



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Differentiated thyroid carcinoma : treatment and clinical consequences of therapy**

Hoftijzer, H.C.

### **Citation**

Hoftijzer, H. C. (2011, May 12). *Differentiated thyroid carcinoma : treatment and clinical consequences of therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17641>

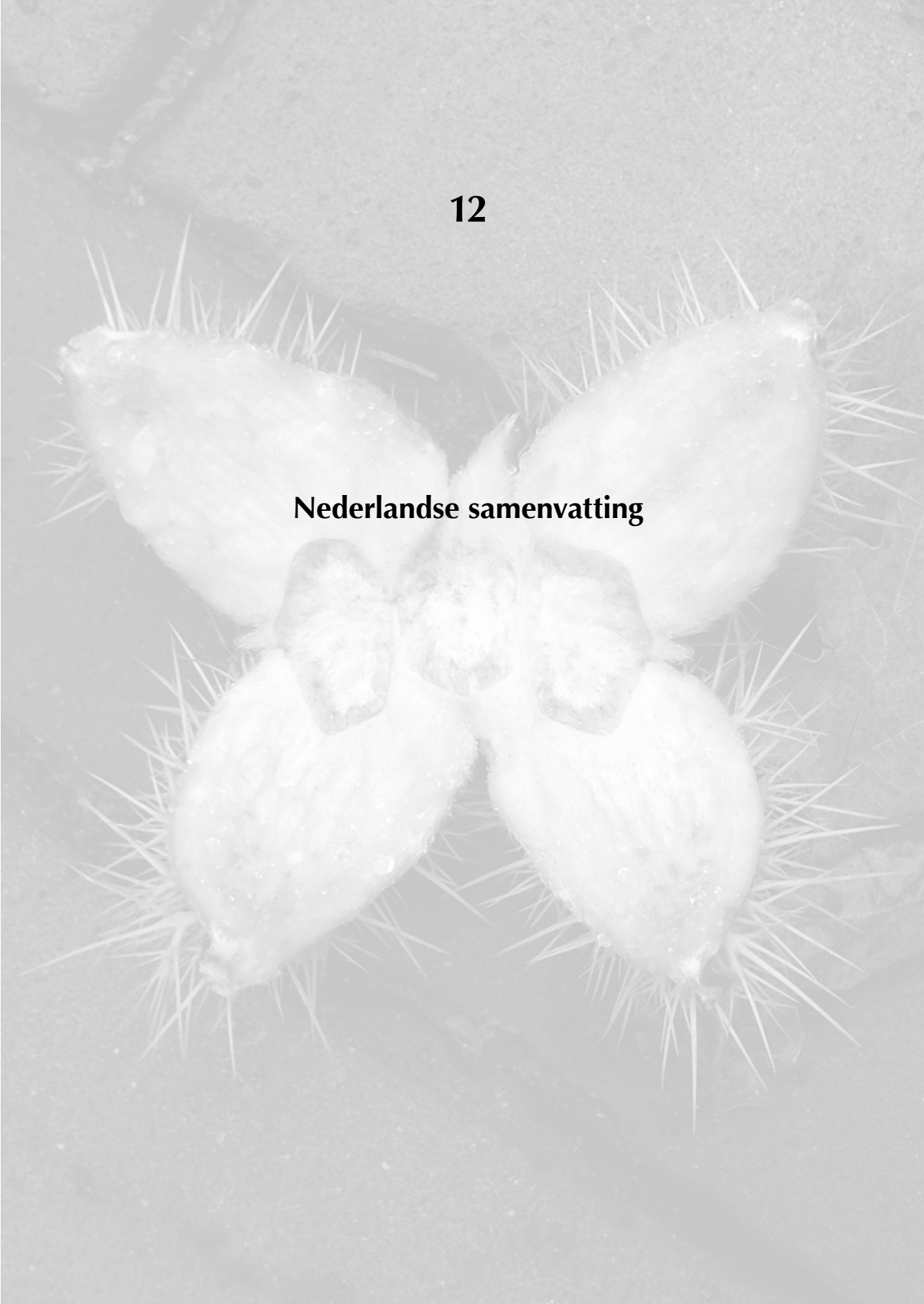
Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17641>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

**Nederlandse samenvatting**



## Inhoud

- I.      Introductie
- II.     Diagnose van gedifferentieerd schildkliercarcinoom
- III.    Nieuwe behandelingsstrategieën voor gemetastaseerd schildkliercarcinoom dat ongevoelig is voor radioactief jodium (RaJ)
  - 1. Sorafenib en de behandeling van RaJ-ongevoelig schildkliercarcinoom
  - 2. Tyrosinekinase remmende therapie en schildklierhormoonmetabolisme
- IV.    Consequenties van de behandeling van schildkliercarcinoom
  - 1. Inzicht in schildklierhormoonmetabolisme
  - 2. Botmetabolisme
  - 3. Hartfunctie
  - 4. Kwaliteit van leven

## I. Introductie

Gedifferentieerd schildkliercarcinoom is een aandoening met een lage incidentie van 1/100.000 personen per jaar en een relatief gunstige prognose met een 10-jaars overleving van 90-95%. De incidentie is de afgelopen decennia gestegen, en deze trend lijkt zich te continueren. De prevalentie is echter relatief hoog door de gunstige prognose als gevolg van een relatief langzaam groeiende tumor en een zeer effectieve initiële behandeling. Deze initiële behandeling bestaat uit totale thyreoïdectomie en ablatieve therapie met radioactief jodium (RaJ). De prognose wordt aanzienlijk slechter indien er metastasen op afstand bestaan. Deze metastasen ontstaan voornamelijk in longen en bot en kunnen door dedifferentiatie minder jodium opnemen en raken daardoor vaak ongevoelig voor RaJ therapie. RaJ therapie is de enige curatieve behandelingsoptie. Metastasen zijn niet onmiddellijk levensbedreigend, maar geven vaak wel aanzienlijke klachten en beperken daarmee de kwaliteit van leven. Helaas zijn in het geval van gemetastaseerde ziekte conventionele behandelingen als chemotherapie en radiotherapie vaak weinig effectief.

