



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Differentiated thyroid carcinoma : diagnostic and therapeutic studies

Liu, Y.Y.

Citation

Liu, Y. Y. (2006, November 28). *Differentiated thyroid carcinoma : diagnostic and therapeutic studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4993>

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/1887/4993>

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

Chapter 9

Samenvatting

1. Inleiding

Gedifferentieerd schildklier carcinoom (DTC) heeft een lage incidentie en een relatief goede prognose. Deze relatief gunstige prognose is het gevolg van het biologische gedrag van de meesten van deze tumoren en de effectiviteit van de initiële therapie. Het therapeutische arsenaal voor DTC is echter zeer beperkt. Wanneer afstandsmetastasen aanwezig zijn, gewoonlijk in de longen of het skelet, is de prognose ongunstig, omdat de resultaten van therapie met radioactief jodium (RaJ), dat de enige therapeutische mogelijkheid is, beperkt zijn. Een belangrijk probleem bij progressieve ziekte of metastasen is de verminderde of afwezige opname van RaJ door schildklierkankercellen. In deze gevallen is de prognose slecht omdat andere behandelingen (uitwendige radiotherapie of chemotherapie) slechts een beperkt succes hebben.

Vanwege de lage incidentie en de goede prognose zijn diagnostische en therapeutische strategieën moeilijk te onderzoeken: de follow-up tijd is te lang en de aantallen patiënten te klein om significante eindpunten te bereiken in prospectieve, gerandomiseerde onderzoeken. Daardoor zijn veel gangbare behandel- en follow-up protocollen gebaseerd op grote retrospectieve series, meestal van enkele centra, met vele bronnen van bias. Een ander aspect is de gedecentraliseerde benadering van de ziekte. Ondanks de lage incidentie behandelen veel ziekenhuizen patiënten met DTC. Een van de voorbeelden van de gedecentraliseerde aanpak is het naast elkaar bestaan van verschillende stageringssystemen, wat vergelijkingen tussen centra moeilijk maakt.

DTC is een bijzondere maligne ziekte met fascinerende biologische fenomenen, zoals de pathofysiologie van het jodide transport. Dit maakt DTC tot een aantrekkelijk model om de moleculaire aspecten van jodide transport te bestuderen, en om nieuwe targets te vinden om het jodide transport bij DTC te herstellen.

Deze unieke eigenschappen dragen echter ook bij aan de wat geïsoleerde positie van deze tumor: DTC is een kankersoort die minder aandacht krijgt in de ontwikkeling van nieuwe anti-kanker medicijnen.

Een voorbeeld van een onopgelost diagnostisch dilemma is dat de diagnose van DTC voornamelijk afhankelijk is van conventionele histologische kleuringen. Ondanks experimentele onderzoeken met gen- en eiwit expressie profielen is er in de laatste decennia geen belangrijke vernieuwing geweest in de diagnostiek. Dit heeft gevolgen voor de vele patiënten die zich presenteren met een schildklierknobbel, omdat in het bijzonder het onderscheid tussen folliculair schildklier carcinoom (FTC) en folliculair adenoom (FA) onmogelijk te maken is met cytologisch onderzoek. Daarom zullen veel patiënten met een schildklierknobbel een operatie ondergaan die uiteindelijk geen kanker blijken te hebben.

Serum thyroglobuline (Tg) bepalingen staan centraal in elk follow-up protocol van

DTC. Echter, de vele analytische en statistische aspecten van Tg bepalingen worden niet altijd verdisconteerd in de keuze van Tg afkap waarden, die zijn gedefinieerd op basis van de uitkomsten van retrospectieve studies van enkele grote centra. Een belangrijke benadering zou zijn de definitie van afkapwaarden voor een bepaald instituut, hetgeen een van de doelstellingen van dit proefschrift is. Daarnaast is de prognostische betekenis van Tg, in aanvulling op conventionele prognostische factoren zoals TNM staging, histologie en leeftijd een interessant en potentieel klinisch belangrijk element dat niet uitgebreid in de literatuur aan de orde is gekomen.

