



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Differentiated thyroid carcinoma : studies on diagnosis, treatment-related side effects and well-being**

Verloop, H.

### **Citation**

Verloop, H. (2017, February 15). *Differentiated thyroid carcinoma : studies on diagnosis, treatment-related side effects and well-being*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/45998>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/45998>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/45998> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Verloop, H.

**Title:** Differentiated thyroid carcinoma : studies on diagnosis, treatment-related side effects and well-being

**Issue Date:** 2017-02-15

---

# CHAPTER 10

---

General Discussion and Summary

## Introductie

Het gedifferentieerd schildkliercarcinoom is wereldwijd de meest voorkomende endocrinologische maligniteit. Hoewel de incidentie in het algemeen als laag wordt gezien (1/100000 personen/jaar) is de laatste jaren een duidelijke stijging waarneembaar. Het papillair en folliculair schildkliercarcinoom vormen de meerderheid (80-85%) van alle schildkliermaligniteiten en worden samen geclassificeerd als het gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Zij vormen qua behandeling en follow-up een aparte entiteit. De resterende groep schildkliercarcinomen (~15%) bestaat uit medullair en anaplastisch schildkliercarcinoom. De prevalentie van schildklierkanker ligt hoog door een vaak gunstige prognose (10-jaarsoverleving 90-95%), effectieve initiële therapie en relatief langzaam groeiende tumor. In 2019 wordt verwacht dat het schildkliercarcinoom plaats 3 zal innemen op de ranglijst van meest voorkomende maligniteiten bij vrouwen ongeacht leeftijd en plaats 4 op de ranglijst van meest voorkomend carcinoom bij mannen. Maligne schildklieraandoeningen presenteren zich meestal als een schildkliernodus of schildkliermassa, waarna vaak als eerste stap een fine needle aspiration cytology (FNAC) zal worden uitgevoerd. De resultaten van dit onderzoek zijn helaas vaak niet eenduidig en een goede differentiatie tussen benigne en maligne aandoening kan met conventionele pathologische technieken soms moeilijk te maken zijn. Vooral het onderscheid tussen een folliculair adenoom (benigne) en folliculair carcinoom (maligne) kan lastig zijn. Om diagnostische redenen kan daarom een chirurgische interventie noodzakelijk zijn. Een hemithyreoidectomie is een operatie die frequent wordt uitgevoerd in patiënten waarbij met FNAC schildklierpathologie moeilijk te differentiëren is. Deze operatie is echter niet zonder mogelijke complicaties. Schildklierfunctiestoornissen, met name in de vorm van hypothyreoïdie, zijn een frequent voorkomende complicatie van een hemithyreoidectomie.

Wanneer een gedifferentieerd schildkliercarcinoom is gediagnosticeerd bestaat de initiële therapie in het algemeen uit totale thyreoïdectomie gevolgd door aanvullende radioactief jodium (RaI) ablatie. Na deze initiële therapie zijn patiënten levenslang afhankelijk van schildklierhormoonsubstitutie middels thyroxine (T4). Patiënten worden in het algemeen op een hoge dosis T4 ingesteld om het thyroid stimulerend hormoon (TSH) te onderdrukken. Het hypofysehormoon TSH stimu-

leert normaliter de schildklier tot het maken van schildklierhormoon. Doordat TSH een groeifactor betreft van schildkliercellen kan een lage TSH waarde potentieel groei van eventueel resterende tumorcellen onderdrukken. Recente richtlijnen adviseren om bij gecureerde, laag-risico patiënten een TSH < 2 mU/L aan te houden. Dit mede omdat door T4 veroorzaakte subklinische hyperthyreoïdie op lange termijn schadelijk kan zijn voor diverse orgaansystemen met een mogelijk verhoogd risico op fracturen en hartritme stoornissen. Bij patiënten met een initeel hoog-risico of patiënten met persisterende ziekte worden lagere TSH waarden nagestreefd (respectievelijk, TSH < 0.5 mU/L eerste 2 jaar na initiële therapie en TSH < 0.1 mU/L). Wanneer metastasen op afstand (bot, long etc) ontstaan wordt de prognose van schildklierkanker beduidend slechter. Door dedifferentiatie ontstaan cellen die minder jodium opnemen, waardoor schildkliercellen minder gevoelig worden voor eradicatie door Ral therapie. Recent is de pathogenese van schildkliercarcinoom uitgebreid onder de loep genomen en zijn nieuwe potentiële aangrijpingspunten ontdekt voor de behandeling van gemetastaseerde ziekte. De hoofdgroep zijn de zogenoemde tyrosinekinaseremmers (TKIs). Sorafenib is een voorbeeld van een TKI geregistreerd voor de behandeling van Ral-ongevoelig progressief lokaal uitgebreid of gemetastaseerd schildkliercarcinoom. Een nadeel van therapie met TKIs is dat behandeling gepaard kan gaan met bijwerkingen die dosisreductie of staken van het middel noodzakelijk maken. Schildklierfunctiestoornissen zijn bijwerkingen die zowel in schildklierkankerpatiënten als in andere TKI-behandelde patiënten met een maligniteit voorkomen. In behandelde schildklierkankerpatiënten komt een schildklierfunctiestoornis door TKIs vaak tot uiting door de noodzaak van frequente dosisaanpassingen van T4 om de patiënt in een biochemisch euthyreote staat te behouden.

