recidief na meer dan 5 jaar follow-up (0,9%). Han vond in hun retrospectieve studie met een mediane follow-up van 7 jaar bij 1010 patiënten die in biochemische remissie waren (Tg < 1ng/mL (1,5 pmol/l), geen Tg-ab) bij 13 patiënten een recidief, alle beperkt tot de hals (1,3%). 10 van de 13 patiënten hadden geen aantoonbaar Tg tijdens hun recidief, wel hadden 5 van de 13 patiënten een positief Tg in het verloop van de follow-up. De follow-up van patiënten die slechts een hemithyreoïdectomie hebben ondergaan vanwege een papillair carcinoom < 1 cm wordt voor zowel de Tg bepaling als diagnostiek met radioactief jodium bemoeilijkt door de aanwezigheid van een resterende schildklierkwab. In een cohort van 80 patiënten met een follow-up van 5 jaar bleek noch gestimuleerd Tg noch WBS een toegevoegde waarde te hebben. Wel bleek echografie van de hals gebruikt te kunnen worden voor de detectie van halskliermetastasen. Slechts 3 van de 80 bleken halskliermetastasen te hebben [Torlontano 2006 (5)].

Onderbouwing – niet-laag risico

Bij de patiënten met een niet-laag risico is de strategie na de ablatiedosis wat betreft behandeling en follow-up minder eenduidig. Er zijn aanwijzingen dat bij deze groep de totale lichaamsscintigrafie met ¹³¹I wel een toegevoegde waarde heeft. (1) Deze patiënten dienen een uitgebreider follow-up schema te krijgen.

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

Over de strategie van follow-up en verdere diagnostiek van patiënten met een aantoonbaar gestimuleerd Tg, die een negatieve post-131I therapie scan hebben, een negatieve (rhTSH)-FDG-PET scan en negatief ander beeldvormend onderzoek hebben, is geen goed prospectief onderzoek beschikbaar. Men kan ervoor 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. Als het Tg ongestimuleerd al meetbaar is, is TSH-stimulatie niet nodig om het beloop in de tijd te volgen. De grenswaarden die hierbij gehanteerd worden berusten op expert opinies. Tenslotte dient men voor ogen te houden dat niet is aangetoond dat vroegere opsporing van verhoogde Tg-waarden per se leidt tot een betere overleving. Ook het ontbreken van Tg en het hebben van Tg antistoffen bij ablatie is niet per definitie een uiting van schildklier(carcinoom)cellen (Phan 2008). Deze patiënten kunnen op basis van de eerder geformuleerde criteria in hoog en laag risico worden onderscheiden. Voor patiënten met positieve antistoffen verscheen een clinical position paper met overwegingen en aanbevelingen voor de follow-up van deze groep patiënten [Verburg 2013 (2)]. 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 (TSH < 25 mU/L na 4 weken onttrekken van schildklierhormoon). Bij deze patiënten is voorbereiding middels rhTSH voorafgaand aan thyreoglobuline bepaling al dan niet in combinatie met diagnostische totale lichaamsscintigrafie met 131I geïndiceerd.

Conclusies – laag risico

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden:</i></p> <p>De kans op een recidief schildkliercarcinoom is laag in de nieuw gedefinieerde laag risicogroep (1,1-4%).</p> <p><i>Sources: Tuttle 2010 (6), Castagna 2011 (2), Brassard 2011 (7), Han 2012 (8)</i></p> <p><i>Gewijzigde conclusie 2022/3 gebaseerd op consensus en update, zie overwegingen:</i></p> <p>In de herziene versie van de richtlijn worden de initiële risicogroepen ingedeeld als: laag (kans op recidief <5%), intermediair (kans op recidief 6-20%) en hoog risico (kans op recidief >20%) in overeenkomst met de meest recente ESMO-richtlijn van 2019 en waarbij TNM stadiering plaats vindt conform de door de AJCC/UICC in 2016 gepubliceerde 8^{ste} editie van TNM stageringssysteem.</p> <p><i>Sources: Filetti 2019; Brierley, 2017</i></p>
-----------------	---

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden:</i></p>
-----------------	--

	<p>De kans op een recidief na meer dan 5 jaar follow-up in de laag risicogroep is zeer laag (0,8-0,9%).</p> <p><i>Sources: Molinaro 2013 (4), Brassard 2011 (3)</i></p>
--	---

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden:</i></p> <p>Het percentage recidieven in de laag risicogroep zonder aantoonbaar Tg tijdens thyroxine substitutie is laag (0,6%).</p> <p><i>Sources: Tuttle 2010 (9), Brassard 2011 (3)</i></p> <p><i>Gewijzigde conclusie 2022/3 gebaseerd op consensus en update, zie overwegingen</i></p> <p>In de herziene versie van de richtlijn worden de risicogroepen ingedeeld als: laag (kans op recidief <5%), intermediair (kans op recidief 6-20%) en hoog risico (kans op recidief >20%) in overeenkomst met de meest recente ESMO-richtlijn van 2019 en waarbij TNM-stadierung plaats vindt conform de door de AJCC/UICC in 2016 gepubliceerde 8^{ste} editie van TNM-stageringssysteem.</p> <p><i>Sources: Filetti 2019; Brierley, 2017</i></p>
-----------------	---

Conclusies – niet-laag risico

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden:</i></p> <p>Literatuur omtrent de juiste follow-up van patiënten met schildkliercarcinoom die niet tot de laag risico-groep behoren ontbreekt.</p> <p><i>Sources: none.</i></p> <p><i>Gewijzigde conclusie 2022/3 gebaseerd op consensus en update, zie overwegingen</i></p> <p>In de herziende versie van de richtlijn worden de risicogroepen ingedeeld als: laag (kans op recidief <5%), intermediair (kans op recidief 6-20%) en hoog risico (kans op recidief >20%) in overeenkomst met de meest recente ESMO-richtlijn van 2019 en waarbij TNM-stadierung plaats vindt conform de door de AJCC/UICC in 2016 gepubliceerde 8^{ste} editie van TNM-stageringssysteem.</p> <p>Literatuur omtrent de juiste follow-up van patiënten met schildkliercarcinoom die niet tot de laag risicogroep behoren ontbreekt.</p> <p><i>Sources: Filetti 2019; Brierley, 2017</i></p>
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven.

In de landelijke richtlijn Schildkliercarcinoom van 2015 worden de patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom ingedeeld in twee risico categorieën; laag- en niet-laag risicogroep. Deze risico inschatting werd gebruikt om de intensiteit en de wijze van follow-up te bepalen. De risico inschatting kan echter in een eerder stadium plaats vinden ten behoeve van ook de uitgebreidheid van de primaire behandeling.

AJCC/UICC TNM staging wordt geadviseerd voor alle patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom (DTC), gebaseerd op het nut van deze staging bij het voorspellen van ziekte specifieke sterfte en zijn vereiste voor kankerregistraties, zie [module TNM-classificatie](#). De door de AJCC/UICC in 2016 gepubliceerde 8^{ste} editie van het TNM-stageringssysteem voor gedifferentieerd schildkliercarcinoom verbeterde de nauwkeurigheid van voorspelling van ziekte specifieke overleving t.o.v. de 7^e editie. Een significant aantal patiënten werd geherclassificeerd in lagere stadia, wat met name kwam door een andere definitie van T3, de hogere leeftijdsgrens voor het onderscheid tussen risicogroepen en de herdefinitie van pathologische lymfklieren van niveau VII als behorend tot het centrale compartiment van de hals (1). In de 7^e editie van de TNM-staging behoorde zowel minimale als macroscopische extrathyreoïdale uitbreiding tot T3 tumoren. Diverse studies hebben echter laten zien dat patiënten met minimale extrathyreoïdale uitbreiding vergelijkbare klinische uitkomsten hebben als patiënten zonder extrathyreoïdale uitbreiding (2, 3). In de 8^{ste} editie wordt T3 gedefinieerd als primaire tumor groter dan 4 cm beperkt tot de schildklier (T3a) of elke primaire tumor ongeacht de grootte met macroscopische extrathyreoïdale uitbreiding met invasie beperkt tot de korte halsspieren ('strapmusculatuur') (T3b). Een significant deel van de patiënten met minimale extrathyreoïdale uitbreiding werd vervolgens geclassificeerd als T1 of T2 op basis van grootte van primaire tumor. In aanvulling daarop, werd in de 8^{ste} editie de leeftijdsgrens verhoogd van 45 naar 55 jaar, om tevens 'over-stadiëring' te voorkomen. In een recente studie werd onderzocht of een aangepaste leeftijdsgrens de ziekte specifieke overleving beter kan voorspellen in een Europese populatie (van Velsen, 2021). In een cohort van 3074 patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom (77% papillair en 23% folliculair) met een gemiddelde leeftijd bij diagnose van 49 jaar, behandeld in twee universitaire centra uit Duitsland en uit Nederland, hebben zij retrospectief de ziekte specifieke overleving onderzocht per 5 jaar leeftijdscategorie voor de patiënten tussen 20 en 85 jaar oud en vervolgens per 1 jaar leeftijdscategorie voor de patiënten tussen 35 en 55 jaar oud. Voor de patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom over het algemeen en voor de patiënten met een papillair schildkliercarcinoom was een leeftijdsgrens van 50 jaar de beste statistische voorspeller van ziekte specifieke overleving, terwijl voor patiënten met een folliculair schildkliercarcinoom een leeftijdsgrens van 40 jaar de beste voorspeller was van ziekte specifieke overleving. Genpeng (2022) bestudeerde recent de associatie tussen de leeftijd en de overleving van patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom in 36.559 patiënten van de landelijke SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) database in de Verenigde Staten als dichotome variabele (zoals in de 8^e editie beschreven) en als continue variabele (Genpeng, 2022). De bevindingen zijn vervolgens getoetst in een onafhankelijk cohort van 7491 patiënten. De auteurs concluderen dat leeftijd als continue variabele de overleving van patiënten met schildkliercarcinoom beter kan voorspellen. Ook zij vinden een verschil in de leeftijdsgrens die beter de overleving en de ziekte specifieke overleving kan voorspellen bij patiënten met papillaire schildkliercarcinomen (55 jaar voor zowel overleving als ziekte specifieke overleving) en folliculaire schildkliercarcinomen (60 jaar voor overleving en 50 jaar voor ziekte specifieke overleving). Door elf verschillende risicostratificaties retrospectief toe te passen in een cohort van 897 patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom van een Nederlands centrum, concludeerde een andere studie dat het model voor risicoclassificatie beschreven in de Nederlandse richtlijn uit 2015 de minst

accurate voorspelling gaf van de ziekte specifieke overleving (van Velsen, 2022). In de 7^e editie werden de lymfklieren behorend tot niveau VII van de hals als laterale hals lymfklieren (N1b) geclassificeerd. Aangezien deze gezien hun anatomische lokalisatie meer tot het centrale compartiment van de hals behoren en om ervoor te zorgen dat de codering van deze lymfklieren op een meer uniforme wijze wordt toegepast, zijn deze pathologische lymfklieren gedefinieerd als N1a. Hierdoor vallen de patiënten bij wie pathologische lymfklieren worden gevonden in deze locatie volgens de 8^{ste} editie in een lagere risicocategorie.

Aangezien AJCC/UICC TNM staging gericht is op voorspellen van ziekte specifieke sterfte, en niet adequaat genoeg is om risico op recidief in gedifferentieerd schildklier carcinoom te voorspellen, presenteerde de ATA guideline uit 2009 een nieuwe risicostratificatie waarbij patiënten geclassificeerd werden als laag, niet-laag (intermediair) of hoog risico op recidief (Cooper, 2009).

De afgelopen jaren heeft er een verschuiving plaats gevonden in behandeling van gedifferentieerd schildklier carcinoom van een gestandaardiseerde benadering naar een meer geïndividualiseerde benadering. Deze verandering komt met name voort uit ontwikkeling van risicobeoordelingsinstrumenten, welke het mogelijk maken om reeds in de beginfase van de diagnose en follow-up een voorspelling te maken t.a.v. uitkomstmaten als ziekte specifieke sterfte, risico op persisterende ziekte of recidief. Deze verandering is o.a. tot stand gekomen door de ATA guideline uit 2009, waarbij niet alleen risico op sterfte werd meegenomen, maar ook risico op recidief of persisterende ziekte, welke een grotere impact hebben op behandeling van schildklier carcinoom aangezien de kans op ziekte specifieke sterfte in gedifferentieerd schildklier carcinoom relatief laag is. In de ATA guideline uit 2009 werd de nadruk gelegd op factoren als histologische kenmerken, lymfeklier- en afstandsmetastasen, postoperatief thyreoglobuline waarde en echografie van de hals. In 2010 werd aangetoond dat deze nieuwe risicostratificatie accurater was in het voorspellen van risico op recidief of persisterende ziekte, dan de AJCC (Tuttle, 2010).

In 2015 presenteerde de ATA guideline een gemodificeerde risicostratificatie bestaande uit een continuüm van risico's uitgedrukt in percentages met geschatte waarden/intervallen (Haugen, 2016), waarbij diverse kenmerken van de tumor zoals aantal en grootte van de lymfekliermetastasen, vasculaire invasie, moleculaire markers etc. werden meegenomen als additionele risicofactoren om de risico inschatting voor persisterende ziekte en recidief te verfijnen. Deze risicostratificatie is gereviseerd en verfijnd op basis van de meest recente literatuur en aangepast overgenomen in de meer recente ESMO-richtlijn van 2019 (Filetti, 2019). Deze beschrijft de risico categorieën: laag risico (geschat risico op recidief <5%); intermediair risico (geschat risico op recidief 6-20%) en hoog risico (geschat risico op recidief >20%). Het noninvasieve follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) is ook toegevoegd in de ESMO-richtlijn aan de laag risico categorie.

De prognostische betekenis van lymfekliermetastasen in gedifferentieerd schildklier carcinoom is nog steeds controversieel (Haugen, 2016). De meeste onderzoeken tonen aan dat de aanwezigheid van lymfekliermetastasen een beperkte invloed heeft op de algehele overleving, behalve bij oudere patiënten, ondanks de grote impact op recidief of persisterende ziektepercentages en verslechtering van de kwaliteit van leven in alle leeftijdsgroepen (Zaydfudim, 2008; Beasley, 2002; Liu, 2020). In het verleden waren de aanwezigheid van lymfekliermetastasen en de locatie in de hals de enige factoren om lymfekliermetastasen te stratificeren. Onlangs zijn het aantal betrokken lymfeklieren, hun grootte en locatie, en de aanwezigheid van extranodale extensie (ENE) belangrijk gebleken

voor het inschatten van het risico op recidief of persisterende ziekte. In 2015 adviseerde de ATA om 'laag risico' te classificeren wanneer er geen bewijs is van klinische lymfekliermetastasen (cN0) of wanneer micrometastasen (minder dan 2 mm) in 5 of minder lymfeklieren aanwezig zijn (Haugen, 2016). Patiënten met klinisch evidente lymfeklieren (cN1) en/of meer dan 5 lymfeklieren kleiner dan 2 mm en de patiënten met klieren (ongeacht het aantal hiervan) groter dan 2 mm maar allemaal minder dan 3 cm, moeten worden geclassificeerd als 'niet-laag' (intermediair) risico. 'Hoog risico' werd toegeschreven aan patiënten met lymfeklierenmetastasen groter dan 3 cm. De aanwezigheid van ENE was niet als onafhankelijke factor opgenomen, maar de aanwezigheid van meer dan 3 lymfeklieren met ENE werd beschouwd als een kenmerk met een hoog risico, met een risico van 40% op recidief dan wel persisterende ziekte (Haugen, 2016). De mate van vasculaire invasie is een belangrijke variabele in folliculair schildkliercarcinoom (hoger risico als er meer dan 4 foci van vasculaire invasie zijn). In de ESMO-richtlijn wordt een laag risico toegeschreven aan goed gedifferentieerde folliculaire schildkliercarcinomen met minder dan 4 foci van vasculaire invasie, ongeacht de aanwezigheid van tumorkapsel invasie. Het is onduidelijk of dit ook geldt voor de minimaal invasieve oncocytair (vroeger Hurthle cell) carcinomen, aangezien robuuste studies om dit vast te stellen ontbreken. Alhoewel niet vereist, kan mutatieanalyse ook worden gebruikt om de risicostratificatie te verfijnen. Hierbij geldt dat aanwezigheid van een *BRAF V600E* mutatie in de tumor geassocieerd is met agressievere histologische kenmerken, aanwezigheid van lymfkliermetastasen en extrathyreoïdale extensie. Desalniettemin is de relatieve bijdrage van deze mutatie aan het risico op recidief onduidelijk. In de ESMO-richtlijn wordt aan een papillair schildkliercarcinoom met bekende *BRAF V600E* mutatie een laag risico toegeschreven als de tumor kleiner is 1 cm. Daarentegen geldt voor een multifocaal microcarcinoom met extrathyreoïdale extensie en bekende *BRAF V600E* mutatie een intermediair risico. Uit twee recente meta-analyses is gebleken dat vooral de aanwezigheid van de pathogene *BRAF V600E* en *TERT* mutaties in dezelfde tumor geassocieerd zijn met een verhoogd risico op recidief (Moon, 2017; Vuong, 2017).

In de ATA richtlijn van 2015 wordt de dynamische risicostratificatie gepresenteerd, als methode om de respons op de eerste behandeling te classificeren, en deze aan te passen gedurende de follow-up afhankelijk van de respons op de primaire behandeling (Haugen, 2016). Terwijl de initiële risicostratificatie ondersteunend is bij het bepalen van eerste therapeutische behandeling en follow-up in de eerste maanden nadien, maakt een dynamisch risicostratificatie systeem het mogelijk om de individuele respons op behandeling real-time en dynamisch te bepalen, zodat een geïndividualiseerd follow-up plan kan worden opgesteld afhankelijk van het beloop van de ziekte.

Zoals verwacht, ongeacht de initiële risicoschattingen, behaalden patiënten met een uitstekende respons op therapie binnen de eerste 2 jaar een aanzienlijk lager risico op recidief/persisterende ziekte, dan degenen die een onvoldoende respons op de therapie vertoonden (minder dan 3%–5% in de uitstekende responsgroep versus meer dan 85% in de structureel onvoldoende groep) (Vaisman, 2011; Castagna, 2011, Pitoia, 2013). Afhankelijk van de respons op behandeling, doet de ATA guideline een aanbeveling in de intensiteit en frequentie van de follow-up en de mate van TSH-suppressie behandeling. Vergelijkbare resultaten worden gezien na 10 jaar follow-up, waarbij er geen aanwijzingen waren voor recidief of persisterende ziekte bij 99% van de patiënten met een uitstekende respons op primaire behandeling; 81% van de patiënten met inconclusief respons, 56% met biochemisch onvoldoende respons, en slechts 10% van de patiënten met structureel bewijs van ziekte na de eerste 2 jaar had geen ziekteverschijnselen na 10 jaar (Vaisman, 2012).

De thyreoglobuline (Tg-)bepaling en echografie van de hals zijn een belangrijk onderdeel in de follow-up van gedifferentieerd schildkliercarcinoom, en vaststellen van respons op behandeling (Haugen, 2016).

Serum Tg is een gevoelige marker voor de aanwezigheid van thyreoocyten, maar het kan geen onderscheid maken tussen benigne en maligne schildkliercellen. Niet-detecteerbare niveaus hebben dus een hoge negatief voorspellende waarden, maar detecteerbare waarden kunnen vals-positief zijn. Om variabiliteit in de follow-up te minimaliseren, worden Tg-bepalingen bij voorkeur gemeten in hetzelfde laboratorium, in combinatie met bepaling van serum Tg antistoffen (zie [module follow-up – thyreoglobuline bepaling](#)). Serum Tg kan worden bepaald onder basale omstandigheden (d.w.z. tijdens levothyroxine behandeling), in onttrokken toestand (na staken van levothyroxine), of na exogene TSH-stimulatie (rhTSH-injectie). In patiënten behandeld met totale thyreoïdectomie (TT) plus radioactief jodium (RAI), zijn gestimuleerde serum-Tg waarden <1 ng/ml (1.5 pmol/L) zeer voorspellend voor een uitstekende respons op therapie, en daaropvolgende gestimuleerde Tg-testen zijn niet nodig. (12) De meeste Tg assays zijn zeer gevoelig in het meten van Tg in het lage referentiegebied, en bepalen van basale ongestimuleerde Tg-niveaus kan derhalve worden gebruikt om de afwezigheid van ziekte te verifiëren (uitstekende respons) (Brassard, 2011). Bij patiënten die slechts een hemithyreoïdectomie (HT) hebben ondergaan als primaire behandeling, kan Tg aantoonbaar blijven in een lage waarde. Indien deze waarde stabiel blijft in combinatie met afwezigheid van pathologische bevindingen bij de echografie kan de respons als uitstekend worden gedefinieerd. Als er bij beeldvorming geen bevindingen zijn van structurele ziekte, in combinatie met detecteerbare Tg-waarden (met uitzondering van de patiënten die slechts een HT hebben ondergaan), is de respons op de behandeling geclassificeerd als inconclusief of biochemisch onvoldoende (zie aanbeveling 3). In dit geval neemt de positief voorspellende waarde toe met de hoogte van de serum Tg-waarde of, als seriële metingen beschikbaar zijn, met stijging van het Tg in de metingen die in de loop van de tijd zijn verricht. Bijna 60% van de patiënten die een TT hebben ondergaan zonder postoperatieve radioactief jodiumtoediening zal basale serum Tg-waarden hebben ≤ 0.2 ng/ml (0.3 pmol/L) wat wijst op afwezigheid van ziekte (uitstekende respons) (Durante, 2012; Angell, 2014).

Hals echografie is het meest effectieve hulpmiddel voor het detecteren van structurele ziekte in de hals, vooral wanneer restanten van normaal schildklierweefsel aanwezig zijn. Gecombineerd met de resultaten van eventueel FNAC en serum Tg-waarden, kunnen de bevindingen bij hals echografie een nauwkeurigheid geven van bijna 100% (Torlontano, 2004). De tekortkomingen van de echografie omvatten: afhankelijkheid van de expertise van de radioloog, een hoge frequentie van niet-specifieke bevindingen en de mogelijkheid van moeizame visualisatie van diepe structuren (Lamartina, 2016). Abnormale bevindingen bij echografie kunnen worden geclassificeerd als aspecifiek of verdacht voor structurele ziekte. In tegenstelling tot klassiek papillair schildkliercarcinoom, metastaseert het folliculair schildkliercarcinoom typisch hematogeen en zelden naar de locoregionale lymfeklieren. In deze gevallen dient de echografie van de hals vooral om resterend weefsel of recidief ziekte in het schildklierbed uit te sluiten. Voor de patiënten met laag risico schildkliercarcinoom die slechts een HT hebben ondergaan is de echografie van de hals een waardevol onderzoek. De waarde van Tg-bepaling bij de follow-up bij patiënten na een HT is beperkt (alle eerdere studies hebben methodologische beperkingen, verschillende afkapwaardes gebruikt, slechte voorspellende waarde) (Chou, 2022).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Een goede communicatie en toelichting van de risicocategorieën is van belang zodat de patiënt begrijpt wat het betekent voor hem/haar.

Het toeschrijven van een lagere risicocategorie kan leiden tot minder uitgebreide primaire behandeling met als gevolg kleiner risico op tijdelijke of blijvende complicaties en minder intensieve follow-up. Dit kan bijdragen aan een betere kwaliteit van leven voor de patiënten.

Kosten (middelenbeslag)

Het toepassen van een dynamische risicostratificatie maakt het mogelijk om een geïndividualiseerd follow-up plan op te stellen afhankelijk van het beloop van de ziekte. Hierdoor kan deze voor beter gebruik van middelen zorgen met kostenbesparing bij de patiënten die een laag risico op recidief hebben. Daarnaast, kan deze zorgen juist voor gerichter inzetten van de middelen voor de patiënten die een hoger risico dragen, zoals de patiënten met een onzekere respons op therapie of diegene met structurele ziekte.

Ook het gebruik van hoog sensitieve basale Tg-bepaling ter evaluatie van de therapie respons kan de noodzaak tot stimulatie middels rhTSH of onttrekken van levothyroxine wegnemen, waardoor deze techniek ook kostenbesparend is.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De risicostratificatie dient breed en uniform uitgevoerd te worden in alle behandelcentra. De expertise van de echografist is van groot belang zowel voor de preoperatieve evaluatie als voor de follow-up. Daarom wordt de echo bij voorkeur verricht door echografisten die ervaringen hebben met het beoordelen van schildklierpathologie zie **module organisatie van zorg**. De hier aanbevolen risicoclassificatie komt overeen met de meest recente internationale richtlijnen (zoals de ATA- en de ESMO-richtlijnen) maar verschillen sterk van de risicostratificatie beschreven in de eerdere versie van deze richtlijn (2015). Deze bleek echter minder accuraat te zijn dan andere risicoclassificatiesystemen voor het voorspellen van de ziekte specifieke overleving. Een evaluatie van de voorspellende waarde voor het risico op recidief van de 2015 richtlijn risicoclassificatie ontbreekt. Om die reden leidt het aannemen van een risicoclassificatie die overeenkomt met het breder Europees toegepaste risicoclassificatiesysteem (zoals in de ESMO-richtlijn) tot meer uniforme zorg voor de patiënten met schildkliercarcinoom. Enkele centra in Nederland hebben deze (of een vergelijkbare) risicoclassificatie al overgenomen. De uniforme implementatie van de nieuwe risicoclassificatie zal aanpassing van veel bestaande lokale protocollen en werkafspraken vereisen.

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling:

Er zijn aanwijzingen dat toepassing van TNM-classificatie volgens de AJCC/UICC 8^{ste} editie van 2016 de ziekte specifieke overleving beter kan voorspellen dan de eerdere edities en dan het risicoclassificatiesysteem gebruikt in de landelijke richtlijn Schildkliercarcinoom van 2015. Er zijn ook aanwijzingen dat een initiële risicostratificatie op basis van klinische prognostische factoren het risico op een recidief van de ziekte kan voorspellen en gebruikt kan worden om de uitgebreidheid van de primaire behandeling te bepalen.

Bepaal de initiële risicostratificatie voor gedifferentieerd schildklierkanker gerelateerde ziekte specifieke sterfte en risico op recidief of persisterende ziekte, o.b.v. de prognostische indicatoren vastgesteld vooraf en/of direct na de primaire behandeling, inclusief onder andere TNM-classificatie, het chirurgische en pathologische rapport, de resultaten van serum thyreoglobuline en thyreoglobuline antistoffen metingen, en echografie van de hals verkregen voor de operatie.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling:

Deze risicostratificatie beschreven in de ATA richtlijn van 2015 is gereviseerd en verfijnd op basis van de meest recente literatuur en aangepast overgenomen in de meer recente ESMO-richtlijn van 2019 (Filetti, 2019). Het aannemen van een risicoclassificatie die overeenkomt met het breder Europees toegepaste risicoclassificatiesysteem kan zorgen voor meer uniforme zorg voor de patiënten met schildkliercarcinoom. Het NIFTP werd in de ESMO-richtlijn ook meegenomen in dit classificatiesysteem met een inschatting van het risico op recidief van 1-2%. Echter de NIFTP, de schildkliertumoren van onzekere maligne potentie en de hyaliniserende trabeculaire tumoren behoren volgens de nieuwe 2022 WHO classificatie tot de laag risico folliculaire neoplasmata en niet meer tot de maligne schildkliertumoren en om die reden werden deze achterwege gelaten.

Houd de volgende indeling t.a.v. **initiële** risicostratificatie aan op basis van de prognostische indicatoren vastgesteld vooraf en/of direct na de primaire behandeling:

Risico op recidief ziekte		
Laag risico	<ul style="list-style-type: none">- pT1a(s) papillair schildkliercarcinoom- pT1a(m) Totaal tumor diameter ≤ 1cm papillair schildkliercarcinoom	1-2%
	<p>Papillair schildkliercarcinoom (M0):</p> <ul style="list-style-type: none">- pT1b-T2, solitair dan wel multifocaal, macroscopisch volledig verwijderd- Geen microscopische extrathyroïdale extensie- Geen vasculaire invasie- Geen agressief histologisch type carcinoom: bijvoorbeeld tall cell en columnar variant, squameuze differentiatie, diffuus scleroserende variant, solide/trabeculaire variant)- Klinisch N0 of ≤ 5 pN1a/b micrometastasen (< 2 mm) <p>Minimaal invasief folliculair carcinoom (MIFC) (M0), pT1-2 met kapsel invasie, geen of minimale (< 4 foci) vasculaire invasie. Gegevens ontbreken voor de inschatting van risico op recidief van het minimaal invasieve oncocytaire carcinoom.</p>	≤5%
Intermediair risico	<p>Papillair schildkliercarcinoom:</p> <ul style="list-style-type: none">- pT3a, volledig verwijderd- vasculaire invasie- Agressief histologisch type carcinoom: bijvoorbeeld tall cell en columnar variant, squameuze differentiatie, diffuus scleroserende variant, solide/trabeculaire variant- Klinisch N1 of > 5 pN1 kleiner dan 2 mm of pN1 groter dan 2 mm maar allen < 3 cm- M0 <p>Folliculair schildkliercarcinoom (inclusief minimaal invasief oncocytaire carcinoom¹)</p> <ul style="list-style-type: none">- pT3a, volledig verwijderd- Klinisch N1 of > 5 pN1 allen < 3 cm	6-20%

	- M0	
Hoog risico	<ul style="list-style-type: none"> Papillair schildkliercarcinoom - pT3b-pT4 - Macroscopische extrathyroidale extensie - Incomplete tumor resectie - pN1, minstens een lymfekliermetastase van ≥ 3 cm - pN1 met extranodale groei, - M1 -verhoogde Thyroglobuline waarde postoperatief suggestief voor afstandmetastasen.² <ul style="list-style-type: none"> Folliculair carcinoom - pT3b-pT4 - met uitgebreide (> 4 foci) vasculaire invasie. - M1 -verhoogde Thyroglobuline waarde postoperatief suggestief voor afstandmetastasen.² - oncocytair carcinoom met uitgebreide vasculaire en/of kapselinvasie. 	> 20%

Noot: Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP), schildkliertumoren van onzekere maligne potentie en hyaliniserende trabeculaire tumoren behoren volgens de nieuwe 2022 WHO-classificatie tot de laag risico folliculaire neoplasmata en niet meer tot de maligne schildkliertumoren.

¹ Gegevens ontbreken voor de inschatting van risico op recidief van de minimaal invasieve oncocytair carcinoom.

² specifieke afkapwaarde niet vastgesteld in de literatuur.

Aanbeveling-3

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Er zijn aanwijzingen dat een herstadiëring (ook uitgestelde risicoclassificatie genoemd) binnen 1-2 jaar na de primaire behandeling, waarbij rekening wordt gehouden met het resultaat van deze primaire behandeling, behulpzaam is bij het inschatten van het risico op recidief en gebruikt kan worden voor een gepersonaliseerd follow-up advies. Belangrijke aanvullende onderzoeken bij het vaststellen van de ziektestatus ongeveer 1 jaar na de primaire behandeling zijn de bepaling van Tg (gestimuleerd of ongestimuleerd) en de echografie van de hals. Bij gebruik van hoog sensitieve assays (detectie grens <0,2 ng/ml (dit betreft de functionele sensitiviteit)) kan de TSH-stimulatie achterwege worden gelaten. Aangezien in Nederland niet alle laboratoria gebruik maken van de hoog sensitieve assays, wordt het (eenmalig) bepalen van (met rhTSH) gestimuleerd Tg als een valide optie gezien waarop de respons op de primaire behandeling kan worden vastgesteld. In oog nemend de kosteneffectiviteit en de belasting voor de patiënten heeft de werkgroep een duidelijke voorkeur voor het meten van Tg met een hoog sensitieve assay bij patiënten met schildkliercarcinoom. Bij patiënten die slechts een HT hebben ondergaan zijn geen betrouwbare afkapwaarden gedefinieerd om remissie vast te stellen. Voor deze patiënten is het verrichten van een echografie van de hals een waardevol onderzoek voor de follow-up. De ESMO richtlijn suggereert naast de negatieve beeldvorming verschillende afkapwaarde van Tg om de uitstekende, biochemisch onvoldoende en inconclusieve responses te definiëren bij patiënten die uitsluitend een totale thyreoïdectomie hebben ondergaan zonder behandeling met radioactief jodium. Zo wordt een Tg ongestimuleerd < 0,2 ng/ml (0,3 pmol/L), en Tg-antistoffen niet interfererend om het uitstekend respons te definiëren.

Een biochemisch onvoldoende respons wordt bij deze patiënten door ESMO gedefinieerd als negatieve beeldvorming en Tg ongestimuleerd ≥ 5 ng/ml (7,5 pmol/L) of stijgende Tg waarden onder dezelfde TSH-waarden, of stijgende Tg-antistoffen. Een inconclusief respons wordt gedefinieerd als aspecifieke afwijkingen bij beeldvorming, of Tg ongestimuleerd 0,2-5 ng/ml (0,3-7,5 pmol/L), of Tg-antistoffen stabiel of dalende in combinatie met negatieve beeldvorming. Gezien de zeer onzekere waarde van het Tg-gehalte in deze situatie, worden deze afkapwaarden niet specifiek aanbevolen in deze richtlijn. Het meten van een ongestimuleerd Tg ongeveer 4 weken postoperatief kan in de praktijk informatief zijn voor het inschatten van het volume van het resterende schildklierweefsel. Een hoog ongestimuleerd Tg kan wijzen op aanwezigheid van gemetastaseerde ziekte. Dit kan bruikbaar zijn bij de patiënten met minimaal invasief folliculair schildkliercarcinoom die vaker hematogeen metastaseren, hoewel het voorkomen van afstandsmetastasen bij deze patiënten zeer zeldzaam blijft. Ook hiervoor geldt dat er geen specifieke en betrouwbare afkapwaarden voor de Tg kunnen worden genoemd.

Evalueer in iedere geval na een jaar **follow-up** de respons op de primaire behandeling en stel op basis hiervan de uitgestelde risicostratificatie vast:

Respons op behandeling	Behandelingen		
	Totale thyreoïdectomie en radioactief jodium ablatie	Totale thyreoïdectomie	Hemithyreoïdectomie
Uitstekend	Negatieve beeldvorming, en Tg ongestimuleerd $< 0,2$ ng/ml (0,3 pmol/L) of gestimuleerd Tg < 1 ng/ml (1,5 pmol/L), en Tgab niet interfererend*	Negatieve beeldvorming	Negatieve beeldvorming
Biochemisch onvoldoende**	Negatieve beeldvorming, en Tg ongestimuleerd ≥ 1 ng/ml (1,5 pmol/L), of gestim. Tg ≥ 10 ng/ml (15 pmol/L), of stijgende Tgab	Niet van toepassing***	Niet van toepassing***
Structureel onvoldoende	Aantoonbare ziekte bij beeldvorming	Aantoonbare ziekte bij beeldvorming	Aantoonbare ziekte bij beeldvorming
Inconclusief	Aspecifieke afwijkingen bij beeldvorming, of zwakke opname in schildklierbed bij scintigrafie, of	Aspecifieke afwijkingen bij beeldvorming.	Aspecifieke afwijkingen bij beeldvorming

Tg ongestimuleerd
0,2-1 ng/ml (0,3-
1,5 pmol/L), of
gestimuleerd Tg 1-
10 ng/ml (1.5-15
pmol/L), of
Tgab stabiel of
dalende in
combinatie met
negatieve
beeldvorming

Noot:

*Bij gebruik van hypersensitieve Tg assays (detectie grens <0,2 ng/ml) kan de TSH-stimulatie achterwege worden gelaten.

**er is sprake van Tg assay (standaardisatie)verschillen, zie module [follow-up – Thyreooglobuline bepaling](#).

*** Dit kan niet worden gedefinieerd aangezien er betrouwbare Tg afkapwaarden om remissie vast te stellen ontbreken.

Literatuur - 2015

- 1 - Tuttle RM, Tala H, Shah J et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioiodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimate predicted by the new american thyroid association staging system. *Thyroid* 2010;20:1341-49. # ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034228
- 2 - Castagna MG, Maino F, Cipri C et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur. J. Endocrinol. Suppl.* 2011;165(3):441-6. # ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750043
- 3 - Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1352-9. # ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21389143
- 4 - Kim KM, Park JB, Bae KS et al. Analysis of prognostic factors in patients with multiple recurrences of papillary thyroid carcinoma. *Surgical oncology* 21(3), 185-190 (2012). # ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855321
- 5 - Menendez Torre E, Lopez Carballo MT, Rodriguez Erdozain RM et al. Prognostic Value of Thyroglobulin Serum Levels and 131I Whole-Body Scan after Initial Treatment of Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2004;14(4):301-6. # ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142364
- 6 - Piccardo A, Arecco F, Morbelli S et al. Low thyroglobulin concentrations after thyroidectomy increase the prognostic value of undetectable thyroglobulin levels on levothyroxine suppressive treatment in low-risk differentiated thyroid cancer. *J. Endocrinol. Invest.* 2010;33(2):83-7. # ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636213
- 7 - Giovanella L, Ceriani L, De Palma D et al. Relationship between serum thyroglobulin and 18FDG-PET/CT in 131I-negative differentiated thyroid carcinomas. *Head Neck* 2012;34(5):626-31. # ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21850699
- 8 - Giovanella L, Maffioli M, Ceriani L et al. Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine.* 2009;47(8):1001-4. # ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589104

- 9 - Tuttle RM, Rondeau G, and Lee NY. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Cancer control* 2011;18(2):89-95. # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21451451
- 10 - Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A et al. Thyroglobulin assay during thyroxine treatment in low-risk differentiated thyroid cancer management: Comparison with recombinant human thyrotropin-stimulated assay and imaging procedures. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006;44(5):648-52. # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681439
- 11 - Toubeau M, Touzery C, Arveux P et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2004;45(6):988-94. # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181134
- 12 - Kim MH, Ko SH, Bae JS et al. Combination of initial stimulation thyroglobulins and staging system by revised ATA guidelines can elaborately discriminate prognosis of patients with differentiated thyroid carcinoma after high-dose remnant ablation. *Clin Nucl Med.* 2012 Nov;37(11):1069-74. # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996253
- 13 - Mazeh H, Sippel RS. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013, Sep;23(9):1049-56. # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23734600
- 14 - Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubeau M, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2011; 96: 1352-9. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21389143>

Laag risico:

- 1 - Tuttle RM, Tala H, Shah J et.al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioiodine remnant ablation : using response to therapy variables to modify the initial risk estimate predicted by the new american thyroid association staging system. *Thyroid* 2010;20:1341-49. # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034228
- 2 - Castagna MG, Maino F, Cipri C et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur. J. Endocrinol. Suppl.* 2011;165(3):441-6. # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750043
- 3 - Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1352-9. # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21389143
- 4 - Molinaro E, Giani C, Agate L, Biagini A, Pieruzzi L, Bianchi F, et al. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity (1)(3)(1)I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013; 98: 2693-700. # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23626005
- 5 - Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, Dicembrino F, Modoni S, Frusciante V, Di Giorgio A, Bruno R, Filetti S, Trischitta V 2006. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:60–63.) # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219716
- 6 - Turanli S. Is the type of dissection in lateral neck metastasis for differentiated thyroid carcinoma important? *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 136(6), 957-960 (2007). # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547987

- 7 - Botella-Carretero, J. I., Galan, J. M., Caballero, C. et al. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer*, 2003, Dec; 10(4), 601-610. # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713270
- 8 - Han JM, Kim WB, Yim JH, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012; 22: 784-90. # .ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22780573
- 9 - Tuttle RM, Rondeau G, and Lee NY. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Cancer control* 2011;18(2):89-95. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21451451>

Niet-laag risico:

- 1 - 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.
- 2 - Verbeek HHG, de Groot JWB, Sluiter WJ et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in patients with thyroid nodules (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD010159. DOI: 10.1002/14651858.CD010159.

Literatuur update - 2023

- Kim M, Kim WG, Oh HS, Park S, Kwon H, Song DE, Kim TY, Shong YK, Kim WB, Sung TY, Jeon MJ. Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1149-1155. Doi: 10.1089/thy.2017.0050. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28635571.
- Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg*. 2006 May;30(5):780-6. Doi: 10.1007/s00268-005-0270-z. PMID: 16411013.
- Woo CG, Sung CO, Choi YM, Kim WG, Kim TY, Shong YK, Kim WB, Hong SJ, Song DE. Clinicopathological Significance of Minimal Extrathyroid Extension in Solitary Papillary Thyroid Carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22 Suppl 3:S728-33. Doi: 10.1245/s10434-015-4659-0. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26077913; PMCID: PMC4686556.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010 Dec;20(12):1341-9. Doi: 10.1089/thy.2010.0178. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21034228; PMCID: PMC4845674.
- Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012 Nov;22(11):1144-52. Doi: 10.1089/thy.2012.0043. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23083442.

- 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;79(12):2414-23. PMID: 9191532.
- Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):55-63. Doi: 10.3322/caac.21439. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29092098; PMCID: PMC5766386.
- Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid*. 2011 Dec;21(12):1317-22. Doi: 10.1089/thy.2011.0232. PMID: 22136267.
- Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, Pacini F. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2011 Sep;165(3):441-6. Doi: 10.1530/EJE-11-0466. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21750043.
- Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E, Cross G, Tuttle RM. Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American thyroid association and Latin American thyroid society risk of recurrence classification systems. *Thyroid*. 2013 Nov;23(11):1401-7. Doi: 10.1089/thy.2013.0011. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23517313.
- Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):132-8. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04342.x. PMID: 22248037.
- Crocetti U, Durante C, Attard M, Maniglia A, Tumino S, Bruno R, Bonfitto N, Dicembrino F, Varraso A, Meringolo D, Filetti S, Trischitta V, Torlontano M. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid*. 2008 Oct;18(10):1049-53. Doi: 10.1089/thy.2008.0160. PMID: 18816184.
- Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubreau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schvartz C, Dejoux C, Brenot-Rossi I, Toubert ME, Torlontano M, Benhamou E, Schlumberger M; THYRDIAG Working Group. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1352-9. Doi: 10.1210/jc.2010-2708. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21389143.
- Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, Meringolo D, Ferdeghini M, Tumino S, Lamartina L, Paciaroni A, Massa M, Giacomelli L, Ronga G, Filetti S; PTC Study Group. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2748-53. Doi: 10.1210/jc.2012-1123. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22679061.
- Angell TE, Spencer CA, Rubino BD, Nicoloff JT, LoPresti JS. In search of an unstimulated thyroglobulin baseline value in low-risk papillary thyroid carcinoma patients not receiving radioactive iodine ablation. *Thyroid*. 2014 Jul;24(7):1127-33. Doi: 10.1089/thy.2013.0691. Epub 2014 May 22. PMID: 24697314.
- Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, D'Azzò G, Meringolo D, Ferretti E, Sacco R, Arturi F, Filetti S. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul;89(7):3402-7. Doi: 10.1210/jc.2003-031521. PMID: 15240622.

- Lamartina L, Grani G, Biffoni M, Giacomelli L, Costante G, Lupo S, Maranghi M, Plasmati K, Sponziello M, Trulli F, Verrienti A, Filetti S, Durante C. Risk Stratification of Neck Lesions Detected Sonographically During the Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Aug;101(8):3036-44. Doi: 10.1210/jc.2016-1440. Epub 2016 May 17. PMID: 27186860.
- Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883. Doi: 10.1093/annonc/mdz400. PMID: 31549998.
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (Eds.). (2017). *TNM classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons.
- Van Velsen EFS, Visser WE, Stegenga MT, Mäder U, Reiners C, van Kemenade FJ, van Ginhoven TM, Verburg FA, Peeters RP. Finding the Optimal Age Cutoff for the UICC/AJCC TNM Staging System in Patients with Papillary or Follicular Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021 Jul;31(7):1041-1049. Doi: 10.1089/thy.2020.0615. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33487121.
- Genpeng L, Yuting S, Xinyi W, Tao W, Rixiang G, Zihui L, Jingqiang Z, Jianyong L. Assessment of age as different variable types for determining survival in differentiated thyroid cancer. *Endocrine*. 2022 Oct;78(1):104-113. Doi: 10.1007/s12020-022-03148-y. Epub 2022 Aug 3. PMID: 35921061.
- Van Velsen EFS, Peeters RP, Stegenga MT, van Kemenade FJ, van Ginhoven TM, van Balkum M, Verburg FA, Visser WE. Evaluating Disease Specific Survival Prediction of Risk Stratification and TNM Systems in Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Dec 12:dgac721. Doi: 10.1210/clinem/dgac721. Epub ahead of print. PMID: 36508298.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214. Doi: 10.1089/thy.2009.0110. Erratum in: *Thyroid*. 2010 Aug;20(8):942. Hauger, Bryan R [corrected to Haugen, Bryan R]. Erratum in: *Thyroid*. 2010 Jun;20(6):674-5. PMID: 19860577.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. Doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
- Moon S, Song YS, Kim YA et al. Effects of coexistent BRAF(V600E) and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Thyroid* 2017; 27(5): 651–660
- Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87(5): 411–417
- Chou R, Dana T, Brent GA, Goldner W, Haymart M, Leung AM, Ringel MD, Sosa JA. Serum Thyroglobulin Measurement Following Surgery Without Radioactive Iodine for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Thyroid*. 2022 Jun;32(6):613-639. Doi: 10.1089/thy.2021.0666. Epub 2022 May 10. PMID: 35412871. Zaydfudim V,

Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008 Dec;144(6):1070-7; discussion 1077-8. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.034. PMID: 19041020.

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. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Jul;128(7):825-8. doi: 10.1001/archotol.128.7.825. PMID: 12117344.

Liu Y, Wang Y, Zhao K, Li D, Chen Z, Jiang R, Wang X, He X. Lymph node metastasis in young and middle-aged papillary thyroid carcinoma patients: a SEER-based cohort study. *BMC Cancer*. 2020 Mar 4;20(1):181. doi: 10.1186/s12885-020-6675-0. PMID: 32131769; PMCID: PMC7057480.

Module 4 Pathologie

Deze module is opgedeeld in vijf submodules.

1. Op welke manier dient bij patiënten met verdenking op schildkliercarcinoom het cytologisch onderzoek plaats te vinden en te worden beoordeeld?
2. Welke criteria dienen opgenomen te worden in de pathologie verslaglegging bij schildklierresecties?
3. Wat is de rol van een peroperatieve vriescoupe bij patiënten met een (verdenking op) schildkliercarcinoom?
4. Wat is de rol van moleculaire diagnostiek bij patiënten met schildklierlaesies?
5. Protocollaire verslaglegging PALGA

Module 4.1 Cytologie

Uitgangsvraag

Op welke manier dient bij patiënten met verdenking op schildkliercarcinoom het cytologisch onderzoek plaats te vinden en te worden beoordeeld?

Inleiding

Cytologisch onderzoek (Fine Needle Aspiration Cytology, FNAC) neemt een centrale plaats in bij de diagnostiek van schildkliernoduli, waarbij cytologie één van de factoren is bij de indicatiestelling van een diagnostische of therapeutische (hemi)thyreoïdectomie. Daarom dienen uitslagen van diagnostiek inclusief cytologisch onderzoek door de betrokken clinici, patholoog en radioloog besproken te worden voor het bepalen van een eventueel verder diagnostisch plan en therapiekeuze.

Search and select

Tijdens de richtlijn herziening in 2023 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Derhalve is onderstaande literatuur samenvatting en bijbehorende conclusie niet aangepast. Deze literatuur is destijds niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan er geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring. Wat wel aangepast is in de onderstaande summary of literature is de nieuwe WHO classificatie van Bethesda uit 2023 (Ali, 2023).

Summary of literature

Onderbouwing

In een literatuuroverzicht betreffende cytologie varieert het percentage fout-negatieven van 1-11%, het percentage fout-positieven van 1-8% (1). De sensitiviteit en specificiteit variëren in de verschillende aangehaalde artikelen respectievelijk van 65 tot 98% en van 72 tot 100%. Ook in later gepubliceerde studies worden deze resultaten beschreven. (2) (3) (4) (5). In een retrospectieve studie van Seningen werd gekeken naar de correlatie tussen FNAC en histologie. (5) 9,3% van de FNACs waren niet-diagnostisch, 26,3% benigne, 1,4% 'atypisch', 37,5% verdacht voor maligniteit en 26,5% maligne. De sensitiviteit voor maligniteit bij atypische, verdachte en positieve FNAC was respectievelijk 94,5%, 94,1% en 65,0%. De specificiteit 46,0%, 48,3% en 98,5%. PPV voor alle maligniteiten bedroeg 97%; de NPV 92,0%.

Theoharis (4) komt in zijn studie van FNAC van 3207 schildkliernoduli bij 2468 patiënten tot een percentage van fout-positieven van 2,2%. De specificiteit voor het diagnosticeren van een maligne nodus was 93,0%. De PPV voor een folliculaire neoplasie, verdachte nodus of maligne nodus was respectievelijk 34%, 87% en 100%.

Er zijn geen duidelijke argumenten te vinden waarom FNAC bij klinische strumata anders gebruikt zou moeten worden dan bij solitaire noduli. Over de waarde van cytologie bij struma ('goiter') rapporteren Abboud en Solymosi. (6) (7) Alleen Solymosi maakt een duidelijk onderscheid tussen uninodulaire en multinodulaire struma's, waarbij 50-60% van de patiënten (afhankelijk of ze in een jodiumdeficiënte regio wonen) een multinodulaire afwijking heeft. De accuratesse van FNAC in de struma-series (sensitiviteit 92%, specificiteit 83%) verschilt niet van die in de overige series (sensitiviteit 92%, specificiteit 84%). De klinische diagnose struma sluit een schildkliercarcinoom zeker niet uit. (8) (9) In een studie van Lasithiotakis werd in 65% van de patiënten met een multinodulair struma cytologische verdenking op maligniteit geuit. 21,7% van de patiënten bij wie een totale thyreoïdectomie werd verricht, bleek een schildkliercarcinoom te hebben, waarvan de helft een goed gedifferentieerd microcarcinoom. Het betrof klinisch significante noduli bij jongere patiënten met verdachte kenmerken bij echo-onderzoek en histologisch een thyreoiditis. Evenmin zijn er verschillen in de a priori kans op kanker, de frequentie waarin folliculaire proliferatie wordt gevonden, of de interpretatie daarvan. Bij multinodulair struma wordt in de praktijk vaak FNAC verricht uit de meest prominente nodus. Indien de FNAC onder echogeleiding wordt uitgevoerd kan op basis van echografische criteria ook extra FNAC worden verricht uit andere noduli.

Verrichten, bewerken en beoordelen van cytologische puncties

Wanneer cytologisch onderzoek van een schildkliernodus moet worden verricht wordt aanbevolen de FNAC echogeleid uit te voeren.

FNAC van de schildklier wordt bij voorkeur verricht door iemand met ervaring (in de praktijk meestal een cytopatholoog, radioloog, internist-endocrinoloog of chirurg, zie [module organisatie van zorg](#)) (10) De cytologie wordt bij voorkeur beoordeeld door een patholoog met ruime ervaring in de schildklier cytologie en -histologie.

Deel van het FNAC materiaal bij voorkeur doorvoeren voor inblokmethodiek, zie Immunocytochemie.

Onderbouwing: opbrengst FNAC

Echogeleide FNAC 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. (2)

(11) Daarnaast kunnen echografische kenmerken aanvullende informatie geven betreffende het risico op maligniteit. (12) (2)

FNAC levert in 8 tot 20% van het gevallen onvoldoende materiaal op om een diagnose te stellen. (13) (10) (14)

(15) Het aantal niet-diagnostische puncties blijkt bij palpatoir geleid prikken tweemaal zo hoog als bij echogeleid. (16) (10) (17) Bij 'onvoldoende materiaal' moet de FNAC in ieder geval echogeleid herhaald worden. De prevalentie van schildkliercarcinoom is in deze groep 20-37%. Bij echogeleide herhaling kan het percentage onvoldoende materiaal worden teruggebracht tot 3-4%. (16) (10) (18)

Chow bestudeerde in een retrospectieve studie 153 patiënten met een niet-diagnostische FNAC. Er werden 60 patiënten opnieuw gepuncteerd, waarbij 38% van de puncties opnieuw

niet-diagnostisch was. Er werden 27 patiënten geopereerd, waarvan 37% een maligniteit bleek te hebben. Zij concluderen dat niet-diagnostische cytologie niet als benigne moet worden beschouwd, maar gevolgd moet worden door chirurgie.

Choi vond bij operatie een maligniteit in 11,4% van de patiënten met een eerste niet-diagnostische punctie en in 3,2% van de patiënten met een herhaalde niet-diagnostische uitslag. Zij bestudeerden 1124 schildkliernoduli, waarbij in 40,7% de eerste punctie niet-diagnostisch was en in 20,4% ook de tweede punctie niet-diagnostisch was. Er is een grote kans op een tweede niet-diagnostische punctie als de nodus voor >50% cysteus is, ≤ 5mm of is hypoechogeniciteit.

Bij een onzekere cytologische uitslag moeten ook het klinisch en echografisch beeld worden meegenomen in het bepalen van het verdere beleid. (19) (20) (21) (2) (22)

Onderbouwing: echogeleide FNAC

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

- In de studie van Takashima was het percentage nondiagnostische US-FNACs (3.7%) significant lager dan het percentage nondiagnostische P-FNACs (19%). (23)
- De studie van Carmeci toont gelijke bevindingen; US-FNAC 7% inadequaat en P-FNAC 16% inadequaat ($P < 0.001$). (24)
- In de studie van Hatada is het percentage niet diagnostische puncties in het algemeen hoger maar is er eenzelfde trend; US-FNAC 17% inadequaat, P-FNAC 30% inadequaat. (24)
- In de studie van Mittendorf is het percentage nondiagnostische puncties in de P-FNAC groep (14%) lager dan de US-FNAC groep (23%). (25) Dit wordt door de auteurs verklaard doordat US-FNAC werd verricht in geval van niet palpabele noduli en in gevallen van nondiagnostische P-FNACs. US-FNAC werd van significant kleinere noduli (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 was P-FNAC (433/4986 (8.7%)) significant vaker inadequaat dan US-FNAC (167/4697 (3.5%)). Tevens was het aantal fout negatieve P-FNACs significant hoger dan het aantal fout negatieve US-FNACs. (26)

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.

Verslaglegging Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC)

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

- Kwaliteit en beoordeelbaarheid inhoudelijke beschrijving
- Beoordeling correlatie met de klinische/ echografische bevindingen
- Conclusie, waarbij wordt geadviseerd de categorieën volgens de Bethesda-classificatie te gebruiken:

Bethesda classificatie voor schildklier cytologie (Ali, 2023)

Categorie

I. Niet diagnostisch:

- Cyste-inhoud Acellulair preparaat
- Overig (klontering, bloed; tevens < 6 groepen van 10 duidelijke folliculaire cellen, gedegeneerde, slecht kleurende folliculaire cellen)

II. Benigne:

- Passend bij een benigne folliculaire nodus (adenomatoid, hyperplastisch, colloid, etc)
- Passend bij Lymfocytair (Hashimoto) thyreoïditis, bij passende klinische context
- Passend bij granulomateuze (subacute) thyreoïditis
- Overig

III. Atypie van onzekere betekenis (AUS) Specificeer of AUS-nucleaire atypie of AUS-andere

IV. Folliculaire neoplasie - verdacht voor folliculaire neoplasie:

- Specificeer bij oncocytaire (eerder Hürthle cel) type

V. Verdacht voor maligniteit:

- Verdacht voor papillair schildkliercarcinoom
medullair schildkliercarcinoom
metastase
maligne lymfoom
overige

VI. Maligne:

- Papillair schildkliercarcinoom
hooggradig carcinoom van folliculaire-origine
medullair schildkliercarcinoom
ongedifferentieerd (anaplastisch) schildkliercarcinoom
plaveiselcelcarcinoom (squamous cell carcinoma)
Carcinoom met verschillende kenmerken (specificeer)
metastase
non-Hodgkin lymfoom
overig

Onderbouwing

In een meta-analyse beschrijft Bongiovanni [2012] (28) de waarde van het Bethesda-systeem voor schildklier cytologie. Zij onderzochten de literatuur tussen 2008 en 2011 waarin 6362 thyreoïdectomieën werden uitgevoerd in een cohort van 25445 Fine Needle Aspiration Cytology (FNACs). Hierin tonen zij aan dat het Bethesda systeem een betrouwbaar en valide systeem voor verslaglegging van schildklier cytologie is.

Ook Theoharis [2009] (4) kwam in een studie van 3207 FNACs van een schildkliernodus bij 2468 patiënten, geïnclassificeerd volgens het Bethesda-systeem, tot deze conclusie.

Crowe bestudeerde 957 FNACs voor de invoering en 714 FNAC na invoering van de Bethesda-classificatie. Zij concluderen dat het invoeren van de Bethesda-classificatie de kwaliteit van verslaglegging heeft verbeterd door het verminderen van het aantal onzekere diagnoses en het afnemen van het aantal chirurgische interventies voor met name benigne

laesies. Er was echter geen effect op het aantal fout-positieve uitslagen of het aantal vriescoupe onderzoeken.

De diagnose AUS-FLUS wordt in 2,1-18,0% gediagnosticeerd. (4) (22) (29) Bij de diagnose AUS-FLUS wordt geadviseerd deze patiënten te bespreken in een multidisciplinair overleg om behandeling en verdere follow-up te bepalen.

Immuuncytochemie

Er is in het algemeen geen indicatie voor immuuncytochemie/histochemie. Verschillende markers (HBME-1, galectin-3, CK19) zijn bestudeerd vanwege hun mogelijke rol voor de differentiatie benigne-maligne, met name in folliculaire laesies. De verschillende studies geven echter contrasterende uitkomsten en leiden niet tot een eenduidig beleid. (30) (31) Bij een differentiaaldiagnose schildkliercarcinoom of lymfoom kan gebruik worden gemaakt van LCA, thyreoglobuline en TTF1. Voor het aantonen of uitsluiten van een medullair schildkliercarcinoom kan gebruik worden gemaakt van calcitonine, CEA en thyreoglobuline. (32) Immuunhistochemie op ingeblokt materiaal verdient de voorkeur boven immuuncytochemie op cytologische preparaten. Ingeblokt materiaal kan eventueel ook nog gebruikt worden voor moleculairbiologische technieken.

Moleculaire markers

Het gebruik van moleculaire markers bij het interpreteren van cytologische puncties lijkt in de toekomst een rol te gaan spelen bij de differentiatie tussen een benigne en maligne schildkliernodus. (33) (34) Zie verder module Moleculaire diagnostiek.

Conclusies

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is inhoudelijk onveranderd t.o.v. 2015</i></p> <p>Het is aangetoond dat FNAC een betrouwbare test is bij de diagnostiek van schildkliernoduli.</p> <p><i>Sources: Ravetto 2000 (35), Yang 2007 (29)</i></p>
no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is inhoudelijk onveranderd t.o.v. 2015</i></p> <p>Het is aangetoond dat de sensitiviteit van cytologisch onderzoek van schildkliernoduli wordt verhoogd indien de puncties plaatsvinden onder echogeleiding.</p> <p><i>Sources: Danese 1998 (16), Choi 2012 (15)</i></p>
no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is inhoudelijk onveranderd t.o.v. 2015</i></p> <p>Het is aangetoond dat het Bethesda-systeem een betrouwbaar en valide systeem is voor verslaglegging van schildklier cytologie.</p> <p><i>Sources: Bongiovanni 2012 (28), Theoharis 2012 (33), Crowe 2011 (36)</i></p>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven.

Er wordt geadviseerd de cytologische preparaten bij voorkeur direct te laten beoordelen op representativiteit door de cytopatholoog of een daarvoor getrainde cytologisch analist, zie [module organisatie van zorg](#). Hierbij kan de punctie bij onvoldoende materiaal direct herhaald worden, om het aantal niet-diagnostische uitslagen, onnodige extra poliklinische bezoeken en vertraging in de diagnostiek tot een minimum te beperken. Er wordt geadviseerd de in 2023 ingevoerde Bethesda-classificatie te gebruiken voor standaard verslaglegging van cytologische puncties. Er wordt geadviseerd het puncter en beoordelen bij voorkeur door een deskundige met ervaring te laten plaatsvinden. Er zijn vooralsnog geen criteria waaraan een deskundige moet voldoen.

Bij **Bethesda I** is het voor het verder beleid van belang aan te geven wat de reden is van de diagnose 'niet diagnostisch': betreft het te weinig follikel cellen, cyste inhoud, tekenen van een bloeding. Bij Bethesda I wordt de FNAC onder echogeleide herhaald met een interval van 6 weken tot 3 maanden tenzij zeer snelle groei van de nodus. Indien er de tweede maal een niet diagnostische punctie (Bethesda I) is moet in het multidisciplinair overleg op grond van de kliniek, de echografie uitslag en de wens van de patiënt het beleid worden bepaald

Bij **Bethesda II**, is er geen indicatie voor een behandeling, tenzij er sprake is van mechanische klachten of zwaarwegende cosmetische bezwaren.

Bij **Bethesda III** wordt geadviseerd een tweede FNAC te verrichten.

2e FNAC Bethesda II: Geen standaard follow up alleen verdere analyse bij groei opgemerkt door patiënt.

2e FNAC Bethesda III: Overweeg (in het bijzonder wanneer moleculaire diagnostiek wordt overwogen) de beleidsbepaling te bespreken in het multidisciplinair overleg (MDO) beleidsbepaling, daarin te betrekken: kenmerken op de echo, de kenmerken/ symptomen en voorkeuren van de patiënt.

Overweeg de volgende opties in het MDO:

- *FDG-PET-CT*

Een meta-analyse toont aan dat de FDG-PET/CT een maligniteit kan uitsluiten met een sensitiviteit van 95% in alle Bethesda III/IV noduli en 100% in noduli groter dan 1.5 cm (Vriens, 2011). De in Nederland uitgevoerde EFFECTS studie toont dezelfde sensitiviteit resultaten. In de EFFECTS studie werd gebruik gemaakt van EARL geconstrueerde beelden welke niet in alle ziekenhuizen in Nederland beschikbaar is. Voor de visuele interpretatie werd elke focale [18F] FDG-opname binnen de schildklier die visueel hoger was dan de achtergrond [18F]FDG-opname van het omliggende normale schildklierweefsel en die qua grootte en locatie overeenkwam met de index schildklierknobbel, als positief beschouwd. Als in het beleid de FDG-PET/CT betrokken werd, kon 40% van de diagnostische HT voor benigne noduli voorkomen worden (de Koster, 2022). Bij een FDG-negatieve nodus wordt geadviseerd af te zien van een operatie en ter follow up een echo te verrichten ter beoordeling van groei na 12-24 maanden. Bij een FDG-positieve nodus blijft de indicatie voor een diagnostische HT bestaan. De FDG-PET/CT zal niet differentiëren in oncocytaire noduli. Voor deze noduli wordt de FDG-PET/CT afgeraden.

- *Moleculaire diagnostiek*, zie [module moleculaire diagnostiek](#).

- *Diagnostische hemithyreoidectomie*.

- *Follow-up middels echografie met een maximaal duur van 5 jaar* (afhankelijk van klinische karakteristieken patiënt).

2^e FNAC IV/V of VI: Advies zoals hieronder beschreven.

De categorie Bethesda III is geen verzameling van puncties waarbij vervolgsbeleid onduidelijk is, de consequentie is opnieuw punteren. Het verrichten van een histologisch naaldbiopt bij deze Bethesda classificatie wordt niet aangeraden tenzij er een verdenking op een lymfoom of een metastase van elders is.

Bij **Bethesda IV** wordt in het MDO besproken om diagnostisch beleid dan wel behandeling te bepalen.

Overweeg:

- *FDG-PET-CT*

Zie overwegingen hierboven

-*Direct een diagnostische hemithyreoïdectomie*

Bij **Bethesda V en VI** zal een (hemi) thyreoïdectomie verricht worden. De uitgebreidheid van de primaire operatie is afhankelijk van de grootte en uitgebreidheid van de nodus en de aanwezigheid van (lymfe)metastasen (voor overwegingen zie [module behandeling – chirurgische interventies](#)). Bij een Bethesda V nodus zonder aanwijzingen voor (lymfe)metastasen groter dan 4 cm kan moleculaire diagnostiek overwogen worden (zie [module moleculaire diagnostiek](#)) en kan in zeldzame gevallen een vriescoupe gedurende de operatie (zie [module vriescoupe-onderzoek](#)).

Het gebruik van moleculaire diagnostiek kan bij analyse van verkregen cytologische puncties behulpzaam zijn in het aanvullen van de morfologische Bethesda classificatie en leiden tot meer definitieve diagnostiek in deze preoperatieve fase. Moleculair onderzoek bij cytologische puncties kan met name een meerwaarde hebben bij Bethesda III en V (zie [module moleculaire diagnostiek](#)).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Afhankelijk van de uitslag van de FNAC moet een beslissing gemaakt worden welk beleid ingezet gaat worden (operatie, follow-up). Het hierboven beschreven beleid is een richtlijn waarbij in overleg met de patiënt op basis van goede informatie afgeweken kan worden in een shared decision making gesprek. Dit is met name bij de Bethesda I, III, IV en V noduli van toepassing.

Tevens kunnen er andere argumenten vanuit de patiënt zijn zoals mechanische klachten of zwaarwegende cosmetische bezwaren waardoor het beleid aangepast dient te worden.

Kosten (middelenbeslag)

Een recent Nederlandse studie toont dat het uitvoeren van een FDG-PET-CT kosteneffectief is in Bethesda IV noduli (de Vries, 2022; de Koster, 2022). Meer informatie over kosten van moleculaire diagnostiek staat in de betreffende module.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling:

Bij patiënten met een schildkliernodus is het uitvoeren van een FNAC echogeleid het meest betrouwbaar en effectief. Verslaglegging vindt plaats volgens het Bethesda-systeem. Deze aanbevelingen betreffen de FNAC bij alle soorten schildkliernoduli.

Voer de FNAC echogeleid uit door een ervaren deskundige.

Voer de cytologische beoordeling door een deskundig patholoog uit met ervaring uit.

Verslaglegging gebeurt volgens het Bethesda-systeem (2010). Beleid bij noduli zonder zwaarwegende mechanische of cosmetische bezwaren:

Bethesda I: Herhaal FNAC. Tweede keer wederom Bethesda I bespreek multidisciplinair het beleid waarbij de kliniek, echografische kenmerken en afweging van de patiënt meegenomen worden.

Bethesda II: Geen behandeling geïndiceerd.

Bethesda III: Herhaal de FNAC.

Als bij tweede FNAC Bethesda II: Alleen bij groei opgemerkt door de patiënt verdere diagnostiek.

Als bij tweede FNAC Bethesda III: Overweeg om in het multidisciplinair overleg te bespreken om diagnostisch beleid dan wel behandeling en/of verdere follow-up te bepalen.

Overweeg:

- FDG-PET-CT (in niet oncocytaire noduli). Bij FDG negatieve nodus geen operatie indicatie, follow-up echo ter beoordeling van groei van 12-24 maanden. Bij FDG-positieve nodus diagnostische hemithyreïdectomie.
- Moleculaire diagnostiek, zie module **moleculaire diagnostiek**.
- Diagnostische hemithyreïdectomie.
- Follow-up maximaal voor 5 jaar (afhankelijk van klinische karakteristieken patiënt)

Als bij tweede FNAC Bethesda IV/V/VI: Operatie (zie hieronder).

Bethesda IV: Bespreek in het multidisciplinair overleg om diagnostisch beleid dan wel behandeling te bepalen.

Overweeg:

- FDG-PET-CT (in niet oncocytaire noduli).
- Bij FDG-negatieve nodus geen operatie-indicatie follow-up echo ter beoordeling van groei van 12-24 maanden.
- Bij FDG-positieve nodus diagnostische hemithyreïdectomie
- Diagnostische hemithyreïdectomie.

Bethesda V: (hemi) thyreoïdectomie (overweeg moleculaire diagnostiek voorafgaand aan de operatie zie module moleculaire diagnostiek). De uitgebreidheid van de operatie is afhankelijk onder andere de grootte, echografische kenmerken, patiënten karakteristieken en eventuele verrichtte moleculaire diagnostiek.

Bethesda VI: (hemi) thyreoïdectomie (de uitgebreidheid van de operatie is afhankelijk onder andere de grootte, echografische kenmerken, patiënten karakteristieken), zie **module chirurgische behandeling**.

Gebruik de managementsuggesties uit de Bethesda-classificatie als leidraad in het multidisciplinair overleg tevens moet de patiënten karakteristieken, echografische kenmerken en voorkeuren van de patiënt meegenomen worden in de bepaling van het beleid.

Overweeg immunocytochemisch onderzoek voor eventuele differentiatie met een medullair schildkliercarcinoom, of bij verdenking lymfoom of metastase van elders. Voer immuunhistochemisch onderzoek bij voorkeur uit op ingeblokt materiaal.

Literatuur

- 1 - Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993 Feb 15+ADs- 118(4):282-9. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8420446>
- 2 - Yoon JH, Kwak JY, Moon HJ et al. The diagnostic accuracy of ultra-sound guided fine-needle aspiration biopsy and the sonographic differences between benign and malignant thyroid nodules 3cm or larger. *Thyroid* 2011; 21: 993-1000. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21834673>
- 3 - Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-9. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771959>
- 4 - Theoharis CGA, Schofield KM, Hammers L et al. The Bethesda Thyroid Fine-Needle Aspiration Classification System: Year 1 at an Academic Institution. *Thyroid* 2009; 19: 1215-1223. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19888859>
- 5 - Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: an institutional experience of 1945 cases. *Diagn Cytopathol* 2012; 40: E27-E32. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619156>
- 6 - Abboud B, Allam S, Chacra LA et al. Use of fine-needle aspiration cytology and frozen section in the management of nodular goiters. *Head Neck* 2003; 25(1):32-6.
- 7 - Solymosi T, Toth GL, Gal I et al. Influence of iodine intake on the diagnostic power of fine-needle aspiration cytology of the thyroid gland. *Thyroid* 2002; 12(8):719-23. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12225641>
- 8 - Giles Y, Boztepe H, Terzioglu T et al. The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter. *Arch Surg* 2004;139(2):179-82. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14769577>
- 9 - Lasithiotakis K, Grisbolaki E, Koutsomanolis D et al. Indications for surgery and significance of unrecognized cancer in endemic multinodular goiter. *World J Surg* 2012; 36: 1286-1292. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22395348>
- 10 - Al Maqbali T, tedla M, Weickert MO et al. Malignancy risk analysis in patients with inadequate fine needle aspiration cytology (FNAC) of the thyroid. *PloS ONE* 2012; 7(11): e49078.#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23185295>
- 11 - Kwak JY, Kim EK, Kim MJ et al. The role of ultrasound in thyroid nodules with a cytology reading of 'suspicious for papillary carcinoma'. *Thyroid* 2008; 18(5): 517-522. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18407756>
- 12 - Gulcelik NE, Gulcelik MA, Kuru B. Risk of malignancy in patients with follicular neoplasm. Predictive value of clinical and sonographic features. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 1312-1315. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075128>
- 13 - Alexander EK, Heering JP, Benson CB et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11):4924-7.#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414851>
- 14 - Chow LS, Gharib H, Goellner JR et al. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid* 2001; 11(12):1147-1151. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12186502>
- 15 - Choi N, Moon WJ, Kim HY et al. Thyroid incidentaloma detected by time-resolved magnetic resonance angiography at 3T: prevalence and clinical significance. *Korean J Radiol*.

- 2012 May-Jun;13(3):275-82. doi: 10.3348/kjr.2012.13.3.275. Epub 2012 Apr 17. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563264>
- 16 - Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8(1):15-21. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9492148>
- 17 - Koike E, Yamashita H, Noguchi S et al. Effect of combining ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy findings for the diagnosis of thyroid nodules. *Eur J Surg* 2001;167(9):656-61. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759733>
- 18 - Choi YS, Hong SW, Kwak JY et al. Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second needle aspiration for thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2304-2309. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22395996>
- 19 - Dincer N, Balci S, Yazgan A et al. Follow-up of atypia and follicular lesions of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration cytology. *Cytopathol* 2013 Dec;24(6):385-90. doi: 10.1111/cyt.12021. Epub 2012 Oct 18. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23078633>
- 20 - Layfield LJ, Morton MJ, Cramer HM et al. Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of 'follicular lesion of undetermined significance': a five-year multi-institutional analysis. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 710-714. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19373907>
- 21 - Yoon JH, Kwak JY, Kim EK et al. How to approach thyroid nodules with indeterminate cytology. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2147-2155. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20217250>
- 22 - Van der Laan PA, Krane JF, Cibas ES. The frequency of 'atypia of undetermined significance' interpretations for thyroid fine-needle aspirations is negatively correlated with histologically proven malignant outcomes. *Acta Cytol* 2011; 55: 512-517. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156459>
- 23 - 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.
- 24 - 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.
- 25 - 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.
- 26 - 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.
- 27 - Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. Springer, 2010. # <http://www.springer.com/medicine/pathology/book/978-0-387-87665-8>
- 28 - Bongiovanni M1, Spitale A, Faquin WC et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333-9. doi: 10.1159/000339959. Epub 2012 Jul 25. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846422>
- 29 - Yang J, Schnadig V, Logronor et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007; 111(5): 306-15. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17680588>
- 30 - Cochand-Priollet B, Dahan H, Laloi-Michelin M et al. Immunocytochemistry with cytokeratin 19 and anti-human mesothelial cell antibody (HBME1) increases the diagnostic accuracy of thyroid fine-needle aspirations: preliminary report of 150 liquid-based fine-needle aspirations with histological control. *Thyroid* 2011; 21: 1067-1073. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21875347>

- 31 - Mills LJ, Poller DN, Yiangou. Galectin-3 is not useful in thyroid FNA. *Cytopathology* 2005; 16: 132-138. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15924608>
- 32 - Rossi ED, Raffaelli M, Mule A, Zannoni GF, Pontecorvi A, Santeusano G, Minimo C, Fadda G. Relevance of immunohistochemistry on thin-layer cytology in thyroid lesions suspicious for medullary carcinoma. A case-control study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008; 16: 548-553. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685492>
- 33 - Theoharis C, Roman S, Sosa JA. The molecular diagnosis and management of thyroid neoplasms. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 35-41. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22123232>
- 34 - Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 3390-3397. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880806>
- 35 - Ravetto C, Colombo L, Dottorini M. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma. A retrospective study in 37895 patients. *Cancer Cytopathol* 2000;90:357-363. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156519>
- 36 - Crowe A, Linder A, Hameed O et al. The impact of implementation of the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology on the quality of reporting, 'risk' of malignancy, surgical rate, and rate of frozen section requested for thyroid lesions. *Cancer Cytopathol* 2011; 119: 315-321. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751427>

Literature update - 2023

- de Koster EJ, de Geus-Oei LF, Brouwers AH, van Dam EWCM, Dijkhorst-Oei LT, van Engen-van Grunsven ACH, van den Hout WB, Klooker TK, Netea-Maier RT, Snel M, Oyen WJG, Vriens D; EfFECTS trial study group. [18F]FDG-PET/CT to prevent futile surgery in indeterminate thyroid nodules: a blinded, randomised controlled multicentre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 May;49(6):1970-1984. doi: 10.1007/s00259-021-05627-2. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34981165; PMCID: PMC9016050.
- de Koster EJ, Vriens D, van Aken MO, Dijkhorst-Oei LT, Oyen WJG, Peeters RP, Schepers A, de Geus-Oei LF, van den Hout WB; EfFECTS trial study group. FDG-PET/CT in indeterminate thyroid nodules: cost-utility analysis alongside a randomised controlled trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Aug;49(10):3452-3469. doi: 10.1007/s00259-022-05794-w. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35435497; PMCID: PMC9308600.
- Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023 Sep;33(9):1039-1044. doi: 10.1089/thy.2023.0141. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37427847.
- Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. *Cancer*. 2011;117:4582-94

Module 4.2 Histologie

Uitgangsvraag

Welke criteria dienen opgenomen te worden in de pathologie verslaglegging bij schildklierresecties?

Inleiding

Systematische beoordeling van de schildklierresectie is essentieel voor de verdere bepaling van het therapeutisch beleid en de follow up van de patiënt. Tevens is het van belang om de prognose en overleving in te kunnen schatten.

Search and select

Tijdens de richtlijn herziening in 2023 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Derhalve is onderstaande literatuur samenvatting en bijbehorende conclusie niet aangepast. Deze literatuur is destijds niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan er geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

Onderbouwing

De compleetheid van verslaglegging van schildklierresecties wordt bevorderd door het gebruik van een minimumdataset. In de studie van Kahn miste, zonder het gebruik van 'synoptic reporting', 64% van de verslagen tenminste 1 item waarvan internationaal is vastgesteld dat het van belang is voor de prognose en behandeling van schildkliercarcinoompatiënten. (1) (2)

Minimumdataset:

- Aard ingreep (totale-, subtotale-, hemithyreoïdectomie) Plaats tumor; indien van toepassing lymklierdissectie (links, rechts, centraal level's)
- Tumortype WHO (subtyperen) (4) (5)
- Grootste diameter tumor in mm. Diameter grootste nodus bij multifocaliteit. Het valt te overwegen de diameter(s) van overige noduli eveneens te vermelden. Indien er sprake is van een omkapselde laesie: Is er sprake van kapsel invasie? Zo ja: minimaal/focaal of uitgebreid? (6) Is er sprake van angio-invasie in kapselvaten? Zo ja, hoeveel vaten? (6) Uitbreiding buiten de schildklier? Zo ja: minimaal of extensive.
- Resectieranden vrij?
- Tumor multifocaliteit, zie ook module TNM-classificatie. (8th edition 2020). Belangrijke pathologie buiten het schildkliercarcinoom (adenoom, hyperplasie, thyreoïditis) Aantal, aspect en lokalisatie van bijschildklier(en) indien aanwezig
- Aantal lymfeklieren en lymfeklier status (uitgesplitst in regio VI en in de laterale hals), indien van toepassing
- Indien metastase: afmeting van de grootste metastase en eventuele aanwezigheid van extranodale uitbreiding.
- Bijschildklier aanwezig in het resectie preparaat

Conclusies

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is inhoudelijk onveranderd t.o.v. 2015. Het is aangetoond dat de compleetheid van verslaglegging van schildklierresectiepreparaten wordt bevorderd door het gebruik van een minimumdataset.</i></p> <p><i>Sources: Kahn 2012 (1), Isidro 2012 (2)</i></p>
-----------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven.

De histologische beoordeling is al jarenlang bestaande praktijk die goed wordt beschreven in tekstboeken. Zie bijvoorbeeld Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid: A Comprehensive Guide for Practicing Thyroid Pathology (Nikiforov, 2021). Een overzicht van data die minimaal gerapporteerd dient te worden, staat beschreven in de samenvatting van de literatuur.

Noduli van folliculaire origine kleiner dan 3 cm dienen geheel te worden ingesloten om minimale kapsel- en/of vaso-invasie goed te kwantificeren. Bij grotere noduli moeten tenminste 10 coupes van nodus/kapsel-relatie worden ingesloten (RCP-richtlijn).

Moleculaire diagnostiek op het histopathologisch preparaat zal worden beschreven in de module moleculaire diagnostiek.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Systematische beoordeling van de histologie en daarmee de bepaling van de TNM-classificatie is essentieel voor de verdere bepaling van de prognose, het verdere therapeutisch beleid en de follow up. Tevens schept dit zekerheid over de diagnose voor de patiënt bij het verrichten van een diagnostische hemithyreoïdectomie.

Kosten (middelenbeslag)

N.v.t.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

n.v.t.

Aanbeveling

Voer de verslaglegging van schildklierresecties uit door gebruik te maken van een standaardverslag/minimum dataset.

Vermeld de volgende criteria:

- Aard ingreep (totale-, subtotaal-, hemithyreoïdectomie), plaats tumor, indien van toepassing lymklierdissectie (links, rechts, centraal, level's)
- Tumortype WHO 2022 (subtyperen), Grootste diameter tumor in mm. Diameter grootste nodus bij multifocaliteit. Kapsel invasie? Zo ja: minimaal/focaal of uitgebreid?
- Angio-invasie in kapselvaten? Zo ja, hoeveel vaten? Uitbreiding buiten de schildklier? Zo ja: minimaal of extensive? Resectieranden vrij?
- Tumor multifocaliteit of meerdere lokalisaties klonaal niet verwante tumoren, zie module TNM-classificatie en pTNM (8th edition 2020).

Belangrijke pathologie buiten het schildkliercarcinoom (adenoom, hyperplasie, thyreoiditis) Aantal, aspect en lokalisatie van bijschildklier(en) indien aanwezig

- Aantal lymfeklieren en lymfeklier status (uitgesplitst in regio VI en in de ipsi- en contralaterale laterale halsklieren), indien van toepassing.
- Indien metastase: afmeting van de grootste metastase en eventuele aanwezigheid van extranodale uitbreiding.
- Aantal, aspect en lokalisatie van bijschildklier(en) indien aanwezig.

Literatuur

- 1 - Kahn C, Simonella L, Sywak M et al. Postsurgical pathology reporting of thyroid cancer in New South Wales, Australia. *Thyroid* 2012; 22(6): 604-610. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22524497>
- 2 - Isidro ML, Lugo G, Fidalgo O et al. Adequacy of pathology reports of specimens from patients with differentiated thyroid cancer. *Endocr Pathol* 2012; 23: 215-220. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152121>
- 3 - Akslen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000 Apr 15;88(8):1902-8.#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10760768>
- 4 - DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng. *Pathology and genetics. Tumours of Endocrine Organs.* World health Organization of Tumours. IARCPress, Lyon, 2004. Pg. 50-133.
- 5 - Chen L, Luo Q, Shen Y et al. Incremental value of 131I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2008; 49(12): 1952-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18997044>
- 6 - Ghossein R. Update to the College of American Pathologists Reporting on thyroid carcinomas. *Head and Neck Pathol* 2009; 3: 86-93. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20596997>
- 7 - Royal College of Pathologists. Standards and datasets for reporting cancer histopathology reports, April 2010. G098, dataset for thyroid cancer histopathology reports. # <http://www.rcpath.org/>
- 8 - Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hürthle 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;44:35-39. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14717667>

Literature update – 2023

Nikiforov, Y. E., Biddinger, P. W., & Thompson, L. D. (Eds.). (2012). *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: a comprehensive guide for practicing thyroid pathology.* Lippincott Williams & Wilkins.

Module 4.3 Vriescoupe-onderzoek

Uitgangsvraag.

Wat is de rol van een peroperatieve vriescoupe bij patiënten met een (verdenking op) schildkliercarcinoom en bij verdenking op lymfekliermetastasen in regio VI?

Inleiding

Bij de meeste noduli is een preoperatieve diagnose, benigne of maligne, middels FNAC mogelijk, waarna al dan niet chirurgische behandeling volgt. (1) Indien de FNAC verdacht is voor papillair schildklier carcinoom (Bethesda V) kan pre-operatief moleculaire diagnostiek worden overwogen (zie module moleculaire diagnostiek). Als er geen moleculaire diagnostiek uitgevoerd kan worden of deze geen definitieve diagnose oplevert kan peroperatief vriescoupe worden overwogen teneinde direct de chirurgische procedure aan te passen. (1) (2) (3) Dit geldt alleen in de situatie waarin de diameter van de nodus groter is dan 4 cm en er geen lymfadenopathie is. Goed gedifferentieerd folliculair schildklier 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. In deze gevallen Bethesda IV is vriescoupe-onderzoek derhalve niet gewenst. (4)

Search and select

Tijdens de richtlijnherziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Derhalve is onderstaande literatuur samenvatting en bijbehorende conclusie niet aangepast. Deze literatuur is destijds niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

De meningen in de literatuur zijn nog steeds verdeeld over de diagnostische winst en kosten-baten van peroperatief vriescoupe onderzoek bij schildkliernoduli. (4) Peng 2008, Grannan 2011 (5) (6)

Sinds de vorige richtlijn zijn enkele retrospectieve studies toegevoegd aan de al bestaande literatuur. (7) (8)

- In een prospectieve studie van Udelsman (7) naar de waarde van vriescoupe onderzoek bij folliculaire laesies bleek vriescoupe-onderzoek niet informatief te zijn in 96,4% van de gevallen.
- In de literatuur is men het grotendeels eens over het niet verrichten van vriescoupe-onderzoek bij folliculaire laesies. Lumachi onderzocht 210 patiënten met een schildklier nodus waarbij cytologie een folliculaire neoplasie suggereerde. Aanvullend vriescoupe-onderzoek had geen effect op de uiteindelijke operatieve procedure en heeft dus geen meerwaarde bij deze cytologische diagnose.
- Moon et al (2009) (1) concluderen dat er wel een plaats is voor vriescoupe-onderzoek bij een cytologische uitslag 'verdacht voor papillair schildklier carcinoom', waarbij dan peroperatief de chirurgische procedure kan worden uitgebreid van een hemi- naar een totale thyreoïdectomie. Zij zien echter geen reden voor vriescoupe-onderzoek als het echografische of peroperatieve beeld ook verdacht is voor een maligniteit. Ook Haymart (2008) (9) concludeert dat peroperatief vriescoupe-onderzoek een zinvol aanvullend onderzoek is bij een cytologische uitslag 'verdacht voor papillair schildklier carcinoom'. Zij onderzochten retrospectief 102 patiënten met een cytologische diagnose 'papillair schildklier carcinoom' of 'verdacht voor papillair schildklier carcinoom'. In het eerste geval bleek vriescoupe onderzoek het beleid peroperatief niet te veranderen, terwijl in het tweede geval vriescoupe onderzoek een bijdrage leverde aan uiteindelijk optimale chirurgie.
- In de studie van McHenry bleek het beleid tijdens de operatie na cytologie met interpreteerbaar beeld (adequate FNAC) slechts in 3% van de gevallen te veranderen

door vriescoupe-onderzoek. Verlenging van OK- en anesthesietijden maken vriescoupe-onderzoek niet kosteneffectief.

- In een meta-analyse van Peng (2008) (10) wordt eveneens geconcludeerd dat er geen meerwaarde is van vriescoupe onderzoek naast FNAC.
- Antic (2013) (11) onderzocht retrospectief 704 patiënten met een schildkliercarcinoom meer waarde van vriescoupe-onderzoek naast cytologie. In 613 gevallen (87,1%) betrof het een papillair schildkliercarcinoom, waarbij cytologie diagnostisch of verdacht was geweest in 39,9% van de micropapillaire schildkliercarcinomen en in 75,8% van de papillaire schildkliercarcinomen. Vriescoupe was diagnostisch in respectievelijk 52,3% en 76,6%. In geen van de gevallen werd als gevolg van vriescoupe- onderzoek de chirurgische procedure gewijzigd. Zowel FNAC als vriescoupe-onderzoek waren diagnostisch niet van meerwaarde bij folliculaire carcinomen. Zij concluderen dat vriescoupe-onderzoek geen belangrijke rol hoort te hebben in de behandeling van schildklierlaesies. Er is wel een rol in het beoordelen van lymfeklieren voor het al dan niet aanwezig zijn van metastasen.

Conclusies

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is inhoudelijk onveranderd t.o.v. 2015:</i></p> <p>Het is aangetoond dat indien er preoperatief een adequate FNAC procedure is verricht, het verrichten van vriescoupes tijdens schildklierchirurgie in de meeste gevallen geen extra informatie oplevert om de diagnose schildkliercarcinoom te bevestigen</p> <p><i>Sources: Udelsman 2000 (7), Lumachi 2009 (4), Peng 2008 (5)</i></p>
-----------------	---

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Deze conclusie is inhoudelijk onveranderd t.o.v. 2015:</i></p> <p>Uitsluitend bij een Bethesda V verdenking op papillair schildkliercarcinoom (waarbij moleculaire diagnostiek geen duidelijkheid heeft gegeven), kan een vriescoupe meerwaarde hebben in het direct operatief beleid.</p> <p><i>Sources: Moon 2009 (1), Haymart 2008 (12)</i></p>
-----------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven.

Een adequate FNAC-diagnose behoeft geen additioneel vriescoupe-onderzoek gedurende de operatie en een folliculair schildkliercarcinoom 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 in sommige gevallen bij verdenking papillair schildkliercarcinoom of onderzoek van peroperatief verdachte lymfeklieren heeft wel additionele waarde. (11). Dit geldt in de situaties waarbij er op basis van de grootte of op basis van lymfkliermetastase de operatie uitgebreid zou worden van een hemithyreoidectomie naar een totale thyreoïdectomie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Een vriescoupe kan gedurende de operatie uitgevoerd worden bij patiënten bij wie dit voorafgaande aan de operatie is besproken. De consequenties van de uitslag van de vriescoupe zijn voorafgaande aan de operatie met de patiënt (en evt. hun verzorgers) besproken, zodat de voorkeuren van de patiënt (en evt. hun verzorgers) meegenomen kunnen worden tijdens de operatie.

Kosten (middelenbeslag)

n.v.t.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

n.v.t.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling:

De rol van een peroperatieve vriescoupe is beperkt. Het heeft de voorkeur om bij een verdenking papillair schildkliercarcinoom (FNAC een Bethesda V) preoperatief moleculaire diagnostiek te verrichten. Als dit niet mogelijk is, of niet conclusief bestaat er de mogelijkheid om per operatief een vriescoupe te verrichten mits dit de uitgebreidheid van de operatie beïnvloedt dus als de laesie groter is dan 4 cm. Bij peroperatief klinisch gevonden en met vriescoupe bewezen lymfekliermetastasen kan de initiële risico classificatie veranderen, waardoor patiënt niet meer in aanmerking komt voor een de-escalerende behandeling van een laag risico schildklier carcinoom.

Overweeg een peroperatieve vriescoupe te verrichten bij patiënten met een verdenking papillair schildkliercarcinoom (FNAC een Bethesda V) en de afweging gemaakt moet worden om een hemithyreoidectomie uit te breiden naar een totale thyreoïdectomie.

Overweeg peroperatief een vriescoupe te verrichten bij een sterke verdenking op lymfkliermetastasen indien de uitkomst van de vriescoupe aanleiding geeft de operatieve strategie te wijzigen.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling:

Goed gedifferentieerd folliculair schildkliercarcinoom 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. Dus als er sprake is van een Bethesda IV is per operatief vriescoupe-onderzoek niet zinvol. (4)

Zie af van een vriescoupe bij een verdenking op een folliculaire schildklierneoplasmie of een oncocytair neoplasma.

Literature

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19288281>

- 2 - Miller MC. Thyroid 2007; 6: 557. Intraoperative pathologic examination: cost-effectiveness and clinical value in 119 patients with cytologic diagnosis of cellular follicular thyroid lesion. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17614777>
- 3 - Lin J-H, Chiang F-Y, Lee K-W, Ho K-Y, Kuo W-R. The role of neck ultrasonography in thyroid cancer. Am J Otolaryngol. 2009;30(5):324-6. Locally advanced thyroid cancer: can CT help in prediction of extrathyroidal invasion to adjacent structures? # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720250>
- 4 - Lumachi, FNA cytology and frozen section examination in 119 patients with follicular lesions of the thyroid gland. Anticancer Res. 2009 Dec;29(12):5255-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044646>
- 5 - Peng Y. Diagn Cytopathol 2008; 36: 916-920. Meta-analysis. A meta-analysis of comparing fine-needle aspiration and frozen section for evaluating thyroid nodules. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18855886>
- 6 - Grannan K, Snyder J, McDonough S, Engel A, Farnum J. Operative decision-making for follicular thyroid lesions: a community hospital system experience. The American surgeon. 2011; 77: 443-6. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679553>
- 7 - Udelsman R. Ann Surg 2001; 233: 716-722. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323510>
- 8 - McHenry CR. Am J Surg 1993; 166: 353. Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8214291>
- 9 - Hasney CP, Amedee RG. What is the appropriate extent of lateral neck dissection in the treatment of metastatic well-differentiated thyroid carcinoma? Laryngoscope. 2010 Sep;120(9):1716-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803739>
- 10 - Peng Y, Wang HH. A meta-analysis of comparing fine-needle aspiration and frozen section for evaluating thyroid nodules. Diagnostic cytopathology. 2008; 36: 916-20. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18855886>
- 11 - Antic T, Taxy JB. Thyroid frozen section. Supplementary or unnecessary? Am J Surg pathol 2013; 37: 282-286. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23282969>
- 12 - Hassanain M, Wexler M. Conservative management of well-differentiated thyroid cancer. Can J Surg 53(2), 109-118 (2010). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20334743>

Module 4.4 Moleculaire diagnostiek

Uitgangsvraag

Wat is de rol van moleculaire diagnostiek bij patiënten met schildklierlaesies?

Inleiding

Moleculaire diagnostiek kan zowel in de preoperatieve als in de postoperatieve fase een rol spelen. Enerzijds betreft dit moleculair aanvullen van de Bethesda classificatie en keuze voor geen of wel chirurgisch ingrijpen. Anderzijds kan moleculaire diagnostiek helpen ter ondersteunen van moeilijke histologische diagnostiek. Tevens kan moleculaire diagnostiek informatie geven over “druggable targets” in geval van jodium refractaire ziekte.

Search and select

Tijdens de richtlijnherziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Gezien de ontwikkelingen in het veld heeft de werkgroep besloten om de voormalig samenvatting van

de literatuur te laten vervallen. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Conclusies

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Gewijzigde conclusie 2022/3 gebaseerd op consensus en update, zie overwegingen:</i></p> <p>Het is aangetoond dat moleculair onderzoek een toegevoegde waarde heeft in de diagnostiek. De meeste toegevoegde waarde is aanwezig in de cytologie-groep van Bethesda III en V. Daarbij heeft aanvullend moleculair onderzoek naar de meest voorkomende mutaties een aanvullende waarde (sensitiviteit 38-85%, specificiteit 95-100%). Tevens kan moleculaire diagnostiek aanvullende informatie geven voor beslissingen tot de-escalatiestrategieën.</p> <p><i>Sources: Nikiforov 2009 (2), Moses 2010 (13), Otori 2012 (12), Cantara 2010 (14), Aydemirli 2021, de Koster (2023), Schumm (2023).</i></p>
-----------------	---

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Gewijzigde conclusie 2022/3 gebaseerd op consensus en update, zie overwegingen:</i></p> <p>Het is aangetoond dat de BRAFV600E variatie en genfusies in ALK, NTRK, RET en BRAF specifiek zijn voor (varianten) van het papillair schildkliercarcinoom. TERT promotor variaties en TERT genfusies (m.n. in combinatie met andere DNA-varianten) gelden als “danger signals” voor evt maligniteit. Heel veel andere genvariaties of genfusies kunnen ook voorkomen in benigne schildklierlaesies.</p> <p><i>Sources: Nikifirov 2011 (15), Ferraz 2011 (3), Rossi 2012 (4), Aydemirli 2021</i></p>
-----------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven. Op basis van deze literatuur en ervaring zijn de conclusies herformuleerd.

Schildklier neoplasieën tonen een zogenaamd oligo-gemuteerd genotype met een beperkt aantal tumor “drivers”. Pathogene somatische DNA varianten worden gevonden in genen als BRAF, NRAS, KRAS, HRAS, RET, PTEN, IDH1, GNAS, TP53, TERT, EIF1AX, NF1, NF2, TSC1/2, mTOR en DICER1. Deze zijn soms schildkliertumortype specifiek doch worden veelal gevonden in meerdere schildkliertumortypes. Gen-fusies in schildkliertumoren betreffen de genen RET, NTRK, ALK, PPARG, THADA, GLIS, TERT en BRAF. In de preoperatieve fase kan de morfologische Bethesda classificatie worden aangevuld en eventueel veranderd op basis van moleculaire diagnostiek. Bijvoorbeeld het aantonen van de aanwezigheid van een pathogene BRAF-mutatie leidt tot de diagnose schildkliercarcinoom (Bethesda 6) ongeacht

de eerdere Bethesda classificatie. Zie ook de module cytologie. Overwogen kan worden na overleg in een MDO om bij Bethesda III (na tweede punctie) en Bethesda V laesies moleculaire diagnostiek uit te voeren als dit klinische beleid/behandel consequenties heeft. Dit alles na afweging van eventueel FDG-PET/CT onderzoek bij niet-oncocyttaire laesies. De implicaties van het vinden van verschillende DNA-varianten en gen-fusies in de preoperatieve fase kunnen worden gevonden in de literatuur (o.a. Aydemirli, 2021; de Koster, 2023; Schumm, 2023; Yip, 2021). In Bethesda IV niet oncocyttaire laesies zullen de vaak gevonden RAS varianten geen onderscheid maken tussen benigne of maligne laesies. Meestal zal dus moleculaire diagnostiek van deze niet-oncocyttaire Bethesda IV-laesies geen kosteneffectieve informatie opleveren. In Bethesda III morfologie kan het vinden van specifieke DNA-varianten of gen-fusies wijzen op een “moleculaire” Bethesda IV of Bethesda VI. De classificatie van Bethesda V en verdenking op PTC kan door het vinden van een BRAFV600E variatie of een van de PTC specifieke gen-fusies de diagnose van verdacht voor PTC naar zeker PTC veranderen (moleculair Bethesda VI). In oncocyttaire neoplasieën worden relatief weinig DNA-varianten of gen-fusies gevonden en is de consensus dat heel chromosoom verlies een belangrijke “driver” is van de tumor genese. In oncocyttaire carcinomen kan dat leiden tot bijna volledig gehaploidiseerde genomen met of zonder opvolgende endo-reduplicatie ofwel genoom verdubbeling. Dit fenomeen kan gemeten worden middels heel genoombrede “single nucleotide polymorfisme” of SNP analyse als aanvulling op standaard DNA/RNA analyse (de Koster, 2023). In het licht van opkomende de-escalatie strategieën kan in het geval van BVI/PTC het moleculair vinden van BRAFV600E + TERT pathogene DNA variaties (of TERT gen-fusie) of een specifieke gen-fusie informatie geven over potentieel agressief gedrag (Schumm, 2023; Yip, 2021). Hetzelfde geldt voor Bethesda IV niet oncocyttaire schildklierneoplasieën waarbij NRAS+TERT pathogene variaties worden gevonden.