Een fascinerend aspect van DTC is de pathofysiologie van het jodide transport. Het belangrijkste molecuul bij het jodide transport is de sodium iodide symporter (NIS) die minder functioneel is bij DTC. Hoewel verminderde NIS expressie belangrijk is, werd in dit proefschrift beschreven en bevestigd dat gestoord transport van NIS naar de celmembranen ook een belangrijk fenomeen is, hetgeen niet alleen consequenties heeft voor toekomstig onderzoek maar ook voor de diagnose van DTC.

De introductie van recombinant humaan thyrotropine (rhTSH) is belangrijk om de bezwaren van schildklierhormoon onttrekking te voorkomen. De aanname dat het voortzetten van schildklierhormoon behandeling het jodide transport niet beïnvloedt is echter niet goed onderzocht.

Verschillende benaderingen om het jodide transport te verbeteren bij DTC kunnen onderscheiden worden. Veel aandacht is gericht op lithium zouten, en het toevoegen van lithium aan RaJ therapie bij DTC wordt aanbevolen in de literatuur. In het huidige proefschrift worden de diagnostische en therapeutische dilemma's in DTC benaderd vanuit een klinisch en experimenteel perspectief.

2. Het verbeteren van de diagnose van DTC

De histologische diagnose van DTC, en in het bijzonder folliculaire schildklier-aandoeningen is een belangrijk dilemma dat behandeld wordt in Hoofdstuk 2 en dat grote implicaties voor de algemene gezondheidszorg heeft. Hoewel de prevalentie van DTC laag is, is de prevalentie van schildkliernodi hoog en verbeteringen in de huidige praktijk waarin patiënten met een folliculaire cytologie verwezen worden voor operatie zou veel operaties kunnen besparen. Veel genetische en immunohistochemische kandidaat markeringen zijn geïdentificeerd, maar geen van deze is succesvol geïmplementeerd in routine diagnostiek.

Wij hebben de diagnostische waarde bestudeerd van een panel van eiwitten (Galectin-3 (Gal-3), HBME-1, CK-19, CITED-1, Fibronectin-1 (FN-1), the sodium iodide symporter (NIS) en peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) bij goedaardige- en kwaadaardige schildklier-aandoeningen. Ons onderzoek verschilde van eerdere studies met betrekking tot het gebruik van semi-kwantitatieve

afkapwaarden geïdentificeerd met behulp van receiver operator curve (ROC) analyses en hiërarchische cluster analyse.

We vonden een verschil in expressie van alle eiwitten tussen FA en FTC. De verschillen tussen FA en FTC enerzijds en Folliculaire variant Papillair Schildkliercarcinoom (FVPTC) aan de andere kant waren minder duidelijk, maar wij vonden wel een verschil in expressie van PPAR γ , HBME-1, Gal-3, cNIS en FN-1. De accuratesse van HBME-1, FN-1 en Gal-3 voor de differentiaal diagnose van FVPTC en FA waren redelijk. De accuratesse voor het onderscheid tussen FA en FTC voor FN-1 was 71%.

Wij konden de door andere onderzoekers beschreven intracellulaire overexpressie van NIS bij PTC en FTC bevestigen. De verschillende expressie van cNIS tussen subtypes van schildkliertumoren maakt dat dit een kandidaat is voor de differentiaal diagnose van deze aandoeningen. Intracellulaire NIS expressie werd ook gevonden door cluster analyse als een mogelijk nuttige marker voor het onderscheid tussen FA en maligne tumoren.

In experimentele modellen van DTC blijkt PPAR γ verminderd tot expressie te komen. Het belang hiervan wordt geïllustreerd in de PPAR γ /PAX8 chromosomale herschikking die oorspronkelijk werd waargenomen in een serie van FTC. We vonden een verminderde kernaankleuring van PPAR γ in maligne tumoren, maar omdat het percentage van positief aankleurende cellen in goedaardige lesies varieerde van 50-100%, is de diagnostische accuratesse voor het onderscheiden van folliculaire aandoeningen beperkt.

