



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Differentiated thyroid carcinoma : nuclear medicine studies**

Verkooijen, R.B.T.

### **Citation**

Verkooijen, R. B. T. (2009, September 15). *Differentiated thyroid carcinoma : nuclear medicine studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13978>

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/1887/13978>

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

# Chapter 10

## Samenvatting

De therapie die de voorkeur heeft voor patiënten die lijden aan gedifferentieerd schildkliercarcinoom (onderverdeeld in papillair en folliculair schildkliercarcinoom) is een (bijna-) totale operatieve verwijdering van de schildklier. Deze behandeling wordt gevolgd door toediening van radioactief jodium-131 ( $^{131}\text{I}$ ) om alle overblijvende, zowel goedaardige als kwaadaardige, schildklierresten te vernietigen. Dit wordt ablatie genoemd.

Ofschoon vele aspecten van diagnose, initiële therapie en follow-up procedures beschreven zijn in recent gepubliceerde richtlijnen (gepubliceerd door de Amerikaanse en Europese schildklierverenigingen en door de Nederlandse CBO schildkliercarcinoom consensus groep ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl))) [1;2], blijven toch vele vragen onbeantwoord met betrekking tot de klinische aanpak van patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Dit proefschrift richt zich op een aantal belangrijke klinische vragen gerelateerd aan de conventionele ( $^{131}\text{I}$ ) en experimentele therapieën met radionucliden bij gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

Jodium-131 wordt al vele jaren gebruikt voor de ablatie van een schildklierrest na chirurgie van de schildklier, maar een optimale eenmalige toegediende activiteit van  $^{131}\text{I}$  werd nog niet eerder vastgesteld. De gegevens in de literatuur zijn wat dat betreft tegenstrijdig; sommige studies concluderen dat een activiteit van 1110 MBq  $^{131}\text{I}$  net zo effectief is als een hogere activiteit, zoals 3700 MBq. Daarentegen wijzen andere auteurs erop dat een hogere activiteit het succes van de ablatie juist verhoogt. Twee protocollen worden in Nederland gebruikt: de z.g. opname-gerelateerde ablatiestrategie, waarbij een relatief lage hoeveelheid activiteit van  $^{131}\text{I}$  wordt gebruikt en de z.g. vaste-dosering, ofwel het tumor-gerelateerde protocol, waarbij een hogere hoeveelheid activiteit wordt toegepast. De belangrijkste doelstelling van dit proefschrift is om zowel de resultaten van de ablatiebehandeling bij gedifferentieerd schildkliercarcinoom volgens het opname-gerelateerde protocol op korte termijn als die op langere termijn te bestuderen en het vergelijken van het succespercentage bij beide strategieën.

Bovendien onderzochten wij in hoeverre er een relatie is tussen het mislukken van de ablatie en de pre-ablatie 24-uurs opname-meting (het z.g. stunning effect). Door het vaststellen van de prevalentie van tweede primaire tumoren bij patiënten die behandeld werden voor schildkliercarcinoom wilden wij bewijzen dat behandeling met  $^{131}\text{I}$  veilig is met het oog op de lange termijn effecten. Tenslotte hebben wij gekeken naar scintigrafie en behandeling met  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide bij een progressief schildkliercarcinoom dat niet meer reageert op radioactief jodium.

In **hoofdstuk 2** wordt de effectiviteit van de opname-gerelateerde ablatiestrategie bestudeerd. Bij deze strategie wordt een relatief lage hoeveelheid activiteit  $^{131}\text{I}$  gebruikt. De dosering is afhankelijk van een  $^{131}\text{I}$  24-uurs meting van de opname in de hals. Voor het opname-gerelateerde ablatieprotocol wordt 1100 MBq (opname >10%), 1850 MBq (opname 5-10%) en 2800 MBq (opname <5%) gebruikt. Voor deze studie werden 235 patiënten geselecteerd die primaire chirurgie hadden ondergaan voor gedifferentieerd schildkliercarcinoom, gevolgd door ablatie met  $^{131}\text{I}$ . Ongeveer zes maanden na ablatie werd de effectiviteit geëvalueerd m.b.v. een radioactief jodium scintigram en thyroglobuline (Tg) metingen. Succesvolle ablatie werd hierbij gedefinieerd op basis van twee criteria: de afwezigheid van opname van radioactief jodium in de halsstreek (criterium 1) en gebaseerd op Tg serum waarden gemeten gedurende TSH stimulatie (Tg-off), bepaald 3-12 maanden na ablatie (criterium 2). Gebaseerd op criterium 1 werd bij 43% van de patiënten niet-succesvolle ablatie geconstateerd en gebaseerd op criterium 2 was de ablatie mislukt bij 52% van de patiënten. Deze gegevens tonen een relatief hoog percentage van niet-succesvolle ablaties aan bij deze ablatiestrategie. Op basis van deze resultaten stelden wij vast dat een lager percentage van niet-succesvolle ablaties kan worden bereikt door het toepassen van een hogere hoeveelheid activiteit van  $^{131}\text{I}$  bij de ablatie van schildklierresten bij patiënten met een gedifferentieerd

