

Hypothyreoïdie en bestraling in de hals voor hoofd-hals tumoren

J.M.A. de Jong

Hypothyreoïdie en bestraling in de hals voor hoofd-hals tumoren

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT
TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. A. A. H. KASSENAAAR, HOOGLERAAR IN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, VOLGENS BESLUIT
VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN TE VERDEDIGEN
OP WOENSDAG 15 MEI 1985 TE KLOKKE 15.15 UUR



DOOR

JOSEPH MARIA ANTONIUS DE JONG

GEBOREN TE 's-GRAVENHAGE IN 1949

1985

DRUKKERIJ J.H. PASMANS B.V., 's-GRAVENHAGE

Promotiecommissie:

Promotores	Prof. Dr. P. Thomas
	Prof. Dr. D. Smeenk
Referent	Prof. Dr. P.H. Schmidt
Overige leden	Prof. Dr. Ph.J. Hoedemaeker
	Prof. Dr. G.J. Hordijk, Rijksuniversiteit Utrecht
	Prof. Dr. A. Zwaveling



Inhoud

Lijst met afkortingen

6

Hoofdstuk I

Inleiding

I.1	Doel van het onderzoek	7
I.2	Indeling van het proefschrift	7

Hoofdstuk II

De normale schildklier

Hoofdstuk III

Literatuurstudie naar gevolgen van schildklierbestraling bij proefdieren

III.1	Inleiding	10
III.2	De normale schildklier	10
III.3	De gestimuleerde schildklier	11
III.4	De bestraalde niet gestimuleerde schildklier	13
III.5	De bestraalde en gestimuleerde schildklier	15

Hoofdstuk IV

Literatuurstudie naar effecten van uitwendige bestraling in de hals op de schildklierfunctie bij de mens

IV.1	Inleiding	20
IV.2	Bestraling in de hals ten gevolge van kernbomexplosies	20
IV.3	Bestraling in de hals met als doelvolumen de schildklier	21
IV.4	Bestraling in de hals met een ander doelvolumen dan de schildklier	22
IV.5	Evaluatie van risicofactoren bij uitwendige bestraling in de hals met een ander doelvolumen dan de schildklier	25
IV.5.1	<i>Leeftijd</i>	25
IV.5.2	<i>Geslacht</i>	27
IV.5.3	<i>Dosis</i>	28
IV.5.4	<i>Hoeveelheid bestraald schildklierweefsel</i>	29
IV.5.5	<i>Tijdsinterval na bestraling</i>	30

IV.5.6	<i>Lymfangiografie</i>	32
IV.5.7	<i>Chirurgie</i>	35
IV.5.8	<i>Chemotherapie</i>	37
IV.5.9	<i>Antilichamen</i>	37

Hoofdstuk V

De behandeling van hoofd-hals tumoren en de gevolgen voor de schildklier

V.1	De behandeling van hoofd-hals tumoren	40
V.2	De schildklier en het bestraalde volume	43
V.3	De controle van patiënten met een hoofd-hals tumor	45

EIGEN ONDERZOEK

Hoofdstuk VI

Retrospectief onderzoek naar het voorkomen van primaire hypothyreoidie na bestraling van hoofd-hals tumoren

VI.1	Inleiding	46
VI.2	Wijze van onderzoek	46
VI.3	Patiëntengegevens	47
VI.4	Resultaten	50
VI.5	Evaluatie van risicofactoren	50
VI.5.1	<i>Leeftijd</i>	52
VI.5.2	<i>Geslacht</i>	53
VI.5.3	<i>Primaire tumor en halsklieren</i>	53
VI.5.4	<i>Wijze van behandeling</i>	54
VI.5.5	<i>Hoeveelheid bestraald schildklierweefsel</i>	58
VI.5.6	<i>Tijdsinterval tussen operatie en postoperatieve bestraling</i>	60
VI.5.7	<i>Tijdsinterval tussen behandeling en controle</i>	63

Hoofdstuk VII

Vervolgonderzoek naar het voorkomen van primaire hypothyreoidie na bestraling en operatie van het larynxcarcinoom

VII.1	Inleiding	65
VII.2	Wijze van onderzoek	66
VII.3	Patiëntengegevens	66
VII.4	Resultaten	68
VII.5	Evaluatie van risicofactoren	68
VII.5.1	<i>Leeftijd en geslacht</i>	69

VII.5.2	<i>Wijze van behandeling</i>	69
VII.5.3	<i>Hoeveelheid bestraald schildklierweefsel</i>	72
VII.5.4	<i>Tijdsinterval tussen operatie en postoperatieve bestraling</i>	74
VII.5.5	<i>Tijdsinterval tussen behandeling en controle</i>	76

Hoofdstuk VIII

De plaats en de functie van de schildklier tijdens bestraling

VIII.1	Inleiding	79
VIII.2	De plaats van de schildklier ten opzichte van het bestralingsvolume	79
VIII.2.1	<i>Methode van onderzoek</i>	79
VIII.2.2	<i>Patiëntengegevens</i>	80
VIII.2.3	<i>Resultaten</i>	80
VIII.3	Schildklierfunctie tijdens bestraling	81
VIII.3.1	<i>Methode van onderzoek</i>	81
VIII.3.2	<i>Patiëntengegevens</i>	81
VIII.3.3	<i>Resultaten</i>	82
VIII.4	Bespreking	83

Hoofdstuk IX

Algemene discussie en conclusies

Samenvatting	92
Summary	95
Literatuurlijst	98
Acknowledgement	103
Curriculum vitae	104

Lijst met afkortingen

R	: Röntgen
RHE	: Röntgen Huid Expositie
rad	: radiation absorbed dose
rem	: röntgen equivalent men
Gy	: gray
T4	: thyroxine
T3	: triiodothyronine
TRH	: thyrotropine releasing hormoon
TSH	: thyreoïd stimulerend hormoon
PBI	: protein bound iodide
UICC	: Union International Contre le Cancer
FU	: follow-up
LRM	: lymforeticulaire maligniteit
HH	: hoofd-hals tumor
AZL	: Academisch Ziekenhuis te Leiden

In de oorspronkelijke artikelen zijn de door de auteurs gebruikte eenheden gehandhaafd; in het eigen onderzoek is de Gy gehanteerd.

Hoofdstuk I

Inleiding

I.1. Doel van het onderzoek

De frequentie van primaire hypothyreoïdie als een laat effect van bestraling van hoofd-hals tumoren bij patiënten met een normale schildklier wordt zeer wisselend opgegeven in de literatuur. Een deel van de patiënten die behandeld zijn voor een kwaadaardig gezwel in het hoofd-hals gebied heeft in meer of mindere mate last van de behandeling. Een verminderde speekselvloed of een droog gevoel in de keel kunnen een niet te vermijden bijwerking van de bestraling zijn. Operatie, zoals de laryngectomie, kan resulteren in het verlies van de normale stem. Sommige patiënten lijden aan niet te vermijden gevolgen van beide behandelingswijzen zoals patiënten met een larynxcarcinoom die zijn geopereerd in combinatie met bestraling. Lusteloosheid en verminderde eetlust kunnen als acceptabele prijs worden opgevat voor het succesvol bestrijden van het gezwel zonder dat aan een hypothyreoïdie als oorzaak wordt gedacht.

Tot 1980 werd de diagnose primaire hypothyreoïdie ten gevolge van de behandeling van een hoofd-hals tumor tijdens de routinematige controle van patiënten met een hoofd-hals tumor in het Academisch Ziekenhuis te Leiden zelden gesteld.

In dit proefschrift zijn de resultaten beschreven van onderzoek naar het voorkomen van primaire hypothyreoïdie na bestraling van hoofd-hals tumoren waarbij een deel van de schildklier in de directe bundel was opgenomen. Een deel van de patiënten is tevens geopereerd.

In het materiaal domineren patiënten met een larynxcarcinoom gezien de ligging van de larynx ten opzichte van de schildklier.

I.2. Indeling van het proefschrift

Na een inleiding in *hoofdstuk I* geeft *hoofdstuk II* aan wat de plaats en de functie van de normale schildklier is. *Hoofdstuk III* geeft een literatuuroverzicht van effecten van bestraling van de schildklier bij dieren. Onderscheid wordt gemaakt tussen effecten op de functie en indirecte effecten zoals o.a. verminderde gewichtstoename onder stimulatie.

Het effect van bestraling op de schildklierfunctie bij de mens is het onderwerp van een literatuurstudie in *hoofdstuk IV*. De stralenbelasting van de schildklier ten gevolge van kernbomexplosies wordt apart belicht evenals bestraling met als doel-volume de schildklier. Het effect van bestraling in de hals waarbij noodgedwongen

een deel van de schildklier in het bestralingsveld is opgenomen, met een evaluatie van eventuele risicofactoren, wordt hierna besproken.

In *hoofdstuk V* wordt de behandeling van hoofd-hals tumoren en in het bijzonder het larynxcarcinoom weergegeven. De plaats van de schildklier ten opzichte van het bestralingsvolume wordt geschat.

Hoofdstuk VI geeft de resultaten van een onderzoek naar het optreden van (subklinische) primaire hypothyreoïdie bij 100 patiënten die voor een maligniteit in het hoofd-hals gebied zijn bestraald en waarbij een deel van de schildklier in het bestralingsvolume was opgenomen.

Het voorkomen van primaire hypothyreoïdie bij een grotere groep patiënten die zijn geopereerd en bestraald voor een larynxcarcinoom wordt in *hoofdstuk VII* belicht. In de hoofdstukken VI en VII wordt teruggekomen op de in hoofdstuk IV genoemde risicofactoren.

De resultaten van een onderzoek naar de plaats en de functie van de schildklier gedurende en na bestraling van een larynxcarcinoom worden besproken in *hoofdstuk VIII*.

In *hoofdstuk IX* volgen een nadere uitwerking en de conclusies.

Hoofdstuk II

De normale schildklier

In dit hoofdstuk volgt een samenvatting van de voor dit proefschrift relevante gegevens over de normale schildklier.

De schildklier is een endocrien orgaan dat bestaat uit twee kwabben die aan weerszijden van de trachea gelegen zijn. Ventraal van de trachea, meestal ter hoogte van de 2e, 3e en 4e trachearing, zijn zij verbonden door middel van de isthmus. Aan de isthmus bevindt zich bij ongeveer 40% van de mensen een lobus pyramidalis van individueel verschillende grootte, soms reikend tot aan het cartilago hyhoïda. De bovenrand van beide schildklierhelften reikt tot ongeveer halverwege het cartilago thyreoïda. De onderrand bevindt zich ongeveer ter hoogte van de 6e trachearing (Beahrs e.a. 1981). De normale grootte van een kwab bij een volwassene bedraagt ongeveer $2 \times 2 \times 4$ cm. bij een gewicht van de gehele schildklier van ongeveer 25 gram.

De bloedvoorziening van de schildklier wordt grotendeels verzorgd door de A.thyreoïda superior en inferior waaruit tevens de A.laryngea superior en inferior ontspringen die de larynx van bloed voorzien. De drainage van de larynx en de schildklier vindt plaats door een uitgebreid netwerk van venen en lymfvaten.

De schildklier bevat follikels die worden begrensd door een enkele laag follikelcellen. De follikels zijn gevuld met colloïd dat bestaat uit thyroglobuline dat gemaakt wordt door de follikelcellen.

De functie van de schildklier wordt gereguleerd door de hypofyse door middel van thyreoid stimulerend hormoon (TSH). Het TSH wordt geproduceerd in de hypofyse voorkwab. Deze produktie staat onder invloed van thyrotropine releasing hormoon (TRH) dat wordt geproduceerd in de hypothalamus. Een verhoging van de afgifte van TRH heeft een verhoogde TSH spiegel in het bloed tot gevolg. Jodium wordt actief door de follikelcellen opgenomen en gebonden tot monoiodotyrosine en diiodotyrosine. Hieruit wordt in tweede instantie onder invloed van TSH een werkzaam hormoon gemaakt, namelijk thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3). Een hoge TSH spiegel in het bloed geeft aanleiding tot een hoge afgifte in het bloed van T4 en T3 uit de schildklier. Een verhoogde schildklierhormoonconcentratie in het serum remt de afgifte van TSH uit de hypofyse. Op deze wijze is er sprake van een regulatie van het T4 gehalte in het bloed. Een verhoging van het TSH gehalte in het bloed geeft tevens aanleiding tot een toename van de hoogte van de follikelcellen. Langdurige stimulatie door TSH geeft aanleiding tot een toegenomen deling van follikelcellen (Bondy en Rosenberg 1980).

Hoofdstuk III

Literatuurstudie naar gevolgen van schildklierbestraling bij proefdieren

III.1. Inleiding

Onderzoek naar de reactie van de schildklier op ioniserende straling is bij proefdieren op grote schaal verricht. De meest gebruikte proefdieren zijn ratten en muizen.

Dat met name de schildklier frequent is onderzocht heeft verschillende redenen. De schildklier is een orgaan waarbij relatief eenvoudig een indruk van de functie kan worden verkregen. Ook kan op cellulair niveau gekeken worden zoals naar de mitose-index, het DNA-gehalte of de ^3H -thymidine incorporatie.

De functie kan worden beïnvloed door medicamenten of door het operatief verwijderen van een deel van de schildklier. Tevens treedt door deze ingrepen stimulatie op van de schildklier of de rest daarvan. De schildklier kan als radiobiologisch model gebruikt worden omdat door stimulatie van de schildklier parameters gewijzigd worden waardoor de gevoeligheid van de schildklier voor straling onder verschillende omstandigheden gemeten kan worden. De bestraling kan plaatsvinden door uitwendige bestraling of door middel van jodium isotopen. Doordat de schildklier selectief jodium opneemt en dus ook radioactieve jodium isotopen, kan bestraling van de schildklier plaatsvinden tot een hoge dosis zonder overmatige belasting van andere normale weefsels. Uitwendige bestraling kan door de ligging en anatomische verhouding van de schildklier tot de omgeving betrekkelijk eenvoudig geschieden; de dosis kan hierbij noodgedwongen minder hoog zijn dan bij jodium isotopen, terwijl de tijd waarbinnen de dosis wordt gegeven verschillend is.

In dit hoofdstuk wordt getracht inzicht te geven in de in de literatuur vermelde effecten van ioniserende straling op de schildklier. Het ontstaan van *nodulaire afwijkingen* wordt hierbij buiten beschouwing gelaten.

III.2. De normale schildklier

Messier en Leblond (1960) onderzochten bij normale volwassen ratten de schildklier op het voorkomen van celdelingen door de labelingsindex te meten. Het bleek dat 0,4% follikelcelkernen 24 uur na inspuiting met ^3H -thymidine gelabeld was. Ook Greig e.a. (1969) zagen een lage labelingsindex en een lage ^3H -thymidine incorporatie bij volwassen dieren. Santler (1957) vond een mitose-index bij

volwassen ratten van 0,6/10.000 voor follikelcellen en 0,9/10.000 voor stromacellen. Sheline (1969) onderzocht bij ratten de relatie tussen de labelingsindex en de leeftijd. Deze index bedroeg bij 2 tot 4 weken oude dieren ongeveer 3% om na 6 tot 8 weken te dalen tot ongeveer 0,3% welke waarde constant bleef tot 40 weken na de geboorte. Christov e.a. (1973) vonden bij pas geboren ratten een labelingsindex van follikelcellen van ongeveer 7% afnemend tot ongeveer 3% na 24 dagen; na 10 weken was de index gedaald tot 0,2% om daarna constant te blijven. Deze waarde is laag in vergelijking met andere weefsels zoals huid waar de labelingsindex 4% is (Messier en Leblond 1960).

Het schildkliergewicht vertoonde een snelle toename in de eerste 10 tot 12 levensweken in het onderzoek van Sheline (1969), waarna een constante zeer geringe toename in gewicht meetbaar was. Het schildkliergewicht en het lichaamsgewicht namen in gelijke mate toe. De gegevens van Christov (1973) zijn hiermee in overeenstemming.