Recent is veel onderzoek gedaan naar de pathogenese van schildkliercarcinoom, waarbij veel nieuwe inzichten zijn ontdekt in de genetische ontwikkeling van schildklierkanker. Hierbij zijn nieuwe potentiële aangrijppingspunten ontdekt voor de behandeling van gemetastaseerde ziekte die ongevoelig is geworden voor RaJ. Tyrosinekinaseremmers, zoals sorafenib, zijn hierbij veelbelovende nieuwe medicamenten.

Ondanks de lage incidentie, wordt de behandeling van schildkliercarcinoom in verscheidene ziekenhuizen verricht. Deze gedecentraliseerde aanpak draagt waarschijnlijk niet bij aan een optimale behandeling. Wel dragen recente publicaties van artikelen met Europese en Amerikaanse richtlijnen voor de behandeling van schildkliercarcinoom bij aan de verbetering van de behandeling door de implementatie van uniforme behandelingsprotocollen en follow-up strategieën. Daarbij is schildkliercarcinoom een bijzondere kankersoort met unieke biologische fenomenen zoals het bijvoorbeeld het jodiumtransport. Dit zorgt ervoor dat standaard oncologische behandelingen niet zomaar geëxtrapoleerd kunnen worden naar schildkliercarcinoom.

Ongeacht deze richtlijnen, zijn er nog steeds onzekerheden en blijven er nog steeds verschillende opinies bestaan over de optimale strategie voor diagnose, behandeling en follow-up van schildkliercarcinoom. Een voorbeeld hiervan is dat de optimale strategie voor de diagnose van schildkliercarcinoom nog steeds afhankelijk is van conventionele histologische kleuringen. Hiermee is met name het onderscheid tussen folliculair adenoom (goedaardig) en folliculair carcinoom (kwaadaardig) moeilijk te maken.

Na de initiële behandeling voor schildkliercarcinoom zijn patiënten afhankelijk van de substitutie van schildklierhormoon door middel van thyroxine. Zij worden

ingesteld op een hoge dosering schildklierhormoon om het thyroid stimulerend hormoon (TSH) te onderdrukken. TSH wordt geproduceerd door de hypofyse en stimuleert normaal gesproken de schildklier tot het maken van schildklierhormoon. Het is echter ook een groeifactor voor schildkliercellen en dus kan de remming ervan de potentiële groei van eventuele achtergebleven tumorcellen onderdrukken. Met de onderdrukking van TSH ontstaat een status van milde hyperthyreoïdie. Dit kan gevolgen hebben voor de functie van multiële orgaansystemen en kan van invloed zijn op hartfunctie, botmetabolisme, glucosemetabolisme en de kwaliteit van leven. Tijdens de follow-up van schildklier carcinoom werden patiënten met name in het begin van de therapie regelmatig onttrokken van schildklierhormoon teneinde een TSH gestimuleerde meting van thyroglobuline en RaJ scintigrafie te bewerkstelligen. Hiermee kan gecontroleerd worden of er nog ziekteactiviteit is, of dat er in de tussentijd metastasen zijn ontstaan. Gedurende een aantal weken ontstaat er dan een gecontroleerde status van hypothyreoïdie. Er wordt tegenwoordig echter steeds vaker gebruik gemaakt van recombinant humaan TSH (rhTSH), waarbij patiënten hun standaard dosis schildklierhormoon blijven gebruiken. Deze laatste methode heeft veel minder negatieve gevolgen voor de kwaliteit van leven en wordt inmiddels aanbevolen in de internationale richtlijnen.

De behandeling met TSH supressieve dosering van schildklierhormoon en de gecontroleerde onttrekking van thyroxine substitutie vormen een uniek model om het effect van exogeen schildklierhormoon en schildklierhormoonovermaat en -deficiëntie te onderzoeken op de verschillende orgaansystemen.

In dit proefschrift wordt een aantal studies beschreven die kunnen bijdragen aan de verbetering van de diagnostiek en behandeling van schildklier carcinoom. Ook hebben we studies verricht die meer inzicht geven in de lokale werking en beschikbaarheid van schildklierhormoon. We hebben een studie verricht naar potentiële nieuwe markers die kunnen bijdragen aan de differentiatie tussen benigne en maligne schildklierweefsel. Daarnaast hebben we een fase II studie verricht naar het effect van de multitarget tyrosinekinaseremmer sorafenib, met het doel de behandeling van RaJ-resistent schildklier carcinoom te verbeteren. In de rest van dit proefschrift focussen we op de klinische consequenties van de behandeling van schildklier carcinoom. Hierbij wordt gefocust op de effecten van exogene milde hyperthyreoïdie en gecontroleerde hypothyreoïdie op verschillende orgaansystemen alsmede op de kwaliteit van leven.

## II. Diagnose van gedifferentieerd schildklier carcinoom

Ondanks verbeterde beeldvormende technieken als 18-F fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) en echografie blijft fijne naaldaspiratie (FNA)

de procedure van eerste keus bij patiënten die zich presenteren met een zwelling in de schildklier. Hiermee blijft de diagnose van schildkliercarcinoom en in het bijzonder de differentiatie tussen het benigne folliculair adenoom en maligne folliculair carcinoom lastig. Als gevolg hiervan zal tussen de 70-80% van de patiënten met een verdachte FNA uitslag, een onnodige operatie ondergaan. Het gebruik van moleculaire markers als galectin-3, PAX8-PPARgamma, BRAF, RAS of RET/PTC kan bijdragen aan een verbeterde diagnostiek.