Cluster analyse liet zien dat een panel van antilichamen tegen Gal-3 en FN-1 een sensitiviteit heeft van 97% voor alle schildkliercarcinomen, met een specificiteit van 100%. HBME-1 bleek een nuttige marker te zijn voor het onderscheid tussen FA en FVPTC. Omdat het aantal FVPTC tumoren klein was, kon hiërarchische cluster analyse deze groep niet onderscheiden.

Wij concluderen dat Gal-3, FN-1 en cNIS een nuttig panel zijn bij de differentiaal diagnose van schildkliernodi. De afwezigheid van Gal-3, FN-1 en cNIS is sterk suggestief voor een benigne aandoening. HBME-1 kan bruikbaar zijn bij de differentiatie tussen FVPTC en FA.

Perspectief

De bevindingen van Hoofdstuk 2 moeten bevestigd worden in een follow-up onderzoek waarbij de kandidaat markers getest moeten worden op cytologische puncties. Dit materiaal wordt beoordeeld volgens conventionele criteria en klinische beslissingen zullen hierop gebaseerd zijn. De scores van het onderzoekspanel zullen vergeleken worden met de uiteindelijke histologische diagnose van die schildklierlesies die operatief verwijderd zullen worden.

3. De diagnostische en prognostische waarde van serum Tg bepalingen in de follow-up van DTC

Serum Tg bepalingen zijn de belangrijkste markers in de follow-up van DTC. Recent zijn richtlijnen voor de follow-up van DTC gepubliceerd door de British Thyroid Association, De American Thyroid Association en de European Thyroid Association. In Nederland is ook een consensus in wording onder verantwoordelijkheid van het CBO. De afkapwaarden voor Tg in deze documenten zijn vaak niet scherp gedefinieerd en gebaseerd op retrospectieve onderzoeken van een beperkt aantal grote centra. Geadviseerd wordt dan ook om per instituut afkapwaarden te definiëren. Het probleem met de definitie van Tg afkapwaarden is, zoals met elke diagnostische procedure, de gouden standaard om de afwezigheid van ziekte vast te stellen. Bij DTC is Tg een betere marker dan RaJ scintigrafieën, dus wanneer RaJ scintigrafieën als gouden standaard worden gebruikt zal de specificiteit van Tg dalen. Bovendien wordt de optimale Tg afkapwaarde bepaald door de meest acceptabele ratio tussen onnodige behandelingen en gemiste recidieven. Dit is een subjectieve keuze die verschillend kan uitvallen in verschillende landen of ziekenhuizen. Daarom is het belangrijk om een inzicht te krijgen in de kwantitatieve relatie tussen sensitiviteit en specificiteit van Tg, hetgeen de basis is van ROC analyses. In Hoofdstuk 3 hebben we de diagnostische en prognostische waarde van serum Tg bepalingen onderzocht in een groep van 366 DTC patiënten die allen dezelfde initiële behandeling ondergingen. Wij vonden een excellente diagnostische accuratesse van serum Tg waarden gedurende TSH stimulatie, 6 maanden na initiële therapie (sensitiviteit 100%), bij een hogere afkapwaarde dan normaal gerapporteerd wordt. De verklaring voor deze hogere afkapwaarde zou gerelateerd kunnen zijn aan het lagere initiële ablatie percentage in het LUMC in vergelijking met andere instellingen, met analytische verschillen of door het gebruik van de ROC techniek. We vonden ook dat serum Tg spiegels voorafgaande aan RaJ ablatie een onafhankelijke voorspeller zijn van genezing. TSH gestimuleerde Tg metingen, 6 maanden na initiële therapie en 2 en 5 jaar na initiële therapie waren onafhankelijke voorspellers van DTC gerelateerde mortaliteit. Hoewel de specificiteit van Tg voor DTC lager is dan 100% (wat verklaard kan worden door de bovengenoemde keuze van de gouden standaard in onze studie), zijn we het eens met het gebruik om een hoge activiteit RaJ toe te dienen aan patiënten met een verhoogde Tg spiegel. Naar onze mening is een goede benadering om de discussie over de specificiteit van Tg te vermijden om Tg als een risico-indicator te beschouwen voor DTC recidief. De onafhankelijke prognostische waarde van serum Tg voor genezing en mortaliteit zijn argumenten om Tg op te nemen in een conventioneel panel van risicofactoren. Het percentage DTC patiënten met antilichamen tegen Tg (27% bij initiële therapie) is vergelijkbaar met andere studies. Tg antilichamen bleken echter geen diagnostische of prognostische waarde te hebben.