schildklier carcinoom. In het geval van lymfkliermetastasen kan een verdere aanpassing van de activiteit ook nog raadzaam zijn.

In **hoofdstuk 3** vergelijken wij het succespercentage van het eerder genoemde opname-gerelateerde ablatieprotocol met het succespercentage van het vaste-dosis ablatieprotocol, waarbij de hoeveelheid activiteit afhankelijk is van het tumorstadium. Bij het vaste-dosisprotocol wordt een relatief hoge hoeveelheid activiteit van  $^{131}\text{I}$  gebruikt, vergeleken met het opname-gerelateerde ablatieprotocol. Alle gedifferentieerd schildklier carcinoom patiënten met M0 ziekte die een (bijna-)totale operatieve verwijdering van de schildklier ondergingen, gevolgd door  $^{131}\text{I}$  ablatie werden in het onderzoek betrokken. De toegepaste activiteit bij het opname-gerelateerde ablatieprotocol zijn hierboven beschreven. Bij de vaste-dosis ablatiestrategie werd behandeling met 3700 MBq (T1-3, N0 stadium) en 5500 MBq (N1 en/of T4 stadium) toegepast. Twee criteria werden gebruikt om het ablatieresultaat vast te stellen: (1)  $^{131}\text{I}$ -opname in de hals en (2)  $^{131}\text{I}$  opname op een scintigram van het gehele lichaam gecombineerd met Tg-off waarden. Overeenkomstig criterium 1 was het opname-gerelateerde protocol succesvol bij 89 van de 153 patiënten (58%), vergeleken met 174 van de 206 patiënten (84%) die behandeld werden overeenkomstig het vaste-dosis ablatieprotocol ( $p < 0,001$ ). Overeenkomstig criterium 2 was het opname-gerelateerde ablatieprotocol succesvol bij 60 van de 139 patiënten (43%), versus 111 van de 199 patiënten (56%) voor het vaste-dosis ablatieprotocol ( $p = 0,022$ ). Op basis van deze gegevens concludeerden wij dat het vaste-dosis  $^{131}\text{I}$  ablatieprotocol doeltreffender is bij de ablatie van schildklierresten voor het gedifferentieerd schildklier carcinoom dan het opname-gerelateerde ablatieprotocol.

In **hoofdstuk 4** hebben wij ons geconcentreerd op het z.g. stunning-effect. Dosimetrische studies laten zien dat 10-20 Mbq  $^{131}\text{I}$  toch een significante dosis

levert aan de schildkliercellen en daardoor het z.g. stunning effect veroorzaakt. Een resultaat van dit stunning effect kan wellicht een lager slagingspercentage van de  $^{131}\text{I}$  behandeling zijn. De doelstelling van het onderzoek zoals beschreven in hoofdstuk 4 is om vast te stellen in hoeverre opname meting met 40 MBq  $^{131}\text{I}$  voorafgaand aan de ablatie een lager slagingspercentage van de ablatie veroorzaakt. Wij hebben het succespercentage van de ablatie in twee ziekenhuizen vergeleken, waarbij de ablatieprotocollen verschilden met betrekking tot slechts één aspect: in het ene ziekenhuis werd geen opname meting met 40 MBq  $^{131}\text{I}$  voorafgaand aan ablatie toegepast (groep 1), terwijl in het andere ziekenhuis dit wel werd gedaan (groep 2). De gegevens van beide groepen werden vervolgens onderzocht. Alle T0-4, N0-1, M0 patienten die een ablatie hadden ondergaan tussen juli 2002 en december 2005 en waarbij een  $^{131}\text{I}$  follow-up scintigram beschikbaar was, werden in het onderzoek betrokken. Ablatie werd als succesvol beschouwd in die gevallen waarbij er geen pathologische  $^{131}\text{I}$  opname op het scintigram van het gehele lichaam te zien was en er ook sprake was van een onmeetbaar Tg onder TSH stimulatie. Een totaal van 99 patiënten werd in het onderzoek betrokken (48 in groep 1 en 51 in groep 2). In totaal was bij 31 van de 48 patiënten (65%) ablatie succesvol in groep 1 en bij 17 van de 51 patiënten (33%) in groep 2 ( $p=0,002$ ). Wij concludeerden hieruit dat opname meting met 40 MBq  $^{131}\text{I}$  voorafgaand aan ablatie, het succes van ablatie vermindert en dat daarom stelselmatige toepassing van  $^{131}\text{I}$  voor een diagnostisch scintigrafie of opname meting voorafgaand aan  $^{131}\text{I}$  ablatie moet worden vermeden.