Ook na (hemi-)threoïdectomie kan het microscopische onderscheid tussen benigne en maligne schildklierzwellingen moeilijk te maken zijn met conventionele histologie, aangezien de verschillende laesies histologische karakteristieke kenmerken kunnen delen. Het is daarom belangrijk nieuwe markers te ontwikkelen die dit onderscheid vergemakkelijken. In het verleden zijn verscheidene immunohistochemische markers geïdentificeerd, maar geen van deze is succesvol geïmplementeerd in de routine diagnostiek.

Verschillen in de expressie van de retinoïdezuur receptor (RAR) subtypes zijn beschreven tussen benigne en maligne schildklierweefsels. De diagnostische waarde is echter nog niet eerder beschreven. In **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift beschrijven wij de diagnostische waarde van de expressie van de retinoïdezuur receptor (RAR) en de retinoïde X receptor (RXR) subtype eiwitexpressie voor de differentiatie tussen verschillende schildklierneoplasmata. Hiervoor gebruikten we een tissue microarray met 93 benigne schildklierweefsels (normaal schildklierweefsel, multinodulair struma en folliculair adenoom) en 77 schildkliercarcinomen (papillair schildkliercarcinoom (PTC), folliculair schildkliercarcinoom (FTC) en folliculaire variant van PTC (FVPTC)).

De immunohistochemische kleuring werd verricht voor verschillende RAR en RXR subtypes. De kleuringen werden semikwantitatief geanalyseerd met behulp van receiver operating curves (ROC-curve) en hiërarchische cluster analyse.

Wij vonden hiermee een verhoogde expressie van cytoplasma (c) RARalpha, cRARGamma, cRXRbeta en verminderde expressie van nucleaire (n) RARbeta, nRARGamma, en nRXRalpha in schildkliercarcinomen vergeleken met goedaardige weefsels. Drie eiwitten vertoonden significant verschillende expressie tussen FA (goedaardig) en FTC (kwaadaardig). Tussen FA (goedaardig) en FVPTC (kwaadaardig) kwamen vijf eiwitten verschillend tot expressie. Met behulp van cluster analyse gaf de combinatie van een negatieve kleuring van membraaneus RXRbeta en een positieve kleuring voor cRXRbeta een zeer hoge positief voorspellende waarde voor maligne schildklierziekte (98%). Terwijl de combinatie van een positieve kleuring van nR-XRalpha en een negatieve kleuring van cRXRbeta een hoge positief voorspellende waarde had voor benigne schildklierlaesies (91%).

Uit deze studie kan geconcludeerd worden dat de verschillen in expressie van eiwitten van RAR en RXR subtypes kunnen bijdragen aan de differentiaal diagnose van

schildklierzwellingen. De resultaten van deze studie, en dan met name de waarde van de clusteranalyse zal bevestigd moeten worden in andere studies.

### *Perspectief*

De bevindingen van hoofdstuk 2 moeten eerst bevestigd worden voordat ze geïmplementeerd kunnen worden in de standaard diagnostiek. Aanvullende studies zouden verricht moeten worden met grotere aantallen weefsels en dan voornamelijk met verschillende folliculaire weefsels. Bovendien moet het klinisch nut van de hiërarchische cluster analyse eerst gevalideerd worden, waarbij het gebruik van door FNA verkregen materiaal essentieel is. Ook moet het biologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor de verschillen in eiwitexpressie van RAR en RXR in de verschillende schildklierweefsels nog opgehelderd worden.

## **III. Nieuwe behandelingsstrategieën voor gemetastaseerd schildklier-carcinoom dat ongevoelig is voor radioactief jodium (RaJ)**

### **1. Sorafenib en de behandeling van RaJ-ongevoelig schildkliercarcinoom**

Metastasen op afstand komen meestal voor in botten en longen en ontstaan in 10-15% van de patiënten met schildkliercarcinoom. Het grootste probleem in deze categorie van patiënten is dat als gevolg van dedifferentiatie van schildklierkankercellen, de RaJ opname afgenomen of afwezig is. RaJ is bij schildkliercarcinoom de enige curatieve behandelingsoptie. Andere behandelingsopties, zoals conventionele chemotherapie of radiotherapie hebben meestal maar beperkt effect. Gemetastaseerde ziekte is daarom ook geassocieerd met een slechte 10 jaars overleving van 5-10%

De laatste jaren is veel onderzoek verricht naar de moleculaire routes die betrokken zijn bij de pathogenese van gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Dit heeft geleid tot de ontdekking van nieuwe aangrijppingspunten voor nieuwe therapieën. De identificatie van tyrosinekinase geactiveerde routes en de ontwikkeling van nieuwe tyrosinekinaseremmers bieden nieuwe perspectieven voor de behandeling van schildkliercarcinoom dat ongevoelig is geworden voor RaJ. Daarnaast is er bij schildkliercarcinoom een relatie ontdekt tussen genetische veranderingen in de RET-RAS-RAF-cascade, die betrokken is bij de maligne ontaarding en het verlies van expressie van de jodiumtransporter NIS. Een *in-vitro* studie met de multi-kinaseremmer sunitinib liet zelfs hernieuwde NIS expressie zien bij verschillende schildklierkankercellen.

Er zijn al enkele studies verricht met tyrosinekinaseremmers bij patiënten met schildkliercarcinoom. Hierbij was gefitinib niet succesvol en axitinib wel succesvol

bij patiënten met verscheidene soorten schildkliercarcinoom. De multi-tyrosinekinaseremmer motesanib (remt RET- PDGF –VEGFR-KIT) gaf een partiële respons bij 14% van de patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom. De multi-tyrosinekinaseremmer sorafenib (remt RET, C-RAF, wild-type and mutant (V600E) BRAF, VEGFR1, -2, -3, Flt3, and c-KIT) gaf in twee studies een respons (partiële respons of stabiele ziekte) van respectievelijk 11% en 23%, waarbij in de eerste studie ook patiënten met het agressievere anaplastisch carcinoom waren geïnccludeerd.