Wij concluderen dat ons onderzoek het belang van het definiëren van instituuts gebonden Tg afkapwaarden aantoont en dat serum Tg bepalingen het mogelijk

maken patiënten te onderscheiden met een verhoogd risico voor recidief DTC of overlijden, in aanvulling op conventionele risicofactoren.

Perspectief

Gezien de vele analytische en methodologische aspecten van Tg metingen denken we dat er een harmonisatie moet plaatsvinden van Tg bepalingmethoden tussen instituten, bij voorkeur in een internationale context. Daarnaast is uniformering van behandelingsprotocollen en de formulering van gestandaardiseerde criteria voor DTC ziekte activiteit van belang, zodat gestructureerde follow-up van DTC patiënten en de definitie van Tg afkapwaarden in regionaal of internationaal verband kan plaatsvinden.

4. Triiodothyronine onderdrukt de in vitro opname van jodide en de expressie van NIS

De introductie van rhTSH voor de diagnose, initiële therapie en (onder zekere voorwaarde) behandeling van DTC is zonder twijfel een belangrijke innovatie voor patiënten met DTC, om de nadelen van schildklierhormoon onttrekking te voorkomen. Hoewel in het algemeen de diagnostische eigenschappen van rhTSH vergelijkbaar zijn met schildklierhormoon onttrekking, is het mogelijk dat de kinetiek van jodide opname niet geheel gelijk is. Een van de aspecten is dat patiënten met rhTSH per definitie euthyroid zijn. De aanname is dat schildklierhormoon de jodide opname niet beïnvloedt. In Hoofdstuk 4 is onderzocht of deze aanname correct is. We gebruikten de ratten schildklier cellijn FRTL-5 en kweekten deze cellijn in de aan- of afwezigheid van fysiologische concentraties triiodothyronine (T₃) en bestudeerden proliferatie, jodide opname en NIS mRNA en eiwitexpressie. We vonden inderdaad een verminderde jodide opname tijdens T₃ gepaard gaande met een afgenomen NIS mRNA en eiwitexpressie.

Hoewel het is gesuggereerd dat jodide aanwezig in schildklierhormoon de specifieke activiteit van RaJ verdunt en dat dit verantwoordelijk is voor de verminderde opname van RaJ geloven we dat dit niet de verklaring kan zijn voor onze bevindingen, omdat de hoeveelheid jodide in T₃ verwaarloosbaar is ten opzichte van de concentratie koud jodide van 10 μ M in onze experiment. Ook verschillen in jodide kinetiek op totaal lichaamsniveau, aangevoerd als een andere verklaring voor verschillen tussen rhTSH en onttrekking kunnen deze bevindingen niet verklaren. Onze resultaten wijzen op een effect van T₃ op NIS gen expressie resulterend in een verminderde hoeveelheid NIS eiwit.

Er is discussie of de NIS promotor T₃ responsieve elementen bevat. Een andere verklaring kan zijn dat de effecten van T₃ via repressie van de TSH receptor promotor tot stand komen maar onze experimenten wijzen niet in die richting.

Wij concluderen dat wij aanwijzingen vonden voor een TSH en jodide onafhankelijk effect van T3 op NIS genexpressie. Het mechanisme moet nog opgehelderd worden evenals de vraag of dit fenomeen ook bij mensen een rol speelt. De klinische implicaties van de vinding zijn niet duidelijk, maar deze kan bijdragen aan de gesuggereerde verschillen in jodide accumulatie tussen rhTSH en conventioneel behandelde mensen.