Wanneer de patiënt de initiële therapie voor schildkliercarcinoom heeft doorlopen is het van belang de lage maar tot 15 jaar na diagnose aanwezige recidiefkans mee te laten wegen in het lange termijnbeleid. De follow-up bestaat voor laag-risico-patiënten voornamelijk uit jaarlijkse thyreoglobulinemetingen en palpatie van de hals. In patiënten die behandeld zijn voor een gedifferentieerd schildkliercarcinoom en tot de laag-risicogroep behoren, kunnen controles na 5 jaar follow-up worden gestaakt. Voor patiënten met een niet-laag risico wordt een langere

follow-up periode geadviseerd en worden frequenter diagnostische procedures (zoals echografie hals, Ral scintigrafie, thyreoglobuline-gestimuleerde metingen) verricht. Vanwege het feit dat de meeste patiënten genezen van de ziekte en goede prognostische vooruitzichten hebben is het belangrijk om de kwaliteit van leven van schildklierkankerpatiënten te waarborgen. Patiënten zullen de gevolgen van de ziekte zelf en met name de verrichte behandeling dagelijks kunnen ervaren. Na initiële therapie blijft levenslange schildklierhormoonsuppletie noodzakelijk. Het is een groot probleem dat een deel van de hypothyreote schildklierkankerpatiënten ondanks biochemisch adequate dosering persisterende klachten zoals vermoeidheid rapporteert. De behandeling met T4 in een TSH-suppressieve dosis kan verder ook somatische gevolgen hebben. Het is belangrijk om onderzoek te doen naar indicatoren van kwaliteit van leven bij schildklierkankerpatiënten om zodoende patiënten in een zo vroeg mogelijk stadium te traceren waarbij een minder goede kwaliteit van leven wordt verwacht.

In dit proefschrift worden verschillende aspecten die hierboven kort aan bod zijn gekomen onderzocht. In Hoofdstuk 2 onderzoeken we de expressie van bot-morfogenetisch proteïne 7 (BMP7) signaaleiwitten in verschillende schildklierweefsels en verifiëren we of deze groep eiwitten diagnostische potentie heeft om het in de praktijk soms moeilijke onderscheid tussen maligne en benigne schildklierpathologie te vergemakkelijken. In Hoofdstuk 3 hebben we een meta-analyse uitgevoerd op basis van 32 studies om de kans op hypothyreoïdie na een hemithyreoidectomie nader te definiëren. Ook bekijken we in dit onderzoek welke predictieve factoren de kans op hypothyreoïdie kunnen voorspellen. In Hoofdstuk 4 en 5 van dit proefschrift staan de effecten van sorafenib op de schildklierfunctie in schildklierkankerpatiënten centraal en onderzoeken we de mogelijke achterliggende pathofysiologie van deze effecten.

Hoofdstuk 6 betreft een systematisch review van de literatuur omtrent effecten van deiodinase polymorfismen op klinische uitkomsten. In Hoofdstuk 7 en 8 richten we ons op parameters die in gecureerde schildklierkankerpatiënten en andere hypothyreote populaties mogelijk effect zouden kunnen hebben op de kwaliteit van leven. In het bijzonder richten wij ons op de invloed van genetische variatie (polymorfismen) in schildklierpathwaygenen op kwaliteit van leven in hypothyreote populaties.