Het mechanisme achter het verschil in respons tussen de multi-kinaseremmers motesanib en sorafenib zou kunnen berusten op het verschil in IC50 voor de tyrosinekinases van de doeleiwitten die geremd worden. Motesanib heeft hierbij een sterkere remming op VEGFR1 (IC50 2 nM), VEGFR2 (IC50 3 nM) en VEGFR3 (IC50nM), terwijl sorafenib remmend werkt op RET (IC 50 47nM), RET/PTC3 (IC50 50nM) en BRAF (IC50 22 nM). Desondanks zijn de resultaten van de verschillende studies niet zomaar te vergelijken in verband met verschillen in patiëntcategorieën, soorten schildkliercarcinoom, studieontwerp en analytische methoden.

Wij hebben ervoor gekozen een studie te verrichten naar het effect van de multi-tyrosinekinaseremmer sorafenib op tumorprogressie, maar daarnaast ook naar het effect op de opname van RaJ (**Hoofdstuk 3**). Dit was een open, singlecenter, 26-weekse prospectieve fase II studie. De hypothese was dat behandeling met sorafenib niet alleen effect zou hebben op tumorprogressie, maar ook de RaJ opname zou kunnen herstellen bij patiënten met schildkliercarcinoom dat ongevoelig is voor RaJ. We behandelden daarvoor 31 patiënten met progressieve, gemetastaseerde of lokaal doorgroeiende ziekte. Zij kregen tweemaal daags 400 mg sorafenib. Het primaire eindpunt was hernieuwde RaJ opname. Additionele eindpunten waren radiologische respons van tumor of metastasen gemeten met CT scans.

Na 26 weken behandeling was er helaas geen nieuwe opname te zien van RaJ. Wel hadden 19 patiënten (59%) een klinisch gunstige respons, waarbij 8 (25%) een partiële respons hadden en 11 (34%) stabiele ziekte. Zeven patiënten (22%) hadden onder de behandeling progressie van hun ziekte. De mediane progressievrije overleving was 58 weken (95% betrouwbaarheidsinterval 47-68 weken). De tumormarker thyroglobuline daalde gedurende de behandeling en kwam overeen met het kleiner worden van de tumorgrootte op de CT scans. De respons werd niet beïnvloed door histologisch carcinoomsubtype, mutatiestatus of andere variabelen. Behalve al bekende bijwerkingen van sorafenib deden zich geen andere bijwerkingen voor. Sorafenib bleek minder effectief bij patiënten met botmetastasen. Er is hiervoor geen duidelijke verklaring.

### *Perspectief*

De resultaten van onze studie zijn vergelijkbaar met de resultaten van eerdere studies met sorafenib. De resultaten van alle studies lijken erop te wijzen dat sorafenib een succesvol en veelbelovend product is voor patiënten met gemetastaseerd of progressief schildkliercarcinoom. Helaas blijkt sorafenib minder effectief bij botmetastasen. Ook konden de *in-vitro* studies waarbij tyrosinekinaseremming de RaJ opname verbeterde niet bevestigd worden. Op dit moment wordt een grote multicenter fase III studie verricht naar de effectiviteit van sorafenib. Indien deze studie gunstige resultaten laat zien, zou sorafenib onderdeel kunnen worden van de standaard behandeling van schildkliercarcinoom dat ongevoelig is geworden voor RaJ. Het is mogelijk dat combinatiebehandeling met meerdere tyrosinekinaseremmers in de toekomst een nieuwe behandelingsstrategie gaat worden.

## **2. Tyrosinekinase remmende therapie en schildklierhormoon-metabolisme**

Behandeling met tyrosinekinaseremmers is geassocieerd met schildklierdysfunctie. Sunitinib is geassocieerd met hypothyreoïdie bij 14-85% van de patiënten en bij enkele patiënten werd ook hyperthyreoïdie geobserveerd. Er zijn hiervoor verschillende hypothesen over het onderliggende mechanisme, zoals destructieve thyreoïditis, interferentie met thyroid peroxidase of schildklieratrofie als gevolg van vaatdestructie. Ook bij patiënten met status na thyreoïdectomie werden schildklierfunctiestoornissen waargenomen. Zodoende zou de remming van perifere conversie van schildklierhormoon het mechanisme achter de hypothyreoïdie kunnen zijn. Stapsgewijze deiodinatie is normaal gesproken de route van schildklierhormoondegradatie en deze wordt gemedieerd door iodothyronine deiodinases D1, D2 en D3 en leverenzymen.

D1 zet T4 om in T3, en draagt bij aan de serumproductie van T3. Daarnaast speelt het een rol in de afbraak van rT3. D2 katalyseert de lokale T3 productie in verschillende weefsels. D2 in het skeletspierweefsel draagt mogelijk ook bij aan de serum T3 productie. D3 inactieveert T3 en T4. Het beschermen van weefsels tegen een overmaat van schildklierhormoon is waarschijnlijk de belangrijkste rol van D3. De deiodinases passen het niveau van schildklierhormoon aan aan de behoefte van lokale weefsels en aan diverse condities.

Om het mechanisme achter de schildklierfunctiestoornissen bij het gebruik van tyrosinekinaseremmers te ontrafelen, hebben we een studie verricht bij schildklierkankerpatiënten die behandeld werden met sorafenib (**Hoofdstuk 4**). De hypothese was dat sorafenib het schildklierhormoonmetabolisme zou beïnvloeden via de activiteit van iodothyronine deiodinases. Dit was niet eerder in mensen onderzocht. Hiervoor hebben we een prospectieve 26 weken durende studie verricht waarbij patiënten tweemaal daags 400 mg sorafenib kregen. Vervolgens werden de serum

thyroxine (T4), vrij T4, 3,5,3-triiodothyronine (T3), vrij T3, reverse T3 (rT3), en TSH concentraties gemeten op baseline en na 26 weken bij 21 patiënten met progressief gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Ook werden de ratios van T3/T4, T3/rT3 en T4/rT3 berekend. Deze zijn namelijk afhankelijk van het substraataanbod en reflecteren iodothyronine deiodinatie.