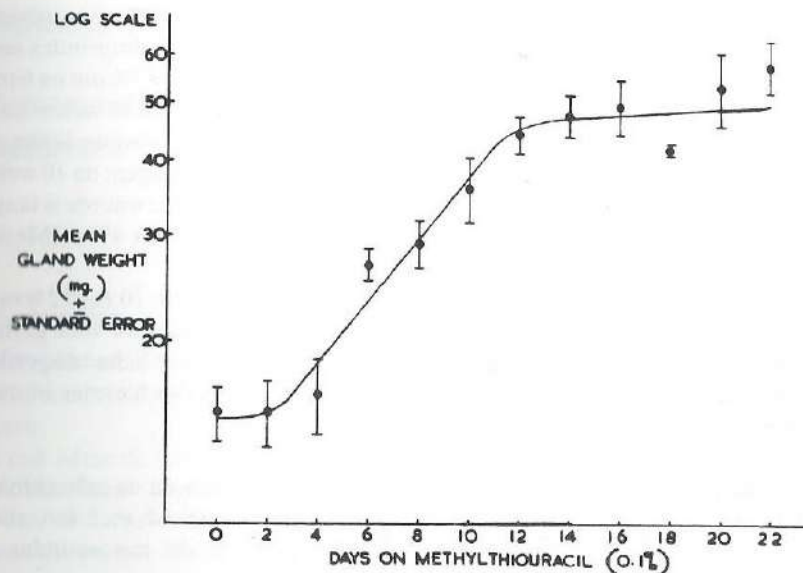
Deze onderzoeken tonen dat de normale schildklier bij ratten na de geboorte een hoge labelingsindex van de follikelcellen heeft samenhangend met een snelle gewichtstoename van de schildklier. De labelingsindex, de mitose-index en gewichtstoename is bij volwassen ratten laag.

III.3. De gestimuleerde schildklier

Stimulatie van de schildklier is op verscheidene manieren mogelijk en uitgevoerd. De meest gebruikte methode is een medicamenteuze, waarbij een thioureum-derivaat zoals methylthiouracil of propylthiouracil via het drinkwater gedurende een bepaalde periode wordt toegediend. De synthese van schildklierhormoon wordt hierdoor geremd zodat de serumspiegels van circulerend schildklierhormoon afnemen resulterend in een verhoogde afgifte van thyrotropine (TSH) door de hypofyse, wat op zijn beurt stimulatie van de schildklier tot gevolg heeft. Deze methode wordt in dit proefschrift verder medicamenteuze stimulatie genoemd. Het verwijderen van een deel van de schildklier, bijvoorbeeld door het verrichten van een hemithyreoidectomie heeft eveneens stimulatie van de schildklierrest tot gevolg.

Tenslotte kan een jodiumbeperking in het dieet of het toedienen van TSH worden toegepast.

Philp e.a. (1969) bestudeerden de gewichtstoename van de schildklier onder *medicamenteuze stimulatie*. Groepen volwassen ratten kregen methylthiouracil in het drinkwater toegediend, waarna met een interval van 2 dagen onder andere het gewicht van de schildklier, het aantal follikelcellen per mm^3 en de gemiddelde celgrootte werd gemeten. Zij vonden een trifasische groeicurve waarin na 2 dagen van gelijkblijvend schildkliergewicht een exponentiële groei werd gezien, welke na 10 dagen overging in een plateau fase (zie fig. III.1). Het gemiddelde volume van de follikelcellen nam toe terwijl het aantal follikelcellen per mm^3 constant bleef.



Figuur III.1. Het schildkliergewicht onder stimulatie met methylthiouracil.
Uit: Philp e.a. (1969).

Ook Greig e.a. (1969) vonden een overeenkomstige gewichtstoename, waarbij na 28 dagen stimulatie nog slechts geringe groei aanwezig was. Zij vonden bovendien een sterke toename van de labelingsindex van zowel follikel- als stromacellen en een toename van de ^3H -thymidine inbouw gedurende de 2e tot 10e dag. Het totale DNA en RNA gehalte van de schildklier steeg overeenkomstig het gewicht, zij het in iets mindere mate. Het percentage stromacellen nam toe van 30 naar ongeveer 40% van het totaal aantal cellen. Het volume van de follikelcellen nam toe.

Deze gegevens zijn in overeenstemming met de door Santler (1957) gevonden stijging in mitose-index van zowel de follikelcellen als de stromacellen na stimulatie. Deze stijging was na 3 en 6 dagen stimulatie hoog om daarna weer af te nemen. Het percentage stromacellen ten opzichte van de follikelcellen nam in dezelfde mate toe als in het onderzoek van Greig e.a. (1969). Het aantal follikelcellen per schildklierhelft nam eveneens toe.

Sheline (1969) en Christov (1973) onderzochten medicamenteuze stimulatie bij pas geboren ratten. Zij toonden een toename van de labelingsindex van de follikelcellen en van het gewicht van de schildklier gelijk aan die van volwassen ratten.

Hemithyreoidectomie is een tweede manier om de schildklier te stimuleren, hoewel hierbij in tegenstelling tot dat wat gevonden wordt bij stimulatie ten gevolge van medicamenten de hormoonproductie minder wordt gereduceerd.

Logothetopoulos en Doniach (1955) bepaalden na het verwijderen van een helft van de schildklier bij ratten de functie door middel van een ^{131}J opname alsook het gewicht van de andere helft. Zij zagen een zeer geringe gewichtstoename van de overgebleven helft, terwijl de ^{131}J opname binnen 10 dagen gelijk was aan een intacte schildklier na eerst tot de helft te zijn gedaald. Ook zagen zij een toename van follikelcelhoogte passend bij stimulatie door TSH alsook een sporadische mitose. Deze veranderingen traden niet op indien tevens een hypophysectomie werd verricht.

Clark e.a. (1976) bepaalden na hemithyreoidectomie bij volwassen ratten het schildkliergewicht en de TSH spiegel in het serum 3, 7, 9 en 21 dagen na operatie. Zij zagen een gewichtstoename van de achtergebleven helft, die niet het niveau van een intacte schildklier bereikte. Het TSH gehalte steeg postoperatief en bleef gedurende de onderzoeksperiode verhoogd met een maximale stijging tussen de 3e en 9e dag postoperatief. Ook zij zagen een toename van de celhoogte van de follikelcellen, een vermindering van het colloïd en spaarzame mitosen. Het DNA-gehalte per schildklierhelft na hemithyreoidectomie bleef evenwel constant vergeleken met die van controledieren.

Concluderend treedt na medicamenteuze stimulatie van de schildklier bij ratten een hypertrophie en een hyperplasie van de follikelcellen op. Vooral in de eerste 14 dagen van de stimulatie neemt de celdeling toe. De gewichtstoename van de schildklier na stimulatie is een gevolg van zowel hyperplasie alsook hypertrophie. Na hemithyreoidectomie ontstaat hypertrophie en waarschijnlijk ook hyperplasie. Deze hyperplasie is minder duidelijk aangetoond, mogelijk omdat medicamenteuze stimulatie krachtiger is dan stimulatie door hemithyreoidectomie.

III.4. De bestraalde niet gestimuleerde schildklier

De schildklier kan zowel bestraald worden door uitwendige fotonenbestraling alsook inwendig door toediening van radioactieve jodium isotopen zoals ^{125}J of ^{131}J . Bij uitwendige bestraling met adequate stralenkwaliteit is de dosisverdeling in de schildklier nagenoeg homogeen. De dosisverdeling bij bestraling door jodium isotopen is niet homogeen afhankelijk van het gebruikte isotoop en de follikelgrootte.

De gevolgen van bestraling op de normale schildklier kunnen worden onderverdeeld in effecten op de functie en effecten op andere parameters zoals schildkliergewicht, DNA gehalte en labelingsindex. Modificaties in deze effecten kunnen worden aangebracht door stimulatie van de schildklier.

Hoewel de dosisverdeling van uitwendige bestraling in de hals een andere is dan bij bestraling door middel van ^{125}J of ^{131}J , behoeven resultaten van onderzoeken na bestraling door middel van jodium isotopen niet terzijde geschoven te worden aangezien beide bestralingsmethoden effecten van ioniserende straling opleveren.

Effecten van bestraling van de normale schildklier zijn beschreven door Maloof e.a. (1952). Zij bestraalden schildklieren van ratten van ongeveer 100-125 gram waarvan de leeftijd niet wordt vermeld met behulp van ^{131}J na een 14 dagen durend jodiumarm dieet. Een dosis van 1 μCi tot 300 μCi werd toegediend. Hierna werd normale voeding verstrekt zodat niet gestimuleerd werd. De functie was, gemeten door middel van de ^{131}J opname, in alle groepen gelijk na 48 en 60 dagen. Na het wederom toedienen van een voldoende hoeveelheid jodium nam het schildklier-gewicht in alle groepen gelijk af. Microscopisch onderzoek liet een toename van de hoogte van de follikelcellen zien met een afname van de hoeveelheid colloïd. Het aantal kernafwijkingen nam proportioneel met de dosis toe. Een dosis van 300 μCi ^{131}J veroorzaakte zulke uitgebreide veranderingen van het weefsel, dat nadere beoordeling onmogelijk was door het optreden van een uitgebreide fibrose.

Al Hindawi en Wilson (1965) stelden vast dat de labelingsindex en het DNA-gehalte van de schildklier na een dosis van 10 of 100 μCi ^{131}J niet veranderde in vergelijking met een controlegroep. Gedurende de onderzoeksperiode van 75 dagen zagen zij ook geen verlies van ^3H -DNA, zodat aangenomen mag worden dat in de onderzoeksperiode geen meetbare celdood optrad.

Doniach en Logothetopoulos (1955) gaven volwassen ratten 30 μCi ^{131}J en vonden na 3 maanden een onveranderde ^{131}J opname. Hoewel de functie onveranderd was, bleek het schildkliergewicht in de bestraalde groep significant gedaald. Het gemiddelde celvolume van de follikelcellen was toegenomen, de hoeveelheid colloïd afgenomen. Waarschijnlijk is de daling van het gewicht een gevolg van een vermindering van het colloïd.

De effecten van bestraling op de groei van foetale muizenschildklieren werd onderzocht door Walinder en Sjoden (1971) door op de 18e dag van de zwangerschap ^{131}J toe te dienen. Zij vonden bij een opgegeven dosis van 3700 rad een verminderde groei van de schildklier, die bij lagere doses niet aantoonbaar was. Hogere doses gaven een sterker effect.

Uitwendige bestraling werd door Greig e.a. (1969) onderzocht. Eenmalige doses van 500 rad toegediend door middel van een orthovolt apparaat (300 kV, filter onbekend) gaven geen veranderingen in schildkliergewicht, labelingsindex, DNA-gehalte en celdichtheid. Christov (1974) bestraalde eveneens uitwendig ter plaatse van de schildklier met een eenmalige opgegeven dosis van 300 rad en vond evenmin een verandering in schildkliergewicht. In een proef van Walinder en Sjoden (1971) met muizen vonden zij zelfs na een eenmalige dosis van 1500 rad geen verandering van het schildkliergewicht.

De functie van de schildklier na uitwendige bestraling werd onderzocht door Crooks e.a. (1964) en door Philp en McIntosh (1970). Crooks e.a. (1964) gaven eenmalige doses van 50 tot 1600 rad op de schildklier. Na 4 weken werden geen functiestoornissen aangetoond met behulp van ^{131}J opname. Philp en McIntosh (1970) onderzochten gedurende 1 jaar de ^{131}J opname bij ratten die met 1000 rad op de schildklier waren bestraald. De ^{131}J opname verminderde niet.

Uit bovenstaande onderzoeken kan worden geconcludeerd dat de functie van de normale schildklier van volwassen ratten bij de gebruikte doses niet duidelijk vermindert na bestraling door ^{131}J of uitwendige bestraling, zelfs niet met middelmatige doses, terwijl ook de andere parameters weinig beïnvloed worden. Jonge muizen daarentegen tonen wel effecten zoals verminderde groei van de schildklier omdat de schildklier zich in een ontwikkelingsfase bevindt.

III.5. De bestraalde en gestimuleerde schildklier

Uit de vorige paragraaf (III.4) blijkt dat bestraling van een niet gestimuleerde schildklier weinig afwijkingen geeft. Stimulering van een niet bestraalde schildklier geeft een duidelijke gewichtstoename die voor een deel berust op deling van follikelcellen (zie III.3). Combinatie van bestraling en stimulering om hiermee de effecten van ioniserende straling op delende follikelcellen te meten, is door velen onderzocht. Zij vergelijken op deze wijze reacties op ioniserende straling in weefsel met en zonder celdeling terwijl tevens een indruk van de effecten op de schildklierfunctie kan worden verkregen.

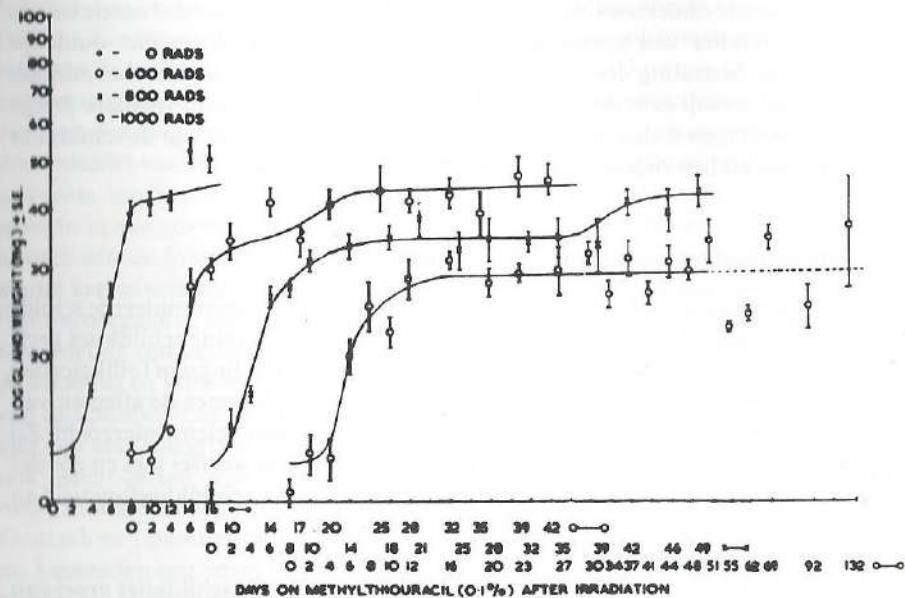
Reeds voor 1940 was bekend dat *uitwendige* bestraling van de schildklier *groei* van dit orgaan tijdens stimulatie remt, zoals onder andere door Eckert e.a. in 1937 is aangetoond.

Crooks e.a. (1964) bestraalden volwassen ratten met eenmalige doses van 50 tot 1600 rad met röntgenstraling (190 kV, 0,5 mm Al filter). Zij maten de toename van het schildkliergewicht wekelijks door vergelijking bij groepen ratten gedurende toediening van methylthiouracil en stelden vast dat een hogere stralingsdosis een lagere groeirespons op stimulatie gaf.

Een vergelijkbare studie van Gibson en Doniach (1967) bevestigde een significant ($p < 0,01$) lagere groei tijdens medicamenteuze stimulatie na eenmalige doses van 500 tot 1500 rad.

Philp e.a. (1969) bestraalden de schildklier van volwassen ratten eenmalig uitwendig met doses van 200 tot 2500 rad (180 kV, 0,5 mm Cu filter). Hierna werd gestimuleerd. Iedere 2 dagen werd het schildkliergewicht bepaald bij een aantal dieren. De eerste dagen na bestraling toonden de schildklieren een normale groei onder stimulatie. Proportioneel met de dosishoogte volgde hierna een afname van groeisnelheid. Na doses van 200 tot 800 rad bereikte het schildkliergewicht uiteindelijk wel het niveau van de onbestraalde controlegroep. Doses van 1000 rad of meer gaven toenemend een beperking van de uiteindelijke gewichtstoename (zie fig. III.2). De controlegroep toonde de eerder aangeduide trifasische gewichtstoename van de schildklier (zie III.3).

In een onderzoek van Greig e.a. (1969) werd 28 dagen na toediening van 100, 500 en 1000 rad, uitwendig toegediend in een fractie (300 kV, filter onbekend) gevolgd door stimulatie, de gewichtstoename van de schildklier bepaald; 100 rad gaf geen significante vermindering van de gewichtstoename, 500 en 1000 rad daarentegen wel.



Figuur 111.2. Het effect van bestraling op de toename van het schildkliergewicht onder stimulatie. Uit: Philp e.a. (1969).

Eenzelfde dosisafhankelijk effect op de afname van de groei bleek in een onderzoek van Walinder en Sjoden (1971) die volwassen muizen met opklimmende doses ^{131}J bestraalden. Zij onderzochten ook dezelfde effecten op foetussen en jonge muizen. Een dosis van ongeveer 2000 rad gaf een significant ($p < 0,01$) geringere groeistijging na stimulatie met propylthiouracil dan in de controle groep; 1000 rad had geen invloed.