## Aspecten van diagnose

### *Bot-morfogenetisch proteïne 7 (BMP-7) signaaleiwitten: expressie in schildklierweefsel en mogelijke diagnostische potentie*

In patiënten die zich presenteren met een schildkliernodus is de eerste stap in de diagnostiek vaak een FNAC. Soms blijft het echter moeilijk om onderscheid te maken tussen een schildklier carcinoom en andere schildklierpathologie. De mogelijkheid om diverse schildklier aandoeningen te differentiëren zou verbeterd kunnen worden door gebruik van sensitieve en specifieke diagnostische markereiwitten. Bot-morfogenetische eiwitten (BMPs) maken deel uit van de grootste groep transformerende groeifactor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) superfamilie en zijn belangrijk voor groei-regulatie, differentiatie en apoptose in verschillende humane weefsels. Afwijken de expressie van BMP-7 signaaleiwitten is gevonden in diverse maligniteiten. De expressie van BMP-7 componenten in diverse schildklierweefsels is nooit eerder gepubliceerd en het is onduidelijk of deze signaaleiwitten kunnen helpen bij de differentiatie van schildklierneoplasmata. In een immunohistochemische studie (Hoofdstuk 2) onderzochten we de expressie van verschillende BMP-7 signaaleiwitten (BMP7, Smad4 and phospho-Smad1 (pSmad1)) in verschillende benigne en maligne schildklierweefsels. Hiervoor gebruikten we een tissue microarray met 107 benigne schildklierweefsels (normaal schildklierweefsel, multinodulair struma en folliculair adenoom) en 83 schildklier carcinoomen (papillair schildklier carcinoom (PTC), folliculair schildklier carcinoom (FTC) en folliculaire variant van PTC (FvPTC)). De immunohistochemische kleuring werd verricht voor BMP7, Smad4 en pSmad1. Het percentage en intensiteit van de kleuring per schildklierweefsel werd gescoord door drie personen.

De componenten van BMP-7 werden gevonden in alle onderzochte schildklierweefsels. In schildklierkankerweefsel was de expressie van cytoplasmatisch BMP7, Smad4, en pSmad1 significant hoger in vergelijking met normaal schildklierweefsel. De nucleaire pSmad1 expressie was lager. De diagnostische waarde van BMP-7 signaaleiwitten om te differentiëren tussen FA, FTC en FvPTC lijkt bescheiden.

In FvPTC weefsel was de expressie van cytoplasmatisch Smad4, nucleair Smad4 en nucleair pSmad1 lager dan in FA weefsels. De verschillen tussen FA en FvPTC bleven grotendeels overeind na Bonferroni correcties.

Concluderend, de expressie van BMP-7 signaaleiwitten is zowel aanwezig in benigne als maligne schildklierweefsels en lieten een differentiele expressie zien. In het algemeen vonden we overexpressie van cytoplasmatisch BMP-7 in schildklierkankers, terwijl nucleair pS1 expressie lager was in maligne weefsels. Welke implicaties de resultaten van onze studie hebben is nog niet volledig opgehelderd. Nieuw onderzoek zou zich enerzijds kunnen richten op de inclusie van ook medullair en anaplastisch schildkliercarcinoom om de verschillen in expressie van BMP-7 signaaleiwitten te determineren. Verder is het de moeite waard om de significante verschillen in pSmad 1 en Smad4 expressie tussen FA en FvPTC weefsels in grotere multi-centerstudies te verifiëren.

### **Hemithyreïdectomie: een hoofdzakelijk diagnostische procedure met potentieel nadelige effecten op de schildklierfunctie**

Een hemithyreïdectomie is een interventie die vaak wordt verricht om maligniteit uit te sluiten in patiënten met een schildkliernodus of schildkliermassa met verdachte of onduidelijke kenmerken bij FNAC. Tenzij er de komende jaren excellente diagnostische markers ontwikkeld worden die een accuraat onderscheid tussen benigne en maligne schildklierpathologie mogelijk maken, ligt het in de lijn der verwachting dat de hemithyreïdectomie een belangrijke diagnostische interventie blijft om schildkliercarcinoom uit te sluiten. Wanneer een schildkliernodus bij FNAC onvoldoende duidelijkheid geeft omtrent de juiste schildklierpathologie en er wordt gekozen voor een hemithyreïdectomie, blijkt uiteindelijk 70-80% van de patiënten een benigne aandoening te hebben. De chirurgische ingreep is dan a posteriori frequent om louter diagnostische redenen verricht. Het is daarom belangrijk om langetermijneffecten van de procedure goed in kaart te brengen. De meest gerapporteerde bijwerking betreft een hypothyreoïdie. De incidentie van hypothyreoïdie na een hemithyreïdectomie loopt sterk uiteen in de literatuur en het percentage patiënten dat schildklier hormoonsuppletie nodig heeft na de ingreep is niet geheel bekend. Om beter inzicht te krijgen in het risico van hypothyreoïdie na een hemithyreïdectomie hebben we een meta-analyse verricht waarbij in totaal 32 studies zijn geïnccludeerd (Hoofdstuk 3). De meta-analyse werd verricht met behulp van een logistisch regressiemodel met random effect op studieniveau.