In **hoofdstuk 5** hebben wij getracht patiënten in het begin stadium (d.w.z. op het moment van de ablatie) te identificeren die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van een recidief schildkliercarcinoom. Daarvoor evalueerden wij het terugkeren van de tumor bij patiënten die waren behandeld voor een gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Algemeen bekende prognostische

factoren werden statistisch geanalyseerd. Wij bepaalden prognostische parameters gebaseerd op Tg waarden, 24-uurs  $^{131}\text{I}$  opnamewaarden en TSH waarden: (a) Tg/TSH, (b) Tg/24-uurs  $^{131}\text{I}$  opnamewaarde en (c) Tg/(TSHx24-uurs  $^{131}\text{I}$  opname). Wij includeerden 190 patiënten (50 mannen, 140 vrouwen, gemiddelde leeftijd 47 jaar) met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom in onze analyses, 146 zonder metastasen en 44 met M1 ziekte bij initiële presentatie. De gemiddelde follow-up duur was 10,4 jaar (SD  $\pm 3,7$  jaar). Bij 18 patiënten van de 146 gedifferentieerd schildkliercarcinoom patiënten met M0 ziekte (12,4%) werd een recidief van de tumor gevonden gedurende de follow-up. Alhoewel er tussen tumorstadium, leeftijd en standaard biochemische waarden aanzienlijke verschillen zijn tussen patiënten met en zonder een recidief of tussen patiënten met M0 en M1 ziekte, is de nieuwe gedefinieerde parameter Tg/(TSHx24-uurs  $^{131}\text{I}$  opname) de beste onafhankelijke significante prognostische parameter bij de schatting in hoeverre patiënten wel of niet een recidief zullen ontwikkelen gedurende de follow-up. Wij kwamen tot de conclusie dat hoge Tg/(TSHx24-uurs  $^{131}\text{I}$  opname) ratio's een aanpassing van de  $^{131}\text{I}$  activiteit voor ablatie rechtvaardigen. Wat betreft de bepaling van de optimale cut-off waarde voor deze aanpassing zijn aanvullende studies met meer patiënten nodig.

De doelstelling van de studie beschreven in **hoofdstuk 6** is om de prevalentie van een tweede primaire tumor bij patiënten die behandeld waren voor schildkliercarcinoom te beoordelen. Bovendien beoordeelden wij de standaard risico's voor alle tweede primaire tumoren en in het bijzonder die voor borstcarcinoom, omdat gegevens in de literatuur een groot risico aantonen voor deze tumor bij patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom. In de studie werden patiënten opgenomen die een ablatiebehandeling met  $^{131}\text{I}$  ondergingen in het Leids Universitair Medisch Centrum in de periode tussen januari 1985 en december 1999 (n=282). De gemiddelde follow-up periode was