Adequate uitwendige bestraling met fotonen resulteert in een homogene *dosisverdeling* in de schildklier. ^{131}J en ^{125}J geven een dosisverdeling afhankelijk van de stralenkwaliteit van de electronen die door beide isotopen worden uitgezonden. De effecten van ^{131}J en ^{125}J en uitwendige bestraling op de groei werden door Greig e.a. (1970) vergeleken. Een in gelijke mate verminderde gewichtstoename na stimulatie vereiste een aanzienlijk hogere opgegeven dosis toegediend door ^{131}J of ^{125}J dan voor uitwendige bestraling. De proeven van Abatt e.a. (1957) wijzen uit dat 1000 rad uitwendig gegeven eenzelfde groeiremming geeft als $30 \mu\text{Ci } ^{131}\text{J}$ intra-peritoneaal bij ratten van 2-3 maanden oud.

Medicamenteuze stimulatie van de bestraalde schildklier veroorzaakt veranderingen op *cellulair niveau*.

Doniach en Logothetopoulos (1955) stelden vast dat na $30 \mu\text{Ci } ^{131}\text{J}$ en stimulatie de mitose-index vergeleken met niet bestraalde gestimuleerde schildklieren gedurende

ongeveer 3 weken was gehalveerd. Na een periode langer dan 3 weken was een nog sterkere daling van de mitose-index te zien.

Greig e.a. (1969) bekeken vele parameters waaronder labelingsindex, celdichtheid en ^3H -thymidine incorporatie. Na eenmalige uitwendige doses van 100, 500 of 1000 rad en stimulatie nam de ^3H -thymidine incorporatie dosisafhankelijk toe mogelijk als teken van reparatieve processen. De labelingsindex verdubbelde. Evenals bij niet bestraalde cellen treedt het maximum ongeveer 6 tot 8 dagen na de bestraling op om daarna snel af te nemen. De celdichtheid veranderde niet, wel nam het percentage stromacellen toe als percentage van het totaal aantal cellen.

Al Hindawi en Wilson (1965) gebruikten bij hun proeven buiten een controlegroep een groep met ^{131}J bestraalde volwassen ratten. In de controlegroep was onder stimulatie een toename van het DNA-gehalte meetbaar; na toediening van $10 \mu\text{Ci } ^{131}\text{J}$ nam het DNA-gehalte minder toe en na $100 \mu\text{Ci } ^{131}\text{J}$ veranderde het niet meer. De concentratie van ^3H -DNA in deze laatste groep nam sterk af in de loop der tijd. Dit duidt op een toename van het celverval.

Christov (1974) beoordeelde zowel de follikelcellen als de stromacellen. Beide soorten cellen toonden een reactie zoals beschreven door Greig e.a. (1969) na 300 rad uitwendige bestraling en stimulatie met methylthiouracil gemeten aan de veranderingen in labelingsindex. Cytomorphometrie toonde een toename van hyperdiploïde cellen na uitwendige bestraling. Dit komt overeen met de door Dobyns en Didschenko (1961) gevonden toename van de hoeveelheid DNA per cel na stimulatie van met ^{131}J bestraalde cellen.

In de besproken onderzoeken werd medicamenteus gestimuleerd. Minder onderzoek is verricht naar het stimulerend effect van *hemithyreoidectomie*. Hemithyreoidectomie 11 weken na $30 \mu\text{Ci } ^{131}\text{J}$ gaf 10 dagen na operatie een verminderde groei van de resterende helft ten opzichte van de onbestraalde groep (Doniach en Logothetopoulos 1955). Microscopisch onderzoek van het bestraalde schildklierweefsel toonde toename van de follikelcelhoogte, afname van het colloïd en verscheidene kernafwijkingen in vergelijking met de niet bestraalde schildklieren. Pavlovic e.a. (1966) gebruikten een eigen techniek om schildklierweefsel te stimuleren. Zij transplanteerden een halve schildklier van jonge ratten, die in de helft van de gevallen bestraald was, in de voorste oogkamer van volwassen ratten die een totale thyreoïdectomie hadden ondergaan. Vier maanden na een dosis van 200 of 600 rad was een vertraagde groei waarneembaar van het bestraalde transplantaat in vergelijking met niet bestraalde transplantaten. Doses van 1200 en 1800 rad resulteerden in groeistilstand van het transplantaat.

Naast het beoordelen van het effect van bestraling op de groei van de schildklier dient het effect op de *functie* te worden gezien. Zoals eerder beschreven heeft eenmalige bestraling slechts een gering effect op de functie van normaal schildklierweefsel. Stimulatie kan hierin wijziging brengen.

Drie maanden na een dosis van $30 \mu\text{Ci } ^{131}\text{J}$ zagen Doniach en Logothetopoulos (1955) geen verschil in ^{131}J opname tussen ratten met of zonder hemithyreoidectomie. Ook was er geen verschil in functie vergeleken met ratten die alleen een hemithyreoidectomie zonder voorafgaande bestraling hadden ondergaan.

Maloof e.a. (1952) daarentegen zagen na toediening van 1 tot 300 μCi ^{131}J en stimulatie door een J-deficient dieet een verminderde ^{131}J opname ten opzichte van niet bestraalde ratten. Deze was na 11 dagen stimulatie meer uitgesproken dan na 5 dagen stimulatie.

Ook Al Hindawi en Wilson (1965) constateerden na ^{131}J en stimulatie een dosis afhankelijke verlaagde ^{131}J opname. Na 100 μCi was de ^{131}J opname een jaar later nog niet hersteld. Na lagere doses, 5 en 10 μCi , herstelde de functie na respectievelijk 4 en 6 maanden tot normaal.

Boven genoemde experimenten betreffen proeven waarbij de schildklier kort na de bestraling werd gestimuleerd. De invloed van het *interval tussen bestraling en stimulatie* werd onderzocht door Doniach en Swetterham (1969). Zij bepaalden de groeireactie 2-16 weken nadat een dosis van 250 en 500 rad uitwendig gegeven was. Zij zagen na 250 rad geen significant effect op de groei; na 500 rad daarentegen was een constant verminderde groei aantoonbaar onafhankelijk van de wachttijd. Philp en McIntosh (1970) stimuleerden de schildklier na 1000 rad uitwendige bestraling met een interval van 2 tot 12 maanden. Ook zij zagen een constant verminderde groeireactie en een gelijkblijvende follikelceldichtheid. Zij concludeerden dat er geen sprake is van toegenomen celverlies in de wachttijd tot de stimulatie; een verbetering van de groeirespons was evenmin aantoonbaar.

De uitwendige bestraling wordt meestal gegeven via een ventraal veld. Gezien de anatomische verhoudingen zal bij ratten en muizen in een groot aantal gevallen een aanzienlijk deel van de dosis ter plaatse van de *hypophyse* worden geapliceerd. Om uit te sluiten dat de groeibeperking van de schildklier onder stimulatie berust op bestralingseffecten op de hypophyse, bestraalden Malone e.a. (1975) alleen de hypophyse waarbij de schildklier werd afgedekt. Zij vergeleken de groeireactie van de schildklier met op de schildklier bestraalde ratten in de gebruikelijke proefopstelling en niet bestraalde dieren. Uit dit experiment blijkt dat bestraling van de hypophyse geen invloed heeft op de gewichtstoename van de schildklier na stimulatie.

Geconcludeerd mag worden dat bestraling van de schildklier of met behulp van ^{131}J of uitwendig een groeiremming van de schildklier geeft na stimulatie door medicamenten of na hemithyreoïdectomie. Deze groeiremming is dosisafhankelijk en onafhankelijk van het interval tussen de bestraling en de stimulatie.

Greig e.a. (1969) stellen dat het op grond van de toegenomen DNA synthese en de grotere labelingsindex aannemelijk is dat medicamenteuze stimulatie van bestraalde schildklieren bij volwassen ratten een toename geeft van het aantal cellen dat DNA produceert vergeleken met gestimuleerde niet bestraalde schildklieren maar dat uiteindelijk weinig cellen tot deling komen. Hiermee is in overeenstemming de lagere mitose-index van bestraalde en gestimuleerde schildklieren ten opzichte van gestimuleerde schildklieren (Doniach en Logothetopoulos 1955) en de verandering in DNA-gehalte (Dobyns en Didschenko 1961). De gepostuleerde toegenomen

celdood geeft een tweede verklaring voor de afgenomen groei van de schildklier (Al Hindawi en Wilson 1965).

Stimulatie van een bestraalde schildklier kan aanleiding geven tot een verminderde functie ten opzichte van een gestimuleerde niet bestraalde schildklier. Zonder stimulatie hebben equivalente doses geen effect op de functie.

Hoofdstuk IV

Literatuurstudie naar effecten van uitwendige bestraling in de hals op de schildklierfunctie bij de mens

IV.1. Inleiding

De kennis van effecten van uitwendige bestraling in de hals op de schildklierfunctie van de mens berust op zeer verschillende ervaringen.

Ten gevolge van ontploffingen van kernbomwapens is de schildklier van een aantal mensen blootgesteld aan een combinatie van uitwendige bestraling en bestraling door jodium isotopen.

Bestraling van de schildklier als behandeling van schildklierafwijkingen met name hyperthyreoïdie, is frequent toegepast zowel met uitwendige bestraling als met jodium isotopen.

Uitwendige bestraling van de hals, waarbij noodgedwongen de schildklier gedeeltelijk of geheel wordt bestraald, kan een onderdeel zijn van de behandeling van lymfocytair maligniteiten en carcinomen in het hoofd-hals gebied.

In dit hoofdstuk wordt nader ingegaan op literatuurgegevens over het ontstaan van stoornissen in de schildklierfunctie na bestraling in de hals. Onderscheiden worden de effecten van bestraling ten gevolge van kernbomexplosies, de effecten van bestraling gericht op de schildklier en de effecten van bestraling in de hals voor maligniteiten die geen verband houden met de schildklier maar waarbij noodgedwongen een deel van de schildklier bestraald wordt. Voor deze laatste groep wordt tevens een evaluatie van risicofactoren gegeven.

Het optreden van nodulaire afwijkingen wordt buiten beschouwing gelaten aangezien dit door van Daal (1981) uitvoerig is beschreven.

IV.2. Bestraling in de hals ten gevolge van kernbomexplosies

De gevolgen van kernbomexplosies op de schildklierfunctie van de mens zijn onderzocht bij overlevenden van de kernbomexplosies boven Hiroshima en Nagasaki. Ook gegevens omtrent ongelukken met kernbommen op de Marshall eilanden en in Utah leveren hierover informatie.

Parker e.a. (1973) beschrijven de resultaten van het onderzoek, verricht van 1958 tot 1970, van 1574 personen die jonger waren dan 20 jaar ten tijde van de explosies boven Hiroshima en Nagasaki. Van hen waren 381 personen niet bestraald, de overigen waren uitwendig bestraald. Voor 1077 personen wordt een dosis in het gehele lichaam opgegeven van 0-300 rad, 116 personen ontvingen meer dan 300 rad.

Slechts 1,2% van de mannen en 1,6% van de vrouwen had een verhoogde TSH spiegel in het serum. Een dosis-effect relatie werd niet aangetoond.

Rallison e.a. (1974) beschrijven de effecten van bestraling door jodium isotopen bij kinderen in Utah. Deze bestraling was het gevolg van fall-out na het testen van kernwapens in de periode 1952-1955. De gemiddelde dosis in de schildklier werd geschat op 46-100 rad, afhankelijk van de woonplaats. Er werden geen personen met verlies van schildklierfunctie gevonden 12 tot 18 jaar na de bestraling.

Ook op de Marshall eilanden werd in 1954 een groep mensen per ongeluk bestraald door radioactieve isotopen in fall-out na een kernbomexplosie. De dosis in de schildklier werd geschat op maximaal 175 rem door uitwendige bestraling en bovendien ten gevolge van jodium isotopen afhankelijk van de leeftijd 810-1800 rem extra bij kinderen onder de 10 jaar en 335 rem bij personen boven de 18 jaar. Deze verschillen worden veroorzaakt door het verschil in grootte van de schildklier. Op twee verderaf gelegen eilanden waren deze doses lager. Regelmatige controle van de schildklierfunctie door middel van het PBI leverde geen tekenen van schildklierfunctieverlies op. Het bepalen van het serum TSH en T₄ gehalte vanaf 1975 leverde bij 7 van de 22 kinderen, die in 1954 jonger dan 10 jaar waren, de diagnose hypothyreoïdie. Onder de 45 inwoners ouder dan 10 jaar in 1954 bevonden zich 4 personen met een hypothyreoïdie (Conard e.a. 1980).

Op grond van deze gegevens kan gesteld worden dat een vergroot risico aanwezig is op het ontstaan van hypothyreoïdie na bestraling door jodium isotopen uit fall-out. Kinderen onder 10 jaar zijn gevoeliger dan volwassenen.

IV.3. Bestraling in de hals met als doelvolume de schildklier

Voor 1950 werd uitwendige bestraling frequent toegepast als behandeling voor hyperthyreoïdie. Soley en Stone (1942) beschrijven 43 patiënten met hyperthyreoïdie die werden bestraald met röntgenstralen van orthovoltkwiteit door maximaal 3 series van 6×150 R luchtdosis links en rechts in de hals. Gemeten aan het basaal-metabolisme werden 25 van de 43 patiënten klinisch normaal na gemiddeld 8½ maand en 8 van de 43 verbeterden aanzienlijk. Hierbij moet worden aangetekend dat de gebruikte testmethode onnauwkeurig is. De schildklier grootte bij palpatie normaliseerde.

De resultaten van uitwendige bestraling van de schildklier wegens hyperthyreoïdie bij 74 patiënten, verricht in de jaren 1931 tot en met 1937 in het Academisch Ziekenhuis Leiden, zijn door Graafland (1945) beschreven. In ongeveer 60% van de gevallen bleken de patiënten genezen. Een struma verdween in 50% van de gevallen. De behandeling van hyperthyreoïdie met behulp van ioniserende straling gebeurt thans doorgaans met ¹³¹I. Beling en Einhorn (1961) beschrijven de resultaten van de behandeling met ¹³¹I van 791 patiënten met hyperthyreoïdie. Hypothyreoïdie was bij ongeveer 7% van de patiënten na 1 jaar aantoonbaar. In de hierop volgende jaren ontstond jaarlijks bij ongeveer 3% hypothyreoïdie, zodat na ongeveer 7 jaar

27% van de patiënten een hypothyreoïdie had ontwikkeld. Best e.a. (1981) beschrijven dat na 16 jaar bij meer dan 50% van de patiënten een hypothyreoïdie werd vastgesteld.

Uitschakeling van de *normale schildklier* met behulp van ^{131}J is eveneens mogelijk zoals beschreven door Goolden en Davey (1963). Een dosis van 30.000-40.000 rad is volgens deze auteurs voldoende om een totale uitval van functie te verkrijgen. Uitwendige bestraling van de normale schildklier om de schildklierfunctie uit te schakelen wordt niet beschreven.

Concluderend heeft bestraling een effect op hyperfunctionerend schildklierweefsel resulterend in hypothyreoïdie. Zeer hoge doses gegeven door middel van jodium isotopen kunnen ook normaal schildklierweefsel beschadigen. Extrapolatie van de gegevens verkregen bij patiënten met afwijkingen aan de schildklier naar de effecten van bestraling op normaal schildklierweefsel lijken niet zonder meer op te gaan, omdat mogelijk met het ziektebeeld samenhangende factoren, zoals autoïmmuunfactoren, een rol spelen bij het ontstaan van verlies van functie (Strakosch e.a. 1982).

IV.4. Bestraling in de hals met een ander doelvolumen dan de schildklier

Bestraling van de hals bij de behandeling van lymforeticulaire maligniteiten en van hoofd-hals tumoren houdt in dat delen van de schildklier bestraald kunnen worden. Voor een supradiafragmaal gelegen M. Hodgkin wordt in de meeste gevallen bestraald volgens de mantelveldtechniek. De dosis in de schildklier is hierbij afhankelijk van de mate van afdekking van larynx en myelum. De bestraling van hoofd-hals tumoren omvat geen standaard doelvolumen, terwijl de relatie doelvolumen-schildklier afhankelijk is van de localisatie van de tumor. De effecten van uitwendige bestraling op de functie van de schildklier zijn door verschillende onderzoekers beschreven. Vergelijking van deze onderzoeken wordt echter bemoeilijkt door het verschil in testmethoden en soms door verschil in benaming van de gevonden afwijkingen.

Vroege onderzoeken gebruikten het basaalmetabolisme of het PBI eventueel in combinatie met een ^{131}J opname; later gebruikte testen zijn T4 en TSH bepalingen in het serum eventueel gecombineerd met een T3-hars opname. De mate van functieverlies van de schildklier wordt meestal uitgedrukt in graden zoals Evered e.a. (1973) hebben beschreven. Subklinische primaire hypothyreoïdie betekent hierbij een verhoogde TSH spiegel en een normale T4 spiegel in het serum. Primaire hypothyreoïdie in eigenlijke zin wordt soms onderverdeeld in een milde en een klinisch manifeste hypothyreoïdie, afhankelijk van de mate van klachten en afwijkingen. Beide vormen hebben een verlaagd serum T4 en een verhoogd serum TSH gehalte. Sommige onderzoekers onderscheiden in de groep patiënten met een normale T4 en basale TSH spiegel een groep met verlaagde reserve bij wie een abnormale TRH test wordt gevonden (verhoogde TSH respons).