Het risico op postoperatieve hypothyreoïdie was 22% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 19-27%). Een duidelijk onderscheid tussen klinische hypothyreoïdie (supranormale TSH, subnormale schildklierhormoonwaarden) en subklinische hypothyreoïdie (supranormale TSH, normale schildklierhormoonwaarden) werd gemaakt in 4 studies. Op basis van deze studies vonden we dat het risico subklinische hypothyreoïdie 3 keer hoger was dan op een klinisch manifeste vorm van hypothyreoïdie. Een preoperatief TSH level in de hoog-normale referentierange en een positieve anti-TPO status waren geassocieerd met postoperatieve schildklierdysfunctie. Samenvattend lieten onze data zien dat ongeveer 1 op 5 patiënten een hypothyreoïdie zal ontwikkelen na een hemithyreoïdectomie, met een klinische manifeste vorm in 1 op de 25 individuen. Het preoperatief meten van een serum TSH waarde en anti-TPO antilichamentiter kan helpen een betere inschatting te maken voor de kans op postoperatieve hypothyreoïdie.

### **Negatieve effecten van de behandeling van gedifferentieerd schildklier-carcinoom met TKIs: invloed op de hypothalamus-hypofyse-schildklieras**

Een totale thyreoïdectomie wordt gezien als de standaard therapie nadat een gedifferentieerd schildkliercarcinoom is gediagnosticeerd. Vaak wordt deze operatie gevolgd door Ral ablatie en levenslange T4 substitutie, vaak de eerste jaren in een TSH-suppressieve dosering, afhankelijk van risicoprofiel. Wanneer een recidief optreedt is opnieuw operatie of Ral therapie nodig. Jodiumaccumulatie kan echter drastisch verminderen door dedifferentiatie van schildklierkankercellen. Dit komt onder andere doordat de expressie van de jodiumtransporter NIS door maligne ontaarding verloren gaat, waardoor schildkliercellen het jodium niet meer goed kunnen opnemen, hetgeen de effectiviteit van Ral vermindert. Behandelingsopties voor gemetastaseerd Ral-refractair schildkliercarcinoom zijn helaas gelimiteerd. Tyrosine kinase remmers (TKIs) betreffen een relatief nieuwe klasse medicatie die wordt toegepast bij gemetastaseerd schildkliercarcinoom en andere maligniteiten. Sommige TKIs staan bekend om hun nadelige invloed op de schildklierfunctie en brengen nieuwe uitdagingen voor de endocrinoloog met zich mee. In schildklierkankerpatiënten komen de bijwerkingen van TKIs op de schildklierfunctie tot expressie door frequente dosisaanpassingen in T4 om de patiënt biochemisch in

euthyreote toestand te houden. Vaak zijn ook aanpassingen in de TKI dosis zelf noodzakelijk. De invloed van TKIs op de hypothalamus-hypofyse-schildklieras lijkt zich op verschillende niveaus af te spelen, alhoewel de pathogenese niet volledig is opgehelderd. Bij patiënten met een aanwezige schildklier zijn oorzaken van TKI-gerelateerde schildklierdysfunctie destructieve thyreoïditis, interferentie met thyroïd peroxidase en schildklieratrofie als gevolg van vaatdestructie. In athyreote patiënten met schildkliercarcinoom moeten andere oorzaken een rol spelen, die nog niet voldoende opgehelderd zijn.