We vonden dat er een hogere dosis thyroxine nodig was om vrij T4 en T3 concentraties binnen de normaalwaarden te houden. Gecorrigeerd voor thyroxinedosis per kilogram lichaamsgewicht daalden de vrij T4 en T3 concentraties met 11% en 18%. Daarbij stegen de TSH concentraties. Daarnaast werden er duidelijke dalingen in de serum T3/T4, T3/rT3 en T4/rT3 ratios gevonden. Deze ratios reflecteren veranderingen in het perifere metabolisme van schildklierhormoon, dat positief beïnvloed wordt door D1 en D2 en negatief door D3. De daling van de T3/T4 en T3/rT3 ratios zou een gevolg kunnen zijn van een daling in D1 en/of D2 activiteit. Echter, dit zou ook geassocieerd kunnen zijn met een verlaagd metabolisme van T4, maar dit was juist verhoogd. Daarom zouden de verlaagde ratios het best verklaard kunnen worden door een verminderde activiteit van D3.

#### *Klinische implicaties*

De resultaten van onze studie tonen aan dat tyrosinekinaseremmers naast directe effecten op de schildklier, ook het perifere schildklierhormoonmetabolisme beïnvloeden. Dit is waarschijnlijk het gevolg van een verminderde activiteit van deiodinase type 3. Het zou van waarde zijn om deze theorie te testen met *in-vitro* studies. Daarnaast is het van belang om tijdens de behandelingen met tyrosinekinaseremmers de schildklierfunctie regelmatig te testen en zonodig de dosering thyroxine aan te passen.

## **IV. Consequenties van de behandeling van schildkliercarcinoom**

Patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom die behandeld zijn met totale thyroïdectomie en radioactief jodium ablatietherapie worden volledig afhankelijk van de toediening van exogeen schildklierhormoon. Omdat TSH een groeifactor is voor schildklierkankercellen, werden de patiënten voorheen standaard behandeld met een TSH suppressieve dosis thyroxine gedurende een periode van 15 jaar. Waar deze TSH suppressieve dosis een gunstige invloed heeft op de prognose, heeft de zo verkregen milde hyperthyreoïdie een negatieve invloed op diverse orgaansystemen en op de kwaliteit van leven. Daarom wordt tegenwoordig in de internationale richtlijnen aanbevolen dat alleen patiënten met een hoog of intermediair risico schildkliercarcinoom moeten worden gesubstitueerd tot een gesupprimeerde TSH concentratie

beneden 0.1 mU/L. Bij laagrisico patiënten wordt aanbevolen dat het TSH ingesteld wordt tussen 0.1-0.5 mU/L, net iets onder de normaalwaarde.

Gedurende de follow-up van schildkliercarcinoom werden patiënten voorheen regelmatig onttrokken van schildklierhormoon om de ziektestaat en ziekteprogressie te beoordelen door middel van TSH gestimuleerde thyroglubulinemeting en schildklierscintigrafie. Dit creëert een staat van gecontroleerde, maar wel acute hypothyreoïdie. Tegenwoordig wordt steeds vaker gebruik gemaakt van recombinant humaan TSH tijdens follow-up, wat veel minder impact heeft op de kwaliteit van leven. De patiënten blijven dan namelijk hun gewone dosering schildklierhormoon gebruiken.

De afhankelijkheid van exogeen schildklierhormoon, de langdurige milde hyperthyreoïdie in combinatie met episodes van acute hypothyreoïdie maken schildkliercarcinoompatiënten een interessant model om de effecten van schildklierhormoon op diverse orgaansystemen te onderzoeken.

## 1. Inzicht in het schildklierhormoonmetabolisme

Het perifere schildklierhormoonmetabolisme wordt onder andere gereguleerd door de iodothyronine deiodinases D1, D2 en D3. Er zijn verschillende polymorfismen beschreven in D1 en D2, waarvan sommigen serumwaarden van TSH, T3 en T4 lijken te beïnvloeden. Patiënten behandeld voor schildkliercarcinoom zijn ideaal om het schildklierhormoonmetabolisme in te onderzoeken. De meeste studies focussen op het D2-Thr92Ala polymorfisme.

Het D2-Thr92Ala polymorfisme wordt geassocieerd met een verminderde D2 activiteit in sommige *in-vitro* experimenten, maar in anderen juist weer niet. Er was voorheen nog geen associatie gevonden tussen het D2-Thr92Ala polymorfisme en circulerende schildklierhormoonconcentraties bij mensen. Wel heeft een recente studie gesuggereerd dat patiënten die homozygoot zijn voor het Ala 92 allel in het deiodinase type 2 een hogere dosis thyroxine nodig hebben om het TSH te onderdrukken.

Om deze bevindingen (**Hoofdstuk 5**) te bevestigen hebben wij een studie uitgevoerd om de associatie tussen het D2-Thr92Ala polymorfisme, schildklierhormoonconcentraties en de thyroxinedosering te onderzoeken in patiënten behandeld voor schildkliercarcinoom en patiënten met Hashimoto thyreoïditis. Daarvoor hebben we 154 patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom en 141 patiënten met M.Hashimoto die allen behandeld werden met schildklierhormoonsubstitutie, onderzocht. Bij alle patiënten werden de serumconcentraties van TSH, vrij T4, T3 en reverse T3 gemeten. Ook werd het D2-Thr92Ala polymorfisme bepaald. In beiden groepen patiënten werd geen verband gevonden tussen schildklierhormoonconcentraties, thyroxinedosering en de aanwezigheid van het D2-Thr92Ala polymorfisme.