Na uitwendige bestraling in de hals voor aandoeningen die geen betrekking hebben op de schildklier, worden zowel hypo- als ook hyperthyreoïdie beschreven. Dit laatste echter slechts sporadisch.

Een aantal patiënten met *hyperthyreoïdie na bestraling* in de hals worden beschreven door Wasnich e.a. (1973), Pilepich e.a. (1978), Jackson e.a. (1979) en Willemze e.a. (1982). Zij beschrijven 12 patiënten die, na uitwendige bestraling van een kwaadaardige aandoening in de hals die geen relatie had tot de schildklier, oogafwijkingen ontwikkelden al of niet in combinatie met hyperthyreoïdie passend bij de ziekte van Graves. Het merendeel van de patiënten had aantoonbare antilichamen tegen thyroglobuline en/of microsomale antilichamen. Een duidelijke relatie met de tevoren toegediende bestraling is door voornoemde auteurs niet aangetoond, aangezien niet onderzocht of aangegeven is of de incidentie ten opzichte van onbestraalde patiënten is toegenomen.

De meest genoemde afwijking in de functie van de schildklier na bestraling in de hals is een al of niet subklinische *primaire hypothyreoïdie*. De frequentie van optreden wordt zeer wisselend opgegeven (0-66%). Een overzicht van de literatuur is gegeven in tabel IV.4.1 en IV.4.2. Percentages van 0-57% hypothyreoïdie en van

Tabel IV.4.1. Vermindering van schildklierfunctie na uitwendige bestraling. De criteria van Evered NIET gehanteerd.

Auteurs en jaartal	aantal patiënten	tumorsoort	aantal/ % functiestoornissen
Rogoway e.a. 1966	124	LRM	5/ 4%
Rosenberg e.a. 1968	166	LRM	6/ 4%
Glatstein e.a. 1971	174	LRM	77/44%
Prager e.a. 1972	23	LRM	5/22%
Marks e.a. 1974	95	LRM	3/ 3%
Johnson e.a. 1976	136	LRM	5/ 4%
Slanina e.a. 1977	78	LRM	13/17%
Poussin e.a. 1978	101	LRM	3/ 3%
Constine e.a. 1980	115	LRM	76/66%
Leslie e.a. 1983	307	LRM	12/ 5%
Mauch e.a. 1983	37	LRM	21/57%
Koulumies e.a. 1964	111	hoofd-hals	0/ 0%
Horst-Meijer e.a. 1964	15	hoofd-hals	0/ 0%
Greig e.a. 1965	20	hoofd-hals	0/ 0%
Einhorn e.a. 1967	41	hoofd-hals	3/ 7%
Bosch e.a. 1968	27	hoofd-hals	0/ 0%
Glatstein e.a. 1971	9	hoofd-hals	2/22%
Murken e.a. 1972	18	hoofd-hals	9/50%
Lanaro e.a. 1972	25	hoofd-hals	0/ 0%
Brace e.a. 1973	72	hoofd-hals	7/10%
McHardy, 1969	54	onbekend	3/ 6%

2-53% subklinische hypothyreoïdie worden vermeld. In een deel van de onderzoeken zijn de criteria gebruikt van Evered e.a. (1973). Evered e.a. (1973) onderscheiden subklinische, milde en openlijke hypothyreoïdie. De subklinische vorm onderscheidt zich door een verhoogd TSH gehalte bij een normaal T4 gehalte in het serum. De milde en openlijke vorm verschillen in de mate van klachten maar hebben beide een verhoogd TSH gehalte en een verlaagd T4 gehalte in het serum; zij zijn hier samengevoegd. Soms is het mogelijk retrospectief deze criteria toe te passen aan de hand van gegevens van de auteurs (zie tabel IV.4.2). Een aantal onderzoekers gebruikt eigen criteria of noemt geen criteria (zie tabel IV.4.1). Selectiecriteria voor het verrichten van schildklierfunctieonderzoek zullen het vinden van schildklierfunctiestoornissen sterk beïnvloeden. Rosenberg e.a. (1968),

Tabel IV.4.2. Vermindering van schildklierfunctie na uitwendige bestraling. Criteria van Evered gehanteerd.

Auteurs en jaartal	aantal patiënten	tumorsoort	subklinische hypothyreoïdie aantal/%	hypothyreoïdie aantal/%	opmerking
Donaldson e.a. 1976	79	LRM	15/19%	12/15%	2,3
Fuks e.a. 1976*	279	LRM	130/44%	56/19%	2,4
Shalet e.a. 1977	32	LRM	17/53%	5/16%	2,4
Ramsay e.a. 1978	14	LRM	2/14%	8/57%	2,4
Nelson e.a. 1978	50	LRM	1/ 2%	10/20%	2,3
Kim e.a. 1980	70	LRM	13/19%	10/14%	1,3
Schimpff e.a. 1980	169	LRM	69/41%	43/25%	2,3
Green e.a. 1980	27	LRM	10/37%	0/ 0%	1,3
Smith e.a. 1981	64	LRM	20/31%	4/ 6%	2,3
Tamura e.a. 1981	74	LRM	21/28%	10/14%	2,3
Dähnert e.a. 1981	48	LRM	10/21%	1/ 2%	2,4
Peden e.a. 1983	18	LRM	5/28%	3/17%	2,4
Kaplan e.a. 1983	91	beide	35/38%	5/5%	2,4
Shafer e.a. 1975	61	hoofd-hals	8/13%	12/20%	1,3
Fuks e.a. 1976	52	hoofd-hals	13/25%	7/13%	2,4
Wuttke e.a. 1980	14	hoofd-hals	2/14%	0/ 0%	1,4
Bajuronas e.a. 1980	5	hoofd-hals	2/40%	1/20%	1,4
Palmer e.a. 1981	32	hoofd-hals	7/22%	7/22%	1,3
Breda e.a. 1983	16	hoofd-hals	2/13%	2/13%	1,4
Totaal aantal LRM	924	LRM	313/34%	162/18%	
Totaal aantal hoofd-hals	180	hoofd-hals	34/19%	29/16%	
Totaal beide	91	beide	35/38%	5/ 5%	
Totaal aantal	1195	beide	382/32%	196/16%	

1. berekend uit gegevens artikel

2. door auteurs zo opgegeven

3. geen selectie van patiënten voor onderzoek op functie

4. selectie van patiënten voor onderzoek op functie onbekend

*uitbreiding van materiaal van Glatstein e.a. 1971 (tabel IV.4.1).

Marks e.a. (1974), Johnson (1976), Poussin e.a. (1978) en Leslie e.a. (1983) geven een percentage van 3-4% voor het optreden van klinisch manifeste hypothyreoïdie. Onduidelijk is of dit het resultaat is van routinematig onderzoek of van klachten die bij de behandelend arts verdenking opwekken. In dit laatste geval is te verwachten dat het werkelijk aantal patiënten met schildklierfunctieverlies hoger ligt, zeker als bij controle onderzoek met de mogelijkheid van het ontstaan van een hypothyreoïdie geen rekening wordt gehouden. Wordt alleen rekening gehouden met die auteurs die volgens dezelfde criteria beoordelen, dan ligt het gemiddeld aantal patiënten met een hypothyreoïdie op 16% (0-57%) terwijl 32% (2-53%) een subklinische hypothyreoïdie heeft. De spreiding van de gevonden waarden is echter groot. Het gemiddeld aantal patiënten met verlies van schildklierfunctie is bij patiënten met een lymforeticulaire maligniteit ongeveer 52% en bij patiënten met een hoofd-hals tumor 35% (zie tabel IV.4.2).

Een vergelijking van de onderzoeken wordt extra bemoeilijkt doordat de onderzochte patiëntengroepen sterk verschillen in leeftijd, geslacht, diagnose, leeftijd waarop bestraald is en duur van de follow-up. Ook de behandeling verschilt. Omdat bovendien sommige auteurs slechts een beperkt aantal gegevens verschaffen, is het aantal onderzoeken met goed vergelijkbare patiëntengroepen gering, zodat de hierboven genoemde getallen slechts van beperkte waarde zijn.

IV.5. Evaluatie van risicofactoren bij uitwendige bestraling in de hals met een ander doelvolumen dan de schildklier

IV.5.1. Leeftijd

Een evaluatie van het leeftijdseffect wordt bemoeilijkt door het relatief zelden voorkomen van indicaties voor bestraling van een maligniteit in de hals op kinderleeftijd. Doordat op oudere leeftijd meer carcinomen in het hoofd-hals gebied aanwezig zijn terwijl op jongere leeftijd meer M. Hodgkin voorkomt, zullen in de onderzochte patiëntengroepen verschillen in leeftijd ontstaan.

In tabel IV.5.1 is een literatuuroverzicht gegeven van de leeftijd ten tijde van de bestraling en het ontstaan van functievermindering van de schildklier.

Donaldson e.a. (1976), Ramsay e.a. (1978), Bajuronas e.a. (1980), Shalet e.a. (1977), Constine e.a. (1980), Green e.a. (1980), Mauch e.a. (1983) en Kaplan e.a. (1983) geven in hun onderzoeken alleen gegevens van kinderen. De leeftijd van deze kinderen loopt van 2 tot 19 jaar. Het percentage patiënten met functieverlies van de schildklier varieert van 34 tot 71%. Alleen Green e.a. (1980) maken onderscheid tussen kinderen tot 13 jaar en kinderen van 13-16 jaar. Zij vinden meer afwijkingen bij kinderen onder de 13 jaar. Dit verschil is echter niet significant. Kaplan e.a. (1983) vinden geen verschil.

Tamura e.a. (1981) en Wuttke e.a. (1980) onderzochten alleen volwassenen. Zij vinden respectievelijk 43% en 14% patiënten met functievermindering. Vergelijking van de uitkomsten bij deze kinderen en volwassenen duidt mogelijk op een sterker effect bij jonge kinderen. In hoeverre de lagere frequentie, gevonden door Wuttke

Tabel IV.5.1. Leeftijd ten tijde van de bestraling en het verlies van schildklierfunctie.

auteur en jaartal	tumor- soort	leeftijd t.t.v. de bestraling gemiddeld (spreiding)	aantal patiënten	hypo- thyreoïdie aantal/%	subklinische hypothyreoïdie aantal/%	totaal aantal afwijkingen aantal/%	opmerkingen
Donaldson e.a. 1976	LRM	n.o. (2-15)	79	12/15%	15/19%	27/34%	
Shalek e.a. 1977	LRM	10 (4-16)	32	5/16%	17/53%	22/69%	
Ramsay e.a. 1978	LRM	n.o. (4-15)	14	8/57%	2/14%	10/71%	
Constine e.a. 1980	LRM	≤16	115	n.o.	n.o.	76/66%	
Mauch e.a. 1983	LRM	≤16	37	n.o.	n.o.	21/57%	
Kaplan e.a. 1983	gemengd	<19	91	35/38%	5/5%	40/44%	
Bajronas e.a. 1980	HH	n.o. (6-9)	5	1/-	2/-	3/-	
Green e.a. 1980	LRM	n.o. (5-13)	15	n.o.	n.o.	n.o./65%	alleen TSH verhoging opgegeven
		n.o. (13-16)	12	n.o.	n.o.	n.o./27%	
Tamura e.a. 1981	LRM	48 (20-82)	72	10/14%	21/29%	31/43%	
Wuttke e.a. 1980	HH	64 (55-73)	14	0/0%	2/14%	2/14%	
Glatstein e.a. 1971	LRM	<20 jaar	60	n.o.	n.o.	29/48%	alleen TSH verhoging opgegeven
		>20 jaar	165	n.o.	n.o.	54/33%	
Nelson e.a. 1978	LRM	<20 jaar	16	2/13%	n.o.	n.o.	
		>20 jaar	34	8/24%	n.o.	n.o.	
Schimpff e.a. 1980	LRM	<10 jaar	1	1/-	-/-	1/-	
		11-15 jaar	8	1/13%	4/50%	5/63%	
		16-20 jaar	34	12/35%	11/32%	23/68%	
		>20 jaar	116	29/23%	54/43%	83/66%	

n.o. = niet opgegeven.

e.a. (1980), terug te voeren is op andere factoren is onzeker gezien het kleine aantal patiënten.

Glatstein e.a. (1971), Nelson e.a. (1978) en Schimpff e.a. (1980) verdeelden de door hen onderzochte patiënten in leeftijdscategorieën. Alleen Glatstein e.a. (1971) zien een significant ($p < 0,05$) hoger aantal patiënten met een verhoogd TSH gehalte in de leeftijdsgroep jonger dan 20 jaar. Een frequenter optreden van hypothyreoïdie bij kinderen kan evenwel niet bevestigd worden door Nelson e.a. (1978) en Schimpff e.a. (1980).

Functiestoornissen na bestraling op jonge leeftijd komen frequent voor. Aan de hand van de geraadpleegde literatuur kan niet worden bewezen dat het bij kinderen frequenter voorkomt dan bij volwassenen.

IV.5.2. Geslacht

Geen van de auteurs geeft aan dat er verschil is in optreden van functievermindering bij mannen of vrouwen (zie tabel IV.5.2). Beoordeling wordt bemoeilijkt doordat hoofd-hals tumoren bij vrouwen minder voorkomen dan bij mannen. Bij lymforetische maligniteiten speelt mogelijk een rol dat aan een deel van de vrouwelijke patiënten wegens dervingsverschijnselen ten gevolge van bestraling ter plaatse van het kleine bekken of door chemotherapie (Horning e.a. 1981) substitutie met oestrogenen wordt gegeven. Glatstein e.a. (1971) geven aan dat 20 vrouwelijke patiënten oestrogenen gebruikten wegens dervingsverschijnselen of menopauzale klachten. Zestien hadden een verhoogd TSH gehalte in het serum dat bij zeven normaliseerde na het stoppen van de oestrogenen. Zij stellen dat bij een verhoogde TSH spiegel in het serum hiermee wel rekening gehouden moet worden. Oestrogeengebruik zal echter bij patiënten met een hoofd-hals tumor weinig voorkomen gezien de gemiddelde leeftijd van deze patiëntengroep en het geringe percentage vrouwen.

Tabel IV.5.2. Schildklierfunctievermindering, halsbestraling en geslacht.

auteur en jaartal	aantal patiënten	M : V	aantal hypo- thyreoïdie		aantal subklinische hypothyreoïdie	
			M	V	M	V
Dähnert e.a. 1981	48	3 : 2	0	1	7	3
Rogoway e.a. 1966	124	n.o.	1	4	n.o.	n.o.
Donaldson e.a. 1976	79	1,6 : 1				
Glatstein e.a. 1971	209	n.o.				
Constine e.a. 1980	115	n.o.				
Schimpff e.a. 1980	169	n.o.	volgens opgave auteurs geen verschil			
Smith e.a. 1981	64	7 : 3				
Tamura e.a. 1981	74	n.o.				

n.o. = niet opgegeven.

IV.5.3. Dosis

Lymforeticulaire maligniteiten worden meestal met een lagere dosis behandeld (30-40 Gy) dan hoofd-hals tumoren (60-70 Gy). Desondanks komen niet meer hypothyreoïdieën voor bij patiënten in deze laatste categorie als het gemiddelde percentage patiënten met verlies van schildklierfunctie wordt vergeleken: respectievelijk 52% bij lymforeticulaire maligniteiten en 35% bij hoofd-hals tumoren (zie tabel IV.4.2).

Nelson e.a. (1978) vonden bij patiënten met een lymforeticulaire maligniteit geen toename van het aantal afwijkingen bij toenemende doses. Constine e.a. (1980) en Kaplan e.a. (1983) daarentegen zien bij een hogere dosis in de schildklier wel een significant groter aantal afwijkingen ($p=0,007$) (zie tabel IV.5.3). De leeftijdsverdeling en de duur van de follow-up van beide patiëntengroepen zijn echter niet vergelijkbaar. Beide laatst genoemde onderzoeken hebben alleen betrekking op kinderen.

Slechts sporadisch zijn gegevens over fractiedoses en dosisverdelingen vermeld. Alleen Nelson e.a. (1978), Constine e.a. (1980) en Kaplan e.a. (1983) geven aan dat de dosis in de schildklier na mantelveldbestraling is berekend aan de hand van de bestralingsgegevens.