In de postoperatieve fase is morfologische diagnostiek veelal voldoende. Moleculaire diagnostiek kan echter in moeilijke gevallen de uiteindelijke histologische diagnose versterken. Zo kan er bijvoorbeeld ondersteuning van de diagnose “Non-invasieve folliculaire tumor met papillair-achtige kernen” (NIFTP) worden verkregen in het onderscheid met een omkapselde folliculaire variant van papillair carcinoom. In het onderscheid van folliculair adenoom en minimaal invasief folliculair carcinoom kan het vinden van een dubbel mutatie in RAS en TERT wijzen op een relatief agressieve laesie. In het onderscheid van oncocytair adenoom en oncocytair carcinoom wijst een grote mate van heel chromosoom verlies eerder op het laatste.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Moleculaire diagnostiek kan ervoor zorgen dat de diagnose zekerder wordt. Hierdoor kunnen eventueel operaties worden voorkomen of kan als de diagnose schildklierkarcinoom met zekerheid gesteld kan worden een eventuele tweede operatie voorkomen worden. Ook kan de patiënt beter geïnformeerd kiezen voor een operatie. Of middels shared decision making afzien van een operatie.

Kosten (middelenbeslag)

In een recent doelmatigheidsonderzoek is naar voren gekomen dat het implementeren van moleculaire diagnostiek in de diagnostische fase kosteneffectief is (Aydemirli, 2021). Gezien de kosten die moleculaire diagnostiek met zich meebrengt, heeft het de voorkeur patiënt in een MDO met een level 1 ziekenhuis te bespreken alvorens moleculaire diagnostiek in te zetten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Moleculaire diagnostiek kan niet in elk ziekenhuis primair uitgevoerd worden, maar gezien het formeren van regionale oncologie netwerken zou het in elk netwerk beschikbaar moeten zijn. Laboratoria moeten aan specifieke eisen voldoen. Daarom is het belangrijk dat moleculaire diagnostiek alleen uitgevoerd level 1 expertisecentra na overleg in een MDO en als er belangrijke behandelconsequenties/ beleidsveranderingen op gebaseerd worden. Het bespreken binnen het MDO is een wijziging t.o.v. van de module uit de richtlijn van 2015.

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling:

Overweeg moleculaire diagnostiek uit te voeren in specifieke situaties waarbij die beleid- en of behandelconsequenties heeft.

Voer moleculaire diagnostiek uit na overleg in een MDO en mits dit beleid (operatie versus follow-up), dan wel behandelconsequenties (hemi- versus totale thyreoïdectomie) heeft (zie **module cytologie** Bethesda III, V en moeilijk beoordeelbare neoplasieën). Tevens kan moleculaire diagnostiek aanvullende informatie geven in de-escalatiestrategieën.

Literature

- 1 - Govender D, Chatty R. Gene of the month: BRAF. J Clin Pathol 2012;11:986-988 # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22944621>
- 2 - Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2009;6:2092-2098. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318445>
- 3 - Ferraz C, Eszlinger M, Paschke, R. Current state and future perspective of molecular diagnosis of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2011; 7: 2016-2026 # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21593119>
- 4 - Rossi ED, Martini M, Capodimonti S et al. BRAF (V600E) mutation analysis on liquid-based cytology-processed aspiration biopsies predicts bilaterality and lymph node involvement in papillary thyroid microcarcinoma. Cancer cytopathol 2012; doi: 10.1002/cncy.21258. [Epub ahead of print]. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192956>
- 5 - Alexander E.K, Kennedy GC, Baloch ZW et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology NEJM 2012. 367;305-315#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22731672>
- 6 - Alexander E.K., Schorr M, Klopper J et al. Multicenter Clinical experience with the Afirma Gene expression classifier. J Clin Endocrinol Metab. E-pub. DOI 10.1210#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152684>
- 7 - Bullock M, O'Neill C, Chou A et al. Utilization of a MAB for BRAF(V600E) detection in papillary thyroid carcinoma. Endocr relat Cancer 2012;19:779-784 # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997209>
- 8 - Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP et al. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. Head Neck 2011; 33;1052- 1059. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824810>
- 9 - Gupta S, Ajise O, Dultz L et al. Follicular variant of papillary thyroid cancer: encapsulated, nonencapsulated, and diffuse: distinct biologic and clinical entities. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2012; 138: 227-233 # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431868>

- 10 - Eloy C, Santos J, Soares P et al. The preeminence of growth pattern and invasiveness and the limited influence of BRAF and RAS mutations in the occurrence of papillary thyroid carcinoma lymph node metastases. *Virchows Arch* 2011; 459:265-276 # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796448>
- 11 - Sobrinho-Simões M, Eloy C, Vinagre J et al. Molecular pathology of thyroid tumors: diagnostic and prognostic relevance. *Int J Surg Pathol.* 2010;18:209S-212S. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20484293>
- 12 - Ohori NP, Singhal R, Nikiforova MN et al. BRAF mutation detection in indeterminate thyroid cytology specimens: Underlying cytologic, molecular, and pathologic characteristics of papillary thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2013 Apr;121(4):197-205. doi: 10.1002/cncy.21229. Epub 2012 Aug 7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22887810>
- 13 - Moses W, Weng J, Sansano I et al. Molecular testing for somatic mutations improves the accuracy of thyroid fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg* 2010;11:2589-2594. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20703476>
- 14 - Cantara S, Capezzone M, Capuano S et al. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ;3:1365-1369 # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130073>
- 15 - Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 3390-3397. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880806>

Literature update -2023

- Aydemirli MD, Snel M, van Wezel T, Ruano D, Obbink CMH, van den Hout WB, Schepers A, Morreau H. Yield and costs of molecular diagnostics on thyroid cytology slides in the Netherlands, adapting the Bethesda classification. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021 Oct;4(4):e00293. doi: 10.1002/edm2.293. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34505415; PMCID: PMC8502216.
- de Koster EJ, Corver WE, de Geus-Oei LF, Oyen WJG, Ruano D, Schepers A, Snel M, van Wezel T, Vriens D, Morreau H. A clinically applicable molecular classification of oncocyctic cell thyroid nodules. *Endocr Relat Cancer.* 2023 Aug 3;30(9):e230047. doi: 10.1530/ERC-23-0047. PMID: 37399519; PMCID: PMC10448578.
- de Koster EJ, de Geus-Oei LF, Dekkers OM, van Engen-van Grunsven I, Hamming J, Corssmit EPM, Morreau H, Schepers A, Smit J, Oyen WJG, Vriens D. Diagnostic Utility of Molecular and Imaging Biomarkers in Cytological Indeterminate Thyroid Nodules. *Endocr Rev.* 2018 Apr 1;39(2):154-191. doi: 10.1210/er.2017-00133. PMID: 29300866.
- Schumm MA, Shu ML, Hughes EG, Nikiforov YE, Nikiforova MN, Wald AI, Lechner MG, Tseng CH, Sajed DP, Wu JX, Yeh MW, Livhits MJ. Prognostic Value of Preoperative Molecular Testing and Implications for Initial Surgical Management in Thyroid Nodules Harboring Suspected (Bethesda V) or Known (Bethesda VI) Papillary Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Aug 1;149(8):735-742. doi: 10.1001/jamaoto.2023.1494. PMID: 37382944; PMCID: PMC10311424.
- Yip L, Gooding WE, Nikitski A, Wald AI, Carty SE, Karslioglu-French E, Seethala RR, Zandberg DP, Ferris RL, Nikiforova MN, Nikiforov YE. Risk assessment for distant metastasis in differentiated thyroid cancer using molecular profiling: A matched case-control study. *Cancer.* 2021 Jun 1;127(11):1779-1787. doi: 10.1002/cncr.33421. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33539547; PMCID: PMC8113082.

Module 4.5 Protocolaire verslaglegging PALGA

Uitgangsvraag.

Geen uitgangsvraag

Inleiding

Protocolaire beoordeling van zowel cytologie als histologie is zeer belangrijk in patiënten met schildkliernoduli en schildliercarcinoom voor beleidsbepaling volgens de richtlijn in multidisciplinair overleg en vergelijking tussen ziekenhuizen, PALGA wordt hiervoor gebruikt.

Search and select

Niet van toepassing.

Summary of literature

Not applicable

Overwegingen

PALGA werkt continue aan het optimaliseren van de pathologie diagnostiek en verslaglegging. De invoer van de standaardverslaglegging (Synoptic Reporting) in de pathologie door middel van landelijke protocollen is daarbij essentieel: voor iedere patiënt, in elk ziekenhuis in Nederland wordt dezelfde informatie verzameld en op een duidelijke en overzichtelijke manier gepresenteerd. De bespreking van iedere patiënt in het multidisciplinaire overleg kan zo optimaal verlopen.

Landelijke protocollen worden regelmatig geactualiseerd, centraal gedistribueerd en automatisch geïmporteerd in de protocolomgeving van het laboratorium.

Landelijke protocollen histologie gerelateerd aan schildkliernoduli:

Schildliercarcinoom

Schildklierpunctie

Module 5 Behandeling

Deze module is opgedeeld in zes submodules met een eigen uitgangsvraag.

1. Wat is de plaats van chirurgische behandeling bij patiënten met schildkliercarcinoom?
2. Wat is de plaats van ^{131}I behandeling na chirurgie bij patiënten met schildkliercarcinoom?
3. Dient een jodiumbeperkt dieet voorgeschreven te worden voorafgaand aan een jodium behandeling van schildkliercarcinoom?
4. Specifieke patiëntgroepen
5. Wat is de plaats van TSH-suppressietherapie in de behandeling van patiënten met schildkliercarcinoom?
6. Bij welke patiënten met een goedgedifferentieerd schildkliercarcinoom kan radiotherapie een rol spelen in de behandeling?

Module 5.1 Chirurgische interventies

Inleiding

Deze module bespreekt de chirurgische behandeling van het papillaire en het folliculaire schildkliercarcinoom. In aanvulling hierop wordt ook ingegaan op de plaats van andere lokale strategieën zoals het vervangen van chirurgie door een expectatief beleid met follow-up of een minimaal invasieve techniek (bv. Radio frequente ablatie). De aanbevolen behandelstrategie hangt nauw samen met de initiële risico-classificatie indeling van de goedgedifferentieerde schildkliertumor zoals beschreven in zie [module risicostratificatie](#). De in deze module gehanteerde risico classificaties zijn gebaseerd op de hierboven beschreven module van deze richtlijn.

Deze submodule is opgedeeld in 3 delen met elk een eigen uitgangsvraag:

1. Welke chirurgische behandelstrategie is van toepassing op patiënten met een “**laag risico**” schildkliercarcinoom ≤ 1 cm?
2. Welke chirurgische behandelstrategie is van toepassing op patiënten met een “**laag risico**” schildkliercarcinoom >1 en ≤ 4 cm?
3. Wat is de plaats van chirurgische behandeling bij patiënten met een “**intermediair of hoog risico**” schildkliercarcinoom?

De nieuwe vragen zijn opgesteld zodat zij de recente veranderingen in behandelstrategieën bij schildklierkanker beter kunnen reflecteren. Zo hangt de aanbevolen behandelstrategie nauw samen met de initiële risicoclassificatie. Er zijn nieuwe ontwikkelingen met betrekking tot de risicostratificatie waardoor ook de risicogroepen anders worden gedefinieerd. Daarnaast is in de laatste jaren meer data verschenen op basis waarvan de behandeling bij de laag risicogroep gede-escalereerd kan worden.

Flowchart

De aanbevelingen van dit onderdeel kunnen gedeeltelijk worden samengevat in de volgende flowchart, zie bij Flowchart – behandeling en follow-up.

Module 5.1.1 Chirurgische behandeling (laag risico en ≤ 1 cm)

Uitgangsvraag

Welke chirurgische behandelstrategie is van toepassing op patiënten met een “**laag risico**” schildkliercarcinoom ≤ 1 cm?

Inleiding

De overleving van patiënten met een *laag risico* schildkliercarcinoom is uitstekend (1). Binnen de totale groep van laag risico tumor is één entiteit met een zeer gunstige prognose. Het betreft de unifocale papillaire schildkliercarcinomen ≤ 1 cm, zonder aanwijzingen voor lymfekliermetastasen. Op basis van de gekozen risicostratificatie in deze herziene richtlijn worden ook multifocale papillaire schildkliercarcinomen met een totale tumor diameter (TTD) ≤ 1 cm, zonder aanwijzingen voor lymfekliermetastasen hieronder geschaard.

Search and select

Tijdens de richtlijnherziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Overwegingen

Unifocale papillaire schildkliercarcinomen ≤ 1 cm en multifocale tumoren met een totale tumor diameter (grootste assen bij elkaar opgeteld) ≤ 1 cm, zonder aanwijzingen voor lymfekliermetastasen hebben een zodanig goede prognose dat een hemithyreoïdectomie (HT) de eerste keus is qua behandeling (1-4). De verwachting is dat deze tumoren weinig gediagnosticeerd zullen worden in Nederland aangezien in Nederland FNAC wordt geadviseerd uitsluitend voor tumoren > 1 cm. Deze tumoren kunnen echter wel gevonden worden als incidentaloom in preparaten van (hemi)thyroïdectomiën verricht voor een andere indicatie.

De risico's op complicaties van een totale thyreoïdectomie (TT) (hypoparathyreoïdie of nervus recurrens uitval) ten opzichte van een HT zijn uiteraard groter. Het verrichten van een HT in plaats van een TT heeft geen invloed op de overleving bij deze schildkliercarcinomen, maar er bestaat wel een (zeer)kleine kans op een lokaal recidief of een nieuwe tumor vanuit multifocaliteit aan de contralaterale zijde. Alternatieve strategieën die in de literatuur beschreven worden zijn lokaal ablatieve technieken zoals radiofrequente ablatie (RFA) of actieve surveillance.

Verschillende reviews en meta-analyses laten zien dat RFA een veilige en effectieve behandeling voor laag risico papillaire microcarcinomen zou kunnen zijn (7-9). ETA en CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) hebben in 2021 een richtlijn voor de klinische praktijk gepubliceerd, waarin zij aanbevelingen geven over het gebruik van minimaal invasieve technieken voor de laag risico schildkliercarcinomen (20). Lange termijn follow-up en studies uit landen vergelijkbaar met de Nederlandse situatie ontbreken echter. RFA evenals de andere minimaal invasieve technieken zijn, naar mening van de richtlijncommissie, momenteel nog onvoldoende onderzocht om buiten studieverband aan te bieden als behandeling voor patiënten met een laag risico papillair microcarcinoom in Nederland.

Voor actieve surveillance is de wetenschappelijke onderbouwing op dit moment slechts afkomstig uit retrospectieve en prospectieve observationele studies, veelal uit Azië of Verenigde Staten. Er zijn geen gerandomiseerde trials verricht die deze behandeloptie vergelijkt met een HT. Actieve surveillance werd reeds in de American Thyroid Association (ATA) richtlijn van 2015 genoemd als mogelijke behandeloptie (2). Daarna werd door meerdere studies bevestigd dat dit een veilige behandeloptie is voor patiënten met een laag risico papillair microcarcinoom (5, 10-16). Aangezien de oncologische vooruitzichten van een *laag risico* papillair microcarcinoom zeer gunstig zijn en de kans op het falen (onbehandelbare progressie of niet curatieve situatie) van actieve surveillance minimaal is, is het volgens de richtlijncommissie aanvaardbaar om actieve surveillance als

behandelstrategie te bespreken met de patiënt. Dit wordt ook ondersteund door de 2021 richtlijn van de European Thyroid Association (ETA) (6).

Bij het afwegen van een HT versus actieve surveillance is het belangrijk de waarden en voorkeuren van patiënten te exploreren en mee te nemen in de uiteindelijke gedeelde besluitvorming (17)(18). Follow-up met echo heeft als voordeel dat er geen direct risico is op operatieve complicaties met verlies van kwaliteit van leven door complicaties en een potentiële noodzaak tot suppletie met schildklierhormoon. Echter, een deel van de patiënten zal bij progressie alsnog chirurgisch behandeld dienen te worden of onzekerheid ervaren door de aanwezigheid van een maligniteit. Een nadeel van de expectatieve strategie is ook dat de veilige duur van follow-up onbekend is. De vraag of en wanneer men de controles kan staken levert potentieel onzekerheid op. Zeer langdurige controles zijn zowel een belasting voor het zorgsysteem alsook voor de persoon die immer patiënt blijft. Voor zowel de follow-up binnen actieve surveillance alsook de follow-up na een HT is de kwaliteit van de echografie belangrijk. Hierbij verwijzen wij naar het “voorbeeld standaard echoverslag” en de module organisatie van zorg.

Aanbevelingen

Bij een unifocaal papillair schildkliercarcinoom ≤ 1 cm of een unilateraal multifocaal papillair schildkliercarcinoom met een totale tumordiameter ≤ 1 cm zonder lymfekliermetastasen volstaat een hemithyreoidectomie als behandeling.

Overweeg een expectatief beleid met echografische follow-up (“actieve surveillance”) als een alternatieve behandelstrategie bij patiënten met een unifocaal papillair schildkliercarcinoom ≤ 1 cm en het multifocaal papillair schildkliercarcinoom met een totale tumor diameter ≤ 1 cm zonder lymfekliermetastasen na shared decision making.

(update-) Literature

1. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159(6):659-73.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
3. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*. 2014;81(s1):1-122.
4. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-83.
5. Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, Shindo H, et al. Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid*. 2021;31(2):183-92.
6. Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, Cazzato RL, Czarniecka A, Dudeck O, et al. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions. *Eur Thyroid J*. 2021;10(3):185-97.

7. van Dijk SPJ, Coerts HI, Gunput STG, van Velsen EFS, Medici M, Moelker A, et al. Assessment of Radiofrequency Ablation for Papillary Microcarcinoma of the Thyroid: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;148(4):317-25.
8. Kim HJ, Cho SJ, Baek JH. Comparison of Thermal Ablation and Surgery for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol.* 2021;22(10):1730-41.
9. Choi Y, Jung SL. Efficacy and Safety of Thermal Ablation Techniques for the Treatment of Primary Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2020;30(5):720-31.
10. Cho SJ, Suh CH, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Chung KW, et al. Active Surveillance for Small Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2019;29(10):1399-408.
11. Koshkina A, Fazelzad R, Sugitani I, Miyauchi A, Thabane L, Goldstein DP, et al. Association of Patient Age With Progression of Low-risk Papillary Thyroid Carcinoma Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(6):552-60.
12. Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, McMullen T. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Surgery.* 2020;167(1):46-55.
13. Kwon H, Oh HS, Kim M, Park S, Jeon MJ, Kim WG, et al. Active Surveillance for Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Single Center's Experience in Korea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(6):1917-25.
14. Lohia S, Hanson M, Tuttle RM, Morris LGT. Active surveillance for patients with very low-risk thyroid cancer. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020;5(1):175-82.
15. Ito Y, Miyauchi A. Active Surveillance as First-Line Management of Papillary Microcarcinoma. *Annu Rev Med.* 2019;70:369-79.
16. Miyauchi A, Ito Y. Conservative Surveillance Management of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):215-26.
17. Covvey JR, Kamal KM, Gorse EE, Mehta Z, Dhumal T, Heidari E, et al. Barriers and facilitators to shared decision-making in oncology: a systematic review of the literature. *Support Care Cancer.* 2019;27(5):1613-37.
18. Specialisten FM. Wat is samen beslissen? [Available from: <https://demedischspecialist.nl/themas/thema/samen-beslissen-0/wat-is-samen-beslissen>.
19. van Dijk SPJ, Coerts HI, Loncar I, Verhoef C, Kruijff S, Engelsman AF, et al. Deescalating Follow-up After Hemithyroidectomy for Patients With Low-risk Papillary Thyroid Microcarcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022.
20. Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, Cazzato RL, Czarniecka A, Dudeck O, Fugazzola L, Netea-Maier R, Russ G, Wallin G, Papini E. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions. *Eur Thyroid J.* 2021 Jun;10(3):185-197. doi: 10.1159/000516469. Epub 2021 May 25. PMID: 34178704; PMCID: PMC8215982.

Module 5.1.2 Chirurgische behandeling (laag risico en > 1 cm en ≤ 4 cm)

Uitgangsvraag

Welke chirurgische behandelstrategie is van toepassing op patiënten met een "laag risico" schildklier carcinoom >1 en ≤ 4cm?

Inleiding

De voormalige richtlijn beschreef dat bij patiënten met een goed gedifferentieerd unifocaal schildklier carcinoom > 1 cm een totale thyreoïdectomie en aanvullend RAI geïndiceerd is. De laatste tijd is er toenemend aandacht voor een de-escalerend beleid in de behandeling van het *laag risico* gedifferentieerd schildkliercarcinoom (zie [module risicostratificatie](#)). Als alternatief zou men kunnen volstaan met een hemithyreoïdectomie. Beide behandelstrategieën hebben voor- en nadelen. In deze module pogen wij een zo compleet mogelijk overzicht te geven met handvaten voor juiste behandelkeuzen.

Samenvatting van de literatuur

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the favorable and unfavorable effects of hemithyroidectomy compared with total thyroidectomy combined with postoperative radioactive iodine on the recurrence rate, survival rate, postoperative complication rates and quality of life in patients with a low-risk differentiated non-medullary thyroid cancer (> 1 cm en ≤ 4 cm without evidence of metastases) (see [module risicostratificatie](#))?

P: Patients with thyroid carcinoma (> 1 cm en ≤ 4 cm)

I: Hemithyroidectomy (also referred to as a thyroid lobectomy or partial thyroidectomy)

C: Total thyroidectomy with(out) postoperative radioactive iodine therapy

O: Overall survival, disease-free survival (DFS), disease specific survival (DSS), recurrence rate, complications, quality of life

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival, DSS and recurrence rates critical outcome measures for decision making; DFS, complications and QoL as important outcome measures for clinical decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above, but used the definitions used in the studies.

The working group defined based on consensus between the experts within the guidelines committee a risk difference (RD) of 5% (RD = 0.05) as minimally clinically (patient) important difference for all outcomes (disease-specific survival, overall survival, recurrence rate). This for a minimal survival time of 10 years.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 18th of July 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 839 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews (SR), randomized controlled trials (RCTs) and comparative observational studies answering the PICO question. First the most recent systematic reviews were selected. Thereafter, additional studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 7 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 additional studies were included.

Results

Two systematic reviews (Bojoga, 2020; Rodriguez-Schaap, 2020) and two individual studies (MacKinney, 2022; Xu, 2021) were included in the analysis of literature. Important study

characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies – systematic reviews

The systematic review (SR) and meta-analysis by **Bojoga (2020)** assessed clinical outcomes in patients with differentiated non-medullary thyroid cancer (DTC) 1-4 cm in diameter and without evidence of locoregional and/or distant metastases (defined as low-risk DTC). Thyroid hemithyroidectomy (HT) was compared with total thyroidectomy (TT) combined with or without postoperative radioactive iodine (RAI) therapy. According to the SR, RAI was not administered to some patients in the included studies. RAI was not administered in the study by Vaisman (2011), information on RAI was not available in the studies by Sanders (1998) and Shaha (1997), while in other studies only some of the patients received RAI (Shah (1993) - “only a few received RAI”; Samaan (1983) - 34% received RAI; Hassanain (2010) - 28% of the patients received RAI; Ito (2010) - 0.1% of the patients had RAI therapy). The meta-analysis by Bojoga (2020) estimated the risk ratio (RR) of any thyroid cancer-related recurrence rate, overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and disease specific survival (DSS). Recurrence rate was defined exclusively as new structural recurrences (either in the thyroid bed or in the nonremoved thyroid tissue, the (cervical) lymph nodes, or distant metastases) confirmed by imaging and/or pathological examination (Bojoga, 2020). In total 16 retrospective (population-based) cohort studies with 175,430 patients met the inclusion criteria. The meta-analysis of any DTC-related recurrence was based on 60,534 patients in 11 studies with a median follow-up of 10 years. For the meta-analysis of DFS, data of 5,967 patients from 7 studies with a median follow-up of 10 years were used. Pooled RR for OS was based on 160,084 patients in 11 studies with a median follow-up of 7 years. The meta-analysis of DSS included 43,715 patients in 10 studies with a median follow-up of 11 years. There was a high degree of heterogeneity in the included studies.

The systematic review and meta-analysis by **Rodriguez-Schaap (2020)** assessed the effect of HT versus TT with or without RAI therapy on the recurrence and overall mortality in patients with differentiated (papillary or follicular) T1–2N0 thyroid cancer 0-4 cm in diameter. The primary endpoints were recurrence rate and time to recurrence. Secondary endpoints were overall survival and perioperative morbidity, including laryngeal nerve damage, hypoparathyroidism and hypocalcemia. The SR included 10 articles, which all were observational cohort series, representing a total of 23,134 patients, of which 17,699 patients with low-risk differentiated thyroid cancer 0-4 cm were included in the meta-analysis. Six studies included patients who had TT followed by RAI treatment. However, the SR included only 3 studies that reported outcomes for thyroid tumors sized 1-4 cm. These studies were included in the current summary of literature.

Description of studies – additional studies

MacKinney (2022) described a retrospective cohort based on data from a national database in the USA. They examined whether surgery extent and iodine radiation administration affect overall survival for cT2N0M0 classic papillary thyroid cancer according to age and sex. In total 32147 patients were included as they met the inclusion criteria (see evidence tables for details). Of them 16534 (51%) were aged between 18-45 years, 7203 (22%) between 46-55 years, and 8410 (27%) older than 55 years. The median follow-up was not mentioned. Data were described per age category. An overview of the number of patients per treatment is shown in Table 1. The following relevant outcomes were included: overall survival. The risk of bias is assessed as ‘some concerns’.

Table 1. Patients’ characteristics MacKinney (2022)

Surgery	All	18-45 years	46-55 years	> 55 years
Lobectomy without RAI	1189 (3.7%)	559 (3.4%)	260 (3.6%)	370 (4.4%)
Total thyroidectomy without RAI	9,314 (29.0%)	4,786 (28.9%)	2,016 (28.0%)	2,512 (29.9%)
Total thyroidectomy with RAI	21,644 (67.3%)	11,189 (67.7%)	4,927 (68.4%)	5,528 (65.7%)

Xu (2021) described a retrospective cohort based on data from a hospital in China. They evaluated the benefits and harms of HT and TT in 1-4 cm DTC. In total 795 patients were included as they met the inclusion criteria (see evidence tables for details). Thereafter, patients were matched according to propensity score matching. Therefore, 552 patients were included in the analyses. The median age of the patients who underwent HT was 37, 77% were female, and the duration of follow-up was 53.8 months. The median age of the patients who underwent TT was 38, 77% were female, and the duration of follow-up was 59.0 months. The following relevant outcomes were included: disease-free survival (total recurrence), and complications. The risk of bias is low.

Results

The results are described per outcome measure. If possible, outcomes were pooled using a random effect model. Sensitivity analyses were performed for studies including more than 1000 patients per arm.

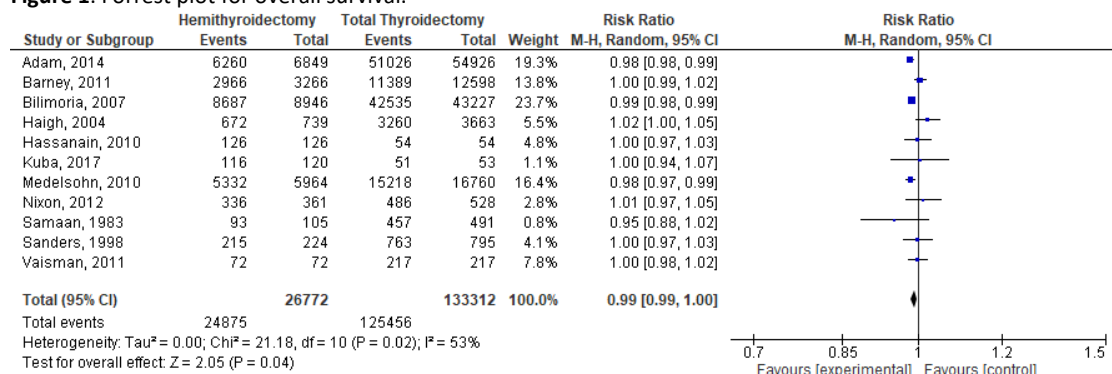
Overall survival (crucial)

The outcome 'Overall survival' was reported in two of the selected articles (Bojoga, 2020; Mackinney, 2022).

In total 160084 patients from 11 studies with a median follow-up of 7 years were included in the study of Bojoga (2020).

This outcome was achieved in 24875/26772 (93%) of the patients in the HT group, compared with 125456/133312 (94%) of the patients in the TT group. This resulted in a RR of 0.99 (95% 0.99 to 1.00) see **Figure 1**. This difference is not clinically relevant.

Figure 1. Forrest plot for overall survival.



Mackinney (2022) reported the ten-year overall survival estimates from propensity score-matched patients age group. For the age group 18-45 years (n=16534) the estimates for overall survival were 98.5, 97.1, and 99.1 for patients undergoing HT, TT, and TT with RAI, respectively. For the age group 46-55 years (n=7203) the estimates for overall survival were 95.2, 92.9, and 97.6 for patients undergoing HT, TT, and TT with RAI, respectively. And for the age group >55 years (n=8410) the estimates were 70.3, 73 and, 79.2 for patients

undergoing HT, TT, and TT with RAI, respectively. No effect estimates for the comparisons were provided.

In addition to ten-year overall survival estimates, a multivariable Cox proportional hazards model (correcting for race, insurance, comorbidity, and facility type) was performed to reported hazard ratio (HR) for overall survival per age category, see **Table 1**. The effect estimates for the comparison HT vs. TT with RAI are clinically relevant, in favor of the TT with RAI group. The effect estimates for the other comparison are not.

Table 1. Hazard ratio with 95% confidence for overall survival.

Comparison	Age 18-45 year	Age 46-55 year	Age > 55 years
HT vs. TT with RAI	1.75 (0.70- 4.38)	1.61 (0.77 - 3.35)	1.95 (1.46 - 2.60)
HT vs. TT without RAI	1.01 (0.40 - 2.57)	0.74 (0.35 - 1.58)	0.82 (0.61 - 1.10)

Sensitivity analyses

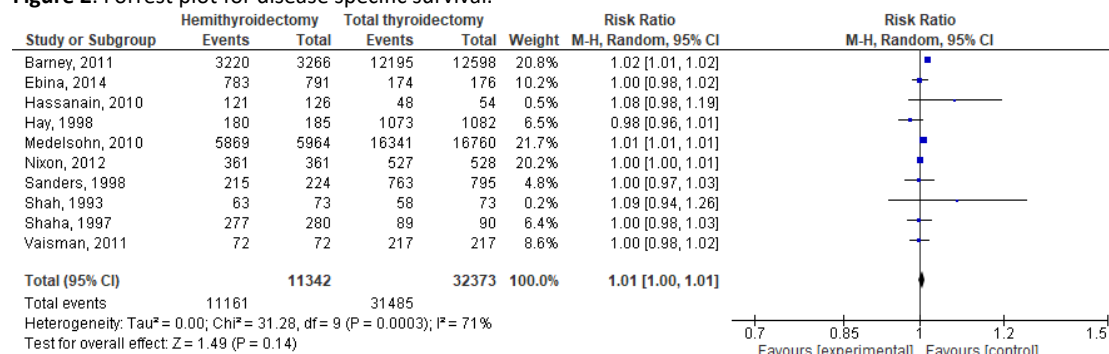
Four studies included in the SR of Bojoga (2020) included more than 1000 patients per arm, i.e., Adam (2014), Barney (2011), Bilimoria (2007), and Mendelsohn (2010). This outcome occurred in 23245/25025 (94%) of the patients in the HT group, compared with 120168/127511 (94%) of the patients in the TT group. This resulted in a RR of 0.99 (95% 0.98 to 1.00). This is in line with the overall analysis.

Disease specific survival (crucial)

The outcome ‘Disease specific survival’ was reported in one of the selected articles (Bojoga, 2020). In total 43715 patients from 10 studies with a median follow-up of 11 years were included.

This outcome was achieved in 11161/11342 (98%) of the patients in the HT group, compared with 31485/32373 (97%) of the patients in the TT group. This resulted in a RR of 1.01 (95% 1.00 to 1.01) see **Figure 2**. This is not clinically relevant.

Figure 2. Forrest plot for disease specific survival.



Sensitivity analyses

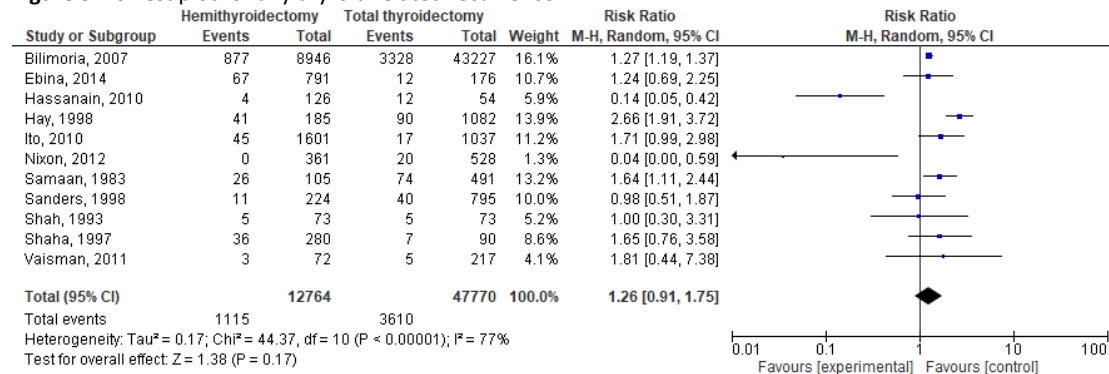
Two studies included in the SR of Bojoga (2020) included more than 1000 patients per arm, i.e., Barney (2011) and Medelsohn (2010). This outcome occurred in 9210/9356 (98%) of the patients in the HT group, compared with 28584/29412 (97%) of the patients in the TT group. This resulted in a RR of 1.01 (95% 1.01 to 1.02). This result is in line with the overall analysis.

Recurrence rate (crucial)

The outcome ‘Recurrence rate’ was reported in three of the selected articles (Bojoga, 2020; Rodriquez-Schaap, 2020; Xu, 2021).

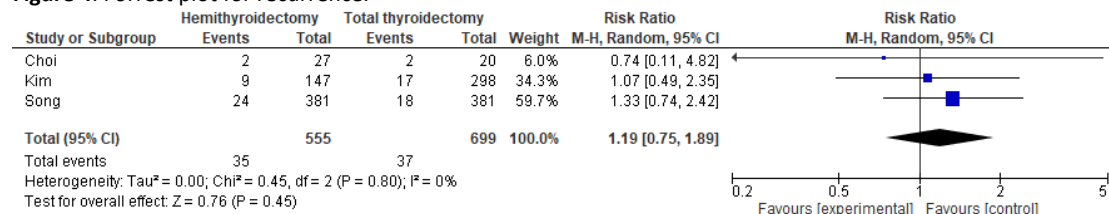
Bojoga (2020) defined this outcome as any thyroid cancer-related recurrence. In total 60534 patients from 11 studies with a median follow-up of 10 years were included in the study of Bojoga (2020). This outcome occurred in 1115/12764 (8.7%) of the patients in the HT group, compared with 3610/47770 (7.6%) of the patients in the TT group. This resulted in a RR of 1.26 (95% 0.91 to 1.75) see **Figure 3**. The risk difference was 0.01 (95%CI -0.01 to 0.04).

Figure 3. Forrest plot for any thyroid related recurrence.



Rodriquez-Schaap (2020) used the definition of the included studies, which was mostly ‘recurrence as proven by cytology and/or pathology’. In total 1254 patients from 3 studies with a follow-up ranging from 4.8 to 9.8 years were included the subanalyses. This outcome occurred in 35/555 (6%) of the patients in the HT group, compared with 37/699 (5%) of the patients in the TT group. This resulted in a RR of 1.19 (95% 0.75 to 1.89), see **Figure 4**. The risk difference was 0.01 (95%CI -0.02 to 0.04). This is not clinically relevant.

Figure 4. Forrest plot for recurrence.



Xu (2021) defined this outcome as structural persistent/recurrent disease development. This occurred in 10/276 (4%) of the patients in the HT group, compared with 12/276 (4%) of the patients in the TT group. This resulted in a HR of 0.86 (95% 0.37 to 2.00), in favor of the HT group. This is not clinically relevant.

Sensitivity analyses

Two studies included in the SR of Bojoga (2020) included more than 1000 patients per arm, i.e., Bilimoria (2007) and Ito (2010). This outcome occurred in 922/10547 (9%) of the patients in the HT group, compared with 3345/44264 (8%) of the patients in the TT group. This resulted in a RR of 1.30 (95% 1.13 to 1.49), in favor of the TT group. The risk difference was 0.02 (95%CI 0.01 to 0.03).

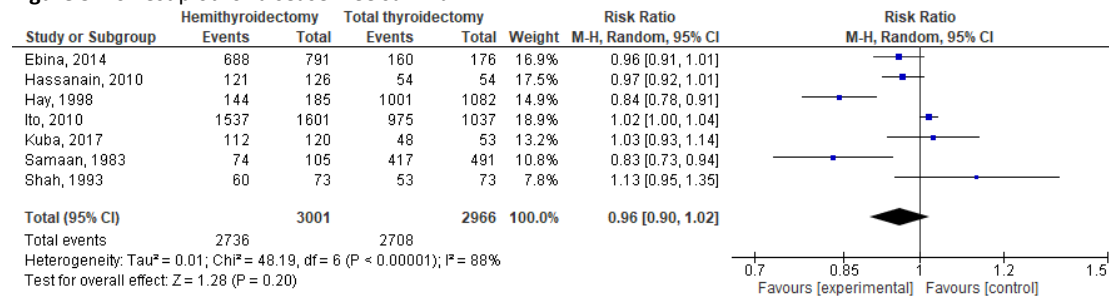
Disease-free survival (important)

The outcome ‘Disease-free survival’ was reported in two of the selected articles (Bojoga, 2020; Xu, 2021).

In total 5967 patients from 7 studies with a median follow-up of 10 years were included in the study of Bojoga (2020).

This outcome was achieved in 2736/3001 (91%) of the patients in the HT group, compared with 2708/2966 (91%) of the patients in the TT group. This resulted in a RR of 0.96 (95% 0.89 to 1.03) see **Figure 5**. This difference is not clinically relevant.

Figure 5. Forrest plot for disease-free survival.



Xu (2021) reported disease-free survival before and after propensity score matching. Before matching the HR between HT (n=276) vs. TT (n=276) was 0.60 (95%CI 0.21 to 1.23). After matching, the HR was 0.88 (95%CI 0.37 to 2.00). This is not clinically relevant.

Sensitivity analyses

Only study included in the SR of Bojoga (2020) included more than 1000 patients per arm, i.e., Ito (2010). This outcome occurred in 1537/1601 (96%) of the patients in the HT group, compared with 975/1037 (94%) of the patients in the TT group. This resulted in a RR of 1.02 (95% 1.00 to 1.04).

Complications (important)

The outcome ‘complications’ was reported in two of the selected articles (Rodriquez-Schaap, 2020; Xu, 2021).

One of the three relevant studies in the review of Rodriquez-Schaap reported complications as follows: hypoparathyroidism(permanent/transient), recurrent laryngeal nerve (RLN) damage (permanent/transient). RLN damage occurred in 0% of the patients in the HT group, compared with 4.4% in the TT group. Permanent hypoparathyroidism occurred in 0% of the patients in the HT group, compared to 7.7% of the patients in the TT group. As details about number of patients were provided, it was not possible to calculate an effect estimate.

Xu (2021) reported the following complications: neck haematoma, hypoparathyroidism(permanent/transient), recurrent laryngeal nerve (RLN) palsy (permanent/transient). Any complications occurred in 43/276 (15.6%) of the patients in the HT group, and in 78/276 (28.3%) of the patients in the TT group. This resulted in HR of 0.47 (95%CI 0.31 to 0.71), in favour of the HT group. This is clinically relevant.

Quality of life (important)

The outcome quality of life was not reported in the selected articles (Bojoga, 2020; Rodriquez-Schaap, 2020; MacKinney, 2022; Xu, 2021).

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from observational studies and therefore starts at level “low”.

Subsequently, the level of evidence was downgraded if there were relevant shortcomings in one of the several GRADE domains: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias.

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** started as low, because the studies were observation studies. The level of evidence was not downgraded. The level of evidence for the outcome 'overall survival' is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **disease specific survival** started as low, because the studies were observation studies. The level of evidence was not downgraded. The level of evidence for the outcome 'disease-specific survival' is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **recurrence rate** started as low, because the studies were observation studies. The level of evidence was downgraded by one level because of inconsistency (effect estimates are inconsistent between studies). The level of evidence for the outcome 'recurrence rate' is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **disease-free survival** started as low, because the studies were observation studies. The level of evidence was downgraded by one level because of inconsistency (effect estimates are inconsistent between studies). The level of evidence for the outcome 'disease-free survival' is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **complication** started as low, because the studies were observation studies. The level of evidence was downgraded by one level because of risk of bias (due to study limitations). The level of evidence for the outcome 'complications' is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** could not be assessed with GRADE. The outcome measures were not studied in the included studies.

Conclusions

Low GRADE	<p>The evidence suggests that a hemithyroidectomy does not affect overall survival when compared total thyroidectomy (with/without RAI) in patients with low-risk differentiated thyroid cancer (tumorsize >1 and ≤ 4 cm).</p> <p><i>Source: Bojoga, 2020; MacKinney, 2022.</i></p>
------------------	---

Low GRADE	<p>The evidence suggests that a hemithyroidectomy does not reduce or increase disease-specific survival when compared total thyroidectomy (with/without RAI) in patients with differentiated thyroid cancer (tumorsize >1 and ≤ 4 cm).</p> <p><i>Source: Bojoga, 2020.</i></p>
------------------	--

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of hemithyroidectomy on recurrence rate when compared total thyroidectomy (with/without RAI) in patients with differentiated thyroid cancer (tumorsize >1 and ≤ 4 cm).</p> <p><i>Source: Bojoga, 2020; Rodriquez-Schaap, 2020; Xu, 2021</i></p>
-----------------------	--

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of hemithyroidectomy on disease-free survival when compared total thyroidectomy (with/without RAI) in patients with differentiated thyroid cancer (tumorsize >1 and ≤ 4 cm). <i>Source: Bojoga, 2020.</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of hemithyroidectomy on complications when compared total thyroidectomy in patients with differentiated thyroid cancer (tumorsize >1 and ≤ 4 cm). <i>Source: Rodriquez-Schaap, 2020; Xu, 2021</i>
- GRADE	No evidence was found regarding the effect of hemithyroidectomy on quality of life when compared with total thyroidectomy (with/without RAI) in patients with differentiated thyroid cancer (tumorsize >1 and ≤ 4 cm). <i>Source: Bojoga, 2020; Rodriquez-Schaap, 2020; MacKinney, 2022; Xu, 2021.</i>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten tussen twee verschillende chirurgische behandelingen, namelijk hemithyreoïdectomie (HT) vs. totale thyreoïdectomie (TT). Tot en met 18 juli 2022 werden er 2 systematische reviews en 2 observationele cohortstudies gevonden. De wens van de werkgroep was om onderscheid te maken tussen multifocale en unifocale schildklier carcinoemen. In de huidige literatuur is dit onderscheid beperkt. Om deze reden is besloten om de PICO vraag te focussen op low risk schildklier carcinoemen met een diameter van > 1 cm en ≤ 4 cm.

De conclusies voor de *cruciale* uitkomstmaten ‘overall survival’ en ‘disease specific survival’ zijn geclassificeerd met GRADE laag. Er wordt niet afgewaardeerd. De gepoolde effectschatters tonen geen klinisch relevante verschillen aan tussen de twee interventies. Ditzelfde geldt voor de sensitiviteitsanalyses waarin alleen studies zijn geïnccludeerd die data rapporteren van meer dan 1000 patiënten per arm. De conclusie voor de *cruciale* uitkomstmaat recurrence rate wordt geclassificeerd met GRADE zeer laag. Er wordt afgewaardeerd voor inconsistentie, omdat de studies wisselende resultaten laten zien.

De overall bewijskracht is ‘zeer laag’. Dit is gebaseerd op de laagste bewijskracht van de *cruciale* uitkomstmaten.

De conclusie voor de uitkomstmaat disease free survival wordt geclassificeerd met GRADE laag. Er wordt afgewaardeerd voor inconsistentie, omdat de effectschatter van de verschillende studies wisselende resultaten laten zien. De gepoolde effectschatter toont geen klinisch relevant verschil aan tussen de twee interventies.

De conclusie voor de uitkomstmaat complicaties wordt geclassificeerd met GRADE zeer laag. Er is afgewaardeerd voor het risico op bias. Mogelijk is er een voordeel voor de HT groep. De

geïnccludeerde studies laten zien dat complicaties vaker voorkomen bij patiënten die TT ondergaan in vergelijking met HT (Rodriquez-Schaap, 2020; Xu, 2021).

Het is niet mogelijk om een conclusie te trekken voor kwaliteit van leven, omdat deze uitkomstmaat niet gerapporteerd is in de geïnccludeerde studies.

Kwaliteit van leven

De huidige zoekstrategie heeft geen literatuur gevonden m.b.t. de uitkomstmaat kwaliteit van leven. In 2022 heeft Landry (2022) een systematische review gepubliceerd waarin kwaliteit van leven na een TT of HT wordt beschreven. Circa 25 internationale studies zijn geïnccludeerd in deze review. In deze studies zijn verschillende meetinstrumenten gebruikt om de uitkomstmaat te onderzoeken. De review beschrijft dat patiënten die een TT ondergaan meer beperkingen ervaren in vergelijking met patiënten die een HT ondergaan. Er is echter geen overtuigend bewijs dat er blijvende verschillen zijn tussen patiënten die een TT of een HT ondergaan. Een uitgebreidere beschrijving van de bevindingen zijn weergegeven in hieronder weergegeven.

Omdat de zoekstrategie geen publicaties over kwaliteit van leven heeft opgeleverd, zullen we de belangrijkste bevindingen bespreken uit een systematische review die in 2022 is gepubliceerd (Landry, 2022).

Landry (2022) voerden een systematische review uit, geregistreerd in PROSPERO (CRD4202155007), over onderzoeken die de kwaliteit van leven van patiënten na TT of lobectomie (LT) rapporteerden. De eerste zoekopdracht leverde 2507 hits op; na het verwijderen van duplicaten en het screenen op geschiktheid, bevatten ze uiteindelijk 25 artikelen. Deze 25 onderzoeken kwamen voornamelijk uit China (n=6), de VS (n=4) en Nederland (n=4; *de Van Gerwen-studie in het overzicht is ten onrechte toegewezen aan de VS, maar bevatte gegevens uit Nederland*) en er werd gebruik gemaakt van 23 onderzoeken. Van deze onderzoeken hadden 9 onderzoeken een vergelijking voor fysieke kwaliteit van leven, 10 voor psychologische kwaliteit van leven en 7 sociale kwaliteit van leven tussen TT en LT.

Van de negen onderzoeken die rapporteerden over de fysieke kwaliteit van leven, rapporteerden er vier een verlaging van een van de subscores. Merk op dat in 3 van de 4 onderzoeken uitsluitend micro PTC-patiënten werden geïnccludeerd. In één onderzoek werd een voorbijgaande beperking gevonden die zes en twaalf maanden postoperatief niet meer significant was. Drie onderzoeken vonden geen verschillen en twee onderzoeken rapporteerden verbeterde kwaliteit van leven in de TT versus LT-groep. Slechts 3 van de 9 onderzoeken hadden meer dan 50 patiënten per arm.

Van de tien onderzoeken die rapporteerden over de psychologische kwaliteit van leven, vonden er vier geen verschillen (1 onderzoek: >50 patiënten/arm). In vier onderzoeken werd een verlaging van een subscore van het psychologische KvL-instrument waargenomen, waaronder drie onderzoeken met <50 patiënten/arm en één onderzoek waarin de KvL werd beoordeeld < 1 maand na de operatie, in de TT versus LT-groep. Eén onderzoek rapporteerde een maand na de operatie meer angst, depressie en psychologische symptomen in de TT- versus LT-groep; dit verdween echter na 3, 6 en 12 maanden. Eén onderzoek rapporteerde een verbetering van de psychologische kwaliteit van leven in de TT versus LT-groep (>50 patiënten/arm).

Van de zeven onderzoeken die rapporteerden over de sociale kwaliteit van leven, vonden er drie een verminderde sociale kwaliteit van leven in de TT versus LT-groep (alle <50 patiënten/arm). Twee onderzoeken vonden een voorbijgaande afname in de TT versus LT-groep (>50 patiënten/arm), die na één jaar verdween. Eén onderzoek vond geen verschillen en één onderzoek vond een verbetering (>50 patiënten/arm).

Van de 7 onderzoeken die rapporteerden over de mondiale kwaliteit van leven, vonden 4 onderzoeken geen verschillen (3 onderzoeken: < 50 patiënten/arm), één vond een afname in de TT versus LT-groep (<50 patiënten/arm). De twee andere onderzoeken (>50 patiënten/arm) vonden een voorbijgaande afname.

Van de 3 onderzoeken die rapporteerden over het gebruik van LT4 na een operatie, gebruikten in 2 onderzoeken alle patiënten in de TT- en LT-groepen LT4-suppletie en in 1 onderzoek gebruikte 100% en 66% in de TT- en LT-groep LT4-suppletie.

De onderzoeken met het meest robuuste ontwerp (prospectief ontwerp, >50 patiënten/arm) duiden op een voorbijgaande afname van sommige domeinen van kwaliteit van leven in de TT- versus LT-groepen, die allemaal verdwenen na 6 en 12 maanden postoperatief.

Samen met de beschikbare kwaliteit van leven-instrumenten is er geen overtuigend bewijs dat er aanhoudende verschillen in kwaliteit van leven bestaan tussen patiënten met gedifferentieerde schildklierkanker die worden behandeld met TT of LT.

Overige literatuur

Er zijn 4 studies verricht welke de TT vergeleken hebben met de HT m.b.t. overall survival (OS) op basis van de National Cancer Database (NCDB). Een van deze studies (Rajjoub 2018) is niet gevonden via de zoekterm uitvraag. Daarnaast is een van de studies (Stevens 2023) gepubliceerd na de zoekterm uitvraag. De benoemde studies zijn gebaseerd op dezelfde database waarop het artikel van MacKinney (2022) gebaseerd is. Omdat deze studies verschillende uitkomsten laten zien op basis van dezelfde database en de basis zijn voor meerdere internationale richtlijnen worden deze separaat besproken.

De eerste studie van Bilimoria (2007) werd verricht in de periode 1985-1998 en het betrof 52173 patiënten met een papillair schildkliercarcinoom. Voor tumoren < 1 cm, was er geen significant verschil tussen een TT en een HT m.b.t. OS. Voor tumoren \geq 1 cm, en 1 - 2 cm was er echter een significant verschil in OS ten faveure van de TT. Op basis van deze resultaten werd geconcludeerd dat een TT verricht moest worden bij een PTC \geq 1 cm. Commentaar op deze studie was dat de multivariabele analyse geen rekening hield met comorbiditeit, multifocaliteit, extra-thyreoidale extensie en radicaliteit.

Adam (2014) verrichte daarom een retrospectieve studie met dezelfde NCDB maar nu met 61775 PTC patiënten met een tumor > 1 cm uit een latere periode (1998-2006) waarbij nu wel rekening werd gehouden met bovenstaande prognostische factoren. In de TT-groep werden ongunstiger tumoren behandeld met vaker een positieve marge, extra-thyreoidale extensie en multifocaliteit. Ongecorrigeerde data toonden net zoals in de studie van Bilimoria (2007) een betere OS ten faveure van de TT (Figuur 1). Na multivariabele correctie voor bovenstaande factoren verdween dit verschil echter bij zowel patiënten met een tumor van 1-2 cm als 2.1-4.0 cm. Opvallend was een schijnbaar tegenstrijdig positief effect van RAI-behandeling op OS in alle groepen, wat suggereert dat er een selectie bias zou kunnen zijn. Echter wordt in deze studie geen onderscheid gemaakt tussen de patiënten die een ablatieve (gericht op het vernietigen van resten normaal schildklierweefsel) en een adjuvante (gericht het vernietigen van eventuele microscopische resten schildkliercarcinoom) RAI-behandeling hebben ondergaan, dat ook een bias bron kan zijn. Bovendien was in deze studie niet bij alle geïncludeerde patiënten data betreffende prognostische factoren bekend.

Rajjoub (2018) verrichte vanuit dezelfde NCDB-database een studie met 33816 patiënten uit een nog latere periode (2004-2008), echter verdeelde deze patiënten op basis van hun histologie in een groep van klassieke PTC (n= 21589, CPTC) en een groep met de folliculaire

variant van het papillair schildklier carcinoom (n=10917, FVPTC). Bovendien werden alle patiënten waarbij multifocaliteit en extra-thyreoidale extensie onbekend was, geëxcludeerd. Alle tumoren waren tussen de 1 en 3.9 cm. Er werd gecorrigeerd voor dezelfde factoren als in de studie van Adam (2014). De ongecorrigeerde OS was significant beter voor TT in de CPTC-groep, terwijl dit niet het geval was voor de FVPTC-groep. Na multivariabele correctie voor de bekende factoren verdween het verschil tussen TT en HT in de gehele CPTC-groep met tumoren van 1-3.9 cm. Stratificatie op tumorgrootte liet nog steeds geen significant verschil ten faveure van de TT in de CPTC-groep 1-2 cm, echter wel bij patiënten met een tumor 2-3.9 cm (HR 1.53, CI 1.06-2.19, p=0.03). Commentaar op deze studie zou kunnen zijn dat de gemiddelde follow-up duur van 6.5 jaar relatief kort is ten opzichte van de andere studies en de relatieve gunstige prognose van het schildklier carcinoom, echter zelfs in deze relatieve korte follow-up werd reeds een significant verschil gevonden ten faveure van de TT in de groep 2-3.9 cm.

Stevens (2023) verrichtte de meest recente cohortstudie gebruikmakend van NCDB-data van 84.300 patiënten met een papillair schildklier carcinoom over de periode 2004-2017. Er werden geen patiënten geïnccludeerd die RAI hadden ontvangen. OS was de primaire uitkomstmaat. De unieke aspecten van deze studie waren de complexe robuuste statistische methoden, waarbij de invloed van leeftijd, tumorgrootte en risicoclassificatie niet dichotoom met een afkapwaarde werden onderzocht, zoals in voorgaande studies, maar incrementeel in kleine stappen van respectievelijk 10 jaar, 1 cm, en 5 risicogroepen. De belangrijkste conclusie was dat voor geen enkele leeftijdscategorie, tumorgrootte of risicogroep er een verschil was tussen HT en TT met betrekking tot overall survival. Belangrijk om te beseffen is dat in deze studie geen RAI werd toegepast en dat er geen uitspraken konden worden gedaan ten aanzien van recidief risico, complicatie risico, kans op re-interventie en verschil in kwaliteit van leven tussen HT en TT. Echter deze analyse bevestigt dat de keuze voor een TT dan wel HT geen invloed heeft op de overleving in deze populatie.

Verschillen in Nederlandse work-up vs. internationaal beleid

Nederland heeft wereldwijd een uniek beleid ten aanzien van de work-up van schildkliernoduli. Dit wordt ook weerspiegeld in de epidemiologie van de schildklier carcinoomen in Nederland. Zie voor een uitgebreidere toelichting het onderdeel Epidemiologie in de [module inleiding](#). Het meer restrictieve beleid ten aanzien van diagnostiek van schildkliernoduli die niet als klinisch relevant worden geschat (zoals de schildklier incidentalomen) maakt dat er in Nederland vaker meer uitgebreide ziekte (bijvoorbeeld lymfekliermetastasen) wordt getroffen zelfs bij kleine primaire tumoren. Om de internationale literatuur te vertalen naar de Nederlandse situatie is het wenselijk deze verschillen inzichtelijk te hebben.

Dat het verschil in diagnostische work-up mogelijk tot verschillen in bronpopulaties leidt, wordt gereflecteerd door een artikel waarin een Nederlandse database en een Duitse database met elkaar vergeleken zijn t.a.v. PTC/FTC's tussen 2002 en 2015 (van Velsen, 2023). Nederlandse PTC's ≤ 4 cm hadden significant vaker lymfekliermetastasen (36 vs. 22%, berustend op een significant verschil in de groep van patiënten met PTC < 1 cm) en metastasen op afstand (6% vs. 3%, berustend op een significant verschil in de groep van patiënten met PTC ≤ 2 cm). Een recente analyse van laag risico PTC's (< 4 cm, cN0) uit Nederland (IKNL/ PALGA) heeft gekeken naar de kans op ipsilaterale multifocaliteit (41.8%) en het risico op bilaterale ziekte. Bij unifocale ziekte had 25% contralateraal een maligniteit, bij multifocale ziekte was dit 43% (Rodriguez Schaap, 2023). Dit is vergelijkbaar met de internationale literatuur. Vanuit diezelfde database is gekeken naar de recidief risico's na behandeling van een laag risico PTC (1-4cm PTC, cN0M0, NIFTP niet geïnccludeerd) in

Nederland (Lin, 2022). In die tijdsperiode werd 84% (n=756) behandeld met een TT+ RAI en heeft 5% (n=49) een HT als definitieve behandeling ondergaan. Bij 137 personen werd geen RAI gegeven na een TTx. In totaal was het recidief risico 2.6% na een mediane follow-up duur van 7.7 jaar. Dit is aanzienlijk lager dan gemeld in de internationale literatuur, hetgeen verklaard kan worden door selectie bias van de “beste patiënten” voor deze de-escalerende strategie. Na een propensity matched analyse was een HT geen risicofactor voor het krijgen van recidief ziekte. Deze studie kent beperkingen omdat deze is gebaseerd op de IKNL/PALGA registratie, wat geen gebruik maakt van volledige klinische gegevens van de patiënten. Daarnaast geldt dat deze retrospectieve studies niet voldoende statistische power hebben om een significant verschil vast te stellen.

Kortom, verschillen in diagnostische work-up leiden mogelijk tot verschuivingen in de kenmerken van bronpopulaties. Door de aanwezigheid van grote proporties gediagnosticeerde kleine indolente PTCs in de internationale cohorten kunnen de ziekte specifieke mortaliteitsrisico's, recidief risico's en metastaserisico's groter zijn voor de Nederlandse populatie. In het algemeen zijn de overlevingscijfers voor patiënten met een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom in Nederland uitmuntend.

Factoren die geschikt worden geacht voor het maken van een behandelingskeuze bij patiënten met een laag risico schildkliercarcinoom

Deze zijn gebaseerd op expert opinie en consensus naar aanleiding van de bestaande literatuur en rekening houdend met de toepassing in de Nederlandse situatie. Deze factoren kunnen in de praktijk gebruikt worden als handvat/ondersteuning bij de gedeelde besluitvorming tussen een HT gevolgd door follow-up of een TT eventueel gevolgd door RAI. De factoren worden samengevat in Tabel 1 en Tabel 2.

Tabel 1. Voorwaarden waaraan moet worden voldaan om een adequate gedeelde besluitvorming over een de-escalierend beleid te kunnen verrichten

- Alleen indien het laag risico schildkliercarcinoom van > 1 cm en ≤ 4 cm op basis van klinische, radiologische en (indien beschikbaar) histologische karakteristieken <u>voldoet</u> aan de criteria zoals in de initiële risicoclassificatie module is gedefinieerd.#	
- Hoge kwaliteit echo hals en radiologische expertise is beschikbaar voor de besluitvorming en tijdens de follow-up (Park, 2018)	
- Indien bij de patiënt het schildkliercarcinoom is vastgesteld als toevalsbevinding na een schildklieroperatie voor een andere (diagnostische) indicatie dient opnieuw een echo van de hals plaats te vinden.	
- Indien bij de patiënt het schildkliercarcinoom is vastgesteld op basis van een FNAC en men een de-escalierend beleid overweegt, is het te overwegen de echo van de hals te herhalen met de wetenschap van de aanwezige maligniteit.	
- Patiënt moet adequaat geïnformeerd kunnen worden over beide behandelstrategieën. Specifiek dient aan bod te komen:	Na een HT zal follow-up alleen door middel van echografie van de hals plaatsvinden (er kan niet betrouwbaar gebruik worden gemaakt van Tg-bepalingen in de follow-up na een HT) Uitleg over de kans op alsnog een latere completerende thyreoïdectomie op de langere termijn bij een recidief en/of noodzaak tot RAI. De kans op een aansluitende completerende thyreoïdectomie na initieel een hemithyreoïdectomie is na histologisch onderzoek waarschijnlijk rond de 20-50%. (Kluijfhout, 2017; Dhir, 2018; Lang, 2017).

#Uitzondering: een hemithyreoïdectomie kan overwogen worden in specifieke gevallen, wanneer men vooraf aan de primaire operatie heeft besloten na gedeelde besluitvorming dat er geen behandeling met radioactief jodium zal plaats vinden. Dit kan ook het geval zijn wanneer men na de hemithyreoïdectomie een pT3a tumor heeft gevonden die afgezien van de pT3a stadium voldoet aan de criteria voor een laag risico en na gedeelde besluitvorming besluit om af te zien van de behandeling met radioactief jodium. Bij tumoren die preoperatief laag risico lijken, maar dus wel in de intermediaire risicogroep zitten puur qua afmeting (pT3a) is een preoperatieve behandelstrategie bepaald door endocrinoloog, chirurg en nucleair geneeskundige extra van belang. Dit om te voorkomen dat men als chirurg, met de intentie om RAI te geven, een totale thyreoïdectomie

heeft verricht waar vervolgens door de nucleaire geneeskunde van afgezien wordt. Deze situaties zullen zich weinig voordoen in de praktijk.

Tabel 2. Argumenten voor een hemithyreïdectomie vs. totale thyreoïdectomie.

Mogelijke argumenten voor een HT gevolgd door echografische follow-up	Mogelijke argumenten voor een primaire TT of aansluitende completerende thyreoïdectomie (na een initiële HT) (eventueel) gevolgd door behandeling met RAI
Een laag risico schildkliercarcinoom incidentaloom, aangezien deze patiëntencategorie beter overeenkomt met de patiënten geïncludeerd in de grote retrospectieve series.	Radiotherapie op kinderleeftijd in de voorgeschiedenis.
Behoud van schildklierfunctie wordt gewenst. Voorkomen van blijvende hypothyreoïdie waarvoor substitutietherapie noodzakelijk is. (Apostolou, 2024; Li, 2020; Verloop, 2012)	Familiegeschiedenis van schildkliercarcinoom.
Aanwezigheid van comorbiditeit die escalatie naar TT obsoleet maken.	Radiologisch suspecte en/of pathologische lymfklieren die niet bereikbaar zijn voor FNAC
	Bij echografische (verdenking op) extrathyreoidale extensie en/of intra-operatieve bevindingen en/of histologisch bewezen extrathyreoidale uitbreiding.
	Er zijn enkele factoren die in de literatuur onvoldoende bestudeerd zijn als factor in een de-escalerende setting. De onzekerheid omtrent deze factoren kan een reden zijn om de TTx met RAI te verkiezen boven de HT, zeker indien meerdere factoren aanwezig zijn. Deze factoren zijn: <ul style="list-style-type: none"> ○ Multifocaliteit. ○ N1 micrometastasen (<2 mm). ○ Oncocyttaire kenmerken ○ Minimaal invasief folliculair carcinoom (MIFC) (M0), pT1-2 met kapsel invasie, geen of minimale (< 4 foci) vasculaire invasie.
	Intentie om adjuvante therapie met RAI mogelijk te maken.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De chirurgische behandeling van patiënten met een laag risico schildkliercarcinoom is voorkeursgevoelig. Om die reden is het noodzakelijk om de behandelingsbeslissing te nemen door arts en patiënt in de vorm van gedeelde besluitvorming waarbij de voor- en de nadelen van de behandelopties en ook de persoonlijke waarden van de patiënt aan de orde komen. Samen met de artsen en patiënten zijn hiervoor in Nederland instrumenten ontwikkeld die gebruikt kunnen worden bij het gedeelde besluitvormingsgesprek ([link naar COMBO-keuze hulp](#)). In het gesprek dienen de verschillende uitkomstmaten besproken te worden met de patiënt (en hun naasten). De risico's op complicaties van een uitgebreidere operatie en blijvende hypothyreoïdie met de gevolgen van dien bij een TT moeten afgezet worden tegen de noodzaak tot aanvullende echografische onderzoeken voor follow-up in plaats van Tg-bepaling alleen bij een HT en de mogelijkheid dat een initieel beperktere operatie gevolgd dient te worden door een totaliserende schildklieroperatie wanneer de tumor uitgebreider blijkt te zijn dan preoperatief verwacht.

Kosten (middelenbeslag)

Het is onzeker of een de-escalerend beleid ten aanzien van de chirurgische behandeling voor schildkliercarcinoom tot kostenbesparing kan leiden. Bij patiënten die uiteindelijk met HT voldoende worden geholpen kunnen de operatiekosten gereduceerd worden (kortere operatietijd), evenals de kosten voor levenslange controles vanwege de blijvende hypothyreoïdie, en er zijn geen kosten gerelateerd aan de behandeling met radioactief jodium (Paluskiewicz, 2022). In de follow-up zullen echter meer echografische onderzoeken

plaatsvinden aangezien Tg als tumormarker bij deze patiënten niet gebruikt kan worden. Verder kunnen bij een aantal patiënten die een re-operatie moeten ondergaan voor een rest-thyreïdectomie de kosten toenemen door deze tweede operatie. Aangezien het risico op recidief ongeveer gelijk is, zullen de kosten voor eventuele behandeling van een recidief ook gelijk zijn bij de twee behandelopties.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Om een de-escalerend beleid met gedeelde besluitvorming samen met de patiënt vorm te kunnen geven dient aan een aantal belangrijke voorwaarden te worden voldaan. Dit kan betekenen dat de protocollen met betrekking tot preoperatieve diagnostiek en follow-up aangepast moeten worden. Zo dient een preoperatieve echografie van de hals van hoge kwaliteit geïmplementeerd te worden bij alle patiënten die een operatie ondergaan voor een (verdenking op) schildkliercarcinoom (zie ook [module diagnostiek](#) voor de aanvullende voorwaarden). Deze echografie moet ook geïmplementeerd worden bij de patiënten die vervolgd worden na de HT. De artsen die patiënten met schildkliercarcinoom behandelen (in het bijzonder de chirurg) worden geacht om in het gesprek met de patiënten de gedeelde besluitvorming toe te passen. De arts wordt ook geacht bekend te zijn met de principes en de uitvoering van een gedeelde besluitvorming gesprek. Dit kan bijvoorbeeld door een specifieke training (online of [fysiek](#)) voor toepassing van gedeelde besluitvorming te volgen. Ook praatkaarten voor artsen ontwikkeld door de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) kunnen gebruikt worden, zie bijv. [hier](#). De instrumenten voor gedeelde besluitvorming dienen geactualiseerd te worden naar aanleiding van de toekomstige literatuur. Voor de patiënten die de Nederlandse taal niet beheersen zijn deze instrumenten momenteel niet beschikbaar. Engelstalige instrumenten zijn wel beschikbaar, echter deze zijn nog niet in grote studies gevalideerd. Ook bij het besluitgesprek met patiënten met een migratieachtergrond dient rekening worden gehouden met de culturele achtergrond van de patiënt, dit gesprek dient (bij voorkeur) plaats te vinden in aanwezigheid van een gecertificeerde onafhankelijke tolk.

Voor de implementatie van dit beleid adviseert de werkgroep om kandidaten voor een de-escalerend beleid te bespreken in een MDO in aanwezigheid van een level 1 expertisecentrum. De implementatie van meer gepersonaliseerde zorg dient goed gemonitord te worden in de praktijk.

Aanbeveling(en)

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling:

In de literatuur wordt de patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor de behandelingskeuze TT vs. HT vaak gedefinieerd op basis van de afmeting van de tumor (tussen 1-4 cm). Andere klinische en histologische kenmerken die gebruikt worden om het laag risico te definiëren zijn vaak niet of onvoldoende gedefinieerd. Om de behandelingskeuze te kunnen maken voor deze patiënten is het essentieel dat al deze factoren meegewogen worden. Een hoge kwaliteit preoperatieve echografie van de hals kan informeren over een deel van deze factoren (zoals aanwezigheid van cervicale lymfkliermetastasen en/of extrathyreoïdale extensie).

Om in aanmerking te komen voor een HT als optie voor definitieve behandeling voor een laag risico >1 en ≤ 4 cm schildkliercarcinoom, dient aan alle criteria te worden voldaan die bij de definitie van laag risico (zie [module risicostratificatie](#)) horen. Aangezien een deel van deze criteria alleen maar peroperatief of bij histologisch onderzoek vastgesteld kunnen worden, bestaat er een kans dat de patiënt na een initieel besluit tot HT alsnog een rest-thyreïdectomie moet krijgen. In de literatuur, inclusief in een Nederlandse serie, blijkt dat bij 20-50% van de patiënten het geval te zijn. De patiënten dienen wel hierover

geïnformeerd te worden vooraf aan de initiële operatie. Gezien het feit dat de Nederlandse schildklier carcinoom populatie relatief meer patiënten betreft met meer uitgebreide ziekte (zoals cervicale lymfkliermetastasen) bij presentatie, inclusief in de categorie van patiënten met kleine tumoren, als gevolg van terughoudendheid in diagnostiek van klinisch niet relevante schildkliernoduli, is de verwachting dat een de-escalerend chirurgisch beleid minder vaak van toepassing kan zijn dan internationaal. In Nederland worden de klinisch relevante tumoren al in een diagnostische fase voorgesorteerd. Desalniettemin blijven de twee behandelopties ook in Nederland van toepassing voor de patiënten die aan alle genoemde voorwaarden voldoen. Omdat de toepassing van een de-escalerend beleid relatief nieuw is en nog niet uitgebreid geïmplementeerd is in Nederland, is de werkgroep van mening dat het definitieve besluit over de behandeling bij voorkeur besproken wordt in een MDO met een centrum die expertise heeft met de-escalatie beleid, zoals een level 1 ziekenhuis.

Bij een patiënt met een tumor die voldoet aan alle criteria voor laag risico tumoren zoals beschreven in de **module risicostratificatie** en een afmeting heeft van > 1 cm en ≤ 4 cm kan een hemithyreoidectomie als behandeling gevolgd door follow-up overwogen worden. Neem hierbij de factoren zoals beschreven in Tabel 1 en 2 in ogenschouw.

Neem het definitieve besluit over de behandeling van patiënten met een laag risico tumor van > 1 cm en ≤ 4 cm pas nadat het postoperatieve histologisch onderzoek van de primaire tumor heeft plaatsgevonden.

Betrek de patiënt bij de besluitvorming en pas de algemene principes van adequaat gedeelde besluitvorming toe.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling

Voor het vaststellen of een patiënt met een tumor tussen 1-4 cm in aanmerking kan komen voor de behandelingskeuze TT vs. HT is het nodig om preoperatief de uitgebreidheid van de tumor vast te stellen (extrathyreoidale extensie, mogelijke multifocaliteit) en cervicale lymfkliermetastasen uit te sluiten. Indien bij de patiënt het schildklier carcinoom is vastgesteld als toevallsbevinding bij een schildklieroperatie voor een andere indicatie en de echografie van de hals (inclusief het beoordelen van de cervicale lymfklieren) niet heeft plaats gevonden, dient deze alsnog plaats te vinden voordat de behandelingskeuze besproken wordt met de patiënt.

Multifocaliteit komt relatief vaak voor bij het schildklier carcinoom, met bilaterale multifocaliteit vaker voorkomend bij multifocale ipsilaterale ziekte. Bij contralaterale noduli vastgesteld preoperatief middels echografie die suspect zijn voor maligniteit dient zo nodig een maligniteit uitgesloten te worden door middel van een FNA. Noduli met niet-suspecte kenmerken kunnen echografisch vervolgd worden.

Voer een hoge kwaliteit echografie uit bij alle patiënten die in aanmerking komen voor de behandelingskeuze tussen een totale thyreoïdectomie en een hemithyreoidectomie. Dit dient om de aanwezigheid van cervicale lymfkliermetastasen en eventuele macroscopische extrathyreoidale extensie van de tumor uit te sluiten, zie **module organisatie van zorg**. Bovendien moet deze echografie worden uitgevoerd, indien deze niet eerder is gedaan, wanneer er een beslissing moet genomen worden over een rest-thyreoidectomie na een initiële hemithyreoidectomie.

Verricht bij echografisch suspecte lymfklieren en/of noduli in de contralaterale schildklierkwab een cytologische punctie ter uitsluiten van maligniteit.

Gebruik als leidraad de indicaties zoals in de [modules Diagnostiek](#) zijn beschreven.

Aanbeveling-3

Rationale van de aanbeveling

De prognose van patiënten met een laag risico gedifferentieerd schildkliercarcinoom is uitstekend. De patiënten hebben een zeer lange ziekte specifieke overleving en een lage kans op recidief na volledige resectie van de tumor. Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat deze uitkomstmaten vergelijkbaar zijn bij de patiënten die een uitgebreide primaire behandeling middels een TT en bij de patiënten die een minder uitgebreide operatie hebben ondergaan, in de vorm van een HT. Daarentegen zijn de risico's op complicaties hoger bij de meer uitgebreide operatie en de patiënten die een TT ondergaan moeten levenslang schildklierhormoon substitutie krijgen. Blijvende hypothyreoïdie waarvoor substitutietherapie noodzakelijk is wordt echter ook gerapporteerd bij ongeveer 29,9% (24,6-35,2%) van patiënten na HT in een recente meta-analyse (Li, 2021). Er zijn geen aanwijzingen dat de uitgebreidheid van de operatie een blijvend effect heeft op de lange termijn kwaliteit van leven. Of binnen de groep van patiënten met 1-4 cm grote klassieke papillaire schildkliercarcinomen een subgroep met grotere tumoren (tussen 2-4 cm) een OS-voordeel heeft bij een TT (gevolgd door ¹³¹I behandeling) blijft controversieel. De TT wordt in de praktijk gevolgd door een behandeling met ¹³¹I voor ablatie van de resten (normaal) schildklierweefsel. Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur dat deze ablatieve behandeling bijdraagt aan de oncologische uitkomsten van de laag risico patiënten. In de literatuur wordt in de grote retrospectieve studies geen onderscheid gemaakt tussen het toedienen van ablatieve behandeling en de adjuvante ¹³¹I behandeling bij de patiënten met 1-4 cm tumoren. De ablatieve behandeling kan echter wel zorgen voor een niet aantoonbaar Tg waardoor deze gebruikt kan worden als tumormarker in de follow-up. Voor oncologische eindpunten is een TT alleen maar van toepassing als deze gevolgd wordt door een behandeling met ¹³¹I. De bewijslast van de literatuur wordt gegradeerd als zeer laag (mede door de retrospectieve aard van de cohortstudies en het feit dat er geen onderscheid wordt gemaakt tussen wel/geen RAI).

Betrek bij het maken van de behandelingskeuze de klinische en demografische factoren, de voorkeuren van de patiënt en de beschikbaarheid van hoge kwaliteit echografie voor de preoperatieve evaluatie en voor de follow-up. Overweeg hierbij om gebruik te maken van een keuzehulp ([link naar COMBO-keuze hulp](#)).

Literatuur

- Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, Scheri R, Roman SA, Sosa JA. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2014 Oct;260(4):601-5; discussion 605-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000000925. PMID: 25203876; PMCID: PMC4532384.
- Apostolou K, Paunovic I, Frountzas M, Zivaljevic V, Tausanovic K, Karanikas M, Koutelidakis I, Schizas D. Posthemithyroidectomy Hypothyroidism: Updated Meta-Analysis of Risk Factors and Rates of Remission. *J Surg Res.* 2024 Jan;293:102-120. doi: 10.1016/j.jss.2023.08.020. Epub 2023 Sep 19. PMID: 37734294.

- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007 Sep;246(3):375-81; discussion 381-4. doi: 10.1097/SLA.0b013e31814697d9. PMID: 17717441; PMCID: PMC1959355.
- Bojoga A, Koot A, Bonenkamp J, de Wilt J, IntHout J, Stalmeier P, Hermens R, Smit J, Ottevanger P, Netea-Maier R. The Impact of the Extent of Surgery on the Long-Term Outcomes of Patients with Low-Risk Differentiated Non-Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Jul 21;9(7):2316. doi: 10.3390/jcm9072316. PMID: 32708218; PMCID: PMC7408649.
- Dhir M, McCoy KL, Otori NP, et al.. Correct extent of thyroidectomy is poorly predicted preoperatively by the guidelines of the American Thyroid Association for low and intermediate risk thyroid cancers. *Surgery*. 2018;163(1):81-87
- Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Shen WT, Gosnell JE, Suh I, C L, Duh QY. Application of the new American Thyroid Association guidelines leads to a substantial rate of completion total thyroidectomy to enable adjuvant radioactive iodine. *Surgery*. 2017 Jan;161(1):127-133. doi: 10.1016/j.surg.2016.05.056. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27855968.
- Landry V, Siciliani E, Henry M, Payne RJ. Health-Related Quality of Life following Total Thyroidectomy and Lobectomy for Differentiated Thyroid Carcinoma: A Systematic Review. *Curr Oncol*. 2022 Jun 21;29(7):4386-4422. doi: 10.3390/curroncol29070350. PMID: 35877210; PMCID: PMC9323259.
- Lang BH, Shek TW, Wan KY. The significance of unrecognized histological high-risk features on response to therapy in papillary thyroid carcinoma measuring 1-4 cm: implications for completion thyroidectomy following lobectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Feb;86(2):236-242. doi: 10.1111/cen.13165. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27467318.
- Li Z, Qiu Y, Fei Y, Xing Z, Zhu J, Su A. Prevalence of and risk factors for hypothyroidism after hemithyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020 Nov;70(2):243-255. doi: 10.1007/s12020-020-02410-5. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32638212.
- Lin JF, Rodriguez Schaap PM, Metman MJH, Nieveen van Dijkum EJM, Dickhoff C, Links TP, Kruijff S, Engelsman AF. Thyroid Lobectomy for Low-Risk 1-4 CM Papillary Thyroid Cancer is not Associated with Increased Recurrence Rates in the Dutch Population with a Restricted Diagnostic Work-Up. *World J Surg*. 2023 May;47(5):1211-1218. doi: 10.1007/s00268-022-06813-5. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36303039; PMCID: PMC10070212.
- MacKinney EC, Kuchta KM, Winchester DJ, Khokar AM, Holoubek SA, Moo-Young TA, Prinz RA. Overall survival is improved with total thyroidectomy and radiation for male patients and patients older than 55 with T2N0M0 Stage 1 classic papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2022 Jan;171(1):197-202. doi: 10.1016/j.surg.2021.08.025. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34666913.
- Nickel B, Tan T, Cvejic E, Baade P, McLeod DSA, Pandeya N, Youl P, McCaffery K, Jordan S. Health-Related Quality of Life After Diagnosis and Treatment of Differentiated Thyroid Cancer and Association With Type of Surgical Treatment. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Mar 1;145(3):231-238. doi: 10.1001/jamaoto.2018.3870. PMID: 30653212; PMCID: PMC6439749.
- Paluskievicz CM, Chang DR, Blackburn KW, Turner DJ, Munir KM, Mullins CD, Olson JA Jr, Hu Y. Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: Treatment De-Escalation and Cost Implications. *J Surg Res*. 2022 Jul;275:273-280. doi: 10.1016/j.jss.2022.01.019. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35306263.
- Park S, Jeon MJ, Song E, Oh HS, Kim M, Kwon H, Kim TY, Hong SJ, Shong YK, Kim WB, Sung TY, Kim WG. Clinical Features of Early and Late Postoperative Hypothyroidism After

- Lobectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;102(4):1317-1324. doi: 10.1210/jc.2016-3597. PMID: 28324106.
- Park HK, Kim DW, Ha TK, Heo YJ, Baek JW, Lee YJ, Cho YJ, Lee DK, Kim DH, Jung SJ, Ahn KJ, Ahn HS, Baek HJ. Utility of routine ultrasonography follow-up after total thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma: a single-center study. *BMC Med Imaging.* 2018 May 15;18(1):12. doi: 10.1186/s12880-018-0253-9. PMID: 29764382; PMCID: PMC5952628.
- Rajjoub SR, Yan H, Calcaterra NA, Kuchta K, Wang CE, Lutfi W, Moo-Young TA, Winchester DJ, Prinz RA. Thyroid lobectomy is not sufficient for T2 papillary thyroid cancers. *Surgery.* 2018 May;163(5):1134-1143. doi: 10.1016/j.surg.2017.12.026. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29426618.
- Rodriguez Schaap PM, Botti M, Otten RHJ, Dreijerink KMA, Nieveen van Dijkum EJM, Bonjer HJ, Engelsman AF, Dickhoff C. Hemithyroidectomy versus total thyroidectomy for well differentiated T1-2 NO thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *BJS Open.* 2020 Oct 6;4(6):987-94. doi: 10.1002/bjs5.50359. Epub ahead of print. PMID: 33022150; PMCID: PMC7709359.
- Rodriguez Schaap PM, Lin JF, Metman MJH, Dreijerink KMA, Links TP, Bonjer HJ, Nieveen van Dijkum EJM, Dickhoff C, Kruijff S, Engelsman AF. Bilaterality, not multifocality, is an independent risk factor for recurrence in low risk papillary thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2023 Jun 2:djad105. doi: 10.1093/jnci/djad105. Epub ahead of print. PMID: 37267155.
- Stevens A, Meier J, Bhat A, Knight SJ, Vanness DJ, Balentine C. Reassessing surgical guidelines for papillary thyroid cancer impact on survival: Expanding indications for lobectomy. *Surgery.* 2023 Jun 29:S0039-6060(23)00328-8. doi: 10.1016/j.surg.2023.05.033. Epub ahead of print. PMID: 37393154.
- Ullmann TM, Papaleontiou M, Sosa JA. Current Controversies in Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer: Reducing Overtreatment in an Era of Overdiagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jan 17;108(2):271-280. doi: 10.1210/clinem/dgac646. PMID: 36327392; PMCID: PMC10091361.
- Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul;97(7):2243-55. doi: 10.1210/jc.2012-1063. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22511795.
- van Velsen EFS, Peeters RP, Stegenga MT, Mäder U, Reiners C, van Kemenade FJ, van Ginhoven TM, Visser WE, Verburg FA. Tumor size and presence of metastases in differentiated thyroid cancer: comparing cohorts from two countries. *Eur J Endocrinol.* 2023 Jun 7;188(6):519-525. doi: 10.1093/ejendo/lvad061. PMID: 37314433.
- Xu Y, Huang K, Huang P, Ke N, Zeng J, Wang L, Liu C, Shi X, Guo F, Su L, Lin M, Li X, Xiao F. Benefits and harms of hemithyroidectomy, total or near-total thyroidectomy in 1-4 cm differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 Oct;95(4):668-676. doi: 10.1111/cen.14495. Epub 2021 May 30. PMID: 33948971.

Bijlagen bij module

Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Bojoga, 2020	<p>SR and meta-analysis of cohort studies</p> <p><i>Literature search up to may 2019</i></p> <p>A: Samaan, 1983 B: Shah, 1993 C: Shaha, 1997 D: Hay, 1998 E: Sanders, 1998 F: Haigh, 2004 G: Bilmoria, 2007 H: Mendelsohn, 2010 I: Hassanain, 2010 J: Ito, 2010 K: Berney, 2010 L: Vaisman, 2011 M: Nixon, 2012 N: Ebina, 2014 O: Adam, 2014 P: Kuba, 2017</p> <p><u>Study design:</u> Retrospective cohort, see article</p> <p><u>Setting and Country:</u></p>	<p>Inclusion criteria SR: (1) articles reporting comparison outcomes for TL and TT in patients with “low-risk” DTC (PTC and FTC subtypes) regardless of the definition used and (2) the outcomes of interest were recurrence rates, overall survival (OS), disease free survival (DFS) and/or disease specific survival (DSS).</p> <p>Exclusion criteria SR: (1) abstracts, reviews, age 18, non-English language, (2) duplicate data, (3) no reported outcomes mentioned, (4)</p>	<p>Describe intervention:</p> <p>thyroid lobectomy</p> <p>A: 105 B: 73 C: 280 D: 185 E: 224 F: 739 G: 8946 H: 5964 I: 126 J: 1601 K: 3226 L: 72 M: 361 N: 791 O: 6849 P: 120</p>	<p>Describe control:</p> <p>total thyroidectomy (TT) +/- postoperative radioactive iodine (RAI)</p> <p>A: 491 B: 73 C: 90 D: 1082 E: 795 F: 3663 G: 43227 H: 16760 I: 54 J: 1037 K: 12598 L: 217 M: 528 N: 176 O: 54926 P: 53</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A: 6-30 years B: 20 years C: 20 years D: 16 years E: 0-47 years F: 1 month – 12 years G: 5.8 years H: 9.1 years I: 4-25 years J: 0.5 – 34 years K: 2 months – 19.9 years L: 0.5 – 34 years M: 13 months – 24.3 years N: 3 – 20 years O: 5 - 14.9 years P: 11 months – 20.8 years</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) n.a.</p>	<p><u>Recurrence rate</u> Defined as indicated in the individual studies and defined exclusively as new structural recurrences (either in the thyroid bed or in the nonremoved thyroid tissue, the (cervical) lymph nodes, or distant metastases) confirmed by imaging and/or pathological examination.</p> <p>Total N (I/C), patients: 12,754/ 47,744 Effect measure: RR [95% CI]: A: 1.64 [1.11; 2.44] B: 1.00 [0.30; 3.31] C: 1.65 [0.76; 3.58] D: 2.66 [1.91; 3.72] E: 0.98 [0.51; 1.87] G: 1.27 [1.19; 1.37] I: 0.13 [0.03; 0.68] J: 1.71 [0.99; 2.98] L: 1.81 [0.44; 7.39] M: 0.04 [0.00; 0.59] N: 1.24 [0.69; 2.25]</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.10 [95% CI 0.61-1.96] Heterogeneity (I²): 72%</p>	<p><u>Risk of bias (high, some concerns or low):</u> One article showed low risk of bias, and five articles showed immediate risk of bias. Only 2 of the included studies had a matched cohort design to control for confounding.</p> <p>Reporting of RAI treatment was adequate in 13 of the 16 articles.</p> <p>The authors conclude that ‘TL is a safe procedure for treatment of low-risk DTC patients, with excellent oncological outcomes and potentially lower treatment side effects.’</p>

	<p>USA, Japan, Canada, see article</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> None.</p>	<p>studies focusing exclusively on microcarcinoma, (5) with less than 50 patients per arm. Patients were classified using various scoring systems (AJCC/TNM, AMES, ATA).</p> <p><i>16 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u> A: na B: 57 C: 31 D: 43 E: 44 F: NA G: 43 H: 44 I: NA J: 51.1 K: NA L: 45 M: 46 N: 54 O: NA P: 53</p> <p><u>Sex: female (%)</u> A: 73 B: 62</p>				<p><u>Disease free survival</u> Total N (I/C), patients: 3,001/ 2,966 Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.83 [0.73; 0.94] B: 1.13 [0.95; 1.35] D: 0.84 [0.78; 0.91] I: 0.96 [0.93; 1.00] J: 1.02 [1.00; 1.04] N: 0.96 [0.91; 1.01] P: 1.03 [0.93; 1.14]</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 0.96 [95% CI 0.89-1.03] Heterogeneity (I²): 85%</p> <p><u>Overall survival</u> Total N (I/C), patients: 26,772 / 133,312 Effect measure: RR [95% CI]: B: 0.95 [0.88; 1.02] C: 1.00 [0.97; 1.03] D: 1.02 [1.00; 1.05] E: 0.99 [0.98; 0.99] H: 0.98 [0.97; 0.99] I: 1.00 [0.97; 1.03] K: 1.00 [0.99; 1.02] L: 1.01 [0.98; 1.02] M: 0.98 [0.98; 0.99] N: 1.00 [0.94; 1.07]</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 0.99 [95% CI 0.99 - 1.00] Heterogeneity (I²): 53%</p> <p><u>Disease specific survival</u> Total N (I/C), patients: 11,342 / 32,373 Effect measure: RR [95% CI]: B: 1.09 [0.94; 1.26]</p>	
--	---	---	--	--	--	--	--

		<p>C: 74 D: NA E: 72 F: 77 G: 76 H: 78 I: 73 J: 94 K: NA L: 84 M: 79 N: 76 O: 80 P: 86</p> <p>.</p> <p><u>Postoperative, RAI</u> <u>(y/n/n.a.), (%):</u> A: y (34) B: y ("only a few received RAI") C: n.a. D: y E: n.a. F: y G: y H: y I: y (28) J: y K: y L: no M: y N: y O: y P: y</p> <p>Groups comparable at baseline?</p>				<p>C: 1.00 [0.98; 1.03] D: 0.98 [0.96; 1.01] E: 1.00 [0.97; 1.03] H: 1.01 [1.01; 1.01] I: 1.08 [0.98; 1.19] K: 1.02 [1.01; 1.02] L: 1.00 [0.98; 1.02] M: 1.00 [1.00; 1.01] N: 1.00 [0.98; 1.02]</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.01 [95% CI 1.00 - 1.01] Heterogeneity (I²): 74%</p>	
Rodriguez-Schaap, 2020	SR and meta-analysis of cohort studies	Inclusion criteria SR: any English-language original reports	Describe intervention: hemithyroidectomy (HT)	Describe control: total thyroidectomy (TT) +/- postoperative radioactive iodine (RAI)	End-point of follow-up: A: mean 15.3 years B: median 10 years	Recurrence rate, HT versus TT +/- RAI, (%) E: 1.5 versus 1.7	The authors conclude that 'for patients with low-risk, well differentiated thyroid cancer, low recurrence rates

<p>individual study characteristics extracted from Rodriguez-Schaap, 2020</p>	<p><i>Literature search up to November 2019</i></p> <p>A: Cross 2006 B: Hassanain 2010 C: Lee 2013 D: Kim 2017 E: Kim 2017 F: Kwon 2017 G: Choi 2019 H: Jeon 2019 I: Ji 2019 J: Song 2019</p> <p><u>Study design:</u> retrospective cohort</p> <p><u>Setting and Country:</u> Amsterdam University Medical Centre, The Netherlands and University of Pavia, Italy</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> no funding; the authors declare no conflict of interest</p>	<p>comparing HT with TT ± RAI for the treatment of 0 – 4-cm, well differentiated, low-risk thyroid cancer (node-negative (NO), T1 and T2 cancers)</p> <p>Exclusion criteria SR: studies describing recurrent disease only, those including patients under 18 years of age, letters, reviews, editorials, case series with fewer than ten patients, and conference abstracts</p> <p><i>10 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, patients</u> A: 962 B: 180 C: 2014 D: 1150 E: 8676 F: 2031 G: 5266 H: 255</p>			<p>C: median 11.8 years D: mean 7 years E: median 5.4 years F: mean 8.5 years G: median 4.8 years H: median 7.9 years I: mean 5.5 years J: mean 9.8 years</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) n.a.</p>	<p>G: 7.4 versus 10 (low-risk group, $n = 47$) J: 6.3 versus 4.7</p> <p><u>Overall survival (20 years), HT versus TT +/- RAI, (%)</u> E: n.a G: n.a J: n.a.</p> <p><u>Meta-analysis</u></p> <p><u>Recurrence rate</u> Effect measure: OR (95% CI): E: 0.92 (0.65, 1.30) G: 1.36 (0.72, 2.54) J: 0.49 (0.04, 5.56)</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): OR 1.12 (95% CI 0.82-1.53) Heterogeneity (I^2): 31%</p> <p><u>Recurrence in papillary thyroid carcinoma 1-4 cm</u> Effect measure: OR (95% CI): E: 1.08 (0.47, 2.48) G: 0.72 (0.09, 5.60) J: 1.36 (0.72, 2.54)</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): OR 1.21 (95% CI 0.75-1.97) Heterogeneity (I^2): 0%</p>	<p>and high survival can be achieved with both HT and TT ± RAI treatment'.</p> <p>Only three studies relevant for current question → E, G, J</p> <p>Kim, Choi, Song</p>
---	---	--	--	--	---	---	---

		<p>I: 255 J: 2345</p> <p><u>N patients, AMES</u> <u>low / high risk</u> A: 746 / 207 B: 161 / 17 C: n.a. D: n.a. E: n.a. F: n.a. G: 47 / 5219 H: 255 / 0 I: n.a. J: n.a.</p> <p><u>Median age, yrs</u> A: 43 B: n.a. C: HT: 43.9; TT: 47.7 D: 44 E: 47.2 F: 47 G: 45.4 H: 49 I: HT: 44.6; TT: 45.2 J: HT: 44; TT: 46.9</p> <p><u>Sex, female, N</u> A: 260 B: 131 C: 1827 D: 1073 E: 7057 F: 1790 G: 4462 H: 226 I: 201 J: 2042</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

		<p><u>Tumor size, mean (±SD)</u> A: n.a. B: n.a. C: < 5 mm in 894 and > 5 mm in 1120-> 5.7 mm in HT group versus 6.9 mm in TT group D: 16 mm (± 6) E: 6 mm (± 2) F: 6 mm G: HT: 16 mm (± 5.6); TT 19.3 (± 8.1) H: 6.5 mm I: HT: 7.2 mm (± 3.1), TT: 7.3 mm (± 3.1) J: HT: 14 mm (± 6); TT 18 mm (± 7)</p> <p><u>Patients in TT group treated with RAI (%)</u> A: n.a B: n.a C: n.a D: 74 E: 71.7 F: 87 G: 92.7 H: postop RAI was exclusion criterion I: 92.4 J: 93.9</p> <p><u>Pathology</u> A: PTC, FTC</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

		B: PTC (150), FTC (24), other (6) C: PTMC D: n.a. E: PTMC F: PTMC G: PTC (31), minimally invasive H: PTMC I: PTC J: n.a.					
--	--	---	--	--	--	--	--

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments

MacKinney, 2022	<p>Type of study: Retrospective cohort</p> <p>Setting and country: USA, data from national database.</p> <p>Funding and conflicts of interest: None.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> 18 years of age or older, had a tumor size of 2.0 to 3.9 cm, clinical stage N0 or Nx, and had a lobectomy without radiation (lobectomy), total thyroidectomy without radiation (TT), or total thyroidectomy with radiation (TTpR).</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> if they had more than one primary malignancy, distant metastases, received chemotherapy, unknown radiation history, or clinical N1 disease</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 1189 Control1:9314 Control2: 21644</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u></p> <p><i>Per age category</i></p> <p>18-45 – 80% F 46-55 – 71.2% F >55 – 67.8% F</p> <p>Groups comparable at baseline?</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Lobectomy without radiation</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Control 1: Total thyroidectomy without radiation Control 2: Total thyroidectomy with radiation</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Not mentioned</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> n.a.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N.a.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Overall survival [HR, 95%CI]:</p> <p>Surgery type Lobe w/o rad* vs total w/ rady 18-45y: 1.75 (0.70-4.38) 46-55y: 1.61 (0.77e3.35) >55y: 1.95 (1.46 - 2.60)</p> <p>Lobe w/o rad* vs total w/o radz 18-45y 1.01 (0.40e2.57) 46-55y: 0.74 (0.35e1.58) >55y: 0.82 (0.61e1.10)</p> <p>Ten-year overall survival estimates from propensity score matched patients 18-45y I: 98.5 C1: 97.1 C2:99.1</p> <p>46-55y</p>	<p>Results described per age category</p>
-----------------	--	--	---	---	--	---	---

						<p>I:95.2 C1:92.9 C2: 97.6</p> <p>>55y I: 70.3 C1: 73 C2:79.2</p>	
Xu, 2021	<p>Type of study: Retrospective cohort study</p> <p>Setting and country: Hospital, China</p> <p>Funding and conflicts of interest: none.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> N.a.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Non DTC types, aged <18 years, history of previous thyroidectomy, cervical LN metastasis or ETE at preoperative evaluation, combined with other malignant tumours and incomplete data or loss to follow-up.</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): Hemithyroidectomy</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Total thyroidectomy</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Median in months I: 59.0 C: 53.8</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> n.a.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> n.a.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Total recurrence/disease free survival I: 10/276 (3.6%) C: 12/276 (4.3%) HR: 0.86 (95%CI 0.37 to 2.00)</p>	<p>Retrospective analyses potential selection bias due to propensity score matching. Relative small sample size and follow-up period.</p>

		<p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 276 Control: 276 **macting</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age median</i> I: 37 C: 38</p> <p><i>Sex:</i> I: 77% F C: 77% F</p> <p>Groups comparable at baseline?</p>				<p>Complication I: 43/276 (15.6%) C: 78/276 (28.3%) HR: 0.47 (95%CI 0.31 to 0.71)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Risk of bias tabellen

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Bojoga, 2020	Yes, The purpose of this meta-analysis is to compare the clinical outcomes in adult patients with low-risk DTC based on two surgical modes, TL versus TT, and discuss in that light the arguments for and against TL and TT in low-risk DTC according to the definition and recommendation of the ATA.	Yes, The meta-analysis was performed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) guidelines [24]. We searched for relevant studies up to May 2019 using MEDLINE (Pubmed) database. Additional studies were identified by hand searching references in original articles and review articles.	Yes, see evidence tables	Yes, see evidence tables	Unclear, not mentioned	Yes, see supplementary file	Yes, see evidence tables	Yes, funnel plot was performed	Yes, was reported.
Rodriquez Schaap, 2020	Yes, The study was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (registration number CRD42018115971).	Yes, see previous	Yes, see evidence tables	Yes, see evidence tables	Unclear, not mentioned	Yes, see supplementary file	No, therefore stratified analyses were performed	Yes, funnel plot was performed	Yes, was reported.