Wij hebben uit onze studie geconcludeerd dat de aanwezigheid van het D2-Thr92Ala polymorfisme niet geassocieerd is met serum schildklierhormoonspiegels bij patiënten die behandeld waren voor schildkliercarcinoom en Hashimoto thyreoïditis.

De intra-individuele variatie in serum TSH, T3 en T4 is erg klein, terwijl de inter-individuele variatie juist erg groot is. In verschillende studies wordt aangetoond dat elk individu een eigen uniek setpoint heeft van zijn of haar schildklierfunctie. Dit wordt beïnvloed door genetische verschillen in de regulatie van de hypothalamus-hypofyse-schildklier as. Wij hebben onderzocht of polymorfismen in D1 en D2 dit setpoint kunnen beïnvloeden.

We hebben daarom een studie uitgevoerd (**Hoofdstuk 6**) naar het effect van de volgende polymorfismen: D1-C785T, D1-A184G, D2-Thr92Ala en D2-ORFa-Gly3Asp. De effecten van deze polymorfismen op het setpoint van de hypothalamus-hypofyse-schildklier as werden onderzocht met behulp van een general mixed model. We gebruikten daarvoor 1905 bloedmonsters waar tegelijk FT4 en TSH bepaald waren tijdens routine follow-up van 151 patiënten behandeld voor en genezen van schildklierkanker.

Onze studie laat zien dat patiënten behandeld voor schildkliercarcinoom homozygoot voor het D2-ORFa-Gly3Asp polymorfisme een veranderd setpoint hebben van de hypothalamus-hypofyse-schildklier as. De negatieve feedback van T4 op TSH is zwakker in homozygote patiënten in vergelijking met wildtype en heterozygote patiënten. De andere polymorfismen bleken het setpoint niet te beïnvloeden..

Hoewel we een duidelijk effect van het D2-ORFa-Gly3Asp polymorfisme zagen op het setpoint van de hypothalamus-hypofyse-schildklier as, is het nog niet makkelijk om te bepalen wat de klinische consequentie hiervan is. Ook zijn er onbekende factoren die eventueel de TSH/FT4 ratio zouden kunnen beïnvloeden. Helaas hebben we geen informatie over T3 en rT3, omdat de bloedmonsters tijdens routine follow-up zijn afgenomen en deze bepalingen niet standaard gedaan worden. We hebben daarom geen inzicht in de gehele cyclus van het schildklierhormoonmetabolisme. Ook verschilden onze resultaten van een eerdere studie bij gezonde vrijwilligers. Echter, het is ook niet duidelijk of onze patiënten zonder intrinsieke schildklierfunctie die afhankelijk zijn van een vaste dosis schildklierhormoon wel te vergelijken zijn met patiënten met een eigen schildklierhormoonproductie. Daarnaast zou het feit dat onze patiënten behandeld worden met een TSH onderdrukkende dosis schildklierhormoon, nog van invloed kunnen zijn op onze uitkomst. Het zou kunnen dat de langdurige subklinische hyperthyreoidie resulteert in downregulatie van D1 en D2 en/of upregulatie van D3. Hier valt tegenin te brengen dat we geen effect zagen van de duur van de follow-up op het setpoint.

*Perspectief*

In onze eerste studie werd geen verband gevonden tussen het D2-Thr92Ala polymorfisme en thyroxine dosis. Tot op heden zijn hier nog maar weinig studies naar verricht en zijn de resultaten tegenstrijdig. Eventuele toekomstige studies zouden hier doorslag in kunnen geven, hoewel een grote klinische consequentie niet verwacht wordt.

Na het verrichten van onze tweede studie kunnen we concluderen dat patiënten homozygoot voor het D2-ORFa-Gly3Asp polymorfisme een ander setpoint hebben voor hun hypothalamus-hypofyse-schilddklier as. Het is echter ook niet duidelijk wat de klinische consequentie hiervan is. In de toekomst zou het interessant zijn om verschillen in biologisch werking van de verschillende polymorfismen in cellijnen te testen.

## 2. Botmetabolisme

Klinische observaties suggereren een belangrijke bijdrage van schildklierhormoon aan het botmetabolisme, echter het moleculaire mechanisme is nog maar gedeeltelijk ontrafeld. Het is wel een belangrijk onderwerp, aangezien patiënten met schildklier-carcinoom gedurende een lange periode behandeld worden met een TSH supressieve thyroxinedosering en dus langdurig milde hyperthyreoïdie hebben.

T3 stimuleert proliferatie, differentiatie en apoptose van osteoblasten. Dit suggereert dat osteoblasten het belangrijkste doel zijn van T3 in de regulatie van botmetabolisme. Echter, er is ook een functionele rol toebedeeld aan TSH bij de regulatie van botontwikkeling, dit op basis van resultaten uit dierexperimenten, maar ook uit experimenten bij mensen. Dit werd daarentegen weer betwist door resultaten van andere studies waarbij bij schildklierhormoonreceptor deficiënte muizen ernstige skeletafwijkingen ontwikkelden, wat de suggestie wekt dat botremodelling voornamelijk gemedieerd wordt door T3. Ook werd in mensen al aangetoond dat er een significante relatie is tussen schildklierhormoonconcentraties en botdichtheid, maar niet tussen TSH en botdichtheid.

Ook de rol van het deiodinase type 2 bij de skeletontwikkeling is niet geheel opgehelderd. Het D2-Thr92Ala polymorfisme is geassocieerd met een lagere TSH concentratie en een lagere enzymatische activiteit, wat zou kunnen leiden tot een lagere T3 beschikbaarheid op lokaal niveau.