Kaplan e.a. (1983) zien geen verschil in reactie tussen patiënten die met orthovolt of megavolt bestraald zijn.

Een definitieve conclusie over de relatie tussen de dosishoogte en de frequentie van het ontstaan van schildklierfunctieverlies is op grond van deze gegevens niet te trekken. Wel is er bij kinderen een grotere kans op functievermindering na hoge doses.

Tabel IV.5.3. Optreden van schildklierfunctieverlies afhankelijk van de dosis.

auteur en jaartal	dosis (Gy)	aantal patiënten	aantal/% afwijkingen	opmerkingen
Nelson e.a. 1978	30-39	5	1/ 20%	
	40-44	16	3/ 19%	
	45-49	18	4/ 22%	
	50-55	9	1/ 11%	
	75-88	2	2/ —%	
Constine e.a. 1980	<26	22	4/ 18%	gemiddeld 23,75 Gy
	>26	93	69/ 74%	
Kaplan e.a. 1983	<30	41	6/ 15%	kinderen onder 19 jr.
	≥30	50	34/ 68%	

IV.5.4. Hoeveelheid bestraald schildklierweefsel

In de meeste gevallen wordt door de auteurs alleen gesteld dat de gehele schildklier in het bestralingsvolume was opgenomen.

Bestraling voor lymforeticulaire maligniteiten vindt meestal plaats volgens de mantelveldmethode waarbij de gehele hals bestraald wordt. Soms wordt bestraald op een beperkter gebied, bijvoorbeeld een halshelft. Sommigen (Marks e.a. 1974, Schimpff e.a. 1980) geven aan dat de larynx wordt afgedekt of dat men in het achtervoortse veld een afdekking plaatst ter vermindering van de dosis in het myelum (Marks e.a. 1974). Zonder afdekkingen in het halsgebied bij de bestraling volgens de mantelveldmethode ligt de gehele schildklier in het bestralingsvolume. Wanneer afdekkingen zijn gebruikt is het waarschijnlijk dat het mediale deel van de schildklier een lagere dosis heeft ontvangen zonder dat duidelijk is in welke mate. In tabel IV.5.4 is een samenvatting gegeven van onderzoek van Glatstein e.a. (1971) en Tamura e.a. (1981). Zij vergelijken eenzijdige halsbestraling met bestraling beiderzijds in de hals tot een dosis van 40-50 Gy bij patiënten met een lymforeticulaire maligniteit. Zij nemen aan dat bij eenzijdige halsbestraling ook slechts de halve schildklier wordt bestraald. Eenzijdige halsbestraling veroorzaakt geen hypothyreoïdie in tegenstelling tot dubbelzijdige halsbestraling. Het optreden van een serum TSH stijging bij vijf eenzijdige in de hals bestraalde patiënten hoeft niet noodzakelijk het gevolg van de bestraling te zijn, maar zou verklaard kunnen worden door een voorafgaande lymfangiografie (zie IV.5.6).

De onzekerheid over de dosis in de schildklier geldt in sterke mate voor bestralingen voor hoofd-hals tumoren. De plaats en de marge van het bestralingsvolume rond de

Tabel IV.5.4. Optreden van functieverlies van de schildklier bij een- of tweezijdige bestraling van de hals.

bestraald volume in de hals	aantal patiënten	subklinische hypothyreoïdie (aantal/%)	hypothyreoïdie (aantal/%)	opgegeven dosis in de hals
tweezijdig	178 ¹ 62 ²	56/31% 19/31%	25/14% 10/16%	40-50 Gy
totaal	240	75/31%	35/15%	
eenzijdig	22 ¹ 12 ²	3/14% 2/17%	0/ 0% 0/ 0%	40-50 Gy
totaal	34	5/15%	0/ 0%	
tweezijdig	6 ¹	0	2*	15 Gy
eenzijdig	3 ¹	0	0	15 Gy

*beiden vóór stellen diagnose LRM al hypothyreotisch

¹ontleend aan Glatstein e.a. 1971

²ontleend aan Tamura e.a. 1981

primaire tumor, het al of niet electief bestralen van de halsklieren tot laag jugulaire en eventuele afdekkingen bepalen hoeveel schildklierweefsel wordt bestraald. Specificatie van de bestralingsgegevens is derhalve onontbeerlijk (zie hoofdstuk V). Koulumies e.a. (1964) en Wuttke e.a. (1980) geven in een transversale doorsnede van de hals de plaats van de schildklier in het bestralingsvolume. Volgens de auteurs is de hoogte van het veld zodanig dat de gehele schildklier ook in caudo-craniale richting in het veld is opgenomen. Horst-Meijer e.a. (1964) bepaalden door middel van schildklierscintigrafie de plaats van de schildklier ten opzichte van het bestralingsvolume: 80-90% van het schildklierweefsel lag in de directe bundel bij bestraling van de larynx. Zij tonen door middel van de ^{131}J opname aan dat aan het einde van de bestraling de schildklierfunctie niet veranderde. Koulumies e.a. (1964) en Lanaro e.a. (1972) vinden hiertegenover kort na de bestraling wel een verminderde ^{131}J opname die zich na een tot drie maanden normaliseert. Bestraling van de gehele schildklier resulteert volgens Lanaro e.a. (1972) in een grotere daling dan bestraling van een deel van de schildklier. Brase e.a. (1973) geven een onderverdeling in grote- en kleine velden. De veldgrootte kan een indicatie geven over de hoeveelheid bestraald schildklierweefsel mits het centrum op dezelfde plaats ligt. Dit wordt door Brase e.a. (1973) niet vermeld. Functieverlies trad alleen op na bestraling door middel van grote velden. In hoeverre hierbij een laryngectomie een rol speelt is niet aangegeven.

De mate waarin de schildklier in het bestralingsvolume is opgenomen is van belang. Het is niet mogelijk op grond van literatuurgegevens precies aan te geven hoeveel schildklierweefsel bestraald kan worden zonder dat functieverlies volgt. Uit de gegevens van Glatstein en Tamura wordt het waarschijnlijk dat bestraling van de helft van de intacte schildklier niet leidt tot hypothyreoïdie.

IV.5.5. Tijdsinterval na bestraling

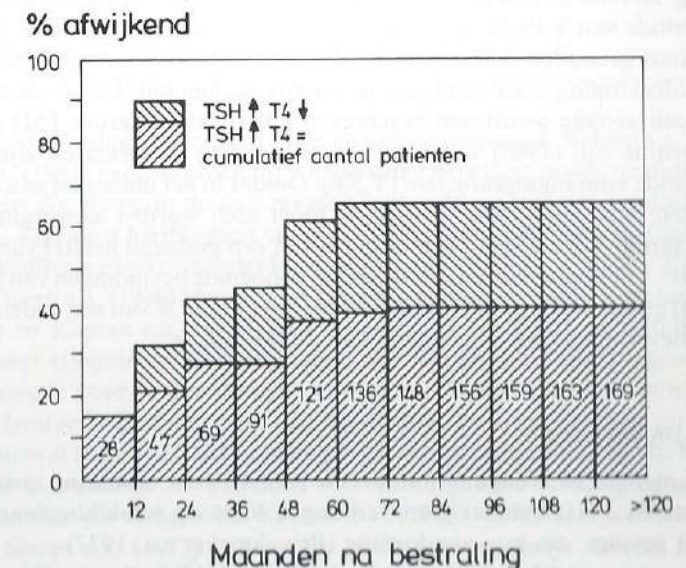
Het tijdstip waarop de schildklierfunctie wordt bepaald kan van invloed zijn op het aantonen van afwijkingen. Indien het functieverlies het gevolg is van een langzaam progressief proces, mag men verwachten dat een langere follow-up een hoger percentage afwijkingen oplevert. Mogelijk is ook de ernst van de afwijkingen gecorreleerd aan de follow-up duur. Als een herstelmechanisme aanwezig is zullen zich, afhankelijk van de mate van herstel, mogelijk alleen tijdelijke storingen voordoen.

Sommige auteurs hebben de schildklierfunctie herhaaldelijk gemeten tijdens en/of na bestraling in de hals. Anderen vermelden eenmalige bepalingen op al of niet verschillende tijdstippen na bestraling.

De schildklierfunctie gedurende de periode van bestraling in de hals is onderzocht door Koulumies e.a. (1964), Lanaro e.a. (1972) en Horst-Meyer e.a. (1964). Beide eerstgenoemden vinden een verminderde ^{131}J opname direct aansluitend aan de

bestraling voor een larynxcarcinoom, waarbij volgens de auteurs de gehele schildklier in het veld lag. Horst-Meyer e.a. (1964) zien geen afname. De ^{131}J opname was na twee tot drie maanden weer bijna genormaliseerd en bleef daarna gedurende een jaar op eenzelfde niveau. Gedeeltelijke bestraling van de schildklier gaf een geringere daling van de ^{131}J opname dan bestraling van de gehele schildklier (Lanaro e.a. 1972). In het onderzoek van Koulumies e.a. (1964) werd het PBI gemeten. Het PBI was na de bestraling bij 50% van de patiënten iets verlaagd; alle waarden bleven binnen de normale variatie breedte. Deze beide auteurs (Koulumies e.a. 1964 en Lanaro e.a. 1972) concludeerden in tegenstelling tot Horst-Meyer e.a. (1964) dat er sprake was van een reversibele functievermindering van de schildklier ten gevolge van de bestraling.

Volgens Schimpff e.a. (1980) en Tamura e.a. (1981) neemt bij patiënten met een lymforeticulaire maligniteit het aantal patiënten met verlies van schildklierfunctie met de tijd toe. Figuur IV.5.5 toont de door Schimpff e.a. (1980) gevonden gelijkmatige toename van schildklierfunctieverlies in de tijd. In het eerste jaar is er alleen sprake van een verhoging van het TSH gehalte in het serum. Hierna neemt het aantal patiënten met functieverlies toe. Na 6 jaar is er geen toename meer zichtbaar.



Figuur IV.5.5. Het percentage patiënten met schildklierfunctieverlies in relatie tot de tijd na halsbestraling.

Uit: Schimpff e.a. (1980).

Tevens vermeldt hij dat indien van een patiënt meerdere bepalingen bekend waren, in alle gevallen een hypothyreoïdie voorafgegaan werd door een geïsoleerde TSH stijging. Bij 66% van de patiënten met een geïsoleerde TSH stijging was tot dan toe

geen hypothyreoïdie opgetreden. Binnen een jaar na de bestraling zagen zij geen hypothyreoïdie, in tegenstelling tot Nelson e.a. (1978) die twee patiënten beschrijven met een hypothyreoïdie binnen een jaar na de bestraling, hoewel slechts patiënten voor onderzoek in aanmerking kwamen die meer dan twee jaar geleden behandeld waren. Een correlatie tussen de hoogte van de TSH spiegel in het serum en de duur van de follow-up wordt in de literatuur niet gevonden.

De gelijkmatige toename van schildklierfunctieverlies kan passen bij de door vele auteurs gepostuleerde hypothese dat na zekere tijd schade tot expressie komt. Hierbij is het moeilijker te verklaren waarom na 5 jaar geen verdere toename van de afwijkingen wordt gevonden zoals na ¹³¹I therapie voor hyperthyreoïdie (Lundell en Holm 1980), tenzij alle schade dan al tot expressie is gekomen. In hoeverre de vijf-jaars overleving als magische grens een rol speelt, bijvoorbeeld door verandering in de wijze van controle, valt slechts te gissen.

Het tijdsinterval tussen bestraling en het ontstaan van functiestoornissen bij hoofd-hals tumoren komt volgens de gegevens van Brase e.a. (1973) overeen met dat na behandeling voor een lymforeticulaire maligniteit. Shafer e.a. (1975) daarentegen vinden een hypothyreoïdie, indien deze optreedt, binnen een half jaar na de bestraling. Bovendien beschrijven zij 8 patiënten in een prospectieve studie waarbij in een periode van 4-19 maanden na de bestraling van een tijdelijke serum TSH stijging werd gevonden. Dit laatste werd ook door Constine e.a. (1980) gezien na mantelveldbestraling voor een lymforeticulaire maligniteit. Een reversibele manifeste hypothyreoïdie wordt niet beschreven. De tijdelijke serum TSH stijging die door Constine e.a. (1980) wordt genoemd zou nog te verklaren zijn door een voorafgaande lymfangiografie (zie IV.5.6). Omdat in het materiaal van Shafer e.a. (1975) geen lymfangiografie verricht is, moet toch worden aangenomen dat de tijdelijke serum TSH stijging een uiting is van een geslaagd herstel van de schildklierfunctie. Dit komt overeen met de eerder genoemde bevindingen van Koulumies e.a. (1964) en Lanaro e.a. (1972) hoewel hierbij sprake is van een tijdelijke schildklierfunctievermindering aansluitend aan de bestraling.

IV.5.6. Lymfangiografie

Patiënten met een M.Hodgkin in stadia die primair voor bestraling in aanmerking komen (stadia I-III) hebben geen verhoogde kans op schildklierfunctievermindering ten gevolge van hun aandoening (Brinckmeyer e.a. 1977).

Toediening van grote doses jodium beïnvloedt de schildklierfunctie (Vagenakis e.a. 1974). Vele patiënten met een lymforeticulaire maligniteit ondergaan een lymfangiografie, waarbij een jodiumhoudend contrastmiddel gebruikt wordt dat langdurig in het lichaam achterblijft en een bron is van verhoogde jodiumtoevoer (Koehler e.a. 1964). Sutcliffe e.a. (1981) bepaalden de TSH spiegel in het serum voor en na lymfangiografie en vonden bij 77% van de patiënten na dit onderzoek een verhoging van de TSH spiegel boven de normaalwaarde, welke zich na 45 tot 300

dagen normaliseerde. Dit effect van de lymfangiografie op de hoogte van de TSH spiegel in het serum kan een deel van de schildklierfunctiestoornissen bij lymforeticulaire maligniteiten verklaren.

Tabel IV.5.6. Het effect van lymfangiografie op het ontstaan van schildklierfunctieverlies bij halsbestraling voor een lymforeticulaire maligniteit.

auteur en jaartal	aantal patiënten	lymfangiografie +/-	TSH stijging aantal patiënten	totaal %	opmerkingen
Nelson e.a. 1978	45 5	+ —	23 2	51 40	volwassenen
Tamura e.a. 1981	44 18	+ —	20 9	45 50	volwassenen
Shalet e.a. 1977	12 20	+ —	11 12	92 60	kinderen
Green e.a. 1980	14 13	+ —	3 7	21 54	kinderen
Kaplan e.a. 1983	41 50	+ —	30 10	73 20	kinderen

In tabel IV.5.6 wordt een overzicht gegeven van de literatuur. Nelson e.a. (1978) en Tamura e.a. (1981) beoordeelden bij volwassenen het effect van de lymfangiografie bij patiënten die alleen in de hals werden bestraald wegens een lymforeticulaire maligniteit. Zij zagen hierbij geen verschil in het aantal patiënten met schildklierfunctievermindering met of zonder lymfangiografie. Shalet e.a. (1977), Kaplan e.a. (1983) en Green e.a. (1980) kwamen bij kinderen niet tot eenzelfde conclusie. Shalet e.a. (1977) en Kaplan e.a. (1983) zagen significant ($p < 0,001$ en $p = 0,01$ respectievelijk) meer afwijkingen na lymfangiografie. Kaplan e.a. (1983) zagen dit effect ook na correctie voor de dosishoogte. Green e.a. (1980) zagen juist minder afwijkingen na lymfangiografie hoewel niet significant. In dit onderzoek verschilt het mediane interval tussen de TSH bepaling in het serum en het einde van de bestraling evenwel sterk, namelijk 19 maanden met voorafgaande lymfangiografie en 43 maanden zonder dit onderzoek. Kaplan e.a. (1983) vermelden geen interval per groep; bij Shalet e.a. (1977) is het voor beide groepen gelijk. Omdat het aantal patiënten met vermindering van schildklierfunctie afhankelijk is van het tijdsinterval tussen bestraling en onderzoek (zie IV.5.5) is in het onderzoek van Green e.a. (1980) een conclusie over de invloed van de lymfangiografie niet gerechtvaardigd gezien de verschillen in het tijdsinterval.