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
	A literature search was performed based on the PRISMA ¹⁴ and MOOSE ¹⁵ guidelines. To identify all relevant publications on HT for differentiated T1–2N0 thyroid cancer, systematic searches in the bibliographic databases PubMed, EMBASE.com and the Cochrane Library (via Wiley) (Tables S1–S3, supporting information) were performed from inception to 11 November 2019								

10. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.

11. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.

12. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.

13. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.

14. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).

15. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.).

16. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?

17. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
18. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Author, year	Selection of participants Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?	Exposure Can we be confident in the assessment of exposure?	Outcome of interest Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?	Confounding-assessment Can we be confident in the assessment of confounding factors?	Confounding-analysis Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these confounding variables?	Assessment of outcome Can we be confident in the assessment of outcome?	Follow up Was the follow up of cohorts adequate? In particular, was outcome data complete or imputed?	Co-interventions Were co-interventions similar between groups?	Overall Risk of bias
	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Low, Some concerns, High
MacKinney, 2022	<i>Definitely yes:</i> all data was drawn from the same database.	<i>Definitely yes:</i> all data was drawn from the same database.	<i>Definitely no:</i> retrospective data was used.	<i>Probably yes</i> Reason: Several factors were included.	<i>Probably no / Definitely no</i> Reason: Adjustments were made, but not for the outcome of interest.	<i>Definitely no</i> Reason: Adjustments were made, but not for the outcome of interest.	<i>Definitely yes</i> Reason: Retrospective data.	Probably yes Reason: Separate analysis for TT and TT+r.	Som concerns for the outcome 'survival'.
Xu, 2021	<i>Definitely yes:</i> all data was drawn from the same database.	<i>Definitely yes:</i> all data was drawn from the same database.	<i>Definitely no:</i> retrospective data was used.	<i>Probably yes</i> Reason:	<i>Definitely yes</i> Reason:	<i>Definitely no</i> Reason:	<i>Definitely yes</i> Reason:	Probably yes Reason:	Low

				Patients were matched.	Patients were matched.	Patients were matched.	Retrospective data.	Patients were matched. .	
--	--	--	--	------------------------	------------------------	------------------------	---------------------	--------------------------	--

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Nickel B, Tan T, Cvejic E, Baade P, McLeod DSA, Pandeya N, Youl P, McCaffery K, Jordan S. Health-Related Quality of Life After Diagnosis and Treatment of Differentiated Thyroid Cancer and Association With Type of Surgical Treatment. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2019 Mar 1;145(3):231-238. doi: 10.1001/jamaoto.2018.3870. PMID: 30653212; PMCID: PMC6439749.	Not according to P of PICO
Colombo C, De Leo S, Di Stefano M, Trevisan M, Moneta C, Vicentini L, Fugazzola L. Total Thyroidectomy Versus Lobectomy for Thyroid Cancer: Single-Center Data and Literature Review. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2021 Aug;28(8):4334-4344. doi: 10.1245/s10434-020-09481-8. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33566240; PMCID: PMC8253713.	Not according to P of PICO, and subgroup less than 50 patients
Zhang HS, Lee EK, Jung YS, Nam BH, Jung KW, Kong HJ, Won YJ, Park B. Total thyroidectomy's association with survival in papillary thyroid cancers and the high proportion of total thyroidectomy in low-risk patients: Analysis of Korean nationwide data. <i>Surgery.</i> 2019 Mar;165(3):629-636. doi: 10.1016/j.surg.2018.08.030. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30342774.	Not according to P of PICO,
Suman P, Razdan SN, Wang CE, Tulchinsky M, Ahmed L, Prinz RA, Winchester DJ. Thyroid Lobectomy for T1b-T2 Papillary Thyroid Cancer with High-Risk Features. <i>J Am Coll Surg.</i> 2020 Jan;230(1):136-144. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.09.021. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31672668.	Control not according to PICO
Li LQ, Hey SY, Andreeva D, Tornari C, Sawant R, Harding NE, Adamson R, Hay A, Simo R, Nixon IJ. A UK based two-centre review of multifocality and its role in the treatment of papillary thyroid cancer. <i>Eur J Surg Oncol.</i> 2022 Jan;48(1):14-20. doi: 10.1016/j.ejso.2021.06.033. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34253424.	Not according to P of PICO
Woo J, Kwon H. Optimal Surgical Extent in Patients with Unilateral Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma. <i>Cancers (Basel).</i> 2022 Jan 15;14(2):432. doi: 10.3390/cancers14020432. PMID: 35053595; PMCID: PMC8773701.	Not according to P of PICO, and subgroup less than 40 patients
Rajjoub SR, Yan H, Calcaterra NA, Kuchta K, Wang CE, Lutfi W, Moo-Young TA, Winchester DJ, Prinz RA. Thyroid lobectomy is not sufficient for T2 papillary thyroid cancers. <i>Surgery.</i> 2018 May;163(5):1134-1143. doi: 10.1016/j.surg.2017.12.026. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29426618.	Not according to O

Literature search strategy

Database	Zoektermen
----------	------------

Embase	No.	Query	Results
	#1	'differentiated thyroid cancer'/exp/mj OR 'thyroid papillary carcinoma'/exp OR (((differentiated OR 'low-risk' OR papillary) NEAR/5 thyroid* NEAR/4 (cancer* OR carcinoma* OR microcarcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)):ti,kw)	32584
	#2	hemithyroidectomy'/exp OR hemithyroidectom*:ti,ab,kw OR 'hemi thyroidectom*':ti,ab,kw OR (lobectom*:ti,ab,kw AND thyroid*:ti,ab,kw)	5251
	#3	'total thyroidectomy'/exp OR ((total NEAR/3 thyroidectom*):ti,ab,kw)	14213
	#4	#1 AND #2 AND #3 AND [1980-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	717
	#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	693921
	#6	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw)	1922025
	#7	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR	12700407

	<p>controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*':ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*':ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*':ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*':ti,ab,kw OR prospective*':ti,ab,kw OR retrospective*':ti,ab,kw OR observational*':ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*':ti,ab,kw OR multicent*':ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*':ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*':ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*':ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))</p> <p>#8 #4 AND #5 – SR's 30</p> <p>#9 #4 AND #6 NOT #8 – RCT's 27</p> <p>#10 #4 AND #7 NOT (#8 OR #9) 433</p> <p>#11 #8 OR #9 OR #10 490</p>
Medline (OVID)	<p>1 ((differentiated or low-risk or papillary) adj5 thyroid* adj4 (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour* or metasta*)):ti,kf. (16779)</p> <p>2 (exp *Thyroidectomy/ and (lobectom* or total or hemithyroidectom*).ti,ab,kf.) or (hemithyroidectom* or hemithyroidectom*).ti,ab,kf. or (lobectom* and thyroid*).ti,ab,kf. (6611)</p> <p>3 (total adj3 thyroidectom*).ti,ab,kf. (9361)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (1006)</p> <p>5 limit 4 to yr="1980 -Current" (1001)</p>

	<p>6 5 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (991)</p> <p>7 meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf. (605194)</p> <p>8 exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf. (1529079)</p> <p>9 Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)) (5201607)</p> <p>10 6 and 7 (46) – SRs</p> <p>11 (6 and 8) not 10 (47) - RCTs</p> <p>12 (6 and 9) not (10 or 11) (549)</p> <p>13 10 or 11 or 12 (581)</p>
--	---

Module 5.1.3 Chirurgische behandeling (*intermediair en hoog risico*)

Inleiding

Voor patiënten met een *intermediair of hoog risico* schildkliercarcinoom beschrijven wij hier de chirurgische strategie. De daar aan gekoppelde adjuvante behandeling met radioactief jodium wordt beschreven in [module jodiumbehandeling](#). Voor de behandeling van lymfekliermetastasen is de tekst uit de vorige richtlijn overgenomen en waar nodig aangepast en/of aangevuld met nieuwe inzichten. Het betreft hier de behandeling van lymfekliermetastasen ontdekt bij de primaire diagnosestelling, dus synchrone lymfekliermetastasen. Voor regionale lymfekliermetastasen die ontdekt worden na de initiële behandeling van de tumor (de metachrone metastasen en/of lokale recidieven) verwijzen wij naar [module behandeling recidief en metastasen op afstand](#).

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van chirurgische behandeling bij patiënten met een “**intermediair of hoog risico**” schildkliercarcinoom?

Search and select

Tijdens de richtlijnherziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

Incidentie

Het papillaire schildkliercarcinoom metastaseert zeer frequent naar de regionale lymfeklierstations. De incidentie van metastasen ligt tussen de 30 en 90% (gemiddeld 60%). (1) Niet-palpabele metastasen komen voor tussen de 20 en 88% [Patron, 2012 (2)]. De verschillen in gerapporteerde incidentie berusten zeer waarschijnlijk op verschillen in patiëntenpopulatie, uitgebreidheid van verrichte lymfeklierdissectie en histopathologische bewerking. Bilaterale metastasen zijn aanwezig bij circa 40% van de patiënten met halskliermetastasen. (3) De incidentie van palpabele metastasen is 20-30%. Mannelijke en jongere patiënten, tumoren met uitbreiding buiten de schildklier of infiltratieve groeiwijze (geen kapsel), multifocale en grotere tumoren hebben een hogere kans op lymfekliermetastasen. (1) (4) (5) (6) (7) (8) (9)

De kans op lymfekliermetastasen is veel groter bij papillaire carcinomen dan bij folliculaire carcinomen. Bij folliculaire carcinomen en ligt de incidentie van halskliermetastasen veel lager (10-15%), terwijl hematogene metastasen hier meer frequent zijn. (6) (10) (11) 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 (Halslevels, zie Aanverwant), 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 lymfeklieren in andere levels, tot boven de nervus accessorius frequent ook aangedaan [Park, 2012 (12)]. In level IV liggen de metastasen frequent diep van de a.carotis. Bilaterale halskliermetastasen zijn frequent wanneer de tumor over de mediaanlijn heen groeit. (7) (13) (14) (15) (16)

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. (17) (18) (19) (20) De kans op een locoregionaal recidief neemt echter wel toe bij aanwezigheid van lymfekliermetastasen en een locoregionaal recidief verhoogt de kans op hematogene metastasen [Patron 2012, Mercante 2009 (2) (21)]. Met name patiënten met klieren lateraal in de hals, in het mediastinum, met metastasen in meerdere levels of grotere metastasen hebben een risico van meer dan 20% op een locoregionaal recidief [Randolph, 2012 (22)] (5) 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 lymfekliermetastasen aanwezig zijn. (17) Hoewel locoregionale ziekte slechts zelden de oorzaak van overlijden is, hebben patiënten met locoregionale recidieven meer kans op hematogene metastasen die de overleving wel ongunstig beïnvloeden. [Nixon, 2011 (23)] (18) (24) Vanwege de uitstekende prognose en goede behandelbaarheid van lokale en regionale recidieven propageren sommige auteurs een zo beperkt mogelijke operatie of zelfs een afwachtend beleid bij bepaalde subgroepen [Hassanain 2010, Ito 2010, Barney 2011 (25) (26) (27)]. 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 ongunstige parameter. (10) (11) (28)

Diagnostiek en behandeling van de klinisch en radiologisch negatieve hals

Indien zowel bij palpatie als bij echografie van de hals geen lymfekliermetastasen zijn vastgesteld spreekt men van een klinisch negatieve hals en zal geen aanvullende lymfeklierdissectie noodzakelijk zijn. Echter in enkele centra wereldwijd kiest men in hun strategie wel voor een profylactische halsklierdissectie. Het voordeel van een profylactische behandeling is dat de potentieel aanwezige metastasen worden verwijderd en er een nauwkeurig histopathologisch onderzoek kan plaatsvinden ter risicoclassificatie. Een ander voordeel is het potentieel voorkomen van een heroperatie in het centrale compartiment met grotere kans op complicaties en inoperabele laesies wanneer later een uitgebreidere ingreep in hetzelfde gebied moet plaatsvinden. (29) (30) Nadelen van deze strategie zijn de toegenomen morbiditeit ten gevolge van de grotere kans op complicaties en hierbij hogere kosten.

In level VI zou men peroperatief de klieren kunnen palperen en uitsluitend een dissectie uit te voeren bij suspecte bevindingen [Cisco, 2012 (38)]. Dit is mede ingegeven door het feit dat echografie voor de centrale hals weinig sensitief is en met name bilaterale centrale halsklier dissectie de kans op permanente hypoparathyreoïdie vergroot [Moreno, 2012, Giodano, 2012, Hwang, 2011 (33) (39) (40)]. Hoewel een electieve centrale lymfeklierdissectie de kans vergroot op biochemische genezing en de kans op een recidief verkleint, is nooit aangetoond dat dit invloed heeft op de uiteindelijke overleving [Lang, 2012, Hyun, 2012, Wong, 2011 (41) (42) (43)].

Wanneer er veel risicofactoren aanwezig zijn voor occulte laterale metastasen, wordt door sommige auteurs zelfs aangeraden een profylactische laterale halsklierdissectie te verrichten [Patron, 2011, Baek, 2010, Machens, 2009 (35) (36) (37)]. In deze gevallen is naast dissectie van level VI ook een laterale selectieve halsklierdissectie van levels IIa, III, IV en Vb de meest logische behandeling. Dit gaat echter ook gepaard met een verhoogde morbiditeit.

De voordelen van profylactische halsklierdissecties in de klinisch negatieve hals moeten goed tegen de nadelen worden afgewogen.

Wada toonde in een retrospectieve studie aan dat de kans op een locoregionaal recidief niet afneemt bij een electieve halsklierdissectie. (31) Ook is nooit aangetoond dat electieve

chirurgische behandeling een overlevingsvoordeel oplevert boven een afwachtend beleid. Bij positieve echografische bevindingen daalde de ziekte-specifieke 10-jaars overleving van 98,3 naar 66,9%. Deze hoge ziektespecifieke overleving bij de klinisch negatieve hals o.b.v. negatieve echografische bevindingen (bij meer dan 63% van de patiënten) bevestigt dat een profylactische halsklierdissectie nauwelijks overlevingsvoordeel op zal leveren. De oorzaak hiervoor ligt zeer waarschijnlijk in de hoge effectiviteit van 131I therapie voor kleine, klinisch niet manifeste halskliermetastasen en de mogelijkheid om klinisch manifeste halskliermetastasen in een later stadium effectief te behandelen. Het is niet bekend tot welke grootte kliermetastasen door 131I vernietigd kunnen worden, doch in circa 91% van de patiënten met aanwijzingen voor metastasen op de postablatie scan wordt een curatie met radioactief jodium verkregen [Creach, 2010 (34)].

Beeldvorming: echografie, CT, MRI, FDG-PET

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 is. (45) Halskliermetastasen kunnen hiermee in een vroeg stadium worden opgespoord. Verschillende auteurs toonden aan dat echografie sensitiever en specifiek is dan palpatie in de pre-operatieve setting (46) [Hwang, 2011, Roh, 2009 (40) (47)]. 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 suspect beschouwd. (46) 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 cytologische punctie de voorkeur omdat hiermee een metastase met grotere zekerheid aangetoond dan wel uitgesloten kan worden. Hoewel lymfekliermetastasen 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. (48) Persistierende halskliermetastasen na totale thyreoïdectomie en 131I kunnen op de post-therapie echografie van de hals worden gedetecteerd. Behandeling in deze latere fase heeft zeer waarschijnlijk geen negatieve invloed op de prognose. (49) (50) Omdat paratracheale metastasen moeilijker detecteerbaar zijn en vaak klein zijn, wordt een ipsilaterale paratracheale dissectie als stageringsingreep aanbevolen (153) [Hwang, 2011 (40)]. Hierbij dient de morbiditeit (hypoparathyroidie, nervus 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 lymfeklierdissectie. Vanwege de mogelijke morbiditeit is peroperatieve palpatie een veelgebruikte stagingstechniek. Indien er bij peroperatieve palpatie verdachte klieren worden gepalpeerd, kunnen met behulp van vriescoupe onderzoek metastasen eenvoudig 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 arteria anonyma te omvatten. Heroperaties in deze regio zijn veel moeilijker en hebben een hoger risico op hypoparathyroidie en nervus recurrens uitval.

FDG-PET/CT voor initiële stadiering papillair schildkliercarcinoom

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

FDG-PET/CT bij oncocytair folliculair schildkliercarcinoom

Het oncocytair folliculair of oxyfiel schildkliercarcinoom (voorheen Hürthlecelcarcinoom genoemd), is een entiteit die in de literatuur en ook in de dagelijkse praktijk veel wordt gebruikt, maar die histologisch niet goed is gedefinieerd en niet voorkomt in de WHO-classificatie, en dus waarschijnlijk een wat heterogene groep vertegenwoordigt. Hoewel dus niet goed afgebakend van het gewone folliculaire schildkliercarcinoom lijkt het voor de praktijk wel relevant deze subgroep te onderscheiden. Hoewel het oncocytair carcinoom meestal tot de goed gedifferentieerde schildkliercarcinomen wordt gerekend is het beloop agressiever en de prognose slechter in vergelijking met gewoon folliculair en klassiek papillair schildkliercarcinoom. Meestal is er geen of weinig jodidestapeling, maar naar analogie van de slecht gedifferentieerde schildkliercarcinomen wel hoge FDG-stapeling. In de grootste gepubliceerde case-serie werd bij 44 patiënten met een oncocytair carcinoom en ofwel verhoogd Tg ofwel verdachte bevindingen bij lichamelijk onderzoek/echo/ CT een FDG-PET/CT gemaakt. De gouden standaard was follow-up. Deze studie illustreerde dat de tumordeposities een zeer hoge mate van FDG-stapeling hadden (mediane SUVmax in laesies >2cm was 26, en de hoogste gemeten waarde was zelfs 65). In deze serie was de sensitiviteit van FDG-PET/CT 96% (95%CI: 80-100%) en de specificiteit 95% (95%CI: 76%-100%). Er was een fout-positieve scan ten gevolge van infectie, en 1 fout negatieve scan. Bij de fout-negatieve scan was daarentegen de ¹³¹I scan wel positief hetgeen biologisch plausibel is. In 5 van de 11 patiënten met zowel een positieve CT als ¹⁸F-FDG-PET vond de PET additionele lokalisaties. En de PET-scan classificeerde 3 patiënten met positieve CT-bevindingen als (terecht) negatief [Pryma, 54]. Een andere studie beschreef een serie van 17 patiënten met verdenking recidief/persisterende ziekte en combineerde deze data met andere gepubliceerde series in een meta-analyse van 35 patiënten. Zij beschreven (op patiëntniveau) 23 terecht positieven bij 2 fout-negatieven (sensitiviteit 92%), 8 terecht negatieven bij 2 fout-positieven (specificiteit 80%) [Plotkin, 55]. Lowe beschrijft een serie van 12 patiënten met afwijkingen op echo/CT die met PET werden geanalyseerd en beschrijft intense activiteitstapeling in de meeste lokalisaties, resulterend in een sensitiviteit van 92%. Bij de helft van de scans leverde PET additionele informatie over de uitgebreidheid van de ziekte die leidde tot een verandering van de behandeling van de patiënt [Lowe, 56]. Hoewel er dus maar beperkte data zijn lijkt op basis van de zeer hoge SUV-waarden FDG-PET/CT een zeer sensitieve techniek voor de detectie van lokalisaties van het oncocytair carcinoom.

Behandeling van klinisch manifeste halskliermetastasen

De voorkeursbehandeling van palpabele of bij beeldvormend onderzoek aangetoonde halskliermetastasen is chirurgie. De mogelijke behandelingen zijn 'lymph-node picking', een gemodificeerd radicale halsklierdissectie of een selectieve halsklierdissectie. Bij 'lymph node picking' worden uitsluitend de palpabele metastasen via een beperkte incisie verwijderd. Bij een gemodificeerd radicale halsklierdissectie worden alle klieren uit levels I t/m V en level VI en-bloc verwijderd waarbij de musculus sternocleidomastoideus en/of de nervus accessorius en/of de vena jugularis en eventueel plexus cervicalis takken worden gespaard. Bij een selectieve halsklierdissectie worden één of meer levels niet uitgeruimd en worden

voornoemde structuren gespaard. (57) Bij schildkliercarcinomen wordt meestal gekozen om level I, IIb en Va niet te opereren [Khafif, 2012, Ferris, 2012 (58) (59)]. Het voordeel van deze selectieve halsklierdissecties is dat de morbiditeit minder is. Bovendien is deze behandeling bij goed gedifferentieerde schildkliercarcinomen zeer effectief. (14) (16) (60) (61) [Turanli, 2007 (62)].

Bij 'lymph node picking' worden uitsluitend de macroscopisch aangedane lymfeklieren verwijderd 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 structuren. (4) Dit geldt zeker voor de paratracheale klieren. In de literatuur zijn er in de meeste retrospectieve studies aanwijzingen dat een halsklierdissectie effectiever is dan 'lymph node picking', (63) (64) [Davidson, 2008 (65)] doch een enkele auteur bevestigt dit niet. (66) Een radicale halsklierdissectie (met medenemen van de vena jugularis interna, musculus sternocleidomastoideus en nervus accessorius) is uitsluitend geïndiceerd bij invasie van deze structuren.

Schildwachtklierbiopsie

Er is in de literatuur een aantal artikelen verschenen die de 'sentinel node biopsy' of schildwachtklierbiopsie beschrijven bij het gedifferentieerde schildkliercarcinoom. De schildwachtklier is de eerste lymfeklier, 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. De nog onbeantwoorde vraag is of bij een tumorpositieve schildwachtklier ook een completerende dissectie moet worden verricht. De techniek is uitvoerbaar met blauwe kleurstof en/of radioactief materiaal en hierbij kan in de meeste studies adequaat de schildwachtklier worden geïdentificeerd (60-100%). De sensitiviteit is vrij matig (67-88%) en de specificiteit (in alle series 100%) is hoog en er zijn weinig tot geen complicaties gemeld van de ingreep. Het nut van de schildwachtklierprocedure is echter in geen enkele studie aangetoond. Er is slechts aangetoond dat met deze techniek (micro)metastasen in de lymfeklieren kunnen worden opgespoord, maar er is niet gekeken naar het effect van deze diagnostiek op behandeling, locoregionale controle of overleving. (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) [Lee, 2011, Cunningham, 2010 (79) (80)]

Conclusies

Deze conclusies zijn protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden:

no GRADE	<p>...</p> <p>De incidentie van halskliermetastasen bij papillair schildkliercarcinoom is hoog (20%-90%), veel hoger dan bij folliculair carcinoom en oncocytair carcinoom (circa 15%). Klieren in level VI lijken het meest frequent aangedaan. Indien lymfekliermetastasen lateraal in de hals aanwezig zijn, zijn vaak meerdere levels aangedaan.</p> <p><i>Source:</i> Ahuja (3) Mirailie (1) Beasley (5) Chow (6) Shaha (10) Ducci (14) Noguchi (15) Pingpank (16)</p>
-----------------	---

no GRADE	<p>...</p> <p>Halskliermetastasen lijken bij papillair schildkliercarcinoom een beperkte prognostische waarde te hebben voor overleving. Wel lijkt de kans op een</p>
-----------------	---

	<p>locoregionaal recidief toegenomen bij de aanwezigheid van halskliermetastasen. Er zijn aanwijzingen dat halskliermetastasen bij patiënten met folliculair en oncocytaire carcinoom wel van invloed zijn op de prognose.</p> <p><i>Source: C Beasley (5) Hughes (17) Sato (19) Beasley (24)</i></p>
no GRADE	<p>...</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat echografie met echogeleide FNAC de meest gevoelige methode is om halskliermetastasen aan te tonen. Voor paratracheale klieren is de sensitiviteit beperkt en lijkt peroperatieve palpatie met eventueel aanvullend vriescoupe-onderzoek, een goede methode.</p> <p><i>Source: B Frasoldati (45) C Kouvaraki (46) Franceschi (48) Hwang (40) Roh (47)</i></p>
no GRADE	<p>...</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat FDG PET/CT geen additionele waarde heeft boven echografie voor de initiële stadiering van klassiek papillair schildklier carcinoom.</p> <p><i>Source: Jeong 2006 (51)</i></p>
no GRADE	<p>...</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat FDG-PET/CT gebruikt kan worden om lokalisaties van <u>oncocytaire folliculair schildklier carcinoom</u> (voorheen Hürthlecel carcinoom genoemd) op te sporen.</p> <p><i>Source: Pryma 2006 (54), Plotkin 2002 (55), Lowe 2003 (56))</i></p>
no GRADE	<p>...</p> <p>Een profylactische centrale lymfeklierdissectie vergroot de kans op biochemische genezing en verkleint de kans op een lokaal recidief, echter de kans op blijvende complicaties zoals het nervus recurrens letsel en hypocalciemie neemt toe. Het is niet aangetoond dat deze dissectie de uiteindelijke overleving verbetert.</p> <p><i>Source: B Wada (31) C Gemenjager (48) McHenry (83) Lang (41)</i></p>
no GRADE	<p>...</p> <p>Het is aannemelijk dat bij patiënten met klinisch manifeste halskliermetastasen chirurgische behandeling door middel van een selectieve halsklierdissectie effectief is en een kleinere kans geeft op locoregionale recidieven dan het alleen verwijderen van macroscopische lymfekliermetastasen ('lymph node picking').</p> <p><i>Source: B Shah (61) Hamming (63) Musacchio (64) C Ducci (14) Pingpank (16)</i></p>
no GRADE	<p>...</p> <p>De schildwachtklierprocedure lijkt een hoge accuratesse te hebben maar onderzoek naar het effect op overleving en/of lokaal recidief is niet verricht.</p>

Overwegingen

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. De conclusies van de samenvatting van de literatuur zijn op de mogelijk 'verouderde' literatuur gebaseerd. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven

Behandeling van de klinisch en radiologisch negatieve hals

Een profylactische lymfeklierdissectie heeft als voordeel dat de uitbreiding van de tumor nauwkeurig bepaald kan worden. Echter, ook is aangetoond dat bij negatieve echografische bevindingen het uitsluitend behandelen van de primaire tumor zonder profylactische klierdissectie leidt tot een de ziekte specifieke 10-jaarsoverleving van 98,3% (Moreno, 2011; Moreno, 2012). Kleine, klinisch occulte, metastasen hebben bovendien geen invloed op de kans op een recidief (Randolph, 2012).

Hoewel niet duidelijk is tot welke grootte halskliermetastasen door ¹³¹I worden vernietigd, is wel bewezen dat in circa 91% van de patiënten met aanwijzingen voor metastasen op de postablatie scan curatie met radioactief jodium kan worden verkregen (Creach, 2010). Dit geldt voor patiënten zonder klinische en/of echografische aanwijzingen voor metastasen. In het kader van een de-escalerende keuze geldt dat echografische follow-up ook een veilige keuze is.

Behandeling van klinisch manifeste lymfekliermetastasen

Hoewel uitgebreidere chirurgie een grotere morbiditeit heeft, is de morbiditeit van een selectieve halsklierdissectie beperkt. Het risico op recidieven en heringrepen na lymph node picking is groter dan na een selectieve halsklierdissectie. Gezien het metastaseringspatroon wordt bij beperkte ziekte in de laterale hals geadviseerd levels tenminste level IIa, III, IV en VI te verwijderen met sparen van de zenuwen, spieren en grote bloedvaten. Het is laagdrempelig te overwegen om, gezien de minimale toegevoegde morbiditeit, ook level Vb mee te reseceren. Ook diep van de arteria carotis en clavicula zijn soms metastasen aanwezig. Een selectieve halsklierdissectie is technisch uitdagend 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. Op geleide van de ziekte uitbreiding moet soms worden gekozen voor een meer uitgebreide operatie.

Schildwachtklierbiopsie

Er is (buiten studieverband) geen indicatie voor het verrichten van een schildwachtklierbiopsie bij patiënten meteen gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling:

Patiënten met een intermediair of hoog risico carcinoom hebben een hoger risico op lokale recidieven en metastasen op afstand. Om deze risico's te verkleinen is een behandelstrategie bestaande uit een totale thyreoïdectomie gevolgd door radioactief jodium de behandeling van keuze. De werkgroep volgt hierin het advies zoals ook gegeven in de ESMO-richtlijn. Bespreek patiënten die op basis van minimale eigenschappen net in een intermediair risico vallen tijdig tijdens een MDO met level 1 expertise of de indicatie voor RAI evident is (zie [module jodiumbehandeling](#)). Zo niet neem deze overweging mee in een gezamenlijk shared decision making gesprek en bepaal hiermee de initiële chirurgische strategie.

Noot: Uitzonderlijk, kan men een hemithyreoïdectomie overwegen in specifieke gevallen, wanneer men vooraf aan de primaire operatie heeft besloten na gedeelde besluitvorming dat er geen behandeling met radioactief jodium zal plaats vinden. Dit kan ook het geval zijn wanneer men na de hemithyreoïdectomie een pT3a tumor heeft gevonden die afgezien van de pT3a stadium voldoet aan de criteria voor een laag risico en na gedeelde besluitvorming besluit om af te zien van de behandeling met radioactief jodium. Deze situaties zullen zich weinig voordoen in de praktijk.

Voor patiënten met een *intermediair risico* schildkliercarcinoom adviseert de richtlijncommissie als chirurgische behandeling een totale thyreoïdectomie om radioactief jodium behandeling mogelijk te maken. Indien er geen indicatie is voor radioactief jodium kan een hemithyreoïdectomie overwogen worden.

Voor patiënten met een *hoog risico* schildkliercarcinoom adviseert de richtlijncommissie als chirurgische behandeling een totale thyreoïdectomie.

Rationale - Diagnostiek en behandeling van de klinisch negatieve hals

Het is aannemelijk dat het potentieel verlagen van de lokaal recidief kans door middel van een profylactische halsklierdissectie geen invloed heeft op de uiteindelijke survival. Bij het bepalen van de behandelstrategie kan men meewegen de risico's van een te verwachten heroperatie in het centrale compartiment na eerdere (schildkier)chirurgie. Dit alles dient men ook te evalueren in het licht van toegenomen morbiditeit van een profylactische halsklier dissectie (hoger risico op recurrens schade en hypoparathyreoïdie).

Er is geen plaats voor een profylactische halsklierdissectie bij patiënten met een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom zonder klinische en/of radiologische aanwijzingen voor lymfekliermetastasen.

De werkgroep is van mening dat bij een grote kans (bv. T3/T4 tumoren bij mannen > 55 jaar, uitgebreide extracapsulaire groei en slechte tumorkenmerken) op level VI metastasen en hiermee een zeer hoge kans op een heroperatie in een reeds geopereerd gebied een profylactische centrale halsklierdissectie overwogen kan worden vanwege de verminderde kans op recidieven na deze dissectie. Evalueer dit alles in het licht van toegenomen morbiditeit (hoger risico op recurrens schade en hypoparathyreoïdie). Voor het uitvoeren van een centrale halsklierdissectie dient voldoende chirurgische expertise aanwezig te zijn ten einde de morbiditeit zoveel mogelijk te beperken.

Rationale - Behandeling van klinisch manifeste halskliermetastasen

Klinisch manifeste halskliermetastasen zijn halskliermetastasen die pre of peroperatief palpabel zijn en/ of met echografie gedetecteerd zijn en (bij voorkeur) cytologisch of histologisch bewezen. De werkgroep volgt hier ook de ESMO en ATA richtlijn. Geadviseerd wordt om klinisch manifeste metastasen van een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom chirurgisch te verwijderen. Indien deze in level 6 zijn aangetoond, kan men volstaan met een bilaterale centrale halsklierdissectie. Indien deze aangetoond zijn in het laterale compartiment is een selectieve halsklierdissectie van levels IIa, III, IV, Vb en VI de behandeling van voorkeur, inclusief level VI aan de contralaterale zijde. Hier is geen plaats voor 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.

Behandel klinisch manifeste halskliermetastasen van een goedgedifferentieerd schildkliercarcinoom bij voorkeur middels een selectieve halsklierdissectie.

Rationale - Schildwachtklierbiopsie

Verricht geen schildwachtklierbiopsie bij patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

Literatuur – 2015

- 1 - 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.
- 2 - Patron V, Hitier M, Bedfert C et al. Occult lymph node metastases increase locoregional recurrence in differentiated thyroid carcinoma. The Annals of otology, rhinology, and laryngology 121(5), 283-290 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22724272>
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A et al. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Ann Surg. 2012 Apr;255(4):777-83. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22418010>
- 10 - 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.
- 11 - 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.
- 12 - Park. Interobserver variability and diagnostic performance in US assessment of thyroid nodule according to size. Ultraschall 2012 Dec;33(7):E186-90. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108925>
- 13 - 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.

- 14 - 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.
- 15 - 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.
- 16 - 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.
- 17 - 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.
- 18 - 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.
- 19 - 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.
- 20 - 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.
- 21 - Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 19(7), 707-716 (2009). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19348581>
- 22 - Randolph GW, Duh QY, Heller KS et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 22(11), 1144-1152 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083442>
- 23 - Nixon IJ, Ganly I, Palmer FL et al. Disease-related death in patients who were considered free of macroscopic disease after initial treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 21(5), 501-504 (2011). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21476889>
- 24 - 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.
- 25 - Hassanain M, Wexler M. Conservative management of well-differentiated thyroid cancer. *Can J Surg* 53(2), 109-118 (2010). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20334743>
- 26 - Isidro ML, Lugo G, Fidalgo O et al. Adequacy of pathology reports of specimens from patients with differentiated thyroid cancer. *Endocr Pathol* 2012; 23: 215-220. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152121>
- 27 - Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P et al. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near- total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 33(5), 645-649 (2011).#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687168>
- 28 - 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.
- 29 - 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.
- 30 - 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.
- 31 - 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.
- 32 - Moreno MA, Agarwal G, De Luna R et al. Preoperative lateral neck ultrasonography as a long-term outcome predictor in papillary thyroid cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 137(2), 157-162 (2011). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339402>
- 33 - Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER et al. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 22(4), 347-355 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280230>
- 34 - Creach KM, Gillanders WE, Siegel BA et al. Management of cervical nodal metastasis detected on 131I scintigraphy after initial surgery of well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 148(6), 1198-1204; discussion 1204-1196 (2010). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134552>
- 35 - Patron V, Bedfert C, Le Clech G et al. Pattern of lateral neck metastases in NO papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer* 11, 8 (2011). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21223538>
- 36 - Baek SK, Jung KY, Kang SM et al. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 20(2), 147-152 (2010). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19785522>
- 37 - Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Lymph node dissection in the lateral neck for completion in central node-positive papillary thyroid cancer. *Surgery* 145(2), 176-181 (2009). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167972>
- 38 - Cisco RM, Shen WT, Gosnell JE. Extent of surgery for papillary thyroid cancer: preoperative imaging and role of prophylactic and therapeutic neck dissection. *Curr Treat Options Oncol* 13(1), 1-10 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278672>
- 39 - Giordano D, Valcavi R, Thompson GB et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 22 Sep (9), 911-917 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22827494>
- 40 - Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *The Laryngoscope* 121(3), 487-491 (2011). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21344423>
- 41 - Lang BH, Wong KP, Wan KY et al. Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 19(1), 60-67 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21681379>
- 42 - Hyun SM, Song HY, Kim SY et al. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 19(2), 591-596 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21837525>
- 43 - Wittmann E, Beaton C, Lewis WG et al. Comparison of patients' needs and doctors' perceptions of information requirements related to a diagnosis of oesophageal or gastric cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2011;20:187-95. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20345454>
- 44 - Iyer NG, Shaha AR. Central compartment dissection for well differentiated thyroid cancer ... and the band plays on. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 19(2), 106-112 (2011). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252666>

- 45 - 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.
- 46 - 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.
- 47 - Roh JL, Park JY, Kim JM et al. Use of preoperative ultrasonography as guidance for neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *Journal of surgical oncology* 99(1), 28-31 (2009). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18942072>
- 48 - 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.
- 49 - 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.
- 50 - 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.
- 51 - Jeong HS, Baek CH, Son YI et al. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(3): 402-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16918964>
- 52 - Poisson T, Deandreis D, Leboulleux S, Bidault F, Bonniaud G, Baillot S, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in anaplastic thyroid cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010; 37: 2277-85. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20694463>
- 53 - Grabellus F, Nagarajah J, Bockisch A et al. Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2012; 37(2): 121-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228332>
- 54 - Pryma DA, Schoder H, Gonen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hurthle cell thyroid cancer patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006; 47: 1260-6. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883003>
- 55 - Plotkin M, Hautzel H, Krause BJ et al. Implication of 2-18fluor-2-deoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of Hurthle cell thyroid cancer. *Thyroid* 2002; 12: 155-61. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11916285>
- 56 - Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID et al. 18F-FDG PET of patients with Hurthle cell carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44: 1402- 1406. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12960183>
- 57 - 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.
- 58 - Khafif A, Medina JE, Robbins KT et al. Level V in therapeutic neck dissections for papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2013 Apr;35(4):605-7. doi: 10.1002/hed.21952. Epub 2012 Jan 27. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22287259>
- 59 - Ferris R, Goldenberg D, Haymart MR et al. American Thyroid Association Consensus Review of the Anatomy, Terminology and Rationale for Lateral Neck Dissection in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* Jan 16 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247974>
- 60 - 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.

- 61 - 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.
- 62 - Turanli S. Is the type of dissection in lateral neck metastasis for differentiated thyroid carcinoma important? *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 136(6), 957-960 (2007). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547987>
- 63 - 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.
- 64 - 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.
- 65 - Davidson HC, Park BJ, Johnson JT. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope* 118(12), 2161-2165 (2008). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029855>
- 66 - 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.
- 67 - 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.
- 68 - 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.
- 69 - Dixon E, McKinnon JG, Pasiaka JL. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms. *World J Surg* 2000 Nov+ADs-24(11):1396-401.
- 70 - 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.
- 71 - 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.
- 72 - Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms 8. *Arch Surg* 1998 Mar+ADs-133(3):288-92.
- 73 - Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Bernante P, Piotta 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.
- 74 - 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.
- 75 - 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.
- 76 - 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.
- 77 - 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.
- 78 - 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.

- 79 - Lee SK, Kim SH, Hur SM et al. The efficacy of lateral neck sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid carcinoma. *World Journal of Surgery* 35(12), 2675-2682 (2011). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993615>
- 80 - Crowe A, Linder A, Hameed O et al. The impact of implementation of the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology on the quality of reporting, 'risk' of malignancy, surgical rate, and rate of frozen section requested for thyroid lesions. *Cancer Cytopathol* 2011; 119: 315-321. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751427>
- 81 - Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA et al. 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008; 18(7): 713-19. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18630999>
- 82 - Grabellus F, Nagarajah J, Bockisch A et al. Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2012;37(2):121-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228332>
- 83 - 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.
- 84 - Creach KM, Gillanders WE, Siegel BA et al. Management of cervical nodal metastasis detected on 131I scintigraphy after initial surgery of well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 148(6), 1198-1204; discussion 1204-1196 (2010). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134552>

Update literatuur - 2023

- Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400. PMID: 31549998.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.

5.1.4. Peri-/postoperatieve zorg stembanden/bij schildklieren

Inleiding

Zoals elke behandeling kent ook schildklierchirurgie bijwerkingen en complicaties. In deze module gaan we specifiek in op de zenuwen die de stembanden van motoriek voorzien en de bij schildklieren die het lichaam van voldoende calcium voorzien.

Uitgangsvraag:

- Welke perioperatieve behandelingen en maatregelen dienen genomen te worden met het oog op perioperatieve stembandfunctie en bij schildklierfunctie? Controle van de stembanden: is diagnostiek van de stembanden aangewezen voor en/of na schildklierchirurgie?
- Beleid bij stembandstilstand postoperatief: hoe dient een nervus recurrens letsel postoperatief behandeld te worden?

- Peri-/postoperatieve zorg van de bij schildklieren: welke factoren spelen een rol bij hypoparathyreoïdie en hoe dient deze zo goed mogelijk voorkomen te worden tijdens de operatie?

Search and select

Tijdens de richtlijnherziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

Controle van de stembanden

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.

Postoperatieve 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 zichtbaar zenuwletsel. Ook kan zenuwuitval in 20- 28% nauwelijks symptomen geven [Sittel 2001 (1)]. 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 nervus recurrens en de n. laryngeus externus moeten plaatsvinden.

De stembandbeweeglijkheid wordt in de praktijk in de meeste landen slechts in de minderheid van de gevallen preoperatief gecontroleerd. In een grote Duits-Amerikaanse studie bij 5583 schildklieroperaties was dit slechts bij 6,1% en in de Britse audit studie bij 38% van de patiënten het geval [Huhndal 2000]. In de Amerikaanse richtlijnen uit 2009 (ATA) wordt geen aanbeveling gedaan over pre- of postoperatieve laryngoscopie [Cooper 2009 (2)]. De richtlijn uit 2016 beschrijft dat de beoordeling van de stem behoort bij het standaard lichamelijk onderzoek van een patiënt met een schildklieraandoening.

Sommige experts bevelen preoperatieve laryngoscopie alleen aan indien er sprake is van heesheid, verandering in stem of een voorafgaande halsoperatie. (3) Andere experts bevelen preoperatieve laryngoscopie aan bij alle patiënten met een vermoede of vastgestelde maligniteit, evenals bij patiënten met stemveranderingen of een vroegere halsoperatie. (4) Pre- en postoperatieve controle van de beweeglijkheid van de stembanden wordt ook steeds meer aanbevolen als kwaliteitsbewaking voor de verrichte chirurgie omdat de beoordeling van de stem zo slecht correleert met de beweeglijkheid van de stembanden [Randolph 2010 (5)]. In een prospectieve cohortstudie van 5583 patiënten met schildklier carcinoom bestonden preoperatief stemveranderingen in 8,2%, maar een laryngoscopie ter beoordeling van de stembanden gebeurde slechts in 6,1% (6) Er was dus ook in deze studie geen sprake van een routinematige laryngoscopie vóór thyreoïdectomie. Om invasie van de nervus laryngeus recurrens uit te sluiten is bovendien pre-operatieve beoordeling van de stem onvoldoende omdat meer dan 1/3 van de patiënten asymptomatisch is [Randolph 2010 (7)].

In een retrospectieve analyse betreffende 2250 preoperatieve laryngoscopieën over een periode van 25 jaar, werd een preoperatieve stembandverlamming slechts bij circa 1% van de patiënten gevonden. Van deze 23 patiënten ontbraken stemgegevens bij 6, doch de overige 17 patiënten waren allen hees. (8) Deze auteur vindt een routinematige preoperatieve laryngoscopie niet noodzakelijk. In een meer recente studie werd gevonden dat een stilstaande stemband een sensitiviteit had van 76% en een specificiteit van bijna 100%. In deze serie van 365 patiënten hadden 15 patiënten (4%) preoperatief een stilstaande stemband. Slechts 6 van hen hadden stemveranderingen en CT was voorspellend in slechts 25% [Randolph 2006 (7)]. Op basis hiervan adviseert deze auteur om wel routinematig een laryngoscopie te doen.

Ook over postoperatieve stembandcontrole lopen de meningen uiteen. In sommige ziekenhuizen is het routine om dit altijd te doen, anderen alleen bij stemveranderingen na de operatie. Ook wordt soms aanbevolen de stembandfunctie te beoordelen via laryngoscopie tijdens de extubatie hoewel dit weinig betrouwbaar is. (4) In 30-80% van de patiënten zonder uitval van de nervus laryngeus recurrens worden stemklachten gerapporteerd na schildklierchirurgie [de Pedro Netto 2006 (10)]. Deze klachten verbeteren meestal spontaan na 3-6 maanden [Randolph 2010 (5)]. Doch ook vier jaar na schildklierchirurgie heeft nog 28% van de patiënten stemklachten bij normaal bewegende stembanden [Pereira 2003 (11)]. Mogelijk dat devascularisatie van de zenuw, letsel van zeer kleine takjes, externe fixatie van de larynx of verlittekening van de infrahyoid spieren hierin een rol spelen.

De incidentie van nervus laryngeus recurrens letsel postoperatief varieert enorm, van 0% tot 18,6% [Jeannon 2009 (12)]. In een grote Scandinavische studie in 40 ziekenhuizen was ze gemiddeld 4,3%. (13) In deze studie bleek bovendien dat slechts de helft van de patiënten symptomatisch was na letsel van de nervus laryngeus recurrens en dat bij het niet-routinematig controleren van de stembandbeweeglijkheid dus de helft van de patiënten wordt gemist [Bergenfelz 2008 (14)]. De auteurs schatten de werkelijke incidentie dan ook veel hoger, omdat lang niet altijd routinematig een laryngoscopie werd verricht. De frequentie van recurrens letsel hangt af van de kundigheid van de chirurg (15) en het type operatie. Bij 5354 schildklieroperaties wegens schildkliercarcinoom trad recurrensparese op in 0,9% na lobectomie, in 1,2% bij 'near-total thyreoïdectomie', in 0,7% bij thyreoïdectomie zonder lymfeklierdissectie en in 2,7% bij thyreoïdectomie met beperkte of radicale lymfeklierdissectie; de totale frequentie was 1,3%. (6) Permanente recurrens uitval na laterale lymfeklierdissectie treedt vaker op dan na centrale lymfeklierdissectie (6,7% vs. 1,9%) en dit geldt ook voor voorbijgaande recurrensparese (13,3% en 3,7%). (16) Een andere studie bij 648 patiënten toont een hogere frequentie van postoperatieve recurrensparese bij schildkliercarcinoom dan bij halsoperaties voor goedaardige schildklieraandoeningen of hyperparathyroidie, zowel voor voorbijgaande (7,2% vs. resp. 3,4% en 2,5%) als voor permanente (1,2% vs. resp. 0,3% en 0%) verlammingen. (17)

Een belangrijke vraag is of zorgvuldige dissectie van de n. laryngeus recurrens door de operateur postoperatieve parese van de nervus laryngeus recurrens kan voorkomen. Hierover is in 2002 een grote studie verschenen bij patiënten die voor een goedaardige schildklieraandoening werden geopereerd in hetzelfde centrum. (16) Tussen 1979 en 1990 (15.865 zenuwen at risk) vonden geen dissectie en identificatie van de nervus laryngeus recurrens plaats, tussen 1991 en 1998 was dissectie de standaardprocedure (10.548 zenuwen 'at risk').

Postoperatief letsel aan de nervus laryngeus recurrens in beide perioden trad op in resp. 3,4% en 2,6%, en permanente recurrensparese in resp. 1,1% en 0,4%. Er bestonden

significante verschillen tussen individuele chirurgen wat betreft het aantal patiënten met permanente recurrensparese. De frequentie van permanente recurrensparese was gemiddeld 0,9%, 0,3% en 0,1% voor chirurgen die de n. laryngeus recurrens respectievelijk alleen lokaliseerden, gedeeltelijk blootlegden, of een complete dissectie verrichtten. Visualisatie van de nervus recurrens tijdens operatie door zorgvuldige dissectie wordt derhalve algemeen aanbevolen, en gezien als de voorkeursmaatregel om het optreden van recurrensparese te voorkomen.

In de laatste jaren zijn veel publicaties verschenen over intraoperatieve monitoring van de neuronale activiteit van de nervus laryngeus recurrens om te trachten hierdoor het aantal recurrens laesies verder te verminderen.

Prospectief onderzoek bij 8534 patiënten met 15.403 zenuwen at risk toont dat een intact signaal in hoge mate een intacte postoperatieve functie van de nervus laryngeus 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%). (18) 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%). (19) Echter, er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan die deze electrofysiologische methode van neuromonitoring vergelijken met de standaard visuele methode ter detectie van de nervus recurrens met als uitkomstmaat de incidentie van postoperatieve recurrensparese. (20) (20) Visualisatie en sparen van de externe tak van de nervus laryngeus recurrens is technisch niet moeilijk en vermindert de kans op beschadiging van deze zenuw- en stemklachten. (17)

In een overzichtsartikel wordt uniformering van de monitoring techniek besproken [Randolph 2011 (21)]. Circa 40-45% van de operateurs gebruikt incidenteel of routinematig neuromonitoring. Bij lastige dissecties, zoals bij infiltratieve tumoren en recidieven, is in gerandomiseerde studies bewezen dat er minder zenuwletsel optreedt en dat de schildklier ook beter volledig kan worden verwijderd bij Berry's ligament [Kim 2004] [Barczynski 2012] (22) (23).

Beleid bij stembandstilstand postoperatief

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. (4) 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. (20) (24) (25) Algemene heesheid die bij sommigen permanent van aard kan zijn, berust op het doorsnijden van de nervus laryngeus recurrens en minder frequent de nervus laryngeus superior. Bilaterale recurrensparese is minder frequent dan unilaterale recurrensparese. (20) (25)

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. (24) 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. (26) Het tijdstip, het type en de uitgebreidheid van de operatie dienen individueel te worden vastgesteld. (26)

Unilaterale recurrensparese leidt tot stembandverlamming in de mediane of paramediane stand tijdens spreken, slikken en hoesten. Symptomen zijn een zwakke, wat kortademi- gese stem, periodieke aspiratie en een inproductieve hoest. Foniatrische adviezen en logopedische oefeningen kunnen vaak het ongemak verlichten.

Reconstructie van een doorgesneden n. laryngeus recurrens leidt meestal tot paradoxale 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. (27) (28) (29) Ook injectie van bijvoorbeeld collageen, siliconen of autoloog vet in de verlamde stemband wordt toegepast. (30) 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

Schildklierchirurgie kan leiden tot schade aan de bijschildklieren. Hierdoor kan een tijdelijke of blijvende hypoparathyreoïdie ontstaan met als gevolg hypocalcaemie. 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 hypocalcaemie 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 arteria thyroidea inferior beiderzijds wordt onderbonden. (31) (32) In de deze studies werd echter beiderzijds vaak een subtotale thyreoïdectomie verricht. Zelfs na zeer zorgvuldig opereren kan toch een tijdelijke hypocalcaemie optreden. Het uitgebreid opzoeken van alle bijschildklieren leidt niet tot minder kans op hypoparathyreoïdie. (33)

In de literatuur wordt de kans op een tijdelijke hypocalcaemie na een totale thyreoïdectomie weergegeven tot circa 60%. (33) (34) (35) (36) Slechts in de helft van de gevallen is calciumsuppletie noodzakelijk. In de meeste gevallen is het serum calcium binnen een maand genormaliseerd. Bij sommige patiënten blijft langdurig enige vorm van suppletie noodzakelijk vanwege een lichte hypocalcaemie. Permanente hypoparathyreoïdie, waarbij het parathormoon (PTH)-gehalte na een jaar nog zeer laag is, is een zeer ernstige complicatie die optreedt bij circa 0,5-4% van de geopereerde patiënten. Deze 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 lymfeklieren in het centrale halscompartiment. 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 tijdens de operatie, 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 dwarsgestreept spierweefsel, bijvoorbeeld in de musculus sternocleidomastoideus of in de onderarm in de musculus brachioradialis. (37) Na verwijdering van de schildklier dient de chirurg het preparaat te onderzoeken op de aanwezigheid van één of meerdere meeverwijderde bijschildklieren. Wanneer dit het geval lijkt, dienen deze verwijderd te worden voor direct vriescoupe onderzoek, 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 bij schildklieren gespaard lijken, dient in de eerste postoperatieve periode dagelijks de serum calcium 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. (38) (39)

Conclusies

Controle van de stembanden

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat identificatie van de nervus laryngeus recurrens en de externe tak van de nervus laryngeus superior tijdens de schildklieroperatie het risico op postoperatieve parese lijkt te verminderen. Monitoring van de neuronale activiteit van deze zenuwen tijdens de operatieve ingreep levert een beperkte bijdrage aan het verder terugdringen van zenuwletsel, doch kan bij lastige dissecties de identificatie van de zenuwen verbeteren en daardoor de volledigheid van de dissectie vergemakkelijken.</p> <p><i>Bron: B Hurtado-Lopez (40) C Hermann (41) Randolph (21) Barczynski (23)</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat het aantonen van een nervus laryngeus recurrens uitval kan helpen bij het verder beleid ten aanzien van radiodiagnostiek en uitgebreidheid van de chirurgie bij een patiënt met een (maligne) tumor van de schildklier of bij stemverandering.</p> <p><i>Bron: C Hundahl (6) Green (8) Yeung (42) D Siperstein (6) Songun (4) Randolph (7)</i></p>
-----------------	--

Beleid bij stembandstilstand postoperatief

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat in een aanzienlijk deel van de gevallen van postoperatieve stembandstilstand in het eerste halfjaar na de schildklieroperatie (en soms ook nog tot 12 maanden) spontaan herstel kan optreden. Bilaterale recurrensparese kan inspiratoire stridor en dyspnoe veroorzaken.</p> <p><i>Bron: C Songun (4) Friedrich (24) Misiolek (25) Eckel (26) Caldarelli (30)</i></p>
-----------------	--

Peri-/postoperatieve zorg van de bij schildklieren

no GRADE	<p>...</p> <p><i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i></p>
-----------------	---

	<p>Hypoparathyreoïdie is een frequent voorkomende complicatie bij een totale thyreoïdectomie. Deze complicatie is meestal tijdelijk.</p> <p><i>Bron: C Glinoyer (33) Bergamaschi (34) Pattou (35) Zarnegar (36)</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat permanente hypoparathyreoïdie kan worden voorkomen door reïmplantatie van bijschildklierweefsel in spierweefsel.</p> <p><i>Bron: C Glinoyer (33) Bergamaschi (34) Pattou (35) Zarnegar (36)</i></p>
--	---

Overwegingen

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. De conclusies van de samenvatting van de literatuur zijn op de mogelijk 'verouderde' literatuur gebaseerd. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven

Controle van de stembanden

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 of het operatieve behandelplan beïnvloedt. De kans op preoperatieve zenuwuitval bij een asymptomatische patiënt is erg klein en de kosteneffectiviteit van routinescreening laag. Een belangrijke reden om wel geïnformeerd te zijn is dat nervus recurrens uitval kan duiden op maligniteit en een infiltratief groeiende tumor. In die gevallen is meestal urgentere en uitgebreidere chirurgie en beeldvormende diagnostiek vooraf geïndiceerd. 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.

Gezien het kostenverhogend 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, zijn bovenstaande redenen niet betrokken bij het opstellen van het advies.

Beleid bij stembandstilstand postoperatief

Unilaterale stembandparalyse leidt vaak tot aanzienlijke morbiditeit, waaronder dysfonie, slikproblemen en aspiratie. Conservatieve logopedische behandeling kan de symptomen verminderen. Terwijl in de vorige richtlijnen een conservatief beleid werd voorgesteld tot 12 maanden postoperatief, laten steeds meer studies zien dat een vroege tijdelijke medialisatie in het eerste jaar tot een betere kwaliteit van leven en minder noodzaak tot permanente laryngoplastiek kan leiden. Derhalve zou bij klachten die meer dan 6 weken aanhouden een verwijzing naar de KNO-arts te overwegen zijn (Liao, 2022; Chen, 2014)

Daarnaast zijn er steeds meer studies die laten zien dat een zenuwreconstructie door middel van een anastomose tussen de ansa cervicalis en nervus recurrens mogelijk is. Bovendien zijn er aanwijzingen dat een vroeg herstel betere resultaten laat zien dan een laat herstel. (Chen, 2014; Fadhil, 2022) Daarom is bij iatrogene complete transectie een (vroege) verwijzing naar een gespecialiseerd centrum te overwegen.

Peroperatieve en postoperatieve zorg voor de bij schildklieren

Postoperatieve hypoparathyreoïdie (hypoPT) is een belangrijke complicatie na schildklierchirurgie. Er is internationaal geen consensus over een eenduidige definitie van postoperatieve hypoparathyreoïdie. Ook is er geen consensus over de termijn die men aan dient te houden om van een persisterende hypoparathyreoïdie te spreken. Zonder eenduidige definities zijn incidentie cijfers niet met elkaar te vergelijken (Harsløf, 2022). Internationale registraties tonen aan dat het percentage postoperatieve hypoPT tussen de 7.5 en 15% bedraagt (Díez, 2019; Banach, 2013; Annebäck, 2021; Chadwick, 2019). Een Nederlandse studie in academische ziekenhuizen (Loncar, 2021) registreerde een persisterende hypoPT in 15% van de patiënten die in 2016 waren geopereerd. De gebruikte definitie was het gebruik van actief vitamine D, 12 maanden postoperatief na een totale en/of completerende thyreoïdectomie. Wanneer men dezelfde definitie toepast inclusief een poging tot afbouwen van de suppletie in een cohort van een regionaal schildkliernetwerk met zowel academische als perifere ziekenhuizen vond men een percentage van persisterende hypoPT van 7,9% (Lončar, 2022). De richtlijncommissie is van mening dat het cruciaal is dat men in Nederland een eenduidige definitie van persisterende postoperatieve hypoPT hanteert om een kwaliteitsbeleid te kunnen opzetten. Internationaal zijn er verschillende stromingen qua definities. Eén definitie is hypoPT op basis van biochemische metingen, zoals PTH waarden en calcium waarden. Echter zijn er diverse patiënten met een detecteerbaar PTH die toch suppletie dienen te gebruiken om de hypocalcaemie te behandelen (Ritter, 2015; Lončar, 2020; Julián, 2013; Lorente-Poch, 2015). Een andere definitie richt zich meer op de klinische impact voor de patiënt en meet het gebruik van calcium en/of actief vitamine D suppletie. Het registeren van het gebruik van calcium alleen heeft als nadeel dat calcium ook om veel andere redenen gebruikt kan worden. Daarnaast zijn er individuele verschillen in calcium absorptiecapaciteit en calcium aanbod in dieet. Dit maakt dat een iets verminderde bij schildklierfunctie wel tot calcium suppletie leidt, maar niet per se de patiënt representeert die een dusdanige capaciteitsvermindering heeft waardoor actief vitamine D nodig is als uiting van onvoldoende bij schildklierfunctie. Daarnaast is het belangrijk om rekening te houden met een al dan niet bestaande poging tot het afbouwen van de medicatie. Zonder afbouw poging kan een patiënt als hebbende persisterende hypoPT geregistreerd worden, terwijl deze feitelijk niet aanwezig hoeft te zijn. Het is ook te adviseren dat de behandelprotocollen van de postoperatieve hypoPT nationaal geharmoniseerd worden. Hierover doet deze richtlijn geen uitspraak. Wel is de richtlijncommissie van mening dat het belang van een nationale definitie zo groot is dat men een praktische keuze gerechtvaardigd vindt en tegelijkertijd erkent dat de beste definitie niet bestaat. De richtlijncommissie stelt voor de volgende definitie te hanteren die in lijn is met een Europees consensus statement (Bollerslev, 2022). Persisterende postoperatieve hypoparathyreoïdie wordt gedefinieerd door het noodzaak tot gebruik van actief vitamine D en/of calcium substitutie voor het bereiken van normocalcaemie, 12 maanden postoperatief na een totale en/of completerende thyreoïdectomie, waarbij een poging tot afbouwen en/of staken niet mogelijk bleek of klinisch onverantwoord.

In de literatuur is geen onderzoek te vinden over het nut van het al dan niet bewust opzoeken van bij schildklieren bij een 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 er tenminste één vitale bij schildklier in situ is gebleven. Wanneer ischemische bij schildklieren worden aangetroffen kan men deze beter verwijderen en een autotransplantatie verrichten. Om de operateur te helpen bij schildklieren te identificeren en/of een inschatting te maken van de vitaliteit zijn verschillende technieken onderzocht zoals autofluorescentie, spectrale

beoordeling en ICG gebruik om vascularisatie te beoordelen. Ondanks de resultaten die in single centers behaald worden met deze technieken is er nog geen eenduidig advies mogelijk over deze technieken in deze richtlijn. Ook is er nog niet voldoende bekend over kosteneffectiviteit.

Aanbevelingen

Rationale - Controle van de stembanden:

De kans op preoperatieve zenuwuitval bij een asymptomatische patiënt is erg klein en de kosteneffectiviteit van routinescreening laag. Een belangrijke reden om wel preoperatief geïnformeerd te zijn is dat nervus recurrens uitval kan duiden op uitgebreidere maligniteit, een verhoogd risico op een bilaterale parese en of aanpassingen op de operatieve timing en/of strategie.

Controleer preoperatief de stembandfunctie via laryngoscopie bij stemveranderingen of eerdere operaties in het gebied van de schildklierloge en het nervus vagus/ nervus recurrens traject.

Postoperatieve stemband controle is aangewezen bij stemveranderingen of bij duidelijke kortademigheid.

Rationale - Beleid bij stembandstilstand postoperatief:

Unilaterale stembandparalyse leidt vaak tot aanzienlijke morbiditeit, waaronder dysfonie, slikproblemen en aspiratie. Conservatieve logopedische behandeling kan de symptomen verminderen. Vroege (*in de beschreven literatuur voor 6 maanden*) tijdelijke medialisatie kan tot een betere kwaliteit van leven leiden en minder kans op permanente laryngoplastiek. Een bilaterale nervus recurrens parese kan leiden tot een insufficiënte ademweg.

Bij een bilaterale nervus recurrens parese met inspiratoire stridor en dyspnoe is een acute tracheotomie vereist.

Bij een bilaterale recurrensparese met milde klachten of een unilaterale nervus recurrens parese is een vroege tijdelijke medialisatie en verwijzing naar logopedie te overwegen. Bij een iatrogene complete transectie is een verwijzing naar een gespecialiseerd centrum te overwegen voor een zenuwreconstructie.

Rationale - Peri-/postoperatieve zorg van de bijschildklieren:

De werkgroep is van mening dat ernaar gestreefd moet worden om bij elke vorm van schildklierchirurgie alle aanwezige bijschildklieren in opzet te identificeren en te sparen. De verwijderde schildklier dient altijd onderzocht te worden op de aanwezigheid incidenteel verwijderde bijschildklieren. Een abusievelijk meegeresceerde bijschildklier dient in de m. sternocleidomastoideus te worden gereïmplanteerd. Dit dient ook overwogen te worden tijdens de initiële hemithyreoïdectomie, met het oog op een mogelijke noodzaak tot een completerende thyreoïdectomie. Er is momenteel onvoldoende ondersteuning uit de literatuur om het standaard gebruik van peroperatieve technieken zoals (auto)fluorescentie en spectrale imaging te adviseren. Postoperatieve hypoparathyreoïdie is een belangrijke, relatief vaker voorkomende complicatie van schildklierchirurgie. Om nationale uitkomsten van zorg na schildklierchirurgie te kunnen meten zijn eenduidige definities nodig. Ook het beoordelen van aanvullende strategieën om bijschildklieren te sparen zijn gebaat bij eenduidige uitkomstmaten. De Richtlijncommissie is van mening dat het belang van een nationale definitie zo groot is dat men een praktische keuze gerechtvaardigd vindt en tegelijkertijd erkent dat de beste definitie niet bestaat.

Spaar bij elke vorm van schildklierchirurgie zoveel mogelijk bijschildklieren en verricht een autotransplantatie indien geïndiceerd.

Persisterende postoperatieve hypoparathyreoïdie wordt gedefinieerd door het gebruik van actief vitamine D, 12 maanden postoperatief, na een totale of completerende thyreoïdectomie, waarbij een poging tot afbouwen en/of staken niet mogelijk bleek of klinisch onverantwoord is.

Literatuur

- 1 - Sittel C, Stennert E, Thumfart WF et al. Prognostic value of laryngeal electromyography in vocal fold paralysis. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 127(2), 155-160 (2001). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11177032>
- 2 - Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hürthle 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;44:35-39. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14717667>
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - Randolph GW. The importance of pre- and postoperative laryngeal examination for thyroid surgery. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 20(5), 453-458 (2010). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20450429>
- 6 - 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.
- 7 - Randolph GW, Kamani D. The importance of preoperative laryngoscopy in patiënts undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. Surgery 139(3), 357-362 (2006). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546500>
- 8 - Green KM, de Carpentier JP. Are pre-operative vocal fold checks necessary? J Laryngol Otol 1999 Jul+ADs- 113(7):642-4.
- 9 - Amis RJ, Gupta D, Dowdall JR et al. Ultrasound assessment of vocal fold paresis: a correlation case series with flexible fiberoptic laryngoscopy and adding the third dimension (3-D) to vocal fold mobility assessment. Middle East J Anesthesiol 21(4), 493-498 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327020>
- 10 - De Pedro Netto I, Fae A, Vartanian JG et al. Voice and vocal self-assessment after thyroidectomy. Head & Neck 28(12), 1106-1114 (2006). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16933312>
- 11 - Pereira JA, Girvent M, Sancho JJ et al. Prevalence of long-term upper aerodigestive symptoms after uncomplicated bilateral thyroidectomy. Surgery 133(3), 318-322 (2003). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660645>
- 12 - Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA et al. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. International journal of clinical practice 63(4), 624-

- 629 (2009). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19335706> 13 - Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 393(5), 667-673 (2008). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633639>
- 14 - Bauer AJ. *Clinical Behavior and Genetics of Nonsyndromic, Familial Nonmedullary Thyroid Cancer* uit: Stratakis CA (ed): *Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics*. Front Horm Res. Basel, Karger, 2013, vol 41, pp 1410148. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23652675>
- 15 - 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.
- 16 - 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.
- 17 - 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.
- 18 - 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.
- 19 - 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.
- 20 - 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.
- 21 - Randolph GW, Dralle H, Abdullah H et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *The Laryngoscope* 121 Suppl 1, S1-16 (2011). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21181860>
- 22 - Kim MK, Mandel SH, Baloch Z et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 130(10), 1214-1216 (2004). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492172>
- 23 - Barczynski M, Konturek A, Stopa M et al. Randomized controlled trial of visualization versus neuromonitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *World Journal of Surgery* 36(6), 1340-1347 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402975>
- 24 - 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.
- 25 - Misiolek M, Waler J, Namyslowski G, Kucharzewski M, Podwinski A, Czecior E. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid cancer surgery: a laryngological and surgical problem. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001 Nov+ADs-258(9):460-2. 26 - Eckel HE, Sittel C. +AFs-Bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis+AF0-. *HNO* 2001 Mar+ADs-49(3):166-79.

- 27 - 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.
- 28 - Razzaq I, Wooldridge W. A series of thyroplasty cases under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000 Oct+ADs- 85(4):547-9.
- 29 - 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.
- 30 - 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.
- 31 - 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.
- 32 - 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.
- 33 - Glinoe 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.
- 34 - Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998 Jul+ADs-176(1):71- 5.
- 35 - 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.
- 36 - 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.
- 37 - 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.
- 38 - 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.
- 39 - 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.
- 40 - 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.
- 41 - 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.
- 42 - 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

Literatuur – update

- Annebäck M, Hedberg J, Almquist M, Stålberg P, Norlén O. Risk of Permanent Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy for Benign Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study From Sweden. *Ann Surg*. 2021 Dec 1;274(6):e1202-e1208. doi: 10.1097/SLA.0000000000003800. PMID: 32032086.
- Banach R, Bartès B, Farnell K, Rimmel H, Shey J, Singer S, Verburg FA, Luster M. Results of the Thyroid Cancer Alliance international patient/survivor survey: Psychosocial/informational support needs, treatment side effects and international differences in care. *Hormones (Athens)*. 2013 Jul-Sep;12(3):428-38. doi: 10.1007/BF03401308. PMID: 24121384.

- Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, Hannan FM, Cetani F, Sikjær T, Formenti AM, Björnsdóttir S, Schalin-Jantti C, Belaya Z, Gibb FW, Lapauw B, Amrein K, Wicke C, Grasemann C, Krebs M, Ryhänen EM, Makay O, Minisola S, Gaujoux S, Bertocchio JP, Hassan-Smith ZK, Linglart A, Winter EM, Kollmann M, Zmierzczak HG, Tsourdi E, Pilz S, Siggelkow H, Gittoes NJ, Marcocci C, Kamenicky P; 2021 PARAT Working Group. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol*. 2022 Jan 13;186(2):R33-R63. doi: 10.1530/EJE-21-1044. PMID: 34863037; PMCID: PMC8789028.
- Chadwick DR. Hypocalcaemia and permanent hypoparathyroidism after total/bilateral thyroidectomy in the BAETS Registry. *Gland Surg*. 2017 Dec;6(Suppl 1):S69-S74. doi: 10.21037/gs.2017.09.14. PMID: 29322024; PMCID: PMC5756750.
- Chen X, Wan P, Yu Y, Li M, Xu Y, Huang P, Huang Z. Types and timing of therapy for vocal fold paresis/paralysis after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Voice*. 2014 Nov;28(6):799-808. doi: 10.1016/j.jvoice.2014.02.003. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24739443.
- Díez JJ, Anda E, Sastre J, Pérez Corral B, Álvarez-Escolá C, Manjón L, Paja M, Sambo M, Santiago Fernández P, Blanco Carrera C, Galofré JC, Navarro E, Zafón C, Sanz E, Oleaga A, Bandrés O, Donnay S, Megía A, Picallo M, Sánchez Ragnarsson C, Baena-Nieto G, García JCF, Lecumberri B, de la Vega MS, Romero-Lluch AR, Iglesias P. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nation-wide retrospective analysis. *Endocrine*. 2019 Nov;66(2):405-415. doi: 10.1007/s12020-019-02014-8. Epub 2019 Jul 17. Erratum in: *Endocrine*. 2019 Oct 22;: PMID: 31317524.
- Fadhil M, Havas T, Jacobson I. Timing of Ansa Cervicalis-to-recurrent Laryngeal Nerve Reinnervation: A Systematic Review. *J Voice*. 2022 Jun 4:S0892-1997(22)00114-X. doi: 10.1016/j.jvoice.2022.04.010. Epub ahead of print. PMID: 35667984.
- Harsløf T, Rolighed L, Rejnmark L. Huge variations in definition and reported incidence of postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. *Endocrine*. 2019 Apr;64(1):176-183. doi: 10.1007/s12020-019-01858-4. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30788669.
- Julián MT, Balibrea JM, Granada ML, Moreno P, Alastrué A, Puig-Domingo M, Lucas A. Intact parathyroid hormone measurement at 24 hours after thyroid surgery as predictor of parathyroid function at long term. *Am J Surg*. 2013 Nov;206(5):783-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.038. Epub 2013 Jul 5. PMID: 23835208.
- Liao LJ, Wang CT. Management of Unilateral Vocal Fold Paralysis after Thyroid Surgery with Injection Laryngoplasty: State of Art Review. *Front Surg*. 2022 Apr 6;9:876228. doi: 10.3389/fsurg.2022.876228. PMID: 35465431; PMCID: PMC9019717.
- Loncar I, Noltes ME, Dickhoff C, Engelsman AF, Schepers A, Vriens MR, Bouvy ND, Kruijff S, van Ginhoven TM. Persistent Postthyroidectomy Hypoparathyroidism in the Netherlands. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Nov 1;147(11):959-965. doi: 10.1001/jamaoto.2021.2475. PMID: 34617977; PMCID: PMC8498938.
- Lončar I, van Kinschot CMJ, van Dijk SPJ, Franssen GJH, Visser EE, Peeters RP, Eijck CJHV, van Noord C, van Ginhoven TM. Persistent post-thyroidectomy hypoparathyroidism: A multicenter retrospective cohort study. *Scand J Surg*. 2022 Apr-Jun;111(2):14574969221107282. doi: 10.1177/14574969221107282. PMID: 35748311.
- Lončar I, Dulfer RR, Massolt ET, Timman R, de Rijke YB, Franssen GJH, Burger PJWA, Smit C, van der Horst FAL, Peeters RP, van Eijck CHJ, van Ginhoven TM. Postoperative parathyroid hormone levels as a predictor for persistent hypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2020 Aug;183(2):149-159. doi: 10.1530/EJE-20-0116. PMID: 32580147.

Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg.* 2015 Feb;4(1):82-90. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04. PMID: 25713783; PMCID: PMC4321048.

Ritter K, Elfenbein D, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *J Surg Res.* 2015 Aug;197(2):348-53. doi: 10.1016/j.jss.2015.04.059. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25982044; PMCID: PMC4466142.

Module 5.2 Jodiumbehandeling

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van jodiumbehandeling na chirurgie bij patiënten met schildkliercarcinoom?

Inleiding

Bij de behandeling met radioactief jodium (¹³¹I) voor schildkliercarcinoom kent men binnen en buiten Nederland veel variatie. Er is internationaal een levendige discussie gaande over de optimale toepassing van ¹³¹I bij patiënten met schildkliercarcinoom, met name in de direct postoperatieve situatie. Hoewel de behandeling met ¹³¹I geïndiceerd is bij veel patiënten met schildkliercarcinoom, is de vraag of deze beter geïndividualiseerd kan worden op basis van risico inschatting/individuele risicofactoren en de doelen van de behandeling. Ook het al dan niet gebruiken van rhTSH als voorbereiding in plaats van onttrekken van schildklierhormoon is een controvers thema.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits/harms of I-131-therapy versus no additional therapy in patients with differentiated thyroid cancer after surgery?

- P: patients with differentiated thyroid cancer
I: I-131 therapy
C: No additional post-surgical treatment
O: disease specific survival, overall survival, recurrence rate

Relevant outcome measures

The guideline development group considered disease specific survival, recurrence rate as a critical outcome measure for decision making; and overall survival as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined based on consensus between the experts within the guidelines committee a risk difference (RD) of 5% (RD = 0.05) as minimally clinically (patient) important difference for all outcomes (disease-specific survival, overall survival, recurrence rate). This for a minimal survival time of 10 years.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 22-07-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 417 hits. Studies were selected

based on the following criteria;

- patients with differentiated thyroid cancer,
- comparing I-131 therapy with no additional post-surgical treatment,
- reporting at least one of the outcome of interest.

Studies were initially selected based on title and abstract screening. In total 32 systematic reviews were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 31 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included (Verburg, 2020).

Additional studies from 2020 till 2022 were initially selected based on title and abstract screening. In total, eight additional studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, four studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included (Hay, 2021; Tang, 2022; Xu, 2022; Yao, 2021).

Results

Five studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

The systematic review by Verburg (2020) was aimed at providing an updated structured review of the literature pertaining to the benefits of radioiodine therapy (RAI) after surgery in patients with differentiated thyroid carcinoma. A systematic search was performed in the database Medline and Cochrane, with study periods from August 2007 to December 2017. Inclusion criteria included systematic reviews, RCT's and cohort studies consisting of both patients who underwent radioiodine therapy after surgery or surgery alone. Eleven retrospective cohort studies were included for analysis with a total of 92570 patients (I: 55-59%, C: 41-45%, potentially partly overlapping); One included study by Yang (2017) reported two different numbers of patients in the intervention and control group. Mean age of the total study population ranged from 42.6 to 61.6 years. Two studies did not report mean age (Carhill, 2015; Zhang, 2017). Median follow-up ranged from five to ten years, although two studies did not report follow-up. Outcome measures included overall survival and cancer-specific survival. Besides, tumor recurrence was reported in two individual studies (Kim, 2015; Kwon, 2017). Four studies included only patients with 100% microcarcinoma (Kwon, 2017; Al-Qahtani, 2015; Kim, 2013; Lin, 2009). Studies further included mostly stage I with an intermediate risk profile. One study included only patients with stage IV cancer (Yang, 2017). Limitations of the study by Verburg (2020) included absence of details for the results of the individual studies. Quality for the individual studies was rated as relatively low, according to Verburg (2020). Several of the individual studies had many missing data or did not report drop-outs.

Hay (2021) performed a retrospective cohort study in the United States to determine whether RAI reduces mortality and tumor recurrence in adult patients with low-risk papillary thyroid cancer in who bilateral lobar resection was performed. Only patients with a MACIS score of <6 were considered for inclusion and these patients were divided by use of RAI after surgery. Data was presented from three periods (1955-1974 (P1), 1975-1994 (P2), 1995-2014 (P3)), of which the last period is not considered in the current literature review due to very high (95%) loss-to-follow-up. The other two study periods included a total of 1322

patients (P1: Intervention: n = 17, C: 540, P2: intervention: 377, control: 388). Patients who underwent RAI were on average younger (42.3 y vs. 45.1 y), had a larger tumor size (2.1 cm vs. 1.5 cm) and were more often male (36% vs. 27%) compared to the control group. Median follow-up time was 13.8 years. Outcomes of interest included cancer-specific survival (calculated from cancer-specific mortality) and tumor-recurrence. Study limitations included lack of adjustment for confounders, as baseline parameters differed significantly between the intervention and control group. Besides, it is unclear to what extent patients lost to follow-up were included in the analysis. Lastly, the study population is very small with only 17 patients (3%) who underwent RAI in one of the study period (P1).

Tang (2022) performed a retrospective cohort study in China to assess the differences between patients who underwent or did not undergo (declined) surgery. A second aim was to assess whether postoperative RAI had an impact on cause-specific survival based on TNM stage, which is considered in the current literature review. A total of 3937 patients was included, retrieved from two databases (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER): I: 3220, C: 555, single institution in Sichuan, China: I: 103, C: 59). Results of the two cohorts were analyzed separately. For both cohorts, baseline characteristics were similar. Mean age was 68 years in the intervention group vs. 69 years in the control group for the SEER cohort and 69 years and 71 years respectively for the Chinese cohort. Proportion of males was 37% and 34% for respectively the intervention and the control group in the SEER cohort and 39% in both study groups of the Chinese cohort. Tumor size was not reported. Median follow-up time was not reported for the SEER cohort. For the Chinese cohort, the follow-up time was 20 years. The study outcome of interest was cancer-specific survival. Limitations included lack of adjustment for possible confounders.

Xu (2022) performed a retrospective cohort study in China to investigate the survival difference in adult and child patients with poorly differentiated thyroid carcinoma with or without postoperative RAI. Patients with unknown tumor size, cancer stage, cancer site or method of treatment were excluded. Also, patients who underwent beam radiation and/or who have radioactive implants were excluded. A total of 882 patients (I: 582, C: 300) was included. Patients in the intervention group were on average younger (55 y vs. 60 y) and had more often tumor sizes < 1 cm (4% vs. 13%) compared to the control group. Proportion of males did not differ among study groups (39% in intervention vs. 35% in control group). The median follow-up time was not reported. Study outcomes included overall survival and cancer-specific survival. Subgroup analyses were performed for sex and tumor size amongst others. No important study limitations were shown.

Yao (2020) performed a retrospective cohort study in China to investigate the natural history and prognostic factors of patients with locally advanced differentiated thyroid carcinoma. A sub analysis was performed to assess the effect of RAI in these patients, which is considered in the current literature review. Patients referred with recurrent disease were excluded. A total of 259 patients (I: n = 78, C: n = 181) were included, all with stage IV cancer. It is unclear to what extent baseline characteristics differ between study groups, as these were not reported separately for patients who did or did not undergo RAI. Median follow-up time was 103 months. The study outcome for the sub analysis was 10-year overall survival. Study limitations included absence of assessment and adjustment for possible confounders. Besides, relatively more patients in the intervention group received external beam radiation.

Results

Disease specific survival (DSS)(crucial):

A total of four studies (Hay, 2021; Tang, 2022; Verburg, 2020; Xu, 2022) reported on the outcome disease-specific survival (DSS). Details are shown in Table 1. Detailed numbers of patients for all analyses were not available. No pooled analysis has been performed, due to differences in definition of outcome, lack of details of results (exact number of patients) and between study variation.

In the systematic review by Verburg (2020), this outcome was reported by six of the included studies (Al-Qahtani, 2015; Carhill, 2015; Lin, 2009; Nixon, 2013; Schwartz, 2012; Zhang, 2017). Al-Qahtani (2015) reported DSS as 5-year disease-free survival (DFS) and 10-year DFS. DFS was achieved in 95.7% of patients in the intervention group after 5 years, compared to 92.2% in the control group. This difference (3.5%) is not considered clinically relevant. DFS was 90.9% in the intervention group after 10 years, compared to 84.0% in the control group. This difference (6.9%) is considered clinically relevant, in favor of the intervention group. Carhill (2015) described DSS as 6-year cancer-specific survival (CSS) with separate analyses for patients with cancer stage I (n = 1778), stage II (n = 1131) and stage III (n = 730). The corresponding risk ratios (RR, 95%CI) were 1.79 (1.28 to 2.56), 0.70 (0.49 to 1.01) and 0.84 (0.57 to 1.28) respectively. Lin (2009) reported on DSS as CSS, which was on average 212.1 months for the intervention group (n = 1720) vs 214.6 months for the control group (n = 6098). Nixon (2013) reported on DSS as 5-year CSS. In the intervention group (n = 689), 5-year CSS was 99.0%, compared to 100% in the control group (n = 440). This difference (-1.0%) is not considered clinically relevant. Schwartz reported a 10-year DFS of 88.7% in the intervention group (n = 911) compared to 93.1% in the control group (n = 387). Zhang (2017) reported a 5-year CSS of 99.2% in the intervention group (n = 5849), compared to 98.8% in the control group (n = 3702). This difference is not considered clinically relevant. Detailed numbers of patients were mostly not available for the included studies and could not be derived with full certainty. Therefore, clinical relevance of the results from the studies of Carhill (2015) and Lin (2009) could not be determined. Verburg (2020) reports that RAI seems to be more beneficial when follow-up is longer. However, it is not reported whether this is more the case for DSS or OS.

Hay (2021) reported on DSS defined as cancer-specific mortality after 20 years. With recalculation, DSS was 100% in the intervention group for cohort 1, compared to 99.0% in the control group. This difference (1.0%) is not considered clinically relevant. For cohort 2, DSS was 99.7% in the intervention group, compared to 99.3% in the control group. This difference (0.4%) is not considered clinically relevant. It is unclear to what extent patients lost to follow-up were considered for these results.

Tang (2022) reported on DSS defined as CSS after 80 months, with stratification by gender for both the data of the SEER database and the Chinese database. Results were only available for the subgroup with cancer stage T4/N1b/M1. For the SEER database hazard ratios (HR, 95%CI) were 0.27 (0.09 to 0.84) and 0.47 (0.25 to 0.95) for males (n = 297) and females (n = 366) respectively. For the Chinese database, these numbers were 0.363 (0.872 to 1.154) and 0.418 (0.068 to 2.54) respectively for males (n = 37) and females (n = 56). For the last database, unstratified analysis showed a HR of 0.381 (0.124 to 1.17). Due to absence of detailed results on the number of deaths at one specific time point, clinical relevance could not be determined.

Xu (2022) reported on DSS as CSS after 150 months. Hazard ratios were 0.73 (0.50 to 0.84), 0.78 (0.44 to 1.38) and 0.58 (0.41 to 0.83) for respectively the whole study population, males, and females. Due to absence of detailed results on the number of deaths at one specific time point, clinical relevance could not be determined.

Table 1. Definitions and results of disease-specific survival (DSS) rates from included studies.

Study	Participants (n)	Definition	Results (intervention vs. control)
Al-Qahtani, 2015 (SR)	I: 183 (56%) C: 143 (44%)	5-year DFS (a) 10-year DFS (b) % of patients	a. 95.7% vs. 92.2% b. 90.9% vs. 84%
Carhill, 2015 (SR)	I: 3997 (74%) C: 1244 (26%)	6-year CSS RR (95%CI) Stage I (a), Stage II (b), Stage III (c)	a. 1.79 (1.28 to 2.56) b. 0.70 (0.49 to 1.01) c. 0.84 (0.57 to 1.28)
Hay, 2021	I: 17 (3%) C: 540 (97%)	20-year CSS (recalculated from mortality) Cohort 1 (a), Cohort 2 (b) % of patients	a. 100% vs. 99% b. 99.7% vs. 99.3%
Lin, 2009 (SR)	I: 1720 (22%) C: 6098 (78%)	Mean survival time (months)	212.1 vs 214.6
Nixon, 2013 (SR)	I: 689 (61%) C: 440 (39%)	5-year CSS % of patients	99% vs. 100%
Schwartz, 2012 (SR)	I: 911 (70%) C: 387 (30%)	10-year DSS % of patients	88.7% vs 93.1%
Tang, 2022	I (a): 3220 (85%) C (a): 555 (15%) I (b): 103 (64%) C (b): 59 (36%)	80-month CSS SEER database (a), Chinese database (b) T4/N1b/M1 HR (95%CI)	a. Male: 0.27 (0.09 to 0.84) Female: 0.47 90.25 to 0.95) b. Male: 0.363 (0.872 to 1.154) Female: 0.418 (0.068 to 2.54)
Xu, 2022		150-months CSS HR (95%CI)	0.73 (0.50 to 0.84)
Zhang, 2017 (SR)	I: 5849 (68%) C: 3702 (34%)	5-year CSS % of patients	a. 99.2% vs. 98.8%
SR: from systematic review by Verburg (2020), DFS: disease-free survival, CSS: cancer-specific survival, RR: relative risk, HR: hazard ratio			

Overall survival (OS) (important):

A total of three studies (Verburg, 2020; Xu, 2022; Yao, 2020) reported on the outcome overall survival (OS). Details are shown in Table 2. Detailed numbers of patients for all analyses were not available. No pooled analysis has been performed, due to differences in definition of outcome, lack of details of results (exact number of patients) and between study variation.

In the systematic review by Verburg (2020), this outcome was reported by seven of the included studies (Carhill, 2015; Kiernan, 2015; Lin, 2009; Ruel, 2015; Schwartz, 2012; Yang, 2017; Zhang, 2017).

Carhill (2015) reported 6-year OS with separate analyses for patients with cancer stage I (n = 1778), stage II (n = 1131) and stage III (n = 730). The corresponding risk ratios (RR, 95%CI) were 0.79 (0.35 to 1.89), 0.66 (0.46 to 0.98) and 0.70 (0.46 to 1.10) respectively. Kiernan (2015) reported 5-year OS and 10-year OS. The 5-year OS was 97% in the intervention group (n = 7709), compared to 95% in the control group (n = 24410). The 10-year OS was 91% in the intervention group, compared to 89% in the control group. These differences (2%) are not considered clinically relevant. Lin (2009) reported on OS as mean OS in months. CSS was on average 204.3 months for the intervention group (n = 1720) vs 197.5 months for the control group (n = 6098). Ruel (2015) reported a 15-year OS with a hazard ratio (95%CI) of 0.71 (0.62 to 0.82). Schwartz reported a 10-year DFS of 94.6% in the

intervention group (n = 911) compared to 95.8% in the control group (n = 387). Yang (2017) reported on OS as 5-year mortality and 10-year mortality, separate for patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) and follicular thyroid carcinoma (FTC). With recalculation, 5-year OS was 89% in the intervention group compared to 77.3% in the control group in the PTC cohort. For the FTC cohort, the corresponding percentages were 70.8% and 54.5%. 10-year OS was 86% in the intervention group, compared to 74.5% in the control group for the PTC cohort. For the For the FTC cohort, the corresponding percentages were 49% and 63.2%. All the reported differences of the study of Yang (2017) are considered clinically relevant in favor of the intervention group. Zhang (2017) reported 5-year OS and 10-year OS. The 5-year OS was 96% in the intervention group (n = 5849), compared to 95% in the control group (n = 3702). The 10-year OS was 92.2% in the intervention group, compared to 89% in the control group. These differences are not considered clinically relevant. Detailed numbers of patients were mostly not available for the included studies and could not be derived will full certainty. Therefore, clinical relevance of the results from the studies of Carhill (2015), Lin (2009) and Ruel (2015) could be determined. Verburg (2020) reports that RAI seems to be more beneficial when follow-up is longer. However, it is not reported whether this is more the case for DSS or OS.

Xu reported on OS after 150 months. The hazard ratio, as reported in the article, was 0.65 (95%CI 0.50 to 0.84). Due to absence of detailed results on the number of deaths at one specific time point, clinical relevance could not be determined.

Yao reported 10-year OS for patients with stage IV cancer. The 10-year OS was 78.6% in the intervention group, compared to 82.7% in the control group. This difference (4.1%) is not considered clinically relevant.

Table 1. Definitions and results of overall survival (OS) rates from included studies.

Study	Participants (n)	Definition	Results (I vs. C)
Carhill, 2015 (SR)	I: 3997 (74%) C: 1244 (26%)	6-year OS RR (95% CI)	Stage I 0.79 (0.35 to 1.89) Stage II 0.66 (0.46 to 0.98) Stage III 0.70 (0.46 to 1.10)
Kiernan, 2015 (SR)	I: 7709 (24%) C: 24410 (76%)	5-year OS (a) 10-year OS (b) % of patients	a. 97% vs. 95% b. 91% vs 89%
Lin, 2009 (SR)	I: 1720 (22%) C: 6098 (78%)	Mean survival time (months)	204.3 vs. 197.5
Ruel, 2015 (SR)	I: 5528 (71%) C: 6342 (29%)	15-year OS HR (95%CI)	0.71 (0.62 to 0.82)
Schwartz, 2012 (SR)	I: 911 (70%) C: 387 (30%)	10-year OS % of patients	94.6% vs 95.8%
Xu, 2022	I: 582 (66%) C: 300 (34%)	150-months OS HR (95%CI)	0.65 (0.50 to 0.84)
Yao, 2020	I: 78 (30%) C: 181 (70%)	10-year OS % of patients Stage IV	78.6% vs. 82.7%
Yang, 2017 (SR)	Total 11832 ¹	5-year OS (1) 10-year OS (2) (recalculated from mortality) % of patients PTC (a), FTC (b)	1a. 89% vs. 77.3% 1b. 70.8% vs. 54.5% 2a. 86% vs. 74.5% 2b. 49% vs. 63.2%
Zhang, 2017 (SR)	I: 5849 (68%) C: 3702 (34%)	5-year OS (a) 10-year OS (b) % of patients	a. 96% vs. 95.0% b. 92.2% vs. 89.0%

SR: from systematic review by Verburg (2020), OS: overall survival, RR: relative risk, HR: hazard ratio, PTC: papillary thyroid carcinoma, FTC: Follicular thyroid carcinoma

¹ Study article is unclear about the number of participants for the study groups separately.

Recurrence rate (crucial):

Four individual studies reported on the outcome recurrence rate (Hay, 2021; Kim, 2015; Kwon, 2017; Schwartz, 2012)

Hay (2021) defined recurrence rate as local, regional, and distant tumor recurrence 20 years after surgery. In the patient group from P1, recurrence was 5.9% in the intervention group compared to 6.8% in the control group. In the patient group from P2, recurrence rate was 2.8% in the intervention group compared to 7.5% in the control group. Both differences (0.9% and 4.7%, respectively) are not considered clinically relevant.

Three studies the review by Verburg (2020) reported on the outcome recurrence rate as tumor recurrence after 6 years (Kim, 2013), 8.5 years (Kwon, 2017) and 10 years (Schvartz, 2012) respectively. For the study by Kim (2013), tumor recurrence occurred in 6/578 (1%) of patients in the intervention group, compared to 0/126 (0%) of patients in the control group. The corresponding risk difference (RD, 95CI%) is 0.01 (0.00 to 0.02), which is not considered clinically relevant. For the study by Kwon (2017), tumor recurrence occurred in 50/1648 (3%) of patients from the intervention group, compared to 3/284 (1.1%) of patients from the control group. The corresponding risk difference (RD, 95CI%) is 0.02 (0.01 to 0.03), which is not considered clinically relevant. Schvartz (2012) reported tumor recurrence in 15/911 (1.6%) patients from the intervention group, compared to 4/387 (1.0%) patients from the control group. The corresponding difference (RD, 95%CI) is 0.01 (-0.01 to 0.02), which is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from observational studies and therefore starts at level "low".

Subsequently, the level of evidence was downgraded if there were relevant shortcomings in one of the several GRADE domains: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias.

The level of evidence regarding the outcome measure **disease-specific survival** was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (adjustment for possible confounding not (fully) performed in several studies, downgraded 1 level for risk of bias), applicability (only inclusion of subgroups in multiple studies, downgraded 1 level for indirectness) and conflicting results (difference in description of results, downgraded 1 level for inconsistency).

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (adjustment for possible confounding not (fully) performed in several studies, downgraded 1 level for risk of bias), applicability (only inclusion of subgroups in multiple studies, downgraded 1 level for indirectness) and conflicting results (difference in description of results, downgraded 1 level for inconsistency).

The level of evidence regarding the outcome measure **recurrence rate** was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (adjustment for possible confounding not performed in one study, downgraded 1 level for risk of bias), applicability (only inclusion of microcarcinoma patients in two individual studies, downgraded 1 level for indirectness) and

number of included patients (no clinical relevant difference found, downgraded 1 level for imprecision).

Conclusions

Disease-specific survival

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of I-131 therapy on disease-specific survival when compared with no I-131 therapy in patients with differentiated thyroid cancer. <i>Source: Hay, 2021; Tang, 2022; Verburg, 2020; Xu, 2022</i>
-----------------------	--

Overall survival

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of I-131 therapy on overall survival when compared with no I-131 therapy in patients with differentiated thyroid cancer. <i>Source: Verburg, 2020; Xu, 2022; Yao, 2020</i>
-----------------------	---

Recurrence rate

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of I-131 therapy on recurrence rate when compared with no I-131 therapy in patients with differentiated thyroid cancer. <i>Source: Hay, 2021; Kim, 2015; Kwon, 2017</i>
-----------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In totaal zijn er vijf artikelen gevonden die beschreven hebben wat de voor- en nadelen zijn van postoperatieve jodiumbehandeling bij patiënten met schildklier carcinoom. Deze artikelen bevatten vier observationele studies en één systematische review met hierin elf geschikte observationele studies. De uitkomstmaten van de verschillende studies zijn niet uniform gerapporteerd. Deze verschillen met betrekking tot onder andere het tijdstip van het meten van overleving. Bovendien zijn de gegeven resultaten vaak niet volledig met betrekking tot details op bepaalde tijdstippen. Resultaten zijn vaak alleen in niet-gedetailleerde overlevingsplots weergegeven, waardoor exacte aantallen of percentages niet achterhaald kunnen worden. Tenslotte wordt over het algemeen alleen subgroepen geïncludeerd in de beschreven artikelen. De patiëntenpopulatie verschilt dan ook tussen de verschillende studies. Mede om deze redenen was het niet mogelijk om een gepooled effect te berekenen, aangezien deze een vertekend beeld zou geven. De klinische relevantie van de resultaten vanwege gebrek aan details niet altijd te bepalen.

De conclusies van de literatuursamenvatting met betrekking tot de cruciale uitkomstmaten ('disease-free survival' en 'recurrence rate') geven aan dat het bewijs erg onzeker is over de (on)gunstige effecten van postoperatieve jodiumbehandeling bij patiënten met schildklier carcinoom. Dit komt mede doordat er alleen geschikt observationele studies zijn gevonden, waardoor de bewijskracht start bij 'laag'. Daarnaast hadden de meeste studies een hoog of gemiddeld risico op bias en is er een zeker mate van indirectheid doordat in verschillende studies alleen subgroepen zijn geïncludeerd of geanalyseerd. Tenslotte was er sprake van heterogeniteit doordat studies op verschillende wijzen de resultaten rapporteerden. Deze konden vanwege gebrek aan exacte getallen niet omgerekend worden. Voor beide cruciale uitkomstmaten is de bewijskracht dan ook *zeer laag*. Dit geldt ook voor

de belangrijke uitkomstmaat 'overall survival'. De algehele bewijskracht van de literatuur is *zeer laag*.