Om de rol van het deiodinase D2 bij botmetabolisme te onderzoeken hebben we een studie verricht naar de relatie tussen het D2-Thr92Ala polymorfisme, botdichtheid en botturnover (**Hoofdstuk 7**). We hebben deze relatie onderzocht bij patiënten die behandeld waren met een totale thyreoïdectomie in verband met schildklier-car-

cinoom en vervolgens behandeld werden met schildklierhormoon substitutie. Een voordeel van dit model is dat T4 en TSH serum spiegels vrij uniform zijn.

De botdichtheid en markers van botmetabolisme [bot-specifiek alkalisch fosfatase (BAP), cross-linking terminal C-telopeptide van type I collageen (CTX), procollageen type 1 aminoterminal propeptide (P1NP) en cross-linked N-telopeptide van type I collageen (NTX)] werden gemeten. Zestig patiënt hadden wildtype (Thr/Thr), 66 waren heterozygoot (Thr/Ala), en 28 waren homozygote (Ala/Ala) dragers van het D2 polymorfisme.

In deze studie werd geobserveerd dat patiënten die homozygoot zijn voor het D2 polymorfisme (Ala/Ala) een 6% lagere botdichtheid hadden, gemeten bij het femur. Daarnaast waren er verhoogde concentraties van P1NP (32%), CTX (27%) en de NTX/creatinine ratio (54%) in de Ala/Ala subgroep vergeleken met de wild-type subgroep. Tevens waren de verhoogde concentraties van botformatie (P1NP) en indicatoren van botresorptie (CTX en NTX) onafhankelijk van andere indicatoren die botmetabolisme kunnen beïnvloeden (leeftijd, geslacht, BMI, oestrogeenstatus, calcium, vitamine D, PTH), maar belangrijker nog, onafhankelijk van T3 en TSH. De verhoogde botresorptie kan waarschijnlijk verklaard worden door veranderingen in interactie tussen osteoclasten en osteoblasten. Onze studie laat zien dat de relatie tussen de lokale T3 beschikbaarheid en D2 activiteit complex is en niet volledig verklaard kan worden door traditioneel waargenomen directe effecten van T3 op bot. Waarschijnlijk zijn hier vele onbekende componenten van het micromillieu van het bot bij betrokken.

In een poging om onderscheid te maken tussen de effecten op bot gemedieerd door TSH of door schildklierhormoon, hebben we een tweede studie verricht (**Hoofdstuk 8**). Hiervoor hebben we 11 patiënten met gedifferentieerd schildklier-carcinoom tijdens onttrekking van schildklierhormoon (hoge TSH concentratie, lage vrij T4 concentratie) vergeleken met 11 patiënten na toediening van recombinant TSH (hoge TSH concentratie, normale vrij T4 concentratie). De eerste groep hebben we vergeleken na 4 weken onttrekking van schildklierhormoon en acht weken na herstarten van schildklierhormoon. De patiënten van de twee groepen waren gelijk qua leeftijd, geslacht en BMI. Voor de bestudering van het botmetabolisme hebben we plasmaspiegels gemeten van PTH, 25-OH-vitamine D, P1NP, CTX, RANKL en osteoprotegerin.

Tijdens hypothyreoïdie werden er significant lagere CTX spiegels en hogere osteoprotegerin concentraties gevonden, hetgeen wijst op verminderde botresorptie. Na injectie van recombinant TSH werden er geen verschillen gevonden in de bepalingen van botmetabolisme.

Onze bevindingen suggereren dat acute veranderingen van TSH bij stabiele schildklierhormoonspiegels geen significant effect hebben op skeletmetabolisme.

Daarnaast laten onze resultaten zien dat hypothyreoïdie resulteert in verminderde botturnover door de lage vrij T4 spiegel en niet door de hoge TSH spiegel.

Concluderend suggereren onze data dat een vermindering in lokale T3 beschikbaarheid als gevolg van polymorfisme in het deiodinase type 2 leidt tot vermindering van botturnover en verminderde botmassa.

De tweede studie leert dat de botturnover is verminderd tijdens acute hypothyreoïdie, waarbij de belangrijkste bevinding lijkt te zijn dat het botmetabolisme meer afhankelijk is van T4 dan van TSH.

### *Perspectief*

Hoewel de resultaten van onze studies een duidelijke relatie aantonen tussen schildklierhormoon en botmetabolisme, is het moleculaire mechanisme dat ten grondslag ligt aan deze relatie nog niet volledig opgehelderd. Het is wel een belangrijk onderwerp voor patiënten die langdurig behandeld worden met een TSH suppressieve thyroxinedosering, aangezien zij mogelijk een verhoogd risico hebben op osteoporose. Dit is echter voornamelijk geobserveerd bij postmenopausale vrouwen. Bij deze patiënten is screening op baseline en tijdige interventie met medicijnen noodzakelijk in geval van optredende osteoporose.

## **3. Hartfunctie**

Schildklierhormoon heeft uitgesproken effecten op het cardiovasculaire systeem. Hyperthyreoïdie induceert cardiale ritmestoornissen, linker ventrikel hypertrofie en diastolische dysfunctie, maar tast de systolische functie niet aan. Ook milde hyperthyreoïdie als gevolg van een TSH suppressieve thyroxinedosis is geassocieerd met tachycardie en supraventriculaire ritmestoornissen, een vergrote linker ventrikel massa en diastolische dysfunctie. Deze diastolische dysfunctie is gedeeltelijk herstelbaar na herstel van euthyreoidie. Hypothyreoïdie is daarentegen geassocieerd met bradycardie, hypertensie, een verhoogde perifere vasculaire weerstand, hartfalen, verminderde cardiale output en diastolische dysfunctie. Ook is hypothyreoïdie geassocieerd met coronariairlijden, waarschijnlijk als gevolg van hypercholesterolaemie, hypertriglyceridemie en hypertensie.