Het tijdsinterval tussen de lymfangiografie en de bestraling is mogelijk van belang. Indien dit interval kort is, zal de schildklier na de bestraling langer aan stimulatie door TSH blootstaan dan na een lang interval, waardoor meer schade tot expressie

Tabel IV.5.7. Laryngectomie, hemithyreoidectomie en schildklierfunctieverlies bij patiënten bestraald in het halsgebied.

auteur en jaartal	aantal patiënten	laryngectomie +/-	hemithyreoidectomie +/-	subklinische hypothyreoïdie (aantal/%)	hypothyreoïdie (aantal/%)	opmerkingen
Greig e.a. 1965	20	-	-	n.o.	0	Kleine velden
Brase e.a. 1973	33	-	-	n.o.	0	Kleine velden
	23	+	n.o.	n.o.	7 (18%)	Grote velden en eventuele post-operatieve bestraling
Shafer e.a. 1975	16	-	-	n.o.	10/45%	pre-operatieve bestraling
	22	+	+	3*/12%	1/10%	pre-operatieve bestraling
	10	+	-	0 / 0%	1/4%	*=tijdelijke TSH stijging
Murken e.a. 1972	29	-	-	5*/18%	8/66%	pre-operatieve bestraling
	12	+	+	n.o.	0/0%	pre-operatieve bestraling
Wintke e.a. 1980	4	+	-	n.o.	0/0%	pre-of post operatieve bestraling n.o.
	8	+	n.o.	1/13%	0/0%	**slechts 32 maal TSH bepaald
Palmer e.a. 1981	6	+	n.o.	1/17%	11/37%	pre-operatieve bestraling
	30	+	+	12/25**/48%	0/0%	
	7	+	-	2/7**/29%	2/13%	
Breda e.a. 1983	16	+	n.o.	2/13%		

n.o. = niet opgegeven.

kan komen. Tamura e.a. (1981) zagen geen significante verschillen in het optreden van afwijkingen bij een tijdsinterval tussen lymfangiografie en bestraling van meer of minder dan 30 dagen. Ook Kaplan e.a. (1983) zagen geen effect van het interval. Schimpff e.a. (1980) daarentegen vinden wel de meeste afwijkingen wanneer in de eerste maand na de lymfangiografie wordt bestraald. Volgens Smith e.a. (1981) is de functievermindering significant groter ($p < 0,001$) naarmate het tijdsinterval korter is.

Na halsbestraling is bij ratten een vermindering van groeirespons na stimulatie van de schildklier gevonden (zie hoofdstuk III). Verwacht kan worden dat een serum TSH stijging door lymfangiografie na halsbestraling aanleiding geeft tot een frequent optreden van schildklierfunctieverlies. Door Smith e.a. (1981) wordt alleen vermeld dat dit geen effect had bij drie patiënten. Verdere gegevens hierover ontbreken.

Voor hoofd-hals tumoren speelt het effect van de lymfangiografie uiteraard geen rol.

Uit de literatuur kan dus geen betrouwbare conclusie getrokken worden. Er is niet aangetoond dat lymfangiografie bij volwassenen een duidelijke toename van het aantal patiënten met functieverlies oplevert hoewel lymfangiografie alleen wel aanleiding kan geven tot een tijdelijke TSH stijging in het serum. Bij kinderen is er wel een effect van de lymfangiografie aanwezig. Mogelijk heeft het tijdsinterval tussen lymfangiografie en bestraling betekenis voor het ontstaan van functieverlies.

IV.5.7. Chirurgie

Patiënten met een lymforeticulaire maligniteit worden hiervoor zelden uitgebreid geopereerd in de hals. De behandeling van hoofd-hals tumoren daarentegen bestaat, zeker bij grote tumoren, meestal uit een combinatie van operatie en bestraling (zie hoofdstuk V). Wordt voor larynx en hypopharynx carcinomen een laryngectomie verricht dan kan hierbij een hemithyreoidectomie gebeuren. Tabel IV.5.7 geeft een overzicht uit de literatuur over het optreden van schildklierfunctieverlies na de combinatie van halsbestraling en operatie bij patiënten met hoofd-hals tumoren.

Bestraling alleen geeft bij hoofd-hals tumoren weinig kans op het ontstaan van blijvend verlies van schildklierfunctie (Greig e.a. 1965, Brase e.a. 1973, Shafer e.a. 1975).

Bestraling in de hals en laryngectomie zonder hemithyreoidectomie is geen grote risicofactor, slechts 0-10% van de patiënten ontwikkelt een hypothyreoïdie (Shafer e.a. 1975, Murken e.a. 1972, Palmer e.a. 1981). Het combineren van laryngectomie en bestraling met een hemithyreoidectomie heeft wel invloed: 37-66% van de patiënten krijgt een hypothyreoïdie (Shafer e.a. 1975, Murken e.a. 1972, Palmer e.a. 1981).

De toename van het aantal patiënten met functieverlies bij toevoeging van laryngectomie aan de bestraling zou verklaard kunnen worden door grotere

Tabel IV.5.8. Bestraling en chemotherapie en het optreden van verlies van schildklierfunctie.

auteur en jaartal	aantal patiënten	chemotherapie +/-	bestraling +/-	subklinische hypothyreoïdie (aantal/%)	hypothyreoïdie (aantal/%)	TSH verhoging totaal (aantal/%)
Tamura e.a. 1981	32	+	+	n.o.	n.o.	10/31%
	30	-	+	n.o.	n.o.	19/63%
Schimpff e.a. 1980	105	-	+	41/39%	26/25%	67/64%
	64	+	+	28/44%	17/27%	45/71%
	45	+	-	3/7%	0/0%	3/7%
Sutcliffe e.a. 1981	60	+	+	1/2%	47/78%	48/80%
	54	+	-	24/44%	0/0%	24/44%

n.o. = niet opgegeven.

bestralingsvolumina omdat het meestal meer uitgebreide tumoren betreft. De sterke toename van het aantal patiënten met functieverlies na toevoeging van een hemithyreoidectomie is niet alleen te verklaren door de hemithyreoidectomie, aangezien na alleen hemithyreoidectomie van een functioneel normale schildklier hypothyreoïdie ongebruikelijk is (Matte e.a. 1981). Wel wordt na hemithyreoidectomie door Matte e.a. (1981) een significante TSH stijging in het serum gezien binnen de normaalwaarden tot minimaal 90 dagen postoperatief die na drie jaar niet meer aantoonbaar is. De oorzaak van deze toename moet dus liggen in een combinatie van factoren.

Murken e.a. (1972) beschrijven vier patiënten met een laryngectomie in combinatie met een hemithyreoidectomie zonder bestraling; een patiënt werd hypothyreotisch waarbij aangetekend moet worden dat bij deze patiënt zowel de A.thyreoidea superior als inferior beiderzijds werden afgebonden bij operatie.

Gegevens over laryngectomie zonder bestraling al of niet gecombineerd met hemithyreoidectomie zijn in de literatuur niet voorhanden, waarschijnlijk omdat voor grote tumoren laryngectomie gewoonlijk gecombineerd wordt met bestraling. Voor kleine tumoren wordt meestal alleen bestraald. Een verschil in effect van pre- of postoperatieve bestraling, alsmede het optreden van schildklierfunctiestoornissen na salvage laryngectomie is niet goed mogelijk aangezien voldoende gegevens in de literatuur ontbreken.

IV.5.8. Chemotherapie

De combinatie van chemotherapie en bestraling geeft goede resultaten bij de behandeling van lymforeticulaire maligniteiten. Hoewel bekend is dat chemotherapie effect kan hebben op sommige endocriene functies in combinatie met bestraling bij lymforeticulaire maligniteiten (Chapman 1982), is een toename van schildklierfunctiestoornissen door toevoeging van chemotherapie niet aangetoond (Tamura e.a. 1981, Schimpff e.a. 1980; zie tabel IV.5.8). In tabel IV.5.8 is tevens te zien dat chemotherapie alleen geen aanleiding geeft tot hypothyreoïdie. Wel wordt bij drie van de zeven patiënten een TSH verhoging gezien in het serum (Schimpff e.a. 1980, Sutcliffe e.a. 1981), die mogelijk op rekening van de voorafgaande lymfangiografie kan worden geschreven. Combinatie van bestraling met chemotherapie is bij de behandeling van hoofd-hals tumoren de laatste jaren in onderzoek; gegevens over de schildklierfunctie ontbreken.

IV.5.9. Antilichamen

Het voorkomen van antilichamen tegen schildklierweefsel bij mensen met een normale schildklier wordt met uiteenlopende percentages opgegeven: 3,3% (Evered e.a. 1973) tot 27% (Gordin e.a. 1979).

Bij de behandeling van hyperthyreoïdie met ¹³¹I is een verband aantoonbaar tussen het aanwezig zijn van antilichamen tegen schildklierweefsel en het ontstaan van

Tabel IV.5.9. Het optreden van antilichamen tegen schildklierweefsel na bestraling in de hals.

auteur en jaartal	soort tumor	aantal patiënten	aantal patiënten met AL tijdens FU	aantal patiënten met hypothyreoïdie en AL	totaal aantal patiënten met hypothyreoïdie	opmerkingen
Koulumies e.a. 1964	HH	76	10/ 8%	0	0	7 tijdelijke verhogingen
Greg e.a. 1965	HH	16	1/ 6%	0	0	bestraling kleine velden
Brase e.a. 1973	HH	33	0/ 0%	0	0	RT; kleine velden
		39	0/ 0%	0	7	± operatie; groot veld
Shafer e.a. 1975	HH	48	11/23%	1	12	bestraling ± operatie
Schimpff e.a. 1980	LRM	51	0/ 0%	0	n.o.	51/112 patiënten met functieverlies
Tamura e.a. 1981	LRM	74	23/31%	9	10	wel halsbestraling
		52	11/21%	n.o.	1	geen halsbestraling

n.o. = niet opgegeven.

AL = antilichamen.

hypothyreoïdie. Het aanwezig zijn voor de therapie geeft een verhoogde kans op hypothyreoïdie (Lundell e.a. 1981). Ook het meetbaar worden van antilichamen na de ^{131}J behandeling geeft een grotere kans op hypothyreoïdie (Einhorn e.a. 1965). In dit laatste geval is meestal sprake van een tijdelijke verhoging van de antilichamen.

Omdat bij patiënten met een hoofd-hals tumor of een lymforeticulaire maligniteit doorgaans sprake is van een normale schildklier, mag geen extrapolatie plaatsvinden naar patiënten met een pathologische schildklier. Diverse onderzoekers hebben antilichamen bepaald tegen schildklierweefsel bij patiënten die voor een maligniteit in de hals waren bestraald, met name antithyreoglobuline en antimicrosomale antilichamen. Een overzicht hiervan is gegeven in tabel IV.5.9. Een correlatie tussen het optreden van antilichamen tegen schildklierweefsel en het optreden van hypothyreoïdie wordt niet gevonden. Na halsbestraling neemt het aantal patiënten met antilichamen niet toe zoals Tamura e.a. (1981) tonen. Zij vinden geen significant verschil in voorkomen van antilichamen tussen patiënten die wel en niet in de hals bestraald waren. Negen van hun tien patiënten met een hypothyreoïdie hebben evenwel antilichamen tegen schildklierweefsel. In het onderzoek van Brase e.a. (1973), Koulumies e.a. (1964) en Shafer e.a. (1975) wordt dit laatste niet bevestigd. Schimpff e.a. (1980) bepaalden bij 51 patiënten met schildklierfunctieverlies na mantelveldbestraling de titer voor antilichamen. Alle bepalingen waren negatief.

Alleen Koulumies e.a. (1964) vonden in een prospectief onderzoek een tijdelijke antilichaamvorming na halsbestraling bij 10 van de 76 patiënten die voor de behandeling geen antilichamen hadden. Dit ontstond binnen een jaar na behandeling. Door slechts eenmalig de titers te bepalen is antilichaamvorming mogelijk door andere auteurs gemist. Een rol van de antilichamen bij het ontstaan van hypothyreoïdie kan hiermee niet uitgesloten worden. Een duidelijke correlatie tussen bestraling en het ontstaan van antilichamen tegen schildklierweefsel na bestraling van normaal schildklierweefsel is echter niet aangetoond.

Hoofdstuk V

De behandeling van hoofd-hals tumoren en de gevolgen voor de schildklier

V.1. De behandeling van hoofd-hals tumoren

De behandeling van carcinomen in het hoofd-hals gebied bestaat meestal uit operatie en/of bestraling.

In het algemeen kan gesteld worden dat operatie of bestraling als enige therapie gekozen wordt bij kleine primaire tumoren zonder regionale metastasen en zonder metastasen op afstand. De resultaten van beide therapieën zijn wat betreft de overleving vergelijkbaar. De keuze tussen operatie of bestraling hangt af van vele bijkomende factoren zoals: wens van de patiënt, leeftijd, acceptatie van mutilatie en voorkeur van de behandelend arts.

Grote tumoren worden behandeld door middel van operatie. Die tumoren, waarvan verwacht mag worden dat alleen bestraling of alleen operatie onvoldoende resultaat zullen bereiken, worden behandeld door middel van een combinatie van operatie en bestraling. De bestraling wordt hierbij pre- en/of postoperatief gegeven. Zowel pre- als postoperatieve bestraling hebben voor- en nadelen; de resultaten van beide lijken gelijkwaardig wat betreft tumorcontrole, hoewel postoperatieve bestraling mogelijk beter is (Snow e.a. 1981). Zeer grote tumoren waarbij operatie niet meer mogelijk is, worden doorgaans bestraald.

Het larynxcarcinoom komt relatief frequent voor terwijl bestraling frequent onderdeel van de behandeling vormt (Hordijk 1977). Hypopharynx tumoren daarentegen zijn in Nederland zeldzaam (Snow e.a. 1974). Beide regio's grenzen aan de schildklier.

Voor het begrip van de effecten van bestraling in de hals dient de behandeling van hoofd-hals tumoren in het AZL te worden toegelicht. De behandeling van hoofd-hals tumoren wordt door de afdelingen KNO en Klinische Oncologie van het AZL in gezamenlijk overleg per patiënt vastgesteld. Hierbij wordt voor het larynxcarcinoom gebruik gemaakt van de TNM-classificatie van de UICC 1974 en 1978. Hypopharynxcarcinomen gelegen in de post-cricoïd regio en/of de mediale wand van de sinus piriformis worden meestal op dezelfde wijze behandeld als larynxcarcinomen:

Kleine primaire tumoren (T1, UICC 1974 en 1978) worden bestraald. Een eventueel lokaal recidief wordt zo mogelijk behandeld door middel van salvage laryngecto-

mie, waarbij naar het inzicht van de operateur eventueel een deel van de schildklier kan worden geresect. Sinds ongeveer 1977 worden ook T2 (UICC 1974 en 1978) tumoren alleen bestraald.

Uitgebreide tumoren waarbij operatie in casu laryngectomie nog mogelijk is (T3, kleine T4 en voor 1977 T2 tumoren) worden behandeld door middel van een vooropgezette combinatie van operatie en bestraling. Zo mogelijk wordt hierbij de "sandwich" methode toegepast. Deze bestaat uit een laag gedoseerde preoperatieve bestraling van 20 Gy in 2 weken ter plaatse van de primaire tumor. In de week volgend op de bestraling volgt operatie, meestal een totale laryngectomie. In een enkel geval kan worden volstaan met een horizontale hemilaryngectomie. Volgens het inzicht van de operateur wordt, afhankelijk van de tumorgrootte, tevens een deel van de schildklier verwijderd aan de kant van de tumor. Meestal wordt hiervoor een hemithyreoidectomie verricht. Zonodig volgt in dezelfde zitting tevens een radicale halsklierdissectie. Bij bilaterale lymfkliermetastasen volgt in tweede instantie na 10 tot 14 dagen een radicale halsklierdissectie aan de andere zijde. Na een zekere wachtperiode, die onder andere bepaald wordt door de wondgenezing en de voorbereiding voor de bestraling, volgt postoperatieve bestraling tot een dosis van 40 Gy in 4 weken ter plaatse van het operatieterrein (Hordijk 1977).

Indien preoperatieve bestraling niet mogelijk is, bijvoorbeeld door ernstige dyspnoe ten gevolge van de tumor, wordt gekozen voor operatie gevolgd door een hoog gedoseerde postoperatieve bestraling van 60 Gy in 6 weken. In een enkel geval werd alleen preoperatief bestraald in het kader van een landelijke trial voor hypopharynx tumoren.

De aanwezigheid van halskliermetastasen betekent meestal dat gekozen wordt voor gecombineerde therapie. De behandeling van de primaire tumor kan hierbij in een aantal gevallen worden gewijzigd met name indien er sprake is van een klein supraglottisch larynxcarcinoom. In een enkel geval wordt gekozen voor een horizontale hemilaryngectomie samen met een radicale halsklierdissectie in combinatie met bestraling.

Bestralingstechniek

Bestraling voor larynxcarcinomen vindt sinds 1953 in het AZL plaats met telecobalt apparatuur aanvankelijk met een 100 Ci cobaltbron en vanaf 1965 met een 3000 Ci cobaltbron. Sinds 1975 staat een lineaire versneller ter beschikking (5MV of 8MV).