Sorafenib is een TKI die geregistreerd is voor de behandeling van irresectabel hepatocellulair carcinoom en gemetastaseerd renaalcelcarcinoom. Sorafenib is recentelijk ook geregistreerd voor de behandeling van progressief lokaal-uitgebreid of gemetastaseerd gedifferentieerd schildkliercarcinoom. In Hoofdstuk 4 van dit proefschrift hebben we onderzocht of sorafenib het perifeer schildklierhormoonmetabolisme kan beïnvloeden, in het bijzonder door invloed op de iodothyronine deiodinases (D1; D2; D3). Stapsgewijze deiodinatie is normaal gesproken de route van schildklierhormoondegradatie. D1 zet T4 om in T3, en draagt zodoende bij aan de serumproductie van T3. Ook heeft het een rol bij de afbraak van reverse T3. D2 speelt een rol bij de lokale T3 productie in verschillende weefsels, maar vervult mogelijk ook een bijdrage aan de serum T3 productie in skeletspierweefsel. D3 inactieveert T3 en T4 en heeft waarschijnlijk de taak als beschermingsfunctie om een overmaat aan schildklierhormoon te voorkomen. De impact van TKIs op het perifeer schildklierhormoonmetabolisme is nooit eerder onderzocht in mensen. Het onderzoek betrof een open, singlecenter, single-arm 26-weekse fase 2 studie in 22 athyreote patiënten met progressieve, gemetastaseerde of lokaal doorgroeiende ziekte. Serum schildklierhormoonparameters (thyroxine (T4), vrij T4 (fT4), tri-iodothyronine (T3), vrij T3 (fT3), reverse T3 (rT3) en TSH) werden op baseline gemeten en na 26 weken behandeling met sorafenib. De ratios van T3/T4 en T3/rT3, T4/rT3 werden berekend. Deze ratios zijn onafhankelijk van substraat aanwezigheid en reflecteren het deiodinatieproces, waarbij de ratios positief worden beïnvloed door D1 en D2 activiteit en negatief door D3 activiteit.

We vonden dat er een hogere dosis T4 nodig was om de vrij T4 en T3 concentraties binnen normaalwaarden te houden. Gecorrigeerd voor thyroxinedosis per kilogram

lichaamsgewicht daalden de vrij T4 en T3 concentraties met respectievelijk 11 en 18%. De TSH concentraties stegen. Er werden significante dalingen in de serum T3/T4, T3/rT3 en T4/rT3 ratios gevonden. Aangezien de ratios positief beïnvloed worden door D1 en D2 en negatief door D3, kan dit duiden op een daling van D1 en/of D2 activiteit. Echter, dan zou een verlaagd metabolisme T4 verwacht worden. In onze studie was het T4 metabolisme juist verhoogd omdat een hogere T4 dosis nodig was om de vrij T4 waarden op peil te houden. Daarom zouden de verlaagde ratios bij sorafenibgebruik het beste kunnen worden verklaard door een verhoogde D3 activiteit.

In Hoofdstuk 5 onderzochten we of sorafenib-geïnduceerde hypothyreoïdie ook kan worden veroorzaakt door een effect op het perifere metabolisme van TSH. Mogelijke effecten op TSH-metabolisme konden worden onderzocht door middel van het model waarbij athyreote schildklierkankerpatiënten met lage basale TSH waarden, exogeen recombinant humaan TSH (rhTSH) kregen toegediend voor en na behandeling met sorafenib. Vooraf en na 26 weken sorafenib kregen 20 patiënten met progressieve Ral-refractaire schildklierkanker een standaard dosis van 2 injecties 0.9 mg rhTSH op 2 achtereenvolgende dagen. De TSH concentraties werden vervolgens 48h (TSH48h) en 96h (TSH96h) na de eerste rhTSH injectie gemeten. De area under the curve (TSH-AUC), die de totale TSH inhoud tussen 48-96h reflecteert, werd berekend. Na 26 weken sorafenib werden beduidend hogere TSH48h, TSH96h en TSH-AUC waarden gevonden. Hogere doses sorafenib waren geassocieerd met grotere veranderingen in TSH96h en TSH-AUC. Bij twee patiënten werden TSH waarden boven de 200 mU/L gevonden. Een verminderde nierfunctie lijkt geen rol te spelen omdat de renale klaring vrijwel onveranderd bleef. Een effect op hypofysair niveau is niet waarschijnlijk omdat patiënten onder continue TSH-suppressieve therapie stonden. Basale TSH waarden voor en na sorafenib namen bovendien maar matig toe. Onze resultaten kunnen het beste verklaard worden door een effect van sorafenib op de omzetting van TSH. Langetermijn follow-up en het belang van kwaliteit van leven.

Langetermijn follow-up is een essentieel onderdeel van de zorg bij het schildklier-carcinoom, vanwege de kans op recidief tot 15 jaar na initiële diagnose. Andere aspecten die speciale aandacht verdienen gedurende follow-up zijn de behande-

ling-gerelateerde bijwerkingen die invloed kunnen hebben op fysiek, mentaal en sociaal niveau.