Recente prospectieve onderzoeken

De afgelopen jaren zijn er verschillende prospectieve onderzoeken gepubliceerd met betrekking tot postoperatieve jodiumbehandeling, voornamelijk gericht op restantablatie bij patiënten met een lager risico. Omdat de follow-up van deze onderzoeken vooralsnog beperkt is, kunnen ze momenteel niet formeel in aanmerking worden genomen voor besluitvorming op basis van langetermijneffecten. Deze Franse (ESTIMABL 1 en ESTIMABL 2 onderzoeken) en Britse (HiLo-proef) onderzoekers onderzochten eerst of er een verschil was in de snelheid van restantablatie tussen 3700 en 1110 MBq radioactief jodium, en of er een verschil was in de snelheid van restantablatie tussen patiënten die zijn voorbereid op LT4-ontwenning of rhTSH-injectie (Schlumberger, 2018; Dehbi, 2019; Leboulleux, 2021). Dergelijke verschillen werden niet gerapporteerd. Meer recentelijk lieten de eerste resultaten van het ESTIMABL2-onderzoek zien dat het niet behandelen van patiënten met postoperatieve jodiumbehandeling met restantablatie als intentie niet inferieur was aan een ablatiestrategie met radioactief jodium wat betreft het optreden van functionele, structurele en biologische gebeurtenissen na 3 jaar. Hoewel niet zonder kritiek, zullen deze onderzoeken waarschijnlijk de weg wijzen voor de toekomst zodra er voldoende follow-up is verzameld (Tuncel, 2022)

Vanuit studies blijkt wel dat behandeling met radioactief jodium positiever resultaat geeft bij patiënten met ziekte in een hogere stadia. Ook lijkt er vaker een significant resultaat ten faveure van radioactief jodium te zijn bij studies met een grotere studiepopulatie en langere follow-up (Sawka, 2008). De richtlijn van de American Thyroid Association (ATA) geeft hiervoor eveneens bewijzen uit de literatuur en beveelt dan ook een behandeling aan met radioactief jodium aan in hoog risico patiënten (Haugen, 2015). In laagst-risico patiënten wordt dit niet aanbevolen. Bij alle patiënten tussen deze twee groepen is, kan de behandeling met radioactief jodium overwogen worden, afhankelijk van het ziektebeeld en de voorkeuren van de patiënt. Gelijke adviezen zijn te vinden in de richtlijnen van de European Society for Medical Oncology (ESMO; Filetti, 2019).

Voor de risico inschatting voor persisterende of recidief ziekte (laag, intermediate en hoog) worden de definities van de ESMO (Filetti, 2019) overgenomen (zie [module risicostatificatie](#)). De werkgroep neemt de adviezen van de ESMO-richtlijn, welke primair op het recidiefrisico zijn gebaseerd, grotendeels over. In aanvulling hierop wordt aanbevolen om op basis van de TNM-risicoclassificatie het hogere risico op tumor-gerelateerde mortaliteit vanaf tumorstadium pT3 mee te wegen. Er zijn geen aanwijzingen dat een jodiumbehandeling na radicale tumor resectie bij patiënten met een laag risico tumor (T1-T2 N0) bijdraagt aan de oncologische uitkomsten. Bij patiënten met een tumor met minstens stadium pT3 kan de nabehandeling met radioactief jodium in een shared decision making proces worden overwogen. Bij patiënten met hoog risico patiënten is een jodiumbehandeling wel geïndiceerd.

Bij alle gevallen tussen deze twee situaties 'intermediate'-/ matig risico op recidief, is er sprake van grijs gebied met onvoldoende data voor harde aanbevelingen. In deze situatie dient een eventuele behandeling met jodium ertoe om een bepaald ingeschat risico op verbleven tumorcellen in het schildklierbed dan wel lymfklieren preventief te behandelen, voordat deze klinisch evident bewezen kunnen worden. De definitie van matig risico is in de literatuur aan continue verandering onderhevig. Gezien de onzekere bewijslast in dit gebied, is een belangrijke rol weggelegd voor het meewegen van de wensen en waarden van de patiënten ('shared decision making').

Daarnaast is de werkgroep van mening dat een totaliserende operatie niet noodzakelijk wordt geacht wanneer er geen behandeling met radioactief jodium wordt gegeven en sprake is van een radicale resectie van de bekende tumor. In de internationale literatuur wordt door een deel van de internationale experts inmiddels gesteld, dat bij patiënten met laag risico tumoren beperkt tot de schildklier, behandeling met een hemithyreoidectomie kan worden volstaan (Filetti, 2019; Haugen, 2015).

Recombinant TSH

Er is internationaal geen consensus over het gebruik van recombinant TSH. Momenteel is dit toegelaten voor de voorbereiding voor de postoperatieve nabehandeling met radioactief jodium van gedifferentieerd schildkliercarcinoom-patiënten met maximaal lymfekliermetastasen (N1) zonder bewijs voor metastasen op afstand (zie [link](#)). De literatuur over het al dan niet gelijkwaardig zijn van recombinant TSH is van slechte kwaliteit, zeker wat betreft de lengte van de follow-up. Hoewel de literatuur aanwijzingen bevat dat rhTSH voor ablatie van de gezonde schildklierrest gelijkwaardig qua effectiviteit is t.o.v. onttrekken, ontbreken grotendeels studies in de setting van adjuvante behandeling (Schlumberger, 2018; Dehbi, 2019; Leboulleux, 2021; Coerts, 2023). In recentere richtlijnen wordt in het algemeen voorzichtig geformuleerd in termen als *“kan een alternatief zijn voor onttrekken”*.

Gezien de kwaliteit van het bewijs ligt hier ook een rol voor shared-decision making voor het verdragen van onttrekkingsverschijnselen en de algemene wensen van de patiënt. Buiten de toegelaten indicatie van recombinant TSH, geniet alleen al uit formeel-juridisch gezichtspunt, maar ook wegens het grotendeels ontbreken van adequate vergelijkende studies met equivalent effect, het onttrekken van schildklierhormoon de voorkeur behoudens wanneer medisch gecontra-indiceerd

Voor het gebruik van rhTSH bestaan behoudens een bewezen overgevoeligheid voor het preparaat geen medische contra-indicaties.

Voor het onttrekken van schildklierhormoon bestaan echter een aantal relatieve contra-indicaties, geen van welke op harde bewijzen in de literatuur berusten maar op het niveau van expert opinion liggen. Er wordt in de klinische praktijk bij voorkeur niet onttrokken bij patiënten met bestaande cardiale aandoeningen, psychische aandoeningen en in het algemeen bij patiënten ouder dan 70 jaar. Tevens kan bij beperkte nierfunctie rhTSH de voorkeur hebben, aangezien onder onttrekken de nierfunctie nog daalt.

De werkgroep beveelt aan, rhTSH binnen het bereik van de EMA-toelating (eerste postoperatieve jodiumbehandeling bij patiënten zonder aanwijzingen voor metastasen op afstand) de voorkeur te geven boven onttrekken van schildklierhormoon.

De werkgroep doet geen aanbeveling over het gebruik van recombinant TSH ter voorbereiding op behandeling met radioactief jodium buiten het toegelaten indicatiegebied van dit middel, gezien de heterogeniteit van het bewijs en de meningen van experts in het werkveld.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij het overwegen van het gebruik van een behandeling met radioactief jodium, met name in de stadia waar, zoals boven beschreven, geen consensus in de literatuur en onder experts bestaat, is het gebruik van shared-decision making belangrijk. De voor- en nadelen van de behandeling dienen goed te worden besproken met de patiënt. Belangrijk is ook, zeker bij de

lagere risicostadia, om goed met de patiënt te bespreken of de patiënt juist eerder een afwachtend beleid, of eerder een actieve behandeling zou wensen.

Kosten (middelenbeslag)

Er is geen literatuur beschikbaar met betrekking tot de kosteneffectiviteit van een behandeling met radioactief jodium.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De behandeling van patiënt met schildkliercarcinoom dient bij voorkeur plaats te vinden door chirurgen met voldoende patiënten, om zo de voldoende expertise te waarborgen en de kans op complicaties te verkleinen (Thomusch, 2003). Tevens dient de postoperatieve nabehandeling met radioactief jodium in een regionaal multidisciplinair overleg te worden besproken, met hierin ten minste één level 1 expertisecentrum op het gebied van de behandeling van schildklierkanker met radioactief jodium. Zie ook [module organisatie van zorg](#).

Waar in vorige edities van de richtlijn het begrip “ablatie” in de context van de postoperatieve behandeling met jodium vaak werd gebruikt om zowel het door bestraling weghalen van de “gezonde” achtergebleven schildklierrest en het behandelen van eventuele niet bekende en verbleven kleinere tumorhaarden en metastasen aan te duiden, wordt in recente jaren in de literatuur duidelijk verschil gemaakt tussen drie doelstellingen van de postoperatieve behandeling met radioactief jodium:

- Ablatie van de postoperatief nog verbleven rest van gezond schildklierweefsel.
- Adjuvante behandeling van eventuele niet bekende en verbleven kleinere tumorhaarden en metastasen.
- Behandeling van bekende residuale locoregionale ziekte en/of metastasen op afstand.

Deze drie doelen kennen elk een daarmee verbonden, van elkaar verschillende jodium doseringen.

Er is geen plaats meer voor ablatie van achtergebleven schildklierrest met een activiteit tot 2000 megabecquerel (MBq). Dit is een verouderd concept, wat door de komst van highly-sensitive thyreoglobuline assays (hsTg) en hoge resolutie echo achterhaald is, en ook in recente studies met kortere follow-up niet in een betere prognose lijkt te resulteren (Leboulleux, 2021). Details staan beschreven in de module [risicostratificatie en Tq-bepaling](#). Als wordt overwogen een postoperatieve behandeling met radioactief jodium te verrichten, dient deze normaal gesproken onder adjuvant gezichtspunt plaats te vinden met een daarbij behorende hogere activiteit; in de literatuur worden hier meestal activiteiten van 3700 tot en met 5550 MBq radioactief jodium genoemd hoewel internationaal geen eenduidige consensus bestaat. In de N1 situatie wordt deze activiteit vaak als voldoende beschouwd. Voor behandeling van eenduidige, bekende locoregionale residuale ziekte in situ of metastasen op afstand, dus een R2/M1 situatie, dient minstens 7400 MBq gebruikt te worden. Hierbij kan al naar gelang de klinische situatie (o.a. leeftijd, lengte en gewicht van patiënt, uitgebreidheid van ziekte, nierfunctie) er voor worden gekozen met standaardactiviteiten van 7400-11100 MBq te behandelen of een zo hoog mogelijke veilige activiteit te geven na individuele dosimetrie.

Bij de overwegingen met betrekking tot de behandeling met radioactief jodium dient ook rekening worden gehouden met de kans op korte- en lange termijn bijwerkingen van deze behandeling. Deze bijwerkingen worden samengevat in de review van Lee (2010). De prevalentie van deze bijwerkingen is wisselend gerapporteerd in diverse retrospectieve

studies. De kans op bijwerkingen is afhankelijk van meerdere factoren, waaronder de (cumulatieve) toegediende activiteit, de geabsorbeerde straling in verschillende organen, de leeftijd en comorbiditeit van de patiënten. Korte termijn (< 3 maanden na de behandeling) bijwerkingen worden door tot dan driekwart van de patiënten, wanneer hier specifiek naar wordt gevraagd en lange termijn (>3 maanden na de behandeling) bijwerkingen door bijna tweederde (Lee, 2010). De meest door patiënten gerapporteerde korte termijn bijwerkingen zijn sialoadenitis (33%) en tijdelijke smaak- of reukverlies (27%). Andere zeldzamer voorkomend bijwerkingen kunnen onder anderen zijn: xerostomie, misselijkheid en braken, passagère en meestal niet klinisch relevante anemie, trombopenie of neutropenie en acute radiatie pneumonitis (bijvoorbeeld in patiënten met diffuse jodium-avide metastasen. Als lange termijn complicaties worden met enige regelmaat speekselklierschade met bijbehorende problemen zoals chronische of intermitterende sialoadenitis, xerostomie met chronische ulcera, candida albicans mondinfecties, tandverlies en carieus gebit, longfibrose (zeer zeldzaam), verminderde fertiliteit bij mannen (daarom is het advies om bij niet voltooide gezinsplanning cryopreservatie van sperma met mannelijke patiënten te bespreken), beenmerg aplasie (zeldzaam) en een potentieel verhoogd risico op andere maligniteiten, met name acute myeloische leukemie (AML; zeldzaam). Hier dienen de patiënten wel over worden geïnformeerd alvorens deze behandeling wordt toegediend.

Een handvat voor een adjuvante behandeling met radioactief jodium is weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1. Handvat voor adjuvante behandeling met radioactief jodium.

Risico	Tumor kenmerken	Overwegingen t.a.v. behandeling met ¹³¹ I ter bespreking in MDO
Intermediair risico	Radicaal verwijderd (R0), zonder lymfkliermetastasen, zonder vasculaire invasie, agressieve histologie en/of (microscopische) extrathyroidale extensie	Voorkeur geen adjuvante behandeling met radioactief jodium
Intermediair risico	Radicaal verwijderd (R0), met lymfkliermetastasen (N1), vasculaire invasie, agressieve histologie en/of (microscopische) extrathyroidale extensie	Voorkeur adjuvante behandeling met radioactief jodium; activiteit in MDO bespreken, 3700 – 5550 MBq, na rhTSH
Hoog risico	Radicaal verwijderd (R0), M0	Adjuvante behandeling met radioactief jodium, activiteit in MDO bespreken, 5550 – 7400 MBq, bij voorkeur na rhTSH
Hoog risico	Niet radicaal verwijderd (\geq R1), M1, resterende lymfkliermetastasen	Behandeling met radioactief jodium van bekende residuale locoregionale ziekte en/of metastasen op afstand; activiteit in MDO bespreken, \geq 7400 MBq, na onttrekken van levothyroxine

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling:

De literatuur is erg onzeker over het gebruik van een behandeling met radioactief jodium bij patiënten met schildkliercarcinoom. Internationale richtlijnen beschrijven echter dat de behandeling effectief is bij hoog risico patiënten met hogere stadia ziekte. De werkgroep beveelt op basis van deze gegevens en op basis van expert opinie dan ook aan om geen behandeling met radioactief jodium te indiceren bij de laag risico patiënten, terwijl dit wel is

geïndiceerd is bij hoog risico patiënten. Hiertussen ligt een groot, grijs gebied waarin shared-decision making een belangrijke rol speelt.

Maak de keuze om wel of geen behandeling met radioactief jodium te indiceren op basis van risicostratificatie:

- Bespreek de opties met de patiënt, neem besluit in de vorm van gedeelde besluitvorming, zie [module chirurgische behandeling](#).
- Bij een laag risico (zoals in [module risicostratificatie](#) zijn gedefinieerd) gedifferentieerd schildkliercarcinoom patiënt die na gedeelde besluitvorming kiest voor een hemithyreoïdectomie is geen nabehandeling met radioactief jodium geïndiceerd.
- Bij patiënten met een laag risico die voldoen aan criteria voor de-escalatie, bij wie na totale thyreoïdectomie met radicale verwijdering van de tumor en eventueel lymfeklierdissectie geen aanwijzingen zijn gevonden voor metastasen (c/pNO) bestaat eveneens geen indicatie voor nabehandeling met radioactief jodium.
- Bij patiënten met een intermediair risico zonder aanwijzingen voor lymfkliermetastasen is, ook na reeds plaatsgevonden totale thyreoïdectomie, de indicatie voor een nabehandeling met radioactief jodium individueel te stellen aan de hand van de histologische eigenschappen van de tumor en de wensen van de patiënt in een shared decision making proces. Neem hierbij de factoren zoals beschreven in Tabel 1 in ogenschouw.
- Bij patiënten met een zeer laag, laag of intermediair risico, bij wie na totale thyreoïdectomie met radicale verwijdering van de tumor en eventueel lymfeklierdissectie wel aanwijzingen zijn gevonden voor metastasen (N1a/b), is een adjuvante behandeling met radioactief jodium geïndiceerd.
- Bij patiënten met een hoog risico op persisterende of recidief ziekte of afstandsmetastasen is een adjuvante behandeling met radioactief jodium geïndiceerd.
- Bij patiënten met bekende locoregionale residuale ziekte in situ of metastasen op afstand is een behandeling met radioactief jodium onder therapeutisch gezichtspunt geïndiceerd.

Er is geen plaats meer voor behandeling met radioactief jodium onder het gezichtspunt van enkel ablatie van gezond schildklierrestweefsel. Behandeling met radioactief jodium dient onder adjuvant gezichtspunt of onder gezichtspunt van behandeling van metastasen plaats te vinden.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling:

Literatuur over het gebruik van recombinant TSH ter voorbereiding op een behandeling met radioactief jodium in met name de adjuvante setting is niet eenduidig en van lage kwaliteit. Daarnaast zijn ook de meningen in het werkveld wisselend over het gebruik van recombinant TSH en is er internationaal ook geen consensus.

De werkgroep beveelt aan, recombinant TSH bij de eerste postoperatieve jodiumbehandeling bij patiënten zonder aanwijzingen voor lymfkliermetastasen of metastasen op afstand de voorkeur te geven boven onttrekken van schildklierhormoon.

Literatuur

- Coerts HI, de Keizer B, Marlowe RJ, Verburg FA. Recombinant or endogenous thyroid-stimulating hormone for radioactive iodine therapy in thyroid cancer: state of knowledge and current controversies. *Eur J Endocrinol*. 2023 Feb 14;188(2):lvad006. doi: 10.1093/ejendo/lvad006. PMID: 36655579.
- Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jan;7(1):44-51. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30306-1. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30501974; PMCID: PMC6299255.
- Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400. PMID: 31549998.
- Hay ID, Kaggal S, Iniguez-Ariza NM, Reinalda MS, Wiseman GA, Thompson GB. Inability of Radioiodine Remnant Ablation to Improve Postoperative Outcome in Adult Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma. *Mayo Clin Proc*. 2021 Jul;96(7):1727-1745. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.02.009. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33743997.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
- Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, Zerdoud S, Catargi BN, Cao CD, Kelly A, Barge ML, Dygay I, Vera P, Rusu D, Schneegans O, Benisvy D, Klein M, Roux J, Eberle MC, Bastie D, Nascimento C, Giraudet AL, Moullec NL, Bardet S, Drui D, Roudaut N, Godbert Y, Morel O, Anne D, Schwartz C, Velayoudoum F, Schlumberger MJ, Leenhardt L, Borget I. Estimabl2: Is There a Need for Radioiodine Ablation in Low Risk Differentiated Thyroid Cancer (DTC) Patients?: Results From the French Randomized Phase III Prospective Trial on 776 Patients (NCT 01837745). *J Endocr Soc*. 2021 May 3;5(Suppl 1):A875. doi: 10.1210/jendso/bvab048.1788. PMCID: PMC8090335.
- Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Nov;8(11):1277-86; quiz 1287. doi: 10.6004/jnccn.2010.0094. PMID: 21081784.
- Sawka AM, Lea J, Alshehri B, Straus S, Tsang RW, Brierley JD, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, Ezzat S, Goldstein DP. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Apr;68(4):610-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03081.x. Epub 2007 Oct 31. PMID: 17973944.

- Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, Rusu D, Godbert Y, Buffet C, Schwartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Toubert ME, Kelly A, Benhamou E, Borget I. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Aug;6(8):618-626. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30113-X. Epub 2018 May 26. PMID: 29807824.
- Tang T, Zhi J, Zhang W, Hu L, Ruan X, Chen X, Wang Z, Zheng X, Gao M. Surgery and Radioactive Iodine Therapeutic Strategy for Patients Greater Than 60 Years of Age with Differentiated Thyroid Cancer. *J Healthc Eng.* 2022 Feb 8;2022:4348396. doi: 10.1155/2022/4348396. PMID: 35178227; PMCID: PMC8846970.
- Thomusch O, Sekulla C, Dralle H. Rolle der totalen Thyreoidektomie im primären Therapiekonzept der benignen Knotenstruma. Ergebnisse einer prospektiven Qualitätssicherungsstudie in 45 Kliniken unterschiedlicher Versorgungsstufen [Is primary total thyroidectomy justified in benign multinodular goiter? Results of a prospective quality assurance study of 45 hospitals offering different levels of care]. *Chirurg.* 2003 May;74(5):437-43. German. doi: 10.1007/s00104-002-0605-3. PMID: 12748792.
- Tuncel M, Vrachimis A, Campenni A, de Keizer B, Verburg FA, Kreissl MC, Ovcaricek PP, Geliashvili T, Giovanella L. To give or not to give? A critical appraisal of a clinical trial on radioiodine treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Aug;49(10):3316-3319. doi: 10.1007/s00259-022-05841-6. PMID: 35581502.
- Verburg FA, Flux G, Giovanella L, van Nostrand D, Muylle K, Luster M. Differentiated thyroid cancer patients potentially benefitting from postoperative I-131 therapy: a review of the literature of the past decade. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Jan;47(1):78-83. doi: 10.1007/s00259-019-04479-1. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31616967; PMCID: PMC6885024.
- Xu L, Zou Q, Jiao J, Zhang Y. Postoperative radioiodine therapy impact on survival in poorly differentiated thyroid carcinoma: a population-based study. *Nucl Med Commun.* 2022 Feb 1;43(2):145-151. doi: 10.1097/MNM.0000000000001499. PMID: 34711774; PMCID: PMC8754091.
- Yao Y, Cheng S, Xu X, Chen X, Chen W, Qian Y, Zhang Y. Prognostic factors and the effect of radioiodine on patients with locally advanced differentiated thyroid cancer. *Ann Transl Med.* 2020 Aug;8(15):928. doi: 10.21037/atm-18-1301. PMID: 32953728; PMCID: PMC7475440.

Bijlagen bij hoofdstuk

Evidence tables

Evidence tabel voor systematische review

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Verburg et al, 2020	<p>SR of 11 retrospective cohort studies</p> <p><i>Literature search up to December 2017</i></p> <p>A: Kwon, 2017 B: Yang, 2017 C: Zhang, 2017 D: Al-Qahtani, 2015 E: Carhill, 2015 F: Kiernan, 2015 G: Ruel, 2015 H: Nixon, 2013 I: Kim, 2013 J: Schwartz, 2012 K: Lin, 2009</p> <p>B/C: abstract only (further data not available)</p> <p><u>Source of funding:</u> Not described per individual study. The work described in this</p>	<p><u>Inclusion criteria</u> 'included "differentiated thyroid cancer" and "radioiodine therapy" amended by specific terms for recurrence/disease-free survival or overall and/or cancer-specific survival. Included in the search were systematic reviews, randomized clinical trials, or cohort studies consisting of both patients who underwent postoperative RIT and patients treated by surgery alone.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - other disease/ No control group or not analyzed / no report of pre-defined end points; median follow-up <5y (60mo) - Other publication or study type (narrative review, editorial; case report, case series) - methodologically insufficient (i.e. no adjusted analyses) - study population too small (n<300; or one of the RAIT groups n<100)</p> <p><u>N patients, %RAI</u> A: I: 1642 (85%), C: 290 (15%)</p>	<p>I-131 as postoperative, adjuvant therapy</p> <p>A: adjuvant RAI B: adjuvant radiation tx: RAI, EBRT, or no RT - PTC: RAI+/- n=7500 vs 2692 - FTC: RAI+/- n=538 vs 286 C: adjuvant RAI - 68.8% of PTC patients - 61.6% of FTC patients D: adjuvant RAI E: adjuvant RAI F: adjuvant RAI G: adjuvant RAI H: adjuvant RAI I: adjuvant RAI J: adjuvant RAI K: adjuvant RAI</p>	<p>No I-131 (operation only)</p>	<p>Endpoint of follow-up: A: median follow-up 8.3y B: median follow-up (unclear - data for 5y and 10y) C: median follow-up 10.3y D: median follow-up 8y E: median follow-up 6y F: median follow-up 81-86mo G: mean follow-up 6.8y / median 6.6y H: median follow-up 63mo I: mean follow-up unclear; 5y and 10y survival rates reported) J: median follow-up 10.3y K: mean follow-up unclear; 5y and 10y survival rates reported)</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? n.a. retrospective</p>	<p>Overall and cancer-specific survival; recurrence-free survival (follow-up at least 5y); overall standardized mean difference (meta-analysis); p-value, (95%CI)</p> <p><u>Overall survival</u> B: PTC cohort - 5y mortality: 22.7% w/o RAI vs 11.0% with adjuvant RAI - 10y mortality: 25.5% w/o RAI vs 14.0% with adjuvant RAI FTC cohort - 5y mortality: 45.5% w/o RAI vs 29.2% with adjuvant RAI - 10y mortality: 51% w/o RAI vs 36.8% with adjuvant RAI C: 5y-OS rates: 95.0% vs 96.8% (- vs +) // 10y-OS rates: 89.8% vs 92.2% E: 6-year OS - stage I: +RAI vs -RAI risk ratio RR=0.79 (95%CI 0.35-1.89) - stage II: +RAI vs -RAI RR=0.67 (95%CI 0.36-1.28) - stage III: +RAI vs -RAI</p>	<p>Limited details available on baseline characteristics for individual studies. For the study of Yang (2017), reported total participants does not match the individual numbers of the PTC cohort plus number of the FTC cohort. No further details available. Study by Carhill (2015) shows clear undesirable effect of RAI on OS in patients with stage I cancer.</p>

	<p>paper was financially supported by the European Association of Nuclear Medicine. The analysis performed for this paper was performed by the firm "Ärztliches Zentrum für Qualitätsmanagement", Berlin, Germany, in a commercial commission by the European Association of Nuclear Medicine.</p>	<p>B: 11832, 65-93% intervention (unclear) C: I: 5849 (68%), C: 3702 (34%) D: I: 183 (56%), C: 143 (44%) E: I: 3697 (74%), C: 1244 (26%) F: I: 7709 (24%), C: 24410 (76%) G: I: 15528 (71%), C: 6342 (29%) H: I: 689 (61%), C: 440 (39%) I: I: 577 (82%), C: 127 (18%) J: I: 911 (70%), C: 387 (30%) K: I: 1720 (22%), C: 6098 (78%)</p> <p><u>Mean age in years</u> Total study population A: 50 B: 61.6 C: not reported D: 42.6 E: not reported F: 48 G: 43.5 H: 46 I: 47 J: 46.6 K: 48.6</p> <p><u>Patient cohort</u> A: 100% microcarcinoma B: 100% stage IV C: 100% intermed risk D: 100% microcarcinoma E: 43% stage I, 27% II, 24% III (5% IV) F: 78% stage I (14% II, 7% III, 1% IV) G: 100% intermed. risk H: 41% low risk, 45% intermed. (14% high) I: 100% microcarcinoma J: 100% low risk K: 100% microcarcinoma</p>				<p>RR=0.66 (95%CI 0.46-0.98) - stage IV: +RAI vs -RAI RR=0.70 (95%CI 0.46-1.10) F: - unadjusted analysis: OS slightly greater in +RAI group at 5y (97% vs. 95%) and 10y (91% vs. 89%) G: Most patients alive as of 2006, median survival time could not be estimated. Multivariate analysis (adjustment for demogr. and clin. factors): RAI associated with a 29% reduced risk of death (HR=0.71; 95%CI 0.62-0.82) - patient factors associated with compromised OS: older age, male gender, black race - pathol. and clin. factors: larger tumor size, presence of lymph node metastases, positive surgical margins, lack of RAI therapy J: Multivariate analysis: 10y-OS: +RAI 94.6% vs 95.8% -RAI K: Univariate analysis: significant benefit of RAI (204.3 vs 197.5mo) Multivariate analysis: negative effect of age at dx and male sex, positive effect of RAI tx (no hazard ratios shown)</p> <p><u>Cancer-specific survival</u> C: 5y-CSS rates: 98.8% vs 99.2% (- vs +) D: 5y-DFS: +RAI 95.7% vs 92.2% -RAI (unadjusted)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

		Unclear to what extent baseline characteristics between study groups within studies, due to lack of data. Large differences in study population between studies.				<p>10y-DFS: +RAI 90.9% vs 84% -RAI (unadjusted) E: 6-year CSS - stage I: +RAI vs -RAI risk ratio RR=1.79 (95%CI 1.28-2.56) - stage II: +RAI vs -RAI RR=0.70 (95%CI 0.49-1.01) - stage III: +RAI vs -RAI RR=0.84 (95%CI 0.57-1.28) H: univariate analysis: no predictive effect of RAI on DSS (5y rates +RAI 99% vs 100% -RAI) (multivariate analysis for DSS only possible for age, pT stage; not significant for +/- RAI (no HR reported)) J: Multivariate analysis: 10y-DFS: +RAI 88.7% vs 93.1% -RAI K: univariate analysis: 214.6 vs 212.2 months multivariate analysis: negative effect of age at dx</p> <p><u>Recurrence rate</u> % of patients A. Tumor recurrence after 8.5 years: 50/1648 (3%), C: 3/284 (1.1%) I: Tumor recurrence after 6 years, I: 6/578 (1%), c: 0/126 (0%)</p>
--	--	--	--	--	--	--

Evidence table voor observationele studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Hay, 2021	<p>Retrospective cohort study</p> <p>Country: United States</p> <p>Funding and conflicts of interest: Non-commercial funding, no further potential conflicts of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Low-risk adult papillary thyroid cancer (LRAPTC) patients with a MACIS score < 6 who had potentially curative BLR performed for localized disease during the years 1955 to 2014.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> Cohort 1955-1974 (referred further as P1) I: 17 C: 540</p> <p>Cohort 1975-1994 (referred further as P2) I: 377 C: 388</p> <p><u>Mean age (SD):</u> Total I: 42.3 (12.73) C: 45.1 (12.67)</p> <p><u>Sex:</u> Total I: 36% male C: 27% male</p> <p><u>Tumor size (mean in cm (SD)):</u> Total I: 2.1 (1.27)</p>	<p>Radioiodine remnant ablation within 6 months after surgery. Median dose of I¹³¹ 30 mCi.</p> <p>Type of surgery was bilateral lobal resection (BLR), which encompasses bilateral subtotal thyroidectomy, bilateral near-total thyroidectomy, or total thyroidectomy.</p>	<p>No postoperative radioiodine therapy, only surgery (BLR)</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 13.8 years (median), maximum 61.2 years.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> After 20 years P1: I: 3 (18%) C: 106 (20%)</p> <p>P2: Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported (retrospective design)</p>	<p><u>Cancer-specific survival</u> Defined in cancer-specific mortality, 20 years after surgery, % of patients</p> <p>P1: I: 0% C: 1%</p> <p>P2: I: 0.3% C: 0.9%</p> <p><u>Tumor recurrence</u> 20 years after surgery, % of patients</p> <p>P1: I: 5.9% C: 6.8%</p> <p>P2: I: 12.8% C: 7.5%</p>	<p>Total study group was divided and analysed according to three time periods, in which the use of RRA was proportionally different highest in P2). Third period is not included in this table, due to very high loss-to-follow-up (95%). According to authors, baseline characteristics between the intervention and control group differ significantly for every measured parameter (not all included in this table). In all period groups, patients in the intervention group were on average younger, except when they were male. Details on follow-up are inconsistent among period groups.</p>

		C: 1.5 (1.01) Study groups differ somewhat, mostly with respect to tumor size and age.					
Tang, 2022	Retrospective cohort study Country: China Funding and conflicts of interest: Non-commercial funding, no further potential conflicts of interest.	<u>Inclusion criteria:</u> SEER database: Elderly patients > 60 years of age with differentiated thyroid cancer (DTC) China Database (further referred to as CD): DTC patients who received thyroidectomy. <u>Exclusion criteria:</u> SEER: Patients who died prior to recommendation for surgery or of whom it was not sure whether they actually underwent surgery. Also, patients with incomplete follow-up sessions or who were not recommended to undergo surgery were excluded. CD: Not reported <u>N total at baseline:</u> SEER I: 3220 C: 555 CD I: 103 C: 59 <u>Age (SD):</u> SEER I: 68 (6) C: 69 (7) CD I: 69 (7) C: 71 (8) <u>Sex:</u>	Postoperative radioiodine (¹³¹ I) therapy	No postoperative radioiodine therapy	<u>Length of follow-up:</u> SEER: Not reported CD: 20 years <u>Loss-to-follow-up:</u> None (excluded) <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported (retrospective design)	<u>Cancer-specific survival</u> SEER 80 months, HR (95%CI) T4/N1b/M1 Male: 0.27 (0.09 to 0.84) Female: 0.47 (0.25 to 0.95) Stages T1-3N0 and T1-3N1a: no significant differences, no detailed information available. CD 80 months, HR (95%CI) T4/N1b/M1 Male: 0.363 (0.872 to 1.154) Female: 0.418 (0.068 to 2.54) Stages T1-3N0 and T1-3N1a: no significant differences, no detailed information available	Study shows two separate analyses of results from two different databases. Detailed information on cause-specific survival is not available.

		<p>SEER I: 37% male C: 34% male CD I: 39% male C: 39% male</p> <p><u>Tumor size (mean in cm (SD)):</u> Not reported</p> <p>Study groups in both cohorts are largely comparable.</p>					
Xu, 2022	<p>Retrospective cohort study</p> <p>Country: China</p> <p>Funding and conflicts of interest: Non-commercial funding, no further potential conflicts of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with poorly differentiated thyroid carcinoma, selected from SEER database, according to Turin and MSKCC criteria, who did or did not undergo radioiodine treatment.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients of unknown race or with unknown cancer stage and tumor size. Patients who underwent beam radiation and/or who have radioactive implants. Patients with unknown site and/or method of treatment.</p> <p><u>N total at baseline:</u> I: 582 C: 300</p> <p><u>Median age (SD)</u> I: 55 (11-97) C: 60 (12-94)</p> <p><u>Sex</u> I: 39% male</p>	Postoperative radioiodine (¹³¹ I) therapy	No postoperative radioiodine therapy	<p><u>Length of follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported (retrospective design)</p>	<p><u>Overall survival:</u> 150 months HR (95%CI) 0.65 (0.50 to 0.84)</p> <p><u>Cancer-specific survival:</u> 150 months HR (95%CI) 0.73 (0.50 to 0.84)</p>	Study population also consists of children. The number of years for which the overall survival is presented, is not clear for the reported hazard ratios.

		<p>C: 34% male</p> <p><u>Tumor size:</u> I: 4% <1cm, 53% 1-4 cm, 43% >4cm C: 13% <1 cm, 44% 1-4 cm, 43% >4cm</p> <p>Groups largely comparable at baseline, although proportion of patients >70 years is smaller in intervention group and small tumors are more common in control group.</p>					
Yao, 2020	<p>Retrospective cohort study</p> <p>Country: China</p> <p>Funding and conflicts of interest: Non-commercial funding, no further potential conflicts of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with a new diagnosis of locally advanced differentiated thyroid cancer.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients referred with recurrent disease.</p> <p><u>N total at baseline:</u> I: 78 C: 181</p> <p><u>Age:</u> Total: 63% <55 years, 37% >55 years</p> <p><u>Sex</u> Total: 34% male</p> <p><u>Tumor size:</u> Total: 8% <1 cm, 66% 1-4 cm, 26% >4 cm</p> <p>Unclear to what extent study groups are comparable.</p>	Postoperative radioiodine therapy.	No postoperative radioiodine therapy	<p><u>Length of follow-up:</u> Mean 103 months (range 6-172 months)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported (retrospective design)</p>	<p><u>Overall survival</u> After 10 years, % of patients</p> <p>Subgroup analysis of patients with stage IV (n = 194) I: 78.6% C: 82.7%</p>	Only subgroup analysis of patients with stage T4 cancer available. Detailed information on overall survival is not available.

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Verburg et al, 2020	Yes, PICO question and inclusion criteria are appropriate and predefined (in supplement)	Yes, the search strategy is provided as well.	Yes, a description of the included studies is given. The excluded studies are mentioned in a flowchart.	No, details are provided in the data supplement, although no detailed information per study arm is available. No details on proportion of males/females.	Yes, the data are not pooled due to heterogeneity. However, the adjusted estimates are mentioned in the data supplement.	Yes, this assessed was performed using SIGN classification. Included studies were reported to be of low quality.	Unclear. Outcomes are not pooled, which is reasonable. Still lack of details in supplement.	N.A.	Yes reported in detail.

Risk of bias tabel voor systematische review

Risk of bias tabel voor observationele studies

Author, year	Selection of participants	Exposure	Outcome of interest	Confounding-assessment	Confounding-analysis	Assessment of outcome	Follow up	Co-interventions	Overall Risk of bias
	Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?	Can we be confident in the assessment of exposure?	Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?	Can we be confident in the assessment of confounding factors?	Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these confounding variables?	Can we be confident in the assessment of outcome?	Was the follow up of cohorts adequate? In particular, was outcome data complete or imputed?	Were co-interventions similar between groups?	
	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Low, Some concerns, High
Hay, 2021	<i>Probably yes</i> Reason: Participants were selected from same registry with clear selection criteria, although	<i>Definitely yes</i> Reason: All data retrieved from medical record.	<i>Definitely yes</i> Reason: Not possible for outcome of interest to be present at start of the study.	<i>Definitely yes</i> Reason: All data retrieved from medical record.	<i>Definitely no</i> Reason: Significant differences between intervention and control group for almost all baseline parameters, which	<i>Probably no</i> Reason: Outcome retrieved from medical record. Unclear to what extent patients lost to follow up	<i>Probably no</i> Reason: Loss-to-follow-up similar for both study groups in the first study period, unclear for	<i>No information</i>	High (all outcomes)

	selection bias is still possible.				were not considered for adjustment.	were included in analysis.	second study period.		
Tang, 2021	<i>Probably yes</i> Reason: Participants were selected from two different databases, analyzed separately. Selection bias is still possible.	<i>Definitely yes</i> Reason: All data retrieved from medical record.	<i>Definitely yes</i> Reason: Not possible for outcome of interest to be present at start of the study.	<i>Probably yes</i> Reason: Limited data on possible confounders with no information on tumor size or type of surgery.	<i>Definitely no</i> Reason: Stratified analyses performed for subgroups of cancer patients (based on TNM and sex). Further parameters were not considered.	<i>Definitely yes</i> Reason: Outcome retrieved from medical record. No loss-to-follow-up.	<i>Definitely yes</i> Reason: No loss-to-follow-up reported, as these were excluded.	<i>No information</i>	Some concerns (all outcomes)
Xu, 2022	<i>Probably yes</i> Reason: Participants were selected from same registry with clear selection criteria, although selection bias is still possible.	<i>Definitely yes</i> Reason: All data retrieved from medical record.	<i>Definitely yes</i> Reason: Not possible for outcome of interest to be present at start of the study.	<i>Definitely yes</i> Reason: All data retrieved from medical record.	<i>Definitely yes</i> Reason: Stratified univariate analyses for all reported parameters.	<i>Definitely yes</i> Reason: Outcome retrieved from medical record. No loss-to-follow-up.	<i>Definitely yes</i> Reason: No loss-to-follow-up reported, as these were excluded.	<i>Probably yes</i> Reason: Patients with other types of radiation treatment (beam, implants) were excluded. No further information.	Low (all outcomes)
Yao, 2020	<i>Probably yes</i> Reason: Participants were selected from same registry with clear selection criteria, although selection bias is still possible.	<i>Definitely yes</i> Reason: All data retrieved from medical record.	<i>Definitely yes</i> Reason: Not possible for outcome of interest to be present at start of the study.	<i>Probably no</i> Reason: No detailed information for intervention and control group, due to sub analysis.	<i>Definitely no</i> Reason: No analysis of adjustments for possible confounding performed (sub analysis).	<i>Definitely yes</i> Reason: Outcome retrieved from medical record. No loss-to-follow-up.	<i>Definitely yes</i> Reason: No loss-to-follow-up reported, as these were excluded.	<i>Probably no</i> Reason: Relatively more patients in the intervention group received external beam radiation compared to controls.	High (all outcomes)

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, Zerdoud S, Al Ghuzlan A, Catargi B, Do Cao C, Kelly A, Barge ML, Lacroix L, Dygai I, Vera P, Rusu D, Schneegans O, Benisvy D, Klein M, Roux J, Eberle MC, Bastie D, Nascimento C, Giraudet AL, Le Moullec N, Bardet S, Drui D, Roudaut N, Godbert Y, Morel O, Drutel A, Lamartina L, Schwartz C, Velayoudom FL, Schlumberger MJ, Leenhardt L, Borget I. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2022 Mar 10;386(10):923-932. doi: 10.1056/NEJMoa2111953. PMID: 35263518.	No outcomes from PICO measured.
De Leo S, Trevisan M, Colombo C, Gazzano G, Palazzo S, Vicentini L, Persani L, Fugazzola L. Post-Surgical Ablative or Adjuvant Radioiodine Therapy Has No Impact on Outcome in 1-4 cm Differentiated Thyroid Cancers without Extrathyroidal Extension. <i>J Clin Med.</i> 2021 Sep 28;10(19):4452. doi: 10.3390/jcm10194452. PMID: 34640469; PMCID: PMC8509406.	No outcomes from PICO measured.
MacKinney EC, Kuchta KM, Winchester DJ, Khokar AM, Holoubek SA, Moo-Young TA, Prinz RA. Overall survival is improved with total thyroidectomy and radiation for male patients and patients older than 55 with T2NOMO Stage 1 classic papillary thyroid cancer. <i>Surgery.</i> 2022 Jan;171(1):197-202. doi: 10.1016/j.surg.2021.08.025. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34666913.	Incorrect intervention including also patients who underwent only external beam radiation.
McDow AD, Shumway CM, Pitt SC, Schneider DF, Sippel RS, Long KL. Utility of Early Postoperative Unstimulated Thyroglobulin in Influencing Decision Making in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2019 Nov;26(12):4002-4007. doi: 10.1245/s10434-019-07581-8. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31267301.	Incorrect intervention (with co-intervention and exclusion criteria based on co-intervention)

Literature search strategy

Database	Zoektermen		Results
Embase	No.	Query	
	#1	'differentiated thyroid cancer'/exp/mj OR ((differentiated NEAR/3 thyroid* NEAR/3 (cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR (* OR metast*))):ti,ab,kw)	24684
	#2	'iodine 131'/exp/mj OR 'i 131':ti,ab,kw OR '131 i':ti,ab,kw OR iodine:ti,ab,kw OR radioiodine:ti,ab,kw OR iodide:ti,ab,kw	139190

#3	'postoperative period'/exp OR 'post operative':ti,ab,kw OR postoperative:ti,ab,kw OR 'post surgical':ti,ab,kw OR 'post ablation':ti,ab,kw	1231515
#4	#1 AND #2 AND #3 AND (2010-2022)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	660
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733409
#6	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1935848
#7	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR	12700407

	<p>participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))</p> <p>#8 #4 AND #5 – SR's 29</p> <p>#9 #4 AND #6 NOT #8 – RCT's 26</p> <p>#10 #4 AND #7 NOT (#8 OR #9) 344</p> <p>#11 #8 OR #9 OR #10 399</p>
Medline (OVID)	<p>1 (differentiated adj5 thyroid* adj4 (cancer* or carcinoma* or microcarcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour* or metasta*)),ti,ab,kf. (60973)</p> <p>2 Iodine Radioisotopes/ or (i-131 or 131-i or iodine or radioiodine or iodide).ti,ab,kf. (137842)</p> <p>3 exp Postoperative Period/ or (post-operative op postoperative or post-surgical or post-ablation).ti,ab,kf. (71970)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (270)</p> <p>5 limit 4 to yr="2010 -Current" (161)</p> <p>6 5 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/)) (155)</p> <p>7 meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)),ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)),ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)),ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)),ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf. (609744)</p> <p>8 exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf. (1536165)</p> <p>9 Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled)</p>

	<p>adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)) (5220598)</p> <p>10 6 and 7 (5) – SRs</p> <p>11 (6 and 8) not 10 (5) - RCTs</p> <p>12 (6 and 9) not (10 or 11) (84)</p> <p>13 10 or 11 or 12 (94)</p>
--	--

Module 5.3 Jodiumbeperkt dieet

Uitgangsvraag

Dient een jodiumbeperkt dieet voorgeschreven te worden voorafgaand aan een jodium behandeling van schildkliercarcinoom?

Inleiding

Een jodiumbeperkt dieet leidt tot een depletie van de jodiumvoorraden in het lichaam en mogelijk ook tot een stijging van de opname van het ¹³¹I, en dus de radiatiedosis, tijdens een behandeling met radioactief jodium. Dit rechtvaardigt het voorbereidingsdieet. Internationale richtlijnen variëren in het adviseren van een jodiumbeperkt dieet, in de duur en de striktheid hiervan. Dit is een gevolg van het ontbreken van een gerandomiseerde prospectieve studie met als eindpunt ablatie succes. Een jodiumbeperkt dieet is niet kostbaar, kent weinig bijwerkingen maar kan stressvol zijn en kan gepaard gaan met een insufficiënt dieet (Dekker, 2022; Herbert, 2022).

Search and select

Tijdens de richtlijnherziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Derhalve is onderstaande literatuur samenvatting en bijbehorende conclusie niet aangepast. Deze literatuur is destijds niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

In de literatuur is een aantal studies met betrekking tot dit onderwerp verschenen. In enkele studies werd aangetoond dat de opname van ¹³¹I in schildkliercarcinoomweefsel verhoogd werd door een jodiumbeperkt dieet. (1) (2) Ook werd de jodide-excretie met de urine verminderd door het dieet (2) (3) en de radiatiedosis in de tumor verhoogd. (3) Slechts in twee retrospectieve studies is de invloed van een jodiumbeperkt voorbereidingsdieet op de effectiviteit van de ¹³¹I -behandeling bestudeerd. (4) (5) In beide studies werd vergeleken met een historische controlegroep. Morris et al. vonden geen verschil in effectiviteit van de therapiedosis. 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-therapie uptake in het schildklierbed, Tg en TSH. Pluijmen et al. vonden een significant hogere effectiviteit van de jodium behandeling 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 T 1-3N0 zonder antithyreoglobuline-antistoffen 71% versus 45%).

Conclusies

no GRADE	<p><i>Deze conclusie is protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden:</i></p> <p>Een jodiumbeperkt voorbereidingsdieet kan de opname van radioactief jodium verhogen, de jodide-excretie in de urine verminderen en de radiatiedosis in een schildklierrest of schildkliercarcinoom verhogen. De effectiviteit van de ¹³¹I -ablatie kan hierdoor verhoogd worden.</p> <p><i>Sources: Pluijmen (5)</i></p>
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven. De huidige aanbeveling is gewijzigd t.o.v. de module in de richtlijn uit 2015, vanwege nieuwe ontwikkelingen binnen de klinische praktijk.

Sinds het verschijnen van de richtlijn uit 2015, zijn er meerdere studies, waaronder een systematische review verschenen betreffende het jodiumbeperkt dieet (Herbert, 2022).

Een jodiumbeperkt dieet zorgt voor een depletie van de jodiumvoorraden in het lichaam. De variabele die gebruikt wordt om een maat aan deze depletie te geven, is de jodium excretie in de urine. Een grote jodiumvoorraad bemoeilijkt de opname van het ¹³¹I en een depletie van jodiumvoorraad stimuleert, waarschijnlijk, net als een verhoogd (endogeen of exogeen) TSH, de expressie van het natrium-iodine symporter (NIS) gen (Schröder-van der Elst, 2021). Beide mechanismen worden als rationale gebruikt bij het voorschrijven van het jodiumbeperkt dieet voor een behandeling met radioactief jodium, zowel bij de eerste (ablatie van de schildklierrest) als bij aanvullende behandelingen.

Bewijs, dat een jodiumbeperkt dieet het succes van de behandeling met radioactief jodium verhoogt, ontbreekt echter. Er zijn geen gerandomiseerde prospectieve trials, die het jodiumbeperkt dieet vergelijken met een normaal dieet, met als uitkomst ablatie succes van

de schildklierrest of van het schildkliercarcinoom. Er ontbreekt dan ook consensus in de verschillende internationale richtlijnen over het wel of niet voorschrijven van het jodiumbeperkt dieet (Haugen, 2016; Luster, 2008; Pacini, 2006, 2022; Perros, 2014). Er zijn eveneens verschillen in de adviezen ten aanzien van de striktheid (hoeveelheid jodium die toegestaan is) en de duur van het jodiumbeperkt dieet. Dit is ook beschreven in de review van Herbert (Herbert, 2022). Deze systematische review concludeert (op basis van 56 artikelen) dat hoewel een jodiumbeperkt dieet van 1 à 2 weken de jodium status vermindert, het onduidelijk blijft of de jodium status het succes van de behandeling beïnvloedt. Alle beschreven studies zijn van lage kwaliteit.

Kortom, vergelijken en conclusies trekken uit de studies die eerder zijn verschenen, is lastig omdat; 1) het eindpunt ablatie succes vaak ontbreekt, 2) de invulling van het jodiumbeperkt dieet wisselt of de omschrijving hiervan ontbreekt 3) een controle op compliance middels de urine jodiumexcretie ontbreekt 4) er variatie is in de gebruikte controlegroep en 5) de controlegroep historisch is.

Het ontbreken van robuust bewijs met de al genoemde rationale en verschillende meningen van verschillende experts, leidt niet alleen tot het ontbreken van consensus tussen verschillende richtlijnen maar ook in de opvolging daarvan in ziekenhuizen wat betreft het wel of niet voorschrijven, de striktheid en de duur van het jodiumbeperkt dieet. Voor (Nederlandse) patiënten is het belangrijk dat er een eenduidig advies wordt gegeven.

In de systematische review van Herbert (Herbert, 2022) is getracht een meta-analyse te verrichten. Vanwege de al genoemde beperkingen, kunnen ook zij geen valide conclusies trekken behoudens dat een jodiumbeperkt dieet de jodiumexcretie in de urine, en dus de jodiumvoorraad van het lichaam, verlaagt. Ze concluderen heel voorzichtig dat het ablatie succes hoger is in de groep patiënten met een urine jodiumexcretie <50 mcg/L vergeleken met de groep patiënten die een urine jodiumexcretie \geq 250 mcg/L hadden.

De Nederlandse bevolking heeft normaal gesproken een optimale jodium inname (jodium inname mediaan tussen de 150-200 mcg/dag (variërend tussen vrouwen en mannen) (Dinnissen, 2022)). Tijdens het jodiumbeperkt dieet wordt in de meeste ziekenhuizen een jodium inname < 50 mcg/dag geadviseerd. Deze zeer strikte jodiumbeperking is o.b.v. de eerdergenoemde studie van Pluijmen (2013; 5).

Op basis van literatuur is er enige onderbouwing om het dieet te volgen tot 24 uur na de ¹³¹I gift (Franklyn, 2000).

Bij dit zeer strikte dieet kunnen patiënten die geen schildklierhormoon gebruiken, de jodiumvoorraden in de meeste gevallen (> 70%) binnen vier dagen verlagen, een verlenging van het jodiumbeperkt dieet levert geen verdere daling op (5; Dekker, 2022). Het is aannemelijk dat patiënten die voorbereid worden met rhTSH eenzelfde daling in de eerste 4 dagen laten zien.

Het volgen van een jodiumbeperkt dieet is in het algemeen zonder bijwerkingen, er zijn echter wel enkele case reports die het optreden van een hyponatriëmie beschrijven (Herbert 2022).

Verder laat Dekker (Dekker, 2022), op basis van een studie met 65 patiënten, zien dat de inname van macronutriënten gedurende het jodium beperkt dieet, beperkt kan zijn. Het is aannemelijk dat het risico hiervan hoger kan zijn indien de patiënten geen specifiek advies/begeleiding krijgen door een kundig diëtist. Om deze reden dient bij voorkeur een diëtist geconsulteerd te worden, dan wel het informatiemateriaal verstrekt te worden dat ontwikkeld is door een diëtist.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het volgen van het jodiumbeperkt dieet kan ervaren worden als stressvol en onsmakelijk. Het is niet onderzocht of het consulteren van een diëtist dit zou kunnen verminderen. De mogelijke nadelige effecten voor de patiënt worden ook beschreven in de review van Herbert (Herbert, 2022).

Ervaringsdeskundigen geven aan dat het een uitdaging kan zijn om een jodiumbeperkt dieet te volgen, wanneer niet alle gezinsleden dit volgen. Het tijdig betrekken van een diëtist kan van meerwaarde zijn om de benoemde nadelige effecten mogelijk te beperken.

Kosten (middelenbeslag)

Niet van toepassing.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Een jodiumbeperkt dieet kan in alle centra waar patiënten met schildklierkanker middels ¹³¹I worden behandeld, worden voorgeschreven. Voorwaarden zijn;

- een leesbare, begrijpelijke patiëntenfolder,
- een diëtist die geconsulteerd kan worden (bij vragen en het verstrekken van informatie over het dieet),

Het is wenselijk om in Nederland eenduidige informatie te verstrekken.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling:

Een jodiumbeperkt dieet, verlaagt de jodiumvoorraad in het lichaam en kan tot een hogere opname van ¹³¹I leiden. Er zijn geen gerandomiseerde prospectieve studies met als eindpunt ablatie succes. Internationaal is er geen consensus hoe strikt het jodium in het dieet beperkt zou moeten worden. Een jodiuminname < 50 mcg/dag leidt mogelijk tot een hoger (ablatie)succes van de behandeling met radioactief jodium vergeleken met een jodiuminname > 250 mcg/dag. Er is wel voldoende bewijs dat een jodiumbeperkt dieet de jodiumvoorraad verlaagt en dat hiervoor 4 dagen noodzakelijk zijn. De werkgroep adviseert om samen met de patiënt te beslissen om een diëtist te consulteren, m.n. voor het verstrekken van informatie en het beantwoorden van vragen.

Streef naar een beperking van de jodiuminname (< 50 mcgr/dag) voorafgaande aan een behandeling met radioactief jodium voor de duur van vier dagen. Er wordt gestreefd om dit in ieder geval aan te houden tot 24 uur na de ¹³¹I gift. Het betrekken van een diëtist kan van meerwaarde zijn.

Literatuur - 2015

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. 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;11(8):749-55.
5. 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;58(4):428-35.

Literatuur update - 2023

- Dekker BL, Links MH, Muller Kobold AC, Swart-Busscher LG, Kars M, Bons JAP, Brouwers AH, Links TP, van der Horst-Schrivers ANA. Low-Iodine Diet of 4 Days Is Sufficient Preparation for ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 18;107(2):e604-e611
- Dinnissen, C. S., de Jong, M. H., Verkaik-Kloosterman, J., & Hendriksen, M. (2022). Jodiuminname van volwassenen in Noord Nederland in 2020-2021 en trend sinds 2006-2007. Resultaten van voedingsstatusonderzoek in het Lifelines cohort
- Franklyn J, Shephard M. Evaluation of Thyroid Function in Health and Disease. [Updated 2000 Sep 21]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739132/>
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
- Herbert G, England C, Perry R, Whitmarsh A, Moore T, Searle A, Chotaliya S, Ness A, Beasley M, Atkinson C. Impact of low iodine diets on ablation success in differentiated thyroid cancer: A mixed-methods systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Dec;97(6):702-729. doi: 10.1111/cen.14751. Epub 2022 May 24. PMID: 35484696; PMCID: PMC9790217.
- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E; European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Oct;35(10):1941-59. doi: 10.1007/s00259-008-0883-1. PMID: 18670773.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jun;154(6):787-803. doi: 10.1530/eje.1.02158. Erratum in: *Eur J Endocrinol.* 2006 Aug;155(2):385. PMID: 16728537.
- Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, Schlumberger M, Smit JW. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J.* 2022 Jan 1;11(1):e210046. doi: 10.1530/ETJ-21-0046. PMID: 34981741; PMCID: PMC9142814.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold K, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Jul;81 Suppl 1:1-122. doi: 10.1111/cen.12515. PMID: 24989897.

Schröder-van der Elst JP, van der Heide D, Kastelijn J, Rousset B, Obregón MJ. The expression of the sodium/iodide symporter is up-regulated in the thyroid of fetuses of iodine-deficient rats. *Endocrinology*. 2001 Sep;142(9):3736-41

Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, Goldstein DP. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid*. 2010 Oct;20(10):1129-3

Module 5.4 Specifieke patiëntgroepen

Dit onderdeel is niet beoordeeld (en geüpdatet) door de expertisegroep. De huidige tekst op de richtlijnen zal overgenomen worden;

https://richtlijnen database.nl/richtlijn/schildklier carcinoom/behandeling/specifieke_patiënt_engroepen.html. Er wordt een nieuwe link toegevoegd die verwijst naar de herziene

Leidraad behandeling schildklier carcinoom op kinderleeftijd;

<https://iknl.nl/nieuws/2020/nieuwe-nederlandse-leidraad-voor-behandeling-van-s>.

Module 5.5 Aanvullende behandelmodaliteiten

Uitgangsvraag

Wat is de rol van TSH-suppressietherapie in de behandeling van patiënten met schildklier carcinoom?

Inleiding

In de voormalige landelijke richtlijn Schildklier carcinoom (2015) werd de mate van TSH-suppressie afgestemd op basis van de toenmalige risicoclassificatie. Aangezien in de huidige richtlijn (2023) nieuwe behandelstrategieën en een nieuwe risicoclassificatie zijn geïmplementeerd moeten voor deze groepen nieuwe behandeladviezen worden geformuleerd t.a.v. de schildklierhormoon substitutie. Daarbij geldt nog steeds dat de mogelijke voor- en nadelen van TSH-suppressie bij elke patiënt af moeten worden gewogen.

Search and select

Tijdens de richtlijnherziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Derhalve is onderstaande literatuur samenvatting en bijbehorende conclusie niet aangepast. Deze literatuur is destijds niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

Onderbouwing

Suppressietherapie na behandeling met radioactief jodium

Algemeen wordt aangenomen dat het handhaven van zo laag mogelijke serum TSH-concentraties een belangrijk onderdeel is van de behandeling van patiënten met manifest 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 (1) en TSH in een concentratie tot 10 mU/L heeft ook een proliferatief effect op schildklier carcinoomcellen. (2) Bij patiënten

met schildkliercarcinoom leidt thyroxine-onttrekking of stimulatie met recombinant TSH (3) (4) tot toegenomen tumoractiviteit, blijkt uit een stijging in serum thyroglobuline spiegels en een sterker signaal bij PET-scanning. (5)

De vraag is of het supprimeren van serum TSH-concentraties inderdaad een significant effect heeft op de prognose van schildkliercarcinoom. Het probleem bij het onderzoeken van deze vraag is dat er nauwelijks 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 was. 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 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 werden patiënten met overwegend stadium I-III schildkliercarcinoom gedurende gemiddeld acht jaar gevolgd. (6) Het bleek dat de ziektevrije overleving alleen significant verschilde tussen patiënten die altijd een TSH-spiegel hadden <0.05 $\mu\text{U/L}$ of <0.1 $\mu\text{U/L}$ en patiënten die altijd een TSH-spiegel hadden >1 $\mu\text{U/L}$. In multivariate analyse was, naast stadium en leeftijd, een TSH-gehalte dat in minder dan 10% van de metingen <0.05 $\mu\text{U/L}$ was een significant beperkende factor voor ziektevrije overleving. Tot deze laatste groep behoren dus ook mensen met verhoogde TSH-waarden.

In deze studie dus alleen een verschil aangetoond tussen zeer laag TSH en $\text{TSH} > 1 \mu\text{U/L}$. Er wordt niet vergeleken met TSH in het laag-normale bereik. Blijkbaar wordt er alleen een significant verschil in overleving gevonden tussen extreme TSH-niveaus.

In de studie van Cooper worden 1607 patiënten onderzocht. (7) Alle TSH-metingen werden gekarakteriseerd als onmeetbaar, subnormaal of 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 ziekteprogressie is, noch in laag risicogroepen (stadium I en II), noch in hoog- risicogroepen (III en IV) Het probleem van deze studie is de beperkte follow-up duur (mediaan 3,6 jaar) en het beperkt aantal TSH-metingen per patiënt. (1) (2) (3) (4) (5)

In een derde studie, Wang et al, werd onderzocht hoe verschillende niveaus van TSH-suppressie serum Tg-waarden beïnvloeden. (8) 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. (9) Dat bleek niet het geval te zijn.

In een retrospectieve studie met 157 patiënten met gemetastaseerd gedifferentieerd schildkliercarcinoom (Diessl, 2012 (10)) werd gevonden dat de overleving van patiënten met een mediane serum TSH-concentratie <0.1 $\mu\text{U/L}$ beter was dan patiënten met een niet-onderdrukt TSH-niveau. Bij deze studie is onduidelijk waarom het TSH bij een aantal patiënten niet werd onderdrukt en of dit te maken had met hun toch al slechte prognose.

In de enige gerandomiseerde studie naar de effecten van TSH-suppressie op de prognose van gedifferentieerd schildkliercarcinoom werden ongeselecteerde patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom postoperatief open gerandomiseerd, gestratificeerd voor tumorstadium, tussen TSH-suppressie ($n=218$) en euthyreoidie ($n=215$) [Sugitani 2010

(11)]. Het aantal AMES high risk-patiënten was echter beperkt (24 respectievelijk 26). De primaire uitkomstmaat (5 jaar ziektevrije overleving was zeer hoog (99 vs. 98%) en verschilde niet tussen beide groepen. Geconcludeerd kan worden dat deze studie aantoont dat TSH- gesupprimeerde therapie op korte termijn geen meerwaarde heeft bij patiënten die een effectieve primaire behandeling hebben ondergaan. Het design van deze studie laat geen subgroep analyse van high risk- patiënten toe.

In een retrospectieve studie in 366 patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom [Hovens, 2007 (12)] werd een relatie gevonden tussen de mediane serum TSH-concentratie en gedifferentieerd schildkliercarcinoom- gerelateerde mortaliteit en relapse. Een drempelwaarde van 2 mU/L was daarbij de beste discriminator. De conclusie is dat TSH-waarden bij gecureerde patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom het beste in de laag normale range gehouden kunnen worden.

In een grote retrospectieve studie [Jonklaas, 2006 (13)] bij 1548 patiënten werd in multivariabele analyse bij AJCC klasse III en IV een relatie gevonden tussen ziektespecifieke mortaliteit en TSH-waarden die gemiddeld van subnormaal tot verhoogd waren versus normaal of verhoogd waren versus ondetecteerbaar. Deze studie hanteert een ingewikkelde en weinig transparante TSH-stratificatie, maar de resultaten ondersteunen het beleid van TSH suppressieve therapie bij hoog risico patiënten.

In een meta-analyse van McGriff (2002) werden 17 studies geïncludeerd. Van 4174 patiënten werden 880 met TSH-suppressieve therapie behandeld. In deze meta-analyse werd een verlaagd risico voor ernstige klinische gebeurtenissen gevonden.

Langdurige TSH-suppressie heeft nadelige gevolgen op de lange termijn, met name bij oudere patiënten. Het betreft hier vooral een verhoogd risico op toegenomen linkerventrikel massa, atriumfibrilleren en osteoporose bij postmenopauzale vrouwen [Abonawara 2012, Sugitani 2011 (14) (15)]. Een algoritme waarin het risico van nadelige effecten van TSH-suppressie wordt afgewogen tegen de voordelen hiervan wordt daarom bepleit [Biondi 2010]. In een observationele cohortstudie waarin 524 DTC patiënten werden vergeleken met met 1572 controles gematched op leeftijd en geslacht bleek het risico op cardiovasculaire en totale sterfte verhoogd te zijn bij patiënten met DTC, onafhankelijk van leeftijd, geslacht en cardiovasculaire risicofactoren De gemiddelde leeftijd was 49 jaar, 74% was vrouw. Mediane follow-up van de DTC-patiënten was 8.5 (IQR 4.1-15.9) jaar.

Honderd patiënten overleden tijdens follow-up, 22 als gevolg van een cardiovasculaire oorzaak. Mediane follow-up voor controles was 10.5 (IQR 9.9 - 10.9) jaar, in deze groep waren er 85 sterfgevallen, waarvan 24 door een cardiovasculaire oorzaak. DTC-patiënten hadden een verhoogd risico op cardiovasculaire en totale sterfte; HR 3.35 (95% BI 1.66 - 6.74) en 4.40 (3.15 - 6.14), respectievelijk, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en cardiovasculaire risicofactoren. De TSH-waarde tijdens follow-up binnen de DTC-patiënten was geassocieerd met cardiovasculair mortaliteit; HR 3.08 (1.32 - 7.21) voor iedere 10-voudige verlaging van de TSH-waarde, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, cardiovasculaire risicofactoren en DTC-karakteristieken [Klein Hesselink 2013 (16)].

Conclusies

no GRADE	<p><i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i></p> <p>Behandeling door middel van TSH-suppressietherapie is geassocieerd met osteoporose en een verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit.</p>
-----------------	--

	Sources: (Brancatellaa, 2020) Abonawara 2012, Sugitani 2011 (14) (15)]. Klein Hesselink 2013 (16)].
--	---

no GRADE	<p><i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i></p> <p>Het is aannemelijk dat niet-onderdrukte serum TSH-concentraties bij patiënten met structurele ziekte een ongunstig effect heeft op ziektespecifieke overleving. Een causaal verband is echter niet aangetoond.</p> <p>Sources: Jonklaas 2006 (13)</p>
-----------------	---

no GRADE	<p><i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i></p> <p>Bij patiënten met laag risico of patiënten die gecureerd zijn, is geen meerwaarde van onderdrukte serum TSH- concentraties aangetoond. Wel zijn er aanwijzingen dat patiënten met TSH-concentraties < 2 mU/L mogelijk een gunstiger prognose hebben dan patiënten met TSH-concentraties > 2 mU/L.</p> <p>Sources: Hovens 2007 (12)</p>
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven, zie update.

Vanuit basale studies en klinische studies is bewijs aan te voeren dat TSH een ongunstig effect heeft op biologische parameters van tumoractiviteit. De reden dat TSH-suppressietherapie ter discussie staat is het feit dat langdurige TSH-suppressie aangetoonde of veronderstelde ongunstige effecten heeft op cardiovasculaire parameters en botdichtheid. De mogelijke voor- en nadelen van TSH-suppressie dienen daarom bij elke patiënt afgewogen te worden, waarbij niet alleen prognostische criteria ten aanzien van schildkliercarcinoom meegewogen worden, maar ook individuele risicofactoren en nadelen van langdurige TSH-suppressie.

In de enige gerandomiseerde studie wordt geen meerwaarde van TSH-suppressie aangetoond. Het betreft hier echter een studie met een korte follow-up, een kleine proportie hoog risico patiënten en een laag aantal events (Sugitani 2010). Andere, retrospectieve studies suggereren een associatie tussen niet-onderdrukte TSH-concentraties en een slechtere prognose bij patiënten met manifest schildkliercarcinoom of patiënten in een hoog risicogroep. Behalve in de studie van Hovens (2007) is in deze studies geen rekening gehouden met reclassificatie van het risico na initiële therapie. Bij patiënten die gecureerd zijn, lijkt een TSH-concentratie in de onderste sectie geassocieerd te zijn met een betere prognose (Pujol, 1996).

Bij patiënten die biochemisch niet gecureerd zijn of bij wie curatie niet is vast te stellen (bijvoorbeeld door de aanwezigheid van Tg-antistoffen), maar die geen aantoonbare ziekte hebben, is de prognostische waarde van TSH-suppressie niet onderzocht. Wanneer gebruik wordt gemaakt van de dynamische risicostratificatie, hebben patiënten met een initieel laag of intermediair risico en een excellente respons een recidief risico van <2%. Gezien de zeer lage recidief kans geeft TSH-suppressie in deze groepen maar een zeer beperkt voordeel ten koste van bijwerkingen.

Update

Suppressie-therapie na hemithyreoïdectomie

Er zijn geen gerandomiseerde studies die de meerwaarde van TSH-suppressietherapie hebben onderzocht bij patiënten die alleen een hemithyreoïdectomie (HT) hebben ondergaan voor laag risico schildklierkanker. Een tweetal retrospectieve studies (Xu, 2022) bij 2297 Chinese patiënten en (Park, 2017) bij 446 Koreaanse patiënten konden geen effect op ziektevrije overleving aantonen van een TSH onder het referentie interval. Bij een excellente of inconclusief respons hoeft daarom pas gestart te worden met schildklierhormoon substitutie bij een TSH boven het referentie interval in deze patiëntengroep. Omdat voornamelijk patiënten met laag risico schildkliercarcinoom in aanmerking komen voor HT is er waarschijnlijk geen meerwaarde van een TSH onder het referentie interval. Wanneer wel wordt gestart met hormoonsubstitutie kan gestreefd worden naar een TSH in het normale gebied.

Bij een structureel onvoldoende respons op behandeling is de mate van TSH-suppressie afhankelijk van de eventuele aanvullende behandelingen en de respons daarop.

Suppressie-therapie na totale thyreoïdectomie zonder behandeling met radioactief jodium

Er is geen onderzoek gedaan naar TSH-suppressie na een totale thyreoïdectomie (TT) zonder behandeling met radioactief jodium (RAI). Daarom wordt gekozen voor een advies gelijk aan de laag risicogroep waar wel behandeling met radioactief jodium heeft plaatsgevonden, afhankelijk van de respons op behandeling.

Suppressie-therapie na behandeling met radioactief jodium.

Na initiële behandeling tot aan dynamische restratificatie.

Na de initiële behandeling is het recidief risico voor laag-, intermediair- en hoog risico schildkliercarcinoom 2-5, 6-20 en >20%, zie [module risicostratificatie](#).

Het starten van TSH-suppressietherapie is alleen van meerwaarde bij patiënten met een significant risico op recidief schildkliercarcinoom. Vanwege de (zeer) lage kans op een recidief bij een initieel laag risico en intermediair schildkliercarcinoom moet bij voorkeur direct worden gestreefd naar een TSH in het laag normale gebied (0.5-2mU/L).

Gezien de hoge kans op recidief bij hoog risico schildkliercarcinoom dient bij voorkeur tot de dynamische restratificatie een TSH-streefwaarde tussen 0.1 en 0.5mU/L te worden aangehouden.

De streefwaarde dient echter gedurende de follow-up op individuele basis opnieuw geëvalueerd te worden aan de hand van de dynamische restratificatie.

TSH-suppressie na dynamische restratificatie

De ATA-richtlijn uit 2015 en ESMO 2019 geven de volgende aanbevelingen (Haugen, 2016; Filetti 2019):

- Patiënten met persisterende structurele ziekte: TSH dient lager dan 0.1 mU/L te zijn.

- Patiënten met een biochemische incomplete respons: TSH dient tussen 0.1 en 0.5 mU/L te zijn afhankelijk van de initiële risico classificatie, de trend en de hoogte van het thyreoglobuline en de risico's van TSH-suppressie.
- Patiënten met een initieel hoog risico met excellente respons op behandeling: TSH van 0.1–0.5 mU/L voor 5 jaar (ATA). De ESMO-richtlijn adviseert een TSH binnen het laag-normale bereik (0.5-2 mU/L). De kans op recidief in deze groep is ongeveer 18% (Tuttle, 2010; van Velsen, 2029). Omdat de evidence voor TSH-suppressie van deze groep laag is en andere richtlijnen conflicteren adviseert de Nederlandse werkgroep op basis van patiënt en ziekte specifieke kenmerken en in samenspraak met de patiënt te besluiten.
- Patiënten met een initieel laag of intermediair risico met een excellente of inconclusief respons op behandeling: TSH tussen onderste referentiewaarde en 2 mU/L.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

TSH-suppressietherapie zou mogelijk de progressie van schildklierkanker kunnen remmen. Daar tegenover staan bijwerkingen zoals klachten van thyreotoxicose (gejaagdheid, palpitations, moeheid, gewichtsverlies, mogelijk verminderde kwaliteit van leven) op de korte termijn, maar ook een hoger cardiovasculair risico op en risico op osteoporose. De mogelijke voor- en nadelen van TSH-suppressie dienen daarom bij elke patiënt afgewogen te worden en samen met de patiënt wordt besproken of TSH-suppressie gestart wordt.

Kosten (middelenbeslag)

De aanvullende kosten van een hogere levothyroxine dosis zijn zeer laag. De kosten van complicaties op lange termijn zoals osteoporose of een potentieel verhoogd cardiovasculair risico zijn niet bekend.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het instellen van een patiënt op TSH-suppressie met levothyroxine kan in het algemeen goed worden uitgevoerd door een internist-endocrinoloog. Het meten van een TSH kan in elk centrum verricht worden. Het evalueren van TSH-suppressietherapie zal weinig extra tijd kosten ten opzichte van de gebruikelijke behandeling van hypothyreoïdie.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling:

Er zijn aanwijzingen dat TSH-suppressie de progressie van schildklierkanker kan remmen. Dit is vooral gebaseerd op basale en klinische studies die aantonen dat TSH-suppressie de tumoractiviteit remt. Er zijn slechts observationele studies die een associatie aantonen tussen TSH-suppressie en prognose. Anderzijds is TSH-suppressietherapie geassocieerd met osteoporose en een hoger cardiovasculair risico. Overweeg bij atriumfibrilleren, osteoporose en hogere leeftijd een mildere of geen TSH-suppressie.

Weeg de mogelijke voor- en nadelen van TSH-suppressie bij elke patiënt af, waarbij niet alleen prognostische criteria ten aanzien van schildkliercarcinoom meegewogen worden, maar ook individuele risicofactoren en nadelen van langdurige TSH-suppressie.

Rationale van de aanbeveling:

Na de initiële behandeling en voor de restratificatie kan op basis van de pathologie reeds een inschatting worden gemaakt van de kans op recidief. Het initiële recidief risico voor laag-, intermediair- en hoog risico schildkliercarcinoom is respectievelijk 2-5%, 6-20% en >20%. Het starten van TSH-suppressietherapie is alleen van meerwaarde bij patiënten met een significant risico op recidief schildkliercarcinoom.

Vanwege de (zeer) lage kans op een recidief bij een initieel laag risico en intermediair schildkliercarcinoom moet bij voorkeur tot aan de restratificatie worden gestreefd naar een TSH in het laag normale gebied (0.5-2 mU/L).

Gezien de hoge kans op recidief bij hoog risico schildkliercarcinoom dient bij voorkeur tot aan de restratificatie een TSH-streefwaarde tussen 0.1 en 0.5mU/L te worden aangehouden.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling:

In prospectieve en retrospectieve studies is TSH-suppressie met een zeer laag TSH geassocieerd met een betere uitkomst in patiënten met een hoog risico schildkliercarcinoom.

Houd bij patiënten met persisterende *structurele* ziekte bij voorkeur de streefwaarde TSH < 0.1 mU/L aan.

Aanbeveling-3

Rationale van de aanbeveling:

Er is geen meerwaarde aangetoond van TSH-suppressie bij patiënten met een laag risico schildkliercarcinoom. Wellicht is er een overlevingsvoordeel bij een TSH tussen onderste referentiewaarde en 2 mU/L (Hovens, 2007). Echter is het recidief risico bij patiënten met een excellente respons al zeer laag waardoor de bijdrage van TSH-streefwaardes waarschijnlijk niet bijdraagt aan enig overlevingsvoordeel in de groep met initieel laag risico.

Houd voor patiënten met een initieel laag of intermediair risico en een excellente of inconclusief respons op initiële therapie bij voorkeur een TSH binnen het normale referentie interval aan.

Aanbeveling-4

Rationale van de aanbeveling:

Er is geen bewijs voor een optimaal TSH bij patiënten met een hoog risico schildkliercarcinoom en een excellente of inconclusief respons op therapie. Deze groep heeft echter nog wel een hogere kans op recidief (18%, Tuttle, 2010; van Velsen, 2019) De huidige ATA richtlijn adviseert voor deze patiënten gedurende 5 jaar een streefwaarde van 0.1-0.5 mU/L (Haugen, 2016). Vanwege het ontbreken van bewijs koos de vorige Nederlandse richtlijn om deze streefwaarde slechts 2 jaar aan te houden. De ESMO-richtlijn uit 2019 adviseert een TSH tussen 0.5-2.0mU/L. Het voordeel van milde TSH-suppressie voor deze groep kan zijn dat een recidief later en minder vaak optreedt. Dit gaat echter ten koste van

potentiële bijwerkingen zoals een hoger cardiovasculair risico, risico op osteoporose en klachten van hyperthyreoïdie. Gezien het ontbreken van onderbouwing van deze keuze kan bij deze patiënten (hoog risico met excellente respons) gekozen worden voor zowel milde TSH-suppressie als een laag-normaal TSH. De keuze moet in samenspraak met de patiënt gemaakt worden.

Bij patiënten met een initieel hoog risico en een excellente respons op initiële therapie kan gekozen worden voor een laag normaal TSH (0.5-2mU/L). Houd hierbij rekening met patiënt gerelateerde factoren (leeftijd, osteoporose, cardiovasculair risico), het recidief risico en voorkeur van de patiënt.

Aanbeveling-5

Rationale van de aanbeveling:

De prognose van patiënten met een incomplete biochemische respons is sterk afhankelijk van de initiële risicoclassificatie en de hoogte en het beloop van het thyreoglobuline. Bij de keuze voor mate van TSH-suppressie dient sterk rekening gehouden worden met deze prognostische factoren.

Houd bij patiënten die biochemisch onvoldoende respons hebben bij herstadiëring zijn bij voorkeur een TSH-streefwaarde aan tussen 0.1 en 0.5 mU/L, afhankelijk van de initiële risico classificatie, de trend en de hoogte van het thyreoglobuline en de risico's van TSH-suppressie.

Aanbeveling-6

Rationale van de aanbeveling:

Er is zeer beperkt onderzoek beschikbaar over de waarde van TSH-suppressie na een HT of TT zonder RAI. In deze onderzoeken wordt geen meerwaarde aangetoond van TSH-suppressie. Aangezien de indicatie voor HT of TT zonder RAI alleen het laag risico schildkliercarcinoom betreft is er waarschijnlijk geen meerwaarde voor TSH-suppressie therapie.

Start na hemithyreoïdectomie voor schildkliercarcinoom pas levothyroxine bij een persistierend verhoogd TSH. De dosering kan worden ingesteld conform de behandeling van andere vormen van hypothyreoïdie.

Flowchart

Bovenstaande aanbevelingen kunnen gedeeltelijk worden samengevat in de volgende flowchart, zie bij Flowchart - TSH.

Literatuur

1 - 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.

- 2 - Goretzki PE, Frilling A, Simon D, Roeher HD. Growth regulation of normal thyroids and thyroid tumors in man. RecentResults Cancer Res 1990+ADs-118:48-63.
- 3 - 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.
- 4 - Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroidcarcinoma. Eur J Endocrinol 1998 Mar+ADs-138(3):249-52.
- 5 - Van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruijm J, de Vries EG, Dullaart RP, et al. Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positronemission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. Thyroid 2002 May+ADs-12(5):381-7.
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - Diessl S, Holzberger B, Mäder U et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Apr;76(4):586-92. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04272.x. PubMed PMID: 22059804. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22059804>
- 11 - Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Oct;95(10):4576-83. doi: 10.1210/jc.2010- 0161. Epub 2010 Jul 21. PubMed PMID: 20660039. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660039>
- 12 - Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jul;92(7):2610-5. Epub 2007 Apr 10. PubMed PMID: 17426094. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426094>
- 13 - Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid. 2006 Dec;16(12):1229-42. PubMed PMID: 17199433. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17199433>
- 14 - Abonowara A, Quraishi A, Sapp JL et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. Clin Invest Med. 2012 Jun 1;35(3):E152-6. PubMed PMID: 22673318.
- 15 - Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective

controlled study. *Surgery*. 2011 Dec;150(6):1250-7. doi:10.1016/j.surg.2011.09.013. PubMed PMID: 22136848. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136848>

16 - Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH et al. Long-Term Cardiovascular Mortality in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma: An Observational Study. *JCO* Nov 10, 2013;4046-4053; published online on October 7, 2013. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101052>

17 - Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hürthle 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;44:35-39. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14717667>

Literature update - 2023

- Brancatella A, Marcocci C. TSH suppressive therapy and bone. *Endocr Connect*. 2020 Jul;9(7):R158-R172. doi: 10.1530/EC-20-0167. PMID: 32567550; PMCID: PMC7424360.
- Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400. PMID: 31549998.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
- Park S, Kim WG, Han M, Jeon MJ, Kwon H, Kim M, Sung TY, Kim TY, Kim WB, Hong SJ, Shong YK. Thyrotropin Suppressive Therapy for Low-Risk Small Thyroid Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1164-1170. doi: 10.1089/thy.2017.0177. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28699428.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010 Dec;20(12):1341-9. doi: 10.1089/thy.2010.0178. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21034228; PMCID: PMC4845674.
- van Velsen EFS, Stegenga MT, van Kemenade FJ, Kam BLR, van Ginhoven TM, Visser WE, Peeters RP. Evaluating the 2015 American Thyroid Association Risk Stratification System in High-Risk Papillary and Follicular Thyroid Cancer Patients. *Thyroid*. 2019 Aug;29(8):1073-1079. doi: 10.1089/thy.2019.0053. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31140385.
- Xu S, Huang Y, Huang H, Zhang X, Qian J, Wang X, Xu Z, Liu S, Liu J. Optimal Serum Thyrotropin Level for Patients with Papillary Thyroid Carcinoma After Lobectomy. *Thyroid*. 2022 Feb;32(2):138-144. doi: 10.1089/thy.2021.0404. Epub 2021 Dec 31. PMID: 34617446.

Module 5.6 Uitwendige radiotherapie na ablatie

Uitgangsvraag.

Bij welke patiënten met een goedgedifferentieerd schildkliercarcinoom kan radiotherapie een rol spelen in de behandeling?

Inleiding

Op dit moment heeft uitwendige radiotherapie geen standaard plaats in de behandeling van een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Wel kan het overwogen worden in geselecteerde personen ten behoeve van lokale controle of palliatie in de gemetastaseerde setting. Er zijn enige aanwijzingen, maar geen harde bewijzen over de criteria waarop men de patiënten kan selecteren die baat hebben van uitwendige radiotherapie.

Search and select

Tijdens de richtlijn herziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Derhalve is onderstaande literatuur samenvatting en bijbehorende conclusie niet aangepast. Deze literatuur is destijds niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan er geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

De plaats van uitwendige radiotherapie na ablatie

Er bestaat een prospectieve, gerandomiseerde multicenter studie naar de waarde van adjuvante radiotherapie (RT) voor lokaal invasief gedifferentieerd schildkliercarcinoom, met als indicatie pT4M0N0 of N+. In verband met onvoldoende intake is deze studie in 2003 echter omgezet in een prospectieve cohortstudie. In het cohort waren er 351 patiënten die voldeden aan de criteria: 47 gerandomiseerd of toegewezen voor RT: 26 daadwerkelijk bestraald. Met een gemiddelde FU van 3 jaar was de complete respons (CR) na uitwendige RT 96%, in de groep zonder uitwendige RT 86%. Het locoregionaal recidiefpercentage was 0% voor de RT arm, en 3% voor de niet-RT arm [Biermann, 2009]. De grootste kritiek op deze studie is de inclusie van veel niet hoog risico patiënten [Brierley 2012 (1)]. Gezien het ontbreken van gerandomiseerde studies is gekeken naar retrospectieve studies gepubliceerd in de periode 1990-2012 en met name naar die studies 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. In de richtlijn van de American Thyroid Association (ATA) wordt als indicatie voor uitwendige radiotherapie genoemd: patiënten boven de 40 jaar met uitgebreide groei buiten de schildklier ten tijde van de chirurgie en een hoge kans op microscopische rest. Dit geldt met name bij uitbreiding naar posterior (vertebrale fascie, carotis) en de tracheo-oesophageale regio bij chirurgie [Brierley 2012 (1)]. Bij een recidief in deze structuren is er meestal geen curatieve chirurgische optie meer [Schwartz 2009 (2)]. Wanneer de indicatie bestraling van de hals betreft, is de indicatie meestal irradicale resectie van de halsklier(loges), dan wel uitgebreide ingroei in de weke delen. In vier retrospectieve studies wordt in een multivariate analyse een duidelijke winst gezien in locoregionale controle door

de toevoeging van uitwendige bestraling voor de bovenbeschreven indicatiegebieden. (3) (4) (5) [Keum, 2006 (6)]. In een studie van Kim (4) werd een locoregionale controle van 95% bereikt met uitwendige radiotherapie met een dosis van 68 Gy; bij Chow (3) verbeterde de controle van 48 naar 76%. Met behulp van een univariate analyse werd in een publicatie van Philips (7) eveneens een significante toename gezien in de locoregionale controle middels uitwendige bestraling. Keum (2006 (6)) selecteerde uit 1098 patiënten met een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom 68 patiënten met trachea invasie na 'shave' excisie van de trachea, 12 R0-, 43 R1- en 13 R2-resecties. Postoperatieve RT (n=25) werd met name bij patiënten boven de 45 met een R1/R2 resecties toegepast. Het locoregionaal recidiefpercentage met dan wel zonder radiotherapie was respectievelijk 8% en 51%; de 10-jaars lokaal progressievrije overleving was respectievelijk 89% en 38% (p<0.01). Behoudens in de publicatie van Farahati (4) wordt echter middels de toevoeging van uitwendige bestraling geen winst gezien in de uiteindelijke overleving. (4) (5) (7) (8) (9) (10) In een publicatie van Sautter (9) 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. (11) In het algemeen wordt in de literatuur geadviseerd een electieve dosis te geven van rond de 50 Gy (fracties van 1.8 - 2 Gy) (3) (5) (9) (12)., met een boost tot 60-66 Gy op de R1 regio, en 66-70 Gy in geval van een R2 resectie [Schwartz, 2009 Meadows, 2006, Brierley, 2012, Tuttle, 2011 (2) (13) (1) (14)].

Voor de techniek wordt tegenwoordig nog vaak gekozen voor 3D-conformatie radiotherapie (15) (16) Nutting et al laten in een studie zien dat met intensity modulated radiotherapie (IMRT) de kritieke organen relatief beter worden gespaard.

(15) Schwartz [2009 (2)] toonde aan dat met deze techniek voor bestraling van het schildkliercarcinoom de kans op complicaties afnam van 12% naar 2%. IMRT is dan ook de techniek van voorkeur bij uitwendige radiotherapie van het schildkliercarcinoom. Het doelgebied dient te omvatten het schildklier bed, operatie regio inclusief trachea-oesophageale groeve. Behandeling van de hals omvat de klierstations level II-VI, bovenste mediastinum tot carina [Schwartz 2009, Azrif 2008, Terezakis 2009, Brierley 2012, Tuttle 2011 (2) (17) (18) (1) (14)].

Conclusies

no GRADE	<p><i>Deze conclusie is protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden:</i></p> <p>Het is aannemelijk dat er geen indicatie is voor uitwendige bestraling na operatie en ¹³¹I therapie bij een papillair en folliculair schildkliercarcinoom, met uitzondering van de patiëntengroep ouder dan 45 jaar, bij wie sprake is van een macroscopisch irradicale resectie van de tumor.</p> <p><i>Sources: Chow (3) Farahati (4) Kim (5) C Benker (8) Philips (7) Sautter (9) Taylor (10) Ford (11)</i></p> <p><i>Gewijzigde conclusie 2022/3 gebaseerd op consensus en update, zie overwegingen</i></p> <p>Het is aannemelijk dat er geen indicatie is voor uitwendige bestraling na operatie en RAI bij een papillair en folliculair schildkliercarcinoom.</p>
-----------------	---

	Het kan bij uitzondering overwogen worden bij de (oudere) Individuele patiënt bij wie sprake is van een macroscopisch irradicale resectie van de tumor en onvoldoende respons op RAI.
--	---

no GRADE	<p><i>Deze conclusie is protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden.</i></p> <p>Bij microscopische irradicale resectie is uitwendige radiotherapie voor patiënten boven de 45 jaar te overwegen indien bij een recidief ter plaatse er geen chirurgische opties zullen zijn.</p> <p><i>Sources: Brierley 2012 (1), Schwartz 2009 (19)</i></p> <p><i>Gewijzigde conclusie 2022/3 gebaseerd op consensus en update, zie overwegingen</i></p> <p>Bij microscopische irradicale resectie is uitwendige radiotherapie voor patiënten boven de 60 jaar te overwegen, indien bij een recidief ter plaatse er geen chirurgische opties zullen zijn en de tumor niet of onvoldoende RAI opneemt.</p>
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven. Op basis van deze literatuur en ervaring zijn de conclusies herformuleerd.

De plaats van uitwendige radiotherapie na ablatie:

Uitwendige bestraling is in principe niet geïndiceerd in de behandeling van patiënten met een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom waar resectie en radioactief jodiumtherapie nog een rol kunnen spelen.

Aangezien er geen gerandomiseerde studies zijn en voornamelijk retrospectief geanalyseerde data is het cruciaal de besluitvorming over radiotherapie in een MDO te laten plaatsvinden. De meest toegepaste indicatie is het verkrijgen van lokale controle. De morbiditeit dient hierbij afgewogen te worden tegen de risico's van het achterwege laten van de behandeling. Hierbij dient meegenomen te worden dat tot op heden, behoudens in de publicatie van Farahati (4), er middels de toevoeging van uitwendige bestraling geen winst gezien wordt in de uiteindelijke overleving. (4) (5) (7) (8) (9) (10). In een publicatie van Sautter (9) was er echter wel een trend naar een betere overleving voor patiënten met een pT4-schildkliertumor.

De plaats van uitwendige radiotherapie t.b.v. lokale controle:

Grofweg zijn er 3 categorieën waar uitwendige radiotherapie lokale controle in meer of mindere mate overwogen kan worden:

- 1) Microscopische rest/ hoog recidief kans:
 - a. Microscopisch irradicale resectie bij oudere patiënten van een T4 tumor met irradicale snijvlakken bij bv trachea/oesophagus/grote vaten en geen tot weinig jodium uptake.

- b. Na radicale/microscopisch irradicale resectie van een T4b tumor bij jongere patiënten met slechte histologische kenmerken en een geen tot weinig jodium uptake.
- 2) Na een macroscopisch irradicale resectie of niet resectabel lokaal recidief, geen tot weinig jodium uptake en wens tot lokale controle.
- 3) Ter palliatie van lokaal uitgebreide, niet resectabele ziekte die niet te controleren is met radioactief jodium.

Microscopische rest/ hoge recidief kans:

In de richtlijn van de American Thyroid Association (ATA; Haugen, 2015) wordt beschreven dat er geen indicatie is voor uitwendige bestraling na radicale resecties. Het zou overwogen kunnen worden bij personen > 60 jaar na een microscopische irradicale resectie ter verbetering van lokale controle (Brierley, 2005). Vooral wanneer heroperaties van recidieven gepaard gaan met hoge morbiditeit zoals uitbreiding naar posterior (vertebrale fascie, carotis) en de tracheo-oesophageale regio bij chirurgie (1). Bij een recidief in deze structuren is er meestal geen curatieve chirurgische optie meer (2). In een studie van Tam (2017) zijn hogere leeftijd en oesophagus betrokkenheid onafhankelijke voorspellers van matige lokale controle. In de context van multiple lokale recidieven en heroperaties kan men ook overwegen om uitwendige bestraling in te zetten. De risico's van heroperaties, de respons op radioactief jodium en de bestraling dienen tegen elkaar afgewogen te worden tot een individueel besluit.

Ook patiënten met een bewezen jodium refractair recidief hebben mogelijk voordeel van postoperatieve radiotherapie na R1 of R2 resectie van het recidief. In een retrospectieve Nederlandse studie van 49 patiënten met een jodium refractair recidief was de 5-jaar locoregionale controle na radiotherapie in de R1 groep 84,3% en in de R2 groep 44,9% (Groen, 2022).

Macroscopische rest/ niet resectabel recidief

Voor patiënten met macroscopische, niet-resectabele ziekte die jodium refractair is kan uitwendige bestraling overwogen worden (17). Zoals bovenstaande beschreven, in vier retrospectieve studies wordt in een multivariate analyse een winst gezien in locoregionale controle door de toevoeging van uitwendige bestraling voor de diverse indicatiegebieden. (3) (4) (5) (6). In een studie van Kim (4) werd een locoregionale controle van 95% bereikt met uitwendige radiotherapie met een dosis van 68 Gy; bij Chow (3) verbeterde de controle van 48% naar 76%. Met behulp van een univariate analyse werd in een publicatie van Philips (7) eveneens een significante toename gezien in de locoregionale controle middels uitwendige bestraling. Keum (6) selecteerde uit 1098 patiënten met een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom 68 patiënten met trachea invasie na 'shave' excisie van de trachea, 12 R0-, 43 R1- en 13 R2-resecties. Postoperatieve RT (n=25) werd met name bij patiënten boven de 45 met een R1/R2 resecties toegepast. Het locoregionaal recidiefpercentage met dan wel zonder radiotherapie was respectievelijk 8% en 51%; de 10-jaars lokaal progressievrije overleving was respectievelijk 89% en 38% (p<0.01).

Palliatieve radiotherapie bij lokaal vergevorderde tumoren ongeschikt voor resectie/ radioactief jodium of metastasen

Door lokale controle van RAI refractaire (oligo-)metastasen kan systemische behandeling worden uitgesteld. Een systematische review van Lancellota (2022) beschrijft 146 patiënten met 267 metastasen (bot, long, hersenen) die lokale behandeling van metastasen met stereotactische radiotherapie hebben ondergaan. De mediane lokale controle op 1 jaar van

alle publicaties was 82% en mediane ziektevrije overleving 12 maanden. Gerapporteerde toxiciteit was erg mild met 5% graad 2 volgens CTCAE en geen graad 3-5 toxiciteit.

Dosis en techniek van bestraling

Zoals eerder beschreven, in een studie van Ford et al. werd een hogere locoregionale controle gevonden bij een dosis > 50 Gy ten opzichte van < 50 Gy. (11) In het algemeen wordt in de literatuur geadviseerd een electieve dosis te geven van rond de 50 Gy (fracties van 1.8 - 2 Gy) (3) (5) (9) (12), met een boost tot 60-66 Gy op de R1 regio, en 66-70 Gy in geval van een R2 resectie (2) (13) (1) (14). Simultaan geïntegreerde boost (SIB) lijkt effectief te zijn en geeft dosimetrische voordelen, echter een vergelijkende studie ontbreekt (Lee, 2015).

Het doelgebied dient te omvatten het schildklier bed, operatie regio inclusief trachea-oesophageale groeve. Behandeling van de hals omvat de klierstations level II-VI, bovenste mediastinum tot carina (2) (17) (18) (1) (14). De intekening van de halsklierstations is conform de internationale intekenatlas (Gregoire 2014).

Intensiteit gemoduleerde radiotherapie (IMRT) of volumetrisch gemoduleerde arc radiotherapie (VMAT) hebben de voorkeur als het gaat om bestralingstechniek.

Nutting et al laten in een studie zien dat met IMRT de kritieke organen relatief beter worden gespaard (15). Schwartz (2) toonde aan dat met deze techniek voor bestraling van het schildklier carcinoom de kans op complicaties afnam van 12% naar 2%.

Voor- en nadelen van de interventie

Het potentiële voordeel van radiotherapie is lokale controle van tumorgroei.

De beschreven bijwerkingen zijn divers en afhankelijk van de uitgebreidheid van de bestralingsvolumina, specifiek te benoemen is de xerostomie (zowel acuut als lange termijn), en dysfagie waarbij graad III (sondevoeding afhankelijkheid) beperkt lijkt. Tevens zijn lange termijn dysfonie en fibrose van de hals belangrijk om mee te nemen in de overweging. Voor de lange termijn dient men in overwegingen mee te nemen het risico op secundaire maligniteiten. Een risico dat toeneemt bij hogere doseringen en bestraling op jongere leeftijd.

In de literatuur wordt niet altijd duidelijk onderscheid gemaakt tussen microscopisch dan wel macroscopisch irradicale resectie van de tumor. Aangezien de huidige literatuur geen evidente bewijzen levert is het sterk aan te bevelen besluiten over individuele gevallen te nemen in een multidisciplinair overleg (MDO) van of met een level 1 schildklierkankercentrum.

Geadviseerd wordt om binnen 6 weken na de operatie te starten met de bestraling.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De toevoeging van adjuvante radiotherapie heeft een significant negatieve invloed op de kwaliteit van leven (Gal, 2013). In het bijzonder op de sub-domeinen kauwen, slikken, eetlust en pijn. Met patiënten dient de morbiditeit van adjuvante bestraling te worden afgewogen tegen de beoogde winst.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Zoals eerder beschreven dient het besluit over het geven van radiotherapie genomen te worden in een MDO. Bij voorkeur binnen een level 1 schildklierkankercentrum, zie ook module organisatie van zorg.