Meestal wordt voor de primaire tumor gebruik gemaakt van 2 laterale opponerende velden van gelijk gewicht met 15 graden wig waarmee een homogene dosisverdeling wordt verkregen. Bestraling van de supraclaviculaire regio vindt plaats via een voor-achterwaarts veld, zonodig met afblokkering van het myelum. De patiënt ligt tijdens de bestraling op zijn rug en wordt door middel van een individueel vervaardigd masker gefixeerd. Na het vaststellen van het doelvolumen wordt het bestraald volume uitgezet met behulp van een simulator waarbij wordt uitgegaan van 50% veldgrenzen.

De dosis gegeven met fotonen via de laterale velden wordt uitgerekend in het isocentrum, waarbij het isocentrum wordt gekozen halverwege de patiënt op de centraalstraal. De dosis via een voorachterwaarts supraclaviculair veld wordt uitgerekend in het centrum op 3 cm. diepte indien met fotonen wordt bestraald. Bij elektronenvelden wordt de dosis berekend op de 90% isodose waarbij de elektronenenergie zodanig wordt gekozen dat de 80% isodose het doelvolumen omvat. Onder de dosis wordt verstaan de dosis in het isocentrum genormeerd als 100%. Aan de rand van het doelvolumen wordt zonodig 90% geaccepteerd. In het doelvolumen wordt gestreefd naar een zo homogeen mogelijke dosis, waarbij in een enkel geval maximaal de 110% isodose voorkomt.

De totale dosis is afhankelijk van de bestralingsopzet. In alle gevallen wordt 10 Gy per week toegediend. De fractionering is gebruikelijk vijf maal per week 2 Gy en sporadisch vier maal per week 2,5 Gy. Incidenteel is in het begin van de jaren '70 drie maal per week 3,33 Gy gegeven in verband met capaciteitsproblemen. Het aantal velden per bestralingszitting gegeven is afhankelijk van het aanwezig zijn van lood of cerrosafe afdekkingen en de capaciteit van het toestel. Wanneer geen afdekkingen worden gebruikt, wordt dagelijks via alle velden bestraald.

Bestraald volume

De dorsale grens van het bestralingsvolume van kleine larynxtumoren zonder subglottische uitbreiding ligt meestal halverwege de wervellichamen. De caudale grens ligt ter hoogte van de onderkant van het cartilago cricoïdeum en de ventrale grens schampt aan de ventrale halscontour. De craniale grens wordt bepaald door de tumoruitbreiding aldaar. Als bij subglottische uitbreiding van de primaire tumor wordt gekozen voor bestraling, ligt de caudale grens van het bestralingsveld caudaal van het cricoïd. De dosis bedraagt 60 Gy en wordt berekend en gegeven volgens eerder beschreven werkwijze.

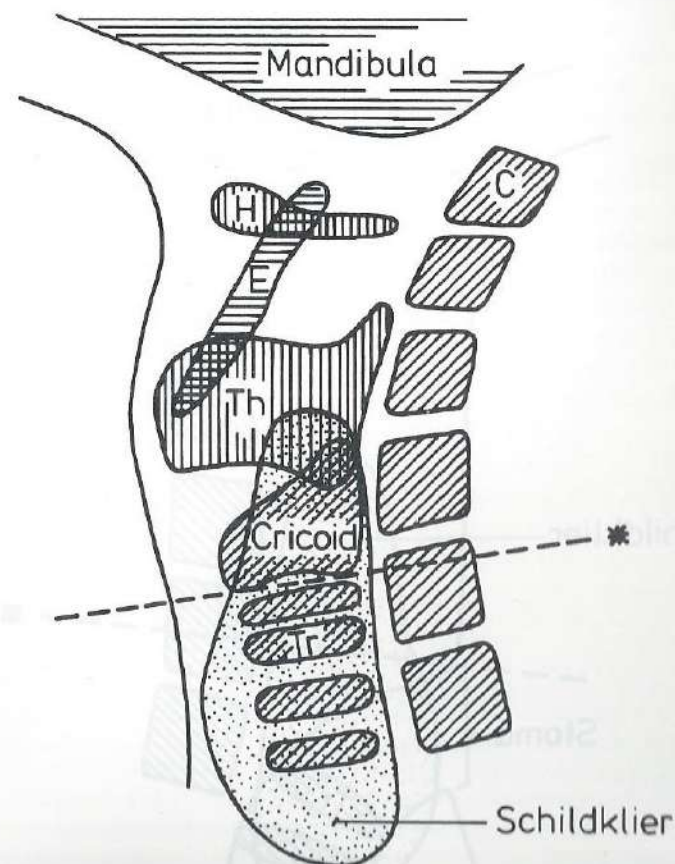
De *preoperatieve* bestraling voor tumoren die volgens de "sandwich" methode worden behandeld, wordt gegeven met dezelfde veldgrenzen als aangegeven bij de primaire bestraling voor kleine larynxtumoren.

Postoperatief omvat het doelvolumen het gehele operatieterrein. De dorsale grens van de laterale velden ligt meestal halverwege de wervellichamen. De ventrale grens schampt aan de ventrale halshuid en de craniale grens wordt bepaald door het litteken na laryngectomie. De caudale grens ligt op het niveau van het stoma waarbij echter de positie van de schouders een optrekken van het veld in craniale richting kan vereisen. Op indicatie wordt hierbij tevens door middel van een voorachterwaarts veld supraclaviculair bestraald. Indien de uitslag van het pathologisch anatomisch onderzoek van het resectiepreparaat hiertoe aanleiding geeft kunnen de veldgrenzen worden aangepast.

Als *alleen postoperatief* wordt bestraald, wordt een dosis gegeven van 60 Gy op een volume met dezelfde grenzen als beschreven bij de postoperatieve bestraling in de "sandwich" methode.

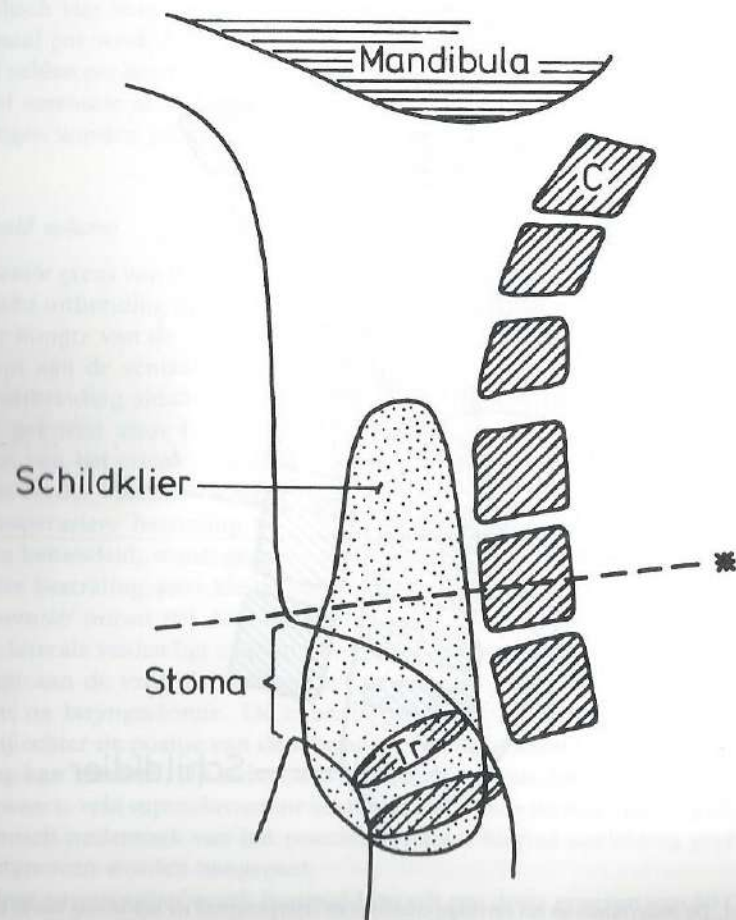
V.2. De schildklier en het bestraalde volume

Gezien de ligging van de schildklier ten opzichte van de larynx (zie hoofdstuk II) mag worden aangenomen dat bij bestraling voor kleine larynxcarcinomen, waarbij de caudale veldgrens ter hoogte van de onderzijde van het cartilago cricoïdeum ligt, minder dan de helft van de schildklier in de directe bundel is gelegen (zie fig. V.2.1). De hoeveelheid bestraald schildklierweefsel is niet exact aan te geven zonder aanvullend onderzoek. Met name bij vergroting van het doelvolumen naar caudaal zal meer schildklierweefsel in de directe bundel worden opgenomen.



Figuur V.2.1. De onderrand van het cartilago cricoïdeum als referentiepoint ter markering van de helft van de schildklier (*).

Door een laryngectomie zal de schildklier niet veel verplaatst worden in caudo craniale richting en ten opzichte van de huid, omdat hij gefixeerd is door de vaatvoorziening en de kapsel van de schildklier. Het formeren van een tracheostoma geschiedt doorgaans, na het splijten van de isthmus en het verrichten van een laryngectomie, boven de bovenrand van het sternum. Na de laryngectomie zal het stoma zich waarschijnlijk ter hoogte van de onderste helft van de schildklier bevinden. De bovenrand van het stoma kan dan dienen als referentiepunt ter markering van de helft van de schildklier (zie fig. V.2.2). Zekerheid hierover kan verkregen worden door markering van de schildklier door een schildklierscintigrafie.



Figuur V.2.2. De bovenrand van het tracheostoma na laryngectomie als referentiepunt ter markering van de helft van de schildklier (*).

V.3. De controle van patiënten met een hoofd-hals tumor

De controle van de patiënten behandeld op de afdelingen KNO en Klinische Oncologie van het AZL vindt merendeels plaats op een gezamenlijke polikliniek. De controle bestaat uit de anamnese en onderzoek van het KNO-gebied. Tot het routineonderzoek behoort jaarlijks een X-thorax. Halfjaarlijks wordt bloed afgenomen voor bepaling van bezinking, haemoglobinegehalte en leucocytenaantal. Routineonderzoek naar de schildklierfunctie wordt niet verricht. Nadere diagnostiek wordt op indicatie verricht.

EIGEN ONDERZOEK

Hoofdstuk VI

Retrospectief onderzoek naar het voorkomen van primaire hypothyreoïdie na bestraling van hoofd-hals tumoren

VI.1. Inleiding

Het merendeel van de patiënten, die op de afdeling Klinische Oncologie van het AZL worden bestraald voor een hoofd-hals tumor, is verwezen door de afdeling KNO van het AZL. Een klein aantal patiënten wordt verwezen uit het Diaconessenhuis te Leiden of het St. Elisabeth Ziekenhuis te Leiderdorp. Controle van patiënten, die gezamenlijk behandeld zijn door de afdelingen KNO en Klinische Oncologie van het AZL vindt, met een enkele uitzondering, plaats op een gezamenlijke polikliniek.

Tijdens deze controle werd tot 1980 geen routinematig laboratoriumonderzoek verricht naar de schildklierfunctie (zie V.3). Hypothyreoïdie als complicatie na bestraling al of niet in combinatie met operatie, werd op klinische gronden in voorgaande jaren zelden gediagnostiseerd. Onderzoek op deze gezamenlijke polikliniek kan een betrouwbaar inzicht geven in het verlies van schildklierfunctie ten gevolge van de behandeling.

Aangezien in de literatuur vermeld wordt dat bij bestraling in de halsregio vermindering van de schildklierfunctie kan optreden (zie hoofdstuk IV), werd in maart 1980 gestart met een onderzoek naar het optreden van verminderde schildklierfunctie bij patiënten die behandeld waren voor een carcinoom in het hoofd-halsgebied (de Jong 1982). Deze behandeling kon bestaan uit alleen bestraling of uit een combinatie van operatie en bestraling.

VI.2. Wijze van onderzoek

In de maanden maart en april 1980 werden 100 achtereenvolgende patiënten, die de gezamenlijke polikliniek van de afdelingen KNO en Klinische Oncologie bezochten in het kader van de follow-up, onderzocht op een (subklinische) primaire hypothyreoïdie. Alleen patiënten die in de hals bestraald waren en die niet bekend waren met recidief tumorgroei werden beoordeeld. Hiertoe werd het T4 en TSH gehalte in

het serum bepaald, aangezien op deze wijze een betrouwbaar inzicht in het voorkomen van primaire hypothyreoïdie kan worden verkregen (Wiersinga e.a. 1978).

Primaire hypothyreoïdie is gedefinieerd als een verlaagde T4 spiegel en een verhoogde TSH spiegel in het serum. Een subklinische primaire hypothyreoïdie is gedefinieerd als een normale T4 spiegel en een verhoogde TSH spiegel in het serum (Evered e.a. 1973).

De bepalingen werden verricht op de afdeling Pathologische Scheikunde van het AZL. Van elke patiënt werd serum ingevroren en bewaard bij -20°C ; alle bepalingen werden in een serie verricht.

Waarden buiten de normale spreiding werden tweemaal in hetzelfde monster bepaald. Bij bevestiging van abnormale waarden werd een tweede maal bloed afgenomen ter bepaling van het T4 en TSH gehalte in het serum. Er werden geen essentiële verschillen gevonden tussen de bepalingen in het eerste en het tweede monster. Het serum T4 en TSH werd bepaald met behulp van commercieel verkrijgbare kits (T4: Clinical Assays; TSH: Serono).

De referentiewaarden van de bepalingen op de afdeling Pathologische Scheikunde van het AZL zijn: T4: 70-160 nmol/l en TSH $<8,0$ mU/l. Verwijzing voor nadere diagnostiek en eventuele therapie van patiënten met afwijkende waarden vond plaats in overleg met de afdeling Endocrinologie van het AZL.

VI.3. Patiëntengegevens

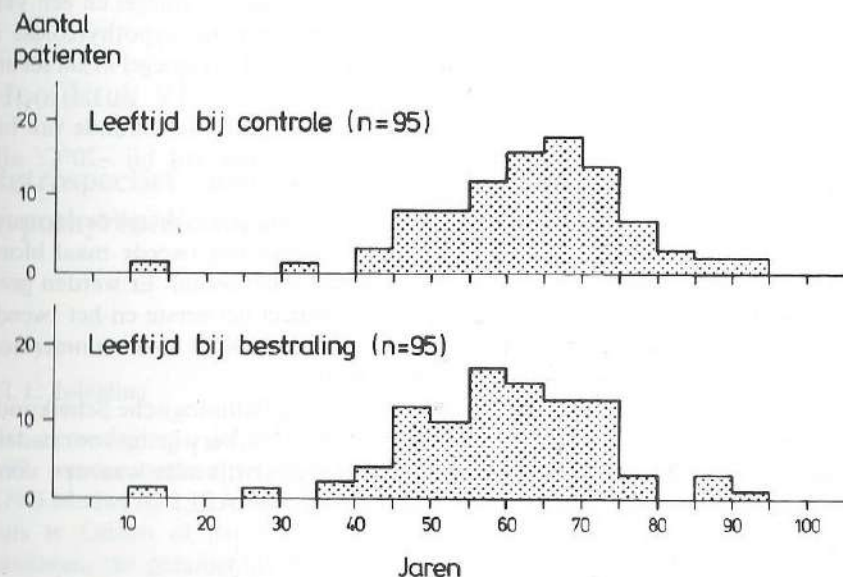
Van de 100 onderzochte patiënten bleken er 5 wegens een lymforeticulaire maligniteit bestraald te zijn. Zij werden niet verder beoordeeld, omdat het bij deze patiënten vervaardigde lymfangiogram de uitkomst van de schildklierproeven kan beïnvloeden (Breuel e.a. 1979, Smith e.a. 1981, zie hoofdstuk IV.5.6). Geen van deze 5 patiënten vertoonde overigens afwijkende waarden.

De groep van 95 patiënten bestond uit 83 mannen en 12 vrouwen. De leeftijd ten tijde van het onderzoek varieerde van 14 tot 92 jaar (gemiddelde: 64 jaar), de leeftijd bij de behandeling van de primaire tumor varieerde van 13 tot 91 jaar (gemiddelde: 61 jaar), zie figuur VI.3.1. Het tijdsinterval tussen behandeling en onderzoek bedroeg 3 tot 137 maanden (gemiddeld 40 maanden; mediaan 27 maanden), zie figuur VI.3.2.