Recentelijk is het beleid wat betreft TSH suppressie in schildklierkankerpatiënten tijdens follow-up herzien, waarbij zoals eerder besproken in deze samenvatting een gematigder beleid wat betreft TSH suppressieve therapie wordt gehanteerd. Langdurige TSH suppressieve therapie (met intentie om recidief te voorkomen) brengt namelijk met zich mee dat schildklierkankerpatiënten worden blootgesteld aan diverse bijwerkingen niveau. Onderzoek laat zien dat de status van subklinische hyperthyreoïdie op diverse orgaansystemen invloed kan hebben zoals het cardiovasculair systeem, botmetabolisme, glucose metabolisme en lipiden-profiel. Gedurende de eerste jaren na initiële therapie zijn reguliere controles met basale thyreoglobulinemetingen en afhankelijk van risicoprofiel, echografie en Ral whole body scans nodig om in een zo vroeg mogelijk stadium een recidief op te sporen. In het verleden werd de kwaliteit van leven op korte termijn frequent negatief beïnvloed, doordat voor gestimuleerde thyreoglobulinewaarden vaak onttrekking van schildklierhormoon noodzakelijk was. Door 4 weken onttrekking van schildklierhormoon ontstond vaak een forse daling van het algemeen welzijn. Tegenwoordig is het mogelijk om in een deel van de patiënten een gestimuleerde thyreoglobulinewaarde te verkrijgen door recombinant TSH toe te dienen, waardoor de nadelige effecten van onttrekking worden voorkomen. Een ander probleem in schildkliercarcinoompatiënten betreft de negatieve effecten van behandeling op het neuropsychologisch welzijn en in engere zin de kwaliteit van leven op lange termijn. Behandelde schildkliercarcinoompatiënten kunnen nog jaren na therapie last hebben van aanzienlijk lagere kwaliteit van leven en welzijn, ondanks een ogenschijnlijk biochemisch euthyreote staat. 40% van de schildklierkankerpatiënten rapporteert hoge vermoedheid tot 20 jaar na diagnose. In dit proefschrift hebben wij ons verdiept op parameters die de kwaliteit van leven in schildklierkankerpatiënten zouden kunnen beïnvloeden.

### **Genetische variatie in schildklierhormoongenomen en kwaliteit van leven**

Het effect van polymorfismen in schildklierfunctiegenen op welzijn is een relatief nieuw onderzoeksveld. Er bestaat bewijs dat variatie in schildklierfunctiegenen

impact kan hebben op serum schildklierhormoonwaarden en verschillende andere klinische uitkomsten. Deze gegevens worden onderstreept door aanzienlijke verschillen in schildklierhormoonserumspiegels en klinische fenotypes die gevonden zijn in muizen knock-out voor deiodinases, TSH receptor, schildklierhormoontransporters en schildklierhormoonreceptor. In Hoofdstuk 6 van dit proefschrift hebben we middels een systematische review een volledig overzicht trachten te geven van de effecten van deiodinase polymorfismen op klinische uitkomsten in de mens. In Hoofdstuk 7 beschrijven we de resultaten van een cross-sectionele studie waarin de effecten van deiodinase 1 (D1) en 2 (D2) polymorfismen in 146 genezen schildklierkankerpatiënten worden onderzocht. De rationale achter de relatie tussen deiodinase varianten en kwaliteit van leven betreft het feit dat deiodinase polymorfismen impact zouden kunnen hebben op de serum en intracellulaire T3 waarden. Schildklierhormonen hebben een belangrijke invloed op het neuropsychologisch welzijn. Athyreote schildklierkankerpatiënten hebben geen intrinsieke T3 productie meer en zijn volledig afhankelijk van perifere deiodinatie van T4. Patiënten met een bepaald deiodinase polymorfisme zouden zodoende kunnen profiteren van een meer efficiënte T3 productie. In onze studie werden genotypes van frequent voorkomende D1 en D2 polymorfismen (D1-C785T, D1-A1814G, D2-Thr92Ala; D2-ORFα-Gly3Asp) bepaald. De kwaliteit van leven werd geëvalueerd met behulp van 3 gevalideerde kwaliteit van leven vragenlijsten. In onze studie vonden we dat geen van alle onderzochte polymorfismen een effect op stemming en welzijn leek te hebben. Hoewel in de literatuur in hypothyreote populaties een effect van het D2-Thr92Ala polymorfisme werd gevonden op welzijn, was deze studie niet specifiek gericht op patiënten met hypothyreoïdie door schildklierkankerbehandeling. Onze negatieve studieresultaten zouden kunnen zijn beïnvloed door langdurige TSH suppressie therapie, hiervan is bekend dat dit leidt tot onderdrukking van D1 en D2 activiteit. Onze studiepopulatie was relatief klein, maar onze studieresultaten lieten geen enkele associatie zien die op een effect zou kunnen wijzen. Een beperkte power van de studie is ook niet waarschijnlijk, aangezien kwaliteit van levenscores een continue uitkomst betreffen. Concluderend, vonden wij geen effect van verschillende D1 en D2 polymorfismen op welzijn in gecureerde T4 behandelde schildklierkankerpatiënten. Toekomstige studies zullen moeten bevestigen of het

effect van deiodinasepolymorfismen inderdaad klein is in schildklierkankerpatiënten.