Gezien het laag volume en hoog complexe karakter van adjuvante bestraling van de hals wordt aanbevolen om uitwendige radiotherapie te geven in een radiotherapiecentrum voor hoofd-hals oncologische zorg.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling:

Deze aanbevelingen zijn geformuleerd op basis van de beperkte literatuur die beschikbaar is.

Pas geen uitwendige bestraling na operatie en radioactief jodiumbehandeling voor papillair en folliculair schildkliercarcinoom toe.

Overweeg aanvullende uitwendige radiotherapie bij een microscopisch irradicale resectie (met name in de posterieure structuren (trachea, wervel, carotis) bij patiënten boven de 60 jaar, mits de radioactief jodiumbehandeling onvoldoende uptake heeft en indien bij een recidief ter plaatse er geen chirurgische opties zullen zijn en evidente symptomatologie te verwachten is.

Overweeg aanvullende uitwendige radiotherapie bij patiënten met macroscopische, niet-resectabele, jodium-refractaire ziekte indien lokale controle noodzakelijke is.

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

Literatuur - 2015

- 1 - Brierley J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Seminars in Rad Oncol* 2012;22:254-262. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687950>
- 2 - Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009;1083-1091 # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095376>
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - Keum KC, Suh, YG, Koom WS et al. The role of postoperative external-beam radiotherapy in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;65:474-480. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16542796>
- 7 - Philips 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.

- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - 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.
- 11 - 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.
- 12 - 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.
- 13 - Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG et al. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Am J Otolaryngol* 2006;27:24-28. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360819>
- 14 - Tuttle RM, Rondeau G, and Lee NY. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Cancer control* 2011;18(2):89-95. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21451451>
- 15 - 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. *Radiation Oncol* 2001 Aug;ADs-60(2):173-80.
- 16 - Terhaard CHJ, Raaijmakers CP. Klinische aspecten van +ACI-intensity modulated radiotherapy+ACI-. *Ned Tijdsch Oncol* 2004;ADs-1(1):24-9.
- 17 - Azrif M, Slevin NJ, Sykes AJ et al. Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer: Implication for target volume delineation. *Rad Oncol* 2008;89:105-113. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579244>
- 18 - Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009; 73: 795-801. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676097>
- 19 - Schultz, P. N., Stava, C., & Vassilopoulou-Sellin, R. (2003). Health profiles and quality of life of 518 survivors of thyroid cancer. *Head & Neck*, 25(5), 349-356. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692870>

Literatuur update - 2023

- Biermann M, Pixberg M, Riemann B, Schuck A, Heinecke A, Schmid KW, Willich N, Dralle H, Schober O; MSDS study group. Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer - results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial. *Nuklearmedizin*. 2009;48(3):89-98; quiz N15. doi: 10.3413/nukmed-0221. Epub 2009 Mar 23. PMID: 19322503.
- Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Oct;63(4):418-27. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02358.x. PMID: 16181234.

- Gal TJ, Streeter M, Burris J, Kudrimoti M, Ain KB, Valentino J. Quality of life impact of external beam radiotherapy for advanced thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013 Jan;23(1):64-9. doi: 10.1089/thy.2012.0083. PMID: 22971127.
- Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, Lee A, Le QT, Maingon P, Nutting C, O'Sullivan B, Porceddu SV, Lengele B. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2014 Jan;110(1):172-81. doi: 10.1016/j.radonc.2013.10.010. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24183870.
- Groen AH, van Dijk D, Sluiter W, Links TP, Bijl HP, Plukker JTM. Postoperative external beam radiotherapy for locoregional control in iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 25;11(1):e210033. doi: 10.1530/ETJ-21-0033. PMID: 34981752; PMCID: PMC9142801. Lee EK, Lee YJ, Jung YS, Ryu J, Kim TH, Lee CY, Ryu CH, Kim TS, Kim SK, Chung KW, Kim SS, Kim DY, Kim JY, Cho KH. Postoperative simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy for patients with locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma: preliminary results of a phase II trial and propensity score analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):1009-17. doi: 10.1210/jc.2014-3242. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25581596.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
- Lancellotta V, Fanetti G, Monari F, Mangoni M, Mazzarotto R, Tagliaferri L, Gobitti C, Lodi Rizzini E, Talomo S, Turturici I, Paiar F, Corvò R, Jereczek-Fossa BA, Donato V, Vianello F. Stereotactic radiotherapy (SRT) for differentiated thyroid cancer (DTC) oligometastases: an AIRO (Italian association of radiotherapy and clinical oncology) systematic review. *Radiol Med*. 2022 Jun;127(6):681-689. doi: 10.1007/s11547-022-01489-2. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35394605.
- Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, Cabanillas ME, Busaidy NL, Gunn GB, Lai SY, Gross ND, Sturgis EM, Zafereo ME. Adjuvant External Beam Radiotherapy in Locally Advanced Differentiated Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Dec 1;143(12):1244-1251. doi: 10.1001/jamaoto.2017.2077. PMID: 29098272; PMCID: PMC5824297.

Module 6 Follow-up

Deze module is opgedeeld in twee submodules met een eigen uitgangsvraag.

1. Wat is de rol van thyreoglobuline bepaling in de follow-up?
2. Op welke wijze dient follow-up plaats te vinden op basis van risicoclassificatie?

Module 6.1 Thyreoglobuline bepaling

Uitgangsvraag

Wat is de rol van thyreoglobuline bepaling in de follow-up?

Deelvragen:

- Wat zijn de kwaliteitseisen die gesteld worden bij de thyreoglobuline bepaling?
- Wat is de klinische relevantie van Tg-antistoffen?
- Wat is de waarde van Tg-mRNA in de follow-up?

Inleiding

Thyreoglobuline in de follow-up

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 follicelcellen 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:

- De massa van gedifferentieerd schildklierweefsel;
- Inflammatie of beschadiging van de schildklier die de vrijmaking van Tg veroorzaakt;
- De mate waarin de TSH-receptor van de schildkliercellen wordt gestimuleerd.

Kwaliteitseisen van de thyreoglobuline bepaling

Na een (sub)totale thyreoïdectomie en therapie met ¹³¹I zal in een gunstig geval geen tot zeer weinig schildklierweefsel meer aanwezig zijn. Een verhoging van de Tg-concentratie boven de analytische sensitiviteit 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. (7) De komst van de tweede generatie Tg immunoassays met betere functionele sensitiviteit heeft geleid tot aanpassingen in de follow-up van gedifferentieerd schildkliercarcinoom, welke leidt tot gezondheidswinst bij de patiënt en minder zorgkosten, zie overwegingen. Deze hoog gevoelige Tg immunoassays zijn echter nog steeds gevoelig voor interferentie door Tg antistoffen en minder frequent HAMAs (Human Anti-Mouse Antibodies) (Giovannella, 2014). Verdere ontwikkelingen aan de Tg assay m.b.v. LC-MSMS hebben dit knelpunt vooralsnog niet op kunnen lossen, zie ook overwegingen.

Search and select

Tijdens de richtlijnherziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Derhalve is onderstaande literatuur samenvatting en bijbehorende conclusie niet aangepast. Deze

literatuur is destijds niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

Onderbouwing

Thyreoglobuline in de follow-up als maat voor verder beleid

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 schildklier carcinoom. Een gram schildklierweefsel correspondeert ongeveer met een concentratie thyreoglobuline van 1 nanogram per milliliter (1.5 pmol/L) bij normaal TSH en 0.5 ng/mL bij gesupprimeerd TSH.

Meerdere retrospectieve studies laten zien dat, vooral de eerste 2 jaar na primaire chirurgie en ablatieve 131I therapie, bij 30% van patiënten met verhoogde Tg-waarden spontaan een geleidelijke daling van Tg- concentratie optreedt tot soms zelfs normalisering zonder interventie. Vermoedelijk wordt het Tg nog geproduceerd door schildkliercellen die langzaam te gronde gaan door de 131I-therapie. Een gestimuleerd Tg na onttrekken boven 5 ng/ml, respectievelijk boven 10 ng/mL geeft een kans op aanwezigheid van schildklier carcinoom recidief of metastasen van 40 respectievelijk 50%. (1) (2) (3) Callieux vond een recidief percentage van 30 bij gestimuleerd Tg na onttrekken > 10 ng/ml terwijl een gestimuleerd Tg na onttrekken tussen 1 en 10 ng/ml in 3% een recidief betekende. (4) Recidieven zijn echter ook beschreven bij Tg-waarden onder 3 ng/mL. (1) (2) Een stijging van gestimuleerd Tg na onttrekken met meer dan 50% betekent meer dan 80% kans op aanwezigheid van tumor. (1) Ruter vond bij 5 van 6 patiënten een stijging van Tg als eerste teken van een recidief tumor. (3) 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 gestimuleerd Tg na onttrekken boven de 10 ng/mL is volgens velen reden voor een therapeutische 131I behandeling gevolgd door scintigrafie als diagnostiek. (5)

Veel onderzoek is gedaan naar de voorspellende waarde van een enkele Tg-meting van de ziektevrije status, vlak voor radioactief remnant ablatie. In een meta-analyse van 2012 (6) werd gekeken naar de waarde van de postoperatieve Tg (TgAb negatief), gemeten vlak vóór ablatie, als voorspeller voor de ziektevrije periode. Er werden 15 studies in de periode 1996-2011 geselecteerd. In totaal 3947 patiënten, waarvan Tg metingen (TgAb negatief) waren en follow-up. De pre-ablatie Tg was gemeten tijdens T4-medicatie-onttrekking (T4-off). rhTSH-Tg metingen zijn niet meegenomen in deze studie. De follow-up tijd varieerde van 0.6 tot 16 jaar.

Een ROC-analyse van alle studies laat een gemiddelde sensitiviteit zien van 76% en een specificiteit van 85% bij de apex van de curve. Rondom dit punt liggen veel studies die een cut-off punt gebruiken van 10 ng/mL. De overall NPV is 94.2% (range 92.8-95.3) voor een cut-off waarde van Tg van 10 ng/mL. De PPV bedraagt slechts 47%.

Detectielimiet

Veel van de huidige gebruikte meetmethoden hebben een functionele sensitiviteit (FS, dit is de laagste Tg die kan worden gemeten met 20% VC) in de range van 0.2 tot 0.9 ng/mL. Inmiddels zijn ook nog gevoeliger methoden beschikbaar met een FS van 0.1 ng/mL, of zelfs lager. De door de firma opgegeven FS is niet altijd correct en zal door het laboratorium moeten worden vastgesteld (8).

Een lage detectielimiet van de Tg-methode biedt het voordeel van het in een heel vroeg stadium oppikken van een recidief, echter ten koste van een toegenomen aantal fout-positieve uitslagen (lage specificiteit).

Standaardisatie

De internationale standaard voor Tg is het CRM 457. Ondanks standaardisatie van veel methoden op CRM 457, blijft de tussen-methode variabiliteit groot: Tg waarden gemeten met de verschillende methoden kunnen een factor drie verschillen. (9) 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 bij verandering van methode tijdens de lange termijn monitoring van patiënten monsters een tijdlang met beide methoden moeten worden gemeten.

Interferentie in de Tg- methode

1. Het 'high-dose-hook' effect. 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. Dit komt weinig voor en wordt pas ontdekt nadat een clinicus een discrepantie meldt tussen kliniek en laboratoriumuitslag, maar kan eenvoudig worden opgelost door het monster te verdunnen.
2. Heterofiele antistoffen. Dit zijn niet-specifieke antistoffen (in tegenstelling tot de anti-Tg antistoffen) die kunnen interfereren in de Tg meetmethode, door de in de methode gebruikte antistoffen (twee in geval van een sandwich methode) te blokkeren, door Tg af te schermen óf door een verbinding te leggen tussen de eerste en tweede antistof, zonder dat daar Tg voor nodig is. Dit zijn heterofiele antistoffen of HAMA's (human anti-mouse antibody). Het resultaat kan dus een foutief-verlaagde (meestal) of verhoogde uitslag zijn. De prevalentie wordt geschat op 1,5-3% van de Tg monsters (10). Anderen schatten het lager in: < 1% van de monsters. (11)

Tg- meetmethoden

1. Immuno-assays. De meest gebruikte methode om Tg te meten is de sandwich immuno-assay, waarbij er twee Tg-specifieke monoclonale antistoffen worden gebruikt, vaak gericht tegen verschillende epitopen regio's. Eén van de antistoffen is gelabeld. Detectie vindt plaats met behulp van radioactiviteit, luminescentie of fluorescentie.
2. LCMSMS. Gezocht is naar een meetmethode, vrij van interferenties door TgAb's. In 2008 rapporteert Hoofnagle een LC-tandem MS-methode, met een detectielimiet van 2.6 ng/mL (12). Tg ondergaat een tryptische klieving, waarna met behulp van polyclonale antistoffen de peptide worden geëxtraheerd uit serum. Elk peptide wordt gekwantificeerd met behulp van vloeistofchromatografie (LC) en massaspectrometrie (tandem-MS). De totale procedure is nog erg bewerkelijk en kost drie dagen. In 2013 rapporteert een tweede groep een vergelijkbare methode, maar door een extra extractiestap van Tg uit het plasma met behulp van antistoffen wordt de gevoeligheid beter. De functionele sensitiviteit is 0.5 ng/mL. Er is met name discrepantie tussen deze methode en een commerciële immunoassay wanneer er

TgAb's aanwezig zijn in de monsters: de LC-MSMS methode meet hoger, door het ontbreken van storing door TgAb. Verdere ontwikkeling van deze veelbelovende methode zal deze hopelijk toegankelijker maken voor meer laboratoria.

Anti- Tg antistoffen

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

De immuunrespons op Tg is polyclonaal en de TgAb zijn specifiek voor Tg en tonen een variabele affiniteit. (5) TgAb's 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 enkele immuno-assay die bij alle TgAb-positieve patiënten storingsvrij het Tg kan meten. (13) Een belangrijke oorzaak van de problemen is de heterogeniteit van de TgAb's, die vooral groot is bij patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom, terwijl deze bij autoimmuun schildklierpatiënten beperkter is. (14) Okosieme et al. (15) onderzocht bij 50 DTC-patiënten de TG-epitopspecificiteit van TgAb's met behulp van tien monoclonale antilichamen, gericht tegen zes epitop regio's op het Tg-molecuul. Binding aan slechts een beperkt aantal regio's in het Tg werd gezien in 58% van de TgAb's, een reactie met alle regio's werd gezien bij 16% en in 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. Een TgAb meetmethode maakt altijd gebruik van humaan, of dierlijk 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. Dus specificiteitsverschillen tussen methoden kunnen ertoe leiden dat bepaalde autoantistof populaties door een methode niet worden herkend. (9) Dit is waarschijnlijk de oorzaak van de grote verschillen in referentie-intervallen voor TgAb-methoden. Er zijn nieuwe methoden ontwikkeld met een verminderde interferentie door TgAb. Deze methoden maken gebruik van een aantal monoclonale antistoffen die op andere epitopen van het Tg-molecuul aangrijpen dan de TgAb, waardoor zowel gebonden als ongebonden Tg zou worden gemeten. (16) (17) (18) Deze methoden, die het totaal Tg meten in TgAb-positieve sera, blijken echter klinisch niet significant beter te zijn in de follow-up van patiënten met schildkliercarcinoom dan de methoden met polyclonale antistoffen. Bovendien worden er nog steeds negatieve Tg-waarden gevonden bij patiënten met metastasen. (13) Er is een slechte overeenkomst tussen TgAb methoden en bovendien wordt in een groot aantal monsters de interfererende TgAb gemist [Spencer 2011 (19)]. Spencer beveelt aan om voor de classificatie TgAb positief of negatief, de analytische sensitiviteit te gebruiken in plaats van de referentie intervallen omdat de referentie intervallen bedoeld zijn om patiënten te identificeren met een autoimmuun schildklierziekte. Op deze manier berekend is er meer concordantie tussen methoden.

Ook Pickett laat zien dat de prevalentie van TgAb in een populatie DTC-patiënten afhankelijk is van de gebruikte meetmethode [Pickett 2012]. Deze kan variëren van 6% tot 55%. Slechts in 45% van de monsters is er concordantie tussen de methoden wanneer de analytische ondergrens wordt gebruikt om monsters te classificeren. Bij gebruik van de referentie intervallen is dat echter hoger: 75%.

Belangrijk is dat parallel aan een Tg-meting ook Tg-antistoffengeometen moeten worden. Voor de follow-up van een patiënt met DTC dient zoveel mogelijk dezelfde Tg en TgAb methode te worden gebruikt.

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

Wanneer Tg wordt bepaald in serum met positieve TgAb met respectievelijk een competitieve methode en een immunometrische methode, dan zal de uitslag van de Tg-RIA ('radioimmunoassay method') vaak foutief verhoogd zijn en die van de immunometrische Tg vaak niet detecteerbaar. Sommigen stellen dat een RIA klinisch meer valide Tg-resultaten produceert, (20) maar in een recente studie, waar zowel een Tg-RIA als een specifieke IRMA werden gebruikt, werd juist het omgekeerde gevonden en werden er met de RIA meer fout-negatieve Tg-uitslagen gevonden bij patiënten met positieve TgAb. (21) Het meest worden de immunometrische methoden gebruikt met negatieve interferentie van TgAb op de Tg-uitslag waardoor aanwezigheid van schildkliercarcinoom recidief of metastasen gemist kan worden. Van TgAb-positieve sera moet dan ook geen resultaat worden gerapporteerd bij zeer lage of niet detecteerbare Tg-uitslagen. Een meetbaar Tg bij positieve TgAb's kan desalniettemin toch informatief zijn als het type meting (immunometrisch/competitief) bekend is. Een melding moet worden gemaakt van de aanwezigheid van anti-Tg antistoffen. Indien er een kwantitatieve anti-Tg antistofmeting wordt gedaan, moet dit resultaat worden meegegeven. (22) Er zijn gegevens die erop wijzen dat de aanwezigheid van TgAb sterk geassocieerd is met tumoractiviteit, waarmee dit gegeven op zich van belang kan zijn in de overwegingen voor afbeeldend onderzoek. (23) (24) (25)

TgAb- meetmethode

De meest gebruikte methoden voor TgAb-meting zijn de directe TgAb-immunoassays, die geautomatiseerd op een immuunalyzer worden bepaald. De meeste methoden zijn gekalibreerd tegen een International Reference Preparation (IRP MRC 65/93), een 60 jaar oud preparaat. Ondanks deze calibrator zijn de verschillen tussen methoden enorm en kunnen een factor 100 bedragen (26). Steeds dezelfde methode blijven gebruiken is dan ook essentieel.

De recoverytest

In de recoverytest wordt een monster verrijkt met circa 10-50 ng/mL 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. (27)

Soms worden er nog lagere toevoegingen gebruikt, vanaf 1 ng/mL, wat tot enigszins betere resultaten leidt, maar dit voorkomt niet dat de recovery vaak normaal is in aanwezigheid van TgAb's. Gebleken is dat de recoverymethoden slecht correleren met de concentratie TgAb's. Het wordt dan ook afgeraden om de recovery te gebruiken als maat voor anti-Tg-antistoffen interferentie. Een ander probleem is dat de recovery niet gebruikt kan worden om de Tg-uitslag te corrigeren voor de TgAb's.

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 schildkliercarcinoom. 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. (23) (28) Chung rapporteerde dat bij 51 patiënten (23%) van zijn serie van 226 patiënten met Tg < 1 ng/mL anti-Tg antistoffen aanwezig waren. Van de 51 patiënten bleken 25 (49%) een recidief schildkliercarcinoom te hebben. Bij de anti-Tg antistoffen- negatieve patiënten bleek slechts 3,4% opnieuw manifest schildkliercarcinoom te hebben. (23) Kim (2008 (29)) vond bij 824 DTC-patiënten, met een niet-meetbaar Tg, dat de verandering van de TgAb-concentratie 6-12 mnd na ablatie een voorspellende waarde heeft op klinisch recidief. Een daling van TgAb van meer dan 50%, minder dan 50% en een stijging van de delta TgAb gaf respectievelijk een recidiefpercentage van 0%, 19% en 37%. Anderen vinden geen invloed van anti-Tg-antistoffen op de recidiefkans. (30) (31) 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. (20) (25) Het gaat hier om relatief kleine studies. 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. (23) (28) (31)

De prevalentie van heterofiele antistoffen wordt bekeken in 1106 monsters met een Tg > 1 ng/mL. Blocking tubes worden gebruikt. In 32/1106 monsters wordt een daling van Tg gezien tot <0.1 ng/ml. 17 van deze monsters zijn TgAb-negatief. In 2 monsters wordt een Tg toename gevonden. De prevalentie wordt geschat op 1.5-3%. (10)

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 schildkliercarcinoom. 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). 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 weefselspecifieke 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 Ditkoff et al. (32) Aangezien er diverse protocollen werden gebruikt voor de eindpunt PCR, met verschil in aantal cycli, was er ook een verschil in sensitiviteit, uitgedrukt in het aantal schildkliercellen die per ml bloed konden worden gevonden. (33) (34) Echter, door de verhoging van de sensitiviteit bleek soms iedereen Tg-mRNA positief te zijn. (35) (36) (37) (38) Transcriptie van Tg-mRNA uit leukocyten, ofwel 'illegitimate' (ectopische) transcriptie bleek hiervoor verantwoordelijk. (34) Bovendien toonden Wingo et al. met een 'cell sorting' methode aan dat er circulerende schildkliercellen zijn in gezonde personen. (39) Diverse studies verschenen met wisselende resultaten. Sommige groepen vonden een positieve correlatie van de Tg-mRNA resultaten met het tumorstadium. (40) (41) (42) (43) Anderen vonden geen correlatie. (33) (37) Tg-mRNA zou selectiever voor papillaire tumoren dan voor folliculaire tumoren zijn. (40) 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. (44) 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 controlepersonen te bepalen kan een afkappunt voor Tg-mRNA worden

verkregen (291). Dit resulteerde echter in veel fout- negatieve uitslagen, ofwel een lage sensitiviteit. (44) 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. (45) 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 kan 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
- techniek van opwerken van RNA uit bloed
- normalisatie van de meetmethode klinische afkappunten
- variatie ten gevolge van RNA instabiliteit
- interpretatie van de resultaten

In een studie van Elisei wordt rekening gehouden met deze zaken. (46) 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. Boldarine rapporteert nog een studie waarin specifieke primers worden gebruikt die geen splice sites amplificeren [Boldarine 2010 (47)]. Een RT-PCR wordt ontwikkeld voor bloed Tg mRNA waarbij specifieke primers worden gebruikt die een regio amplificeren vrij van alternatieve splicing. Het 116bp amplicon blijkt specifiek voor schildklierweefsel. Met deze techniek wordt het bloed van 104 DTC patiënten onderzocht en de techniek blijkt patiënten, vrij van ziekte te kunnen onderscheiden van patiënten met metastaseringen (n=22). De metingen zijn vrij van interferentie van TgAb.

Conclusies

no GRADE	<p><i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i></p> <p>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.</p> <p>Sources: Callieux (4), Baudin (1), Ozata (2), Pacini (48), Ruter (3)</p>
no GRADE	<p>De pre-ablatie Tg is een eenvoudige meting met een hoge NPV voor een toekomstig recidief.</p> <p>Sources: Webbe (49)</p>

no GRADE	<p><i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i></p> <p>Kwaliteitseisen van de thyreoglobuline-bepaling Alle Tg-bepalingsmethoden worden in meer of mindere mate gestoord door de aanwezigheid van anti-Tg antistoffen. Niveau 4: D Mariotti (13) Demers (50)</p> <p>Sources: Mariotti (13), Demers (50)</p>
----------	--

no GRADE	<p><i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i></p> <p>De klinische relevantie van Tg-antistoffen De aanwezigheid van anti-Tg antistoffen ten tijde van de diagnose gedifferentieerd schildkliercarcinoom kan niet worden beschouwd als een ongunstige prognostische factor. Het verdwijnen van de anti-Tg antistoffen pleit sterk voor de afwezigheid van schildkliercarcinoom. Het persisteren kan duiden op een recidief of residu van schildkliercarcinoom. Het ontstaan van antistoffen tegen Tg tijdens de follow-up is verdacht voor een recidief van schildkliercarcinoom.</p> <p>Sources: Spencer (20), Chung (23), Gorges (30), Hjiyiannakis (31), Rubello (25)</p>
----------	--

no GRADE	<p><i>Conclusies gebaseerd op oude richtlijn, nieuwe literatuur wordt beschreven in de overwegingen.</i></p> <p>De waarde van Tg mRNA in de follow-up De bepaling van Tg-mRNA geeft bij patiënten met schildkliercarcinoom nog geen klinisch betere resultaten dan de gevoelige Tg-bepalingen. De methode blijkt vaak te worden beïnvloed door lokale omstandigheden en is daarom niet bruikbaar.</p> <p>Sources: Eszlinger (45), Elisei (46)</p>
----------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. De conclusies van de samenvatting van de literatuur zijn op de mogelijk ‘verouderde’ literatuur gebaseerd. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven.

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 (TT) en met eventuele behandeling met radioactief jodium en een situatie na aanvankelijk niet-aantoonbaar Tg. Tevens is de zogenaamde prognostische uitgangssituatie van de patiënt van belang, zie [module risicostratificatie](#). 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.

De gevoeligheid van de Tg-assay is kritisch om kleine hoeveelheden schildklierweefsel of veranderingen in Tg-concentratie in de tijd waar te kunnen nemen.

De huidige Tg-bepalingen zijn analytisch gevoeliger dan welke in de bovengenoemde literatuur zijn gebruikt. De functionele sensitiviteit van de huidige 2^e generatie Tg-immunoassays ligt rond de 0.1-0.2 ng/mL (0.1-0.2 µg/L, 0.15-0.30 pmol/L) wat bovenstaande studies in een ander perspectief plaatst (Giovanella, 2014).

Voorafgaand aan de operatie heeft het geen meerwaarde om het Tg te meten. Er is namelijk geen onderscheid te maken tussen Tg vanuit de gezonde schildklierdelen en Tg vanuit het tumorweefsel. Het Tg kan echter ook al voorafgaand aan een operatie onmeetbaar laag zijn door spatiële conformatieverandering van het Tg en daardoor verminderde immunoreactiviteit. Als het Tg na totale thyreoïdectomie gevolgd door behandeling met radioactief jodium verhoogd is (specifieke afkapwaardes ontbreken), duidt dit op persisterende locoregionale ziekte of metastasen, zie [module risicostratificatie](#).

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 etc). Bij lage verdenking op een recidief of metastasen wordt bepaling van Tg tijdens T4-substitutie na 3 tot 6 maanden herhaald alvorens men over gaat op aanvullende diagnostiek. De hoge gevoeligheid van de huidige Tg-assays biedt het voordeel dat al in een vroeg stadium een eventueel recidief opgepikt kan worden. Bij een laag risico patiënt is het met de hoog sensitieve (2^e generatie) Tg meetmethoden niet meer van toegevoegde waarde om gestimuleerde Tg-metingen te verrichten in tegenstelling tot bovengenoemde conclusie (Giovanella, 2014). De negatief voorspellende waarde van het basale Tg is bij gebruik van de hoog sensitieve methode gelijk aan de negatief voorspellende waarde van de gestimuleerde Tg meting, maar wel gerelateerd aan een verbeterde kwaliteit van leven en minder zorgkosten (Knappe, 2021). Jammah (2021) toonde aan dat bij hoog sensitieve Tg-meting van <0.1 ng/mL (<0.15 pmol/L) in patiënten na TT en radioablatie en afwezigheid van Tg-antistoffen een zeer beperkt risico op recidief is en dat gestimuleerde Tg-metingen achterwege gelaten kunnen worden. Follow-up volstaat met basale Tg-metingen en periodieke beeldvorming. Bij Tg resultaten van 0.1-2 ng/mL (0.15-0.30 pmol/L) 3 tot 6 maanden na radioablatie bleken gestimuleerde Tg metingen wel van toegevoegde waarden en voorspellend voor de patiënt uitkomsten. Ook Persoon (2007) en Smallridge (2007) en (Giovanella 2002; 2006; 2014) toonden aan dat de meerwaarde van een gestimuleerde Tg meting bij patiënten met laag risico beperkt is wanneer Tg wordt gemeten met een gevoelige methode.

Bij patiënten waarbij alleen een deel van de schildklier verwijderd is, is de waarde van (hoog sensitieve) Tg metingen in de follow-up onduidelijk. De risicostratificatie van de ESMO-richtlijn definieert voor patiënten na TT dat een stijgend Tg een incomplete biochemische respons is (Filetti, 2019). De sensitiviteit en de specificiteit van een stijgend Tg voor het voorspellen van een recidief is echter maar ongeveer 80% (Chou, 2022). Het Tg zal voornamelijk een afspiegeling zijn van het resterende deel van de schildklier, jodium status en TSH gehalte. Bij deze patiënten zal follow-up plaats moeten vinden met beeldvorming en eventueel FNAC, zie [module risicostratificatie](#).

De hoog sensitieve Tg-meting lijkt wel van meerwaarde bij patiënten met laag risico gedifferentieerd schildliercarcinoom die TT hebben ondergaan zonder radioablatie. Ongeveer 50% van deze patiënten heeft een niet detecteerbaar Tg (Leboulleux, 2022). Deze patiëntengroep vraagt echter om nieuwe strategieën voor follow-up en interpretatie criteria voor het (anti)Tg, zie [module risicofratificatie](#).

Kwaliteitseisen van de thyreoglobuline-bepaling

De huidige Tg-assays zijn allen gestandaardiseerd tegen CRM 457. De verschillende Tg-immunoassays maken gebruik van verschillende anti-Tg antilichamen met verschillende specificiteit voor de verschillende epitopen. Ondanks dat hetzelfde referentiemateriaal gebruikt wordt en de vergelijkbaarheid van Tg-assays is verbeterd, kunnen resultaten die verkregen worden met verschillende Tg-assays nog steeds tot zo'n 25% van elkaar afwijken (Netzel, 2015). Het is daarom nog steeds van belang om gedurende follow-up van een patiënt dezelfde Tg assay te blijven gebruiken en er moet door bovenstaande verschillen tussen immunoassays nog steeds voorzichtig omgegaan worden met het gebruik van absolute Tg grenswaarden.

Tg wordt in de meeste laboratoria gemeten met een geautomatiseerde immunoassay. De competitieve Tg-radioimmunoassays zijn grotendeels vervangen door snellere, gevoeliger en stabielere immunometrische assays. Tg-immunoassays zijn blijvend gevoelig voor interferenties door endogene antistoffen (Giovannella, 2014). De problematiek van interfererende Tg-antistoffen heeft geleid tot ontwikkeling van Tg LCMS methoden welke theoretisch geen last hebben van interfererende Tg-antistoffen (of HAMA's). De LCMS-metmethode zou daarom met name bij patiënten met aanwezigheid van anti-Tg antistoffen in het serum van meerwaarde zijn. Kushnir (2013) toonde aan dat 20% van de Tg-antistoffen positieve samples van patiënten met schildklierkanker negatief gemeten werden met een immunoassay (Beckman Coulter Access LoQ <0.1 ng/mL (<0.15 pmol/L)), maar wel meetbaar waren met een Tg LCMS methode (LoQ 0.5 ng/ml (0.75 pmol/L)). Daar waar de functionele sensitiviteit van deze LCMS-methoden eerst beperkend was, zijn er inmiddels ook Tg LCMS methoden ontwikkeld met vergelijkbare functionele sensitiviteit als de immunometrische immunoassays. Netzel (2016) vergeleek 4 onafhankelijk ontwikkelde Tg LCMS methoden met verschillende monstervoorbewerking, verschillen in het te kwantificeren Tg peptide, interne standaarden en calibratoren. De methoden correleerden onderling goed, maar lieten wel een standaardisatie verschil zien, overeenkomend met de bekende standaardisatieverschillen tussen Tg-immunoassays.

Barbesino (2023) toonde in een retrospectieve studie in patiënten met schildklierkanker aan dat LCMS Tg concentraties (LoQ 0.5 ng/mL (0.75 pmol/L)) niet verschilden van Tg-waarden gemeten met een immunoassay (Beckman Coulter Access, LoQ 0.1 ng/mL (0.15 pmol/L)). De Tg LCMS assay detecteerde net als de immunoassay disproportioneel lage Tg concentraties bij patiënten met persisterende ziekte of relapse bij wie het anti-Tg positief was. Daar waar deze Tg LCMS assay wel voordeel zou kunnen bieden om de aanwezigheid van HAMAs uit te sluiten bij onverwachte Tg stijging, biedt de Tg LCMS methode volgens de onderzoekers geen voordeel t.o.v. het gebruik van immunoassays bij aanwezigheid van anti-Tg antistoffen. Uiteraard kunnen HAMAs ook aangetoond/uitgesloten worden door gebruik te maken van de standaardprocedures als het uitvoeren van verdunningsreeksen en gebruik van blocking tubes.

Ook Netzel (2016) en Azmat (2017) rapporteerden dat bij ongeveer 40% van de patiënten met bewezen persisterende schildklierkanker en anti-Tg antistoffen, een niet detecteerbaar

laag Tg gemeten wordt met hun LCMS-methode (beide LoQ 0.5 ng/mL (0.75 pmol/L)) waarbij de Tg LCMS meting ook niet van toegevoegde waarde was t.o.v. meerdere reguliere Tg-immunoassays.

De lage Tg-concentraties bij aanwezigheid van anti-Tg antistoffen zouden mogelijk verklaard kunnen worden door eliminatie van circulerende Tg-anti-Tg complexen *in vivo*. Snelle *in vivo* eliminatie zal zowel bij Tg-immunoassays als bij Tg LCMS methoden leiden tot disproportioneel laag Tg *in vitro*, waardoor analytische superioriteit van de Tg LCMS assay uitblijft. Alternatieve verklaringen van disproportioneel lage Tg-concentraties bij patiënten met bewezen ziekte en anti-Tg zijn de-differentiatie van de tumor, somatische mutaties in het Tg gen, aanwezigheid van Tg multimeren dan wel beperkte secretie van Tg door tumoren bij patiënten met anti-Tg antistoffen minder waarschijnlijk (Barbesino, 2022; Netzel, 2016).

Meerdere studies hebben onverwacht lage Tg LCMS concentraties bij patiënten met persisterende ziekte en anti-Tg antistoffen aangetoond, conform Tg resultaten verkregen met immunoassays of minder extreem maar nog steeds disproportioneel laag (Wheeler 2017; Spencer, 2014; Netzel, 2015; Netzel, 2016; Azmat, 2017; Nishishara, 2022).

Kanttekeningen bij deze studies zijn dat deze veelal retrospectief zijn uitgevoerd waarbij gebruik is gemaakt van verschillende Tg en anti-Tg assays. Patiënten werden gelabeld als anti-Tg positief op basis van de op dat moment in gebruik zijnde anti-Tg assay (met de bijbehorende functionele sensitiviteit). Tevens zijn de studies vaak uitgevoerd met een Tg LCMS assay met hogere functionele sensitiviteit dan de meest gebruikte Tg-immunoassays. Concluderend kan gesteld worden dat op basis van de huidige beschikbare literatuur de Tg LCMS assays in het kader van de anti-Tg problematiek niet diagnostisch superieur zijn.

Klinische relevantie van de Tg- antistoffen

Bij elke Tg-bepaling, dient ook een Tg-antistoffen bepaling te worden uitgevoerd. Net als voor de Tg-assays geldt dat gedurende de follow-up van een patiënt dezelfde Tg-antistoffen assay zou moeten worden gebruikt. De Tg assay en Tg-antistoffen assay hoeven hierbij niet van dezelfde fabrikant te zijn (Giovannella 2014).

Tg-antistoffen assays zijn gestandaardiseerd tegen International Reference Preparation 65/93 maar desondanks is er sprake van grote verschillen tussen Tg-antistoffen assays. Tg-antistoffen assays verschillen in gevoeligheid voor detectie van heterogene antistoffen en ook m.b.t. de absolute concentraties. Spencer (2005) liet zien dat de concordantie tussen 12 Tg-antistoffen assays slechts 10% was en toonde aan dat 33% van de geteste sera positief testte in slechts 1 van de 12 anti-Tg assays. Ook Katrangi (2017) liet zien dat van de vier gebruikte Tg-antistoffen assays slechts 39% van de sera positief testte in alle vier assays.

In de literatuur is onenigheid over welke grenswaarden gebruikt moeten worden voor de classificatie Tg-antistoffen negatief of Tg-antistoffen positief. De functionele sensitiviteit van de Tg-antistoffen assays zou gebruikt moeten worden omdat ook lage concentraties van Tg-antistoffen al voor interferentie kunnen zorgen. De manufacturer cut-off (MCO) of bovenste waarde van het referentie interval behorend bij de identificatie van auto-immuun schildklierziekten zou te hoog zijn, ook al is er geen relatie tussen Tg-antistoffen concentratie en bias in de Tg assay (Spencer, 2014; Katrangi 2017). Dekker (2022) toonde echter aan dat de verstoring door Tg-antistoffen in het lage gebied (tussen FS en MCO/ULN) analytisch relevant maar niet klinisch niet relevant is. In een cohort van patiënten met schildklierkanker kwam de Tg-concentratie gemeten met een Tg IRMA en Tg LCMS (FS 0.02 ng/mL (0.03 pmol/L)) goed overeen in patiënten met Tg-antistoffen <10 U/ml (Abbott) terwijl in patiënten met Tg-antistoffen >10 U/ml de Tg LCMS methode hogere Tg-concentraties

rapporteerde dan de Tg IRMA. De aanwezigheid van een lage Tg-antistoffen concentratie (echter boven het referentie interval) bleek klinisch niet relevant en verstoorde ook de Tg-immunoassay niet.

Het wel of niet rapporteren van Tg-uitslagen bij patiënten met verhoogde Tg-antistoffen dient in overleg te gebeuren met de klinisch chemicus, nucleair geneeskundige en internist-endocrinoloog. Ook bij mogelijke storing door anti-Tg, kan een Tg resultaat nog (beperkt) informatief zijn. Hierbij is het van belang te weten wat de richting van de storing is in de gebruikte methode; de aanwezigheid van Tg-antistoffen kan leiden tot onderschatting van het Tg gemeten met immunometrische Tg-assays, en overschatting met de (steeds minder gebruikte) RIA Tg.

Alhoewel het verdwijnen van de Tg-antistoffen pleit voor de afwezigheid van schildkliercarcinoom en het ontstaan van antistoffen tegen Tg tijdens de follow-up verdacht is voor een recidief schildkliercarcinoom, moet duidelijk zijn dat Tg-antistoffen geen directe schildkliermassa gerelateerde biomarker is (zoals Tg). Antistoffen kunnen ook jaren positief blijven zonder duidelijk bewijs van ziekte of juist transient aantoonbaar zijn. Aantoonbare Tg-antistoffen concentraties kunnen ook veroorzaakt worden door niet specifieke activatie van het immuunsysteem dan wel manipulaties aan de schildklier (OK, FNA, 131I therapie) en zijn daarom geen sterke voorspeller van persisterende ziekte (Verburg, 2013; Katrangi, 2017). Desalniettemin kan in patiënten met Tg-antistoffen en mogelijk foutief lage Tg resultaten of niet te interpreteren Tg resultaten de concentratie Tg-antistoffen gebruikt worden als surrogaat tumormarker (Knappe, 2021). De aan- of afwezigheid van Tg-antistoffen speelt geen rol in de initiële risicostratificatie, maar wel bij de uitgestelde risicostratificatie tijdens de follow-up, zie [module risicostratificatie](#).

De aanwezigheid van Tg-antistoffen kan aangetoond worden met een immunoassay (zoals boven beschreven) maar ook met een zogeheten in-vitro terugvindings-methode. Met name over deze laatste, recovery, methode is kritiek te vinden in de internationale literatuur (Spencer, 2004; Verburg, 2010). Ook nieuwe recovery varianten waarbij lagere concentraties Tg (10-50 ng/mL (15-75 pmol/L)) worden toegevoegd hebben geen klinische meerwaarde (Giovanella, 2013; Verburg, 2013)

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.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Niet van toepassing.

Kosten (middelenbeslag)

Een hoog sensitieve Tg-bepaling met Tg-antistoffen meting kost gemiddeld 20-40 euro.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De Tg en Tg-antistoffen bepaling kunnen met immunometrische immunoassays in de meeste klinisch chemische laboratoria in Nederland worden uitgevoerd, dan wel voor analyse uitbesteed worden aan een ander klinisch chemisch laboratorium. Aangezien de follow-up meting geen cito indicatie betreft, zal uitbesteding aan een ander laboratorium met mogelijk langere turn-around-time geen belemmering zijn.

De Tg LCMS bepaling is niet standaard beschikbaar in de diagnostische laboratoria. De toegevoegde waarde van een Tg meting LCMS is, zoals uit bovenstaande blijkt, nog beperkt

en staat momenteel niet in verhouding tot de arbeidsintensieve handelingen, kosten en langere turn-around-time door beperkte beschikbaarheid.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale - Rol van Thyreoglobuline meting in de follow-up

Oorspronkelijk was voor optimale diagnostische sensitiviteit van detectie van persistent of recidief schildkliercarcinoom het nodig om de endogene Tg productie te stimuleren met een hoog TSH.

Tegenwoordig is bij gebruik van de hoog gevoelige Tg-assays in laag risico patiënten zonder Tg-antistoffen het niet meer nodig om gestimuleerde Tg metingen te verrichten om persistente of recidief ziekte voorspellen. Bij gebruik van de hoog sensitieve Tg meting is de negatief voorspellende waarde van de basale Tg gelijk aan die van de gestimuleerde Tg meting (Knappe 2021, Jammah 2021). Gestimuleerde Tg-metingen hebben alleen meerwaarde wanneer het ongestimuleerde Tg boven een vastgestelde grenswaarde komt (0.1 – 2 ng/mL, let op assay afhankelijkheid). Deze werden vroeger gebruikt voor het bepalen van de intensiteit van de follow-up en eventueel de indicatie voor een nieuwe behandeling met radioactief jodium. Echter, met de huidige behandelen en follow-up beleid vervalt deze indicatie. Bij een patiënt met een meetbaar Tg met de hoog sensitieve methode (>0.1 ng/mL (>0.15 pmol/L) bestaat een reden om aanvullende diagnostiek middels beeldvorming te verrichten om een structureel recidief uit te sluiten dan wel aan te tonen. Het is niet aangetoond dat het bepalen van een gestimuleerd Tg bij patiënten met een aantoonbaar Tg zonder een aangetoonde structurele recidief bij de beeldvorming superieur is aan het serieel meten van ongestimuleerd Tg voor de detectie van een structureel recidief (zie Follow-up - beeldvormende technieken). De gestimuleerde meting kan vanwege belasting voor de patiënt en financiële redenen dan ook achterwege gelaten worden. Bij patiënten met een ondetecteerbaar Tg gemeten met een hoog sensitieve methode volstaat een follow-up meting vanwege bovenstaande met een ongestimuleerd Tg en hoeft geen gestimuleerde Tg-meting plaats te vinden. Bij patiënten met een meetbaar Tg met de hoog sensitieve methode dient deze geïnterpreteerd te worden in het kader van de uitgangssituatie van de patiënt en kan deze een reden zijn om aanvullende diagnostiek plaats te vinden middels beeldvorming (zie Follow-up - beeldvormende technieken).

Rol van Thyreoglobuline meting in de follow-up

Bepaal tijdens de follow-up van een patiënt Tg en Tg-antistoffen met dezelfde methode, vanwege de grote tussen-methode spreiding.

Beschouw een bij herhaling vastgestelde Tg-concentratie tijdens T4-substitutie van > 1 ng/mL (> 1 µg/L, >1.5 pmol/L) als klinisch relevant en interpreteer deze in relatie tot de uitgangssituatie van de patiënt.

Een stijging van het Tg is relevanter dan de absolute waarde.

Bij patiënten met een ondetecteerbaar Tg gemeten met een hoog sensitieve methode (en Tg-antistoffen onder de vastgestelde grenswaarde) volstaat een follow-up meting van een ongestimuleerd Tg.

Aanbeveling-2

Rationale - Wat zijn kwaliteitseisen van de Tg bepaling

Er zijn tweede generatie Tg-immunoassays beschikbaar met een hoge analytische sensitiviteit welke in het lage concentratiegebied van 0.1-0.2 ng/mL (0.15-0.30 pmol/L) betrouwbaar veranderingen in Tg concentratie detecteren. Men dient voor follow-up van schildkliercarcinoom gebruik te maken van dergelijke gevoelige Tg-immunoassays. Bij de Tg meting dient ook een Tg-antistoffen meting verricht te worden. Zowel de Tg als de anti-Tg meting zijn aan standaardisatieverschillen onderhevig en dienen gedurende de follow-up van een patiënt niet gewijzigd te worden. Als er toch een wijziging in analysemethode plaatsvindt, dan dient er dubbelgemeten te zijn met de oude en nieuwe assays in patientensera.

De Tg-immunoassays kunnen gestoord worden door interfererende Tg-antistoffen. Tg analyse m.b.v. LCMS heeft theoretisch geen last van deze analytische storing. Toch blijkt uit de huidige beschikbare literatuur de analyse met LCMS bij patiënten met Tg-antistoffen nog niet van uitgesproken toegevoegde waarde aangezien de Tg-antistoffen – Tg complexen in vivo snel geëlimineerd lijken te worden en ook bij analyse met LCMS disproportioneel lage Tg concentraties in vitro worden gevonden.

Wat zijn kwaliteitseisen van de thyreoglobuline bepaling

Meet het Tg met een gevoelige methode en voer tevens een Tg-antistoffenmeting uit. Bij positieve Tg-antistoffen moet vermeld worden dat dit kan leiden tot een niet representatieve Tg-uitslag.

Rapporteer als laboratorium geen ondetecteerbare Tg-waarden in Tg-antistoffen-positieve patiënten wanneer de Tg-concentratie bepaald is met een immunomethode die een negatieve interferentie ondervindt van Tg-antistoffen.

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

Aanbeveling-3

Rationale - Klinische relevantie van Tg-antistoffen

Tg-antistoffen kunnen de Tg meting verstoren. Deze verstoring is analytisch relevant, maar niet altijd klinisch relevant. In de literatuur verschillen de meningen over hoe om te gaan met positieve Tg-antistoffen en welke grenswaarden te gebruiken om een sample positief dan wel negatief te noemen. Zo wordt bv de functionele sensitiviteit of LoQ als grenswaarde gebruikt, maar ook de bovenste waarde van het referentie interval of een veelvoud daarboven.

Aangezien Tg-antistoffen niet per definitie geassocieerd zijn met persisterende ziekte maar ook duiden op activatie van het immuunsysteem of manipulatie aan de schildklier is een behouden (hoge) grenswaarde gerelateerd aan klinische relevantie mogelijk meer op zijn plaats.

Men dient alert te zijn op veranderingen in concentraties van Tg-antistoffen. Bij plots aanwezige antistoffen of stijgende waarden dient laagdrempelig de Tg-antistoffen meting herhaald te worden alvorens verder onderzoek ingezet wordt.

Klinische relevantie van thyreoglobuline -antistoffen

Patiënten met schildkliercarcinoom en positieve Tg-antistoffen vallen niet per definitie in een andere risicocategorie.

De aanwezigheid van Tg-antistoffen kan een uitgebreidere controle betekenen, dit in relatie tot andere klinische parameters.

Herhaal bij het (nieuw) ontstaan van Tg-antistoffen in de follow-up de meting alvorens zorgvuldig onderzoek te starten naar een recidief schildkliercarcinoom.

Aanbeveling-4

Rationale - Tg-mRNA metingen

In de literatuur zijn geen recente studies verschenen welke een meerwaarde van Tg mRNA metingen in de follow-up van schildkliercarcinoom aantonen.

Gebruik de meting van Tg-mRNA niet in de follow-up bij patiënten met schildkliercarcinoom.

Literatuur - 2015

- 1 - 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 cancerpatients. J Clin Endocrinol Metab 2003 Mar+ADs-88(3):1107-11.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroidablation for differentiated thyroid cancer? J Clin Endocrinol Metab 2000 Jan+ADs-85(1):175-8.
- 5 - Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998 Jan 29+ADs-338(5):297-306.
- 6 - Webb RC, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8):2754–2763 The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22639291>
- 7 - 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.
- 8 - Ross HA, Netea-Maier RT, Schakenraad E et al. Clin Chim Acta. 2008 Aug;394(1-2):104-9. Epub 2008 May 1. Assay bias may invalidate decision limits and affect comparability of serum thyroglobulin assay methods: an approach to reduce interpretation differences. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498765>
- 9 - 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.

10 - Preissner CM, O’Kane DJ, Singh RJ et al. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3069–3074. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12843145> 11 - Persoon AC, Links TP, Wilde J, Sluiter WJ, Wolffenbuttel 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.

- Hoofnagle AN, Becker JO, Wener MH et al. Quantification of thyroglobulin, a low-abundance serum protein, by immunoaffinity peptide enrichment and tandem mass spectrometry. Clin Chem. 2008;54:1796–1804. #

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801935>

12 - 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;80:2-472.

13 - 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.

14 - 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.

15 - Calzolari C, Marquet PY, Pau B. Thyroglobulin IRMA Pasteur immunoassay: sensitivity of the assay and interference from thyroglobulin autoantibodies. Clin Chem 1997 Feb;43(2):413-5.

16 - 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;42(2):258-62.

17 - 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;48(7):1077-83. 19 - Spencer, C, Petrovic, I and Fatemi, S. JCEM 2011;96:1283-91. Current Thyroglobulin Autoantibody (TgAb) Assays Often Fail to Detect Interfering TgAb that Can Result in the Reporting of Falsely Low/Undetectable Serum Tg IMA Values for Patients with Differentiated Thyroid Cancer. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325460>

20 - 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.

21 - 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;98(1):41-7.

22 - 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;45(1):114-21.

23 - 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) 2002Aug+ADs-57(2):215-21.
- 24 - 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.
- 25 - 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.
- 26 - Spanu A, Solinas ME, Chessa F et al. 131I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. J Nucl Med. 2009; 50(2): 184-90. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164225>
- 27 - 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.
- 28 - 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 1990Oct+ADs-13(9):737-42.
- 29 - Kim BM, Kim MJ, Kim EK, Park SI, Park CS, Chung WY. Controlling recurrent papillary thyroid carcinoma in the neck by ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection. European radiology 18(4), 835-842 (2008). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18040692>
- 30 - 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.
- 31 - Hjiyiannakis P, Mundy J, Harmer C. Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1999+ADs-11(4):240-4.
- 32 - Ditkoff 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.
- 33 - 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.
- 34 - 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.
- 35 - 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.
- 36 - 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.
- 37 - 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 2003Jan+ADs-40(Pt 1):94-9.
- 38 - 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.

39 - 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. 40 - 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.

41 - 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.

42 - 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.

43 - 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.

44 - 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.

45 - 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.

46 - 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.

47 - Boldarine VT, Maciel RM, Guimarães GS et al. Development of a sensitive and specific quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction assay for blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Apr;95(4):1726-33. Epub 2010 Feb 19 #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173019>

48 - 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.

49 - Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012; 97: 2754-63. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22639291>

50 - 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.

Literatuur update - 2023

- Azmat U, Porter K, Senter L, Ringel MD, Nabhan F. Thyroglobulin Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Has a Low Sensitivity for Detecting Structural Disease in Patients with Antithyroglobulin Antibodies. *Thyroid*. 2017 Jan;27(1):74-80. doi: 10.1089/thy.2016.0210. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27736322; PMCID: PMC5206681.
- Barbesino G, Algeciras-Schimnich A, Bornhorst J. Thyroglobulin Assay Interferences: Clinical Usefulness of Mass-Spectrometry Methods. *J Endocr Soc*. 2022 Nov 2;7(1):bvac169. doi: 10.1210/jendso/bvac169. PMID: 36438548; PMCID: PMC9683495.
- Barbesino G, Algeciras-Schimnich A, Bornhorst J. Thyroglobulin Assay Interferences: Clinical Usefulness of Mass-Spectrometry Methods. *J Endocr Soc*. 2022 Nov 2;7(1):bvac169. doi: 10.1210/jendso/bvac169. PMID: 36438548; PMCID: PMC9683495.
- Chou R, Dana T, Brent GA, Goldner W, Haymart M, Leung AM, Ringel MD, Sosa JA. Serum Thyroglobulin Measurement Following Surgery Without Radioactive Iodine for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Thyroid*. 2022 Jun;32(6):613-639. doi: 10.1089/thy.2021.0666. Epub 2022 May 10. PMID: 35412871.
- Dekker BL, van der Horst-Schrivers ANA, Brouwers AH, Shuford CM, Kema IP, Muller Kobold AC, Links TP. Clinical irrelevance of lower titer thyroglobulin autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022 Oct 20;11(6):e220137. doi: 10.1530/ETJ-22-0137. PMID: 36169927; PMCID: PMC9641791.
- Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400. PMID: 31549998.
- Katrangi W, Grebe SKG, Algeciras-Schimnich A. Analytical and clinical performance of thyroglobulin autoantibody assays in thyroid cancer follow-up. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Oct 26;55(12):1987-1994. doi: 10.1515/cclm-2017-0034. PMID: 28672730.
- Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Abraham D, Hoofnagle AN, Meikle AW. Measurement of thyroglobulin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and plasma in the presence of antithyroglobulin autoantibodies. *Clin Chem*. 2013 Jun;59(6):982-90. doi: 10.1373/clinchem.2012.195594. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23396140; PMCID: PMC4016991.
- Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, Zerdoud S, Al Ghuzlan A, Catargi B, Do Cao C, Kelly A, Barge ML, Lacroix L, Dygai I, Vera P, Rusu D, Schneegans O, Benisvy D, Klein M, Roux J, Eberle MC, Bastie D, Nascimento C, Giraudet AL, Le Moullec N, Bardet S, Drui D, Roudaut N, Godbert Y, Morel O, Drutel A, Lamartina L, Schwartz C, Velayoudom FL, Schlumberger MJ, Leenhardt L, Borget I. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):923-932. doi: 10.1056/NEJMoa2111953. PMID: 35263518.
- Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, Leenhardt L, Luster M, Schalin-Jääntti C, Schott M, Seregni E, Rimmele H, Smit J, Verburg FA. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol*. 2014 Aug;171(2):R33-46. doi:10.1530/EJE-14-0148. Epub 2014 Apr 17. PMID: 24743400; PMCID: PMC4076114.
- Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):440-7. doi: 10.1210/jc.2013-3156. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24285679.

- Giovanella L, Imperiali M, Verburg FA, Ceriani L. Evaluation of the BRAHMS Kryptor(®) thyroglobulin minirecovery test in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Feb;51(2):449-53. doi: 10.1515/cclm-2012-0378. PMID: 23095203.
- Giovanella L, Ceriani L, Garancini S. High-sensitive 2nd generation thyroglobulin immunoradiometric assay. Clinical application in differentiated thyroid cancer management. *Q J Nucl Med*. 2002 Dec;46(4):319-22. PMID: 12411872.
- Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F, Sacchi A, Maffioli M, Spriano G. Thyroglobulin assay during thyroxine treatment in low-risk differentiated thyroid cancer management: comparison with recombinant human thyrotropin-stimulated assay and imaging procedures. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(5):648-52. doi: 10.1515/CCLM.2006.107. PMID: 16681439.
- Jammah AA, Masood A, Akkielah LA, Alhaddad S, Alhaddad MA, Alharbi M, Alguwaihes A, Alzahrani S. Utility of Stimulated Thyroglobulin in Reclassifying Low Risk Thyroid Cancer Patients' Following Thyroidectomy and Radioactive Iodine Ablation: A 7-Year Prospective Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 24;11:603432. doi: 10.3389/fendo.2020.603432. PMID: 33716951; PMCID: PMC7945948.
- Knappe L, Giovanella L. Life after thyroid cancer: the role of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies for postoperative follow-up. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2021 Nov;16(6):273-279. doi: 10.1080/17446651.2021.1993060. Epub 2021 Oct 24. PMID: 34693849.
- Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, Castro MR, Clark PM, Hoofnagle AN, Spencer CA, Turcu AF, Algeciras-Schimmich A. Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):E1074-83. doi: 10.1210/jc.2015-1967. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26079778; PMCID: PMC4524993.
- Netzel BC, Grant RP, Hoofnagle AN, Rockwood AL, Shuford CM, Grebe SK. First Steps toward Harmonization of LC-MS/MS Thyroglobulin Assays. *Clin Chem*. 2016 Jan;62(1):297-9. doi: 10.1373/clinchem.2015.245266. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26430076; PMCID: PMC4794333.
- Nishihara E, Hobo Y, Miyauchi A, Ito Y, Higuchi M, Hirokawa M, Ito M, Fukata S, Nishikawa M, Akamizu T. Serum thyroglobulin evaluation on LC-MS/MS and immunoassay in TgAb-positive patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 19;11(1):e210041. doi: 10.1530/ETJ-21-0041. PMID: 34981756; PMCID: PMC9142804.
- Persoon AC, Jager PL, Sluiter WJ, Plukker JT, Wolffenbuttel BH, Links TP. A sensitive Tg assay or rhTSH stimulated Tg: what's the best in the long-term follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma? *PLoS One*. 2007 Aug 29;2(8):e816. doi: 10.1371/journal.pone.0000816. PMID: 17726546; PMCID: PMC1950687.
- Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourehchi V. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):82-7. doi: 10.1210/jc.2006-0993. Epub 2006 Oct 31. PMID: 17077133.
- Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct;90(10):5566-75. doi: 10.1210/jc.2005-0671. Epub 2005 Jun 28. PMID: 15985472.
- Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, LoPresti J. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric

- assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):4589-99. doi: 10.1210/jc.2014-1203. PMID: 25226290; PMCID: PMC4297889.
- Verburg FA, Hartmann D, Grelle I, Giovanella L, Buck AK, Reiners C. Relationship between antithyroglobulin autoantibodies and thyroglobulin recovery rates using different thyroglobulin concentrations in the recovery buffer. *Horm Metab Res.* 2013 Sep;45(10):728-35. doi: 10.1055/s-0033-1349890. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23959452.
- Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, Rimmele H, Seregni E, Smit JW, Theimer C, Giovanella L. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid.* 2013 Oct;23(10):1211-25. doi: 10.1089/thy.2012.0606. Epub 2013 Aug 3. PMID: 23692026.
- Verburg FA, Wäschle K, Reiners C, Giovanella L, Lentjes EG. Heterophile antibodies rarely influence the measurement of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer patients. *Horm Metab Res.* 2010 Sep;42(10):736-9. doi: 10.1055/s-0030-1254132. Epub 2010 May 19. PMID: 20486066.
- Wheeler SE, Liu L, Blair HC, Sivak R, Longo N, Tischler J, Mulvey K, Palmer OMP. Clinical laboratory verification of thyroglobulin concentrations in the presence of autoantibodies to thyroglobulin: comparison of EIA, radioimmunoassay and LC MS/MS measurements in an Urban Hospital. *BMC Res Notes.* 2017 Dec 8;10(1):725. doi: 10.1186/s13104-017-3050-6. PMID: 29221487; PMCID: PMC572305.

Module 6.2 Beeldvormende technieken en handvat follow-up

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient follow-up plaats te vinden op basis van risicoclassificatie?

Inleiding

Echografie van de hals wordt momenteel aanbevolen in de follow-up van het schildkliercarcinoom na operatieve behandeling en eventuele behandeling met I-131. Standaard aanbevelingen in internationale richtlijnen omvatten regelmatige herhaling van de echografie ongeacht de waarde van de tumormarker thyreoglobuline. Deze aanbevelingen baseren echter veelal op literatuur van >20 jaar oud en houden geen rekening met de ontwikkelingen in resolutie van de echografie en de sensitiviteit van de thyreoglobuline meting. Ook is deze oudere literatuur vaak gebaseerd op retrospectieve data. Het is daarom van belang de recentere literatuur te evalueren, mede in afhankelijkheid van de spiegel van de tumormarker thyreoglobuline.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits/harms of ultrasound for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma in follow-up compared with pathology/fine needle biopsy/thyroglobulin?

- P: patients with differentiated thyroid cancer after surgery
 I: ultrasound
 C: pathology, fine needle biopsy, thyroglobulin

O: diagnostic values (e.g. negative predictive value, positive predicative value)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered sensitivity as a critical outcome measure for decision making, and the other diagnostic values as important.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 03-08-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 970 hits. Studies were selected based on the following criteria;

- patients with differentiated thyroid cancer after surgery
- comparing ultrasound with pathology, fine needle biopsy, thyroglobulin,
- reporting at least one of the outcome of interest.

Twenty-two articles were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, fourteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and eight studies were included.

Although, one of the additional inclusion criteria were $N \geq 100$ participants. Therefore, four additional studies were excluded, see table in Methods.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Chindris (2012) performed a retrospective cohort study to assess the utility of neck ultrasound (US) in thyroid cancer patients with a suppressed thyroid globulin (Tg-supp) value below 0.1 ng/ml. All included patients ($n = 163$) had undergone thyroidectomy and at least one dose of radioactive iodine treatment (RAI) as initial therapy. All patients received a recombinant human TSH (rhTSH)-stimulated Tg (Tg-stim) within 60 days. Mean age was 47 years at time of initial surgery (range 16-82) and the proportion of males was 31%. The interval between the last RAI treatment and Tg-stim was 27.5 months (range 6–96) months. In 138 patients, serial Tg-supp levels were obtained over a median of 3.6 years (up to 9.6 years). Neck US images were obtained in 153 patients. A total of 597 US exams were done with a median follow-up of three years (range 0 to 9.6 years). These were compared to an I-131 scan. As reference, fine-needle aspirates (FNA) were done for cytological examination in case of a suspicious US. The prevalence of recurrent disease was 7/153 (4.6%). The study was limited by risk of bias due to interpretation of the FNA results with knowledge of the US exams. Next, FNA (reference) was not performed in all patients.

Lepoutre-Lussey (2014) performed a retrospective cohort study to the value of post-operative cervical US (POCUS) in the detection of persistent disease (PD) in patients with PTC. A total of 638 patients were included who underwent total thyroidectomy and RAI

ablation therapy (within 12 months of surgery). The median age of the study population was 42.2 years (range 11.3 to 82.2) and the proportion of males was 25%. POCUS was performed on average 90 days after surgery and compared to assessment of Tg via RAI-Tg (at 4 weeks of thyroid hormone withdrawal or after stimulation by rTSH during follow-up) or post-therapeutic whole-body scans (tWBS, performed five days after RAI ablation). Median follow-up time was 41.6 months (range 6-171 months), consisting of follow-up visits at 6 months, 12 months, and every 3 years for the following 7 years. The reference for assessing recurrence of PD or late recurrence (L-RD) after surgery was assessed via histology, FNA or positive I131 cervical uptake. The prevalence of recurrent disease was 138/638 (21.6%). The overall risk of bias of the study was low.

Verburg (2018) performed a retrospective database study to determine whether there is a clinical benefit from routine cervical US in patients with differentiated TC (DTC). Records from a total of 773 patients with outpatient non-TSH-stimulated follow-up procedures after RAI ablation therapy. The median age of the study population was 47.1 (range 5 to 87) and the proportion of males was 29%. All patients underwent total thyroidectomy. After surgery and RAI ablation therapy, TSH-suppressive levothyroxine treatment was initiated throughout follow-up. Lifelong follow-up with half-year intervals for the first five years with yearly follow-up visits thereafter. At least one neck US was performed at each follow-up visit, with a total of 3176 US images among all patients. In addition, 6-12 months after the first RAI ablation dose, whole body scans (WBS) and Tg measurements were performed. FNA was performed in case of highly suspicious lymph nodes. The prevalence of recurrent disease on the US images was 285/3176 (9.0%). It is unclear which exact number of patients this involves. The study was limited by risk of bias due to interpretation of the FNA results by the US results and risk factors. Next, FNA (reference) was not performed in all patients.

Yang (2015) performed a retrospective cohort study to evaluate the findings from serial US evaluations performed in patients with low-risk PTC (according to the American Thyroid Association (ATA)). A total of 171 patients who underwent total thyroidectomy, with (39%) or without (61%) RAI ablation therapy, with no suspicious finding on the initial postoperative neck US and absence of interfering anti-Tg antibodies (TgAB). Median age was 42 years at diagnosis and the proportion of males was 14%. The median follow-up duration was 8 years (range 2 to 42 years). Patients underwent a median of five neck US (range 2 to 17). Furthermore, five patients had CT/MRI scans, one patient underwent a PET scan and 9 patients underwent biopsy under US-guidance. The reference for abnormalities found with US was histology, cytology or RAI imaging. The prevalence of recurrent disease was 2/171 (1.2%). The study was limited by risk of bias due to interpretation of the reference results with knowledge of the US exams. Next, the reference was not performed in all patients.

Results

- *US versus FNA/histology/cytology/RAI imaging/positive I-131 cervical uptake*

All studies reported on the diagnostic performance of US with FNA (Chindris, 2012; Verburg, 2018), a combination of histology/cytology/RAI imaging (Yang, 2015) or a combination of FNA, histology and positive I-131 cervical uptake (Lepoutre-Lussey, 2014) as reference. Verburg (2018) reported results separately for patients at low-risk and at high-risk for recurrence. Yang (2015) reported results for US images post-operatively and thereafter separately for patients with a positive and negative US scan.

Sensitivity

The sensitivity ranged from 74% to 100%, see Table 1.

Specificity

The specificity ranged from 55% to 99%, see Table 1.

Positive predictive value (PPV)

The PPV ranged from 3% to 61%, see Table 1.

Negative predictive value (NPV)

The NPV ranged from 96% to 100%, see Table 1.

Table 2. Diagnostic values of US versus FNA/histology/cytology/RAI imaging/positive I-131 cervical uptake.

Study	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)
Chindris, 2012	86%	92%	33%	99%
Lepoutre-Lussey, 2014	82.64% (74.70% to 88.92%)	87.43% (84.26% to 90.16%)	60.61% (54.72% to 66.20%)	95.56% (93.58% to 96.95%)
Verburg, 2018 (total)	75.8% (71.1% - 81.5%)	76.1% (74.3% - 77.8%)	23.8% (18.1% - 29.5%)	97.0% (96.2% - 97.7%)
Verburg, 2018 (low-risk)	87.3% (68.7% - 87.8%)	76.4% (73.7% - 79.1%)	19.5% (10.4% - 28.7%)	98.0% (97.1% - 98.8%)
Verburg, 2018 (high-risk)	74.2% (70.0% - 81.4%)	75.7% (73.3% - 78.1%)	26.3% (19.0% - 33.6%)	98.0% (97.1% - 98.8%)
Yang, 2015 (post-operative)	100% (16% to 100%)	55% (47% to 63%)	3% (2% to 3%)	100% (96% to 100%)
Yang, 2015 (follow-up after negative US)	n.a.	59% (48% to 69%)	n.a.	100% (94% to 100%)
Yang, 2015 (follow-up after positive US)	100% (16% to 100%)	18% (10% to 28%)	3% (3% to 4%)	100% (75% to 100%)

- I-131 scan versus FNA

One study reported on the diagnostic performance of a I-131 scan with FNA as reference (Chindris, 2012). Table 2 provides an overview of the **sensitivity, specificity, PPV and NPV**.

Table 3. Diagnostic values of I-131 scan versus FNA.

Study	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)
Chindris, 2012	28%	93%	18%	96%

- tWBS versus FNA/histology/positive I-131 cervical uptake

One study reported on the diagnostic performance of tWBS with histology, FNA or positive I131 cervical uptake as reference (Lepoutre-Lussey; 2014). Table 3 provides an overview of the **sensitivity, specificity, PPV and NPV**.

Table 4. Diagnostic values of tWBS versus FNA/histology/positive I-131 cervical uptake.

Study	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)
-------	---------------------	---------------------	-------------	-------------

Lepoutre- Lussey, 2014	39.67% (30.89%- 48.96%)	80.46% (76.78%- 83.80%)	32.21% (26.41%- 38.63%)	85.07% (83.06%- 86.88%)
---------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

Level of evidence of the literature

The level of evidence came from diagnostic performance studies and therefore started as high.

- *US versus reference*

The level of evidence regarding the outcome measure **sensitivity** was downgraded by three levels to very low because of study limitations (reference test only performed in small number of patients, low prevalence of recurrence in several studies, -2 levels for risk of bias); applicability (difference in type of study population and reference test, -1 level for indirectness) and number of included patients (wide confidence intervals, -1 level for imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure **specificity** was downgraded by three levels to very low because of study limitations (reference test only performed in small number of patients, low prevalence of recurrence in several studies, -2 levels for risk of bias); applicability (difference in type of study population and reference test, -1 level for indirectness) and number of included patients (wide confidence intervals, -1 level for imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure **PPV** was downgraded by three levels to very low because of study limitations (reference test only performed in small number of patients, low prevalence of recurrence in several studies, -2 levels for risk of bias); applicability (difference in type of study population and reference test, -1 level for indirectness) and number of included patients (wide confidence intervals, -1 level for imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure **NPV** was downgraded by three levels to very low because of study limitations (reference test only performed in small number of patients, low prevalence of recurrence in several studies, -2 levels for risk of bias) and applicability (difference in type of study population and reference test, -1 level for indirectness).

- *I-131 scan versus reference*

The level of evidence regarding the outcome measure **sensitivity** was downgraded by three levels to very low because of study limitations (reference test only performed in small number of patients, low prevalence of recurrence -2 levels for risk of bias) and number of included patients (small and single study, no CI reported, -2 levels for imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure **specificity** was downgraded by three levels to very low because of study limitations (reference test only performed in small number of patients, low prevalence of recurrence -2 levels for risk of bias) and number of included patients (small and single study, no CI reported, -2 levels for imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure **PPV** was downgraded by three levels to very low because of study limitations (reference test only performed in small number of

patients, low prevalence of recurrence -2 levels for risk of bias) and number of included patients (small and single study, no CI reported, -2 levels for imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure **NPV** was downgraded by three levels to very low because of study limitations (reference test only performed in small number of patients, low prevalence of recurrence -2 levels for risk of bias) and number of included patients (small and single study, no CI reported, -2 levels for imprecision).

- *tWBS versus reference*

The level of evidence regarding the outcome measure **sensitivity** was downgraded by two levels to very low because of applicability (specific study population (N1-PTC patients), -1 level for indirectness) and number of included patients (single study, wide confidence interval, -2 levels for imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure **sensitivity** was downgraded by two levels to low because of applicability (specific study population (N1-PTC patients), -1 level for indirectness) and number of included patients (single study, -1 level for imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure **PPV** was downgraded by two levels to very low because of applicability (specific study population (N1-PTC patients), -1 level for indirectness) and number of included patients (single study, wide confidence interval, -2 levels for imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure **NPV** was downgraded by two levels to low because of applicability (specific study population (N1-PTC patients), -1 level for indirectness) and number of included patients (single study, -1 level for imprecision).

Conclusions

Sensitivity

Very low GRADE	<p>The sensitivity of <u>ultrasound</u> for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma at follow-up, ranges from 74% to 100%, using FNA, histology, cytology, RAI imaging and/or positive I-131 cervical uptake as reference.</p> <p>The sensitivity of <u>I-131 scan</u> for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma at follow-up, is 28%, using FNA as reference.</p> <p>The sensitivity of <u>tWBS</u> for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma at follow-up, is 40%, using FNA, histology and/or positive I-131 cervical uptake as reference.</p> <p><i>Source: Chindris, 2012; Lepoutre-Lussey, 2014; Verburg, 2018; Yang, 2015</i></p>
-----------------------	---

Specificity

Very low GRADE	<p>The specificity of <u>ultrasound</u> for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma at follow-up, ranges from 55% to 99%, using FNA, histology, cytology, RAI imaging and/or positive I-131 cervical uptake as reference.</p>
-----------------------	--

Low GRADE	<p>The specificity of <u>I-131 scan</u> for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma at follow-up, is 93%, using FNA as reference.</p> <p>The specificity of <u>tWBS</u> for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma at follow-up, is 80%, using FNA, histology and/or positive I-131 cervical uptake as reference.</p> <p><i>Source: Chindris, 2012; Lepoutre-Lussey, 2014; Verburg, 2018; Yang, 2015</i></p>
------------------	---

Positive predictive value (PPV)

Very low GRADE	<p>The PPV of <u>ultrasound</u> for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma at follow-up, ranges from 3% to 61%, using FNA, histology, cytology, RAI imaging and/or positive I-131 cervical uptake as reference.</p> <p>The PPV of <u>I-131 scan</u> for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma at follow-up, is 18%, using FNA as reference.</p> <p>The PPV of <u>tWBS</u> for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma at follow-up, is 31%, using FNA, histology and/or positive I-131 cervical uptake as reference.</p> <p><i>Source: Chindris, 2012; Lepoutre-Lussey, 2014; Verburg, 2018; Yang, 2015</i></p>
-----------------------	---

Negative predictive value (NPV)

Very low GRADE	<p>The NPV of <u>ultrasound</u> for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma at follow-up, ranges from 96% to 100%, using FNA, histology, cytology, RAI imaging and/or positive I-131 cervical uptake as reference.</p> <p>The NPV of <u>I-131 scan</u> for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma at follow-up, is 96%, using FNA as reference.</p>
Low GRADE	<p>The NPV of <u>tWBS</u> for detection of lymph node metastases in patients with thyroid carcinoma at follow-up, is 85%, using FNA, histology and/or positive I-131 cervical uptake as reference.</p> <p><i>Source: Chindris, 2012; Lepoutre-Lussey, 2014; Verburg, 2018; Yang, 2015</i></p>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In totaal zijn vier studies (retrospectief) beschreven die de diagnostische waarde van echografie (ultrasound; US) vergelijken met pathologie, biopsie (fine needle aspiration cytology (FNAC)) en/of thyreoglobuline (Tg) concentratie. Hierbij is voornamelijk FNAC gebruikt als referentietest (vier studies). Een I-131 scan en een post-therapeutic whole body scan (tWBS) werden als vergelijkingstest voor US onderzocht, beide in één studie. Verder zijn enkele studies gevonden die voldeden aan de PICO, maar een studiepopulatie van <100 hadden en om deze reden zijn geëxcludeerd. Eveneens is een studie gevonden waarbij

onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om de diagnostische waarden van US te berekenen. De geïncludeerde studies berusten allen op retrospectieve data, hebben sterk verschillende studiepopulaties (in type en stadium van de maligniteit en prevalentie 'recurrent disease') en verschillen eveneens qua type behandeling. Mede hierdoor konden resultaten niet samengevoegd/gecombineerd worden. Daarnaast werd in geen enkele studie de referentietest in alle geïncludeerde patiënten uitgevoerd. Mede door deze factoren verschillen de diagnostische waarden tussen de studies sterk, met name de sensitiviteit en de positief voorspellende waarde (PPV). De gradering van de bewijskracht voor alle uitkomstmaten voor US en ¹³¹I scan is *zeer laag*. Voor tWBS is de gradering van de bewijskracht van de sensitiviteit en de PPV *zeer laag* en voor de specificiteit en negatief voorspellende waarde (NPV) *laag*.

Aanvullende literatuur

De echografie van de hals is het meest gebruikte beeldvormend onderzoek voor de diagnostiek en follow-up van patiënten met schildkliercarcinoom. In het bijzonder is de echografie zeer waardevol bij de detectie van locoregionale recidieven na de primaire behandeling. In de context van het de-escaleren van de primaire behandeling voor schildkliercarcinoom, verdient de echografie van de hals een prominente plek bij de follow-up van de patiënten die alleen een hemithyreoidectomie (HT) hebben ondergaan en die geen adjuvante radioactief jodium behandeling hebben gekregen (Gamble, 2020). Hoewel in de literatuur gerapporteerd wordt dat bij de helft van de laag risico patiënten die een totale thyreoïdectomie (TT) zonder radioactief jodium behandeling hebben ondergaan, een niet aantoonbaar Tg gevonden wordt (zie [module Follow-up - Thyreooglobuline bepaling bepaling](#)), waardoor bepaling van Tg zou kunnen gebruikt worden voor de follow-up, is de verwachting dat dit percentage lager is wanneer de operatie minder radicaal is en nog (normaal) rest schildklierweefsel aanwezig is postoperatief. Voor deze patiënten, kan de Tg minder goed gebruikt worden voor de follow-up en vindt de follow-up voornamelijk plaats middels echografie van de hals. De waarde van de echografie in de follow-up van patiënten met een schildkliercarcinoom hangt ook af van de vooraf kans op pathologische bevindingen. En dit vertaalt zich ook in de kosten-baten verhoudingen. In de studie van Wang (2016) in een serie van 752 patiënten met laag risico papillair schildkliercarcinoom, zoals in de ATA (2015) richtlijn gedefinieerd, geopereerd tussen 2000 en 2010, leed toepassing van routine herhaaldelijke echografie van de hals tot 5,3 keer stijging in het aantal onderzoeken per patiënt in het betreffende centrum. Dit terwijl er slechts 3/752 (0,4%) recidieven werden aangetoond. In de betreffende periode nam het aantal behandelingen met radioactief jodium bij deze categorie af van 40% in 2000 tot 8,7% in 2010. In hetzelfde centrum, rapporteert Wang (2015) een kosten-baten analyse m.b.t. de follow-up voor detectie van recidieven bij 1087 patiënten met schildkliercarcinoom (waarvan 363 laag risico; 561 intermediair risico en 164 hoog risico) afhankelijk van de risicoclassificatie. In deze studie werden in de eerste 36 maanden na thyreoïdectomie recidieven gevonden bij 0,8%, 7,8%, en 13,4% van de patiënten in de laag-, intermediair- en hoog risico categorieën. De kosten voor de detectie van een recidief bij patiënten met een laag risico tumor waren 6-7 keer hoger dan voor detectie van een recidief bij intermediair- of hoog risico.

Echografie van de hals kan ook aspecifieke bevindingen als gevolg hebben. In een retrospectief onderzoek van Yang (2015) in een serie van Memorial Sloan Kettering Center wordt na een mediane follow-up van 8 jaar bij 171 patiënten met een laag risico schildkliercarcinoom een structureel recidief kleiner of gelijk aan 1 cm gevonden bij 2 (1,2%)

patiënten na een mediane duur van 2,8 jaar (range 1,6 - 4,1 jaar) na de primaire behandeling. Gedurende dezelfde periode werden er 114 (67%) specifieke afwijkingen gevonden tot aanvullende diagnostiek leden zonder het vaststellen van een recidief. In een ander retrospectief onderzoek van Yang (2015) van Memorial Sloan Kettering Center werd na een mediane follow-up van 10 jaar een structureel recidief gevonden bij 9 (10%) van de 90 intermediair risico patiënten (met een niet aantoonbaar basaal ongestimuleerd Tg na de primaire behandeling) na een mediane duur van 6,3 jaar na de primaire behandeling. Slechts 4 van deze patiënten hadden geen andere klinische uitingen van een recidief of aantoonbaar basaal ongestimuleerd Tg ten tijde van de diagnose. Daarentegen, fout-positieve bevindingen waren gevonden bij 51 (57%) van de 90 patiënten die tot aanvullende diagnostiek leden zonder het vaststellen van een recidief.

Op basis van deze studies kan geconcludeerd worden dat routinematige beeldvormende diagnostiek bij de laag en intermediair risico patiënten niet doelmatig is zolang er geen andere klinische (zoals palpabele bevindingen) of biochemische (zoals aantoonbaar Tg) uitingen zijn voor een recidief. Bovendien heeft dit naast een toename van het aantal (onnodige) onderzoeken ook niet klinisch relevante bevindingen als gevolg. Dit laatste leidt tot een toename in aanvullende diagnostiek en onnodige belasting voor de patiënt. Derhalve wordt in de huidige richtlijn het beleid aangepast op basis van het initiële risico inschatting en de herstadiëring na de evaluatie van de respons op de primaire behandeling. Het belangrijkste doel is de doelmatige detectie van voor de patiënt klinisch relevante recidieven.

Er is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd m.b.t. de duur van de follow-up bij de patiënten in de verschillende risico categorieën. In een retrospectieve studie (Durante, 2013) werd uit 1020 consecutieve patiënten vervolgt in 8 Italiaanse centra, waarvan 948 geen aanwijzingen hadden voor resttumor binnen een jaar na de primaire behandeling, een locoregionaal recidief vastgesteld bij 13 patiënten (1,4%) na een mediaan follow-up van 10,4 (5,1-20,4) jaar. Alle recidieven werden binnen 8 jaar vastgesteld; 10 van de 13 binnen 5 jaar en 6 binnen de eerste 3 jaar. Van de in deze studie geïnccludeerde patiënten, hadden 61,3% van de patiënten een laag risico, 35,5% een intermediair risico en 3,2% een hoog risico, volgens de ATA 2015 criteria en 11,6% van de patiënten kreeg geen behandeling met radioactief jodium en het risico op een recidief was niet geassocieerd met deze therapie. Gezien het feit dat bij alle initiële risicogroepen meer dan 80% van de recidieven worden gevonden binnen de eerste 5 jaar na de primaire behandeling, lijkt een follow-up duur van 5-10 jaar bij patiënten met een uitstekende respons op de primaire behandeling voldoende.

Een studie gebaseerd op Nederlandse data tussen 2000 en 2020 (van Dijk, 2023) laat zien dat terugkeer van ziekte na een HT bij patiënten met een laag risico, unifocaal papillair microcarcinoom (pT1a) zonder vasculaire invasie zeldzaam is (<2%) en veelal binnen 2 jaar wordt ontdekt. Hierdoor lijkt de toegevoegde waarde van follow-up in deze patiëntengroep laag en moet deze worden afgewogen tegen de kans op onrust bij de patiënt ten gevolge van fout-positieve echografische bevindingen. Individuele patiëntbetrokkenheid door middel van gedeelde besluitvorming ondersteunt het kiezen van de meest geschikte follow-up optie. De richtlijn commissie is van mening dat follow-up na een incidenteel gevonden unifocaal papillair microcarcinoom vallende in de laag risico categorie achterwege gelaten kan worden. Dit betreffen dus papillaire microcarcinomen die per toeval gevonden zijn in resectiepreparaten van patiënten die om een andere reden een (hemi) thyreoïdectomie hebben ondergaan (zoals m. Graves of een symptomatisch multinodulair struma).

De werkgroep is van mening dat voor de patiënten met een initieel laag risico en een uitstekende respons bij herstadiëring de follow-up kan worden gestaakt na 5 jaar. Op basis van de beschikbare literatuur (en deels de nieuwe adviezen) houdt de werkgroep een follow-up van 5 jaar aan.

In de follow-up van patiënten na een hemithyreoidectomie en na een totale thyreoïdectomie zonder adjuvante radioactief jodium behandeling vanwege een laag risico carcinoom >1-≤4 cm dient de lage kans op recidief na 5 jaar afgewogen te worden tegen de kans op onrust bij de patiënt t.g.v. fout-positieve echografische bevindingen. Het nut van follow-up langer dan 5 jaar dient met de patiënt besproken te worden. Hieronder wordt een handvat gegeven dat is opgesteld door de werkgroep.

Handvat – follow-up na herstadiëring

De aanbevolen follow-up strategie hangt nauw samen met de initiële risico-classificatie indeling van de goedgedifferentieerde schildkliertumor zoals beschreven in zie module risicostratificatie en met de aanbevolen behandelstrategie zoals beschreven in zie module Behandeling.

Afhankelijk van de initiële risico inschatting en de primaire behandeling volgens shared decision making kunnen de volgende categorieën worden onderscheiden:

1. Laag risico ≤1 cm met hemithyreoidectomie.
2. Laag risico >1-≤4 cm met hemithyreoidectomie.
3. Laag risico >1-≤4 cm met totale thyreoïdectomie zonder radioactief jodium behandeling.
4. Laag risico >1-≤4 cm met totale thyreoïdectomie gevolgd door radioactief jodium behandeling.
5. Intermediair risico met hemi- of totale thyreoïdectomie zonder radioactief jodium behandeling.
6. Intermediair risico met totale thyreoïdectomie gevolgd door radioactief jodium behandeling.
7. Hoog risico totale thyreoïdectomie gevolgd door radioactief jodium behandeling.

Alle patiënten ondergaan een evaluatie van de effectiviteit van de op de primaire behandeling een jaar na deze behandeling (zie module risicostratificatie). Afhankelijk van het resultaat van deze onderzoeken vindt herstadiëring plaats (zie module risicostratificatie):

- Uitstekend.
- Biochemisch onvoldoende.
- Structureel onvoldoende.
- Inconclusief.

De werkgroep beveelt aan om elke stap in de diagnostiek en behandeling van iedere individuele patiënt in het MDO te bespreken. In het bijzonder vereist de follow-up en behandeling van patiënten met een biochemisch onvoldoende of inconclusief en structureel onvoldoende respons klinische inzicht en expertise. De follow-up en behandeling van deze patiënten dient plaats te vinden in overleg met het multidisciplinaire team van een level 1 ziekenhuis, zie module organisatie van zorg.

Bij patiënten met een biochemisch onvoldoende respons (aantoonbaar Tg zonder pathologische bevindingen bij de echografie) kan aanvullende beeldvormende diagnostiek

middels een FDG-PET-CT scan waardevol zijn voor detectie van een mogelijk recidief of persisterende ziekte zowel locoregionaal als metastasen op afstand. De werkgroep adviseert geen specifieke afkap Tg-waarde voor deze indicatie aangezien deze sterk afhankelijk is van de meetmethode en de karakteristieken van de tumor. Klinische inzicht is van groot belang.

Bij patiënten met aantoonbaar structureel recidief kan de follow-up plaatsvinden middels echografie van de hals en/of diagnostische CT scans. Herhaling van FDG-PET-CT is alleen maar op indicatie nodig, bij voorkeur na overleg in het MDO met een level 1 ziekenhuis.

- De follow-up adviezen voor patiënten die slechts een hemithyreoidectomie hebben ondergaan komen overeen met elkaar.
Uitzonderingen: bij patiënten met unifocale laag risico microcarcinomen kan na 2 jaar de follow-up achterwege worden gelaten. Bij patiënten met een per toeval gevonden laagrisico microcarcinoom (≤ 1 cm) in een schildklier resectiepreparaat kan follow-up achterwege worden gelaten.
- De follow-up adviezen van patiënten die een totale thyreoïdectomie hebben ondergaan zonder radioactief jodium behandeling komen overeen met elkaar, ongeacht de initiële risicoclassificatie.
- De follow-up adviezen van patiënten die een totale thyreoïdectomie hebben ondergaan gevolgd door radioactief jodium behandeling komen overeen met elkaar, ongeacht de initiële risicoclassificatie.
- Er wordt geen gebruik gemaakt van Tg bepalingen bij de follow-up van patiënten die geen totale thyreoïdectomie hebben ondergaan gevolgd door ^{131}I behandeling.
- Er wordt geen gebruik gemaakt van gestimuleerde (middels onttrekking of rhTSH) Tg bepalingen bij de follow-up van patiënten met schildklierkarcinoom.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De echografie van de hals wordt standaard uitgevoerd in de follow-up van patiënten met schildklierkanker. Het wordt ervaren als een weinig belastend onderzoek. Als op de echografie afwijkingen worden gezien die kunnen passen bij metastasen van schildklierkanker, bestaat gedurende het onderzoek de mogelijkheid om direct weefsel te verkrijgen middels een dunnen naald aspiratie (FNAC).

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van echografie van de hals zijn relatief laag in vergelijking met de andere beeldvormende onderzoeken. Desalniettemin, er zijn aanwijzingen dat het onnodig verrichten van beeldvormend onderzoek gepaard gaat met 'extra' kosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De echografie is in alle ziekenhuizen in Nederland beschikbaar en wordt nu al routinematig ingezet in de follow-up van patiënten met schildklierkanker. Een nadeel van het onderzoek is dat de uitvoering operator afhankelijk is. De kwaliteit van de beschikbare literatuur is laag en in de klinische praktijk is de echografie van patiënten met aantoonbaar Tg na thyreoïdectomie en radioactief jodium vaak negatief. Hierdoor wordt vaak overgegaan om meer geavanceerde technieken zoals FDG PET-CT.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1 – follow-up beeldvorming

Rationale van de aanbeveling:

De gradering van het wetenschappelijke bewijs wordt gegradeerd met “low” of “very low”. Desalniettemin, zijn er veel retrospectieve data over de waarde van de echografie van de hals bij de follow-up van patiënten met schildklierkanker, de techniek is relatief goedkoop, overal beschikbaar en er is veel praktische ervaring met de echografie van de hals. Een postoperatief verrichte echografie in combinatie met de Tg bepaling 6-12 maanden na de thyreoïdectomie zijn de belangrijkste onderzoeken om de effecten van de primaire behandeling vast te stellen. Op basis hiervan vindt herstadiëring plaats. In deze richtlijn is gekozen voor een termijn van 12 maanden na de primaire behandeling te definiëren voor ter behoefte van herstadiëring. Dit omdat bij sommige patiënten de Tg-waarde nog dalende is na 6 maanden follow-up en deze patiënten onterecht in de categorie biochemisch onvoldoende zouden kunnen vallen als de herstadiëring te vroeg plaats vindt. Daarnaast streven we hiermee naar een uniform beleid in Nederland ten aanzien van herstadiëring. Er verdient echter wel de overweging om bij patiënten met een hoog risico op recidief of bij patiënten met bekende structurele macroscopische metastasen deze evaluatie eerder plaats te laten vinden wanneer dit therapeutische consequenties heeft (bijvoorbeeld een aanvullende behandeling met I^{131} of een operatie). Een routinematige echografie van de hals bij patiënten zonder klinische aanwijzingen voor een recidief én met een niet aantoonbaar Tg kan echter specifieke bevindingen aantonen die tot onnodige aanvullende diagnostiek leiden. Dit kan zorgen voor onrust bij de patiënt. Daarentegen laat de echografie vaak geen afwijkingen zien bij patiënten met aantoonbaar Tg na thyreoïdectomie en radioactief jodium behandeling. Dit kan duiden op klinisch occulte locoregionale ziekte of afstandsmetastasen. In dit geval kan aanvullende beeldvorming gebruikt worden voor de detectie dan wel het uitsluiten van deze metastasen. Vanwege de lage sensitiviteit van dit onderzoek wordt het routinematige uitvoering van een diagnostische I^{131} of I^{123} scan niet aanbevolen bij de follow-up van patiënten met schildkliercarcinoom.

1. Verricht in ieder geval 12 maanden na (hemi)thyreoïdectomie routinematig eenmalig echografie voor herstadiëring met uitzondering van de per toeval gevonden microcarcinomen. Overweeg dit onderzoek eerder plaats te laten vinden bij patiënten met bekende structurele ziekte na de primaire behandeling.
2. Routinematige echografie wordt NIET aanbevolen bij patiënten met niet aantoonbaar Tg na totale thyreoïdectomie (al dan niet in combinatie met adjuvante radioactief jodium behandeling) na herstadiëring.
3. Bij aantoonbaar of stijgend Tg is echografie het eerste onderzoek van keuze.
4. Bij aantoonbaar of stijgend Tg indien echografie negatief is wordt een aanvullende diagnostiek middels FDG PET-CT geadviseerd.
5. Routinematige diagnostische jodium scans worden niet aanbevolen.

Onderstaand voorstel kan gebruikt worden als handvat, zie box 2.

Flowchart

De aanbevelingen van dit onderdeel kunnen gedeeltelijk worden samengevat in de volgende flowchart, zie bij Flowchart – behandeling en follow-up.

Handvat follow-up na herstadiëring (middels echo hals en eventueel ongestimuleerd Tg bepaling 1 jaar na de operatie):

1. **Laag risico ≤ 1 cm (klinisch manifest) met hemithyreoïdectomie***

- Uitstekend respons:
 - Staak follow-up.
- Biochemisch onvoldoende:
 - Niet van toepassing.
- Structureel onvoldoende of recidief:
 - Overweeg lokale behandeling (operatie eventueel gevolgd door radioactief jodium, of radioactief jodium en/of radiotherapie indien niet operabel) of expectatief met follow-up middels bepaling van ongestimuleerd Tg en beeldvorming (zie behandeling van locoregionaal recidief). Frequentie van follow-up is afhankelijk van de klinische situatie. Overweeg een FDG-PET-CT-scan te verrichten vooraf aan het definitief besluit met betrekking tot de lokale behandeling indien er therapeutische consequenties hieraan verbonden worden.
- Inconclusief:
 - Herhaal de echo van de hals 2 en 5 jaar na de primaire behandeling. Indien geen afwijkingen of stabiele situatie staak de follow-up.

2. Laag risico >1-≤4 cm met hemithyreoïdectomie*

- Uitstekend respons
 - Herhaal de echo van de hals 2 en 5 jaar na de primaire behandeling. Indien geen afwijkingen, staak de follow-up.
- Biochemisch onvoldoende:
 - Niet van toepassing.
- Structureel onvoldoende of recidief:

Zie punt 1.
- Inconclusief:

Zie punt 1.

3. Laag risico >1-≤4 cm met totale thyreoïdectomie zonder radioactief jodium behandeling*

Zie punt 2.

4. Laag risico >1-≤4 cm met totale thyreoïdectomie gevolgd door radioactief jodium behandeling

- Uitstekend respons:
 - Jaarlijkse controle middels ongestimuleerd Tg gedurende 5 jaar na de primaire behandeling. Indien geen afwijkingen, staak de follow-up.
- Biochemisch onvoldoende:
 - Overweeg eenmalige evaluatie middels FDG-PET-CT scan (whole body scan inclusief opname van de hals met de armen naar beneden). De groep adviseert geen specifieke afkap Tg-waarde voor deze indicatie aangezien deze sterk afhankelijk is van de meetmethode en de karakteristieken van de tumor. Klinische inzicht is van groot belang. Bespreek om die reden deze patiënten in het MDO met een level 1 ziekenhuis.
 - Indien geen pathologische bevindingen bij de beeldvorming, zet follow-up voort middels ongestimuleerd Tg bepaling 1x/6-12 maanden. Herhaal op indicatie (bij voorbeeld bij afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek, richtinggevende klachten suggestief voor een structureel recidief en/of stijgende Tg)

beeldvormende diagnostiek. Voor de overige overwegingen t.a.v. klinisch occulte recidieven zie [module behandeling recidief en metastasen op afstand](#)).

- Indien pathologische bevindingen, beleid zoals bij structureel recidief (zie ook module Behandeling recidief en metastasen op afstand). Wanneer besloten wordt tot expectatief, kan de follow up plaats vinden middels bepaling van ongestimuleerd Tg en CT scans (frequentie van follow-up is afhankelijk van de klinische situatie). Herhaal de FDG-PET scan alleen maar op indicatie en bij voorkeur na overleg in MDO met een level 1 centrum.
- Structureel onvoldoende of recidief:
 - Overweeg lokale behandeling (operatie eventueel gevolgd door radioactief jodium behandeling of radioactief jodium en/of radiotherapie indien niet operabel) of expectatief met follow-up middels bepaling van ongestimuleerd Tg en beeldvorming (zie [module behandeling recidief en metastasen op afstand](#)). Overweeg een FDG-PET-CT-scan te verrichten vooraf aan het definitief besluit met betrekking tot de lokale behandeling indien er therapeutische consequenties hieraan verbonden worden. Wanneer besloten wordt tot expectatief, kan de follow up plaats vinden middels CT-scans (frequentie van follow-up is afhankelijk van de klinische situatie). De FDG-PET scan wordt herhaald alleen maar op indicatie en bij voorkeur na overleg in MDO met een level 1 centrum.
- Inconclusief:
 - Jaarlijkse controle middels ongestimuleerd Tg (en Tg-antistoffen) bepaling. Bij geen pathologische bevindingen of stabiele situatie herhaal de echografie van de hals 2 en 5 jaar na de primaire behandeling. Indien geen afwijkingen of stabiele situatie, staak de follow-up na maximaal 5-10 jaar.

5. Intermediair risico totale thyreoïdectomie zonder radioactief jodium behandeling**

- Uitstekend respons:
 - Herhaal de echo van de hals 2 en 5 jaar na de primaire behandeling. Indien geen afwijkingen, staak de follow-up.
- Structureel onvoldoende of recidief:
 - Overweeg lokale behandeling (operatie eventueel gevolgd door radioactief jodium behandeling of radioactief jodium en/of radiotherapie indien niet operabel) of expectatief met follow-up middels bepaling van ongestimuleerd Tg en beeldvorming (zie [module behandeling recidief en metastasen op afstand](#)). Overweeg een FDG-PET-CT-scan te verrichten vooraf aan het definitief besluit met betrekking tot de lokale behandeling indien er therapeutische consequenties hieraan verbonden worden. Wanneer besloten wordt tot expectatief, kan de follow up plaats vinden middels CT-scans (frequentie van follow-up is afhankelijk van de klinische situatie). De FDG-PET scan wordt herhaald alleen maar op indicatie en bij voorkeur na overleg in MDO met een level 1 centrum.
- Inconclusief:

- Herhaal de echo van de hals 2 en 5 jaar na de primaire behandeling. Indien geen afwijkingen of stabiele situatie staak de follow-up na maximaal 5-10 jaar.