10,6±4,1 jaar. Vijfendertig van de 282 patiënten (12,4%) hadden een tweede primaire tumor, zowel voorafgaand of volgend op de diagnose schildkliercarcinoom. Vijf andere patiënten hadden drie primaire tumoren inclusief een gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Er werden 40 additionele tumoren in deze groep gevonden, dus een prevalentie van 14,2%. Twintig tumoren (7,1%) gingen vooraf aan het schildkliercarcinoom met een gemiddeld interval van 5,7 jaar (spreiding: 0,5-22,0 jaar), terwijl twintig tumoren (7,1%) werden geconstateerd na schildkliercarcinoom met een gemiddeld interval van 6,7 jaar (spreiding: 1,0-15,0 jaar). Bij dertien vrouwelijke patiënten werd borstcarcinoom geconstateerd als tweede primaire tumor. De standaard incidentie voor alle carcinomen na de diagnose gedifferentieerd schildkliercarcinoom in deze studiepopulatie was niet toegenomen (1,13; betrouwbaarheidsinterval: 0,68-1,69). Wij vonden echter een verhoogd gestandaardiseerd incidentie percentage (SIR) van 2,26 (betrouwbaarheidsinterval: 1,60-3,03) voor alle carcinomen, zowel volgend op als voorafgaand aan gedifferentieerd schildkliercarcinoom, wat grotendeels wordt veroorzaakt door een SIR van 3,95 (betrouwbaarheidsinterval: 2,06-6,45) voor borstcarcinoom. Wij kwamen tot de conclusie dat patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom in het algemeen een verhoogde SIR hebben voor tweede primaire tumoren (in het bijzonder voor borstcarcinoom), maar niet voor tweede primaire tumoren volgend op een <sup>131</sup>I therapie. Deze bevindingen wijzen op een etiologisch en/of genetisch mechanisme in plaats van een oorzakelijk verband.

Wij realiseren ons dat deze bevindingen in strijd zijn met andere publicaties [3;4]. Dit heeft geleid tot een zorgvuldigere plaatsing van radioactief jodium in recente artikelen [2;5], waarin schadelijke effecten van radioactief jodium worden gesuggereerd.



In de laatste twee hoofdstukken besteedden wij aandacht aan een minderheid van de schildkliercarcinoom patiënten bij wie dedifferentiatie van de tumor is opgetreden, waardoor slechtere resultaten van de behandeling met radioactief jodium optreden. Deze dedifferentiatie wordt geconstateerd bij 50% van de patiënten met afstandsmetastasen. Hierbij verliezen tumorcellen hun vermogen om  $^{131}\text{I}$  op te nemen, dat doorgaans wordt geassocieerd met een toenemende groeisnelheid en een grotere tumormassa. Dientengevolge zal een totale lichaamsscintigrafie met  $^{131}\text{I}$  onjuiste negatieve resultaten opleveren, terwijl in de meeste gevallen stijgende Tg waarden werden gemeten tijdens de follow-up.

In **hoofdstuk 7** evalueerden wij de diagnostische en prognostische waarde van  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide scintigrafie voor een papillair en folliculair schildkliercarcinoom met stijgende Tg waarden en die niet reageerde op de behandeling met  $^{131}\text{I}$ . Drieëntwintig patiënten (13 vrouwen en 10 mannen, gemiddelde leeftijd 55 jaar, spreiding 13-81 jaar) met een progressief schildkliercarcinoom werden geselecteerd. Alle patiënten hadden metastasen die niet meer reageerden op behandeling met  $^{131}\text{I}$ , hetgeen bepaald werd op basis van geen of slechts een beperkte opname van  $^{131}\text{I}$  in die metastasen. De diagnose tumorprogressie werd gebaseerd op stijgende Tg waarden gedurende de follow-up en werd bevestigd door radiologisch onderzoek. De opname die gezien werd op het  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide scintigram werd gescored van 0 tot 4. Zeven patiënten overleden gedurende de follow-up. De totale sensitiviteit voor de detectie van metastasen was 74%. De sensitiviteit was hoger bij patiënten bij wie het  $^{131}\text{I}$  scintigram geen pathologische opname toonde (82%; 14/17), vergeleken met patiënten met een lage  $^{131}\text{I}$  opname (50%; 3/6). De 10-jaars overleving was duidelijk verschillend tussen patiënten met een opnamescore van 0 of 1 (100%) en die met een opnamescore van 2, 3 of 4 (33%) ( $p=0,001$ ). Geslacht, log Tg en opname op het  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide scintigram correleerden duidelijk met overleving, maar in een stepwise analyse, werd  $^{111}\text{In}$ -

DTPA-octreotide opname geselecteerd als de meest prognostische onafhankelijke variabele (hazard rate 6,25,  $p=0,006$ ). Op basis hiervan kwamen wij tot de conclusie dat  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide scintigrafie een waardevol klinisch hulpmiddel is voor het ontdekken van niet-reagerende metastasen van het schildkliercarcinoom.