In Hoofdstuk 8 richten we ons op het fenomeen vermoeidheid in verschillende hypothyreote populaties, alsmede schildklierkankerpatiënten. We onderzochten of de origine van een hypothyreoïdie invloed kan hebben op het gerapporteerde vermoeidheidsniveau. We verrichtten een cross-sectionele studie in patiënten met hypothyreoïdie van verschillende origine (140 athyreote schildklierkankerpatiënten en 138 patiënten met primaire autoimmuun hypothyreoïdie). Eveneens werd er genotypering voor het TSHr-Asp727Glu polymorfisme verricht. Het TSHr-Glu727 allel wordt verondersteld voor een hogere gevoeligheid van de TSH receptor te zorgen, waardoor minder TSH nodig is om serum T3 en T4 concentraties op peil te houden. De vermoeidheidsstatus werd bepaald met de multidimensional fatigue inventory (MFI-20). Patiënten met een auto-immune oorzaak van hypothyreoïdie waren significant vermoeider dan de schildklierkankerpatiënten, gecorrigeerd voor schildklierhormoonparameters, leeftijd, geslacht en BMI. Alleen in schildklierkankerpatiënten werd een effect waargenomen van het TSHr-Asp727Glu polymorfisme op vermoeidheid, waarbij patiënten met de TSHr-727Glu variant minder vermoeid waren dan patiënten zonder de genetische variant.

Er zijn verschillende oorzaken voor persisterende problemen in T4 behandelde hypothyreote populaties die biochemisch gezien euthyreoot zijn: besef een chronische ziekte te hebben, aanwezigheid van autoimmuunziekte, concomitante schildklierautoimmunitet (tevens onafhankelijk van schildklierhormoonconcentraties) en niet afdoende behandeling met T4 alleen om de fysiologische T4/T3 ratio zowel intra als extracellulair te verkrijgen. Onze bevindingen dat auto-immuun hypothyreoïdie patiënten significant vermoeider waren dan de schildkliercarcinoompatiënten kan door schildklierauto-immunitet per se worden verklaard. Ons gegeven van minder vermoeidheid in schildkliercarcinoompatiënten met de TSHr-727Glu variant vereist meer onderzoek in andere populaties. TSH-gesupprimeerde schildklierkankerpatiënten zouden mogelijk kunnen profiteren van een sensitievere TSHr variant met betrekking tot een gunstige invloed op oa vermoeidheidsstatus en welzijn, omdat in een staat van lagere TSH concentraties die vaak in DTC patiënten wordt aanbevolen, een sensitievere receptor gunstig kan zijn voor lokale en

systemische effecten van TSH. Deze hypothese zal echter moeten worden getoetst in andere studies.

*Behandeling van persisterende klachten in biochemisch euthyreote schildklierkankerpatiënten: tijd voor een nieuwe benadering?*

Ondanks een excellente prognose, een matig-agressieve initiële behandeling en goede overlevingskansen is de kwaliteit van leven in schildklierkankerpatiënten relatief vaak verminderd. Blijvende welzijnsproblematiek van biochemisch euthyreoot gecureerde schildklierkankerpatiënten blijft een onopgelost probleem. Welzijn is een breed concept en wordt beïnvloed door vele exogene en endogene factoren. De mogelijke effecten op het welzijn van het vooruitzicht dat hypothyreoïdie een chronische ziekte is en levenslang medicatie moet worden geslikt moet niet worden onderschat. Uiteraard kan het besef recentelijk de diagnose kanker te hebben gekregen ook een periode van invloed zijn op het welzijn van schildklier-carcinoompatiënten. Onderliggende psychologische mechanismen moeten worden geëvalueerd en waar nodig besproken. Patiënten moeten erop attent worden gemaakt dat de kwaliteit van leven kan verbeteren na langere follow-upperiode. Verder is het belangrijk om te kijken of er adequate therapietrouw is en waar nodig de patiënt over deze noodzaak goed te informeren. Een 3 maanden durend gesuperviseerd bewegingstrainingsprogramma met o.a. aerobics liet belangrijke verbeteringen zien in gecureerde schildklierkankerpatiënten. Deze resultaten laten zien dat voor de arts het belang van aanmoediging tot beweging ook een belangrijk speerpunt kan zijn om de kwaliteit van leven te verbeteren.