6. Intermediair risico totale thyreoïdectomie gevolgd door radioactief jodium behandeling

- Uitstekend respons:
 - Jaarlijkse controle middels ongestimuleerd Tg-bepaling gedurende 5 jaar na de primaire behandeling. Op basis van klinische factoren kan overwogen worden deze controles voor te zetten 5 jaar na de primaire behandeling met een frequentie van één keer per 2 jaar, tot maximaal 10 jaar na de primaire behandeling.
- Biochemisch onvoldoende:
 - Overweeg eenmalige evaluatie middels FDG-PET-CT scan (whole body scan inclusief opname van de hals met de armen naar beneden). De groep adviseert geen specifieke afkap Tg-waarde voor deze indicatie aangezien deze sterk afhankelijk is van de meetmethode en de karakteristieken van de tumor. Klinische inzicht is van groot belang. Bespreek om die reden deze patiënten in het MDO met een level 1 ziekenhuis.
 - Indien geen pathologische bevindingen bij de beeldvorming, zet follow-up voort middels palpatie van de hals (en zo nodig uitgebreidere lichamelijk onderzoek op geleide van de klinische verschijnselen) en middels ongestimuleerd Tg bepaling 1x/6-12 maanden. Herhaal op indicatie (bij voorbeeld bij afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek, richtinggevende klachten suggestief voor een structureel recidief en/of stijgende Tg) beeldvormende diagnostiek. Voor de overige overwegingen t.a.v. klinisch occulte recidieven zie module behandeling recidief en metastasen op afstand).
 - Indien pathologische bevindingen, beleid zoals bij structureel recidief (zie ook module behandeling recidief en metastasen op afstand). Wanneer besloten wordt tot expectatief, kan de follow up plaats vinden middels bepaling van ongestimuleerd Tg en CT-scans (frequentie van follow-up is afhankelijk van de klinische situatie). Herhaal de FDG-PET scan alleen maar op indicatie en bij voorkeur na overleg in MDO met een level 1 centrum.
- Structureel onvoldoende.
 - Overweeg lokale behandeling (operatie eventueel gevolgd door radioactief jodium behandeling of radioactief jodium en/of radiotherapie indien niet operabel) of expectatief met follow-up middels bepaling van ongestimuleerd Tg en beeldvorming (zie module behandeling recidief en metastasen op afstand). Overweeg een FDG-PET-CT-scan te verrichten vooraf aan het definitief besluit met betrekking tot de lokale behandeling indien er therapeutische consequenties hieraan verbonden worden. Wanneer besloten wordt tot expectatief, kan de follow up plaats vinden middels CT scans (frequentie van follow-up is afhankelijk van de klinische situatie). De FDG-PET scan wordt herhaald alleen maar op indicatie en bij voorkeur na overleg in MDO met een level 1 centrum.
- Inconclusief:

- Controle middels ongestimuleerd Tg bepaling a 6-12 maanden en echografie van de hals 2 en 5 jaar na de primaire behandeling. Indien geen afwijkingen en/of stabiele situatie zet de follow-up voort middels jaarlijkse ongestimuleerd Tg bepalingen en echografie van de hals op indicatie. Wanneer anti-Tg antistoffen negatief worden en Tg niet aantoonbaar is en echografie van de hals geen afwijkingen laat zien, kan remissie vastgesteld worden. In dit geval kan de follow-up voortgezet worden middels jaarlijkse ongestimuleerd Tg bepalingen. Na een follow-up van maximaal 5-10 jaar kan de follow-up worden gestaakt.

7. Hoog risico totale thyreoïdectomie gevolgd door radioactief jodium behandeling: Zie punt 6.

Follow-up advies na een behandeling van een recidief of persisterende ziekte

Aangezien over de follow up na een behandeling van een recidief of persisterende ziekte geen eenduidig behandeladvies kan worden gegeven dient op basis van de uitgangssituatie en de bevindingen op de post-therapiescan in het MDO een verder beleid te worden bepaald.

*Hier ontbreekt de categorie biochemisch onvoldoende omdat er voor deze patiënten geen betrouwbare Tg afkapwaarden gedefinieerd zijn om remissie vast te stellen. Zie [module risicostratificatie](#).

**Uitzondering: een hemithyreoïdectomie kan overwogen worden wanneer men vooraf aan de primaire operatie heeft besloten na gedeelde besluitvorming dat er geen behandeling met radioactief jodium zal plaats vinden. Dit kan ook het geval zijn wanneer men na de hemithyreoïdectomie een pT3a tumor heeft gevonden die afgezien van de pT3a stadium voldoet aan de criteria voor een laag risico en na gedeelde besluitvorming besluit om af te zien van de behandeling met radioactief jodium. Deze situaties zullen zich weinig voortdoen in de praktijk.

Literatuur

- Chindris AM, Diehl NN, Crook JE, Fatourechi V, Smallridge RC. Undetectable sensitive serum thyroglobulin (<0.1 ng/ml) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2714-23. doi: 10.1210/jc.2011-3017. Epub 2012 May 25. PMID: 22639286.
- van Dijk SPJ, Coerts HI, Loncar I, Verhoef C, Kruijff S, Engelsman AF, Peeters RP, van Ginhoven TM. Deescalating Follow-up After Hemithyroidectomy for Patients With Low-risk Papillary Thyroid Microcarcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Jan 1;149(1):42-48. doi: 10.1001/jamaoto.2022.3686. PMID: 36416850; PMCID: PMC9685547.
- Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, Costante G, Meringolo D, Bruno R, Trulli F, Massa M, Maniglia A, D'Apollo R, Giacomelli L, Ronga G, Filetti S; PTC Study Group. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):636-42. doi: 10.1210/jc.2012-3401. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23293334.
- Gambale C, Elisei R, Matrone A. Management and follow-up of differentiated thyroid cancer not submitted to radioiodine treatment: a systematic review. *Minerva Endocrinol.*

- 2020 Dec;45(4):306-317. doi: 10.23736/S0391-1977.20.03240-X. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32623845.
- Lepoutre-Lussey C, Maddah D, Golmard JL, Russ G, Tissier F, Trésallet C, Menegaux F, Aurengo A, Leenhardt L. Post-operative neck ultrasound and risk stratification in differentiated thyroid cancer patients with initial lymph node involvement. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jun;170(6):837-46. doi: 10.1530/EJE-13-0888. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24659355.
- Verburg FA, Mäder U, Giovanella L, Luster M, Reiners C. Low or Undetectable Basal Thyroglobulin Levels Obviate the Need for Neck Ultrasound in Differentiated Thyroid Cancer Patients After Total Thyroidectomy and 131I Ablation. *Thyroid*. 2018 Jun;28(6):722-728. doi: 10.1089/thy.2017.0352. Epub 2018 May 14. PMID: 29665748.
- Wang LY, Roman BR, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP, Patel SG, Ganly I. Effectiveness of routine ultrasonographic surveillance of patients with low-risk papillary carcinoma of the thyroid. *Surgery*. 2016 May;159(5):1390-5. doi: 10.1016/j.surg.2015.11.018. Epub 2015 Dec 31. PMID: 26747227; PMCID: PMC4991630.
- Wang LY, Roman BR, Migliacci JC, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP, Patel SG, Ganly I. Cost-effectiveness analysis of papillary thyroid cancer surveillance. *Cancer*. 2015 Dec 1;121(23):4132-40. doi: 10.1002/cncr.29633. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26280253; PMCID: PMC4976498.
- Yang SP, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. SERIAL NECK ULTRASOUND IS MORE LIKELY TO IDENTIFY FALSE-POSITIVE ABNORMALITIES THAN CLINICALLY SIGNIFICANT DISEASE IN LOW-RISK PAPILLARY THYROID CANCER PATIENTS. *Endocr Pract*. 2015 Dec;21(12):1372-9. doi: 10.4158/EP15851.OR. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26372300; PMCID: PMC5027141.
- Peiling Yang S, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Frequent screening with serial neck ultrasound is more likely to identify false-positive abnormalities than clinically significant disease in the surveillance of intermediate risk papillary thyroid cancer patients without suspicious findings on follow-up ultrasound evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1561-7. doi: 10.1210/jc.2014-3651. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25632970; PMCID: PMC7372578.

Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Chindris, 2012	<p>Type of study⁵: retrospective study</p> <p>Setting and country: hospital, USA</p> <p>Funding and conflicts of interest: This work was supported by the Mayo Clinic and a generous gift from Alfred D. and Audrey M. Petersen.</p>	<p>Inclusion criteria: all thyroid cancer patients who had rhTSH tests between August 2001 and June 2011. And who after surgery and ¹³¹I had a Tg-supp value below 0.1 ng/ml (and negative thyroglobulin antibody) with an rhTSH test within 60 days.</p>	<p>Describe index test: neck ultrasonography images were obtained using a high-frequency linear-array transducer (8–12 MHz).</p> <p>Cut-off point(s): See article</p> <p>Comparator test⁶: ¹³¹I- scan</p> <p>Cut-off point(s): See article</p>	<p>Describe reference test⁷: Fine-needle aspirates (FNA) were done for cytological examination in patients with Tg below 0.1 ng/ml</p> <p>Cut-off point(s):</p>	<p>Time between the index test en reference test: Not mentioned</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%) 10 ?</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Patients were not included since Tg was above 0.1 ng/ml</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available)⁴:</p> <p>US vs. FNA Sensitiviteit: 86% (6/7) Specificiteit: 92% (134/146) PPV: 33% (6/18) NPV: 99% (134/135)</p> <p>¹³¹I scan vs FNA sensi:28% (2/7) spec: 93% (122/131) PPV: 18% (2/11) NPV: 96% (122/127)</p>	<p><u>Limitaties door auteur:</u> A limitation to our study is represented by its retrospective design and therefore with the inherent inclusion of patients who had extensive history of disease before their evaluation here. Eighty of the 163 patients included in our study had their first endocrinology visit within 12 months from the</p>

⁵ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

⁶ Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

⁷ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	No COI disclosed.	<p>Exclusion criteria:</p> <p>N=153 persons with serial neck ultrasound. → A total of 597 US exams were done, with a median (range) follow-up of 3.0 yr (0 months to 9.6 yr)</p> <p>Prevalence: 7 of 153 US showed recurrences.</p> <p>Mean age ± SD: 47y (16-82) for initial surgery 52y (20-85) for rhTSH study</p> <p>Sex:</p>					<p>initial surgery. This, however, reflects common clinical practice in a tertiary referral center and makes possible observing the course of the disease over a long period of time.</p> <p><u>Conclusion</u> <u>auteur:</u> In conclusion, we believe that in almost all patients with DTC whose T4-suppressed serum Tg is below 0.1 ng/ml, long-term monitoring with annual Tg-supp and periodic neck US are adequate. In our experience, the results of rhTSH testing do not</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		31% M 69% F Other important characteristics:					impact or change management and therefore are not needed.
De Campos, 2022	Type of study: retrospective longitudinal single-center study. Setting and country: hospital, Portugal Funding and conflicts of interest: Funding not clear no potential conflict of interest relevant to this article	Inclusion criteria: patients followed in the Thyroid Group Consultation (TGC) between January 2017 and October 2020 with low- and intermediate-risk PTC, according to the 2015 ATA guidelines. AND i) age at diagnosis of 18	Describe index test: High-resolution gray-scale and color Doppler US studies of the thyroid bed and neck lymph node compartments Cut-off point(s): we classified the patients' neck US as <u>US-N</u> if all the nodes were considered normal, <u>US-I</u> if no suspicious nodes but one or more indeterminate node was present or <u>US-S</u> if at least one node	Describe reference test: Serum Tg Cut-off point(s): i) Negative (Tg-N) if undetectable, that is, <0.20 ng/mL; ii) Indeterminate (Tg-I) if detectable but <1 ng/mL; iii) Suspicious (Tg-S) if =1 ng/mL.	Time between the index test en reference test: For how many participants were no complete outcome data available? 96/184 (52%) Reasons for incomplete outcome data described? 68 patients for missing data, six for suspicious Tg levels (Tg-S; >1 ng/mL), 10 for TgAb positivity at FUV-1 and 12	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Group 1 (n=80) <i>patients with negative Tg and US at year 1</i> Year 5: 100.0% (95.5%-100.0%) <i>TP=0; FP = 3; FN=0; TN= 77</i> Last follow-up: 98.8% (93.2%-100.0%) <i>TP=0; FP = 1; FN=0; TN= 78</i> Group 2 (n=8)	<u>Limitaties:</u> Focus more on Tg and not on ultrasound. <u>Conclusies door auteur:</u> In conclusion, our results show that low- and intermediate-risk PTC patients treated with total thyroidectomy with an excellent response to treatment (normal US, undetectable unstimulated Tg and negative TgAb levels) at the 1-year

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	was reported.	years old or higher; ii) histologically confirmed diagnosis of PTC; iii) risk of recurrence classified as low or intermediate, according to the ATA Initial Risk Stratification System (1); iv) primary treatment consisting of total thyroidectomy (with or without central and/or lateral neck dissection and with or without RRA); v) Tg, TgAb and TSH levels at FUV-1 and at the five-year follow-	was classified as suspicious Comparator test: Cut-off point(s):		for neck lymph node status of US-I or US-S at FUV-1, we included a total of 88 cases.	<i>patients with positive Tg and US at year 1</i> Year 5: 75.0% (34.9%-96.8%) At FUV-5, of the eight patients, six had a US-N status.(FP) Last follow-up: 87.5% (47.4%-99.7%) a total of seven patients had US-N status (FP)	evaluation can be safely monitored with regular unstimulated serum Tg assessments. <i>In these patients, neck USs should be reserved for those patients with rising serum Tg levels and/or TgAb titers.</i>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>up visit (FUV-5) available; and vi) neck US reports of FUV-1 and FUV-5.</p> <p>Exclusion criteria: i) patients with suspicion or evidence of disease and/or TgAb positivity at FUV-1, ii) histological diagnosis of other DTC: follicular or Hürthle cell carcinoma or aggressive DTC variants (e.g., hobnail, tall-cell, columnar cell), and iii) any missing data</p>					

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>from the inclusion criteria.</p> <p>N=88 Group 1: N=80 Group 2: N=8</p> <p>Prevalence:</p> <p>Mean age ± SD: Group 1: 48.3 ± 13.6 Group 2: 46.9 ± 16.4</p> <p>Sex: % M / % F Group 1: 13 (16.3%) M 67 (83.8%) F Group 2: 0 (0%) M 8 (100.0%) F</p> <p>Other important characteristics:</p>					

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Epstein, 2018	<p>Type of study: retrospective chart review</p> <p>Setting and country: Academic institution, USA?</p> <p>Funding and conflicts of interest: Funding and COI not clear</p>	<p>Inclusion criteria: (1) had a diagnosis of PTC; (2) underwent near-total or total thyroidectomy; (3) showed no evidence of distant metastatic disease on initial imaging; (4) underwent RAI ablation therapy; (5) had postoperative serum Tg levels obtained, with negative anti-Tg antibody results; and (6) had postoperative US examinations within 6 months before or 6 months after the</p>	<p>Describe index test: Neck US</p> <p>Cut-off point(s): See article</p> <p>Comparator test:</p> <p>Cut-off point(s):</p>	<p>Describe reference test: US-guided FNA</p> <p>Cut-off point(s):</p>	<p>Time between the index test en reference test: Not described</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=245/363 (67%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Among 76 patients with undetectable serum Tg levels, there were 19 examinations in 18 patients in which US raised the possibility of recurrence. None of these 18 patients had recurrence by FNA (n58) or clinical follow-up of at least 1 year (n510). Among 65 patients with elevated serum Tg levels, there were 24 examinations in 22 patients in which US raised the possibility of recurrence. Twelve patients underwent</p>	<p><u>Limitaties:</u></p> <p><u>Conclusies door auteur:</u></p> <p>Neck US did not identify recurrent PTC when the serum Tg level was undetectable in patients who underwent total thyroidectomy and RAI therapy. Eliminating neck US when serum TG levels are undetectable could decrease unnecessary imaging examinations without negatively affecting the ability to detect recurrent disease.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		serum Tg level test Exclusion criteria: excluded because serum Tg was not measured postoperatively; US examinations were not performed postoperatively; RAI ablation was not performed; or they had positive Tg antibody results N=118 Prevalence: 9 Mean age ± SD: 44.9 (range: 14-87)				FNA, with 9 patients (34.6%) showing PTC; 7 patients had follow-up neck US examinations showing stability of findings; and 3 patients were lost to follow up.	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Sex: 25.4% M 74.6% F Other important characteristics:					
Lepoutre-Lussey, 2014	Type of study: Retrospective cohort study Setting and country: Hospital, France Funding and conflicts of interest: This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public,	Inclusion criteria: N1-PTC patients referred to our center for RAI after thyroidectomy, and systematically underwent a post-operative cervical ultrasound (POCUS) examination. Exclusion criteria:	Describe index test: post-operative cervical ultrasound (POCUS) Cut-off point(s): According to the recent US European guidelines, the US result was considered suspicious when at least one of the following features was detected: i) a vascular hypoechoic mass in the thyroid bed, with or without	Describe reference test: The diagnosis of recurrence was assessed by histological analysis after surgery, by <u>fine-needle aspiration biopsy</u> (FNAB; malignant cytological result and/or Tg washout measurement ≥ 10 mg/l (15)), or <u>positive ^{131}I cervical uptake</u> after a ^{131}I diagnostic (11.1 MBq) or	Time between the index test and reference test: - POCUS was systematically and prospectively performed for all patients after surgical treatment and just before RAI - FNA: at ablation and/or at 6 months of follow-up	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): For the detection of PD, sensitivity, specificity, NPV, and PPV of POCUS were 82.6, 87.4, 95.6, and 60.6% respectively. POCUS vs. reference Sensitivity 82.64% (74.70% to 88.92%)	<u>Conclusions door auteur</u> : the results of this large cohort study highlight the crucial diagnostic role of POCUS in detection of PD. A normal POCUS result combined with a low RAI-Tg level allows the clinician to reassure the patient by re-stratifying his case into the LR N1-PTC category. Thus, our results support the introduction of a

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	commercial or not-for-profit sector	<ul style="list-style-type: none"> - No follow-up in our institution, - No examination during the first 6 months after radioiodine therapy, - No primary tumor discovered (Tx), - unavailable data. <p>N=638</p> <p>Prevalence: Recurrence:</p>	<p>microcalcifications or cystic areas, ii) a LN with at least one of the following signs: microcalcifications, cystic areas, peripheral or anarchic vascularization, echogenicity similar to thyroid tissue (hyperechoic area).</p> <p>Comparator test: Postoperative s-Tg (RAI-Tg) and post-therapeutic whole body scans (tWBS)</p> <p>Cut-off point(s): An RAI-Tg value ≥ 10 mg/l was considered suspicious for persistent or recurrent disease.</p>	<p>therapeutic (3.7 GBq) dose</p> <p>Cut-off point(s): Recurrence was divided into two groups depending on the date of occurrence (Fig. 1):</p> <p>i) Persistence (PD) if disease was detected at ablation and/or at 6 months of follow-up without documented disease-free period.</p> <p>ii) Late recurrence (I-RD) if no PD was detected and when recurrence was detected after a normal check-up at 6 months (negative cervical US, s-Tg ≥ 1 mg/l (and/or in case of detectable anti-Tg antibody, if the</p>	<p>For how many participants were no complete outcome data available? Ninety-three patients were excluded: 75 without follow-up in our institution, eight without examination during the first 6 months after radioiodine therapy, four with no primary tumor discovered (Tx), and six with unavailable data.</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p>	<p>Specificity 87.43% (84.26% to 90.16%) PPV: 60.61%(54.72% to 66.20%) NPV: 95.56% (93.58% to 96.95%)</p> <p>tWBS vs reference Sensitivity: 39.67% (30.89% to 48.96%) Specificity: 80.46% (76.78% to 83.80%) PPV 32.21% (26.41% to 38.63%) NPV : 85.07% (83.06% to 86.88%)</p>	<p>systematic POCUS in individualized risk assessment to improve therapeutic interventions and follow-up management.</p> <p><u>Limitaties:</u></p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>138/638 (21.6 %) of which 121/638 (18.9%) persistent disease.</p> <p>Recurrence was diagnosed by histology for 116 patients (86%), positive 131I cervical uptake for 13 patients (9.6%), and FNAB for nine patients (5%).</p> <p>Mean age \pm SD: Median 42.2 (range 11.3-82.2)</p> <p>Sex: 24.4% M 75.5% F</p> <p>Other important characteristics:</p>		d-WBS was normal)).			

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Liu, 2018	<p>Type of study: cohort</p> <p>Setting and country: Hospital, China</p> <p>Funding and conflicts of interest: Funding not clear. The authors declare that they have no conflicts of interest.</p>	<p>Inclusion criteria: DTC patients who visited the outpatients department for follow-up between September 2014 and August 2016 were enrolled in our study. All patients had undergone total or near-total thyroidectomy and received consecutive high-dose RIT which achieved successful thyroid remnant ablation. Blood sampling 131 for laboratory data,</p>	<p>Describe index test: Neck ultrasound</p> <p>Cut-off point(s): The US features suggestive of metastatic lymph nodes included: a) round shape (long axis to short axis ratio <1.5), b) absence of an echogenic hilum, c) microcalcifications, d) cystic changes and peripheral blood flow on the color Doppler image [6].</p> <p>Comparator test: 18F-FDG PET/CT</p> <p>Cut-off point(s): See article.</p>	<p>Describe reference test: pathology</p> <p>Cut-off point(s):</p>	<p>Time between the index test en reference test: Not mentioned</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Unclear</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Unclear</p> <p>US vs. reference: Sensi : 66.67% (38.38% to 88.18%) Spec: 70.59%(52.52% to 84.90%) PPV: 50.00%(34.71% to 65.29%)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>neck US: 10/15 = 66.67% sensitivity 24/34 = 70.59% specificity 10/20 = 50.00% PPV 24/29 = 82.76% NPV</p> <p>F-FDG PET/CT imaging: 14/15 = 93.33% sensitivity 24/34 = 70.59% specificity 14/24 = 58.33% PPV 24/25 = 96.00% NPV</p>	<p><u>Conclusies door auteur:</u> In the 131 49 DTC patients with elevated serum levels of TgAb but negative findings in serum Tg and in I-WBS, neck 18 US and F-FDG PET/CT imaging supported the clinical diagnosis and suggested subsequent treatment.</p> <p><u>Limitaties:</u> Heel kleine studie</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>including Tg and TgAb; I-WBS and neck US were examined every 6 or 12 months</p> <p>Exclusion criteria: Not mentioned</p> <p>N=49</p> <p>Prevalence: 20/49 (40.8%) positive neck ultrasound</p> <p>Mean age ± SD: 42.7±12.9 years</p> <p>Sex: 9/49: 18.4% M 40/49: 81.6% F</p> <p>Other important characteristics: n.a.</p>			<p>NPV: 82.76%(69.44% to 91.02%)</p> <p>18F-FDG PET/CT vs. reference: Sensi: 93.33%(68.05% to 99.83%) Spec: 70.59% (52.52% to 84.90%) PPV: 58.33%(44.98% to 70.57%) NPV: 96.00%(78.11% to 99.38%)</p>		

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Verburg, 2018	<p>Type of study: Retrospective database study</p> <p>Setting and country: University of Würzburg, Germany</p> <p>Funding and conflicts of interest: F.A.V. was a consultant to Bayer Healthcare and SanofiGenzyme and has received speaker honoraria from Diasorin and SanofiGenzyme.</p>	<p>Inclusion criteria: Records were selected of all outpatient non-TSH-stimulated follow-up procedures after 131I ablation without evidence of antithyroglobulin antibody interference performed since the introduction of a Tg assay with a functional sensitivity of <1 ug/L in the hospital on June 15, 1996. Data collection ended at the moment of data extraction on July 1, 2012</p>	<p>Describe index test: Neck ultrasound</p> <p>Cut-off point(s): High suspicious lymph nodes: with one or more characteristics of a diameter >1cm, those with a non-oval shape, with a missing fat-hilus sign, with a more echo-intense signal, or an increased perfusion). More details in paper.</p> <p>Comparator test: Tg</p> <p>Cut-off point(s):</p>	<p>Describe reference test: FNA biopsy</p> <p>A scan was deemed true positive if further supporting evidence in the form of histology, cytology, radiodine scanning, or other ancillary studies was found within six months</p> <p>Cut-off point(s):</p>	<p>Median (range) time since diagnosis at exam: 2.9y (0.1-31.3)</p> <p>Time between the index test en reference test:</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available?</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>US. Vs. FNA</p> <p>2199/3176 US true negative 216/3176 US true positive 692/3176 US false positive 69/3176 US false negative.</p> <p>Sensi: 75.8% (71.1-81.5%) Speci: 76.1% (74.3-77.8%) PPV: 23.8% (18.1-29.5%) NPV: 97.0% (96.2-97.7%) Accuracy: 76.0% (74.3-77.7%)</p>	<p><u>Conclusies door auteur:</u> After total thyroidectomy and 131I ablation, neck ultrasound should be reserved only for anti-Tg antibody negative patients with a Tg level of ≥ 1 ug/L.</p> <p><u>Limitaties:</u> Data collectie tot 2012, >10j geleden.</p> <p>Retrospective database study, data collection was not designed for the purpose of this research question.</p> <p>Since the database was only filled with a one-worde</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>For several more funding statements: see article.</p> <p>The other authors declare that they have no competing financial interests pertaining to this study.</p>	<p>Exclusion criteria:</p> <p>N=773 patients, N=3176 US</p> <p>Prevalence:</p> <p>Mean age \pm SD: 47.1 (5-87) at diagnosis</p> <p>Sex: 228: 29.5% M 545: 70.5% F</p> <p>Other important characteristics:</p>				<p><i>Low risk group:</i> Sensi: 87.3% (68.7-87.8%) Speci: 76.4% (73.7-79.1%) PPV: 19.5% (10.4-28.7%) NPV: 98.0% (97.1-98.8%)</p> <p><i>High risk group:</i> Sensi: 74.2% (70.0-81.4%) Speci: 75.7% (73.3-78.1%) PPV: 26.3% (19.0-33.6%) NPV: 98.0% (97.1-98.8%)</p>	summary of the examination, namely "pathologic" or "normal", the retrospective nature of the study and the highly observer-dependent methodology of NUS make it impossible to expand further on the precise nature and localization of the pathological findings.
Wei, 2018	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country:</p>	<p>Inclusion criteria: accessible metastatic LN before operation,</p>	<p>Describe index test: US</p> <p>Cut-off point(s): See article.</p>	<p>Describe reference test: biopsy</p>	<p>Duration of follow-up: 3 years.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p>	<p>Limitations: Not possible to recalculate diagnostic values.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>Oncology department of hospital, China</p> <p>Funding and conflicts of interest: The authors declare no conflict of interests.</p>	<p>and PTC patients with metastatic LN underwent total thyroidectomy or selective neck dissection. Patients without metastasis were diagnosed by biopsy, all tumors were examined by one pathologist, and tumor size and the presence of LN metastasis were recorded completely.</p> <p>Exclusion criteria: extrathyroidal extension or</p>	<p>Comparator test: CT</p> <p>Cut-off point(s): See article.</p>	<p>Cut-off point(s):</p>	<p>Time between the index test en reference test:</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? None.</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Na.a.</p>	<p>Diagnostic values only present of patients with LN metastasis after surgery.</p> <p>Appraisal value (%)</p> <p><u>US</u></p> <p>Sensitivity 69/89 (77.53)</p> <p>Specifictiy 24/32 (75.0)</p> <p>PPV: 69/77 (89.61)</p> <p>NPV: 24/44 (54.55)</p> <p>Accuracy: 58/69 (84.06)</p> <p><u>CT</u></p> <p>Sensitivity 69/103 (67.0)</p> <p>Specifictiy 24/40 (60.0)</p> <p>PPV: 69/85 (81.18)</p>	<p>Conclusion author: The results of the present study indicate that in the preoperative assessment of LN in patients with PTC, the combined examination of US and CT is superior to each method alone in the diagnosis of LN metastases in the central and bilateral regions of the neck and is worthy of clinical promotion.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>distant metastasis</p> <p>N= 93</p> <p>Prevalence of recurrence after 3 -year: 9/93 (10%)</p> <p>LN metastasis after resection was present in 69/93 (74.19%) And not in 24/93 (25.81%)</p>				<p>NPV: 24/58 (41.38) Accuracy: 52/69 (75.36)</p> <p>Combination Sensitivity 69/82 (84.15) Specifictiy 24/28 (85.71) PPV: 69/73 (94.52) NPV: 24/37 (64.86) Accuracy: 62/69 (89.85)</p> <p>The 1-year recurrence or metastasis rates in 24 LN non-metastasis patients and 69 LN metastasis patients were 0, while the 3-year</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						recurrence or metastasis rates were 1/24 (4.54%) and 8/69 (11.27%), respectively.	
Yang, 2015	<p>Type of study: Retrospective cohort</p> <p>Setting and country: Hospital, USA</p> <p>Funding and conflicts of interest: The authors have no multiplicity of interest to disclose.</p>	<p>Inclusion criteria: patients with thyroid cancer treated with total thyroidectomy and radioiodine ablation (RAI) who had serial neck US performed during their early follow-up at our center between 1999 and 2009.</p> <p>And have ATA intermediate-risk, papillary</p>	<p>Describe index test: Neck Ultrasound</p> <p>Cut-off point(s): See article.</p> <p>Comparator test: serum Tg measurement on</p> <p>Cut-off point(s): See article.</p>	<p>Describe reference test: Histology</p> <p>Cut-off point(s):</p>	<p>Median duration of follow-up: 10 years (range 2-16).</p> <p>Time between the index test and reference test:</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N.a. retrospective study</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? See above.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): US vs. histology Post operative. 4 cases in histology 49 patients with negative US 41 patients with findings US</p> <p>Sensitivity 1.00 (95%CI 0.38 to 1.00)</p> <p>Specificity 0.57 (95%CI 0.46 to 0.68)</p> <p>PPV 0.10 (95%CI 0.08 to 0.12)</p> <p>NPV</p>	<p>Conclusion author: In ATA intermediate-risk patients who have a nonstimulated thyroglobulin less than 1.0 ng/mL and a neck US without suspicious findings after therapy, frequent US screening during follow-up is more likely to identify false-positive abnormalities than clinically significant structural disease recurrence.</p> <p>Only 90 patients.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>thyroidcancer treated with total thyroidectomy and RAI, with a nonstimulated Tg of less than 1.0ng/mL in the absence of interfering anti-Tg antibodies (TgAbs), and no suspicious findings onpostoperative neck US.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>N=90</p> <p>Prevalence of atypical finding on US: 41/90 (46%)</p> <p>Prevalence</p>				<p>1.00 (95%CI 0.93 to 1.00)</p> <p>During follow-up <i>In patients with negative US</i> 4 cases in histology 30 negative US 19 with findings US</p> <p>Sensitivity 1.00 (95%CI 0.40 to 1.00)</p> <p>Specificity 0.67 (95%CI 0.51 to 0.80)</p> <p>PPV 0.21 (95%CI 0.15 to 0.29)</p> <p>NPV 1.00 (0.88 to 1.00)</p> <p>During follow-up <i>In patients with findings US</i> 5 cases in histology</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>recurrence: 4/90 (4.4%)</p> <p>Median age at start of sty entry was 45.9.</p> <p>Sex: 66/90 (73%) Female</p> <p>Other important characteristics: zie follow-up</p>				<p>0 negative US</p> <p>41 with findings US</p> <p>Sensitivity 1.00 (95%CI 0.48 to 1.00)</p> <p>Specificity 0.00 (95%CI 0.00 to 0.10)</p> <p>PPV 0.12 (95%CI 0.12 to 0.12)</p> <p>NPV Na.</p>	
Yang, 2015b	<p>Type of study: Retrospective cohort</p> <p>Setting and country: Hospital, USA</p> <p>Funding and conflicts of interest: The authors have no</p>	<p>Inclusion criteria: ATA low-risk patients with PTC treated with total thyroidectomy, with(out) RAI, who had serial neck US during following , and meting criteria for low risk of</p>	<p>Describe index test: Neck Ultrasound</p> <p>Cut-off point(s): See article.</p> <p>Comparator test: serum Tg measurement on</p> <p>Cut-off point(s): See article.</p>	<p>Describe reference test: Histology</p> <p>Cut-off point(s):</p>	<p>Median duration of follow-up: 8 years (range 2-42). Duration >10 years (n/N, %): 58/171 (34%).</p> <p>Time between the index test en reference test:</p> <p>For how many participants were no</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>US vs. histology Post operative. 2 cases in histology 93 patients with negative US 78 patients with findings US</p> <p>Sensitivity</p>	<p>Conclusion author: neck US in the early years of follow-up in ATA low-risk PTC patients without evidence of structural disease on postoperative neck US is more likely to identify false positive results than true structural disease.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>multiplicity of interest to disclose.</p>	<p>recurrence according to the ATA classification (1), in the absence of interfering anti-Tg antibodies (TgAb), with no suspicious findings on initial postoperative neck US.</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N= 171</p> <p>Prevalence of atypical finding on US: 114/171 (67%)</p> <p>Prevalence recurrence: 2/171 (1.2%)</p>			<p>complete outcome data available? N.a. retrospective study</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? See above.</p>	<p>1.00 (95%CI 0.16 to 1.00)</p> <p>Specificity 0.55 (95%CI 0.47 to 0.63)</p> <p>PPV 0.03 (95%CI 0.02 to 0.03)</p> <p>NPV 1.00 (95%CI 0.96 to 1.00)</p> <p>During follow-up <i>In patients with negative US</i> 0 cases in histology 55 negative US 39 with findings US</p> <p>Sensitivity n.a.</p> <p>Specificity 0.59 (95%CI 0.48 to 0.69)</p> <p>PPV n.a.</p> <p>NPV 1.00 (0.94 to 1.00)</p>	<p>Furthermore, routine US surveillance in the absence of clinical indications for recurrent disease rarely identifies clinically significant disease during follow-up. Therefore, we recommend surveillance neck US no more frequently than every 3 to 5 years in ATA low-risk patients with atypical, nonsuspicious findings on the initial postoperative neck US. If the initial postoperative neck US is negative, no further neck US is necessary in the absence of clinical</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>Median age at diagnose was 42.</p> <p>Sex: 141/171 (86%) Female</p> <p>Other important characteristics: zie follow-up</p>				<p>During follow-up <i>In patients with findings US</i> 2 cases in histology 13 negative US 63 with findings US Sensitivity 1.00 (95%CI 0.16 to 1.00) Specificity 0.18 (95%CI 0.10 to 0.28) PPV 0.03 (95%CI 0.03 to 0.04) NPV 1.00 (95%CI 0.75 to 1.00)</p>	<p>indicators of recurrence</p> <p>limitations: difference in technology between 1994 and 2010.</p>

Risk of bias tables

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Chindris, 2012	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No, retrospective cohort</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes, retrospective cohort.</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, strict inclusion criteria.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear.</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> No</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes.</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: Low, retrospective cohort.</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: High, based on Tg/US, FNA</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: Unclear, not all patients received reference test.</p>	<p>Some risk of bias.</p>

Lepoutre-Lussey, 2014	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No, retrospective cohort study</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, strict inclusion criteria.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes, after 90 days.</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes (?)</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes.</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: Low, retrospective cohort.</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: Low</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: Low.</p>	<p>Low</p>

Verburg, 2018	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No, retrospective cohort</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes, retrospective cohort.</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, strict inclusion criteria.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> No</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes, every follow-up visit.</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes.</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p> <p>Low</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: Low, retrospective cohort.</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: Some concerns, based on risk factors and US.</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: Unclear if all patients received reference standard.</p>	

Yang, 2015b	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No, retrospective cohort</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes, retrospective cohort.</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, strict inclusion criteria.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> No</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear.</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> No</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes.</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: No, retrospective cohort.</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: High, based on US, histology</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: Unclear, not all patients received reference test.</p>	

Judgments on risk of bias are dependent on the research question: some items are more likely to introduce bias than others, and may be given more weight in the final conclusion on the overall risk of bias per domain:

Patient selection:

- Consecutive or random sample has a low risk to introduce bias.
- A case control design is very likely to overestimate accuracy and thus introduce bias.

- Inappropriate exclusion is likely to introduce bias.

Index test:

- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.
- Selecting the test threshold to optimise sensitivity and/or specificity may lead to overoptimistic estimates of test performance and introduce bias.

Reference standard:

- When the reference standard is not 100% sensitive and 100% specific, disagreements between the index test and reference standard may be incorrect, which increases the risk of bias.
- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.

Flow and timing:

- If there is a delay or if treatment is started between index test and reference standard, misclassification may occur due to recovery or deterioration of the condition, which increases the risk of bias.
- If the results of the index test influence the decision on whether to perform the reference standard or which reference standard is used, estimated diagnostic accuracy may be biased.
- All patients who were recruited into the study should be included in the analysis, if not, the risk of bias is increased.

Judgement on applicability:

Patient selection: there may be concerns regarding applicability if patients included in the study differ from those targeted by the review question, in terms of severity of the target condition, demographic features, presence of differential diagnosis or co-morbidity, setting of the study and previous testing protocols.

Index test: if index tests methods differ from those specified in the review question there may be concerns regarding applicability.

Reference standard: the reference standard may be free of bias but the target condition that it defines may differ from the target condition specified in the review question.

Epstein, 2018	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No, retrospective chart review</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes, within 6 months.</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> No</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p>
---------------	--	--	---	---	---

	<p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, strict inclusion criteria.</p>			<p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes.</p>	<p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: Low, retrospective chart review.</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: High, based on US, FNA</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: Unclear, not all patients received reference test.</p>	<p>Some risk of bias.</p>

De Campos, 2022	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No, retrospective cohort</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes, retrospective cohort.</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, strict inclusion criteria.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> No</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> No</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear.</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard</u></p>
-----------------	---	---	---	---	---

				<p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes.</p>	<p><u>does not match the review question?</u> Yes</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: No, retrospective cohort.</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: High, Tg not gold standard</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: Unclear.</p>	
Wei, 2018	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, RCT</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes, RCT</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> No</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes,</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No.</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Yes</p>

	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW, RCT</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: High, category based on surgery.</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: High, first reference thereafter index</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: Low</p>	
Yang, 2015	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No, retrospective cohort</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes, retrospective cohort.</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, strict inclusion criteria.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> No</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear.</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> No</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes.</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p>	

RISK: No, retrospective cohort.		RISK: High, based on US, histology	RISK: Unclear, not all patients received reference test.
---------------------------------	--	------------------------------------	--

Liu, 2018	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes, cohort.</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, strict inclusion criteria.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> No.</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes.</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p>	

	RISK: Some concerns, study design unclear.		RISK: High, based on index test, reference test.	RISK: Some concerns, not all patients received reference test.
--	---	--	---	---

Exclusietabel

Referentie	Reden voor exclusie
de Campos Lopes SG, Dias Silva Ferreira DN, Fernandes VAR, da Costa Cardoso Marques HM, da Silva Santos Pereira RF, Monteiro AMC. The role of neck ultrasound in the follow-up of low- and intermediate- risk papillary thyroid cancer. Arch Endocrinol Metab. 2022 Sept 08;66(4):481-488. doi: 10.20945/2359-3997000000485. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35758832.	Less than 100 participants
Liu J, Liu B, Yu Y, Chao F, Liu Y, Han X. 18F-FDG PET/CT and ultrasonography in differentiated thyroid carcinoma patients with elevated serum levels of antithyroglobulin antibody, negative Tg and whole body 131I scan. Hell J Nucl Med. 2018 Jan-Apr;21(1):24-27. doi: 10.1967/s002449910703. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29550843.	Less than 100 participants
Wei Q, Wu D, Luo H, Wang X, Zhang R, Liu Y. Features of lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in ultrasonography and CT and the significance of their combination in the diagnosis and prognosis of lymph node metastasis. J BUON. 2018 Jul-Aug;23(4):1041-1048. PMID: 30358209.	Less than 100 participants
Peiling Yang S, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Frequent screening with serial neck ultrasound is more likely to identify false-positive abnormalities than clinically significant disease in the surveillance of intermediate risk papillary thyroid cancer patients without suspicious findings on follow-up ultrasound evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1561-7. doi: 10.1210/jc.2014-3651. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25632970; PMCID: PMC7372578.	Less than 100 participants

Referentie	Reden voor exclusie
Alabousi M, Alabousi A, Adham S, Pozdnyakov A, Ramadan S, Chaudhari H, Young JEM, Gupta M, Harish S. Diagnostic Test Accuracy of Ultrasonography vs Computed Tomography for Papillary Thyroid Cancer Cervical Lymph Node Metastasis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Feb 1;148(2):107-118. doi: 10.1001/jamaoto.2021.3387. PMID: 34817554; PMCID: PMC8613701.	P not according to PICO, pre-operative
Gambale C, Elisei R, Matrone A. Management and follow-up of differentiated thyroid cancer not submitted to radioiodine treatment: a systematic review. Minerva Endocrinol. 2020 Dec;45(4):306-317. doi: 10.23736/S0391-1977.20.03240-X. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32623845.	Review, for considerations

Domínguez JM, Nilo F, Contreras T, Carmona R, Droppelmann N, González H, Iturrieta V, Tuttle RM. Neck Sonography and Suppressed Thyroglobulin Have High Sensitivity for Identifying Recurrent/Persistent Disease in Patients With Low-risk Thyroid Cancer Treated With Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Ablation, Making Stimulated Thyroglobulin Unnecessary. <i>J Ultrasound Med.</i> 2017 Nov;36(11):2299-2307. doi: 10.1002/jum.14260. Epub 2017 May 24. PMID: 28543974.	Not only US
Gray JL, Singh G, Uttley L, Balasubramanian SP. Routine thyroglobulin, neck ultrasound and physical examination in the routine follow up of patients with differentiated thyroid cancer-Where is the evidence? <i>Endocrine.</i> 2018 Oct;62(1):26-33. doi: 10.1007/s12020-018-1720-3. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30128957; PMCID: PMC6153587.	O not according to PICO
AlNoury MK, Almuhayawi SM, Alghamdi KB, Al-Noury KI. Preoperative imaging modalities to predict the risk of regional nodal recurrence in well-differentiated thyroid cancers. <i>Int Arch Otorhinolaryngol.</i> 2015 Apr;19(2):116-20. doi: 10.1055/s-0034-1396521. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25992165; PMCID: PMC4399163.	P not according to PICO, pre-operative
Censi S, De Rosa A, Galuppini F, Manso J, Bertazza L, Merante-Boschin I, Plebani M, Faggian D, Pennelli G, Barollo S, Vianello F, Iacobone M, Mian C. Can ultrasensitive thyroglobulin immunoassays avoid the need for ultrasound in thyroid cancer follow-up? <i>Endocrine.</i> 2022 Mar;75(3):837-845. doi: 10.1007/s12020-021-02936-2. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34800265.	Not according to PICO, focus on TG-antibodies
Choi YS, Kim DW, Lee YJ, Ha TK, Jung SJ, Baek HJ. Appropriate Neck Ultrasonography Surveillance During the First 10 Years After Hemithyroidectomy in Papillary Thyroid Microcarcinoma Patients: A Single-Center Study. <i>Ultrasound Q.</i> 2019 Sep;35(3):275-280. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000429. PMID: 30789488.	P not according to PICO
Ryoo I, Kim DW, Lee CY, Huh JY, Lee S, Ahn HS, Sung JY. Analysis of postoperative ultrasonography surveillance after total thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma: a multicenter study. <i>Acta Radiol.</i> 2018 Feb;59(2):196-203. doi: 10.1177/0284185117700448. Epub 2017 Mar 26. PMID: 28343399.	P not according to PICO
Choi JW, Lee JH, Baek JH, Choi BS, Jeong KS, Ryu JS, Kim TY, Kim WB, Shong YK. Diagnostic accuracy of ultrasound and 18-F-FDG PET or PET/CT for patients with suspected recurrent papillary thyroid carcinoma. <i>Ultrasound Med Biol.</i> 2010 Oct;36(10):1608-15. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.013. PMID: 20850026.	Not only US
Yoon J, Yoon JH, Han K, Lee J, Kim EK, Moon HJ, Park VY, Kwak JY. Ultrasonography surveillance in papillary thyroid carcinoma patients after total thyroidectomy according to dynamic risk stratification. <i>Endocrine.</i> 2020 Aug;69(2):347-	P not according to PICO

357. doi: 10.1007/s12020-020-02347-9. Epub 2020 May 24. PMID: 32449109.	
Epstein S, McEachern R, Khot R, Padia S, Patrie JT, Itri JN. Papillary Thyroid Carcinoma Recurrence: Low Yield of Neck Ultrasound With an Undetectable Serum Thyroglobulin Level. J Ultrasound Med. 2018 Oct;37(10):2325-2331. doi: 10.1002/jum.14580. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29498418.	According to PICO, but lack of data. Diagnostic accuracy not reported and not retractable.
Baek HJ, Kim DW, Lee S, Ryoo I, Lee CY, Choi YJ, Sung JY. Postoperative ultrasonography surveillance in patients with follicular thyroid carcinoma: a multicenter study. Radiol Med. 2017 Jul;122(7):530-537. doi: 10.1007/s11547-017-0753-7. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28293811.	P not according to PICO
Blažeković I, Romić M, Bosak Butković M, Šiško Markoš I, Gladić Nenadić V, Vidranski V, Petranović Ovčariček P, Krilić D, Varjačić T, Staničić J, Granić R, Punda M, Mihaljević I, Jukić T, Franceschi M. Thyroglobulin Measurement in Needle Aspiration for Detection of Recurrences and Neck Metastases in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: Significance of Anti-Tg Antibodies. Acta Clin Croat. 2020 Jun;59(Suppl 1):9-17. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.01. PMID: 34219879; PMCID: PMC8212602.	Not according to PICO, focus on TG-antibodies
Wu J, Hu X, Seal P, Amin P, Diederichs B, Paschke R. Improvement in neck ultrasound report quality following the implementation of European Thyroid Association guidelines for postoperative cervical ultrasound for thyroid cancer follow-up, a prospective population study. Eur Thyroid J. 2023 Aug 11;12(5):e230110. doi: 10.1530/ETJ-23-0110. PMID: 37439446; PMCID: PMC10448586.	Not according to PICO, prediction model. For considerations
Epstein S, McEachern R, Khot R, Padia S, Patrie JT, Itri JN. Papillary Thyroid Carcinoma Recurrence: Low Yield of Neck Ultrasound With an Undetectable Serum Thyroglobulin Level. J Ultrasound Med. 2018 Oct;37(10):2325-2331. doi: 10.1002/jum.14580. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29498418.	No diagnostic values

Zoekstrategie

Database	Zoektermen	Results
Embase	<p><i>No.</i> <i>Query</i></p> <p>#1 'thyroid cancer'/exp/mj OR 'differentiated thyroid cancer'/exp OR 'thyroid metastasis'/exp OR (((differentiated OR advanced OR metasta*) NEAR/3 thyroid* NEAR/3 (cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR metasta*)):ti,ab,kw)</p> <p>#2 'ultrasound'/exp/mj OR 'ultrasound scanner'/exp OR 'echography'/exp OR 'endoscopic ultrasonography'/exp OR ultraso*:ti,ab,kw OR sonograph*:ti,ab,kw OR echograph*:ti,ab,kw OR sonogram*:ti,ab,kw</p>	<p>57807</p> <p>1387881</p>

#3	'follow up'/exp/mj OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw	1967194
#4	#1 AND #2 AND #3 AND [2010-2023]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1154
#5	'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/exp OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*.:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	795809
#6	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	2083759
#7	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multigent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*:ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw	14306369

	<p>OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio':ab OR 'relative risk':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((('or' OR 'rr' NEAR/6 ci):ab)))</p> <p>#8 #4 AND #5 – SR's 34 #9 #4 AND #6 NOT #8 – RCT's 28 #10 #4 AND #7 NOT (#8 OR #9) – observacione studies 571 #11 #8 OR #9 OR #10 633</p>
Medline (OVID)	<p>1 exp *Thyroid Neoplasms/ or ((differentiated or advanced or metasta*) adj3 thyroid* adj3 (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour* or metasta*)),ti,ab,kf. (57142) 2 exp *Ultrasonography/ or exp Endosonography/ or ultraso*.ti,ab,kf. or sonograph*.ti,ab,kf. or echograph*.ti,ab,kf. or sonogram*.ti,ab,kf. (576256) 3 exp *Follow-Up Studies/ or follow-up.ti,ab,kf. or followup.ti,ab,kf. (1225350) 4 1 and 2 and 3 (1779) 5 limit 4 to yr="2010 -Current" (1301) 6 5 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/)) (1293) 7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)),ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)),ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)),ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)),ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/)) (653802) 8 (exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*"),ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/) (1490521) 9 Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)),ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti.</p>

	<p>or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)) (5479456)</p> <p>10 6 and 7 (48) – SRs</p> <p>11 6 and 8 not 10 (43) - RCTs</p> <p>12 (6 and 9) not (10 or 11) (616) – observacionele studies</p> <p>13 10 or 11 or 12 (707)</p>
--	--

Module 7 Behandeling recidief en metastasen op afstand

Deze module is opgedeeld in drie submodules met een eigen uitgangsvraag.

1. Wat is het beleid bij patiënten met een lokaal en/of regionaal recidief?
2. Welke behandelopties hebben patiënten met afstandsmetastasen?
3. Wat is de plaats van doelgerichte therapie bij patiënten met jodium refractair schildkliercarcinoom en metastasen op afstand?

Module 7.1 Locoregionale recidief behandeling

Uitgangsvraag.

Wat is het beleid bij patiënten met een lokaal en/of regionaal recidief?

Inleiding

Een recidief kan biochemisch of structureel zijn. Bij structurele recidieven in de hals wordt onderscheid gemaakt in drie vormen:

Lokaal recidief

Het lokaal recidief treedt op ter plaatse van de verwijderde schildklier(tumor). Het betreft meestal een rest/residu schildkliercarcinoom in tegenstelling tot een regionaal recidief in het centrale halskliercompartiment (zie hieronder) die meestal een lymfkliermetastase betreft. Een dergelijk recidief ontstaat meestal door een combinatie van onvoldoende radicale chirurgie (bijvoorbeeld vanwege tumor in groei in de nervus recurrens en/of trachea) en onvoldoende effect van ¹³¹I-ablatie (te grote tumorresten of relatieve ongevoeligheid voor ¹³¹I).

Regionaal "centraal" recidief (level VI)

Het recidief is gelegen in het centrale halskliercompartiment (level VI). Dit is een regionaal recidief vlak bij het schildklierbed, gelegen tussen de a. carotis en de oesofagotracheale groeve en/of in het bovenste deel van het voorste mediastinum. Dit lokaal recidief kan zowel in eerder geopereerd als in ongeopereerd gebied ontstaan. Hier liggen de lymfeklieren waarin frequent de eerste metastasen optreden. Deze metastasen zijn veelal klinisch occult en dus niet verwijderd ten tijde van de thyreoïdectomie. Deze lymfeklieren kunnen zichtbaar worden op een ¹³¹I-postablatiescan. Wanneer deze klieren te veel tumorweefsel bevatten, of de tumor intrinsiek minder gevoelig is voor ¹³¹I, worden ze niet volledig vernietigd door de ¹³¹I behandeling. Het onderscheid met een lokaal recidief is vaak moeilijk op basis van beeldvorming omdat beide recidieven zijn gelegen in het centrale halscompartiment.

Regionaal "lateraal" recidief (lateraal level II-V)

De derde plaats waar een regionaal recidief kan optreden in de hals is het laterale halscompartiment (levels I - V). Dit lokaal recidief kan zowel in eerder geopereerd als in ongeopereerd gebied ontstaan. Na de klieren centraal in de hals is dit veelal het volgende lymfeklierstation waar metastasen van het schildkliercarcinoom worden aangetroffen.

Onder macroscopisch aantoonbaar locoregionaal recidief en/of persisterende ziekte wordt de aanwezigheid van schildkliercarcinoomweefsel in het schildklierbed, centraal in de hals, lateraal in de hals of het bovenste mediastinum verstaan, al dan niet na een periode van remissie. Met afstandsmetastasen worden alle metastasen buiten bovengenoemd gebied bedoeld.

Een recidief kan aangetoond worden door klinisch manifeste metastasen, meestal in de hals, echografisch aangetoonde recidieven in de laterale hals of level VI of biochemisch door een

stijgende Tg spiegel. Bij een stijgende Tg-spiegel is een echografie van de hals, eventueel aangevuld met gerichte aspiratie cytologie het eerste diagnosticum [Seningen 2012, Torlontano 2004 (26) (27)]. Wanneer de echografie negatief is, kan een FDG- PET-CT-scan uitkomst bieden. Vooral bij tumoren die geen jodium (meer) opnemen is dit een waardevol diagnosticum [Riemann 2013 (28)]. Hoewel de 18 FDG-PET-scan minder gevoelig is dan echografie, kunnen klieren retropharyngeaal en afstandsmetastasen betrouwbaarder worden gevonden. FDG-positieve en jodium negatieve tumoren hebben een agressiever beloop [Vural 2012 (29)].

Ondanks de goede prognose van het gedifferentieerd schildkliercarcinoom zal ongeveer 15-35% een locoregionaal recidief of afstandsmetastasen ontwikkelen. [Randolph 2012 (1)] (2) (3) 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. [Kim 2012 (4)] (5) Mannelijk geslacht, hoger tumorstadium, multifocaliteit, tumor ingroei in omliggende structuren, lymfekliermetastasen en kapsel doorbraak verhogen de kans op een locoregionaal recidief. [Baek 2010 (6)] (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) Ook irradicale chirurgie initieel is een belangrijke risicofactor [Kouvaraki 2004 (15)]. Circa 50% van de lokale recidieven worden ontdekt in de eerste 2 jaar na initiële behandeling doch zelfs na meer dan 10 jaar kan het eerste recidief optreden. (9) (16) Patiënten met een locoregionaal recidief zijn meestal goed behandelbaar. Patiënten met alleen een recidief in de lymfeklieren 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% voornamelijk gerelateerd aan de lokale uitgebreidheid van de primaire tumor. (5) (21) (22) (23) Echter, bij meerdere recidieven kan de mortaliteit oplopen tot circa 40-50%, omdat deze patiënten frequent afstandsmetastasen ontwikkelen [Palme 2004, Holer 2009 (17) (18)]. Deze afstandsmetastasen zijn de belangrijkste oorzaak van overlijden waarbij de overlevingskansen rond de 50% liggen met name in geval van radioactief jodium refractaire metastasen. [Nixon 2011, Magarey 2013 (19) (20)] (8) 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. (5) (10) (24) Er kan onderscheid gemaakt worden tussen macroscopische ziekte dat met beeldvormend onderzoek gevisualiseerd kan worden en microscopische ziekte die ontdekt wordt door aantoonbaar thyreoglobuline zonder dat dit in beeld kan worden gebracht. Wanneer er op de post-therapie scintigrafie residuele ziekte in de hals wordt gezien in de vorm van lymfekliermetastasen, wordt dit in ongeveer 80% van de gevallen middels ¹³¹I therapie gecureerd. Bij de overige patiënten is chirurgie meestal nog curatief [Creach 2010 (25)].

Search and select

Tijdens de richtlijnherziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Derhalve is onderstaande literatuur samenvatting en bijbehorende conclusie niet aangepast. Deze literatuur is destijds niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht. In de overwegingen vindt u een reflectie op de literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

Onderbouwing

Therapie, locoregionaal Behandelingsmogelijkheden

Er zijn geen gerandomiseerde studies betreffende de behandeling van tumorrecidief van het schildkliercarcinoom. Dit komt enerzijds door het zeldzame voorkomen van het schildkliercarcinoom 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. (9) (12) (16) (30) (21) (22) (23) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) 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 lymfeklierrecidief in level VI technisch lastig zijn. Een heroperatie in dit gebied betekent opereren in littekenweefsel waarin veelal de nervus recurrens en de bijschildklieren zijn gelegen [Palme 2005, Shaha 2008 (38) (39)]. Er is een hoger risico op permanente hypoparathyreoïdie en paralyse van de n. laryngeus recurrens [Pai 2010] In de literatuur wordt een risico tussen de 0% en 5% op recurrensparalyse en een risico tussen 0% en 20% op hypoparathyreoïdie gerapporteerd. [Magarey 2013, Shah 2012 (20) (40)] (41) (42) Bij chirurgie moet een partiële trachearesectie overwogen worden bij invasie van de trachea [Sywak 2003 (43)]. Zenuwmonitoring is mogelijk effectief bij het voorkomen van permanente schade aan de nervus recurrens en maakt een meer complete resectie mogelijk [Kim 2004]. Via de hals kunnen meestal ook hoog-mediastinale kliermetastasen veilig worden verwijderd [Kim 2004, Khoo 2003 (44) (45)].

Wanneer het recidief beperkt is en ¹³¹I opneemt, verdient een behandeling daarmee in eerste instantie de voorkeur. (16) (34) Indien ¹³¹I onvoldoende effect heeft en 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 nervus recurrens en bijschildklieren en de mogelijkheden van uitwendige radiotherapie. (3)

Regionaal recidief (Lateraal level II-V)

Indien laterale halskliermetastasen optreden in een niet eerder geopereerd deel van de hals, kan met een selectieve halsklierdissectie (levels IIa, III, IV, Vb) een goede controle worden bereikt [Hasney 2010, Farrag 2009, Ferris 2012]. De morbiditeit is gering wanneer vena jugularis interna, musculus sternocleidomastoideus, nervus accessorius, phrenicus en vagus worden gespaard. (31) Bij een goede gevoeligheid van de tumor voor ¹³¹I kan men qua radicaliteit van de resectie terughoudend zijn met het opofferen van hierboven genoemde structuren. (10) (13) (14) (24) (46)

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. Een MRI-scan is bij deze patiënten aan te raden om de exacte uitbreiding aan te tonen en invasie van vitale structuren uit te sluiten. Externe radiotherapie kan worden overwogen bij dergelijke recidieven, maar in de literatuur zijn geen goede gegevens bekend omtrent de effectiviteit hiervan.

Radioactief Jodiumtherapie

Bij beperkte lymfekliermetastasen die zichtbaar zijn op de postablatie-scan is een expectatief beleid verantwoord omdat het overgrote deel van deze metastasen gecureerd worden met ¹³¹I [Creach 2010 (48)]. Wanneer een recidief in de hals chirurgisch niet of lastig te verwijderen is, kan ¹³¹I overwogen worden. Pacini meldde een genezingspercentage van ruim 75% bij patiënten met lymfekliermetastasen die met ¹³¹I werden behandeld. (49) Recidieven die niet op een ¹³¹I scan worden gevisualiseerd, hebben een ongunstiger prognose. Deze recidieven worden indien mogelijk operatief behandeld. Postoperatief kan aanvullende externe radiotherapie gegeven worden (zie hieronder). Indien recidieven ¹³¹I opnemen, is nabehandeling met ¹³¹I meestal aangewezen. ¹³¹I is effectiever bij een klein tumorvolume. (50) 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. (9) (10) (16) De klinisch occulte recidieven hebben vaak een gunstiger prognose en zijn veelal goed behandelbaar met alleen ¹³¹I therapie zolang deze ¹³¹I avide zijn (14) (51) (52) Het is niet duidelijk tot welke grootte 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. (53) (54) In enkele studies geeft postoperatieve radiotherapie een verlenging van de ziektevrije overleving. (55) (56)

Overige therapieën

Wanneer bovenstaande therapieën niet mogelijk of zinvol zijn, zijn er nog enkele alternatieven.

Voor beperkte recidieven is ethanol injectie of radiofrequente ablatie (RFA) beschreven. Dit moet gezien worden als een experimentele behandeling [Magarey 2013, Kim 2008 (20) (57)]. Bij patiënten waarvoor een standaard antitumor behandeling ontbreekt is inclusie in een trial met thyrosine kinase inhibitoren soms een optie [Bible 2012 (58)].

Conclusies

Deze conclusies zijn protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden:

no GRADE	... Er zijn aanwijzingen dat chirurgische behandeling van een lokaal recidief en recidief in level VI gaat gepaard met een 0-20% risico op permanente hypoparathyroidie en/of recurrens uitval. <i>Sources: Coburn (16), Kim (32), Kouvaraki (33), Leboulleux (34) Pai 2010 (59), Palme 2005 (38)</i>
no GRADE	... Er zijn aanwijzingen dat een selectieve halsklierdissectie van levels IIa, III, IV, Vb en VI de voorkeur heeft boven 'lymph node picking' bij lymfekliermetastasen van gedifferentieerd schildklier carcinoom in niet eerder geopereerd gebied. Bij een recidief na halsklierdissectie is een completerende dissectie soms nog mogelijk.

	<i>Sources: Musacchio (22), Kouvaraki (33), Shah 2012 (40)</i>
--	--

no GRADE	<p>...</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat klinisch occulte jodiumopnemende locoregionale recidieven of residuklieren (maximale diameter < 1cm) van een schildkliercarcinoom in opzet curatief kunnen worden behandeld met ¹³¹I.</p> <p><i>Sources: Coburn (16), Grebe (50), Creach 2010 (48)</i></p>
-----------------	---

no GRADE	<p>...</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat indien chirurgische behandeling niet mogelijk is, ¹³¹I opnemende lymfekliermetastasen van een schildkliercarcinoom behandeld kunnen worden met ¹³¹I.</p> <p><i>Sources: Pacini (49)</i></p>
-----------------	--

no GRADE	<p>...</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat na een irradicale resectie en bij minimale tot afwezige radioactief jodium opname van een locoregionaal recidief van een schildkliercarcinoom aanvullende uitwendige radiotherapie een verbetering van overleving kan geven.</p> <p><i>Sources: Simpson (56), D Farahati (55)</i></p>
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven. Op basis van deze literatuur en ervaring zijn de conclusies herformuleerd. Voor de rol van radiotherapie verwijzen wij graag naar de desbetreffende module (zie **module behandeling - radiotherapie na ablatie**). Het lokaal recidief kent verschillende vormen. Er kan een klein oppervlakkig recidief optreden in een ongeopereerd gebied of bijvoorbeeld een diep gelegen, invasief groeiend recidief in eerder geopereerd gebied. De afweging welke vorm van therapie het beste is voor de individuele patiënt kan het beste worden gemaakt door een team van ervaren behandelaars, zeker wanneer ook gedacht wordt aan uitgebreide chirurgie, zoals radicale halsklierdissectie, dissectie van het bovenste mediastinum, laryngectomie, trachearesectie, pharyngectomie/ en/of proximale oesofagusresectie. Daarnaast is het belangrijk om de patiënt te betrekken bij de gedeelde besluitvorming.

Bij de bepaling van de indicatie voor chirurgische resectie of voor andere lokale therapie dienen de klinische relevantie en de waarschijnlijkheid van progressie van de ziekte afgewogen worden tegen de risico's van de ingreep (zeker bij heroperaties in reeds geopereerd gebied) en de kans op curatie (Tufano, 2015). Voordat tot een operatie of andere interventie wordt overgegaan is het aanbevolen om wel een cytologische punctie te verrichten ter diagnose, tenzij dit niet haalbaar is en radiologisch sterk suspect. Er is steeds meer bewijs dat een mild verhoogd Tg zonder structurele ziekte indolent is met een lange termijn overleving van nagenoeg 100% en hiermee dus ook geen directe actieve behandeling behoeft.

De volgende overwegingen kunnen een handvat bieden om tot een gewogen keuze te komen in de behandeling van een structureel locoregionaal recidief.

Een directe actieve behandeling van een locoregionaal recidief is niet altijd noodzakelijk. Zo kunnen kleine (< 1 cm) noduli in het schildklierbed en kleine, echografisch suspecte lymfeklieren een indolent verloop hebben en hiermee geschikt zijn voor initiële echografische follow-up (Rondeau, 2011; Robenshtok, 2012). Let wel, in deze studies is pas cytologie afgenomen bij groei, er zijn dus ook benigne laesies vervolgd. Resectie bij echografische progressie was in alle gevallen mogelijk zonder aanwijzingen voor lokale invasie en afstandsmetastasen. Een belangrijke reden voor chirurgie kan ook zijn het voorkomen van lokale ziekteprogressie in nabijheid van vitale structuren zoals luchtwegen of oesophagus. Of het verwijderen van de locoregionale recidieven ook het ontstaan van afstandsmetastasen in de toekomst kan voorkomen is niet bewezen. Globaal gezien ligt bij patiënten met een structureel recidief de lange termijn overleving rond de 85%. De kans op een (biochemische en structurele) complete respons na resectie benadert de 50%. Vooralnog zijn er geen gerandomiseerde studies die actieve surveillance versus chirurgie vergelijken bij locoregionale recidieven. Om toch tot een juiste keuze te komen dient men patiënt gerelateerde factoren (leeftijd, comorbiditeit, motivatie, ongerustheid) en ziekte gerelateerde factoren mee te nemen in de besluitvorming.

Factoren die indicatief zijn voor een agressiever lokaal beloop en hiermee een actievere behandeling kunnen rechtvaardigen zijn (Tufano, 2015):

- Agressievere pathologie (Tall cell, insular, PDTC).
- Snelle Tg dubbel tijden (< 1 jaar, evt. ook bij < 3 jaar).
- RAI Refractair.
- FDG-PET aviditeit.
- Moleculaire markers: spelen nog geen rol in deze besluitvorming.
- Echografische groei/ extranodale groei.

Factoren die een minder actieve lokale behandeling kunnen rechtvaardigen (Tufano, 2015):

- Kleine (< 1 cm) laesies, die echografisch stabiel blijven.
- Een centraal recidief aan de kant van de enige functionerende nervus recurrens.
- Een recidief in meermaals geopereerd en/of bestraald gebied (grotere kans op morbiditeit).
- Groeiende afstandsmetastasen die bepalend zijn voor de prognose (kan meer de toepassing van systemische therapie met TKI rechtvaardigen).

In de laatste jaren, zijn minimaal invasieve technieken (MIT) zoals ethanol ablatie (EA) en thermische ablatie (radiofrequente ablatie (RFA), laser ablatie (LA), microwave ablatie (MWA), cryoablatie en high intensity focussed ultrasound ablatie (HIFU)) in toenemende mate toegepast bij de behandeling van schildkliercarcinomen. In 2022 verscheen de eerste ETA-richtlijn naar toepassing van MIT bij behandeling van schildkliercarcinomen (Mauri, 2021). De meeste data over de uitkomsten van deze behandelingen komt uit studies verricht in Aziatische landen waar deze technieken meer toegepast worden. Deze technieken zijn toegepast in geselecteerde patiënten ook voor de behandeling van locoregionale recidieven. Observatieve studies naar de uitkomsten van behandeling middels RFA van lokaal invasieve niet resectabele tumoren laten een tumor volumereductie zien van gemiddeld 51% (Park, 2011). In een observationele studie (Chung, 2021) naar behandeling met RFA van tumoren met ingroei in larynx en trachea, wordt een gemiddelde tumorvolume afname van 81,1% gerapporteerd met compleet verdwijnen van 124 van de 172 behandelde tumoren (72,1%) na een follow-up van 47,9 maanden. In deze studie bedroeg de complicatie rate

21,4%. Ten aanzien van behandeling van locoregionale recidieven, zijn inmiddels enkele grotere series beschikbaar die resultaten rapporteren van diverse MIT, waarvan de RFA en EA zijn het meest onderzocht. Twee recente meta-analyses (Zhoa, 2016; Suh, 2016) hebben de uitkomsten gerapporteerd van RFA en EA voor de behandeling van locoregionale recidieven. Beide lieten een volumeafname zien van de locoregionale recidieven na deze behandelingen. Een complete lokale remissie (verdwijning van de tumor) na RFA-behandeling is gevonden bij 68,8% van de patiënten, en de complicatie rate bedroeg 1,6%. Er zijn geen prospectieve studies beschikbaar waarin de MIT-behandeling en de chirurgische behandeling zijn vergeleken. Kleine retrospectieve studies met 3 tot 6 jaar follow up, suggereren dat de progressievrije overleving vergelijkbaar is tussen patiënten behandeld met RFA of met een re-operatie met een hogere prevalentie van hypocalciëmie in de geopereerde patiënten wanneer de grootte van de behandelde metastasen kleiner was van 2 cm (Kim, 2015; Choi, 2019).

Concluderend, MIT kan worden overwogen voornamelijk in de palliatieve setting als alternatief voor chirurgische halsklierdissectie bij patiënten met progressieve RAI refractaire cervicale recidieven, die chirurgisch risico lopen of verdere chirurgie weigeren. MIT kan vooral worden overwogen bij kwetsbare patiënten met een beperkte levensverwachting, eerdere halsdissecties, chirurgische complicaties, metastasen van geringe omvang (< 2 cm) en een beperkt aantal (< 4) betrokken lymfeklieren in de latero-cervicale compartimenten. Behalve voor palliatieve doeleinden wordt thermische ablatie ontraden bij patiënten met uitgebreide lymfeklierbetrokkenheid, recidieven in het centrale halskliercompartiment, bij aanwijzingen voor radioactief jodiumopname, of klinische en histologische factoren die wijzen op een agressieve ziekte. MIT kan alleen maar overwogen worden wanneer er uitgebreide expertise is met deze toepassing in het centrum (Mauri, 2021). In Europa over het algemeen en in Nederland specifiek is de ervaring met MIT voor behandeling van locoregionale recidieven nog beperkt.

Gezien de diversiteit van 'het lokaal recidief' en de complexiteit van de besluitvorming dienen recidieven uitsluitend in level 1 ziekenhuizen behandeld te worden met specifieke kennis van de tumorbiologie van het schildkliercarcinoom, zie module [organisatie van zorg](#).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De afweging welke vorm van therapie het beste is voor de individuele patiënt kan het beste worden gemaakt door een multidisciplinair team van ervaren behandelaars in een centrum waar expertise beschikbaar is met betrekking tot behandeling van locoregionale recidieven. Daarnaast is het belangrijk om de patiënt (en diens naasten) te betrekken bij de gedeelde besluitvorming. Het ontdekken van een tumorrecidief heeft een zware emotionele impact op de patiënt. Bezorgdheid over terugkerende of persisterende ziekte en de gevolgen van dien, de motivatie en de voorkeuren van de patiënt dienen besproken en meegewogen worden in de besluitvorming. Daarbij is het belangrijk dat naast de informatie over de voor- en nadelen van diverse behandelingsopties ook realistische verwachtingen worden geschetst ten aanzien van de mogelijke uitkomsten.

Kosten (middelenbeslag)

Gezien de afwegingen ten aanzien van de therapie in de meeste gevallen maatwerk en expertise vereist is het essentieel dat de behandeling van patiënten met locoregionale recidieven in level 1 ziekenhuizen plaatsvindt. Het vroegtijdig multidisciplinair overleg met het centrum en goede afspraken m.b.t. het stroomlijnen van deze patiënten op regionaal niveau kan onnodige kosten t.b.v. aanvullende diagnostiek en behandeling besparen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Voor de behandeling van locoregionale recidieven is multidisciplinaire expertise vereist. Deze patiënten dienen behandeld te worden in een level 1 ziekenhuis.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling:

Behandeling van locoregionale metastasen van een schildkliercarcinoom vereist maatwerk en uitgebreide multidisciplinaire expertise. Wanneer er op grond van de patiënt- en ziekte gerelateerde factoren besloten wordt dat een behandeling noodzakelijk en/of prognostisch gunstig is voor de patiënt, kan een keuze gemaakt worden tussen verschillende behandelmodaliteiten. Hierbij verdient de voorkeur om klinisch manifeste lymfkliermetastasen zo compleet mogelijk primair chirurgisch te verwijderen, vooral wanneer de kans op radicaliteit de risico's op morbiditeit overtreft. Bij kleine klinisch occulte recidieven kan men kiezen tussen radiologische follow-up of behandeling middels ¹³¹I wanneer bekend is dat deze radioactief jodium opnemen. Bij klinisch manifeste RAI refractaire locoregionale recidieven met een hoog risico op chirurgische morbiditeit is behandeling met MIT in opkomst. Uitwendige radiotherapie kan overwogen worden bij patiënten met macroscopische, niet-resectabele recidieven die jodium refractair zijn indien lokale controle noodzakelijk is.

Kies bij voorkeur voor chirurgische verwijdering van klinisch manifeste lymfekliermetastasen van een schildkliercarcinoom in een nog niet eerder geopereerd gebied.

Bij kleine lokale of regionale recidieven in eerder geopereerde gebieden kan men voor radiologische follow-up kiezen als de operatieve risico's niet opwegen tegen de oncologische winst van resectie.

Bij een klinisch occult locoregionaal tumorrecidief dat ontdekt wordt op de post therapiescan kan het effect van ¹³¹I behandeling worden afgewacht.

Verricht bij nieuwe regionale lymfeklier recidieven in ongeopereerd gebied van een schildkliercarcinoom een selectieve halsklierdissectie en geen lymph node picking.

Streef bij locoregionale recidieven in reeds geopereerd gebied ook naar radicaliteit.

Voor beide indicaties geldt; weeg hierbij de radicaliteit van de ingreep af tegen de morbiditeit die met die radicaliteit gepaard gaat. Hierbij dienen uiteraard de aard en lokalisatie van de tumor, de conditie van de patiënt en de levensverwachting te worden meegewogen.

Literatuur - 2015

1 - Randolph GW, Duh QY, Heller KS et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 22(11), 1144-1152 (2012). #

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083442>

2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - Kim KM, Park JB, Bae KS et al. Analysis of prognostic factors in patients with multiple recurrences of papillary thyroid carcinoma. Surgical oncology 21(3), 185-190 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855321>
- 5 - Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. Laryngoscope 2004 Mar+ADs-114(3):393-402.
- 6 - Baek SK, Jung KY, Kang SM et al. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma. Thyroid 20(2), 147-152 (2010). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19785522>
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - 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.
- 11 - Nishida T, Nakao K, Hashimoto T. Local control in differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal invasion 13. Am JSurg 2000 Feb+ADs-179(2):86-91.
- 12 - 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.
- 13 - Paloyan E, Walker RP, Lawrence AM. Guidelines for the use of radioiodine, 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.
- 14 - 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.
- 15 - Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE et al. Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma. Surgery 136(6), 1183-1191 (2004). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657574>
- 16 - 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.
- 17 - Palme CE, Waseem Z, Raza SN et al. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 130(7), 819-824 (2004). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262757>
- 18 - Holler T, Theriault J, Payne RJ et al. Prognostic factors in patients with multiple recurrences of well-differentiated thyroid carcinoma. J Oncol 2009, 650340 (2009). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841680>
- 19 - Nixon IJ, Ganly I, Palmer FL et al. Disease-related death in patients who were considered free of macroscopic disease after initial treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 21(5), 501-504 (2011). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21476889>
- 20 - Magarey MJ, Freeman JL. Recurrent well-differentiated thyroid carcinoma.

- Oral Oncology 49(7), 689-694 (2013). #
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23623403>
- 21 - 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.
- 22 - 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.
- 23 - 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.
- 24 - 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.
- 25 - Creach KM, Gillanders WE, Siegel BA et al. Management of cervical nodal metastasis detected on 131I scintigraphy after initial surgery of well-differentiated thyroid carcinoma. Surgery 148(6), 1198-1204; discussion 1204-1196 (2010). #
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134552>
- 26 - Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: an institutional experience of 1945 cases. Diagn Cytopathol 2012; 40: E27-E32. #
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619156>
- 27 - Torlontano M, Attard M, Crocetti U et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. J.Clin.Endocrinol.Metab 89(7), 3402-3407 (2004). #
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240622>
- 28 - Rapkin L, Pashankar FD. Management of thyroid carcinoma in children and young adults. J Pediatr Hematol Oncol.2012 May;34 Suppl 2:S39-46. doi: 10.1097/MPH.0b013e31824e37a6. Rev 2011;32:798-826. #
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22525405>
- 29 - Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. Cancer 2011; 117(20): 4582-94. #
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432844>
- 30 - 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.
- 31 - 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.
- 32 - 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.
- 33 - 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.
- 34 - 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.

35 - 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.

36 - 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.

37 - 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.

38 - Palme CE, Freeman JL. Surgical strategy for thyroid bed recurrence in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. J Otolaryngol. 34(1), 7-12 (2005). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15966469>

39 - Saha AR. Revision thyroid surgery - technical considerations. Otolaryngologic clinics of North America. 2008; 41:1169-83, x. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040977>

40 - Shah MD, Harris LD, Nassif RG et al. Efficacy and safety of central compartment neck dissection for recurrent thyroid carcinoma. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 138(1), 33-37 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22249626>

41 - 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.

42 - Wilson DB, Staren ED, Prinz RA. Thyroid reoperations: indications and risks. Am Surg 1998 Jul+ADs-64(7):674-8.

43 - Sywak, M., Pasiaka, J. L., McFadden, S. et al. (2003). Functional results and quality of life after tracheal resection for locally invasive thyroid cancer. American Journal of Surgery, 185(5), 462-467. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727568>

44 - Kim MK, Mandel SH, Baloch Z et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 130(10), 1214-1216 (2004). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492172>

45 - Khoo ML, Freeman JL. Transcervical superior mediastinal lymphadenectomy in the management of papillary thyroid carcinoma 16. Head Neck 25(1), 10-14 (2003). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478538>

46 - Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet 2003 Feb 8+ADs-361(9356):501-11.

47 - Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med. 2012;366(18):1674-85. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551128>

48 - Creach KM, Gillanders WE, Siegel BA et al. Management of cervical nodal metastasis detected on 131I scintigraphy after initial surgery of well-differentiated thyroid carcinoma. Surgery 148(6), 1198-1204; discussion 1204-1196 (2010). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134552>

49 - 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.

- 50 - Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. Surg OncolClin N Am 1996 Jan+ADs-5(1):43-63.
- 51 - 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.
- 52 - Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. J NuclMed 2005 Jan+ADs-46 Suppl 1:28S-37S.
- 53 - 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.
- 54 - Mazarotto 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.
- 55 - 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.
- 56 - 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.
- 57 - Kim BM, Kim MJ, Kim EK, Park SI, Park CS, Chung WY. Controlling recurrent papillary thyroid carcinoma in the neck by ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection. European radiology 18(4), 835-842 (2008). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18040692>
- 58 - Bible KC. Treating advanced radioresistant differentiated thyroid cancer. Lancet Oncol 13(9), 854-855 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898677>
- 59 - Pai SI, Tufano RP. Reoperation for recurrent/persistent well-differentiated thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am 43(2), 353-363, ix (2010). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510718>

Update Literatuur - 2023

- Choi Y, Jung SL, Bae JS, Lee SH, Jung CK, Jang J, Shin NY, Choi HS, Ahn KJ, Kim BS. Comparison of efficacy and complications between radiofrequency ablation and repeat surgery in the treatment of locally recurrent thyroid cancers: a single-center propensity score matching study. Int J Hyperthermia. 2019;36(1):359-367. doi: 10.1080/02656736.2019.1571248. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30836037.
- Chung SR, Baek JH, Choi YJ, Sung TY, Song DE, Kim TY, Lee JH. Efficacy of radiofrequency ablation for recurrent thyroid cancer invading the airways. Eur Radiol. 2021 Apr;31(4):2153-2160. doi: 10.1007/s00330-020-07283-w. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945966.
- Kim JH, Yoo WS, Park YJ, Park DJ, Yun TJ, Choi SH, Sohn CH, Lee KE, Sung MW, Youn YK, Kim KH, Cho BY. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Treatment of Locally Recurrent Thyroid Cancers Smaller than 2 cm. Radiology. 2015 Sep;276(3):909-18. doi: 10.1148/radiol.15140079. Epub 2015 Apr 3. PMID: 25848897.
- Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, Cazzato RL, Czarniecka A, Dudeck O, Fugazzola L, Netea-Maier R, Russ G, Wallin G, Papini E. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions. Eur Thyroid J.

- 2021 Jun;10(3):185-197. doi: 10.1159/000516469. Epub 2021 May 25. PMID: 34178704; PMCID: PMC8215982.
- Park KW, Shin JH, Han BK, Ko EY, Chung JH. Inoperable symptomatic recurrent thyroid cancers: preliminary result of radiofrequency ablation. *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep;18(9):2564-8. doi: 10.1245/s10434-011-1619-1. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21347777.
- Robenshtok E, Fish S, Bach A, Domínguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2706-13. doi: 10.1210/jc.2012-1553. Epub 2012 May 25. PMID: 22639292.
- Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid*. 2011 Aug;21(8):845-53. doi: 10.1089/thy.2011.0011. PMID: 21809914; PMCID: PMC6916526.
- Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Efficacy and Safety of Radiofrequency and Ethanol Ablation for Treating Locally Recurrent Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016 Mar;26(3):420-8. doi: 10.1089/thy.2015.0545. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26782174.
- Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, Steward DL, Tuttle RM; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid*. 2015 Jan;25(1):15-27. doi: 10.1089/thy.2014.0098. PMID: 25246079.
- Zhao Q, Tian G, Kong D, Jiang T. Meta-analysis of radiofrequency ablation for treating the local recurrence of thyroid cancers. *J Endocrinol Invest*. 2016 Aug;39(8):909-16. doi: 10.1007/s40618-016-0450-8. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26980591. Sep;18(9):2564-8.

Module 7.2 Behandeling bij afstandsmetastasen

Uitgangsvraag.

Welke behandelopties hebben patiënten met afstandsmetastasen?

Inleiding

Lokale behandeling van afstandsmetastasen van schildklierkanker is afhankelijk van het ziektestadium. Bij oligometastasen kan zowel ¹³¹I, chirurgie als stereotactische bestraling een mogelijkheid zijn om langdurige lokale controle te bereiken. Welke behandelmodaliteit de voorkeur geniet verschilt per patiënt en is niet altijd duidelijk. Bij uitgebreide gemetastaseerde setting kan ¹³¹I in geselecteerde gevallen nog als curatieve mogelijkheid worden aangeboden. Ook kan radiotherapie klachtgericht worden ingezet. Naast de behandelopties beschreven in deze module zijn doelgerichte therapieën ook een behandeloptie. Dit staat beschreven in [module aanvullende behandelmodaliteiten](#).

Search and select

Tijdens de richtlijnherziening in 2022/3 is er geen nieuwe systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Derhalve is onderstaande literatuur samenvatting en bijbehorende conclusie niet aangepast. Deze literatuur is destijds niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht. In de overwegingen vindt u een reflectie op de

literatuur met medenemen van nieuwe artikelen uit 2015 – 2023. Daarnaast is het belangrijk dat er ook consensus is bereikt op basis van praktijkervaring.

Summary of literature

Onderbouwing

De kans op afstandsmetastasen bij het schildkliercarcinoom varieert in de literatuur van 9% tot 35%. (1) (2) (3) (4) (5) 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. 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. (4) Metastasen bevinden zich bij 20-30% in de botten, bij ongeveer de helft van de patiënten in de longen, bij 10% elders en bij 15% zijn meerdere organen aangedaan. (6) 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% (3) Sporadisch (1-2%) worden solitaire metastasen op afstand ontdekt. (4) In dat geval kan radicale resectie bij sommige van deze patiënten alsnog curatief zijn. Doordat afstandsmetastasen echter vrijwel altijd multipel zijn is chirurgische resectie zelden geïndiceerd. (7)

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 ¹³¹I. 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 ¹³¹I en/of uitwendige radiotherapie. Ook kan chirurgie al of niet in combinatie met ¹³¹I en uitwendige radiotherapie zinvol zijn ter palliatie. (4) (8) (9) (10) (11)

Type metastasen

Ossale metastasen

Bij de behandeling van botmetastasen kunnen naast resectie, behandeling met ¹³¹I en externe radiotherapie worden toegepast. 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. 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. (12) Een belangrijke factor hierin is dat de botmetastasen vaak relatief groot zijn ten tijde van de ontdekking en dat het dan moeilijk is om met ¹³¹I voldoende dosis te halen in de metastasen. Vaker zal worden gekozen voor een combinatie van zowel operatie, ¹³¹I 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. (13) (14) (15) (16) In sporadische gevallen wordt zelfs curatie bereikt. 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. (10)

In reviews wordt over het algemeen de indicatie uitwendige radiotherapie gesteld voor metastasen die onvoldoende reageren op ^{131}I . (17) Gesteld wordt dat botmetastasen in het algemeen minder gevoelig zijn voor ^{131}I . Uitwendige palliatieve radiotherapie speelt een rol bij laesies waarbij resectie gepaard gaat met grote morbiditeit.

In de ATA-richtlijn worden criteria genoemd wanneer botmetastasen behandeld zouden moeten worden. Deze criteria zijn: 1) de aanwezigheid van het risico op een pathologische fractuur, met name in dragende botten, 2) risico op neurologische complicaties van wervelmetastasen, 3) aanwezigheid van pijn, 4) radioactief jodium uptake en 5) potentieel significante beenmergschade door bestraling van radioactief jodium-gevoelige bekkenmetastasen.

Pulmonale metastasen

De literatuur over longmetastasen is schaars. Bij een beperkt aantal intrathoracaal gelegen metastasen kan resectie al of niet gevolgd door ^{131}I en/of uitwendige radiotherapie tot curatie leiden. In een studie van 16 patiënten met resectabele metastasen werd zo een 5-jaars overleving van 33% door Protopapas en anderen beschreven. (18) De behandeling van longmetastasen is het meest effectief bij zogenaamde micronodulaire metastasen, dat wil zeggen longmetastasen die dusdanig klein zijn dat ze nog niet op een gewone thoraxfoto zichtbaar zijn.

Als dergelijke kleine longmetastasen wel goed zichtbaar zijn op een ^{131}I scintigram, wordt er bij therapie met ^{131}I een hoge dosis in deze laesies gehaald en is er een goede kans op curatie. In de serie van Schlumberger blijkt de 10-jaars overleving bij micronodulaire metastasen zelfs 95% te bedragen. (19) Bij macronodulaire metastasen wordt de prognose minder goed. (20) Een bodyretentie van ten hoogste 80 mCi na 48 uur bij de ^{131}I behandeling van diffuse longmetastasen, reduceert de kans op longontsteking en fibrose. (21) Ook bij kinderen is behandeling met ^{131}I effectief en wordt met name bij longmetastasen overwogen. (22) Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om vast te stellen wat het beste tijdsinterval tussen de behandelingen met radioactief jodium is en hoe lang moet worden doorgegaan met de behandeling. In praktijk wordt vaak gekozen voor een tijdsinterval van 4 tot 6 maanden en wordt doorgegaan tot er een complete remissie is bereikt of tot er geen opname van ^{131}I meer zichtbaar is in de metastasen of tot er sprake is van progressie onder therapie

Metastasen elders

De literatuur over metastasen elders is beperkt. Andere lokalisaties van afstandsmetastasen zijn de hersenen (5%) en lever (2%), nog zeldzamer zijn nieren en bijniere. Bij solitaire hersenmetastasen, die zeer zeldzaam zijn, dient resectie te worden overwogen. (23) Bij multiple hersenmetastasen of bij een solitaire hersenmetastase waar resectie niet mogelijk is kan stereotactische radiotherapie worden overwogen (zie Behandeling met radiotherapie op pagina 330).

Type behandeling

Chirurgie

Bij enkele laesies, met name botlaesies, kan chirurgie tot een betere overleving leiden. (24) (25) 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 multivariate analyse verricht. (26) 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. (23)

Zetting beschreef een betere overleving bij patiënten met alleen botmetastasen die chirurgisch radicaal werden verwijderd (n=41). (13) Bernier bevestigde dit in een grotere groep patiënten (n=109). (14) De 5-, 10-, en 20-jaars overleving in deze groep met botmetastasen was respectievelijk 41%, 15% en 7%. In deze studie werd een betere overleving gezien voor patiënten jonger dan 45 jaar waarbij een complete resectie van de botmetastase had plaatsgevonden. (14) Hiernaast was de overleving afhankelijk van het al dan niet beperkt zijn van de metastase van het bot en de totaaldosis ¹³¹I. In deze studie werd niet ingegaan op de rol van uitwendige radiotherapie.

In een retrospectieve studie van Demura werden 24 patiënten met spinale metastasen van 15 folliculaire, 8 papillaire en 1 medullair carcinoom onderzocht. Totale en bloc spondylectomie (TES) werd uitgevoerd bij 10 patiënten en debulking chirurgie bij 14 patiënten. Na een gemiddelde follow-up van 55 maanden hadden 4 patiënten geen recidief ziekte, 8 patiënten waren in leven met ziekte en 12 patiënten waren overleden aan de ziekte. Het 5-jaars overall survivalpercentage was 74%.

In een studie van Matsumoto ondergingen 8 patiënten een totale en bloc spondylectomy (TES) voor spinale metastasen, waarvan 6 patiënten met folliculair schildklier carcinoom en 2 patiënten met papillair schildklier carcinoom. Na een gemiddelde follow-up van 6,4 jaar waren alle patiënten nog in leven; 5 patiënten waren zonder recidief ziekte.

In een retrospectieve studie van Sugitani werden 86 patiënten onderzocht met gemetastaseerd papillair schildklier carcinoom. De gemiddelde follow-up was 7 jaar. Deze patiënten werden agressief behandeld met resecties van lokaal gevorderde tumoren en van aangedane organen. De ziektevrije overleving na 5 en 10 jaar bedroeg respectievelijk 65% en 45%. In de multivariate analyse waren hogere leeftijd, afstandsmetastasen buiten de long, afstandsmetastasen met een diameter ≥ 2 cm, de aanwezigheid van grote lymfekliermetastasen (≥ 3 cm) en een primaire tumor met slechte differentiatiegraad voorspellend voor een slechte prognose.

Behandeling met ¹³¹I

In een vroege fase en als er nog weinig botmetastasen zijn die niet voor chirurgie toegankelijk zijn, kan ¹³¹I tot curatie leiden, met name bij jonge patiënten. (24) De prognose van patiënten met metastasen wordt derhalve in belangrijke mate bepaald door het vermogen om ¹³¹I op te nemen. Verder is het belangrijk om zo vroeg mogelijk te behandelen met ¹³¹I in de fase waarin de metastasen nog klein zijn. Radiobiologisch is in dit geval ¹³¹I het meest effectief. (25) (9) (26) 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 activiteit is in het algemeen 5550 tot 7400 MBq per behandeling (150 tot 200 mCi). Er zijn geen goede data over hoe lang de behandelingen moeten worden voortgezet en met welk tussenliggend interval. De behandelingen kunnen worden voortgezet totdat er (chemische) remissie is verkregen of totdat er geen jodium opname meer is in de tumor. 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). De noodzaak van de behandeling wordt afgewogen tegen deze risico's en de prognose van de patiënt. Het gedifferentieerd schildklier carcinoom neemt in het algemeen goed ¹³¹I op. Dit geldt ook voor de metastasen. In termen van overleving kan het nut van ¹³¹I niet aangetoond worden door prospectieve gecontroleerde studies. Schlumberger heeft retrospectief de grootste series beschreven (n=283) en (n=394).

(9) (11) Hieruit bleek dat het vermogen tot ¹³¹I opname een belangrijke prognostische factor is. De 10-jaars overleving bij patiënten met jodiumopnemende metastasen bedroeg 54%, terwijl deze slechts 9% was bij patiënten die geen ¹³¹I opnamen (p=0.0001). (3)

Behandeling met radiotherapie

Systematische analyses van de rol van uitwendige radiotherapie bij palliatie van afstandmetastasen van een gedifferentieerd schildklier carcinoom zijn niet voorhanden. Met name voor niet ¹³¹I opnemende metastasen endie metastasen waarbij chirurgie resulteert in grote morbiditeit, kan palliatieve uitwendige radiotherapie aangewezen zijn. (17) De rol van stereotactische radiotherapie en gamma knife radiotherapie voor hersenmetastasen wordt beschreven in twee studies. In een studie van Bernad werden 23 patiënten met naar de hersenen gemetastaseerde goed gedifferentieerde schildklier carcinomen (9 papillair, Hürthlecelcarcinoom, medullair) retrospectief geanalyseerd. Vijftien patiënten (65%) ondergingen stereotactische radiotherapie als onderdeel van hun behandeling, al dan niet in combinatie met chirurgie en/of totale hersenbestraling. Patiënten die stereotactische radiotherapie ondergingen hadden een overall mediane survival van 37.4 maanden in vergelijking met 12,3 maanden voor patiënten die niet behandeld waren met stereotactische radiotherapie. Het verschil was echter niet significant (p=0,29) en er waren ook veel andere verschillen in patiëntkarakteristieken tussen de groepen. Overall mediane overleving was 20.8 maanden voor alle patiënten.

De studie van Kondziolka onderzocht gamma knife radiotherapie van hersenmetastasen bij 9 patiënten met gemetastaseerd schildklier carcinoom. Zeven patiënten hadden papillaire schildklier carcinoom en 2 patiënten medullair schildklier carcinoom. In totaal werden 11 gamma knife radiotherapie procedures uitgevoerd. Er werd tumorcontrole bereikt bij 25 van de 26 tumoren. De mediane patiëntoverleving na deze procedures was 33 maanden.

Conclusies

De conclusies zijn protocollair onveranderd t.o.v. 2015 aangezien er geen nieuwe systematische literatuur search heeft plaatsgevonden.

no GRADE	<p>...</p> <p>Het optreden van solitaire afstandsmetastasen bij schildklier carcinoom is zeldzaam.</p> <p><i>Sources: Zettinig (13), Bernier (14), Protopapas (27), Niederle (16), Stojadinovic (15)</i></p>
-----------------	--

no GRADE	<p>...</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat chirurgische behandeling van solitaire of een zeer beperkt aantal afstandsmetastasen bij schildklier carcinoom kan leiden tot langdurige remissie en zelfs tot curatie.</p> <p><i>Sources: Pak (8), Schlumberger (10), Protopapas (27), Stojadinovic (15) Demura 2011 (28), Matsumoto 2013 (29), Sugitani 2008 (30)</i></p>
-----------------	--

no GRADE	<p>...</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat indien chirurgische verwijdering van schildklier carcinoom metastasen niet mogelijk is, ¹³¹I opnemende metastasen behandeld kunnen worden met ¹³¹I.</p> <p><i>Sources: Paloyan (7), Pak (8), Schlumberger (9), Schlumberger (10), Wood (11)</i></p>
-----------------	--

no GRADE	<p>...</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat indien chirurgische verwijdering van schildkliercarcinoom metastasen niet mogelijk is, ¹³¹I opnemende metastasen behandeld kunnen worden met ¹³¹I.</p> <p>Sources: Pacini (25), Schlumberger (9), Reiners (31), Schlumberger (18)</p>
no GRADE	<p>...</p> <p>¹³¹I lijkt bij schildkliercarcinoom het meest effectief bij kleine metastasen.</p> <p>Sources: Pacini (25)</p>
no GRADE	<p>...</p> <p>Er zijn geen aanwijzingen dat er een absolute limiet is aan cumulatieve dosis ¹³¹I bij schildkliercarcinoompatiënten met persisterende ziekte.</p> <p>Sources: Reiners (31)</p>
no GRADE	<p>...</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom, met niet ¹³¹I opnemende metastasen en metastasen waarbij chirurgie resulteert in grote morbiditeit, palliatieve uitwendige radiotherapie zinvol kan zijn.</p> <p>Sources: Brierley (17)</p>
no GRADE	<p>...</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat stereotactische radiotherapie en gamma knife radiotherapie kunnen leiden tot een langere mediane overleving en betere tumorcontrole bij hersenmetastasen.</p> <p>Bernad 2010 (32) en Kondziolka 2012 (33)</p> <p>Sources: Bernad 2010 (32), Kondziolka 2012 (33)</p>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven. Op basis van deze literatuur en ervaring zijn de conclusies geherformuleerd.

Bij solitaire hersenmetastasen kan chirurgie of stereotactische bestraling leiden tot een betere overleving (Blomain, 2022; Bunevicius, 2022).

In de multicenter studie van Bunevicius (2022) werd een overleving gerapporteerd na stereotactische bestraling van hersenmetastasen van mediaan 14 maanden met een range tot 58 maanden. Patiënten met twee of meer metastasen of een lagere Karnofsky performance score hadden een slechtere overleving.

Ook voor botmetastasen dient radiotherapie of ¹³¹I in overweging genomen te worden. Met name bij de relatief gunstige prognose van patiënten met gemetastaseerd schildkliercarcinoom lijkt er ook een voordeel te zijn qua preventie van “skeletal related

events” van agressievere radiotherapie (hogere dosis of stereotactische bestraling). De richtlijnen zoals geformuleerd door de ESTRO kunnen hierbij als leidraad fungeren (Oldenburger, 2022; van der Velden, 2022).