De doelstelling van de studie zoals beschreven in **hoofdstuk 8** is om het effect te bepalen van  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide therapie bij patiënten met een schildkliercarcinoom dat progressief is en niet meer reageert op radioactief jodium in relatie tot  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide opname in metastasen, vastgesteld op diagnostische octreotidescans.  $^{111}\text{In}$ -octreotide wordt via somatostatine receptor subtypen geïnternaliseerd door de schildklier en neuroendocriene tumoren, hetgeen vervolgens DNA-schade kan veroorzaken door de emissie van conversie en Auger electronen. Elf patiënten, geselecteerd m.b.v. diagnostische octreotide scans, werden behandeld met 7400 MBq  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide met een interval van 2-3 weken tussen de toedieningen. Bij één patiënt werd de hoeveelheid activiteit aangepast in verband met sikkelcelziekte. Om de effecten gedurende de behandeling met  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide te bepalen werden Tg waarden van twee jaar vóór de behandeling, gedurende de behandeling en tot één jaar na de behandeling verzameld. Drie maanden na de laatste behandeling werd computertomografie (CT) uitgevoerd. Twee patiënten overleden gedurende en kort na de behandelingskuur. De oorzaak van hun overlijden was niet gerelateerd aan de behandeling. Bij 44% van de patiënten was er sprake van een stabiele situatie in een periode tot 6 maanden na de eerste behandeling op basis van beide criteria (resultaten van radiologische studies en Tg waarden). Deze vier patiënten hadden een relatief lage Tg waarde (gemiddelde waarde 275  $\mu\text{g/l}$ ) vóór behandeling, wat wijst op een beperkte gemetastaseerde ziekte. Bij twee patiënten werd een biochemisch stabiele ziekte waargenomen, terwijl CT tumorprogressie toonde. Wij concludeerden dat behandeling met een hoge

activiteit van  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide bij gemetastaseerd schildkliercarcinoom resulteert in een stabiele ziekte bij een subgroep van patiënten. Onze resultaten geven aan, dat een lage Tg waarde vóór behandeling, wijzend op een geringe tumorload, mogelijk een selectie criterium kan zijn voor behandeling met  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide.

### *Afsluitende conclusies*

- Bij de ablatiebehandeling van gedifferentieerd schildkliercarcinoom met  $^{131}\text{I}$  resulteert de opname-gerelateerde ablatiestrategie in een relatief hoog percentage niet-succesvolle ablaties, in tegenstelling tot een vastedosisprotocol met een hogere activiteit.
- Diagnostische scintigrafie met 40 MBq  $^{131}\text{I}$  voorafgaand aan een ablatiebehandeling ter vaststelling van de opname van  $^{131}\text{I}$  vermindert het succes van ablatie en moet daarom worden vermeden.
- Hoge Tg/(TSHx24-uurs  $^{131}\text{I}$  opname) ratio's rechtvaardigen een aanpassing van de  $^{131}\text{I}$  activiteit voor de ablatie, omdat dit de beste onafhankelijke prognostische parameter is voor het ontwikkelen van een recidief gedurende follow-up.
- Schildkliercarcinoom patiënten hebben een verhoogde gestandaardiseerde incidentie voor tweede primaire tumoren (in het bijzonder voor borstcarcinoom) die echter niet samen lijkt te hangen met  $^{131}\text{I}$  therapie, alhoewel dit een onderwerp blijft voor discussie.
- $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide scintigrafie is een waardevolle methode voor het opsporen van niet op  $^{131}\text{I}$  reagerende metastasen van gedifferentieerd schildkliercarcinoom, waarbij de opname van dit radiofarmacon correleert met de prognose.
- Behandeling met een hoge hoeveelheid activiteit van  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide bij patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom met niet

op  $^{131}\text{I}$  reagerende metastasen resulteert in stabiele ziekte bij een subgroep van patiënten. Een selectie criterium voor deze behandeling kan mogelijk een geringe tumorload zijn, hetgeen wordt aangetoond door een lage Tg waarde voor behandeling.

**Referenties**

1. Cooper, DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006; 16:109-142.
2. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154:787-803.
3. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003; 89:1638–1644
4. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Schriever DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:504–515
5. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Sanchez Franco F, Smit J, Wiersinga W. Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur.J.Endocrinol*. 2005; 153:651-659.