Perspectief

Wij denken dat de introductie van rhTSH een belangrijke verbetering is voor patiënten met DTC. Het is echter belangrijk om relevante aspecten te bestuderen die betrokken zijn bij de fysiologie van het jodide metabolisme, waartoe ook T3 behoort. Een interessante ontwikkeling is de experimentele bevinding dat T3 ook tumor onderdrukkende eigenschappen kan hebben. In dit verband zou het voortzetten van schildklierhormoontherapie gedurende diagnose en behandeling van RaJ voordelen kunnen hebben.

5. Het verbeteren van radioactief jodium therapie bij DTC

Therapeutische opties voor patiënten met metastasen van DTC zijn beperkt. RaJ is effectief bij ongeveer de helft van de patiënten met longmetastasen en een klein percentage patiënten met botmetastasen. De effectiviteit van RaJ is vaak verminderd door een beperkte jodide opname in metastasen. Strategieën om de therapeutische opties te verbreden kunnen onderscheiden worden in behandelingen gericht op het verbeteren van RaJ therapie en de identificatie van nieuwe doelwitten.

Het verbeteren van RaJ therapie is een breed thema. Twee sub-themas kunnen onderscheiden worden. Ten eerste tumoren waarbij nog steeds RaJ opname aanwezig is, ten tweede tumoren waarbij de RaJ opname verloren is.

Bij tumoren die nog RaJ opnemen is de essentie van het verbeteren van RaJ therapie het verhogen van de dosis RaJ. De dosis van RaJ wordt bepaald door de hoeveelheid (activiteit) van RaJ die de tumor bereikt (specifieke activiteit), de mate van opname in de tumor, het tumor volume en de effectieve halfwaarde tijd van RaJ die op zijn beurt bepaald wordt door de fysische halfwaardetijd en de biologische halfwaarde tijd. Al deze factoren kunnen geoptimaliseerd worden: de specifieke activiteit kan verhoogd worden door een jodium beperkt dieet. De mate van opname kan verhoogd worden door hoge serum TSH concentraties. De halfwaarde tijd van RaJ bij DTC is een belangrijke factor. Het verloren gaan van de folliculaire architectuur en mogelijk de verminderde activiteit van thyroïd peroxidase (TPO) kunnen bijdragen aan een verminderde halfwaardetijd en dus aan een lagere tumor dosis. We richtten ons op dit probleem en bestudeerden de effecten van lithium zouten op de accumulatie van jodide in Hoofdstuk 5.

5.1 Effecten van lithium op jodide opname en de klinische resultaten van RaJ therapie

De relatie tussen lithium zouten en de schildklier is al lang bekend, aangezien veel patiënten met een bipolaire depressie, die behandeld worden met lithium zouten hypothyreoïdie ontwikkelen. Het mechanisme is onduidelijk maar sommige experimentele studies hebben gesuggereerd dat lithium de afgifte van schildklierhormoon uit de schildklier remt, of in andere woorden, jodide in de schildklier opgenomen houdt. Vanwege deze eigenschappen is lithium gebruikt om de dosis RaJ te verhogen in goed- en kwaadaardige schildklierziekten. Het probleem is echter dat het niet duidelijk is of lithium de klinische resultaten van RaJ therapie beïnvloedt. Wij hebben daarom de klinische effecten van RaJ met en zonder lithiumcarbonaat bestudeerd bij patiënten met DTC. Daarnaast is er onduidelijkheid over het mechanisme waarmee lithium de RaJ dosis verhoogd in DTC. Wij verrichtten een in vitro studie om de specifieke effecten van lithium op NIS te bestuderen.