Behandeling met botbraakremmende medicatie wordt vaak toegepast bij patiënten met botmetastasen van andere tumoren voor fractuurpreventie. De studies die het effect van botbraakremmende middelen bij patiënten met schildklier carcinoom rapporteren zijn zeer beperkt. Enkele kleine observationele studies laten zien dat behandeling met maandelijks i.v. bisfosfonaten (pamidronaat, zoledronaat) geassocieerd kan zijn met een verbetering van de kwaliteit van leven en fractuurpreventie bij patiënten schildklier carcinoom met multipole botmetastasen (Vitale, 2001; Orita, 2011;2015). Het mogelijke gunstige effect van bisfosfonaten dient echter afgewogen te worden tegen de potentiële bijwerkingen van deze middelen, vooral het risico op osteonecrose van de kaak. Zeker in combinatie met systemische therapie middels angiogeneseremmers dient er gelet worden op deze mogelijke complicatie aangezien sommige angiogeneseremmers ook geassocieerd kunnen worden met osteonecrose van de kaak.

De rol van stereotactische radiotherapie bij (oligo)metastasen is door verbeterde technieken veranderd. Een systematische review van Lancelotta (2022) laat zien dat (met beperkte literatuur) stereotactische radiotherapie bij metastasen van schildklierkanker goed getolereerd wordt en een hoge lokale controle (82%) geeft. Daarbij werd er geen graad 3 of hogere toxiciteit gemeld in de beschreven studies. Stereotactische radiotherapie van metastasen wordt gezien als een gelijkwaardige optie aan resectie. De keuze tussen beide opties moet op individuele basis gemaakt worden afhankelijk van comorbiditeit, locatie en klachten.

Onder indicatie voor palliatieve radiotherapie wordt o.a. verstaan: klachten veroorzakende metastasen, pijnlijke botmetastasen, hersenmetastasen, longmetastasen die hemoptoë veroorzaken en metastasen die tot een vena cava superior syndroom hebben geleid, dan wel metastasen, die, alhoewel nog zonder klachten, binnen korte termijn tot ernstige klachten kunnen leiden, zoals een dreigende dwarslaesie. Vanwege de relatief lange prognose van gemetastaseerd schildklier carcinoom dient altijd overwogen te worden of een hoog gedoseerde (stereotactische) palliatieve radiotherapie behandeling zelfs bij uitgebreidere metastasen een mogelijk voordeel zou kunnen opleveren.

Na chirurgie voor een (dreigende) pathologische fractuur kan postoperatieve radiotherapie de kans op verdere lokale osteolyse voorkomen. Daarnaast kan het ook pijnverlichting geven, vermindering van lokale inflammatie, en aanzetten tot recalcificatie. De rol van postoperatieve radiotherapie is beschreven in een aantal retrospectieve studies (Nathan 2005, Townsend 1995). Deze lieten zien dat herstel tot normale functie in de groep patiënten die postoperatief werd bestraald significant vaker voorkwam. De kwaliteit van dit bewijs is echter beperkt. Bij patiënten in matige klinische conditie of met een zeer beperkte levensverwachting kan worden afgezien van radiotherapie.

Er zijn enkele kleine niet gerandomiseerde case series in de literatuur die rapporteren over de resultaten van de percutane endovasculaire interventietechnieken (embolisatie) van sterk gevasculariseerde botmetastasen bij schildklier carcinoom (de Vries, 2008; Eustatia-Rutte, 2003; van Tol, 2000; Song, 2012). Deze technieken kunnen toegepast worden alleen of in combinatie met andere therapie modaliteiten zoals operatie, radiotherapie of behandeling met radioactief jodium. Bij een deel van de patiënten kan een dergelijke

strategie zorgen voor palliatie van symptomen. Preoperative embolisatie lijkt geassocieerd te zijn met een betere overleving (Sellin, 2015). Echter op basis van deze studies kan geen duidelijke uitspraak gedaan worden over de effectiviteit van deze behandelingen met betrekking tot andere oncologische uitkomsten.

In de afgelopen jaren, zijn minimaal invasieve technieken (MIT) voor thermale ablatie zoals radiofrequente ablatie (RFA), laser ablatie en cryoablatie toegepast bij de lokale behandeling van afstandsmetastasen (long, lever en bot) bij patiënten met schildkliercarcinoom in de context van multimodale therapie. Deze behandelingen zijn meestal toegepast als alternatief voor de chirurgische resectie of stereotactische radiotherapie (de Baère, 2015; Dupuy, 2010; Callstrom, 2013; Pacella, 2020; Barat, 2019; Wertenbroek, 2008; Yoon, 2020). De schildklierkanker specifieke uitkomsten en de complicaties van deze technieken zijn slechts beperkt gerapporteerd, voornamelijk in de vorm van case reports of kleine series. Er zijn geen aanwijzingen dat deze uitkomsten ongunstiger zijn vergeleken met andere maligne tumoren. Echter door de beperkte literatuurgegevens en de beperkte beschikbare expertise hieromtrent kunnen hierover nog geen harde conclusies geformuleerd worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij behandeling van afstandsmetastasen dient altijd de balans tussen kwaliteit van leven, beoogde winst en morbiditeit individueel afgewogen te worden. Dit dient besproken te worden met de patiënt en het uiteindelijke besluit dient samen met de patiënt genomen te worden.

Kosten (middelenbeslag)

n.v.t.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Palliatieve radiotherapie wordt in ieder radiotherapie instituut in Nederland gegeven. De mogelijkheid van stereotactische radiotherapie is in principe ook in ieder centrum beschikbaar, echter het kan voorkomen dat bij specifieke lokalisaties verwijzing naar een ander radiotherapiecentrum noodzakelijk is.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling:

Agressieve behandeling van (een) oligometastase(n) kan de overleving van patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom verbeteren.

Overweeg een resectie of debulking van oligometastasen van schildkliercarcinoom, mits haalbaar zonder belangrijke morbiditeit.

- Als resectie niet mogelijk of wenselijk is dienen jodium opnemende metastasen behandeld te worden met ¹³¹I tot een stabiele situatie is bereikt (o.b.v. kliniek en Tg). Het interval en de cumulatieve dosis is afhankelijk van de individuele situatie en wordt in het MDO bepaald.

- Als chirurgische interventie niet mogelijk of wenselijk is en de metastasen geen jodium opnemen, overweeg stereotactische bestraling om langdurige lokale controle te verkrijgen.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling:

In palliatieve setting kunnen patiënten te maken krijgen met lokale klachten van de metastasen. Palliatieve radiotherapie kan deze klachten doorgaans adequaat ondervangen.

Overweeg palliatieve radiotherapie bij pijnlijke botmetastasen, symptomatische hersenmetastasen, longmetastasen die hemoptoë veroorzaken en metastasen die tot een vena cava superior syndroom hebben geleid.

Aanbeveling-3

Rationale van de aanbeveling:

Na osteosynthese van (dreigende) pathologische fractuur kan postoperatieve radiotherapie binnen 2-4 weken worden gegeven om verdere lokale progressie met osteolyse te voorkomen. Daarnaast kan postoperatieve radiotherapie ook pijnverlichting geven en aanzetten tot recalcificatie van osteolytische botdelen.

Overweeg postoperatieve radiotherapie na osteosynthese van een (dreigende) pathologische fractuur om tumorprogressie na stabilisatie te voorkomen.

Literatuur - 2015

- 1 - 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. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Jul+ADs-128(7):825-8.
- 2 - 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.
- 3 - Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. J Clin Oncol 1997 May+ADs-15(5):2067-75.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - Ruegamer 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998 Jan 29+ADs-338(5):297-306.

- 11 - 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.
- 12 - Proye CA, Dromer DH, Carnaille BM, Gontier AJ, Goropoulos A, Carpentier P, et al. Is it still worthwhile to treat bonemetastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine? World J Surg 1992 Jul+ADs-16(4):640-5.
- 13 - Zetting 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.
- 14 - 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.
- 15 - 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.
- 16 - 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.
- 17 - Brierley JD, Tsang RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. Semin SurgOncol 1999 Jan+ADs-16(1):42-9.
- 18 - 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.
- 19 - 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.
- 20 - Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. Clin Endocrinol Metab 1980 Jul+ADs-9(2):383-404.
- 21 - 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.
- 22 - 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.
- 23 - 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.
- 24 - 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.
- 25 - 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.
- 26 - Hindie E, Melliere 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.
- 27 - 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.
- 28 - Demura S, Kawahara N, Murakami H et al. Total en bloc spondylectomy for spinal metastases in thyroid carcinoma. J Neurosurg Spine. 2011 Feb;14(2):172-6. doi: 10.3171/2010.9.SPINE09878. Epub 2010 Dec 24. #

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21184643>
 29 - Matsumoto M, Tsuji T, Iwanami A et al. J Spinal Disord Tech. 2013 Jun;26(4):E137-42. doi: 10.1097/BSD.0b013e318278c8e4. Total en Bloc Spondylectomy for Spinal Metastasis of Differentiated Thyroid Cancers: A Long-term Follow-up. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079721>
- 30 - Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N. Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: survival predictors and the importance of local control. Surgery. 2008 Jan;143(1):35-42. Epub 2007 Dec 3. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154931>
- 31 - 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;30:7-942. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2003;30:7-942.
- 32 - Bernad DM, Sperduto PW, Souhami L, Jensen AW, Roberge D. J Neurooncol. 2010 Jun;98(2):249-52. doi: 10.1007/s11060-010-0175-z. Epub 2010 Apr 8. Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases from primary thyroid cancers. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20376550>
- 33 - Kondziolka D, Niranjan A, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery of other brain metastases. Prog Neurol Surg. 2012;25:190-200. doi: 10.1159/000331192. Epub 2012 Jan 6. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236680>

Literatuur update - 2023

- de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. Ann Oncol. 2015;26:987-91 .
- Barat M, Tselikas L, de Baère T, Gravel G, Yevich S, Delpla A, et al. Thermal-ablation of vertebral metastases prevents adverse events in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Radiol. 2019 Oct;119. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.108650
- Blomain E, Berta S, Hug N, Giao D, Meola A, Binkley M, Hui C, Churilla T, Shahsavari N, Desai K, Chang S, Soltys S, Pollom E. Radiotherapy for Brain Metastases from Thyroid Cancer: An Institutional and National Retrospective Cohort Study. Thyroid. 2022 Jul;32(7):781-788. doi: 10.1089/thy.2021.0628. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35229625.
- Bunevicius A, Fribance S, Pikis S, Lee JYK, Buch LY, Moran M, Yang AI, Bernstein K, Mathieu D, Perron R, Liscak R, Simonova G, Patel S, Trifiletti DM, Martínez Álvarez R, Martínez Moreno N, Lee CC, Yang HC, Strickland BA, Zada G, Chang EL, Kondziolka D, Sheehan J. Stereotactic Radiosurgery for Differentiated Thyroid Cancer Brain Metastases: An International, Multicenter Study. Thyroid. 2021 Aug;31(8):1244-1252. doi: 10.1089/thy.2020.0947. Epub 2021 May 11. PMID: 33978475.
- Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, Beres RA, Littrup PJ, Davis KW, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone. Cancer. 2013 Mar;119(5):1033-41.
- Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, Hanna L, Blume JD, Ahrar K, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Painful Osseous Metastases A Multicenter American College of Radiology Imaging Network Trial DOI: 10.1002/cncr.24837
- Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoeye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, Pereira AM, Smit JW. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jul;88(7):3184-9. doi: 10.1210/jc.2003-030231. PMID: 12843163.
- Lancellotta V, Fanetti G, Monari F, Mangoni M, Mazzarotto R, Tagliaferri L, Gobitti C, Lodi Rizzini E, Talomo S, Turturici I, Paiar F, Corvò R, Jereczek-Fossa BA, Donato V, Vianello F. Stereotactic radiotherapy (SRT) for differentiated thyroid cancer (DTC) oligometastases: an AIRO (Italian association of radiotherapy and clinical oncology)

- systematic review. *Radiol Med*. 2022 Jun;127(6):681-689. doi: 10.1007/s11547-022-01489-2. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35394605.
- Nathan SS, Healey JH, Mellano D, Hoang B, Lewis I, Morris CD. Survival in patients operated on for pathologic fracture: implications for end-of-life orthopaedic care. *J Clin Oncol* 2005; 23.
- Oldenburger E, Brown S, Willmann J, van der Velden JM, Spątek M, van der Linden YM, Kazmierska J, Menten J, Andratschke N, Hoskin P. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. *Radiother Oncol*. 2022 Aug;173:240-253. doi: 10.1016/j.radonc.2022.06.002. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35688398.
- Orita Y, Sugitani I, Toda K, Manabe J, Fujimoto Y. Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2011 Jan;21(1):31-5. doi: 10.1089/thy.2010.0169. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21058881.
- Orita Y, Sugitani I, Takao S, Toda K, Manabe J, Miyata S. Prospective Evaluation of Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov;22(12):4008-13. doi: 10.1245/s10434-015-4497-0. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25762482.
- Pacella CM, Di Stasio E, Guglielmi R, Baroli A, Pedrazzini L, Misischi I, et al. Role of laser ablation in multimodal treatment of radioiodine- refractory bone metastases of thyroid cancer: a retrospective study. *Endocrine*. 2020 Nov;70(2):338-47
- Sellin JN, Suki D, Harsh V, Elder BD, Fahim DK, McCutcheon IE, Rao G, Rhines LD, Tatsui CE. Factors affecting survival in 43 consecutive patients after surgery for spinal metastases from thyroid carcinoma. *J Neurosurg Spine*. 2015 Oct;23(4):419-28. doi: 10.3171/2015.1.SPINE14431. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26140400.
- Song HJ, Wu CG, Xue YL, Xu YH, Qiu ZL, Luo QY. Percutaneous osteoplasty combined with radioiodine therapy as a treatment for bone metastasis developing after differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2012 Jun;37(6):e129-33. doi: 10.1097/RLU.0b013e31824786d0. PMID: 22614210.
- 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;52(5):653-9. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00998.x. PMID: 10792347.
- Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC, Rosenthal HG, Hassanein RE. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31. DOI: 10.1016/0360-3016(94)E0310-G
- van der Velden J, Willmann J, Spątek M, Oldenburger E, Brown S, Kazmierska J, Andratschke N, Menten J, van der Linden Y, Hoskin P. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases. *Radiother Oncol*. 2022 Aug;173:197-206. doi: 10.1016/j.radonc.2022.05.024. Epub 2022 May 31. PMID: 35661676.
- Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, Abbruzzese A, Lupoli G. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer*. 2001 Jun 15;84(12):1586-90. doi: 10.1054/bjoc.2001.1832. PMID: 11401309; PMCID: PMC2363684.
- de Vries MM, Persoon AC, Jager PL, Gravendeel J, Plukker JT, Sluiter WJ, Links TP. Embolization therapy of bone metastases from epithelial thyroid carcinoma: effect on symptoms and serum thyroglobulin. *Thyroid*. 2008 Dec;18(12):1277-84. doi: 10.1089/thy.2008.0066. PMID: 18991486.
- Wertenbroek MWJLAE, Links TP, Prins TR, Plukker JTM, Van Der Jagt EJ, De Jong KP. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2008 Oct;18(10):1105-10.

Yoon JH, Jeon MJ, Kim M, Ram Hong A, Kim HK, Shin DY, et al. Unusual metastases from differentiated thyroid cancers: A multicenter study in Korea. PLoS One. 2020 Aug;15(8 August). DOI: 10.1371/journal.pone.0238207

Module 7.3 Aanvullende behandelmodaliteiten

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van doelgerichte therapie bij patiënten met jodium refractair schildkliercarcinoom en metastasen op afstand?

Inleiding

Sinds de publicatie van de vorige richtlijn 'schildkliercarcinoom' zijn er verschillende nieuwe middelen geregistreerd om patiënten met op afstand gemetastaseerd jodium refractair schildkliercarcinoom in voorkomende gevallen te behandelen met doelgerichte therapie. Naast de reeds bekende multikinase remmers kan er op basis van moleculaire diagnostiek behandeld worden met specifieke BRAF-remmers, RET-remmers en NTRK-remmers. Gezien bovenstaande adviseren verscheidene Europese richtlijnen om routinematig moleculaire diagnostiek te verrichten bij alle patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom voor wie systemische therapie geïndiceerd is.

Noot: Er is momenteel geen uniform geaccepteerde definitie voor jodium refractair schildkliercarcinoom. In de meeste studies wordt de volgende definitie gebruikt: Jodiumrefractair zijn de patiënten waarbij er sprake was van aanwezigheid van ten minste een niet-jodiumopnemende meetbare laesie op een 131-jodiumscan of bij wie er sprake was van aanwezigheid van ten minste een meetbare afwijking die binnen 12 maanden na de laatste 131-jodiumbehandeling progressief was ondanks 131-jodiumaankleuring ten tijde van behandeling of bij wie er sprake was van een cumulatieve 131-jodiumdosering hoger dan 600 mCi.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and risks of targeted therapy versus placebo or control therapy in patients with (progressive, locally advanced or metastatic) differentiated thyroid cancer on quality of life, (progression-free) survival, adverse events, response rate, duration of response?

P: patients with (progressive, locally advanced or metastatic) differentiated thyroid cancer

I: targeted therapy (i.e., lenvatinib, sorafenib, selipercatinib, cabozantinib, larotrectinib, entrectinib, vemurafenib, dabrafenib)

C: placebo, control

O: quality of life, (progression-free) survival, treatment related adverse events, response rate, duration of response

Relevant outcome measures

The guideline development group considered quality of life and (progression-free) survival as a critical outcome measure for decision making; and adverse events, response rate and duration of response as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following cut-off as a minimal clinically (patient) important difference, based on the [PASKWIL](#) criteria:

For comparative studies in the palliative setting, where the median overall survival in the control group is >12 months.

For progression-free or overall survival: an increase of at least 16 weeks, and a hazard ratio of <0.70.

The benefit should not be exceeded by the risks, defined as:

- For fatal adverse events, an increased risk of <5% (i.e., risk difference (RD) < 0.05).
- For serious adverse events of any grade, an increased risk <25% (i.e., RD < 0.25).

For single-arm studies in the palliative setting.

- ORR >40% and duration of response >4 months, or
- ORR >30%-40% and duration of response >8 months, or
- ORR >20%-30% and duration of response >12 months

The GRADE default- a difference of 25% in the relative risk for dichotomous outcomes (Schünemann, 2013) and 0.5 standard deviation (reported as SMD) for continuous outcomes - was taken as a minimal clinically important difference for quality of life and duration of response.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 16-06-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 224 hits. Studies were selected based on the following criteria; randomized controlled trial, peer reviewed and published in indexed journal, comparing treatment with targeted therapy to placebo or control therapy in patients with (progressive, locally advanced or metastatic) differentiated thyroid cancer. In total thirteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, nine studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables. Importantly, one study (Gianoukakis, 2018) is a follow-up study of the SELECT trial (Schlumberger, 2015).

Summary of literature

Description of studies

Brose (2014) described a phase 3, double-blind, placebo- controlled, multicenter randomized trial. Brose (2014) evaluated the clinical efficacy and safety of *sorafenib* versus placebo in patients with radioactive iodine (RAI-)refractory locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer (DTC) progressing within the past 14 months. In total 417 patients were included as they met the inclusion criteria (see evidence tables for details). The median age (range) was 63 (24–87) years, 218/417 (52.3%) were females, and the median follow-up was 16.2 months. In the intervention group (n= 207), patients received *sorafenib* 400 mg orally twice daily, and in the control group (n=210), patients received placebo. The median duration of treatment was 10.6 months in the intervention group, and 6.5 months in the control group. The

following relevant outcomes were included: progression-free survival, overall survival, objective response rate, duration of response and adverse events. The risk of bias is low.

Schlumberger (2014) described a phase 3, double-blind, placebo- controlled, multicenter randomized trial. Schlumberger (2014) evaluated the clinical efficacy and safety of *lenvatinib* versus placebo in patients with RAI-refractory DTC progressing within the past 13 months. In total 392 patients were included as they met the inclusion criteria (see evidence tables for details). The median age was 66 (56 – 72) years, 192/392 (49.0%) were females, and the median follow-up was 17.1 months. Of note, in the intervention group, 25% of patients had received one prior treatment with a tyrosine kinase inhibitor (TKI).

In the intervention group (n= 261), patients received oral *lenvatinib* at a dose of 24 mg once daily, and in the control group (n=131), patients received placebo. The median duration of treatment was 13.8 months in the intervention group, and 3.9 months in the control group. The following relevant outcomes were included: progression-free survival, overall survival, response rate, and adverse events. The median duration of response had not been reached; this outcome, as well as an updated analysis on progression-free survival, was reported in the follow-up study (Gianoukakis; 2018).

Brose (2021) described a phase 3, double-blind, placebo- controlled, multicenter randomized trial. Brose (2021) evaluated the clinical efficacy and safety of *cabozantinib* versus placebo in patients with RAI-refractory DTC. Importantly, all included patients had received previous treatment with lenvatinib or sorafenib, and of note, 24% of patients had received both sorafenib and lenvatinib. In total 187 patients were included as they met the inclusion criteria (see evidence tables for details). The median age was 64 years, 102/187 (54.5%) were females, and the median follow-up was 6.2 months.

In the intervention group (n= 125), patients received 60 mg of *cabozantinib* tablets orally once daily, and in the control group (n=62), patients received placebo. The median duration of treatment was 4.4 months in the intervention group, and 2.3 months in the control group. The following relevant outcomes were included: objective response rate, progression-free survival, overall survival, duration of response and adverse events. This study is limited by the relative short follow-up because of the early rejection of the null hypothesis at the planned interim analysis for progression-free survival. (i.e., median 6.2 months), after which the trial was stopped. *Note:* an update of this study was published in 2022 (Brose, 2022). In this analysis 258 patients were included. The median follow-up time was 10.1 months. In total 170 patients were included in the intervention group, and 88 in the control group.

Results

As different therapies (i.e., *sorafenib*, *lenvatinib*, *cabozantinib*) were given, outcomes were not pooled.

Quality of life (crucial)

The outcome quality of life was not reported in Brose (2014; 2021), Schlumberger (2014) and Gianoukakis (2018).

Progression-free survival (crucial)

Sorafenib

Brose (2014) assessed this outcome every 8 weeks by blinded independent central review (BICR) using modified Response Criteria in Solid Tumours (RECIST). The median progression-free survival was 10.8 months in the intervention group, compared to 5.8 months in the

control group. This resulted in a hazard ratio of 0.59 (95%CI 0.45 to 0.76), in favour of the intervention group. This difference is clinically relevant.

Lenvatinib

Schlumberger (2014) assessed this outcome in a blinded fashion every 8 weeks in the randomization phase (and every 12 weeks in the extension phase (after cross-over)). The median progression-free survival was 18.3 months (95%CI 15.1 to not estimable) in the intervention group, compared to 3.6 months (95%CI 2.2 to 3.7) in the control group. This resulted in a hazard ratio of 0.21, in favour of the intervention group. This difference is clinically relevant. The follow-up report (Gianoukakis, 2021) showed a progression-free survival of 19.4 months in the intervention group, compared to 3.7 months in the control group. This resulted in a hazard ratio of 0.24 (99%CI 0.17 to 0.35), in favour of the intervention group. This difference is clinically relevant.

Cabozantinib

Brose (2021) assessed this outcome (disease progression) every 8 weeks after randomisation for 12 months, and then every 12 weeks thereafter, with the use of RECIST, version 1.1 by the Investigator. The median progression-free survival was not reached (95%CI 5.7 months to not estimable) in the intervention group, compared to 1.9 months (95%CI 1.8 to 3.6) in the control group. This resulted in a hazard ratio of 0.22 (95%CI 0.13 to 0.36), in favour of the intervention group. This difference is clinically relevant.

Update (Brose, 2022): The median progression-free survival was 11.0 months (95%CI 7.4 to 13.8 months) in the intervention group, compared to 1.9 months (95%CI 1.9 to 3.7 months) in the control group. This resulted in a hazard ratio of 0.22 (95%CI 0.15 to 0.32), in favour of the intervention group. This difference is clinically relevant.

Overall survival (crucial)

Sorafenib

The median overall survival was not reached at time of the primary analysis (Brose, 2014). In addition, assessment of this outcome is limited due to crossover of patients from the placebo-arm to open-label sorafenib.

Lenvatinib

The median overall survival was not reached at time of the primary analysis (Schlumberger, 2014). In addition, assessment of this outcome is limited due to crossover of patients from placebo to open-label lenvatinib.

Cabozantinib

The median overall survival was not reached at time of the primary analysis (Brose, 2021). In addition, this outcome could be limited due to duration of follow-up, sample size, and crossover of patients from placebo to open-label cabozantinib.

Adverse events

Sorafenib

Brose (2014) reported any drug-related serious adverse events that occurred. These serious adverse events occurred in 26/207 (12.6%) of the patients in the intervention group, compared with 8/210 (3.8%) of the patients in the control group. This resulted in a relative risk (RR) of 3.30(95%CI 1.53 to 7.11) and a risk difference (RD) of 0.09 (95%CI 0.04 to 0.14), meaning that patients in the intervention group are at 'higher' risk. This difference is not clinically relevant, based on de PASKWIL criteria (i.e., exceeding increased risk of <25%).

Any drug-related adverse events occurred in 100/207 (48.3%) of the patients in the intervention group, compared with 11/210 (5.8%) of the patients in the control group. This resulted in a RR of 9.22 (95%CI 5.10 to 16.68) and a RD of 0.43 (95%CI 0.36 to 0.51), meaning that patients in the intervention group are at 'higher' risk. This difference is clinically relevant, based on de PASKWIL criteria (i.e., exceeding increased risk of <25%).

Lenvatinib

Schlumberger (2014) reported treatment-related serious adverse events that occurred. Treatment-related serious adverse events occurred in 79/261 (30.3%) of the patients in the intervention group, compared with 8/131 (6.1%) of the patients in the control group. This resulted in a RR of 4.96 (95%CI 2.47 to 9.94) and a RD of 0.24 (95%CI 0.17 to 0.31), meaning that patients in the intervention group are at 'higher' risk. This difference is not clinically relevant by definition in the PASKWIL criteria, as an increased risk of <25% is not exceeded. In addition, the fatal treatment-related adverse events were reported as well, which occurred in 6/261 (2.3%) of the patients in the intervention group, compared with 0/131 (0%) in the control group.

Schlumberger (2014) reported any treatment-related adverse event that occurred. Any treatment-related adverse event occurred in 254/261 (97.3%) of the patients in the intervention group, compared with 78/131 (59.5%) of the patients in the control group. This resulted in a RR of 1.63 (95%CI 1.42 to 1.88) and a RD of 0.38 (95%CI 0.29 to 0.46), meaning that patients in the intervention group are at 'higher' risk. This difference is clinically relevant, as an increased risk of <25% is exceeded.

Cabozantinib

Brose (2021) reported treatment-related serious adverse events that occurred. Treatment-related serious adverse events occurred in 20/125 (16%) of the patients in the intervention group, compared with 1/62 (2%) of the patients in the control group. This resulted in a RR of 9.92 (95%CI 1.36 to 72.22) and a RD of 0.14 (95%CI 0.07 to 0.22), meaning that patients in the intervention group are at 'higher' risk. This difference is not clinically relevant, based on de PASKWIL criteria (i.e., exceeding increased risk of <25%).

Any treatment-related adverse events occurred in 112/125 (90%) of the patients in the intervention group, compared with 32/62 (52%) of the patients in the control group. This resulted in a RR of 1.46 (95%CI 1.16 to 1.82) and a RD of 0.28 (95%CI 0.14 to 0.42), meaning that patients in the intervention group are at 'higher' risk. This difference is clinically relevant, based on de PASKWIL criteria (i.e., exceeding increased risk of <25%).

Update (Brose, 2022): Any serious treatment-related adverse events occurred in 66/170 (39%) of the patients in the intervention group, compared with 24/88 (27%) of the patients in the control group.

Any treatment-related adverse events occurred in 98% of the patients in the intervention group, compared with 85% of the patients in the control group.

Response

Sorafenib

Brose (2014) reported the response rate and duration of response.

An objective response was achieved in 24/196 (12.2%) patients in the intervention group, compared to 1/201 (0.5%) in the control group. This resulted in a RD of 0.12 (95%CI 0.07 to 0.16)), in favour of the intervention group.

The median duration of response was 10.2 months (95%CI 7.4 to 16.6) in the intervention group. This result is not clinically relevant, based on the PASKWIL criteria.

Lenvatinib

Schlumberger (2014) reported the response rate.

An objective response was achieved in 157/261 (60.2%) of the patients in the intervention group, compared with 3/131 (2.3%) in the control group. This resulted in a RD of 0.58 (95%CI 0.51 to 0.64), in favour of the intervention group. The median duration of response was 9.6 (95%CI 7.6 to 14.8) months in the intervention group, compared with 5.7 (95%CI 5.5-7.4) months in the control group. This result is clinically relevant for the intervention group, based on the PASKWIL criteria.

Cabozantinib

Brose (2021) reported the response rate and duration of response.

An objective response was achieved in 11/125 (9%) patients in the intervention group, compared to 0/62 (0%) in the control group. This resulted in a RD of 0.09 (95%CI 0.03 to 0.14), in favour of the intervention group. The median duration of response was not reached. The lower limit was 4.1 months in the intervention group. This result is not clinically relevant, based on the PASKWIL criteria.

Update (Brose, 2022): An objective response was achieved in 11/170 (6.4%) patients in the intervention group, compared to 0/88 (0%) in the control group. The median duration of response was 10.2 months in the intervention group.

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from RCTs and therefore starts at level "high". Subsequently, the level of evidence was downgraded if there were relevant shortcomings in one of the several GRADE domains: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias.

The level of evidence regarding the outcome measures **quality of life** and **overall survival** could not be assessed with GRADE. The outcome measures were not studied in the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias (relative short follow-up), and imprecision (not meeting the optimal information size, -1). The level of evidence for the outcome 'progression-free survival' is low.

The level of evidence regarding the outcome measure treatment-related **serious adverse events** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by two levels because of imprecision (95%CI crosses boundaries of clinical relevance, not meeting the optimal information size, -2). The level of evidence for the outcome 'serious adverse events' is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **treatment-related adverse events** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by two levels because of imprecision (95%CI crosses boundaries of clinical relevance, not meeting the optimal information size, -2). The level of evidence for the outcome 'treatment-related adverse events' is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **response rate** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by one level because of imprecision (not meeting the optimal information size, -1). The level of evidence for the outcome 'response rate' is moderate.

Conclusions

- GRADE	<p>...</p> <p>No evidence was found regarding the effect of <i>cabozantinib</i>, <i>lenvatinib</i>, <i>sorafenib</i> on quality of life when compared with placebo in patients with (progressive, locally advanced or metastatic) differentiated thyroid cancer.</p> <p><i>Source: Brose (2014; 2021), Schlumberger (2014) and Gianoukakis (2018).</i></p>
Low GRADE	<p>...</p> <p>Treatment with <i>sorafenib</i>, <i>lenvatinib</i>, <i>cabozantinib</i> may result in an increased progression-free survival when compared with placebo in patients with (progressive, locally advanced or metastatic) differentiated thyroid cancer.</p> <p><i>Source: Brose (2014; 2021), Schlumberger (2014) and Gianoukakis (2018).</i></p>
- GRADE	<p>...</p> <p>No evidence was found regarding the effect of <i>sorafenib</i>, <i>lenvatinib</i>, <i>cabozantinib</i> on overall survival when compared with placebo in patients with (progressive, locally advanced or metastatic) differentiated thyroid cancer.</p> <p><i>Source: Brose (2014; 2021), Schlumberger (2014) and Gianoukakis (2018).</i></p>
Low GRADE	<p>...</p> <p>Treatment with <i>sorafenib</i>, <i>lenvatinib</i>, <i>cabozantinib</i>, may result in little to no difference in the number of treatment-related serious adverse events when compared with placebo in patients with (progressive, locally advanced or metastatic) differentiated thyroid cancer.</p> <p><i>Source: Brose (2014; 2021) and Schlumberger (2014).</i></p>
Low GRADE	<p>...</p> <p>Treatment with <i>sorafenib</i>, <i>lenvatinib</i>, <i>cabozantinib</i> may result in an increased number of treatment-related adverse events when compared with placebo in patients with (progressive, locally advanced or metastatic) differentiated thyroid cancer.</p> <p><i>Source: Brose (2014) and Schlumberger (2014).</i></p>
Moderate GRADE	<p>...</p> <p>Treatment with <i>lenvatinib</i>, likely results in an increased response rate when compared with placebo in patients with (progressive, locally advanced or metastatic) differentiated thyroid cancer.</p> <p><i>Source: Schlumberger (2014) and Gianoukakis (2018).</i></p>
Moderate GRADE	<p>Treatment with <i>sorafenib</i>, <i>cabozantinib</i> likely results in little to no difference on response rate when compared with placebo in patients with (progressive, locally advanced or metastatic) differentiated thyroid cancer.</p> <p><i>Source: Brose (2014; 2021).</i></p>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten tussen behandeling met doelgerichte therapie versus placebo bij patiënten met schildkliercarcinoom en metastasen op afstand. Tot en met 16 juni 2022 werden er 3 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs) gevonden en 1 langere termijn follow-up studie (n=593 in de interventiegroep en n=403 in de controlegroep). Eén RCT onderzocht het middel *sorafenib*, één RCT en de langere termijn follow-up studie onderzochten het middel *lenvatinib* (in dezelfde studiepopulatie), een andere RCT onderzocht het middel *cabozantinib*. Eind 2022 is er een update van één van de RCTs gepubliceerd (Brose, 2022). Deze resultaten zijn toegevoegd in de samenvatting van de literatuur. Deze update heeft geen consequenties voor de conclusies van de samenvatting van de literatuur.

De cruciale uitkomstmaten voor de besluitvorming waren kwaliteit van leven en (progressie-vrije) overleving. Doordat de studies verschillende middelen onderzochten, was het niet mogelijk om de uitkomsten te combineren en tot een overkoepelende literatuurconclusie te komen. De conclusies zijn geschreven voor elk middel.

Er werden alleen gerandomiseerde en gecontroleerde trials geïnccludeerd in de analyse, waardoor de kwaliteit van bewijs initieel hoog was. Omdat de follow-up tijd van de RCTs relatief kort is, met een mogelijk risico op vertekening van de studieresultaten (risk of bias) bij de uitkomstmaten, werd de kwaliteit van het bewijs waar nodig naar beneden bijgesteld. Daarnaast waren de studiepopulaties van de RCTs relatief klein en er was mede hierdoor een grote spreiding van het betrouwbaarheidsinterval rondom de puntschatter van de uitkomstmaat (imprecision), waardoor de kwaliteit van dit bewijs ook naar beneden werd bijgesteld.

De studies laten zien dat de mediane tijd tot progressie van ziekte langer is in de interventiegroep ten opzichte van de placebogroep voor alle middelen. De gevonden verschillen voor deze cruciale uitkomstmaat zijn klinisch relevant, maar worden gegradeerd met een lage bewijskracht.

De studies laten zien dat het aantal behandel-gerelateerde ernstige bijwerkingen vaker wordt gerapporteerd in de interventiegroep in vergelijking met de controlegroep. De gevonden verschillen voor deze belangrijke uitkomstmaat zijn niet klinisch relevant. De literatuur wordt gegradeerd met een lage bewijskracht voor de middelen *sorafenib*, *cabozantinib* en *lenvatinib*.

De studies laten zien dat het aantal behandel-gerelateerde bijwerkingen vaker wordt gerapporteerd in de interventiegroep in vergelijking met de controlegroep. De gevonden verschillen voor deze belangrijke uitkomstmaat zijn klinisch relevant en worden gegradeerd met een lage bewijskracht voor *alle 3 de middelen*.

De studies laten zien dat de responskans op de behandeling groter is in de interventiegroepen in vergelijking met de placebogroepen voor alle middelen. De gevonden verschillen voor deze belangrijke uitkomstmaat zijn alleen klinisch relevant voor *lenvatinib* en worden gegradeerd met een matige bewijskracht.

De overall bewijskracht is 'laag'. Dit is gebaseerd op de laagste bewijskracht van de cruciale uitkomstmaat. Noot: er zijn geen resultaten bekend voor de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven.

Voor geen van bovenstaande middelen is overall survival winst aangetoond. Vanwege cross-over in de besproken RCTs is deze uitkomstmaat moeilijk te analyseren. Echter *sorafenib* (als

eerstelingsbehandeling), lenvatinib (als eerste- of tweedelijnsbehandeling) en cabozantinib (als tweede- of derdelijnsbehandeling) hebben wel een verlenging van de mediane PFS ten opzichte van placebo laten zien. Deze middelen zijn niet zonder toxiciteit, waarbij gezien de vaak lange behandelduur ook bijwerkingen die volgens de CTCAE-gradering van lage graad zijn een belangrijke invloed kunnen hebben op de kwaliteit van leven. Indien een lokale behandeling niet mogelijk is en er een indicatie is voor systemische behandeling zal er een patiënt specifieke keuze gemaakt moeten worden, waarbij ook de comorbiditeit van de patiënt meegewogen dient te worden. Hierbij is het essentieel dat patiënten adequaat worden vervolgd, waarbij de systemische behandeling zo nodig wordt bijgesteld en de voorkomende toxiciteit wordt behandeld.

Relatieve contra-indicaties voor lenvatinib zijn: een slechte cardiale functie en/of recent myocardinfarct, slecht instelbare hypertensie, slechte wondgenezing, colitis, diverticulitis, darmperforatie of recente darmchirurgie in de voorgeschiedenis, tumor uitbreiding in trachea, grote vaten en oesofagus, hemoptoe of gebruik van anti-coagulantia en een lage BMI (18-21 kg/m²). Relatieve contra-indicaties voor sorafenib zijn een myocardinfarct en ischaemie, slecht instelbare hypertensie, tumor uitbreiding in trachea, grote vaten en oesofagus. Relatieve contra-indicaties voor cabozantinib zijn: slecht instelbare hypertensie, tumor uitbreiding in trachea, grote vaten en oesofagus, acuut myocardinfarct of enige andere klinisch significante arteriële trombo-embolische complicatie, hemoptoë.

Andere middelen:

Naast de benoemde middelen in de samenvatting van de literatuur zijn er ook andere middelen die kunnen worden ingezet als doelgerichte therapie. Van deze middelen zijn tot op heden geen placebo-gecontroleerde studies gepubliceerd. Om deze reden zijn deze middelen niet beschreven in de samenvatting van de literatuur (niet te beoordelen middels GRADE). Op basis van de niet placebo-gecontroleerde studies die wel zijn gepubliceerd wil de werkgroep graag een overzicht geven van deze middelen met bijbehorende gegevens over effectiviteit en veiligheid. De hieronder genoemde middelen kunnen bij publicatie van deze richtlijn alleen worden voorgeschreven in studieverband.

Hoewel er op dit moment geen gepubliceerde fase 3 data beschikbaar is, wordt in de Europese richtlijn aanbevolen om bij jodium refractair gevorderd of gemetastaseerd schildklier carcinoom onderzoek te doen naar de aanwezigheid van RET-fusies, NTRK-fusies en BRAF-mutaties (Filetti, 2022). In de onder regie van het Zorginstituut opgestelde KNT-lijst (lijst 'klinisch noodzakelijke targets') schildklier carcinoom wordt onderzoek naar RET-fusie en NTRK-fusie aanbevolen.

Bij aanwezigheid van een RET-fusie (beschreven in 6-20% bij papillair schildklier carcinoom) is er een RET-specifieke tyrosine-kinase remmer in Europa geregistreerd voor behandeling in de eerste lijn of na therapie met sorafenib of lenvatinib.

Selpercatinib is onderzocht in een fase I/II studie waarin 19 patiënten met RET-fusie positief 'differentiated thyroid cancer (DTC)' zijn behandeld met selpercatinib in een dosis van 160mg tweemaal per dag (Wirth, 2020). De responskans was 79% in dit studiecohort. De mediane responsduur was niet bereikt, geschat 71% van de responsen hield tenminste 1 jaar aan. De meest voorkomende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen waren droge mond, vermoeidheid, hypertensie, transaminasestijging en perifeer oedeem. De meest voorkomende aan de behandeling gerelateerde graad 3-4 bijwerkingen waren hypertensie en transaminasestijging.

In Europa zijn twee NTRK-specifieke tyrosine-kinase remmers geregistreerd, die bij aanwezigheid van een NTRK-fusie (beschreven in 2-7% bij papillair schildklier carcinoom) kunnen worden gegeven. Voor beide middelen zijn niet-vergelijkende fase I/II studies gepubliceerd (Doebele, 2020; Drilon, 2018).

Entrectinib is onderzocht in 13 patiënten met een NTRK-fusie positief DTC. De responskans was 54 % en de mediane responsduur was 13.2 maanden. De meest voorkomende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen waren smaakveranderingen 35,2%, diarree 31,1%, moeheid 27,5% en gewichtstoename 27,5%. (Bazhenova, 2021).

In een gepoolde analyse van drie fase 1-2 studies naar het effect van behandeling met Larotrectinib bij NTRK-fusie positieve tumoren, zijn de resultaten gerapporteerd van 24 patiënten met een NTRK-fusie positief DTC. De responskans in dit cohort was 79% en de mediane responsduur werd niet bereikt, het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de responsduur was 14.8-NE (niet evalueerbaar). De meest voorkomende aan de behandeling gerelateerde graad 3-4 bijwerkingen (<3%) waren moeheid, spierpijn, leverproefstoornissen, anemie, neutropenie en lymfopenie (Hong, 2020)

Indien een BRAF V600E mutatie wordt aangetoond (beschreven tot 60% bij 'papillary thyroid cancer'), kan gekozen worden voor een behandeling met een specifieke BRAF-remmer, al dan niet in combinatie met een MEK-remmer. Er is in Europa geen registratie voor deze middelen voor de behandeling van DTC.

De combinatie van dabrafenib en trametinib is onderzocht in 27 patiënten met een BRAF-mutatie positief DTC, in een gerandomiseerde fase II studie waarin ook 26 patiënten met een BRAF-mutatie positief DTC werden behandeld met dabrafenib monotherapie. De responskans voor dabrafenib/trametinib was 45% en de mediane responsduur was 15.6 maanden. Voor dabrafenib monotherapie was de responskans 38% en de mediane responsduur 13.3 maanden. De meest voorkomende bijwerkingen van dabrafenib/trametinib zijn koorts, hoofdpijn, gewrichtspijn en vermoeidheid (Shah 2017). In een andere gerandomiseerde fase 2 studie werden 27 patiënten behandeld met dabrafenib/trametinib en 26 met dabrafenib monotherapie. De responskans voor dabrafenib/trametinib was 30% met een mediane responsduur van 24.5 maanden. Voor dabrafenib monotherapie was de responskans 35% met een mediane responsduur van 18.3 maanden (Busdaisy, 2022).

Behandeling met de BRAF-remmer vemurafenib is onderzocht in 51 patiënten met een BRAF-mutatie positief DTC. De responskans was 39% en de mediane responsduur was 18.2 maanden. De meest voorkomende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen waren plaveiselcelcarcinoom van de huid (27%), leverproefstoornissen (14%) en lymfopenie (8%) (Brose, 2016).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Omdat gemetastaseerd gedifferentieerd schildklier carcinoom een langdurig beloop kan hebben, en er ook bij progressie van ziekte niet altijd sprake hoeft te zijn van klinische symptomen, is het van groot belang het moment van starten van systemische behandeling goed af te wegen met de patiënt. Systemische behandeling heeft bijwerkingen en vergt frequente ziekenhuisbezoeken. Ook bij symptomatische progressie dient daarom eerst afgewogen te worden of een lokale behandeling (radiotherapie of chirurgie) mogelijk is om de klachten te bestrijden.

Indien er sprake is van een indicatie voor systemische behandeling dan staat de wens van de patiënt centraal, naast eventuele contra-indicaties voor een behandeling met een van de

besproken middelen. Wanneer een behandeling gestart is, is het van groot belang de bijwerkingen goed te monitoren en te behandelen, zo nodig met dosisreducties of een behandelingspauze ('drug holiday').

Zoals beschreven geven zowel sorafenib als lenvatinib als eerstelijnsbehandeling een verlenging van PFS. Hoewel beide middelen niet head to head vergeleken zijn wordt vanwege de hogere responskans en de langere verlenging van de mediane PFS in vergelijking met placebo doorgaans gekozen voor lenvatinib. Lenvatinib kan ook na behandeling met sorafenib worden gegeven (zie inclusiecriteria SELECT trial), andersom zijn er geen gegevens om deze behandelstrategie te ondersteunen.

Kosten (middelenbeslag)

Alle besproken geneesmiddelen zijn duur, en hoewel het moeilijk is om deze geneesmiddelkosten in een afweging met de individuele patiënt mee te nemen is het belangrijk om zich hiervan bewust te zijn. Vanwege het hoge percentage dosisreducties in de beschreven studies is het verstandig met name in het begin van de behandeling kleine hoeveelheden medicatie voor te schrijven. Ook is het belangrijk te weten dat een lagere sterkte van een tablet niet altijd een lagere prijs heeft dan een hogere sterkte. Hoewel de prijzen van de multikinase remmers en specifieke remmers (gericht tegen BRAF, RET en NTRK) aan verandering onderhevig kunnen zijn, zijn de kosten per maand voor langer geregistreerde middelen lager in vergelijking met de nieuw geregistreerde middelen (het gaat om ca. 5.000 tot 10.000 euro per patiënt per maand).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Aspecten die overwogen moeten worden wanneer er een indicatie is om een doelgerichte therapie te starten zijn beschreven onder het kopje 'waarden en voorkeuren van patiënten'. Gezien de specifieke toxiciteit van de multikinase remmers en de specifieke RET-remmers en NTRK-remmers dient de behandeling begeleid te worden door de medisch oncoloog. Door de beschikbare expertise kan de systemische behandeling beter gemonitord worden, met aandacht voor het tijdig diagnosticeren en behandelen van de voor deze middelen bekende toxiciteit. Door de expertise in behandeling met kinaseremmers kunnen ook dosisreducties en drug-holidays adequaat toegepast worden. Dit laat onverlet dat samenwerking tussen de endocrinoloog en de medisch oncoloog de kwaliteit van de behandeling voor de individuele patiënt ten goede komt.

Aanbeveling

1. Weeg het moment van starten van systemische behandeling goed af met de patiënt. Ook bij symptomatische progressie dient eerst afgewogen te worden of een lokale behandeling (radiotherapie of chirurgie) mogelijk is om de klachten te bestrijden.
2. Overweeg behandeling met sorafenib (als eerstelijnsbehandeling) en lenvatinib (als eerste- en tweedelijnsbehandeling), waarbij gezien de hogere responskans en de grotere verlenging van de mediane PFS ten opzichte van placebo de voorkeur uitgaat naar behandeling met lenvatinib. Bij progressie kan behandeling met cabozantinib overwogen worden.
3. Overweeg bij progressie op eerstelijnsbehandeling moleculaire diagnostiek naar RET-fusie, NTRK-fusie en BRAF-mutatie, om zo doelgerichte therapie te kunnen geven.
4. Monitor nauwgezet de toxiciteit tijdens systemische behandeling, en stel zo nodig de behandeling bij met dosisreducties of een therapiepauze ('drug holiday').

5. Doelgerichte therapie dient in een referentiecentrum te worden gegeven door of in samenwerking met de internist-oncoloog.

Literature Update - 2023

- Bazhenova, L., Liu, S. V., Lin, J. J., Lu, S., Drilon, A., Chawla, S. P., ... & Springfield, C. (2021). 533P efficacy and safety of entrectinib in patients with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (NTRK-fp) solid tumours. *Annals of Oncology*, 32, S598-S599.
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul 26;384(9940):319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24768112; PMCID: PMC4366116.
- Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, Hoff AO, Hitre E, Bowles DW, Hernando J, Faoro L, Banerjee K, Oliver JW, Keam B, Capdevila J. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1126-1138. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00332-6. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34237250.
- Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, Sherman SI, Sherman EJ. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1272-82. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30166-8. Epub 2016 Jul 23. PMID: 27460442; PMCID: PMC5532535.
- Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, Jarzab B, Lin CC, Vaisman F, Hoff AO, Hitre E, Bowles DW, Sen S, Oliver JW, Banerjee K, Keam B, Capdevila J. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer*. 2022 Dec 15;128(24):4203-4212. doi: 10.1002/cncr.34493. Epub 2022 Oct 19. Erratum in: *Cancer*. 2023 Jan 13;; PMID: 36259380; PMCID: PMC10092751.
- Busaidy NL, Konda B, Wei L, Wirth LJ, Devine C, Daniels GA, DeSouza JA, Poi M, Seligson ND, Cabanillas ME, Sipos JA, Ringel MD, Einfeld AK, Timmers C, Shah MH. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multicenter Trial. *Thyroid*. 2022 Oct;32(10):1184-1192. doi: 10.1089/thy.2022.0115. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35658604; PMCID: PMC9595631.
- Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchschacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):e70. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):e341. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Aug;21(8):e372. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021 Oct;22(10):e428. PMID: 31838007; PMCID: PMC7461630.
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, Nathenson M, Doebele RC, Farago AF, Pappo AS, Turpin B, Dowlati A, Brose MS, Mascarenhas L, Federman N, Berlin J, El-Deiry WS, Baik C, Deeken J, Boni V, Nagasubramanian R, Taylor M,

- Rudzinski ER, Meric-Bernstam F, Sohal DPS, Ma PC, Raez LE, Hechtman JF, Benayed R, Ladanyi M, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Ku NC, Cox MC, Hawkins DS, Hong DS, Hyman DM. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448. PMID: 29466156; PMCID: PMC5857389.
- Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2022 Jul;33(7):674-684. doi: 10.1016/j.annonc.2022.04.009. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35491008.
- Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, Guo M, Baig M. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Jun;25(6):699-704. doi: 10.1530/ERC-18-0049. PMID: 29752332; PMCID: PMC5958278.
- Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, van Tilburg CM, Nagasubramanian R, Berlin JD, Federman N, Mascarenhas L, Georger B, Dowlati A, Pappo AS, Bielack S, Doz F, McDermott R, Patel JD, Schilder RJ, Tahara M, Pfister SM, Witt O, Ladanyi M, Rudzinski ER, Nanda S, Childs BH, Laetsch TW, Hyman DM, Drilon A. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):531-540. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105622; PMCID: PMC7497841.
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 12;372(7):621-30. doi: 10.1056/NEJMoa1406470. PMID: 25671254.
- Shah MH, Wei L, Wirth LJ, Daniels GA, De Souza JA, Timmers CD, Sexton JL, Beshara M, Nichols D, Snyder N, Devine CE, Konda B, and Busaidy NL. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 6022-6022
- Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, Worden F, Brose M, Patel J, Leboulleux S, Godbert Y, Barlesi F, Morris JC, Owonikoko TK, Tan DSW, Gautschi O, Weiss J, de la Fouchardière C, Burkard ME, Laskin J, Taylor MH, Kroiss M, Medioni J, Goldman JW, Bauer TM, Levy B, Zhu VW, Lakhani N, Moreno V, Ebata K, Nguyen M, Heirich D, Zhu EY, Huang X, Yang L, Kherani J, Rothenberg SM, Drilon A, Subbiah V, Shah MH, Cabanillas ME. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):825-835. doi: 10.1056/NEJMoa2005651. PMID: 32846061.

Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Brose, 2014	<p>Type of study: RCT, double-blind, placebo-controlled trial.</p> <p>Setting and country: hospital, worldwide (77 centres in 18 countries)</p> <p>Funding and conflicts of interest: This work was funded by Bayer HealthCare Pharmaceuticals and Onyx Pharmaceuticals Inc., an Amgen subsidiary. Conflicts of interest are present by all authors.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> age ≥18 years; locally advanced or metastatic RAI-refractory DTC (papillary, follicular [including Hürthle cell], and poorly differentiated) progressing within the past 14 months according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST); at least one measurable lesion by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) according to RECIST; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): sorafenib 400 mg given orally twice-daily (taken 12 hours apart without food, ≥1 hour before or 2 hours after a meal).</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Matching placebo given orally twice-daily (taken 12 hours apart without food, ≥1 hour before or 2 hours after a meal).</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Median follow-up 16.2 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up during randomization:</u> Intervention: N 3 Reason: not mentioned. Control: N 1 Reason: not mentioned.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N 75 Reasons: discontinued due to AE disease progression withdrew consent died lost to follow up investigator decision non-compliance Control: N 22 Reasons: discontinued due to AE disease progression withdrew consent</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Primary endpoint: Progression free survival assessed every 8 weeks: Median (days) I = 329 C = 175</p> <p>Overall: HR 0.59 (95%CI 0.45 tot 0.76)</p> <p>Secondary endpoints: Overall survival Median OS not reached in primary analyses. HR, 0.80; 95%CI, 0.54–1.19;P=0.14)</p> <p>Time to progression, median (months) I = 11.1 (9.3 to 14.8) C = 5.7 (5.3 to 7.8)</p> <p>Objective response I = 24/196 (12.2) C = 1/201 (0.5)</p> <p>Duration of response, median (months) I = 10.2 (95%CI 7.4 to 16.6) C</p>	<p>Patients were randomized to treatment arm in a double blinded setting. Thereafter treatment was given in an open-label setting. Patients who received placebo could crossover to open-label sorafenib upon progression.</p> <p>Study was funded by industry. All authors received funds of industry.</p>

		<p>status (PS) 0–1; adequate bone marrow, liver, and renal function; and serum thyroid-stimulating hormone (TSH)<0.5mIU/L</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients who had received prior targeted therapy, thalidomide, or chemotherapy for thyroid cancer.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 207 Control:209</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age median (range):</i> <i>I: 63 (24-82)</i> <i>C: 63 (30-87)</i></p> <p><i>Sex:</i> <i>I: 103 (49.8%) F</i> <i>C: 115 (54.8%)F</i></p>			<p>Died Lost to follow up Investigator decision</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

		Groups comparable at baseline Yes					
Schlumberger, 2015 (Gianoukakis, 2018)	Type of study: RCT, double-blind (with open-label follow-up) Setting and country: hospital, worldwide (21 countries) Funding and conflicts of interest: The study was funded by Eisai. The disclosure forms are available via NEJM.	<u>Inclusion criteria:</u> 18 years of age or older and had measurable, pathologically confirmed differentiated thyroid cancer, evidence of iodine-131–refractory disease (according to at least one of the following criteria: at least one measurable lesion without iodine uptake on any iodine-131 scan, at least one measurable lesion that had progressed according to the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors. [RECIST], version 1.1, criteria within 12 months	Describe intervention (treatment/procedure/test): oral lenvatinib (at a dose of 24 mg once daily) in 28-day cycles.	Describe control (treatment/procedure/test): placebo in 28-day cycles.	<u>Length of follow-up:</u> I= Median duration 17.1 months (95%CI 16 to 17.6; IQR 14.4 to 20.4) C= Median duration 17.4 months (95%CI 15.9 to 19; IQR 14.8 to 20.4) <u>Loss-to-follow-up:</u> None. <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N 8 (4 %) Reasons (describe): declined to participate or withdrew consent Control: 0	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Primary endpoint: Progression free survival Median (months) I =18.3 (15- NE) C = 3.6 (2.23.7) Overall: HR 0.21 (95%CI 0.14 tot 0.31) <i>Follow-up</i> I = 19.4 months C = 3.7 months <i>Overall HR0.24 (99%CI; 0.17 to 0.35)</i> <i>Responders: 33.1 months (95%CI 27.8 to 44.6)</i> <i>No responders: 7.9 months (95%CI 5.8 to 10.7 months)</i> Secondary endpoints: Overall survival I NE (22.0–NE) C NE (14.3–NE) HR 0.62 (0.40–1.00) Response rate: I = 169/261 (64.8%) C = 2/131 (2.5%)	At time of date cut-off 130 patients were still continuing to receive blinded treatment (122 patients who were randomly assigned to lenvatinib [46.7%] and 8 patients who were randomly assigned to placebo [6.1%])

		<p>after iodine-131 therapy despite iodine-131 avidity at the time of treatment, or cumulative activity of iodine-131 that was >600 mCi), and independently reviewed radiologic evidence of progression within the previous 13 months. Eligible patients had received no prior therapy with a tyrosine kinase inhibitor or had received one prior treatment regimen with a tyrosine kinase inhibitor.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not mentioned.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 261 Control: 131</p>				<p>Time to Objective response: Median months I= 2.0 C= 5.6</p>	
--	--	---	--	--	--	--	--

		<p><u>Important prognostic factors</u>²: For example age median: I: 64 C: 61</p> <p>Sex: I: 125 (47.9%) M C: 75 (57.3%) M</p> <p>Groups comparable at baseline?</p> <p>Yes</p>					
Brose, 2021	<p>Type of study: RCT, double-blind</p> <p>Setting and country: hospital, worldwide (25 countries)</p> <p>Funding and conflicts of interest: The funder of the study provided cabozantinib and placebo and had a role in study design, data collection, and data analysis. MSB,</p>	<p><u>Inclusion criteria</u>: aged 16 years or older, had a confirmed diagnosis of DTC (papillary or follicular and their histological variants), had measurable disease according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) version 1.1, and were previously treated with or deemed ineligible for</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Patients self-administered 60 mg of cabozantinib tablets orally once per day</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Patients self-administered matching placebo tablets orally once per day</p>	<p><u>Length of follow-up</u>: Median follow-up time: 6.2 months (IQR 3.4–9.2)</p> <p><u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: 0 N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: 0 N (%) Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: N 38 (30%) Reasons (describe) - discontinued masked cabozantinib</p> <p>Control: N 55 (89%) Reasons (describe) - discontinued masked placebo</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Primary endpoint: Progression free survival I 31/125 (25%) C 43/62 (69%)</p> <p>Objective response rate I 11/125 = 9% (95%CI 4.5-15.2) C 0/62 = 0 (95%CI 0-5.8)</p> <p>Any adverse events I = 117/125 (94%) C = 58/62 (93%)</p>	<p>Not all endpoints are reported yet 'Additional endpoints included the pharmacokinetics of cabozantinib, the association of biomarkers with outcomes, health-related quality of life, and health-care utilisation; analyses of these endpoints are in progress.'</p>

	<p>BR, SIS, and the steering committee in collaboration with the funder designed the trial. The authors and the funder were responsible for data collection, data analysis, and data interpretation. The funder also provided financial support for medical writing.</p>	<p>treatment with iodine-131. Patients must have received previous treatment with lenvatinib or sorafenib, and up to two previous VEGFR TKIs were allowed. Patients must have had radiographic progression per RECIST version 1.1 during or following treatment with a VEGFR TKI. Patients were also required to have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1, adequate organ and bone marrow function, and must have been receiving thyroxine replacement therapy with serum thyroid-stimulating</p>			<p>-transition to open-label cabozantinib.</p>		
--	--	---	--	--	--	--	--

		<p>hormone concentrations below the lower cutoff of the reference range or less than 0.50 mIU/L.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> previous treatment with selective BRAF inhibitors, concurrent treatment with oral anticoagulants or platelet inhibitors (excluding low-dose aspirin and low-dose low-molecular-weight heparins), presence of untreated brain metastases, and uncontrolled, significant intercurrent illness.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention:125 Control:36</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

		<u>Important prognostic factors</u> ² : <i>For example age median (IQR):</i> <i>I: 65 (56-72)</i> <i>C: 66 (56-72)</i> <i>Sex:</i> <i>I: 46% M</i> <i>C: 45% M</i> Groups comparable at baseline? yes					
--	--	--	--	--	--	--	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure

			Were outcome assessors blinded?					
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Brose, 2014	Definitely yes; Reason: Patients were randomized 1:1 via an interactive voice response system (IVRS)	Definitely yes; Reason: Patients were randomized 1:1 via an interactive voice response system (IVRS)	Definitely yes Reason: Patients, investigators, and sponsor were blinded to treatment assignment via unique drug pack numbers preprinted onto each bottle or package and assigned to the patient via IVRS. The primary endpoint was PFS, assessed every 8 weeks by central independent blinded review using modified RECIST	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Probably yes Reason: the study was sponsored by the industry and all authors achieved fees from the company.	Low	
Schlumberg, 2015	Definitely yes; Reason: Block randomization was performed centrally by means of an interactive voice-response and Web-response system.	Definitely yes; Reason: Block randomization was performed centrally by means of an interactive voice-response and Web-response system.	Probably yes Reason: Study drugs were administered by clinicians who remained unaware of the study-drug assignments until the occurrence of unacceptable toxic effects or disease progression as assessed by independent radiologic	Probably yes Reason: Lost to follow up was infrequent and, if data was missing ; Data on patients who were lost to follow-up and on patients who were alive at the time of the primary analysis were censored on the latest date on which the patient was known to be alive.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Probably yes Reason: the study was sponsored by the industry..	Low	

			<p>review. Dose interrupt20 mg, 14 mg, or 10 mg per day) because of toxic effects were permitted (see the Supplementary Appendix). If independent radiologic review confirmed disease progression, the patients who were receiving placebo could elect to enter the open-label lenvatinib phase.</p> <p>Tumor assessments, consisting of computed tomographic or magnetic resonance imaging of the neck, chest, abdomen, pelvis, and all other known sites of disease, were evaluated in a blinded fashion by a central imaging laboratory, according to RECIST, version 1.1, criteria, every 8 weeks in the randomization phas</p>				
Brose, 2021	Definitely yes; Reason: Randomisation was	Definitely yes; Reason: Randomisation was	Definitely yes; Reason: Unique drug pack numbers	Probably yes Reason: Lost to follow up was infrequent	Probably yes; Reason: All relevant outcomes were reported. Although,	Probably yes Reason: the study was sponsored by the industry..	Low

	<p>stratified by previous lenvatinib treatment (yes vs no) and age (≤ 65 vs >65 years). The randomisation scheme used stratified permuted blocks of block size six and study treatment was centrally assigned through an interactive voice–web response system. Generation of the randomisation schedule was assigned to a clinical research organisation who maintained an unmasked team independent from the study. The live schedule, generated by the clinical research organisation, was uploaded to a secured server for the interactive response technology vendor who was responsible for interactive voice–web response services. Study personnel did not have access to the live schedule, the master list of blocks or block sizes, until authorised and documented</p>	<p>stratified by previous lenvatinib treatment (yes vs no) and age (≤ 65 vs >65 years). The randomisation scheme used stratified permuted blocks of block size six and study treatment was centrally assigned through an interactive voice–web response system. Generation of the randomisation schedule was assigned to a clinical research organisation who maintained an unmasked team independent from the study. The live schedule, generated by the clinical research organisation, was uploaded to a secured server for the interactive response technology vendor who was responsible for interactive voice–web response services. Study personnel did not have access to the live schedule, the master list of blocks or block sizes, until authorised and documented</p>	<p>were preprinted onto each bottle or package and assigned to the patient by the interactive voice–web response system to ensure patients, investigators, site staff, and the study sponsor remained masked to treatment assignment. Investigators could request that patients be unmasked at the time of radiographic progression confirmed by blinded independent radiology committee (BIRC).</p>		<p>not all assessed endpoints were reported. This is mentioned in the article: ‘Additional endpoints included the pharmacokinetics of cabozantinib, the association of biomarkers with outcomes, health-related quality of life, and health-care utilisation; analyses of these endpoints are in progress.’</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

	unmasking (April 16, 2021).	unmasking (April 16, 2021).					
--	-----------------------------	-----------------------------	--	--	--	--	--

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2017 Aug 10;35(23):2692-2699. doi: 10.1200/JCO.2016.71.6472. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28613956.	Post-hoc analyses of SELECT trial
Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ, Schlumberger MJ. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2012 Jan 10;30(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5040. Epub 2011 Oct 24. Erratum in: <i>J Clin Oncol</i> . 2013 Aug 20;31(24):3049. PMID: 22025146; PMCID: PMC3675689.	P not according to PICO
Busaidy NL, Konda B, Wei L, Wirth LJ, Devine C, Daniels GA, DeSouza JA, Poi M, Seligson ND, Cabanillas ME, Sipsos JA, Ringel MD, Eisfeld AK, Timmers C, Shah MH. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multicenter Trial. <i>Thyroid</i> . 2022 Jul 5. doi: 10.1089/thy.2022.0115. Epub ahead of print. PMID: 35658604.	Phase II trial
Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, de la Fouchardiere C, Hughes BGM, Gianoukakis AG, Joo Park Y, Romanov I, Krzyzanowska MK, Leboulleux S, Binder TA, Dutcus C, Xie R, Taylor MH. A Randomized Study of Lenvatinib 18 mg vs 24 mg in Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2022 Feb 17;107(3):776-787. doi: 10.1210/clinem/dgab731. PMID: 34664662; PMCID: PMC8852210.	No placebo/control arm
Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, Sherman SI, Sherman EJ. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2016 Sep;17(9):1272-82. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30166-8. Epub 2016 Jul 23. PMID: 27460442; PMCID: PMC5532535.	Phase II trial
Tsoli M, Alexandraki KI, Spei ME, Kaltsas GA, Daskalakis K. Correction: Anti-Tumor Activity and Safety of Multikinase Inhibitors in Advanced and/or Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Horm Metab Res</i> . 2020 Jan;52(1):e1. doi: 10.1055/a-1038-7478. Epub 2019 Nov 6. Erratum for: <i>Horm Metab Res</i> . 2020 Jan;52(1):25-31. PMID: 31694053.	P not according to PICO
Yan Z, Yang M, Lai CL. Clinical efficacy of lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2021 Sep;95(3):478-488. doi: 10.1111/cen.14479. Epub 2021 May 5. PMID: 33834514; PMCID: PMC8453970.	Phase II trials en Post-hoc analyses are included as well.
Fleeman N, Houten R, Bagust A, Richardson M, Beale S, Boland A, Dundar Y, Greenhalgh J, Hounsborne J, Duarte R, Shenoy A. Lenvatinib and sorafenib for differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2020 Jan;24(2):1-180. doi: 10.3310/hta24020. PMID: 31931920; PMCID: PMC6983913.	O not according to PICO
Fleeman N, Houten R, Chaplin M, Beale S, Boland A, Dundar Y, Greenhalgh J, Duarte R, Shenoy A. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. <i>BMC Cancer</i> . 2019 Dec 12;19(1):1209. doi: 10.1186/s12885-019-6369-7. PMID: 31830943; PMCID: PMC6909631.	Comparator not according to PICO

Literature search strategy

Database	Zoektermen
----------	------------

Embase	No.	Query	Results
	#1	'thyroid cancer'/exp/mj OR 'differentiated thyroid cancer'/exp OR 'thyroid metastasis'/exp OR (((differentiated OR advanced OR metasta*) NEAR/3 thyroid* NEAR/3 (cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR metasta*)):ti,ab,kw)	58355
	#2	'lenvatinib'/exp OR 'sorafenib'/exp OR 'selpercatinib'/exp OR 'pralsetinib'/exp OR 'cabozantinib'/exp OR 'larotrectinib'/exp OR 'entrectinib'/exp OR 'vemurafenib'/exp OR 'dabrafenib'/exp OR 'vandetanib'/exp OR lenvatinib:ti,ab,kw OR sorafenib:ti,ab,kw OR selpercatinib:ti,ab,kw OR pralsetinib:ti,ab,kw OR cabozantinib:ti,ab,kw OR cabosantinib:ti,ab,kw OR larotrectinib:ti,ab,kw OR entrectinib:ti,ab,kw OR vemurafenib:ti,ab,kw OR dabrafenib:ti,ab,kw OR vandetanib:ti,ab,kw	55085
	#3	#1 AND #2 AND [2010-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1686
	#4	'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/exp OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	693921
	#5	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR ((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1922025
	#6	#3 AND #4 – SR's	90
	#7	#3 AND #5 NOT #6 – RCT's	105
	#8	#6 OR #7	195
Medline (OVID)		<p>1 exp *Thyroid Neoplasms/ or ((differentiated or advanced or metasta*) adj3 thyroid* adj3 (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour* or metasta*)):ti,ab,kf. (54079)</p> <p>2 exp Sorafenib/ or exp Vemurafenib/ or (lenvatinib or sorafenib or selpercatinib or pralsetinib or cabozantinib or cabosantinib or larotrectinib or entrectinib or vemurafenib or dabrafenib or vandetanib).ti,ab,kf. (16903)</p> <p>3 1 and 2 (988)</p> <p>4 limit 3 to yr="2010 -Current" (961)</p> <p>5 4 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/)) (903)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or (((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)):ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)):ab. or (metasynthes* or meta-</p>	

	<p>synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (5715696)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2270553)</p> <p>8 5 and 6 (47) – SRs</p> <p>9 (5 and 7) not 8 (89) - RCTs</p> <p>10 8 or 9 (136)</p>
--	--

Module 8 TNM-classificatie

Gebruik de 8e editie van de TNM-classificatie, zie via
[TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition | UICC](#)

Module 9 Organisatie van zorg

Inleiding

Het gedifferentieerde schildkliercarcinoom is een zeldzame tumor. Schildkliernoduli komen wel frequent voor. De a priori kans dat bij een patiënt met een nodus sprake is van schildkliercarcinoom is klein. Uitgebreider informatie over epidemiologische gegevens is beschreven in de algemene inleiding.

Schildklierkanker komt op relatief jonge leeftijd voor. De prognose is goed, maar veel mensen hebben te maken met late gevolgen van de ziekte en behandeling.

De diagnostiek, behandeling en follow-up van gedifferentieerd schildkliercarcinoom kunnen complex zijn, waarvoor een bijzondere expertise is vereist. Het is bekend dat de kwaliteit van zorg van patiënten met maligne tumoren optimaler wordt door behandeling in multidisciplinaire teams.

De zorg voor schildklierkankerpatiënten vindt momenteel nog steeds plaats in vrijwel alle ziekenhuizen in Nederland, zie [link](#). Wel wordt de laatste jaren een wenselijke verschuiving gezien naar meer concentratie van zorg. Specialisatie en regionale samenwerking in netwerken lijken steeds meer vorm te krijgen. Bundeling van kennis en ervaring leidt tot een betere kwaliteit van zorg en minder versnippering van zorg.

Voor de behandeling van patiënten met schildkliercarcinoom moeten instellingen voldoen aan voorwaarden die zijn opgesteld in het normeringsrapport van de Stichting Oncologische Samenwerking ([SONCOS](#)). Dit rapport wordt jaarlijks gereviseerd. Hierin staat onder meer beschreven dat er twee levels zijn van zorginstellingen, level 1 en level 2. Level 1 ziekenhuizen kunnen academische en topklinische ziekenhuizen zijn. Om doublures en discrepanties te voorkomen, refereert de werkgroep aan deze normen voor de eisen die aan instellingen, multidisciplinaire teams, volume en professionals worden gesteld.

De werkgroep vindt het van belang te streven naar gelijkwaardige toegang tot hoogwaardige zorg voor alle patiënten met schildklierkanker. Patiënten kunnen zo rekenen op de beste kansen inzake overleving en kwaliteit van leven. Hiertoe is het van belang dat de diagnostiek, behandeling, follow-up en nazorg uitgevoerd wordt door toegewijde multidisciplinaire teams waarin alle betrokken professionals, gespecialiseerd in schildklierkanker, vertegenwoordigd zijn. In deze teams wordt systematisch samengewerkt, wordt transparant toegewerkt naar verbetering van resultaten en uitkomsten in alle fasen van de ziekte en staan wetenschappelijk onderzoek en innovatie centraal. De kankerpatiëntenorganisaties hebben hiervoor de term 'expertzorg' geïntroduceerd (NFK, 2019).

De zorg voor patiënten met schildklierkanker wordt bij voorkeur georganiseerd binnen regionale (oncologie)netwerken: een samenwerkingsverband tussen professionele medische expertnetwerken van ziekenhuizen in een regio, gericht op hoogwaardige oncologische zorg in een regio met voldoende volume. In deze samenwerkingsverbanden worden afspraken gemaakt over de inhoudelijke organisatie van de zorg, de monitoring ervan en kwaliteitsverbetering. Hierdoor kan de patiënt erop vertrouwen dat de aanwezige kennis en kunde optimaal is.

Voor een optimale behandeling van de patiënt is het noodzakelijk om transparant te zijn over waar welke zorg met welke resultaten wordt geleverd. Op die manier kan de patiënt een weloverwogen keuze maken. Deze module tracht hiervoor een handreiking te geven.

Uitgangsvragen

Op welke wijze dient de organisatie van zorg rondom schildkliercarcinoom georganiseerd te worden?

Subvragen:

- 1. Voor de diagnose – op welke wijze dient de organisatie van zorg rondom de diagnostiek van schildkliernodus/nodi georganiseerd te worden?*
- 2. Na de diagnose - op welke wijze dient de organisatie van zorg rondom schildkliercarcinoom na de diagnose georganiseerd te worden?*
- 3. Welke overige aspecten van organisatie van zorg rondom schildkliercarcinoom zijn van belang?*

Literatuur

EXPERTZORG VOOR ALLE MENSEN MET KANKER VISIE VAN DE NEDERLANDSE KANKERPATIËNTENORGANISATIES Vastgesteld op 27 februari 2019, minimaal aangepast juli 2019, obtained via <https://nfk.nl/media/1/NFK-Visie-expertzorg-voor-alle-mensen-met-kanker-juli-2019.pdf>

Module 9.1 – Voor de diagnose

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de organisatie van zorg rondom de diagnostiek van schildkliernodus/noduli georganiseerd te worden?

Inleiding

Er wordt toenemend gebruik gemaakt van echografische classificatiesystemen voor schildkliernoduli: zie **module beeldvormende technieken**. Vanwege de hoge prevalentie van schildkliernoduli is het van belang dat de diagnostiek hiervan in alle ziekenhuizen 'state of the art' is en niet alleen in level 1 ziekenhuizen. Daarnaast is het van belang dat huisartsen de juiste diagnostische informatie/adviezen krijgen via de onderzoeksverslagen om eventuele doorverwijzing naar de 2^e/3^e lijn te overwegen. Vele noduli zullen namelijk in de 1^e lijn ontdekt worden.

Overwegingen

Algemeen

De werkgroep acht het van belang dat in deze fase de zorg voor patiënten uniform is, ongeacht in welk ziekenhuis in Nederland de patiënt binnenstapt, maar wel afgestemd op de lokale logistieke processen.

De diagnostiek dient bij voorkeur plaats te vinden met een zo kort mogelijke toegangstijd vanwege mogelijke onrust of onzekerheid van de patiënt. Idealiter binnen 4 weken. Het aantal bezoeken aan de polikliniek dient tot een minimum beperkt te blijven. Steeds wordt gestreefd naar het minimaliseren van het interval tussen de diagnostische tests en het geven van de uitslagen, waarbij het belangrijk is om een goede begeleiding te bieden en patiënten te informeren over het tijdsplan en de vaak goede prognose, ook indien sprake is van schildklierkanker, zie **inleiding**.

De echografie heeft een belangrijke plaats in de diagnostiek (TI-RADS systematiek, echogeleide puncties, beoordelen van lymfklieren) en in de follow-up van patiënten. De

waarde van echografie is afhankelijk van de ervaring van de echografist. Het verdient daarom sterk de voorkeur dat in elk ziekenhuis een beperkt aantal echografisten zich speciaal toelegt op het doen van echografie van de hals en van echogeleide schildklier- en lymfklierpuncties. Echografie en FNAC worden verricht door een echografist met aantoonbare expertise en ervaring op gebied van schildklierpathologie. Er wordt bij voorkeur gebruikt gemaakt van een vaste standaard voor verslaglegging, zie [module beeldvormende technieken](#).

Verwijzing voor echografie van de hals vanuit de eerste lijn komt zeer frequent voor en hierdoor zal het niet in alle zorginstellingen in Nederland mogelijk zijn om een echografist met expertise op gebied van schildklierpathologie hiervoor in te zetten. Ook vindt diagnostiek in (eerste lijn) diagnostische centra plaats. Voor deze verwijzingen geldt: alle echografisten werkzaam in de zorginstelling kunnen echografie van de hals uitvoeren, met zo nodig een FNA. Alle echografisten zijn op de hoogte van de criteria wanneer een FNAC moet worden verricht in geval van een schildkliernodus en volgen bij voorkeur een vaste standaard voor de verslaglegging van de echografie van de hals, met hierin heldere adviezen voor de aanvragend huisarts, zie [module beeldvormende technieken](#). Zie hiervoor ook de betreffende [NHG-standaard](#).

De cytologische beoordeling van een FNAC dient bij voorkeur door een deskundige patholoog met aantoonbare expertise op gebied van schildklier cytologie en -histologie verricht te worden. Er wordt gebruikt gemaakt van een vaste standaard voor verslaglegging (Bethesda classificatie), zie [modules pathologie](#).

Wat heeft patiënt nodig?

Vanuit het perspectief van de patiënt is het belangrijk dat deze in deze fase goed geïnformeerd is over het proces en de risico's en bij wie hij/zij de uitslagen hoort. Daarnaast het vertrouwen dat er bij twijfel wordt doorverwezen naar een expertisecentrum of -netwerk.

Aanbeveling

Voer de diagnostiek van patiënten met (verdenking op) een schildklier carcinoom uit binnen een gespecialiseerd team. Heb hierbij aandacht voor de begeleiding van patiënten tijdens het diagnostisch proces en ondersteun hen met duidelijke informatie over tijdspaden en prognose. Beperk diagnostisch delay en het aantal polikliniekbezoeken tot een minimum.

Bij voorkeur wordt de echografie bij (verdenking op) schildklier carcinoom uitgevoerd door een echografist met aantoonbare expertise en ervaring. Volg bij voorkeur een vaste standaard voor verslaglegging van de echografie en formuleer heldere adviezen voor de aanvragend (huis)arts.

De hoofdbehandelaar van patiënt stelt de huisarts op korte termijn op de hoogte bij de diagnosestelling schildklier carcinoom.

Zorg dat iedere patiënt geïnformeerd is over te verrichten onderzoeken en uitslagen.

Module 9.2 - Tijdens de diagnose

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de organisatie van zorg rondom schildkliercarcinoom 'na de diagnose' georganiseerd te worden?

Inleiding

De kwaliteit van zorg van patiënten met maligne tumoren wordt geoptimaliseerd door behandeling in multidisciplinaire teams, bestaande uit alle medische disciplines betrokken bij de diagnostiek en behandeling van schildkliercarcinoom.

Het gedifferentieerde schildkliercarcinoom is een zeldzame tumor.

De behandeling en follow-up kunnen complex zijn, waarvoor een bijzondere expertise is vereist: 'expertzorg'. In de SONCOS normen ([link](#)) staan voorwaarden beschreven waaraan zorginstellingen moeten voldoen bij de behandeling van schildkliercarcinoom met duidelijke criteria waar welke behandeling van schildkliercarcinoom dient plaats te vinden (level 1 versus level 2 ziekenhuizen). Dit rapport wordt jaarlijks gereviseerd. Om doublures en discrepanties te voorkomen, refereert de werkgroep aan deze normen voor de eisen die aan instellingen, multidisciplinaire teams, volume en zorgverleners worden gesteld.

Overwegingen

Algemeen

De zorg voor schildklierkanker moet vanuit patiënten perspectief geconcentreerd worden in level 1 en level 2 ziekenhuizen, al dan niet in samenwerking met gelieerde ziekenhuizen (gedeelde zorg). De zorg wordt bij voorkeur georganiseerd binnen regionale (oncologie)netwerken.

Een multidisciplinair expertteam schildkliercarcinoom bestaat uit een vast team van professionals met aantoonbare specifieke expertise op het gebied van schildkliercarcinoom. De zorgverleners zijn gespecialiseerd in diagnostiek, behandeling en/of nazorg van mensen met schildklierkanker. Ze behandelen een voldoende aantal patiënten om de expertise te kunnen onderhouden. Ze werken volgens de laatste inzichten en de hoogste standaarden. Met compassie voor patiënten. Intercollegiale reflectie, multidisciplinaire en regionale samenwerking zijn een standaardonderdeel van het werk.

Het multidisciplinair team organiseert minimaal één keer per twee weken een MDO voor schildklierkanker. Binnen netwerken en zorginstellingen met SLA's worden regionale MDO's opgezet met participatie van tenminste 1 level 1 ziekenhuis ([SONCOS](#)).

Voor gedeelde zorg worden strikte samenwerkingsafspraken gemaakt inzake de governance van het samenwerkingsverband, waar welke expertise aanwezig is, de kwaliteitscriteria voor elke deelnemende partij, de wijze van transparante evaluatie van de zorg en van samenwerking op alle betrokken locaties. De samenwerking is geformaliseerd in onderlinge afspraken over patiëntbesprekingen, verwijzingen, protocollen voor diagnostiek en behandelingen en deelname aan wetenschappelijk onderzoek.

De medisch specialist in het ziekenhuis waar de patiënt op dat moment voor zijn schildkliercarcinoom onder behandeling is, is de hoofdbehandelaar. In geval van verwijzing naar een andere zorginstelling, gaat ook het hoofdbehandelaarschap over naar een medisch specialist werkzaam bij die zorginstelling. Samenwerkende zorginstellingen maken hierover duidelijke afspraken en documenten deze afspraken. De patiënt moet altijd op de hoogte zijn wie zijn/haar hoofdbehandelaar is op elk moment tijdens het behandeltraject.

Ziekenhuizen zorgen voor tijdige communicatie en afstemming tussen de betrokken zorgverleners, onder wie de huisarts.

Voor criteria t.a.v. behandeling met radioactief jodium en chirurgische ingrepen verwijst de werkgroep naar [SONCOS](#). Het besluit over het geven van radiotherapie dient genomen te worden in een MDO met participatie van een level 1 centrum. Gezien het laag volume en hoog complexe karakter van adjuvante radiotherapie van de hals wordt aanbevolen om uitwendige radiotherapie te geven in een radiotherapiecentrum voor hoofd-hals oncologische zorg. Gezien de diversiteit van 'het lokaal recidief' en de complexiteit van de besluitvorming dienen recidieven uitsluitend door multidisciplinaire teams in level 1 ziekenhuizen behandeld te worden. Dit geldt ook voor de behandeling van locoregionale- en afstandsmetastasen.

Patiënten met schildkliercarcinoom hebben behoefte aan een vaste contactpersoon. Ziekenhuizen bieden alle schildklierkankerpatiënten een vast aanspreekpunt, bij voorkeur een gespecialiseerd verpleegkundige of verpleegkundig specialist endocrinologie, of een oncologieverpleegkundige gespecialiseerd in schildklierkanker. Ook de medisch specialist kan deze rol op zich nemen, mits deze kan voldoen aan de gestelde taken van een casemanager (o.a. voldoende tijd). Deze persoon heeft in de rol van casemanager het overzicht over het gehele ziekte- en behandeltraject van de patiënt en biedt de patiënt waar nodig ondersteuning en begeleiding. Het vaste aanspreekpunt kent de patiënt als persoon en is laagdrempelig en makkelijk bereikbaar en is in staat om deze in contact te brengen met de relevante zorgverlener.

De indicatiestelling voor doelgerichte therapie bij gedifferentieerd schildkliercarcinoom is een ingewikkelde afweging waarin veel verschillende (patiënt-)factoren moeten worden meegewogen. Deze behandeling dient te worden gegeven in een expertisecentrum door een internist-oncoloog die ervaring heeft met het voorschrijven van doelgerichte middelen. Hierbij moeten goede afspraken worden gemaakt over overname van het hoofdbehandelaarschap van internist-endocrinoloog naar internist-oncoloog. Vanwege het kleine aantal patiënten dat per jaar in Nederland zal starten met doelgerichte therapie bij gedifferentieerd schildkliercarcinoom is samenwerking tussen de expertisecentra belangrijk, om zo een goede landelijke registratie te bereiken. Bovendien is het gezien de nog altijd vorderende inzichten in de moleculaire basis van gedifferentieerd schildkliercarcinoom belangrijk om behandeling in studieverband voor elke patiënt te overwegen.

Wat heeft patiënt nodig?

Vanuit de patiënt is het belangrijk dat deze een goed gewogen beslissing kan nemen over de behandeling. Deze moet hiervoor goed (met voldoende ruimte in tijd) geïnformeerd worden. Zorg dragen dat alle informatie gelijk is: zowel bij de patiëntenorganisatie (SON), kanker.nl en bij de centra online. Gebruik hierbij '[Samen beslissen](#)' en de [Praatkaart](#). Hierin kan de patiëntenorganisatie een rol hebben in de vorm van lotgenoten contact en steun. Voor de doelgerichte therapie geldt dat duidelijk moet zijn wat het brengt en wat het betekent in je leven (kwaliteit, sociaal, etc.); hierbij is de oncologisch verpleegkundige belangrijk.

Aanbeveling

De zorg voor patiënten met schildklierkanker wordt bij voorkeur georganiseerd binnen regionale (oncologie)netwerken en geleverd door multidisciplinaire expert teams.

Bepaal voor elke patiënt welk centrum binnen het netwerk het meest geschikt is om de behandeling uit te voeren op basis van de uitgebreidheid van de ziekte, specifieke beschikbaarheid van behandelingsmodaliteiten, voorkeuren patiënt, expertise, en lopend wetenschappelijk onderzoek. De [SONCOS](#) normen gelden hierbij als uitgangspunt.

Geef binnen een multidisciplinaire setting eenduidige voorlichting aan de patiënten, waarbij rol en verantwoordelijkheid van iedere betrokken professional duidelijk zijn.

Bespreek patiënten die in aanmerking komen voor een de-escalerend beleid bij voorkeur in een MDO waar meerdere centra aan deelnemen en voldoende expertise aanwezig is.

De indicatie voor aanvullende uitwendige radiotherapie dient besproken te worden in een MDO van een level 1 schildklierkanker centrum.

Bespreek de adviezen ten aanzien van aanvullende diagnostiek en/of follow-up bij patiënten met biochemisch onvoldoende respons na primaire behandeling en/of aantoonbaar structureel recidief in het MDO met aanwezigheid van een level 1 ziekenhuis.

Behandel locoregionale recidieven van een schildkliercarcinoom in een level 1 ziekenhuis voor schildklierchirurgie in een multidisciplinair team en betrek de patiënt actief bij de besluitvorming.

Benoem een vast aanspreekpunt voor elke patiënt die als case manager functioneert.

Module 9.3 - Overige aspecten organisatie van zorg

Uitgangsvraag

Welke overige aspecten van organisatie van zorg rondom schildkliercarcinoom zijn van belang?

Inleiding

Tijdens elke fase van diagnostiek, behandeling en follow-up, voor en na de diagnose, zijn meerdere aspecten van belang.

Overwegingen

Algemeen

Informatieverstrekking

De werkgroep streeft naar uniforme informatievoorziening. Deze informatie is o.a. verkrijgbaar via de ziekenhuizen en patiëntenorganisaties (bijv. <https://schildklier.nl/> en <https://www.kanker.nl/>). Deze digitale informatie is up to date.

De keuze en locatie van behandeling wordt bepaald door de patiënt die volledig geïnformeerd is over de voordelen en de nadelen (bijwerkingen) van de voorgestelde behandeling, bij voorkeur in combinatie met schriftelijke en/of internetinformatie. De leeftijd, taal (beperkte gezondheidsvaardigheden), sociale status en algemene conditie worden bij de overwegingen betrokken.

De multimorbide oudere patiënt ontvangt effectieve en doelmatige zorg, gericht op voor ouderen relevante uitkomsten. Voor jongvolwassen patiënten wordt de toegang tot een AYA netwerk aangeboden.

Transparantie

Ziekenhuizen bieden zo mogelijk deelname aan een kwaliteit-van-leven-registratie (PROM) aan en bespreken de uitkomsten met de patiënt, tenzij de patiënt dit niet wil. Op dit moment bestaat er echter geen landelijke PROM voor schildklierkanker. De Lastmeter is een gevalideerd middel dat als alternatief kan dienen om het gesprek aan te gaan tussen zorgverlener en patiënt.

Expert ziekenhuizen registreren en monitoren idealiter gestandaardiseerd hun resultaten, complicaties en bijwerkingen van de diagnostiek en behandeling. Hiertoe wordt een landelijk te ontwikkelen indicatoren set aanbevolen. Ziekenhuizen evalueren hun eigen variaties in diagnostiek en behandeling en vergelijken deze met andere ziekenhuizen waar mogelijk. Ze verbeteren de kwaliteit van het zorgproces continu aan de hand van objectieve uitkomstmaten en patiëntervaringen. Expert ziekenhuizen zijn transparant over de uitkomsten van de zorg en over hoe zij sturen op de verbetering van de zorgkwaliteit. Ziekenhuizen zijn transparant over het voldoen aan SONCOS criteria voor level 1 of level 2 ziekenhuizen. Regionale netwerken zijn transparant over waar welke zorg wordt geleverd. Om dit mogelijk te maken moet er eerst een landelijke consensus komen over definities van resultaten en uitkomsten van zorg.

Randvoorwaarden

Om expertzorg voor schildklierkanker te kunnen verlenen moet worden voldaan aan enkele randvoorwaarden. Voor informatieoverdracht, transparantie van data en in de dagelijkse behandeling van de patiënt is goede ICT ondersteuning onontbeerlijk. Organisatie in multidisciplinaire teams en regionale netwerken vergt daarnaast voldoende secretariële en organisatorische ondersteuning.

Om transparantie van gegevens mogelijk te maken zal landelijk consensus moeten worden bereikt over definities van resultaten, complicaties en uitkomstmaten m.b.t. kwaliteit van leven. Hiervoor is ondersteuning nodig in de ontwikkeling en implementatie van deze vraagstukken en ondersteuning m.b.t. registratie aan de bron.

Wetenschap

In level 1 ziekenhuizen zijn de professionals in staat om met de patiënt, op basis van (internationaal) zich ontwikkelende kennis, innovatie en wetenschap richtlijn overschrijdend te denken en om behandelingen te overwegen en uit te voeren die nog niet zijn vastgelegd in richtlijnen, maar die voor individuele patiënten goede resultaten kunnen bieden. Level 1 ziekenhuizen initiëren, stimuleren en dragen actief bij aan wetenschappelijk onderzoek betreffende schildklierkanker in de meest brede zin. Ziekenhuizen bundelen hun krachten rondom medisch wetenschappelijk onderzoek naar schildklierkanker. Door hier samen in op te trekken, wordt een waardevolle bijdrage geleverd aan de innovatie en kwaliteit van de zorg.

Duurzaamheid

De werkgroep wil het thema duurzaamheid ook graag onder de aandacht brengen. De werkgroep zal aansluiten bij de generieke adviezen vanuit de werkgroep duurzaamheid, zie [link](#).

Aanbeveling

Informatieverstrekking

Geef patiënten met schildklierkanker volledige en op maat gemaakte informatie (o.b.v. gezondheidsvaardigheden) over het ziektebeeld en behandelingsmogelijkheden door gebruik te maken van verschillende media.

Transparantie

Ziekenhuizen registreren en monitoren gestandaardiseerd hun resultaten, complicaties en bijwerkingen van de diagnostiek en behandeling, vergelijken deze data met andere ziekenhuizen waar mogelijk en verbeteren de kwaliteit van het zorgproces aan de hand van deze data.

Regionale netwerken en ziekenhuizen zijn transparant over de resultaten (naar elkaar en naar de patiënt), het voldoen aan SONCOS criteria en waar welke zorg wordt geleverd.

Randvoorwaarden

Er moet landelijk consensus komen over definities van resultaten, complicaties en andere uitkomstmaten, alvorens ziekenhuizen transparant kunnen zijn over hun data en deze kunnen gebruiken om te sturen op verbetering van de kwaliteit van zorg. Ondersteuning bij ontwikkeling, registratie aan de bron en implementatie hiervan is onontbeerlijk.

Wetenschap

Level 1 ziekenhuizen voor schildklierkanker initiëren, stimuleren en dragen actief bij aan wetenschappelijk onderzoek en innovatie.

Module 10 Herstelzorg bij Kanker

Uitgangsvraag

Wat wordt verstaan onder nazorg en nacontrole voor patiënten die zijn behandeld met schildkliercarcinoom?

Overwegingen

In de praktijk worden de begrippen nacontrole, nazorg en follow-up niet altijd duidelijk van elkaar onderscheiden. In het rapport van de Gezondheidsraad 'Nacontrole in de oncologie' worden de begrippen nazorg en nacontrole gedefinieerd ([Gezondheidsraad](#), 2007).

Nazorg is een essentieel onderdeel van de individuele patiëntenzorg en heeft als doel ziektelast beperken door verbetering van de kwaliteit van leven en verlenging van de levensduur. Nazorg behelst drie elementen:

1. Voorlichting, begeleiding, ingaan op klachten en symptomen, signaleren van directe of late effecten van ziekte en behandeling en aandacht voor sociale gevolgen.
2. Detectie van nieuwe manifestaties van de primair behandelde kanker of nieuwe daarmee geassocieerde maligniteiten.
3. Evaluatie van het medisch handelen en de gevolgen daarvan.

Nacontrole definieert de Gezondheidsraad als programmatische aanpak van nazorg, die bestaat uit terugkerende contacten tussen de patiënt en zijn behandelaren.

Nazorg is ook voorzorg. Fysieke en psychosociale gevolgen van kanker en de behandeling daarvan kunnen reeds direct na diagnose en tijdens behandeling optreden. Tijdige behandeling van klachten door vroeg signalering startend direct na diagnose kan ziektelast verminderen en erger voorkomen.

Deze module is gebaseerd op de [richtlijnen](#) Herstel na Kanker (IKNL, 2011), Detecteren behoefte psychosociale zorg (IKNL, 2010), <http://www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg> en Oncologische revalidatie (IKNL, 2011), <http://www.oncoline.nl/oncologische-revalidatie>.

Aanbeveling

Elke patiënt met een schildkliercarcinoom krijgt gedurende het hele zorgtraject de noodzakelijke informatie en behandeling vindt plaats op basis van informed consent. Afhankelijk van de behoefte van de patiënt wordt extra informatie gegeven over;

- de aard en het doel van het diagnostische onderzoek en/of de behandeling,
- alternatieve methoden van diagnostisch onderzoek of behandeling die in aanmerking komen,
- de te verwachten voor- en nadelen van verschillende behandelingsmogelijkheden.

Iedere patiënt dient gedurende het hele zorgtraject geïnformeerd te worden over wie op dat moment de hoofdbehandelaar is. Bij voorkeur wordt de patiënt hierover mondeling en schriftelijk geïnformeerd.

Uniformiteit in patiënteninformatie en voorlichting is noodzakelijk, dient op elkaar te zijn afgestemd, wordt bij voorkeur gedoseerd aangereikt en bevat geen tegenstrijdigheden.

Iedere patiënt dient betrokken te worden bij de besluitvorming.

Er is sprake van gezamenlijke besluitvorming als aan de volgende voorwaarden is voldaan;

- zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het besluitvormingsproces,
- zowel patiënt als arts wisselen informatie uit,
- zowel patiënt als arts uiten hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen,
- er wordt een gezamenlijke behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen.

De hoofdbehandelaar stelt de huisarts binnen een week (bij voorkeur telefonisch) op de hoogte van de diagnose en het behandelplan zoals dit met de patiënt is besproken. Ook bij belangrijke veranderingen in het behandelplan wordt de huisarts door de hoofdbehandelaar op de hoogte gesteld.

10.1 Voorlichting

Uitgangsvraag.

Welke informatie over het zorgtraject dient de patiënt aangeboden te krijgen?

Overwegingen

Besluitvorming

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een schildkliercarcinoom gezamenlijke besluitvorming leidt tot een grotere tevredenheid bij patiënt en naasten.

Samenvatting literatuur

Met betrekking tot een groot aantal uitgangsvragen in deze richtlijn waaruit aanbevelingen zijn voortgekomen, kan in algemene zin worden vastgesteld dat patiënten veel belang hechten aan:

- Informatie over de behandelingsmogelijkheden, over eventuele alternatieven (eventueel in andere ziekenhuizen) en over de voor- en nadelen van elk alternatief.
- Duidelijkheid over wie en wanneer met hen over de voortgang communiceert.
- Dat deze informatie wordt gegeven op een voor hen begrijpelijke manier. De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) geeft hiervoor het wettelijk kader.

De communicatie tussen arts en patiënt is een integraal onderdeel van de zorg voor de patiënt. Adequate communicatie heeft positieve effecten op de tevredenheid van de patiënt, therapietrouw en kwaliteit van leven. Drie belangrijke aspecten van de interactie tussen arts en patiënt zijn:

- Informatieverstrekking aan de patiënt (voorlichting).
- Besluitvorming over de behandeling.
- Ondersteuning op psychosociaal gebied.

Informatieverstrekking

Informatieverstrekking aan patiënten moet nauw aansluiten bij de specifieke behoeften en problemen van patiënten [Roberts 2008, Banach 2013 (1) (2)].

De behoefte aan informatie bij patiënten is groot, zowel voor als na de behandeling en wordt door artsen soms onderschat. Bij patiënten met schildkliercarcinoom schiet vooral informatie over de nazorg tekort [Harrison, 2009, Wittmann 2011, Jenkins 2001 (3) (4) (5)].