Hoewel een TSH waarde in de normale referentierange de uitgangswaarde blijft voor euthyreoidie, kunnen opvallende verschillen in overige schildklierparameters (T4, T3, fT3, fT4) en de fT4/fT4 ratio tussen baseline en na behandeling waar nodig getracht te worden gecorrigeerd. De hoogte van de vrij T4 waarde lijkt vanuit de literatuur een belangrijke parameter te zijn die kwaliteit van leven beïnvloedt. Verder is het belangrijk om te kijken of er concomitante Hashimoto's thyroiditis aanwezig was (in operatiepreparaat) of andere autoimmuunziekten aanwezig kunnen zijn die blijvende welzijnsproblematiek kunnen verklaren. Deze comorbiditeit is namelijk geassocieerd met een slechtere invloed op de kwaliteit van leven en

blijvende symptomatologie. Overige autoimmuunziekten moeten zo nodig worden behandeld.

Uit de literatuur is bekend dat de hoogte van anti-TPO concentraties, ongeacht normale schildklierfunctiewaarden, correleert met kwaliteit van leven scores (vooral psychologische symptomen). Er wordt zelfs gespeculeerd dat behandeling met selenium, de autoimmunitet kan doen verminderen. Het is echter onduidelijk of dit effect heeft op de kwaliteit van leven. Of er daadwerkelijk een relatie is tussen anti-TPO antistoffen en kwaliteit van leven in schildklierpatienten is de moeite van het onderzoeken waard. Op dit moment zijn er nog geen aanbevelingen om routinematig anti-TPO antistoffen gedurende de follow-up te meten in schildklier-carcinoompatienten. De aanwezigheid van anti-TPO antilichamen in schildklierkankerpatienten duidt op coëxistente Hashimoto thyreoiditis.

Recentelijke richtlijnen stellen gecombineerde T4/T3 therapie voor als een experimenteel behandelingsmethode in hypothyreote patienten die minstens 6 maanden peristerende symptomen hebben ondanks adequate LT4 therapietrouw en die tevens biochemisch euthyreoot zijn. Helaas is veel van het onderzoek waarop deze richtlijnen zijn gebaseerd gedaan in patienten met hypothyreoïdie van auto-immuun origine. Het is onduidelijk of de resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar schildklierkankerpatienten, die door thyreoïdectomie hypothyreoot zijn geworden. Verder is veel van het onderzoek moeilijk onderling vergelijkbaar door methodologische problemen, moeilijkheid om de fysiologische T3/T4 secretie na te bootsen en lage studiesamples, waardoor powerreductie optreedt. Bunevicius et al verrichtte een studie waarbij schildklierkankerpatienten meer mentale welzijnsverbetering op gecombineerde T4/T3 substitutie rapporteerden dan een groep patienten met een auto-immuun vorm van hypothyreoïdie. Deze onderzoeksresultaten zullen moeten worden bevestigd in andere studies.

Verder zouden schildklierkankerpatienten met een zekere genetische opmaak kunnen profiteren van gecombineerde T4/T3 therapie. Deiodinaseactiviteit is van groot belang om adequate serumspiegels en locale T3 concentratie in diverse weefsels te waarborgen en zodoende zouden deiodinase polymorfismen effect kunnen hebben op neuropsychologisch welzijn in athyreote schildklierkankerpatienten die volledig afhankelijk zijn van perifere deiodinaseactiviteit. Panicker et al

heeft een studie verricht waarbij een gecombineerde T4/T3 therapie in patiënten met de D2-92Ala variant aanzienlijke verbetering van welzijn geeft. Een kanttekening betreft dat deze associatie niet specifiek werd onderzocht in schildklierkankerpatiënten, maar in patiënten met diverse vormen van hypothyreoïdie. De toepasbaarheid van deiodinase polymorfismen in de klinische setting lijkt vooralsnog klein. Er is meer onderzoek nodig naar de ingewikkelde relatie tussen genetische schildklierhormoonopmaak, serum schildklierhormoonprofiel en welzijn in hypothyreote populaties, met inbegrip van gecureerde schildklierkankerpatiënten.