We onderzochten 12 patiënten met metastasen van DTC die nog wel RaJ opnamen maar waarbij eerdere RaJ therapie onvoldoende had gewerkt. Deze eerdere therapie fungeerde als controle. De patiënten ontvingen 1200 mg lithiumcarbonaat/dag gevolgd door RaJ therapie. Ondanks een toegenomen RaJ opname bij 7 patiënten werd geen gunstig effect van lithium waargenomen op het klinische beloop, vastgesteld door middel van Tg metingen en met radiologisch onderzoek. Een verklaring voor het gebrek aan succes kan zijn dat in het lange interval tussen de controle RaJ behandeling en de behandeling met lithium biologische veranderingen in de tumor zijn ontstaan of dat de eerste behandeling tumor cellen heeft geselecteerd die radioresistent zijn. Wij denken dat het onwaarschijnlijk is dat dit bij alle patiënten het geval is geweest, aangezien bij de RaJ therapie met lithium ook jodide accumulerende lesies zichtbaar waren. Daarnaast was er na de eerste RaJ therapie geen substantieel verschil in de stijgingssnelheid van Tg serum spiegels zichtbaar. De selectie van radioresistente cellen – kankercellen die niet meer in apoptose gaan na radiotherapie, een bekend fenomeen in de oncologie – is een andere verklaring voor het gebrek aan klinisch effect van RaJ met lithium. We bestudeerden de effecten van lithium in verschillende fysiologische concentraties op jodide opname in de ratten schildklier cellijn FRTL-5, in de gepolariseerde nier cellijn MDCK, die stabiel was getransfecteerd met NIS en in de humane, NIS getransfecteerde FTC cellijn FTC133-NIS. Zowel de kinetiek van jodide opname als jodide efflux werden bestudeerd. Het doel van deze studies was om te onderzoeken of lithium een direct effect op NIS heeft. Er werden geen effecten van lithiumchloride op jodide opname of efflux gevonden. We hebben niet alle stappen van de jodide fysiologie onderzocht. Aangezien het gesuggereerd is dat voor het bevorderen van jodide concentraties in de schildklier organificatie nodig is kunnen we niet uitsluiten dat in een 3-dimensionaal model van schildklier cellen lithium inderdaad de afgifte van georganificeerd jodide zou kunnen remmen, hetgeen een ander aspect is van de afwezigheid van een effect van lithium bij schildkliertumoren

met een korte halfwaardetijd en afwezige organificatie.

De resultaten van ons onderzoek relateren de eerder gerapporteerde gunstige effecten van lithium bij DTC.

Perspectief

Wij geloven dat lithiumzouten geen plaats hebben bij RaJ therapie voor DTC. Daarom moeten andere mechanismen om de RaJ halfwaardetijd te verlengen worden geëxploreerd. Het concept van organificatie is interessant en het kan verondersteld worden dat wanneer RaJ aan een ander eiwit gekoppeld kan worden de halfwaardetijd positief beïnvloed kan worden. Transfectie experimenten met TPO zijn echter vanuit klinisch perspectief moeilijk voorstelbaar. Een andere optie zou het blokkeren van de jodide efflux kunnen zijn door middel van chloride kanaal blokkers.