De gevolgen van episodes van acute hypothyreoïdie op de hartfunctie zijn in slechts enkele studies onderzocht. De resultaten hiervan waren echter niet conclusief. Daarom hebben wij een studie verricht naar de effecten van acute hypothyreoïdie op de hartfunctie bij patiënten die behandeld zijn voor schildkliercarcinoom (**Hoofdstuk 9**).

Hiervoor werden 14 patiënten gerekruteerd die in het verleden behandeld waren voor schildkliercarcinoom en vervolgens gesuppleerd werden met een TSH suppressieve dosering schildklierhormoon. De hartfunctie werd beoordeeld voor, één week

na en vier weken na staken van schildklierhormoonsubstitutie. Voor de beoordeling van de hartfunctie werd een nieuwe geavanceerde echotechniek gebruikt, namelijk Tissue Doppler imaging (TDI). Hiermee kan een gedetailleerde en kwantitatieve meting van de systolische en diastolische hartfunctie verricht worden. De echoresultaten werden vergeleken op de verschillende tijdstippen na staken van schildklierhormoon en werden daarnaast vergeleken met de resultaten van gezonde vrijwilligers met normale hartfunctie.

Op het eerste tijdstip, tijdens milde hyperthyreoïdie, liet echocardiografie zien dat patiënten een verminderde diastolische functie en hogere linker ventrikelmassa hadden in vergelijking met gezonde controlepersonen. De klinische consequenties van geïsoleerde diastolische dysfunctie zijn bij milde hyperthyreoïdie niet geheel duidelijk, maar zou gepaard kunnen gaan met verhoogde morbiditeit en mortaliteit.

Onttrekking van schildklierhormoon resulteerde in een subtiele additionele daling van de E wave (vroeg diastolische instroomsnelheid over de mitralisklep, representeert de passieve vulling van de linker ventrikel) en A wave (late instroomsnelheid over de mitralisklep, representeert de actieve vulling van de linker ventrikel en dus de atriale systole), zonder impact op E/A ratio. Dit wijst op discrete onvoordelige effecten op de diastolische functie. Ook bij de evaluatie met TDI werd een subtiele vermindering gevonden van de diastolische functie. Daarnaast werd tijdens overte hypothyreoïdie een significante stijging gevonden van de diastolische bloeddruk.

Uit onze studie kan geconcludeerd worden dat langdurige milde hyperthyreoïdie gepaard gaat met diastolische dysfunctie. Vervolgens zorgt acute overte hypothyreoïdie voor een subtiele verslechtering van de diastolische functie.

### *Perspectief*

In onze studie werd aangetoond dat langdurige iatrogene milde hyperthyreoïdie bij patiënten behandeld voor gedifferentieerd schildkliercarcinoom diastolische dysfunctie induceert. Daarnaast geeft subklinische hyperthyreoïdie een stijging van de linkerventrikelmassa. Hoewel de klinische consequenties voor de patiënt niet geheel duidelijk zijn, is het niet aanbevolen alle patiënten met schildkliercarcinoom onvoorwaardelijk in te stellen op TSH suppressie.

Acute hypothyreoïdie induceerde bij onze patiënten vervolgens minimale nadelige effecten op de diastolische functie van het hart, met daarbij een duidelijke verhoging van de diastolische bloeddruk. De potentiële negatieve cardiovasculaire consequenties van thyroxineonttrekking voor een RaJ scan zouden klinisch relevant kunnen zijn met name bij patiënten die al een verhoogd cardiovasculair risico hebben. Daarom is recombinant humaan TSH een aantrekkelijk alternatief.

#### 4. Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven kan veranderd zijn bij patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom, enerzijds doordat ze gediagnosticeerd zijn met een kwaadaardige ziekte met de bijbehorende initiële behandeling. Anderzijds zou de TSH suppressieve behandeling en de eventuele onttrekking van schildklierhormoon tijdens follow-up ook de kwaliteit van leven kunnen beïnvloeden. Er zijn eerdere studies verschenen over kwaliteit van leven bij patiënten met schildkliercarcinoom, maar de resultaten hiervan zijn niet eenduidig. Daarom hebben wij de kwaliteit van leven onderzocht in een grote groep patiënten die genezen is van gedifferentieerd schildkliercarcinoom. We hebben hiervoor gebruik gemaakt van vier verschillende kwaliteit van leven vragenlijsten en hebben de uitkomsten van patiënten vergeleken met de uitkomsten van een groep vrijwilligers gematcht voor geslacht, leeftijd en socio-economische status (**Hoofdstuk 10**).

Onze bevindingen lieten zien dat patiënten die genezen zijn van gedifferentieerd schildkliercarcinoom nog langdurig een verminderde kwaliteit van leven hebben. Dit kan echter wel herstellen na langdurige follow-up. Na langdurige genezing, circa 12-20 jaar waren 6 van de 16 subschalen van kwaliteit van leven vergelijkbaar met gezonde controles.

De gevolgen van langdurige milde hyperthyreoïdie op de kwaliteit van leven waren ook niet geheel duidelijk. Studies die dit onderwerp eerder onderzochten includeerden geselecteerde groepen patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom of patiënten met endogene hyperthyreoïdie waarbij de duur en het beloop van schildklierhormoonsschommelingen niet bekend zijn. In onze studie bleek dat de kwaliteit van leven niet beïnvloed werd door TSH spiegels.

#### *Perspectief*

Ondanks genezing, een excellente prognose en een matig agressieve initiële behandeling is de kwaliteit van leven van patiënten met schildkliercarcinoom evident verminderd. De kwaliteit van leven kan uiteindelijk wel verbeteren na een lange periode van genezing. De bevindingen van deze studie hebben implicaties voor de aanpak van de behandeling van schildkliercarcinoompatiënten. Er moet naast medisch noodzakelijke ingrepen ook aandacht zijn voor de psychosociale gevolgen voor de patiënt en eventueel kan professionele ondersteuning aangeboden worden tijdens de follow-up.