Hoewel veel patiënten tegenwoordig veel informatie via internet opzoeken, wordt de arts door patiënten gezien als de meest belangrijke informatiebron [Ong,1999 (6)]. Het is van belang dat patiënten alleen gebruik maken van internetsites (o.a., schildklier.nl en kanker.nl) waarnaar ze worden verwezen door hun arts. De ziekenhuissites dienen up to date te zijn. Adequate voorlichting draagt bij tot een helder beeld van wat de ziekte en behandeling inhoudt. Daarnaast voorkomt het informeren van patiënten dat zij de ernst van hun ziekte onderschatten en de mogelijkheid tot genezen overschatten [Hack, 2005 (7)].

Angstgevoelens en persoonlijke onzekerheid rondom de behandeling komen minder vaak voor bij patiënten die goed geïnformeerd zijn [Husson, 2011 (8)], terwijl therapietrouw, welbevinden en tevredenheid worden bevorderd [Ong,1999 (6)]. Informatie door de patiëntenorganisatie en contact met een ervaringsdeskundige (lotgenoot) kan bijdragen aan goede informatievoorziening.

De hoeveelheid en soort informatie die kankerpatiënten willen hebben, varieert en wordt onder andere beïnvloed door de coping-stijl van de patiënt (informatie zoeken of informatie mijden) en de fase van de ziekte. Dit stelt eisen aan de communicatievaardigheden van de zorgverleners. Zij moeten de behoeften van de patiënt goed kunnen inschatten, de informatie op een begrijpelijke manier overbrengen en ook nagaan of de patiënt de informatie heeft begrepen.

In de praktijk blijkt dat veel patiënten de geboden informatie vergeten, onder andere door de hoeveelheid informatie en optredende emoties [Mulcare, 2011 (9)]. Het ondersteunen van mondelinge voorlichting met schriftelijke en/of audiovisuele hulpmiddelen blijkt effectief in het onthouden en verwerken van de verstrekte informatie. Audiovisuele hulpmiddelen worden in Nederland echter vrijwel niet gebruikt en schriftelijke informatie is beperkt [Nicolaije, 2012 (10)].

Ziekenhuizen hebben eigen folders in papieren versie en digitaal.

Voorbeelden van foldermateriaal, websites en informatie over patiëntenorganisaties die aangeboden of aanbevolen kunnen worden:

- Informatie over het ziektebeeld (inclusief over diagnostiek en behandeling). Deze is landelijk afgestemd, geactualiseerd en wordt beschikbaar gesteld via de volgende websites: <https://schildklier.nl/schildklieraandoeningen/schildklierkanker/> of <https://www.kanker.nl/kankersoorten/schildklierkanker/>

Besluitvorming

Tijdens het ziektebeloop dienen er voortdurend beslissingen te worden genomen over de toe te passen behandelingen. Dit vraagt van de (behandelend) artsen en andere betrokken zorgverleners goede communicatieve vaardigheden.

Veel aandacht is er in de literatuur voor wat wordt genoemd 'gezamenlijke besluitvorming' ('shared decision making'). Gezamenlijke besluitvorming is het meest wenselijk bij ernstige ziekten zoals kanker, in situaties waarin er meer dan één redelijke optie is, waarbij er mogelijke ongewenste effecten bestaan en waarbij de wijze waarop individuele patiënten mogelijke voor- en nadelen waarderen sterk kan variëren [Muller-Engelmann, 2011, Wong, 2012 (9) (11)].

Er is sprake van gezamenlijke besluitvorming als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- Zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het besluitvormingsproces. Zowel patiënt als arts wisselen informatie uit.
- Zowel patiënt als arts uiten hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen.
- Er wordt een gezamenlijke behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen.

Deze wijze van besluitvorming geeft bij de patiënt en zijn naasten een grote mate van tevredenheid, gelet op de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele ondersteuning [Gattellari, 2001 (12)]. Daarnaast wordt de noodzaak van gezamenlijke besluitvorming onderstreept doordat de voorkeuren van patiënten ten aanzien van behandelingen of behandelingsuitkomsten sterk uiteenlopen en moeilijk te voorspellen zijn op grond van sociaal- demografische factoren en ziektekenmerken [Pieterse, 2007, Pieterse, 2011, Degner, 1992, Sawka, 2009 (13) (14) (15) (16)].

De mate waarin patiënten willen participeren in de besluitvorming aangaande de behandeling en behoefte hebben aan informatie varieert sterk en is afhankelijk van patiëntkarakteristieken. Zo blijkt de informatiebehoefte en de mate van actieve participatie af te nemen bij het toenemen van de leeftijd en hoger te zijn bij patiënten met een hogere opleiding en actievere 'coping'-stijl. Daarnaast blijken vrouwen zich actiever op te stellen dan mannen. Echter, patiënten die zich aanvankelijk terughoudend opstellen in de besluitvorming, willen juist wel betrokken worden in de besluitvorming nadat zij over hun behandelingsmogelijkheden geïnformeerd zijn [van Tol-Geerdink, 2006 (17)]. Bovendien blijken patiënten, ongeacht hun gewenste rol in het besluitvormingsproces, betere gezondheidsuitkomsten te hebben, zodra zij meer betrokken zijn [Kiesler 2006, Hack 2006 (18) (19)]. Patiënten die actief betrokken zijn, hebben een grotere mate van tevredenheid, zijn meer toegewijd aan het behandelplan, begrijpen hun ziekte en behandeling beter en ervaren een grotere verbetering in gezondheid dan passieve patiënten [Stewart, 1995 (20)]. Ook specifiek bij schildklierkanker is de gedeelde besluitvorming van toepassing bij verschillende momenten in het diagnostische, therapeutische en follow-up traject zoals benadrukt in de verschillende modules van de huidige richtlijn (Wei, 2022; Koot, 2023; Yang, 2023). Voor patiënten met laag risico schildklier carcinoom en voor de patiënten die voor de keuze staan van wel of niet starten met systemische behandeling zijn in Nederland in samenwerking met de patiëntenvereniging SON instrumenten ontwikkeld voor gedeelde besluitvorming (Koot, 2023).

Artsen zouden daarom;

- patiënten van de benodigde informatie moeten voorzien,
- patiënten moeten uitnodigen om deel te nemen aan de besluitvorming, de voorkeuren van patiënten moeten vaststellen,
- de patiënt moeten ondersteunen in het maken van een beslissing [Stiggelbout 2012 (21)]

Los van de mate van participatie bij de besluitvorming op zich, wil de overgrote meerderheid, ruim 80%, van de patiënten uitgebreid worden geïnformeerd over zijn/haar ziekte en de mogelijke behandeling [Jenkins, 2001, Meredith, 1996, Rutten, 2005 (5) (22) (23)]. Een ander aspect zijn de gevolgen van de behandeling waaronder:

- De noodzaak bij veel patiënten voor levenslange substitutie met schildklierhormoon.
- Mogelijk blijvende klachten zoals vermoeidheid en het aankomen in gewicht.
- Soms moeizaam herstel na de behandeling.

De behandeling wordt soms als weinig ingrijpend voorafgaand gepercipieerd (O'Neil, 2023). Er is bij patiënten met schildklierkanker behoefte om hier ook rekening te houden met de psychosociale context van de patiënt (Koot, 2021; O'Neil, 2023).

De WGBO stelt dat voor verrichtingen ter uitvoering van een behandelingsovereenkomst de toestemming van de patiënt is vereist. Een andere bepaling is dat indien de patiënt te kennen heeft gegeven geen informatie te willen ontvangen, het verstrekken daarvan achterwege blijft, behoudens voor zover het belang dat de patiënt daarbij heeft niet opweegt tegen het nadeel dat daaruit voor hemzelf of anderen kan voortvloeien.

Als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de naderende dood, dient er speciale aandacht te zijn voor patiënten uit sommige, met name niet-westerse, culturen. De waarden

en normen van deze groep aangaande de autonomie van de patiënt en het recht op volledige informatie verschillen van hetgeen in de westerse cultuur gebruikelijk is. Dit kan gevolgen hebben voor de besluitvorming. Zo worden in sommige culturen belangrijke beslissingen genomen door daartoe bevoegde personen, meestal een ouder familielid, en niet door de patiënt zelf. In sommige culturen wordt het vertellen van de waarheid nogal eens als bedreigend en onverantwoord ervaren, in plaats van als eerlijk en principieel.

Informatiebronnen:

- [Richtlijn](#) 'Handreiking palliatieve zorg aan mensen met een niet westerse achtergrond' (IKNL, 2011).
- Boek 'Gesprekken zonder grenzen' van Boevink, Duchenne, Van den Berge, Stegerhoek, red. NIGZ, 2011
- [Visiedocument](#) 'Gezondheidsverschillen duurzaam aanpakken' (Pharos, 2019)

Om te komen tot een verantwoorde besluitvorming is het van belang dat er bij alle betrokkenen duidelijkheid bestaat over de fase waarin het ziekteproces zich bevindt ('de besefscontext'). Het doel van de behandeling kan veranderen in de loop van de tijd: van gericht zijn op genezing, via palliatie om te komen tot behoud van kwaliteit van leven met zo beperkt mogelijke ziektelast, tot uitsluitend symptoomcontrole in de terminale fase.

De proportionaliteit van de behandeling is hier een belangrijke afweging, waarbij de draagkracht en preferenties van de patiënt een grote rol spelen. De preferenties van de patiënt worden door zowel lichamelijke als psychische, sociale en levensbeschouwelijke aspecten bepaald. Kennisname hiervan is voor de behandelend arts van belang om tot een goede afweging te komen, zeker bij het vorderen van het ziekteproces. Een multidisciplinaire benadering is hierbij nodig om tot goede besluitvorming, en de daarbij behorende emotionele ondersteuning, te komen. Daarnaast zijn er bij patiënten met schildklierkanker ook economische omstandigheden en gevolgen mogelijk, bijvoorbeeld bij hypotheekaanvragen door de patiënten die de diagnose kanker hebben gekregen, terwijl het risico om te overlijden aan de ziekte voor de meeste patiënten zeer klein is. Meer informatie hierover is weergegeven op [kanker.nl](#).

Een ander aspect dat van belang is bij het proces van besluitvorming, is het anticiperend handelen en informeren. Op basis van de diagnose, het ziektebeloop, mogelijke comorbiditeit en prognose dient de arts een inschatting te maken van de te verwachten symptomatologie; door hierop te anticiperen, wordt het vertrouwen in de behandeling vergroot en wordt de kwaliteit van leven verbeterd.

Welke zorgverlener de patiënt het beste kan informeren, zal afhankelijk zijn van de fase waarin het ziekteproces van de patiënt zich bevindt en van ziekenhuisfactoren. Het ligt het meest voor de hand dat dit gebeurt door de zorgverlener die in de desbetreffende fase van het ziekteproces geldt als de hoofdbehandelaar (hetgeen bij de behandeling van schildkliercarcinoom bijvoorbeeld de internist-endocrinoloog, chirurg, internist-oncoloog, of gespecialiseerd verpleegkundige kan zijn), waarbij de oncologieverpleegkundige (onder verantwoordelijkheid van de hoofdbehandelaar) of verpleegkundig specialist (zelfstandige behandelrelatie binnen intensieve somatische zorg) hier ook een rol in kan hebben. Wel heeft het de voorkeur dat er binnen een ziekenhuis duidelijke afspraken zijn gemaakt over welke zorgverlener wanneer verantwoordelijk is voor het informeren van de patiënt.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat, in aanvulling op de mondelinge patiëntenvoorlichting, foldermateriaal, websites en informatie over patiëntenorganisaties aangeboden moet worden aan de patiënt. Daarnaast moet de patiënt inzicht worden geboden in zijn/haar

persoonlijk nazorgplan. Betrouwbare informatie is verkrijgbaar via schildklier.nl en kanker.nl.

Literature - 2015

- 1 - Roberts KJ, Lepore SJ, Urken ML. Quality of life after thyroid cancer: an assessment of patiënt needs and preferences for information and support. *J Cancer Educ* 2008;23:186-91. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709591>
- 2 - Banach R, Bartes B, Farnell K et al. Psychosocial/Informational Support Needs, Treatment Side Effects, and International Differences in Care: Results of the Thyroid Cancer Alliance International Patiënt/Survivor Survey. *Hormones*, 2013, 12(3):428-438#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24121384>
- 3 - Harrison JD, Young JM, Price MA et al. What are the unmet supportive care needs of people with cancer? A systematic review. *Support Care Cancer* 2009;17:111 # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19319577>
- 4 - Wittmann E, Beaton C, Lewis WG et al. Comparison of patiënts' needs and doctors' perceptions of information requirements related to a diagnosis of oesophageal or gastric cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2011;20:187-95. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20345454>
- 5 - Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patiënts with cancer: results from a large study in UK cancercentres. *Br J Cancer* 2001;84:48-51. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11139312>
- 6 - Ohori NP, Singhal R, Nikiforova MN et al. BRAF mutation detection in indeterminate thyroid cytology specimens: Underlying cytologic, molecular, and pathologic characteristics of papillary thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2013Apr;121(4):197-205. doi: 10.1002/cncy.21229. Epub 2012 Aug 7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22887810>
- 7 Hack TF, Degner LF, Parker PA, Team SC. The communication goals and needs of cancer patients: a review. *Psycho-oncology*. 2005; 14: 831-45; discussion 46-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200519>
- 8 - Husson, O., Haak, H. R., Oranje, W. A. et al. (2011). Health-related quality of life among thyroid cancer survivors: Asystematic review. *Clinical Endocrinology*, 75(4), 544-554. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615448>
- 9 - Mulcare H, Schofield P, Kashima Y et al. Adjustment to cancer and the information needs of people with lung cancer. *Psychooncology* 2011;20:488-96. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20878846>
- 10 - Nicolaije KAH, Husson O, Ezendam NPM et al. Endometrial cancer survivors are unsatisfied with received information about diagnosis, treatment and follow-up: a study from the population-based PROFILES registry. *Patiënt education and counseling*, 2012; 88(3): 427-35. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658248>
- 11 - Wong J, D'Alimonte L, Angus J, Paszat L, Metcalfe K, Whelan T, et al. Development of patients' decision aid for older women with stage I breast cancer considering radiotherapy after lumpectomy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012; 84: 30-8. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331002>
- 12 - Gattellari M, Butow PN, Tattersall MH. Sharing decisions in cancer care. *Soc Sci Med*. 2001 Jun;52(12):1865-78. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352412>
- 13 - Pieterse AH, Stiggelbout AM, Baas-Thijssen MC, van de Velde CJ, Marijnen CA. Benefit from preoperative radiotherapy in rectal cancer treatment: disease-free

patients' and oncologists' preferences. *British journal of cancer*. 2007; 97: 717-24. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848910>

14 - Pieterse AH, Henselmans I, de Haes HC, Koning CC, Geijsen ED, Smets EM. Shared decision making: prostate cancer patients' appraisal of treatment alternatives and oncologists' eliciting and responding behavior, an explorative study. *Patient education and counseling*. 2011; 85: e251-9. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21658883>

15 - Corrias A, Mussa A. Thyroid nodules in pediatrics: which ones can be left alone, which ones must be investigated, when and how. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013; 5 Suppl 1: 57-69. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165002>

16 - Sawka AM, Goldstein DP, Brierley JD et al. The Impact of Thyroid Cancer and Post-Surgical Radioactive Iodine Treatment on the Lives of Thyroid Cancer Survivors: A Qualitative Study *PLoS One* 2009; 4(1):e4191. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19142227>

17 - van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, van Lin EN, Schimmel EC, Huizenga H, van Daal WA, et al. Do prostate cancer patients want to choose their own radiation treatment? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006; 66: 1105-11. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965869>

18 - Kiesler DJ, Auerbach SM. Optimal matches of patient preferences for information, decision-making and interpersonal behavior: evidence, models and interventions. *Patient education and counseling*. 2006; 61: 319-41. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368220>

19 - Hack TF, Degner LF, Watson P, Sinha L. Do patients benefit from participating in medical decision making? Longitudinal follow-up of women with breast cancer. *Psycho-oncology*. 2006; 15: 9-19. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15669023>

20 - Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1995; 152: 1423-33. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7728691>

21 - Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit MP, Frosch D, Legare F, Montori VM, et al. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *Bmj*. 2012; 344: e256. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286508>

22 - Meredith C, Symonds P, Webster L et al. Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients' views. *BMJ* 1996; 313: 724-6. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8819442>

23 - Rutten LJ, Arora NK, Bakos AD et al. Information needs and sources of information among cancer patients: a systematic review of research (1980-2003). *Patient Educ Couns* 2005; 57: 250-61. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893206>

Literature - update 2023

Koot A, Soares P, Robenshtok E, Locati LD, de la Fouchardiere C, Luster M, Bongiovanni M, Hermens R, Ottevanger P, Geenen F, Bartès B, Rimmele H, Durante C, Nieveen-van Dijkum E, Stalmeier P, Dedecjus M, Netea-Maier R. Position paper from the Endocrine Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) on the management and shared decision making in patients with low-risk micro papillary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer*. 2023 Jan; 179: 98-112. doi:

- 10.1016/j.ejca.2022.11.005. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36521335.
- Koot A, Hermens R, Ottevanger P, Netea-Maier R, Stalmeier P; COMBO study group. Patient decision aids for patients with differentiated thyroid carcinoma: development process and alpha and beta testing. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 31;14:1162537. doi: 10.3389/fendo.2023.1162537. PMID: 37324263; PMCID: PMC10264809.
- Koot A, Netea-Maier R, Ottevanger P, Hermens R, Stalmeier P. Needs, Preferences, and Values during Different Treatment Decisions of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *J Pers Med*. 2021 Jul 20;11(7):682. doi: 10.3390/jpm11070682. PMID: 34357149; PMCID: PMC8304194.
- O'Neill CJ, Carlson MA, Rowe CW, Fradgley EA, Paul C. Hearing the Voices of Australian Thyroid Cancer Survivors: Qualitative Thematic Analysis of Semistructured Interviews Identifies Unmet Support Needs. *Thyroid*. 2023 Jul 5. doi: 10.1089/thy.2023.0080. Epub ahead of print. PMID: 37335225.
- Wei J, Thwin M, Nickel B, Glover A. Factors That Inform Individual Decision Making Between Active Surveillance, Hemithyroidectomy and Total Thyroidectomy for Low-Risk Thyroid Cancer: A Scoping Review. *Thyroid*. 2022 Jul;32(7):807-818. doi: 10.1089/thy.2021.0646. Epub 2022 May 12. PMID: 35438545.
- Yang W, Lee YK, Lorgelly P, Rogers SN, Kim D. Challenges of Shared Decision-making by Clinicians and Patients With Low-risk Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Ethnography. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 May 1;149(5):452-459. doi: 10.1001/jamaoto.2023.0101. PMID: 36951823.

10.2 Vroege en/of late gevolgen

Uitgangsvraag

Wat zijn de vroege en/of late gevolgen op de kwaliteit van leven voor patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom als gevolg van de ziekte en/of behandeling door chirurgie, ablatie en (substitutie)therapie met schildklierhormoon?

Inleiding

Het meten van HRQoL is een belangrijk aspect van de oncologische zorg. Het geeft een goed overzicht van de persoonlijke ervaringen van patiënten met kanker, de behandeling en follow-up procedures [Tagay, 2005 (1)].

Search and select

Tijdens de richtlijn herziening is er geen systematische search uitgevoerd voor deze uitgangsvraag, omdat andere modules hoger zijn geprioriteerd. Daarnaast is het belangrijk dat er consensus wordt bereikt op basis van praktijkervaring.

De beschreven literatuur is o.b.v. de voormalige richtlijn (2015). Deze literatuur is niet beoordeeld middels GRADE. Om deze reden kan er geen uitspraak worden gedaan over de bewijskracht.

Summary of literature

Twee systematische reviews evalueerden HRQoL bij patiënten met schildkliercarcinoom [Husson, 2011, Yoo, 2009 (2) (3)]. In de review van Husson werden studies geïncludeerd die een vergelijking maken tussen de HRQoL van patiënten met schildkliercarcinoom en de gezonde populatie. Twee niet-gerandomiseerde studies werden gepubliceerd ná het

verschijnen van de reviews waarin de HRQoL bij patiënten met schildkliercarcinoom werd vergeleken met de gezonde populatie [Karapanou, 2012, Singer, 2012 (4) (51)].

Vroege en late gevolgen

In de review van Husson werden 11 studies geïnccludeerd die zich richten op de vroege en/of late gevolgen op de HRQoL van patiënten met schildkliercarcinoom [Crevenna, 2003, Dagan, 2004, Giusti, 2005, Hoftijzer, 2008, Huang, 2004, Lee, 2010, Malterling, 2010, Peltari, 2009, Roberts, 2008, Schultz, 2003, Tan, 2007 (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16)].

In de studie van Malterling werd de HRQoL van een groep patiënten, die veertien jaar voorafgaand een primaire behandeling met chirurgie had ondergaan, vergeleken met een gezonde populatie. De HRQoL werd vastgesteld met behulp van de SF-36, waarbij er geen significante verschillen tussen de groepen werden gevonden. In de studie van Giusti werden echter wel verschillen gevonden betreft de HRQoL tussen patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom (waarbij het tijdstip van diagnose varieerde van <1 tot 23 jaar eerder) en een controlegroep die bestond uit patiënten met een vergroting van de schildklier, die niet was geassocieerd met een maligniteit of een te hoge productie van het schildklierhormoon en werden behandeld met levothyroxine. De patiënten met schildkliercarcinoom scoorden slechter op de schalen angst, depressie, somatisatie en ziekte-ervaring.

Ook in de cross-sectionele studies van Tan, Crevenna, Hoftijzer en Lee werd vastgesteld dat de HRQoL van patiënten met schildkliercarcinoom lager was in vergelijking met een gezonde populatie.

In de studie van Tan betrof het een groep patiënten die 5 maanden tot 27 jaar na de diagnose leefden. De patiënten met schildkliercarcinoom hadden in vergelijking met de algemene bevolking lagere scores op alle domeinen van de SF-36, behalve op het domein voor sociaal functioneren.

De groep patiënten die werd meegenomen in de studie van Crevenna had gemiddeld 5,5 jaar geleden de diagnose schildkliercarcinoom gekregen. In de loop van het eerste jaar na de diagnose hadden de patiënten in vergelijking met een gezonde populatie significant lagere scores op de SF-36 domeinen vitaliteit, fysiek functioneren, mentale gezondheid en emotioneel en sociaal functioneren. Na dit eerste jaar, namen de scores op de SF-36 domeinen toe, met uitzondering van de scores op de domeinen vitaliteit en emotioneel functioneren. Een vergelijking in de studie van Hoftijzer, tussen een groep Nederlandse patiënten en een door de patiënten zelf geselecteerde controlegroep, liet zien dat de patiëntengroep (met een mediaan van 6,3 jaar na de start van de initiële behandeling voor schildkliercarcinoom) slechter scoorden op de domeinen sociaal functioneren en algemene gezondheid van de SF-36. Ook in de studie van Lee wordt gevonden dat ziektevrije overlevenden van DTC een verminderde kwaliteit van leven hebben in vergelijking met de leeftijd-gematchte controles op vijf functionele domeinen (fysiek-, rol-, cognitief-, emotioneel- en sociaal -functioneren) van de EORTC-QLQ-C30. Er werden géén significante verschillen gevonden in de totale HRQoL scores (bepaald met de 15D) tussen patiënten die waren behandeld voor schildkliercarcinoom en een algemene bevolking in de cross-sectionele studie van Peltari. Bij het bepalen van de HRQoL was het voor de patiënten in deze groep gemiddeld 12,4 jaar geleden dat zij waren gestart met de eerste behandeling voor schildkliercarcinoom. De overlevenden scoorden wel slechter op drie specifieke schalen van de 15D; slapen, spraak en distress. In het onderzoek van Peltari wordt gesteld dat een oudere leeftijd op het moment van de initiële behandeling is geassocieerd met een slechtere HRQoL.

In de vier cross-sectionele studies van Schultz, Roberts, Huang en Dagan was er geen sprake van een referentiegroep. Uit deze studies blijkt dat er bij schildkliercarcinoompatiënten sprake is van een goede lange termijn gezondheid en hoge scores op alle domeinen van de

EORTC-QLQ-C30, maar dat er ook sprake is van specifieke medische problemen ten gevolge van schildkliercarcinoom en zijn behandeling. In de studie van Schultz gaf 64,5% van de patiënten aan als gevolg van de ziekte gezondheidsklachten te ervaren waarbij neurologische, musculoskeletale en psychische problemen het meest prominent werden genoemd.

Geheugenverlies en psychische problemen werden door patiënten met schildkliercarcinoom vaker ervaren dan door patiënten met een andere kankersoort. In vergelijking met patiënten met een andere kankersoort én in vergelijking met de algemene bevolking was migraine een vaker genoemde klacht. In de studie van Huang werden vermoeidheid, littekens als gevolg van de operatie en koude intolerantie negatief geassocieerd met kwaliteit van leven, terwijl sociale steun positief was gecorreleerd met kwaliteit van leven.

Het onderzoek van Singer gaat uit van hetzelfde knelpunt dat door de werkgroep is geformuleerd. Gesteld wordt dat patiënten met schildkliercarcinoom over het algemeen een goede prognose hebben, waardoor professionals er van uit kunnen gaan dat de kwaliteit van leven van patiënten met schildkliercarcinoom (op lange termijn) vergelijkbaar is met de algemene bevolking [Singer, 2012 (17)]. In de studie zijn 121 patiënten geïncludeerd die zich aanboden in een intramurale revalidatie kliniek. Bij opname werd de kwaliteit van het leven bepaald door middel van de EORTC-QLQ-C30 en een vergelijking werd gemaakt met een representatieve gezonde populatie (n = 2037). Uit het onderzoek kwam naar voren dat patiënten significant meer problemen ervaren dan de gezonde populatie ten aanzien van alle domeinen, met uitzondering van constipatie en diarree. Dit was onafhankelijk van geslacht en leeftijd. De grootste verschillen tussen de patiënten en de gezonde groep werden gevonden in de domeinen: slapeelootheid, vermoeidheid en rol functioneren. De kwaliteit van leven was niet gerelateerd aan het stadium van de ziekte, met uitzondering van twee domeinen; fysieke functie en de globale gezondheidsstatus [Singer, 201 (17)2].

Chirurgie

In de review van Husson werden drie studies geïncludeerd die de effecten van verschillende chirurgische ingrepen op HRQoL van patiënten met schildkliercarcinoom onderzochten [Shah, 2006, Sywak, 2003, Almeida, 2009 (18) (19) (20)]. In de studie van Shah werd aangetoond dat patiënten met schildkliercarcinoom die een (hemi)thyreoïdectomie hadden ondergaan slechtere scores hadden op de dimensies sociaal functioneren, mentale gezondheid en rol functioneren als gevolg van fysieke en emotionele problemen in vergelijking met de algemene bevolking [Shah, 2006 (21)]. Twaalf maanden na de operatie was er sprake van een herstel van de HRQoL. Er werden geen verschillen gevonden in HRQoL tussen patiënten die een totale thyreoïdectomie of een hemithyreoïdectomie ondergingen. In de studie van Sywak werd aangetoond dat de HRQoL op de dimensies eten en emotioneel functioneren bij patiënten die een tracheale resectie voor een lokaal invasief schildkliercarcinoom hadden ondergaan, 12 maanden na de ingreep significant beter was in vergelijking met patiënten in behandeling voor orofarynxcarcinoom [Sywak, 2003 (22)]. Een beperking van deze studie is echter het ontbreken van een nulmeting.

In de cross-sectionele studie van Almeida werd aangetoond dat klachten betreft kauwen en de schouder meer voorkwamen bij patiënten die een gemodificeerde radicale halsdissectie ondergingen dan patiënten die werden behandeld door middel van een selectieve paratracheale lymfeklierdissectie of een totale thyreoïdectomie [Almeida, 2009 (20)]. In een studie gericht op de lange termijn gevolgen van schildkliercarcinoom op de HRQoL werd vastgesteld dat bij patiënten die een halsdissectie ondergingen er sprake is van een milde disfunctie van de schouder [Dagan, 2004 (23)].

Radioactief Jodium behandeling

In de review van Husson werden twee RCT's geïnccludeerd die HRQoL onderzochten bij (de voorbereiding op) radioiodine ablatie. De studie van Pacini stelde vast dat er voor de euthyroïde groep op zeven van de acht schalen van de SF-36 sprake was van een verbetering tussen twee meetmomenten: binnen 14 dagen na thyreoïdectomie en één maand na ablatie. In de hypothyroïdie groep verslechterden de scores in deze periode (Pacini et al., 2006 (24)). De studie van Taieb stelde vast dat het lichamelijke welbevinden, functionele welzijn en vermoeidheid bij hypothyroïdie patiënten achteruit was gegaan in de periode tussen één dag na thyreoïdectomie en het verlaten van het ziekenhuis na ablatie. Bij de euthyroïdie patiënten bleef de HRQoL behouden. Na 3 en 9 maanden was er geen verschil meer in de HRQoL tussen de euthyroïde en hypothyroïdie patiënten [Taieb, 2009 (25)]. De studie van Almeida stelde vast dat postoperatieve radioiodine behandeling de belangrijkste voorspeller is van HRQoL bij patiënten met schildkliercarcinoom en van grote invloed is op de dimensies kauwen, spraak, smaak, speeksel en angst. Ook werd gesteld dat een hogere doses (> 150mCi) radioactieve jodium resulteert in een significant slechtere HRQoL in vergelijking met lagere doseringen [Almeida, 2009 (26)].

In een cross-sectionele studie onderzocht Karapanou de impact van 131I bij patiënten met schildkliercarcinoom op de kwaliteit van het leven [Karapanou, 2012 (4)]. In de studie werden 60 patiënten met papillair schildkliercarcinoom geïnccludeerd tussen de 18 tot 73 jaar oud die volgend op een (totale) thyreoïdectomie werden behandeld met 131I. De HRQoL werd bepaald door middel van de SF-36 en werd op twee tijdstippen vastgesteld: tijdens de opname voor de behandeling met 131I en zes maanden daarna. De HRQoL van patiënten met schildkliercarcinoom die werden behandeld met 131I was onafhankelijk van de variabelen leeftijd, geslacht en schildkliercarcinoom-gerelateerde variabelen (TNM-classificatie, dosering 131I en Tg-bepaling). Tussen de twee tijdstippen was er sprake van een significante verbetering van de HRQoL op alle SF-36 subschalen. Naast de vergelijking tussen de twee momenten werd er een vergelijking met de algemene bevolking gedaan. In vergelijking met de meting tijdens de opname voor de behandeling met 131I was er sprake van een significant lagere HRQoL op alle subschalen. In vergelijking met de meting na zes maanden was er sprake van een significant lagere score op enkele subschalen: fysiek functioneren, fysieke rol, sociaal functioneren en emotionele rolbeperkingen. De scores op de overige SF-36 subschalen waren vergelijkbaar met de algemene bevolking. Er werd geen significant verschil gevonden tussen patiënten die een lagere (2220-3700MBq) en hogere (3700- 7400MBq) dosering kregen.

Door de auteurs wordt geconcludeerd dat hypothyreoïdie en de angst voor het verloop van de ziekte en de invloed van de behandeling met 131I daarop ziekte een negatieve invloed hebben op het welbevinden van patiënten met schildkliercarcinoom [Karapanou, 2012 (4)]. Het verbeteren van de HRQoL na de behandeling met 131I kan worden toegeschreven aan de hervatting van euthyroïdie en het vertrouwd raken met de behandeling en follow-up procedures [Karapanou, 2012 (4)].

In de prospectieve studie van Schroeder werd hypothyreoïdie, na onttrekking van schildklierhormoon, geassocieerd met een significante daling van de kwaliteit van leven die wordt opgeheven door rhTSH-gebruik. Patiënten die werden behandeld met schildklierhormoon, voorafgaand aan rhTSH, scoorden niet slechter dan een gezonde populatie op vier van de acht dimensies van de SF-36 (fysiek functioneren, vitaliteit, sociaal en emotioneel functioneren). Op twee schalen (fysieke functie en lichamelijke pijn) scoorden de patiënten beter dan de gezonde populatie, terwijl ze slechter scoorden op algemene en geestelijke gezondheid (Schroeder et al., 2006 (27)).

Yoo et al. zochten naar RCT's, cohortstudies en retrospectieve studies waarin het gebruik van rhTSH werd vergeleken met standaard onttrekking van schildklierhormoon als voorbereiding op radio-iodine ablatie bij patiënten zonder bekende gemetastaseerde ziekte,

waarbij kwaliteit van leven één van de uitkomstmaten was die als inclusiecriteria werd meegenomen [Yoo, 2009 (3)].

Vier artikelen werden relevant beschouwd voor de review, waarbij kwaliteit van leven slechts in één van de therapeutische studies als uitkomstmaat werd meegenomen [Pacini, 2006]. Er werden geen verschillen gevonden tussen rhTSH en onttrekking met betrekking tot het bereiken van ablatie. Er werd daarbij vastgesteld dat de voorbereiding door middel van rhTSH de kwaliteit van leven in stand houdt [Yoo, 2009 (3)].

Behandeling met schildklierhormoon

In de review van Husson werden drie studies geïncludeerd die het effect van een levenslange schildklierhormoonbehandeling op HRQoL onderzochten [Botella-Carretero, 2003, Eustatia-Rutten, 2006 Tagay, 2005 (28) (29) (1)]. Uit de studie van Botella bleek dat patiënten die een levothyroxine behandeling kregen (chronische milde of subklinische hyperthyreoïdie) een verminderde kwaliteit van leven hadden in vergelijking met een gezonde leeftijd-gematchte controlegroep [Botella-Carretero, 2003 (30)].

In de RCT van Eustatia-Rutten werd vastgesteld dat de kwaliteit van leven bij patiënten met DTC en lange termijn subklinische hyperthyreoïdie in het algemeen behouden blijft. Herstel van euthyreoïdie in het algemeen heeft geen invloed op de HRQoL [Eustatia-Rutten, 2006 (29)].

Een cross-sectionele studie van Tagay onderzocht de effecten van chronische onderdrukkende doses van levothyroxine op HRQoL. Vergeleken met de gezonde populatie scoorden de patiënten lager op zeven van de acht SF-36 domeinen (met uitzondering van de schaal lichamelijke pijn). In vergelijking met patiënten waarbij sprake was van een kortdurende hypothyreoïdie scoorden de patiënten die levothyroxine gebruikten beter op de dimensies betreft fysiek functioneren, lichamelijke pijn, vitaliteit en emotioneel functioneren [Tagay, 2005 (1)].

Overwegingen

Er heeft geen systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden om de samenvattingen van de literatuur inclusief GRADE beoordeling een update te geven. Een update van de literatuur en klinische praktijkervaring wordt hieronder beschreven. Op basis van deze literatuur en ervaring zijn de conclusies herformuleerd.

In 2022 werd een systematische review gepubliceerd door Walshaw (2022) die de studies gepubliceerd tussen 2000 en 2019 geïncludeerd heeft die HRQoL questionnaires hebben gebruikt om de kwaliteit van leven bij patiënten met schildkliercarcinoom te onderzoeken. Daarmee beoogden de auteurs om een beeld te schetsen dat beter aansluit bij de moderne benadering van schildkliercarcinoom. In totaal zijn 94 artikelen uit 27 landen geïncludeerd in deze studie, waarvan 16 gefocust zijn op chirurgie, 26 op de internistische en nucleair geneeskundige aspecten en 52 algemeen. Het aantal patiënten geïncludeerd in de verschillende studies varieert sterk van 2 tot 2215. De meeste (83%) van deze studies zijn cross-sectioneel. Van deze studies, zijn er 12 die in een Nederlandse populatie zijn uitgevoerd.

In de geïncludeerde studies werden diverse meetinstrumenten gebruikt om de HRQoL te meten, bijvoorbeeld de SF-36 en de EORTC QLQ-C30. Husson (2011) benadrukt in haar systematische review dat er destijds geen valide instrument beschikbaar was dat zich richt op de specifieke gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven voor patiënten met schildkliercarcinoom. Een instrument was destijds in ontwikkeling (Husson, 2011). Inmiddels is de EORTC-QLQ-THY34 ontwikkeld en gevalideerd in een fase IV studie voor het meten van ziekte specifieke kwaliteit van leven bij patiënten met schildkliercarcinoom (Singer, 2023). In deze validatie studie is ook een Nederlandse populatie geïncludeerd. In de review van

Walshaw is een studie geïnccludeerd die ook gebruik maakte van dit instrument. De resultaten van de studies kunnen als volgt worden samengevat:

Chirurgische behandeling

De volgende onderwerpen komen nadrukkelijk aan de orde met betrekking tot de chirurgische behandeling:

- Effecten van robot of endoscopische operaties vergeleken met de conventionele chirurgische benadering: er zijn geen consistente bevindingen met betrekking tot de effecten van de operatieve techniek en de HRQoL. Overall is geen evident effect gezien op de kwaliteit van leven hoewel een studie een associatie liet zien van een negatieve perceptie door het litteken met de lange termijn HRQoL (Huang, 2004).
- Effecten van observatie (actieve surveillance) vergeleken met chirurgische ingreep: Twee studies hebben de effecten van geen vs. wel opereren van kleine schildklierkankers (microcarcinomen) bestudeerd. Beide studies zijn verricht in Azië (Jeon, 2019; Kong, 2019). Beiden concluderen dat de HRQoL verminderd is in de chirurgie groep. Echter de studies kennen veel beperkingen door de korte follow-up in de chirurgie groep (variërend tussen 6-8 maanden) en een sterke selectie bias in beide cohorten. De angst voor ziekte en voor recidief was gelijk in beide groepen.
- Effecten van totale thyreoïdectomie (TT) vs. hemithyreoïdectomie (HT): Een uitgebreide beschrijving van de literatuur omtrent dit onderwerp is beschikbaar in de [module chirurgische behandeling](#). Hoewel de patiënten die een TT ondergaan meer beperkingen ervaren in vergelijking met patiënten die een HT ondergaan en dit kan leiden tot een lagere HRQoL op korte termijn (<6 maanden na de operatie) is echter geen overtuigend bewijs dat er blijvende verschillen zijn tussen patiënten die een TT of een HT ondergaan. (zie appendix I [module chirurgische behandeling](#))

Andere negatieve gevolgen op de HRQoL zoals nek- en schouderklachten, sensibiliteit stoornissen in het halsgebied en slikklachten worden ook genoemd. Deze komen vaker voor bij patiënten die uitgebreidere halsklierdissecties hebben ondergaan.

Radioactief jodium behandeling

In twee studies van Mallick en Schlumberger (2012) komt naar voren dat HRQoL beter behouden blijft met rhTSH in voorbereiding op ¹³¹I ablatie met name in de periode rond de ablatie en niet op lange termijn. De studies geïnccludeerd in de review van Walshaw (2022) bevestigen de negatieve associatie tussen de HRQoL en het onttrekken van schildklierhormoon suppletie vooraf aan de radioactief jodium behandeling. Het toedienen van schildklierhormoon behandeling daarna is geassocieerd met een verbetering van HRQoL, met name van vermoeidheid. De behandeling met radioactief jodium per se is niet geassocieerd met een verminderde HRQoL.

Behandeling met schildklierhormoon (TSH-suppressie)

De TSH-suppressieve therapie heeft negatieve effecten op de HRQoL vergeleken met de euthyreote mensen zonder schildkliercarcinoom in de voorgeschiedenis. Het herstel van euthyreoidie in patiënten met schildkliercarcinoom heeft echter geen invloed op de HRQoL.

Behandeling van gevorderde ziekte

Er is weinig literatuur over de effecten van de medicamenteuze behandeling (systemische therapie) op de HRQoL bij patiënten met gevorderde ziekte. In de systematische review van Walshaw (2022) wordt slechts een fase 2 studie geïnccludeerd die geen negatief effect van behandeling met axitinib bij patiënten met RAI refractaire ziekte (Locati, 2014). In een andere recente studie van Fallahi (2023) wordt de HRQoL onderzocht middels EORTC QLQ-

C30 vragenlijst bij 22 patiënten met gevorderd RAI refractair gedifferentieerd schildklier carcinoom behandeld met sorafenib in een lage onderhoud dosering (200-400 mg/dag) vergeleken met 23 patiënten die geen behandeling met sorafenib hebben gekregen. De follow-up bestond uit 2 jaar. In dit onderzoek werd een significant langere PFS in de behandelde groep gerapporteerd, met behoud van HRQoL.

Er zijn drie recente studies die de effecten van de behandeling met lenvatinib op HRQoL bij patiënten met RAI refractaire ziekte hebben onderzocht. De studie van Nervo (2021) onderzocht longitudinaal het effect op HRQoL van de behandeling met lenvatinib in 20 patiënten met RAI refractaire schildklier carcinoomen met gebruik van EQ-5D-3L (EQ-5D index en EQ-VAS score) vragenlijst die afgenomen is voor en 3, 6 en 12 maanden na het starten van therapie. Na een initiële verslechtering van HRQoL 3 maanden na het starten van de behandeling met lenvatinib (10-24 mg/dag), werd een herstel gezien van de HRQoL op baseline niveau na 12 maanden, deels gerelateerd aan de optimalisatie van de therapie (verlaging van dosering en/of onderbreking). Een andere Italiaanse studie, Giani (2021) (N=39 patiënten) de behandeling met lenvatinib (24 mg/dag) gedurende 6 maanden liet geen significante verandering in HRQoL gemeten middels EORTC QOL-C30 en pain VAS vergeleken met baseline. De meest recente multicenter gerandomiseerde double-blind fase 2 studie van Taylor (2022) onderzocht de HRQoL (middels EQ-5D-3L en FACT-G instrumenten) in patiënten behandeld met lenvatinib in een dosering van 18 mg/dag vergeleken met 24 mg/dag. De studie vond geen significante verschillen in de HRQoL tussen de twee groepen.

Er is recent veel belangstelling voor toepassing van leefstijl interventies bij patiënten met kanker. Slechts enkele studies samengevat in de systematische review van Ferrante (2022) hebben het effect van leefstijl interventies, voornamelijk het effect van fysieke activiteit op vermoeidheid, onderzocht bij patiënten met een schildklier carcinoom. Deze studies gaan gepaard met veel bias en beperkingen, waardoor op dit moment geen conclusie getrokken kan worden met betrekking tot effectiviteit van fysieke training op de HRQoL en specifiek op vermoeidheid bij patiënten met schildklier carcinoom.

Typerend voor schildklier carcinoom is de relatief hoge overlevingskans, waarbij de behandeling (met schildklierhormoon) langdurig en levenslang kan bestaan. Daarnaast kan het instellen op schildklierhormoon een lange weg zijn. Voor patiënten met schildklier carcinoom is het typerend dat verstoringen en beperkingen kunnen optreden tijdens, na afloop of (lang) na afronding van de initiële behandeling.

Patiënten met een schildklier carcinoom worden het gehele leven geconfronteerd met hun ziekte door de levenslange behandeling met schildklierhormonen/langdurige controle (dit laatste geldt voornamelijk voor de patiënten met een niet-laag risico) en bij behorende klachten. Begrip voor het levenslange ziekteproces en de behandeling is bij relaties soms beperkt. De omgeving ziet vermoeidheid als een klacht waar iedereen wel eens last van heeft. Erkenning en aandacht voor de (langdurige) klachten die kunnen bestaan, is mogelijk beperkt binnen het gezondheidszorgsysteem. In Nederland wordt schildklier carcinoom in 25 ziekenhuizen behandeld, waardoor de kennis en ervaring van de (langdurige) klachten bij individuele zorgverleners soms beperkt kan zijn (visiedocument [SON](#)). Een jaarlijkse controle betreft slechts een momentopname, waardoor het volgen van klachten bemoeilijkt wordt.

Conclusies over de optimale intensiteit en organisatie van nazorg zijn niet te trekken, omdat wetenschappelijk bewijs daarvoor ontbreekt. Hierdoor is er ruimte voor de voorkeur van de patiënt (shared decision making) op welke manier de nazorg ingevuld moet worden.

Aanbeveling

Er dient aandacht gegeven te worden aan de gevolgen van schildkliercarcinoom en de gevolgen van de behandeling op zowel korte als lange termijn. Zorgverleners dienen te beseffen dat de kwaliteit van leven niet direct gerelateerd is aan de ernst van de kankerprognose. Voor een beschrijving van de wijze waarop deze zorg dient te worden verleend, wordt verwezen naar module Gevolgen na de behandeling en aanpak 1e jaar.

Literatuur - 2015

- 1 - Tagay, S., Herpertz, S., Langkafel, M. et al. (2005). Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroidcancer patiënts under short-term hypothyroidism and TSH-suppressive levothyroxine treatment. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 153(6), 755-763. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16322380>
- 2 - Husson, O., Haak, H. R., Oranje, W. A. et al. (2011). Health-related quality of life among thyroid cancer survivors: Asystematic review. *Clinical Endocrinology*, 75(4), 544-554. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615448>
- 3 - Yoo, J., Cosby, R., & Driedger, A. (2009). Preparation with recombinant humanized thyroid-stimulating hormone beforeradioiodine ablation after thyroidectomy: A systematic review. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 16(5), 23-31. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19862359>
- 4 - Karapanou, O., Papadopoulos, A., Vlassopoulou, B. et al. (2012). Health status of greek thyroid cancer patiënts after radioiodine administration compared to a demographically matched general population sample. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 15(2), 98-102. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741146>
- 5 - Singer, S., Lincke, T., Gamper, E., et al. (2012). Quality of life in patiënts with thyroid cancer compared with the generalpopulation. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*, 22(2), 117-124. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22191388>
- 6 - Crevenna, R., Zettinig, G., Keilani, M. et al. (2003). Quality of life in patiënts with non-metastatic differentiated thyroidcancer under thyroxine supplementation therapy. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 11(9), 597-603. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783288>
- 7 - Cunningham DK, Yao KA, Turner RR et al. Sentinel lymph node biopsy for papillary thyroid cancer: 12 years ofexperience at a single institution. *Annals of Surgical Oncology* 17(11), 2970-2975 (2010). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552407>
- 8 - Giroux M. Surgical treatment of thyroid disease n children. *Ann Chir.*1997;51:835-8 # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9734090>
- 9 - Hoftijzer HC, Heemstra KA, Corssmit EP et al. Quality of life in cured patiënts with differentiated thyroid carcinoma. *JClin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):200-3. Epub 2007 Oct 23. PubMed PMID: 17956954. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956954>
- 10 - Huang, S. M., Lee, C. H., Chien, L. Y. et al. (2004). Postoperative quality of life among patiënts with thyroid cancer.*Journal of Advanced Nursing*, 47(5), 492-499. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312112>
- 11 - Lee J, Yun MJ, Nam KH et al. Quality of life and effectiveness comparisons of

- thyroxine withdrawal, triiodothyroninewithdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20(2):173-9. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20151824>
- 12 - Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl JMed*. 2012;366(18):1674-85. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551128>
- 13 - Pelttari, H., Sintonen, H., Schalin-Jantti, C. et al. (2009). Health-related quality of life in long-term follow-up of patients with cured TNM stage I or II differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*, 70(3), 493-497. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18681857>
- 14 - Roberts, K. J., Lepore, S. J., & Urken, M. L. (2008). Quality of life after thyroid cancer: An assessment of patient needs and preferences for information and support. *Journal of Cancer Education : The Official Journal of the American Association for Cancer Education*, 23(3), 186-191. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709591>
- 15 - Schultz, P. N., Stava, C., & Vassilopoulou-Sellin, R. (2003). Health profiles and quality of life of 518 survivors of thyroid cancer. *Head & Neck*, 25(5), 349-356. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692870>
- 16 - Tamsel S, Demirpolat G, Erdogan M, Nart D, Karadeniz M, Uluer H, et al. Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules. *Clin Radiol*. 2007;62(3):245-51. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17293218>
- 17 - Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP et al. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2011; 33;1052-1059. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824810>
- 18 - Shah, M. D., Witterick, I. J., Eski, S. J. et al. (2006). Quality of life in patients undergoing thyroid surgery. *The Journal of Otolaryngology*, 35(4), 209-215. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17176794>
- 19 - Sywak M, Pasieka JL, Mcfadden S et al. Functional results and quality of life after tracheal resection for locally invasive thyroid cancer. *Am.J.Surg*. 185(5), 462-467 (2003). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727568>
- 20 - Almeida, J. P., Vartanian, J. G., & Kowalski, L. P. (2009). Clinical predictors of quality of life in patients with initial differentiated thyroid cancers. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 135(4), 342-346. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380354>
- 21 - Shah MD, Harris LD, Nassif RG et al. Efficacy and safety of central compartment neck dissection for recurrent thyroid carcinoma. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 138(1), 33-37 (2012). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22249626>
- 22 - Suh I, et al. Distinct loci on chromosome 1q21 and 6q22 predispose to familial nonmedullary thyroid cancer: a SNP array-based linkage analysis of 38 families. *Surgery*. 2009 Dec;146(6):1073-80. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19958934>
- 23 - Dagan, T., Bedrin, L., Horowitz, Z. et al. (2004). Quality of life of well-differentiated thyroid carcinoma patients. *The Journal of Laryngology and Otology*, 118(7), 537-542. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15318961>
- 24 - Pacini, F., Ladenson, P. W., Schlumberger, M. et al. (2006). Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: Results of an international, randomized, controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(3),

926-932. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16384850>

25 - Taieb D, Sebag F, Cherenko M et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(1):115-23. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18803678>

26 - Alexander EK, Heering JP, Benson CB et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11):4924-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414851>

27 - Schroeder, P. R., Haugen, B. R., Pacini, F. et al. (2006). A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(3), 878-884. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394083>

28 - Bongiovanni M¹, Spitale A, Faquin WC et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333-9. doi: 10.1159/000339959. Epub 2012 Jul 25. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2284642229> - Eustatia-Rutten, C. F., Corssmit, E. P., Pereira, A. M. et al. (2006). Quality of life in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology*, 64(3), 284-291. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487438>

30 - Botella-Carretero, J. I., Galan, J. M., Caballero, C. et al. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer*, 2003, Dec; 10(4), 601-610. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713270>

Literature – update 2023

Fallahi, B., Moharrami, K., Beiki, D., Fard-Esfahani, A., Alimoghaddam, K., & Eftekhari, M. (2023). Clinical benefit and quality of life during low-dose sorafenib maintenance therapy in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer patients: A historical cohort study. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*, 31(1), 42-48.

Ferrante M, Distefano G, Distefano C, Copat C, Grasso A, Oliveri Conti G, Cristaldi A, Fiore M. Benefits of Physical Activity during and after Thyroid Cancer Treatment on Fatigue and Quality of Life: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 27;14(15):3657. doi: 10.3390/cancers14153657. PMID: 35954324; PMCID: PMC9367318.

Giani C, Valerio L, Bongiovanni A, Durante C, Grani G, Ibrahim T, Mariotti S, Massa M, Pani F, Pellegriti G, Porcelli T, Salvatore D, Tavarelli M, Torlontano M, Locati L, Molinaro E, Elisei R. Safety and Quality-of-Life Data from an Italian Expanded Access Program of Lenvatinib for Treatment of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021 Feb;31(2):224-232. doi: 10.1089/thy.2020.0276. Epub 2020 Oct 22. PMID: 32907501.

Huang SM, Lee CH, Chien LY, Liu HE, Tai CJ. Postoperative quality of life among patients with thyroid cancer. *J Adv Nurs*. 2004 Sep;47(5):492-9. doi: 10.1111/j.1365-2648.2004.03128.x. PMID: 15312112.

Jeon MJ, Lee YM, Sung TY, Han M, Shin YW, Kim WG, Kim TY, Chung KW, Shong YK, Kim WB. Quality of Life in Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma Managed by Active Surveillance or Lobectomy: A Cross-Sectional Study. *Thyroid*. 2019 Jul;29(7):956-962. doi: 10.1089/thy.2018.0711. Epub 2019 May 30. PMID: 31038017.

Kong SH, Ryu J, Kim MJ, Cho SW, Song YS, Yi KH, Park DJ, Hwangbo Y, Lee YJ, Lee KE, Kim SJ, Jeong WJ, Chung EJ, Hah JH, Choi JY, Ryu CH, Jung YS, Moon JH, Lee EK, Park YJ. Longitudinal Assessment of Quality of Life According to Treatment Options in Low-Risk

- Papillary Thyroid Microcarcinoma Patients: Active Surveillance or Immediate Surgery (Interim Analysis of MAeSTro). *Thyroid*. 2019 Aug;29(8):1089-1096. doi: 10.1089/thy.2018.0624. Epub 2019 Jul 12. PMID: 31161898.
- Locati LD, Licitra L, Agate L, Ou SH, Boucher A, Jarzab B, Qin S, Kane MA, Wirth LJ, Chen C, Kim S, Ingrosso A, Pithavala YK, Bycott P, Cohen EE. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments. *Cancer*. 2014 Sep 1;120(17):2694-703. doi: 10.1002/cncr.28766. Epub 2014 May 20. PMID: 24844950.
- Nervo A, Ragni A, Piovesan A, Marica V, Migliore E, Gallo M, Arvat E. Quality of Life during Treatment with Lenvatinib for Thyroid Cancer: The Patients' Perspective beyond the Medical Evaluation. *Eur Thyroid J*. 2021 Mar;10(1):65-71. doi: 10.1159/000508186. Epub 2020 Jul 13. PMID: 33777821; PMCID: PMC7983562.
- Singer S, Al-Ibraheem A, Pinto M, Iakovou I, Østhus AA, Hammerlid E, Locati LDD, Gamper E, Ignacio J, Jordan SJ, Kiyota N, Buettner M, Engesser D, Canotilho R, Ioannidis G, Husson O, Gama RR, Fanetti G, Moss L, Inhestern J, Andry G, Fuehrer D, Kulis D, Rimmele H, Sykiotis G. International phase IV field study for the reliability and validity of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Thyroid Cancer Module EORTC QLQ-THY34. *Thyroid*. 2023 Jul 14. doi: 10.1089/thy.2023.0221. Epub ahead of print. PMID: 37450344.
- Walshaw EG, Smith M, Kim D, Wadsley J, Kanatas A, Rogers SN. Systematic review of health-related quality of life following thyroid cancer. *Tumori*. 2022 Aug;108(4):291-314. doi: 10.1177/03008916211025098. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34387109; PMCID: PMC9310144.

10.3 Gevolgen na de behandeling en aanpak 1^e jaar

Uitgangsvraag:

Welke (na)zorg dient in het eerste jaar na de behandeling te worden verleend?

Overwegingen

Indien binnen instellingen andere vroeg-signaleringslijsten dan de Lastmeter gebruikt worden, kan goed lopende screening hiermee voortgezet worden.

Deze module is een selectie van de module Gevolgen en aanpak eerste jaar van de richtlijn Herstel na kanker. Deze selectie is specifiek gemaakt voor het schildkliercarcinoom. Voor een volledig overzicht van de literatuurbespreking, conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen is de richtlijn Herstel na kanker (IKNL, 2011) te raadplegen.

Inleiding

Ziekte en behandeling hebben grote gevolgen

De Gezondheidsraad [2007] concludeert dat veel patiënten na een, in opzet, curatieve behandeling voor kanker met klachten kampen. Deze klachten kunnen beperkt dan wel uitgebreid zijn, zowel van lichamelijke als psychische aard zijn, en vroeg dan wel later optreden. Het gaat hierbij veelal om lichamelijke gevolgen die duidelijk verbonden zijn aan de specifieke aard van de kanker en van de behandeling, psychosociale problemen en algemene klachten. Algemene problemen kunnen betrekking hebben op het gebied van relaties met partner en gezin, sociale contacten, problemen met maatschappelijke participatie, arbeidsparticipatie en financiële problemen. Schildkliercarcinoompatiënten hebben de ervaring dat zorgverleners er te veel vanuit gaan dat hun kwaliteit van leven op

lange termijn vergelijkbaar is met de gezonde populatie. In de module Vroege en/of late gevolgen van deze richtlijn is de volgende aanbeveling opgenomen:

Er dient aandacht gegeven te worden aan de gevolgen van schildklierkarcinoom en de gevolgen van de behandeling op zowel korte als lange termijn. Zorgverleners dienen te beseffen dat de kwaliteit van leven niet direct gerelateerd is aan de ernst van de kankerprognose.

Signalering

Nazorg begint met het systematisch signaleren en registreren van klachten. Een basisset van klachtensignalering dient bij elke patiënt standaard toegepast te worden [Roerink, 2013 (1)]. In de richtlijn Detecteren van behoefte aan psychosociale zorg [IKNL, 2010] wordt een signaleringsinstrument (de Lastmeter) aanbevolen.

Bij schildklierkarcinoom kan tevens worden gedacht aan symptoomregistratie. Hierbij dient te worden gelet op symptomen van: opnieuw optredende of blijvende heesheid, slikklachten en/of gewichtsverlies (of gewichtstoename), vermoeidheid, traagheid of gejaagdheid. Signalerings- en diagnostische instrumenten kunnen worden ingezet voor specifieke klachten, zoals de Lastmeter, een score om de voedingstoestand te meten (Must score) en het gebruik van een nazorgplan. Tevens wordt verwezen naar de richtlijn Oncologische revalidatie [IKNL, 2011].

Zelfmanagement

Veel nazorg is zelfzorg door de patiënt. Zorgprofessionals hebben de belangrijke taak de patiënt te ondersteunen in deze zelfzorg, het zogenaamde zelfmanagement. Informatie over diagnose en behandeling blijkt meestal goed voorhanden, maar informatie betreffende psychosociale gevolgen, gevolgen op langere termijn, leefstijl en financiële consequenties is vaak gebrekkig. Zorgverleners kunnen de besluitvorming van patiënten ondersteunen door het gebruik van nazorgplannen (zie nazorgplan schildklierkarcinoom) en verwijzingen naar betrouwbare bronnen voor informatie (bijvoorbeeld patiëntfolders [Hoffman, 2006]). Bij de patiëntenvereniging (SON) kan men terecht voor informatie, lotgenotencontact en belangenbehartiging.

Omdat vermoeidheid een veel voorkomende klacht is, is het belangrijk dat de patiënt weet waar hij of zij gerichte informatie over dit onderwerp kan vinden. Typerend bij schildklierkarcinoom is het feit dat de vermoeidheid multifactorieel bepaald wordt en mogelijk deels gerelateerd is aan de kanker diagnose en behandeling en deels gerelateerd aan de chronische levenslange noodzaak tot hormonale substitutietherapie. Op de website kanker.nl kan men veel informatie vinden over vermoeidheid, zie ook folder Vermoeidheid na kanker (KWF). Leefstijladviezen en -interventies kunnen de kwaliteit van leven van patiënten bevorderen en kunnen mogelijk het risico op late gevolgen van kanker en op andere ziekten verlagen [Demark-Wahnefried, 2006 (2)].

Behandeling en begeleiding

Naast de standaardbegeleiding, zoals voorlichting, steun en advies bij zelfzorg, zijn verschillende behandelingen voor specifieke lichamelijke, psychische en sociale gevolgen van kanker effectief gebleken.

Vermoeidheid wordt door patiënten met schildklierkarcinoom veelvuldig ervaren. Naast de standaardbegeleiding is het belangrijk om hier aandacht aan te schenken en zo nodig door te verwijzen voor behandeling. Op Kanker.nl is een lijst te vinden van behandelingsmogelijkheden en revalidatieprogramma's.

Naast behandeling van specifieke klachten zijn psychologische behandeling, oncologische revalidatie en bijvoorbeeld behandeling door gespecialiseerde fysiotherapeuten voor

operaties in het hoofd-halsgebied, in te zetten bij klachten en ter verbetering van de kwaliteit van leven.

In de [richtlijn](#) Oncologische revalidatie (IKNL, 2011) zijn beslisbomen opgenomen voor de verwijzing en revalidatie bij specifieke klachten.

Een lijst van inloophuizen is te vinden onder [ipso.nl](#).

Voor re-integratie zie Blauwdruk Kanker en Werk ([NVAB](#), 2009). Ook [NFK](#), arbeidsparticipatie en <http://www.kankerenwerk.nl> geven veel informatie.

De [website](#) Kanker & Leven, biedt een overzicht van het aanbod van hulpverleners in de fase van nazorg na de behandeling.

Patiënten worden op de hoogte gebracht van aanbieders van Psychosociale zorg in de buurt, door vrijwillige (in loophuizen) en geschoolde aanbieders. De blauwdruk Kanker en Werk ([NVAB](#), 2009) geeft aanbevelingen voor arbeidsintegratie.

Individueel nazorgplan

Het advies van de Gezondheidsraad is om na afloop van de kankerbehandeling voor elke patiënt een nazorgplan te maken, dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen. Het nazorgplan bevat op zijn minst informatie over lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling, over de wenselijkheid en inrichting van de nazorg, het moment van heroverweging en over blijvende aandachtspunten. Het individuele nazorgplan kan tumor specifiek gemaakt worden voor schildkliercarcinoom.

Een herziening van het nazorgplan is nodig indien nieuwe gegevens bekend zijn over de (late) gevolgen van kanker en als zich nieuwe zorgvragen voordoen. Bijvoorbeeld het moment van heroverweging van de nazorg, een jaar na afronding van de primaire behandeling. Als vervolgens de nazorg wordt afgesloten, wordt aanvullende informatie in het nazorgplan opgenomen: mogelijk specifieke late gevolgen van de behandeling, signalen die aanleiding moeten zijn om een arts te raadplegen en de afspraken over de coördinatie en taakverdeling tussen hulpverleners. Daarbij is ook aandacht voor de sociaaleconomische aspecten en de zorg die daarbij nodig is.

Psychosociale zorg

De patiënt mag van de behandelaar verwachten, dat deze signalerend informeert naar het psychosociaal welbevinden van de patiënt.

De patiënt wordt duidelijk gemaakt dat, indien de patiënt dat wenst, hij/ zij gebruik kan maken van een deskundige hulpverlener op psychosociaal gebied en zelf daartoe het initiatief kan nemen.

Indien er zich naar de mening van de behandelaar psychosociale problemen of sterke vermoedens daarvan voordoen en psychosociale interventie noodzakelijk lijkt, wordt dat aan de patiënt voorgelegd.

De patiënt wordt geïnformeerd dat verwijzing alleen met instemming van de patiënt zelf gebeurt.

Aanbeveling

Vroege gevolgen vragen aanpak

De vroege gevolgen van kanker (zowel fysiek als psychosociaal) vergen een systematische aanpak. Deze bestaat uit;

- regelmatig signaleren van de vroege gevolgen van kanker met behulp van (gevalideerde) signaleringsinstrumenten, startend vanaf diagnose,
- informeren van de patiënt over de mogelijke klachten en behandelingen via zelfmanagement en professionele zorg,

- behandelen van de vroege gevolgen en verwijzen op indicatie.

Nazorginterventies

- Met name in de eerste twee jaren moet er aandacht zijn voor psychosociale begeleiding. Werkhervatting dient bespreekbaar te worden gemaakt en te worden gestimuleerd.
- De behandelaar dient op de hoogte te zijn van verwijsmogelijkheden voor psychoncologische zorg, sociale steungroepen/lotgenotencontact en revalidatieprogramma's.
- Patiënten die hiervan gebruik willen maken dienen hierover te worden geïnformeerd.
- De duur van de nazorg dient in overleg tussen behandelaar en patiënt te worden bepaald.
- Er dient te worden afgesproken wie de contactpersoon blijft en dit dient ook aan de huisarts te worden doorgegeven.

Heroverweging na één jaar en informatie over late gevolgen

- Patiënten met schildkliercarcinoom blijven na de primaire behandeling onder controle van de specialist. Verken één jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de resterende gevolgen van (de behandeling van) kanker en de behoefte aan nazorg hierbij. Zo nodig kan dit leiden tot een deelscenario voor nazorg of tot verwijzing.
- Blijf na de primaire behandeling de patiënt goede voorlichting en instructie geven over de mogelijke late gevolgen en hoe daarmee om te gaan. Informeer de patiënt bij welke zorgverlener hij bij het optreden van klachten terecht kan en neem dit eventueel op in het nazorgplan.
- Zorg voor overdracht naar de huisarts van de primaire behandeling, om de patiënt thuis te volgen en te begeleiden in de eerste lijn.

Individueel nazorgplan

- Geadviseerd wordt om voor elke patiënt een individueel nazorgplan te maken dat is afgestemd op zijn restklachten en behoeften.
- Het nazorgplan kan worden ingezet, tenminste op de volgende momenten: na een klinische opname in het ziekenhuis, bij de afronding van de primaire kankerbehandeling, bij de controles die worden uitgevoerd, bij de heroverweging van de nazorg na afronding van de primaire behandeling, en indien wijzigingen optreden in de medisch en/of psychosociale situatie van de patiënt of andere momenten van heroverweging van de nazorg.

Bijlage 1 Beknopt verslag invitational conference

Module	Reden	Input deelnemers
Pathologie - cytologie	Nieuwe inzichten beschikbaar en consensus en adviezen nodig t.a.v. toepassing van moleculaire diagnostiek bij de cytologische diagnostiek van schildkliernoduli (welke diagnostiek, voor welke noduli etc.).	Geen aanvullingen m.b.t. de pathologie. Er wordt door de NVvP aangegeven dat hier waarschijnlijk weinig evidence over is gepubliceerd. Dit is een kennislacune. Er wordt besproken dat de aanbevelingen niet alleen worden gebaseerd op wetenschappelijke literatuur, maar dat de expert opinie in de overwegingen even zwaar weegt.
Pathologie - histologie	Nieuwe inzichten beschikbaar en consensus en adviezen nodig over toepassing van moleculaire diagnostiek in de histologie t.b.v. besluitvorming m.b.t. therapiekeuze (uitgebreidheid van de primaire chirurgische behandeling, keuze voor systeemtherapie, etc.).	Idem 'Pathologie – cytologie'.
pTNM classificatie	Nieuwe (8-e editie) pTNM classificatie beschikbaar. Deze dient de huidige pTNM classificatie te vervangen. Dit heeft belangrijke consequenties voor de definitie van de risicogroepen en de verdere besluitvorming m.b.t. de primaire behandeling en follow-up. Nieuwe nomenclatuur schildkliertumoren (waaronder de revisie van de nomenclatuur voor de omkapselde folliculaire variant van papillair schildkliercarcinomen die sinds 2016 als niet-invasieve folliculaire schildklier neoplasie met papillaire-achtige kern kenmerken (NIFTP) wordt genoemd en niet meer als maligne tumor wordt beschouwd). De diagnostische criteria voor NIFTP dienen toegevoegd worden in de nieuwe richtlijn.	De NVvP merkt op dat er verwezen kan worden naar de WHO-richtlijn. Een lid van DTCG geeft aan om te overwegen in deze module een stuk over 'risicoclassificatie' te schrijven.
Diagnostiek		Schriftelijk commentaar NVvH: - Waarde van de TIRADS in de diagnostiek. - Waarde van de moleculaire

		<p>diagnostiek.</p> <p>- Waarde van het histologisch biopt.</p>
Diagnostiek - radiologisch	<p>Het onderdeel over de radiologische diagnostiek dient volledig aangepast worden. De recent geïntroduceerde TIRAD-classificatie dient genoemd te worden, kritisch besproken te worden en er dient een consensus en een advies geformuleerd worden over de toepassing van deze classificatie bij de diagnostiek van schildkliernoduli en bij de selectie van de noduli dat een cytologische diagnostiek behoeft. TIRAD wordt tegenwoordig in verschillende vormen en mate gebruikt in Nederland en voor verschillende toepassingen. Er is momenteel geen Nederlandse consensus m.b.t. toepassing hiervan.</p>	<p>Verschillende deelnemers geven aan dat er veel nieuwe literatuur beschikbaar is. Hoe kan deze literatuur worden toegepast in de praktijk (knelpunt)?</p> <p>DTCG: Diagnostiek bij incidentaloom; - hoe hiermee omgaan? - wat is de rol van de PET-CT?</p> <p>Echografie van de hals; - wat moet er beschreven worden in de verslaglegging?</p> <p>NVNG: - Rol echografie bij pre-diagnostiek is nu relatief zwak; dit kan sterker. - Rol echografie voor jodiumbehandeling.</p>
Diagnostiek – palpabele schildkliernodus; anamnese en lichamelijk onderzoek	<p>De preoperatieve beoordeling van de cervicale lymfklieren voor een betere risico-inschatting heeft meer aandacht te krijgen, met oog op de mogelijkheid tot een meer conservatief beleid bij laagrisico tumoren.</p>	
Behandeling - chirurgisch	<p>Er dient consensus bereikt te worden m.b.t. de indicaties voor een meer conservatief beleid. Deze dienen goed gedefinieerd te worden op basis van de huidige inzichten. Er dient consensus bereikt te worden m.b.t. toepassing van gedeelde besluitvorming t.a.v. chirurgie (ja/nee en hoe uitgebreid bij patiënten met een zeer laag en laag risico tumor).</p>	<p>De deelnemers zijn het eens met dit punt. Daarnaast worden andere punten benoemd.</p> <p>DTCG: - Hoe ga je micro PTC behandelen? Operatie, minimaal invasieve percutane technieken of afzien van behandeling.</p> <p>Lymfeklier levels: - definiëren indicatie (of niet voor) resectie Hoewel lymfeklier levels minder prioriteit hebben dan micro PTC.</p> <p>Schriftelijk commentaar NVVH: - Wat te doen bij multifocaliteit bij <1cm in een hemithyreoidectomie in</p>

		<p>relatie tot totale thyreoïdectomie en ablatief jodium?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Discussie Hemi vs. Totale bij tumoren <4 cm. - Beleid bij NIFPT. - Beleid bij het minimaal invasieve folliculair carcinoom.
Behandeling - 131I na thyreoïdectomie	<p>I131 behandeling na chirurgie behoeft revisie m.b.t.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consensus bereiken en beschrijving van de beoogde doelen van deze behandeling (ablatie, adjuvante therapie, behandeling van macroscopische restziekte). - Consensus m.b.t. de I131 activiteit (dosis) dat toegepast moet worden afhankelijk van het beoogde doel. 	<p>De deelnemers geven aan dat het belangrijk is om consensus te bereiken over hoe deze doelen worden gedefinieerd. Dit zal bijdragen aan het homogeniseren van de praktijk.</p> <p>Een belangrijk aspect hierbij is om meer richtlijn te geven aan de context; pre-behandeling, behandeling, post-behandeling.</p> <p>Belangrijk om éénduidige adviezen te geven.</p> <p>NVD geeft aan de module m.b.t. een jodium beperkt voorbereidingsdieet te herzien.</p> <p>knelpunten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Is dit nodig? - Indien ja, hoe streng? <p>IKNL geeft aan dat het hanteren van dezelfde terminologie belangrijk is voor bv. dosering/activiteit jodium.</p> <p>Een lid van DTCG geeft aan dat ook de indicatie voor gebruik van rhTSH opnieuw moet worden beschreven afhankelijk van het beoogde doel.</p>
Behandeling – specifieke patiëntgroep; fertiliteit	<p>Fertiliteit en I131 behandeling – dient uitgebreider besproken worden in de licht van de nieuwe inzichten, inclusief de recente Nederlandse studies.</p>	<p>Reviseren indien er ruimte is.</p>
Behandeling	<p>Behandeling van schildklier carcinoom bij kinderen moet gekoppeld worden aan de nieuwe landelijke consensus voor pediatrische schildklier carcinoom. Er dient een link toegevoegd te worden.</p>	<p>Link toevoegen naar de afgelopen jaar gepubliceerde leidraad in deze richtlijn. Er zijn professionals die willen meedenken bij dit punt. Eventueel contact opnemen met de werkgroep van de leidraad.</p>

Behandeling – aanvullende behandeling modaliteiten	Aanvullende behandeling modaliteiten moet aangevuld worden met de aanpassing van streefwaarden voor TSH-suppressieve therapie afhankelijk van de risicofactoren (zoals leeftijd, aanwezigheid van atrium fibrilleren of andere ritmestoornissen en osteopenie/osteoporose). Er dient ook consensus bereikt te worden en advies geformuleerd worden over screening voor deze mogelijke complicaties bij de patiënten die een indicatie hebben voor langdurig gebruik van TSH-suppressieve therapie.	De deelnemers geven aan dat dit aspect niet duidelijk is in de huidige richtlijn en aangepast moet worden.
Follow-up - risicostratificatie	Definitie van de risicogroepen dient aangepast te worden n.a.v. de nieuwe inzichten. Dit heeft vervolgens consequenties voor de primaire behandeling en follow-up	De deelnemers zijn het eens met dit punt. Daarnaast wordt door de deelnemers aangegeven dat er veel vragen zijn in de praktijk over het stroomschema. Er wordt besproken dat het belangrijk is om een nieuw (duidelijk) schema te maken. Belangrijk dat de zorg goed wordt gestroomlijnd. Dit helpt variatie te voorkomen; homogeniseren zorg.
Follow-up – thyreoglobuline bepaling	Aanbeveling m.b.t. preoperatieve bepaling van thyreoglobuline waarde dient herbeoordeeld te worden in de licht van de huidige kennis.	De deelnemers geven aan dat deze module misschien uit de richtlijn gelaten kan worden. In de praktijk wordt dit niet/nauwelijks uitgevoerd. Er wordt door een lid van DTCC opgemerkt dat er eventueel kan worden toegevoegd om deze bepaling alleen uit te voeren wanneer de behandelend arts zich hier zekerder bij voelt. Er wordt besproken dat het doel van de richtlijn is om de praktijk te verbeteren. Indien een aspect niet implementeerbaar is, kan het beter niet worden opgenomen.
Follow-up – laag risico	Follow-up van de niet laagrisicogroepen dient volledig herzien te worden. Er dient consensus bereikt te worden m.b.t. indicatie voor LT4-ontrekking voor	

	de diagnostiek en voor de herhaalde behandeling met I131	
Follow-up	<p>Er dient consensus bereikt te worden over de follow-up van NIFTPs.</p> <p>Conservatief beleid bij patiënten met microcarcinoom (<1cm). Nieuwe inzichten worden gerapporteerd in studies uit Azië en Amerika(/Europa).</p>	<p>Wat is de follow-up bij patiënt met een hemitectomie?</p> <p>Follow-up met NIFPT?</p> <p>Wat bij te doen bij toevalsbevindingen?</p> <p>Wat is de rol en consequenties van hoog sensitief thyreoglobuline?</p> <p>Wat is de rol van stimuleren ook m.b.t. beeldvorming?</p>
Behandeling recidief en afstandsmetastasen – overige behandeling modaliteiten	<p>Overige behandeling modaliteiten: het onderdeel doelgerichte therapie dient uitgebreid te worden beschreven in de licht van de nieuwe fase 3 trials (Decision trial (Sorafenib vs placebo) en Select trial (Lenvatinib vs placebo)). Consensus over indicaties en keuze van medicatie is nodig.</p>	<p>De NVRO mist de rol van radiotherapie bij metastasen.</p> <p>Schriftelijk commentaar VIG: - een <i>NTRK</i>-genfusie kan de onderliggende driver mutatie, zij het in zeer zeldzame gevallen, zijn bij schildkliercarcinomen. Er zijn momenteel twee EMA-geregistreerde TRK-remmers beschikbaar voor patiënten met een aangetoonde TRK-fusie positieve tumor (ongeacht localisatie) middels larotrectinib en entrectinib.</p>
Organisatie van zorg	<p>Update 'organisatie van zorg' a.d.h.v. nieuwe inzichten</p>	<p>De deelnemers geven aan dat het belangrijk is om de patiëntenorganisatie te betrekken bij deze module.</p> <p>Een lid van DTCG bepreekt het gebruik van voorbeelden uit het visie document 'Expertzorg voor schildklierkanker'.</p> <p>IKNL vraagt zich af of expertisecentra benoemd mogen worden in de richtlijn. Er wordt aangegeven dat dit buiten de richtlijn valt. Wel kan vanuit de NIV een verzoek worden gedaan om dit op te nemen in de SONCOS-normen. Alle deelnemers geven aan dit belangrijk te vinden.</p> <p>Een lid van DTCG benoemt het aspecten om organisatie van zorg binnen een ziekenhuis te bespreken.</p>

		<p>Ook kijken naar het buitenland. Dit punt wordt ook benoemt door NAPA.</p> <p>Schriftelijke commentaar SON: toevoegen visiedocument 'Expertzorg voor schildklierkanker'</p>
Overige		<p>Schriftelijk commentaar SON: Voor de richtlijn schildkliercarcinoom bij kinderen hebben we naast de richtlijn een zorg-informatie pad gelegd: op welk moment informeer je de patiënt en/of familie/mantelzorger van welke keuzes er zijn in het traject. De informatievoorziening dient in alle zorgcentra (breed) dezelfde te zijn. Verwijzen naar de patiëntenorganisatie en het Platform Zeldzame Kankers standaard in het traject opnemen.</p> <p>Schriftelijk commentaar VIG:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Opname in de richtlijn van diagnostiek en behandeling van het medullaire schildkliercarcinoom (MTC). Nu alleen non-MTC (gedifferentieerd schildkliercarcinoom) in de richtlijn opgenomen. - Moleculaire diagnostiek van alteraties waar een geregistreerde behandeling voor handen is. Voor non-MTC en MTC. Graag attenderen wij u er op dit in overweging te nemen in de richtlijn - Plek van nieuwe geregistreerde doelgerichte therapie in de richtlijn voor non-MTC en MTC

Bijlage 2 terminologielijst

Actieve surveillance	
ATA	American Thyroid Association
ATC	Anaplastic thyroid cancer
DTC	differentiated thyroid cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
EA	ethanol ablatie
ETA	European Thyroid Association
FDG PET	Een licht radioactieve suikerstof Positron Emissie Tomografie scan
FNAC	Thyroid fine-needle aspiration cytology
FTC	Follicular thyroid carcinoma
HIFU	high intensity focussed ultrasound ablatie
HT	hemithyreoïdectomie
Incidentaloom	Een per toeval in de schildklier gevonden laesie bij beeldvorming, die niet gerelateerd is aan klachten
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
Jodium refractair schildklierca	Er is momenteel geen uniform geaccepteerde definitie voor jodium refractair schildklier carcinoom. In de meeste studies wordt de volgende definitie gebruikt: Jodiumrefractair zijn de patiënten waarbij er sprake was van aanwezigheid van ten minste een niet-jodiumopnemende meetbare laesie op een ¹³¹ -jodiumscan of bij wie er sprake was van aanwezigheid van ten minste een meetbare afwijking die binnen 12 maanden na de laatste ¹³¹ -jodiumbehandeling progressief was ondanks ¹³¹ -jodiumaankleuring ten tijde van behandeling of bij wie er sprake was van een cumulatieve ¹³¹ -jodiumdosering hoger dan 600 mCi.
LA	laser ablatie
Level 1 ziekenhuis	Dit staat beschreven in de SONCOS
Klinisch manifeste nodus	Een nodus die niet per toeval bij beeldvorming is gevonden (niet-incidentaaloom). Hier is dus gericht naar gekeken. Vaak betreft dit symptomatische noduli. Echter een asymptomatische nodus gevonden bij lichamenlijk onderzoek of opgemerkt door de patiënt, wordt ook tot deze categorie gerekend. Een klinisch manifeste nodus kan zowel palpabel als niet-palpabel zijn voor de onderzoeker.
MDO	multidisciplinair overleg
MIFC	Minimaal invasief folliculair carcinoom
MIT	minimaal invasieve technieken
mPTC	micro Papillary thyroid carcinoma
MTC	Medullary thyroid cancer
MWA	microwave ablatie
NIFTP	noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features
NKR	Nederlandse Kanker Registratie
noduli	
PTC	Papillary thyroid carcinoma
RAI	radioactief jodium
RFA	radiofrequente ablatie
rhTSH	recombinant human thyroid-stimulating hormon

SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SON	Schildklier Organisaties Nederland
Tg	thyreoglobuline
TI-RADS	Thyroid Imaging Reporting & Data System
TNM	classificatie van maligne tumoren
TSH	thyroid-stimulating hormoon
TSH [screen]	Bij een afwijkend TSH direct een vrij T4 [FT4] wordt bepaald en weergegeven in de uitslag
TT	totale thyreoïdectomie
¹³¹ I	radioactief jodium

Bijlage 3 Kennislacunes

Module diagnostiek

De kosten van anamnese en lichamelijk onderzoek zijn gering vergeleken met de kosten van de aanvullende diagnostische onderzoeken.

- Wat zijn de kosten en baten van aanvullend diagnostische onderzoek in vergelijking met alleen anamnese en lichamelijk onderzoek?

In Nederland is een terughoudend beleid t.a.v. diagnostiek bij incidentalomen. Dit staat in sterk contrast met vele andere landen waarbij er laagdrempelig FNAC verricht wordt van een incidentaloom. Nederlandse studies met betrekking tot TI-RADS ontbreken vooralsnog. Zowel een prospectieve als retrospectieve Nederlandse studie zou significante meerwaarde hebben om het risico op maligniteit bij de verschillende TI-RADS classificaties in kaart te brengen voor de Nederlandse populatie. Daarnaast ontbreekt lange termijn follow-up van de TI-RADS.

- Wat is de meerwaarde van TI-RADS in vergelijking met cytologie, histologie of pathologie bij patiënten verdenking op een schildklier carcinoom?

Module risicostratificatie

- Wat is de lange termijn ziekte specifieke risico op sterfte en recidief voor patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom, met name de klassiek papillaire en folliculaire variant? Aangezien dit een langzaam groeiende aandoening is, geeft de follow-up data van 3-5 jaar niet per se voldoende inzichten in ziekte specifieke sterfte en recidief kans hoeven te geven.
- Kan dat risico verfijnd worden rekening houdend met het histologische type (papillair vs. folliculair)?
- Wat is de waarde van de thyreoglobuline bepaling voor het vaststellen van de remissie en voor de inschatting van risico op en detectie van een recidief bij patiënten die een hemithyreoidectomie hebben ondergaan?
- Er is gebrek aan uitkomsten van bijv. een LCA-analyse om na te gaan welke optie het meest duurzaam is.

Module pathologie

- Wat is de waarde van moleculaire diagnostiek in het nemen van de beslissing tot de-escalatie in tumoren onder de 4 cm?
- Wat is de waarde van moleculaire diagnostiek versus PET-CT in Bethesda-III noduli in de diagnostiek?

Module behandeling

- chirurgische interventies

- Wat is de plaats van lokaal ablerende technieken (zoals RFA) in de behandeling van een papillair microcarcinoom?

Er is nog onvoldoende bekend over de plaats van de volgende factoren in de keuze voor of tegen een de-escalerend beleid bij laag risico schildkliertumoren: Multifocaliteit, N1 micrometastasen (<2 mm), oncocytaire kenmerken, minimaal invasief folliculair carcinoom (pT1-2 met kapsel invasie, geen of minimale (< 4 foci) vasculaire invasie).

- De waarde van peroperatieve technieken in het voorkomen van postoperatieve hypoparathyreoïdie?
- Wat is de plaats van alternatieve chirurgische technieken naast de conventionele open benadering, zoals de TOETVA en robot chirurgie bij de chirurgische behandeling van schildklier carcinoom?

- Welke parameters geven de kwaliteit van de behandeling van een patiënt met een schildklier carcinoom juist weer?
- Is er consensus te bereiken over een nationaal postoperatief calcium controle en suppletie protocol t.a.v. de postoperatieve hypoparathyreoïdie?

- jodiumbehandeling:

- Wat is het risico op lymfekliermetastasen voor de verschillende T-stadia voor zowel papillair als folliculair schildklier carcinoom in Nederland? En verschilt dit ten opzichte van andere landen?
m.b.t. bevolkingsgroepen, leeftijd, geslacht, manier van presentatie (klachten, incidental finding, screening/at risk).
- Is er verschil in radioactief jodium opname, dose-respons, patiënten uitkomsten door schildklierkanker tussen voorbehandeling met rhTSH of onttrekken van schildklierhormoon?
- Intermediair risico schildklierkanker omvat een grote verscheidenheid aan kankerstadia. Welke typen intermediair risico schildklierkankers hebben een risico op persisterende of recidief ziekte dat hoog genoeg is om een adjuvantia therapie met radioactief jodium te rechtvaardigen?

- jodiumbeperkt dieet

- Er is op dit moment nog geen bewijs dat een jodiumbeperkt dieet het succes van een radioactief jodium behandeling verhoogt. Een gerandomiseerde studie bij hoog en bij laag risico patiënten die worden voorbereid middels rhTSH en/of onttrokken worden voorbereid zou hierop een antwoord kunnen geven.

- aanvullende behandelmodaliteiten

- Wat is de waarde van TSH-suppressie bij patiënten met een hoog risico schildklier carcinoom en een excellente respons op therapie?

Module Follow-up

- thyreoglobuline bepaling

- Hoe om te gaan met Tg metingen en de interpretatie daarvan in patiënten met hemithyreoïdectomie of totale thyreoïdectomie zonder ablatie?
- Hoe kan analytisch beter inzicht verkregen worden in de ware *in vivo* Tg concentratie bij patiënten met anti-Tg antistoffen?

- beeldvorming

- Wat is de meerwaarde van het uitvoeren van echografie bij patiënten in de follow-up van het schildklier carcinoom na operatieve behandeling en eventuele behandeling met radioactief jodium, in vergelijking met FNAC, histologie, cytologie als referentie ongeacht van de Tg bepaling? Dit onderzoek dient plaats te vinden in een prospectief cohort.
- Bij welke patiënten is er een meerwaarde van een FDG-PET/CT-scan in vergelijking met echografie in de follow-up van het schildklier carcinoom na operatieve behandeling en eventuele behandeling met radioactief jodium?

Module behandeling recidief en afstandsmetastasen

- locoregionale recidief behandeling

- Wat is de plaats van MIT bij de behandeling van een locoregionaal recidief?
- Wat zijn de indicaties voor chirurgie vs. actieve surveillance bij kleine occulte locoregionale recidieven? Indien gekozen wordt voor actieve surveillance, wat is de frequentie van de follow-up?
- Hoe moeten de patiënten met biochemische recidieven vervolgd worden?

- behandeling bij afstandsmetastasen

- Bij PA bewezen oligometastasen van schildkliercarcinoom in de long, is chirurgie, lokale behandeling (zoals RFA), of stereotactische radiotherapie beter in de zin van lokale controle, overleving, kwaliteit van leven en is er verschil in kosteneffectiviteit?

- aanvullende behandelmodaliteiten

- Wat is het effect van doelgerichte therapie bij patiënten met jodium refractair schildkliercarcinoom en metastasen op afstand op kwaliteit van leven?
- Er is gebrek aan onderzoek naar dosering van medicatie, alternatieve doseer strategieën met 'drug holidays'.

Bijlage 4 Implementatieplan

Inleiding

Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn schildkliercarcinoom. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen onder de leden van de expertisegroep. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Voor iedere aanbevelingen is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter niet voor iedere aanbeveling kon ieder punt worden beantwoord. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.

Module	Tijdsplan voor implementatie	Verwachte barrières	Te ondernemen acties
Module diagnostiek – anamnese en lichamelijk onderzoek	Per direct na publicatie.	De aanpassing van de definitie van “klinisch manifeste nodus” in plaats van “palpabele nodus” is juist bedoeld om meer duidelijkheid te geven over de situaties waarin aanvullende diagnostiek wordt aanbevolen en sluit beter aan op de praktijkervaring. Men moet vooral kennisnemen van de nieuwe definitie.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht.
Module diagnostiek – laboratoriumonderzoek	Per direct na de publicatie van de richtlijn.	Geen. Het is conform de huidige praktijk.	Niet van toepassing.
Module diagnostiek – beeldvormende technieken	Binnen 1 jaar na publicatie.	De echografie van de nodus krijgt een belangrijke plek binnen de huidige richtlijn. Hoewel dit al grotendeels toegepast wordt in de praktijk, zijn een aantal maatregelen noodzakelijk voor een optimale implementatie van de aanbevelingen:	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsoverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken. Beleidsoverleg met de betreffende radiologie afdelingen binnen individuele ziekenhuizen. Aanpassing van

		<ul style="list-style-type: none"> - ACR-TIRADS classificatie dient als routine te worden geïmplementeerd bij de evaluatie van de schildkliernoduli. - Evaluatie van de cervicale klieren is vereist in de context van de schildkliernoduli. - Het specifieke beleid aanbevolen bij incidentalomen en niet incidentalomen t.a.v. indicatie voor aanvullende diagnostiek, follow-up en verslaglegging dient breed geïmplementeerd te worden. 	<p>multidisciplinaire protocollen en werkwijze. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de ontwikkelde flowchart.</p>
Module risicostratificatie	Binnen 1 jaar na publicatie.	De aanbevolen risicostratificatie wijkt af van de eerder gebruikte risicostratificatie en dient aangepast te worden in de lokale en regionale protocollen.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsoverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen. Aanpassing van multidisciplinaire protocollen en werkwijze.
Module pathologie – cytologie	Binnen 1 jaar na publicatie.	Het aanbevolen beleid afhankelijk van de Bethesda classificatie is nu specifiek weergegeven en wijkt enigszins af van de voormalige richtlijn (m.n. bij Bethesda III). Deze dient aangepast te worden in de lokale en regionale protocollen.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsoverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen. Aanpassing van multidisciplinaire protocollen en werkwijze.
Module pathologie – histologie	Binnen 6 maanden na publicatie.	De aanbeveling wijkt inhoudelijk niet af van het bestaande beleid. De vorm van de uniforme verslaglegging dient aangepast te worden.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsoverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen.
Module pathologie – vriescoupe-onderzoek	Per direct na publicatie.	Geen. Aanbeveling wijkt inhoudelijk niet af van het bestaande beleid.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht.
Module pathologie – moleculaire diagnostiek	Binnen 1 jaar na publicatie.	Het aanbevolen beleid afhankelijk van de Bethesda classificatie is nu specifiek weergegeven en is nieuw. Deze dient aangepast te worden in de lokale en regionale protocollen.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsoverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen. Aanpassing van multidisciplinaire protocollen en werkwijze.
Module behandeling – chirurgische interventies	Binnen 2 jaar na publicatie.	Het aanbevolen beleid is nieuw. Deze wordt sporadisch al toegepast in enkele centra met veel expertise op het gebied	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsoverleg binnen de

		van schildkliercarcinoom, maar deze ervaring dient breed gedragen te worden. Om in aanmerking te kunnen komen voor de-escalatie van de primaire behandeling zijn in de richtlijn een aantal voorwaarden gepresenteerd waaraan voldaan moet worden. Daar dient bij de implementatie ook aandacht aan gegeven te worden. Het chirurgisch beleid dient geharmoniseerd te worden met het beleid ten aanzien van diagnostiek, behandeling met radioactief jodium en de follow-up.	regionale multidisciplinaire netwerken. Beleidsoverleg met de verschillende disciplines die betrokken zijn in dit traject (endocrinologie, heekunde, radiologie, pathologie, nucleaire geneeskunde) binnen individuele ziekenhuizen. Aanpassing van multidisciplinaire protocollen en werkwijze. Afspraken dienen gemaakt te worden met betrekking tot de indicatie en wijze van bespreken van patiënten, zo nodig in een MDO (evt. in een level 1 ziekenhuizen). Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de ontwikkelde flowchart.
Module behandeling – jodiumbehandeling	Binnen 2 jaar na publicatie.	Het aanbevolen beleid is nieuw. Deze wordt sporadisch al toegepast in enkele centra met veel expertise op het gebied van schildkliercarcinoom, maar deze ervaring dient breed gedragen te worden. Om in aanmerking te kunnen komen voor de-escalatie van de primaire behandeling zijn in de richtlijn een aantal voorwaarden gepresenteerd waaraan voldaan moet worden. Daar dient bij de implementatie ook aandacht aan gegeven te worden. Het chirurgisch beleid dient geharmoniseerd te worden met het beleid ten aanzien van diagnostiek, behandeling met radioactief jodium en de follow-up.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsoverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken. Beleidsoverleg met de verschillende disciplines die betrokken zijn in dit traject (endocrinologie, heekunde, radiologie, pathologie, nucleaire geneeskunde) binnen individuele ziekenhuizen. Aanpassing van multidisciplinaire protocollen en werkwijze. Afspraken dienen gemaakt te worden met betrekking tot de indicatie en wijze van bespreken van patiënten, zo nodig in een MDO (evt. in een level 1 ziekenhuizen). Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de ontwikkelde flowchart.
Module behandeling – jodiumbeperkt dieet	Binnen 1 jaar na publicatie.	Het aanbevolen beleid wordt in meer of mindere mate toegepast in een groot deel van de ziekenhuizen. De praktijk kent echter veel variatie. Gezien de lage bewijslast van de aanbeveling kan het draagvlak voor de toepassing laag zijn in de centra die dit beleid nog niet of op een andere manier uitvoeren.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsoverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen. Aanpassing van multidisciplinaire protocollen en werkwijze.
Module behandeling – specifieke patiëntgroepen	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing. Dit onderdeel is niet aangepast.
Module behandeling – aanvullende behandelmodaliteiten	Binnen 1 jaar na publicatie.	De aanbevelingen zijn nieuw en hoewel deze deels overeen komt met de huidige praktijk,	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht.

		dient deze landelijk geharmoniseerd te worden en derhalve dient deze meegenomen worden in de lokale en regionale protocollen.	Beleidsverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen. Aanpassing van multidisciplinaire protocollen en werkwijze.
Module behandeling – uitwendige radiotherapie na ablatie	Per direct na publicatie.	Aanbevelingen zijn niet inhoudelijk gewijzigd.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht.
Module follow-up – thyreoglobuline bepaling	Binnen 1 jaar na publicatie.	Het aanbevolen beleid is inhoudelijk niet nieuw. Deze wordt al toegepast in veel centra met expertise op het gebied van schildkliercarcinoom. Het beleid kent echter veel praktijkvariatie en de ervaring dient breed gedragen te worden. Het follow-up beleid dient geharmoniseerd te worden met het beleid ten aanzien van diagnostiek, chirurgische behandeling en behandeling met radioactief jodium.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen. Aanpassing van multidisciplinaire protocollen en werkwijze. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de ontwikkelde flowchart.
Module follow-up – beeldvorming	Binnen 2 jaar na publicatie.	Het aanbevolen beleid is nieuw. Dit beleid wordt echter al toegepast in veel centra met expertise op het gebied van schildkliercarcinoom, maar kent ook praktijkvariatie. De ervaring dient breed gedragen te worden. Het follow-up beleid dient geharmoniseerd te worden met het beleid ten aanzien van diagnostiek, chirurgische behandeling en behandeling met radioactief jodium.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen. Aanpassing van multidisciplinaire protocollen en werkwijze. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de ontwikkelde flowchart.
Module behandeling recidief en metastasen op afstand – locoregionale recidief behandeling	Per direct na de publicatie.	Aanbeveling wijkt inhoudelijk niet af van het bestaande beleid.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen.
Module behandeling recidief en metastasen op afstand – behandeling bij afstandsmetastasen	Per direct na de publicatie.	Aanbeveling wijkt inhoudelijk niet af van het bestaande beleid.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen.
Module behandeling recidief en metastasen op afstand – aanvullende behandelmodaliteiten	Binnen 6 maanden na publicatie.	Het aanbevolen beleid is niet geheel nieuw. Dit wordt al toegepast in veel centra met expertise op het gebied van schildkliercarcinoom.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen waar nodig.
Module TNM-classificatie	Per direct na publicatie.	De nieuwe criteria worden al toegepast in vrijwel alle ziekenhuizen.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht.

Module organisatie van Zorg	Binnen 6 maanden na publicatie.	Het aanbevolen beleid is inhoudelijk niet nieuw. Dit wordt al toegepast in veel centra, maar deze kent wellicht nog praktijkvariatie en de ervaring dient breed gedragen te worden.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsoverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen waar nodig.
Module herstellzorg bij kanker	Per direct na publicatie.	De aanbevelingen wijken inhoudelijk niet af van het bestaande beleid.	Informatiebijeenkomsten waarin verandering in de richtlijn worden toegelicht. Beleidsoverleg binnen de regionale multidisciplinaire netwerken en individuele ziekenhuizen.

Implementatietermijnen

De gestelde aanbevelingen dienen zo spoedig mogelijk geïmplementeerd te worden. De aanbevelingen zullen komend jaar direct geïmplementeerd worden en per 2027 moet iedereen de aanbevelingen in acht nemen.

Impact op zorgkosten

Veel aanbevelingen brengen geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten.

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholingen/trainingen, onder andere voor specialisten betrokken bij de zorg rondom (verdenking) schildkliercarcinoom.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisitatie.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Het volgen van bijscholing die bij deze richtlijn ontwikkeld gaat worden.
- Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGJ)

Van de bestuurders wordt verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn en deze toepassen in de praktijk.

Van zorgverleners wordt verwacht dat zij de zorg die in deze richtlijn wordt voorgeschreven zullen vergoeden.

Het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Toevoegen van richtlijn aan Richtlijndatabase. Daarbij opnemen van dit implementatieplan op een voor alle partijen goed te vinden plaats.