5.2 Effecten van redifferentiatetherapie met Bexarotene op jodide opname en klinische uitkomsten van RaJ therapie

Het tweede subthema van het verbeteren van radioactief jodium therapie bij DTC betreft tumoren waarbij de jodide opname is verloren. De ‘heilige graal’ is het bewerkstelligen van functionele expressie van NIS. De pathofysiologie van verminderde NIS expressie in DTC is gecompliceerd (zoals boven beschreven) en omvat zowel genetische (transcriptie) defecten als post-translationele (trafficking) problemen. Mutaties in het NIS gen zijn zelden beschreven bij DTC. De meest waarschijnlijke verklaring is dat de transcriptie van het NIS gen verminderd is door inactivatie van het gen zelf of de promotor. De NIS promotor heeft meerdere responsive elements en afwezigheid van 1 of meerdere activatoren (zoals TTF-1 of TSH) zal verminderde transcriptie veroorzaken. Een interessante verklaring wordt gevormd door epigenetische veranderingen waarbij methylering of histon deacetylering transcriptie verminderen. Er zijn onderzoeken beschreven waarbij de genetische blokkades die hierdoor ontstaan worden opgeheven met behulp van farmaca. In Hoofdstuk 6 en 7 hebben wij de effecten van de retinoid receptor X (RXR) agonist Bexarotene bestudeerd op het herstel van de jodideopname bij patiënten met metastasen van DTC. Retinoiden zijn eerder gebruikt bij patiënten met DTC, maar alle klinische studies tot-nu-toe zijn gedaan met 13-cis retinoic acid, dat alleen aan de retinoiden receptor A (RAR) bindt. Recente studies hebben het belang van andere retinoiden receptor subtypes in DTC aangetoond, zoals RXR. Wij hebben daarom de effecten bestudeerd van een behandeling van 6 weken met 300 mg Bexarotene/dag op de I-131 opname bij 12 patiënten met DTC. Voorafgaande aan en na deze interventie werd de RaJ opname gemeten op diagnostische scintigrafieën 3 dagen na toediening van 185 MBq RaJ. Deze scintigrafieën werden voorafgegaan door 2 injecties met rhTSH. Bexarotene behandeling induceerde RaJ opname bij 8/11 patiënten (1 patiënt overleed door oorzaken die niets met het onderzoek te

maken hadden). RaJ opname was echter alleen zichtbaar met single photon emission tomography en niet alle metastasen die zichtbaar waren bij CT lieten RaJ opname zien (incomplete matching). Een interessante waarneming was dat in 1 patiënt een nieuwe afwijking zichtbaar werd na Bexarotene, die eerder geen RaJ opnam. Dit is een illustratie van de heterogeniteit van DTC metastasen met betrekking tot RaJ opname.

Hoewel de hoeveelheid RaJ opname beperkt was in de 8 responders, besloten we deze patiënten het voordeel van de twijfel te geven, en hen te behandelen met een hoge activiteit RaJ. Zij kregen 7400 MBq RaJ, voorafgegaan door 6 weken Bexarotene 300 mg/dag. Zes maanden na de therapie bleken 6 patiënten progressieve ziekte te hebben, terwijl 2 patiënten stabiele ziekte hadden. De verklaring voor dit gedeeltelijke succes kan zijn dat Bexarotene andere factoren die van invloed zijn op de RaJ dosis (zoals de RaJ halfwaardetijd) niet heeft beïnvloed. Daarnaast kan het zijn dat bij de regulatie van NIS meerdere stoornissen op het niveau van transcriptie en posttranscriptie zijn die slechts gedeeltelijk hersteld kunnen worden door retinoiden. Een andere mogelijkheid is dat het retinoiden receptor expressieniveau niet gunstig is ten aanzien van Bexarotene therapie. Om dit te onderzoeken verrichten we kleuringen van de RAR en RXR bij een aantal patiënten. Wij vonden geen relatie tussen RAR en RXR kleuringspatroon en therapierespons. Een beperking van deze analyse is wel dat we alleen materiaal van de primaire tumor ter beschikking hadden en dat het expressiepatroon in de metastasen anders geweest zou kunnen zijn.

We vonden een incomplete matching tussen de metastasen die zichtbaar waren op een post-RaJ therapie scintigram en CT. Dit betekent dat zelfs als een subgroep van metastasen weer RaJ opneemt na Bexarotene het waarschijnlijk is dat andere, niet RaJ opnemende metastasen progressief zijn.

Perspectief

Wij hebben aangetoond dat redifferentietherapie in een klinische context inderdaad kan leiden tot herstel van de RaJ opname bij DTC. Een conceptueel probleem bij redifferentietherapie is dat deze aselekt is: ook andere genen die niet gerelateerd zijn aan de ziekte kunnen door deze stoffen beïnvloed worden. Dit zou belangrijke bijwerkingen tot gevolg kunnen hebben, tenzij een specifiek moleculair defect zoals in de RAR receptor bij pro-myelocyten leukemie aan de orde is, dat hersteld kan worden met retinoiden therapie. De opkomst van speciaal ontworpen geneesmiddelen die gericht zijn op een specifiek moleculair defect in goed geanalyseerde signaaltransductie routes, zoals de tyrosinekinasremmers, is een belangrijke ontwikkeling bij kanker, die ook zijn vruchten kan afwerpen bij DTC.

6. Conclusies van dit proefschrift

De incidentie, overleving en de specifieke klinische en biologische aspecten van DTC compliceren de diagnose, behandeling en follow-up. Dit wordt nog verder bemoeilijkt door de wijze waarop onderzoek en patiëntenzorg voor DTC is georganiseerd. Dit zou grondig geëvalueerd en verbeterd moeten worden. De recente publicatie van multinationale richtlijnen is een goede, eerste stap. De onderzoeken van dit proefschrift hebben een aantal klinische en fundamentele aspecten van DTC aan de orde gesteld. Hoewel een aantal vragen beantwoord zijn, zijn ook vele nieuwe vragen gerezen die verder onderzoek nodig maken.

De diagnose van DTC, die momenteel met behulp van conventionele histologische technieken wordt gedaan, kan aanzienlijk verbeterd worden met nieuwe markers. Onze studies bieden belangrijke perspectieven voor de invoering van een nieuw panel van immuunhistochemische markers dat de diagnose kan verbeteren.

Hoewel serum Tg metingen aanbevolen worden als de belangrijkste diagnostische procedure in de follow-up van DTC, zijn er vele analytische en statistische aspecten die hierbij een rol spelen. Onze onderzoeken illustreren het belang van het definiëren van institutionele afkapwaarden van Tg, gebruik makend van ROC technieken, om een inzicht te krijgen in de kwantitatieve relatie tussen sensitiviteit en specificiteit. We vonden dat Tg een onafhankelijke prognostische marker is voor genezing en mortaliteit, hetgeen het mogelijk zou kunnen maken voor de arts om hoog-risico patiënten te identificeren.

Het vermogen van DTC cellen om jodide te accumuleren is de kern van diagnostiek en therapie met RaJ. De introductie van rhTSH is een groot voordeel voor patiënten om de ongemakken van hypothyreoïdie te voorkomen. Het is echter onwaarschijnlijk dat schildklierhormoon geen effect heeft op het jodide metabolisme. Wij stelden vast dat T3 een direct effect heeft op de expressie en functie van NIS. Hoewel de klinische consequenties niet duidelijk zijn, denken we dat een zorgvuldige evaluatie van de effecten van een nieuwe behandeling op alle bekende aspecten van schildklierfysiologie van belang is.

Het belangrijkste probleem bij de behandeling van DTC is de beperkte effectiviteit van RaJ bij een aanzienlijk percentage patiënten met metastasen. Strategieën om RaJ behandeling te verbeteren moeten gebaseerd zijn op de identificatie van moleculaire defecten in de jodide fysiologie bij DTC. Bij patiënten bij wie er nog wel RaJ opname is – zij het met onvoldoende effect - zijn interventies gericht zijn op het verbeteren van de jodide kinetiek belangrijk. Wie lieten zien dat de vaak gepropageerde strategie om DTC patiënten met lithiumzouten te behandelen niet resulteerde in een verbeterde uitkomst van RaJ therapie. Noch vonden we een effect van lithium op de in vitro jodide opname. Andere benaderingen om de jodide kinetiek te verbeteren zijn nodig.

Bij patiënten bij wie metastasen van DTC geen RaJ accumuleren is het onderzoek gericht op het herstel van functionele NIS expressie. We vonden dat redifferentietherapie met de RXR ligand Bexarotene tot herstel van de jodide opname leidde bij een groep patiënten met DTC metastasen. De intensiteit van de RaJ opname was echter laag en niet aanwezig in alle metastasen. Daaropvolgende therapie met een hoge activiteit RaJ was niet succesvol. Vele mechanistische en conceptuele vragen met betrekking tot redifferentietherapie blijven over en de opkomst van nieuwe klassen geneesmiddelen die specifiek ontworpen zijn om een goed gekarakteriseerd moleculair defect te herstellen, zoals de klasse van tyrosine kinase remmers, bergen mogelijk grotere beloften in zich.