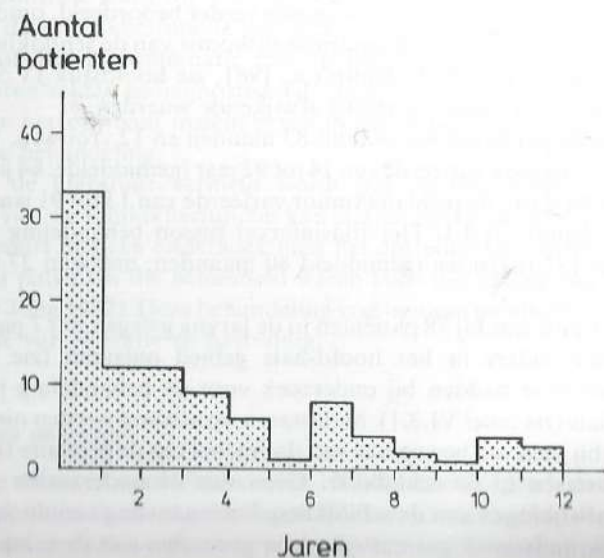
De primaire tumor was bij 78 patiënten in de larynx gelegen, bij 7 patiënten was de primaire tumor elders in het hoofd-hals gebied ontstaan (zie tabel VI.3.1). Zeventien patiënten hadden bij onderzoek voor de behandeling lymfkliermetastasen in de hals (zie tabel VI.3.1). Metastasen op afstand werden niet aangetoond. Klinisch was bij geen van hen sprake van doorgroei van de primaire tumor of van de halskliermetastasen in de schildklier. Geen van de onderzochte patiënten was bekend met afwijkingen aan de schildklier. Voor aanvang van de therapie werden bij lichamelijk onderzoek geen afwijkingen gevonden aan de schildklier.

Ten tijde van het onderzoek werden bij geen van de patiënten aanwijzingen

gevonden voor recidief tumor of voor metastasen. Palpatie van de hals leverde geen afwijkingen aan de schildklier op. Geen van de patiënten gebruikte oestrogenen.



Figuur VI.3.1. Leeftijdsverdeling ten tijde van bestraling en controle (n=95).



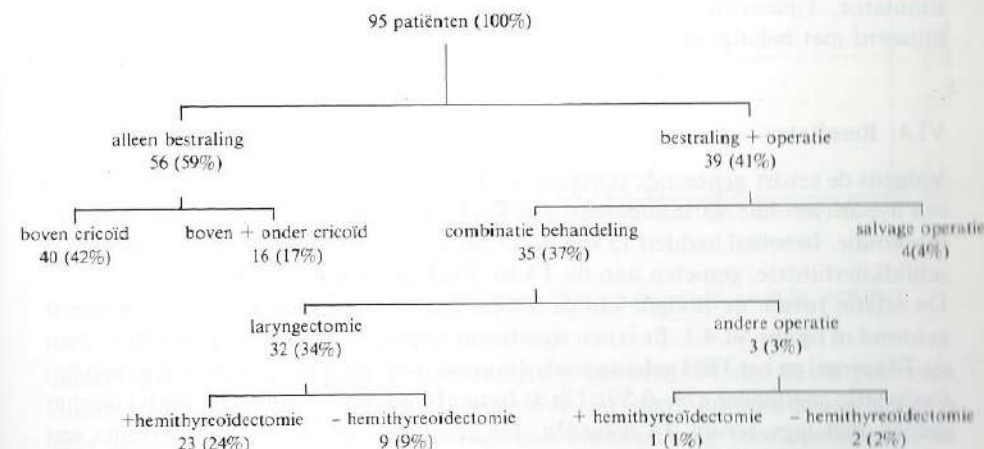
Figuur VI.3.2. Tijdsinterval tussen behandeling en controle (n=95).

Tabel VI.3.1. Samenstelling patiënten materiaal naar primaire tumor en halskliermetastasen.

	totaal aantal patiënten	aantal met positieve klieren
larynx	78	6
hypopharynx	5	2
oropharynx	5	3
nasopharynx	5	4
oor	1	1
mond	1	1
totaal	95	17

Bestraling in de hals was bij alle 95 patiënten onderdeel van de behandeling (zie schema VI.3.1). Bij 56 patiënten was bestraling de enige behandeling; 35 patiënten werden behandeld door een combinatie van operatie en bestraling; vier patiënten ondergingen salvage laryngectomie voor een lokaal recidief na bestraling.

Schema VI.3.1.
Wijze van behandeling



De patiënten (n=56) die alleen bestraald werden, kunnen worden onderverdeeld in een groep waarbij alleen bestraald is in de hals craniaal van de onderkant van het cartilago cricoïdeum en een groep die tevens caudaal van dit niveau werd bestraald. De eerste groep bestond uit 40 patiënten, de tweede groep uit 16 patiënten. Allen ontvingen een dosis van 60 Gy.

De vier patiënten die salvage laryngectomie ondergingen waren tot een dosis van 60 Gy bestraald. Geen van de vier werd ook caudaal van het niveau van het

cartilago cricoïdea bestraald. Een van de vier onderging tevens een hemithyreoidectomie.

De 35 patiënten die een combinatie van operatie en bestraling ondergingen kunnen worden verdeeld in 28 patiënten die een "sandwich" behandeling ondergingen, zes patiënten die alleen postoperatieve behandeling tot een dosis van 60 Gy kregen en een patiënt die 30 Gy preoperatieve bestraling kreeg. Bij 24 van deze 35 patiënten werd eveneens een deel van de schildklier verwijderd, meestal in de vorm van een hemithyreoidectomie.

Twee van de zes postoperatief bestraalde patiënten waren drie, respectievelijk 14 jaar tevoren in de hals bestraald wegens een larynxcarcinoom, respectievelijk tot een opgegeven dosis van 60 Gy en 5000 RHE. Beiden ondergingen een laryngectomie, gecombineerd met een hemithyreoidectomie en postoperatieve bestraling tot een dosis van 60 Gy wegens een tweede primaire tumor.

De bestraling werd bij alle patiënten gegeven door middel van megavolt apparatuur (^{60}Co , 5 MV of 8 MV lineaire versneller), waarbij 10 Gy per week werd toegediend via twee opponerende laterale velden uitgerekend in het isocentrum. Alleen de preoperatief bestraalde patiënt ontving 15 Gy per week. De dosis werd voor elke patiënt individueel berekend, waarbij zonodig gebruik werd gemaakt van compensatie wiggen (zie hoofdstuk V). De velden werden vastgesteld met behulp van een simulator. Tijdens de bestraling werd het merendeel van de patiënten geïmmobiliseerd met behulp van een masker.

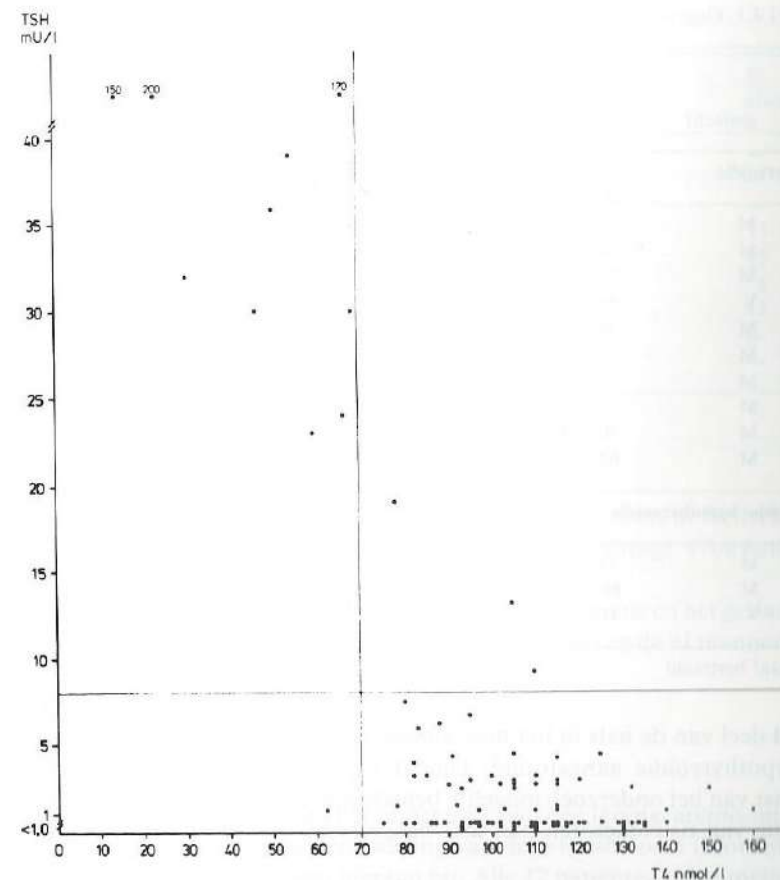
VI.4. Resultaten

Volgens de eerder genoemde criteria (zie VI.2) hadden 10 van de 95 patiënten (11%) een hypothyreoïdie. Drie andere patiënten (3%) vertoonden een subklinische hypothyreoïdie. In totaal hadden 13 van de 95 patiënten (14%) een vermindering van de schildklierfunctie, gemeten aan de T4 en TSH concentratie in het serum.

De relatie tussen de hoogte van de T4 en TSH concentratie in het serum wordt getoond in figuur VI.4.1. Er is een significant negatieve correlatie ($p < 0,001$) tussen de T4 spiegel en het TSH gehalte zoals deze ook door Kumar e.a. (1977) is gevonden (correlatie coëfficiënt $r = -0,59$). Uit de figuur blijkt dat dit met name geldt voor het gebied met lage serum T4 waarden. De gegevens van de 13 patiënten met een afwijkende schildklierfunctie zijn vermeld in tabel VI.4.1.

VI.5. Evaluatie van risicofactoren

Zoals beschreven in hoofdstuk IV worden in de literatuur een aantal veronderstelde risicofactoren genoemd voor het ontstaan van een hypothyreoïdie na bestraling in de hals. Evaluatie van de effecten van lymfangiografie is niet mogelijk, omdat slechts 5 patiënten dit onderzoek ondergingen. Zij worden niet in het onderzoek mee beoordeeld. Evaluatie van een dosis-effect relatie is in dit onderzoek niet



Figuur VI.4.1. De relatie tussen het serum T4 en TSH gehalte ($n=95$; $r=-0,59$, $p<0,001$).

mogelijk aangezien een uniform dosisbeleid is gevoerd: 94 van de 95 patiënten ontvingen een totaaldosis van 60 Gy, hoewel de tijd waarbinnen de dosis gegeven is zeer verschild afhankelijk van een eventuele onderbreking voor operatie. In dit hoofdstuk worden een aantal mogelijke risicofactoren nader uitgewerkt.

Van de 35 patiënten die een combinatie behandeling ondergingen, waren er twee eerder in de hals bestraald, waarbij onduidelijk is in welke mate de schildklier bestraald werd. Een van hen werd na laryngectomie en hemithyreoidectomie bestraald in de hals craniaal van het stoma. Hij toonde geen schildklierfunctie-vermindering. De tweede patiënt werd bestraald na een laryngectomie, pharyngectomie en hemithyreoidectomie. Hierna werd bestraald tot caudaal van het stoma maar op een zodanig veld dat niet het geheel ventraal van de wervelkolom

Tabel VI.4.1. Gegevens van patiënten met schildklierfunctieverlies na bestraling.

Nr.	geslacht	leeftijd bij bestraling in jaren	follow-up in maanden	operatie ja / neen	T4 nmol/l	TSH mU/l
Hypothyreoïdie						
1	M	56	15	ja	59	23
2	M	61/66*	76/24*	ja	54	39
3	M	58	16	ja	30	32
4	V	50	54	ja	23	200
5	M	39	74	ja	14	150
6	M	76	83	ja	46	30
7	M	57	49	ja	66	24
8	M	71	36	ja	66	170
9	M	30	42	ja	68	30
10	M	63	42	ja	50	36
Subklinische hypothyreoïdie						
11	M	55	16	ja	105	13
12	M	66	9	ja	110	9,2
13	V	41	126	neen	78	19

*twee maal bestraald

liggend deel van de hals in het bestralingsvolume werd opgenomen. Bij hem werd een hypothyreoïdie aangetoond. Omdat het effect van de eerste bestraling de uitkomst van het onderzoek mogelijk beïnvloedt, worden deze twee patiënten bij de evaluatie van risicofactoren niet mee beoordeeld.

VI.5.1. Leeftijd

In tabel VI.5.1 zijn alle 93 patiënten onderverdeeld naar leeftijd ten tijde van de bestraling. Vier patiënten waren jonger dan 40 jaar, slechts een patiënt was jonger dan 20 jaar. Hoewel twee van de vier patiënten onder de 40 jaar functieverlies hadden, zijn de aantallen te klein om een conclusie te rechtvaardigen. Een verschil in optreden van schildklierfunctieverlies per leeftijdsgroep boven de 40 jaar kan niet worden aangetoond. De gemiddelde leeftijd van patiënten met functieverlies (56 jaar) is lager dan die van patiënten met normale schildklierfunctie (61 jaar). Dit mogelijke verschil zou verklaard kunnen worden door selectie van patiënten: patiënten ouder dan 75-80 jaar zullen zelden een uitgebreide operatie ondergaan, terwijl deze behandeling een duidelijke invloed op het optreden van functieverlies lijkt te hebben (zie VI.5.4).

Een correlatie tussen de hoogte van het serum T4 met de leeftijd ten tijde van de bestraling of bij het na-onderzoek kan niet worden aangetoond ($r=0,07$). Dit is in overeenstemming met het afwezig zijn van een leeftijdseffect in een normale populatie (Wiersinga en Touber 1980).

Tabel VI.5.1. Het optreden van schildklierfunctieverlies per leeftijdsgroep.

leeftijd tijdens bestraling	aantal patiënten onderzocht	aantal patiënten afwijkend	% afwijkend
10-20	1	0	—
21-30	1	1	—
31-40	2	1	—
41-50	16	2	13
51-60	27	4	15
61-70	26	2	8
71-80	16	2	13
81-90	3	0	—
91-	1	0	—

VI.5.2. Geslacht

Het CBS geeft op dat ongeveer 12% van de larynxcarcinomen in Nederland bij vrouwen voorkomt (CBS 1975/1976). Het geringe percentage vrouwen in de onderzochte groep (13%) is hiermee in overeenstemming.

Een relatie tussen het ontstaan van verlies van schildklierfunctie en het geslacht kan niet worden aangetoond: 2 van de 12 vrouwen (17%) en 10 van de 81 mannen (12%) hadden een verminderde schildklierfunctie.

VI.5.3. Primaire tumor en halsklieren

Een groot deel van de patiënten in het onderzoek had een larynxcarcinoom (83%). De goede overlevingskansen na behandeling van deze tumorsoort (Hordijk 1977) en de wijze van onderzoek dragen hieraan bij. Alle 12 patiënten met functieverlies van de schildklier hadden een larynxcarcinoom. Patiënten met kleine primaire tumoren (Tis en T1) hebben significant minder schildklierfunctieafwijkingen dan patiënten met uitgebreidere primaire tumoren (T2 tot T4) ($p=0,011$, Fisher's toets op 2 x 2 tabel), dit is weergegeven in tabel VI.5.3.1. Dit verschil kan verklaard

Tabel VI.5.3.1. Grootte van de primaire tumor in relatie tot het voorkomen van schildklierfunctieverlies.

	totaal aantal patiënten	aantal patiënten afwijkend	% afwijkend
T _{is}	8	0	0
T ₁	33	1	3
T ₂	22	5	23
T ₃	21	5	24
T ₄	8	1	13
T _x	1	0	—

T_{is} T₁ - T₂ T₃ T₄ $p=0,011$

worden doordat de behandeling van grote en kleine tumoren verschilt: bij kleine tumoren alleen bestraling, bij grote tumoren bestraling plus operatie.

De aanwezigheid van halskliermetastasen kan niet als een prognostische factor worden aangeduid voor het verlies van schildklierfunctie. Tussen de groep patiënten met ($n=17$) en zonder ($n=76$) halskliermetastasen trad geen verschil op in schildklierfunctieverlies (resp. 12% en 18%).

VI.5.4. Wijze van behandeling

Zoals in paragraaf VI.3 is beschreven werden 56 patiënten alleen bestraald (zie schema VI.3.1). Hiervan werden 40 patiënten (groep I) alleen craniaal van het cricoïd bestraald. Zij hadden geen schildklierfunctieverlies. Een van de 16 patiënten (groep II) die ook onder dit niveau werden bestraald, had een subklinische hypothyreoïdie.

Een van de alleen bestraalde 56 patiënten had schildklierfunctieverlies. Operatie en bestraling leverde bij 37 patiënten 11 maal verlies van schildklierfunctie op. De combinatie van bestraling en operatie veroorzaakt dus een significante stijging van het aantal afwijkingen ($p<0,001$ Fisher's toets op 2×2 tabel) (zie tabel VI.5.4.1).

Tabel VI.5.4.1. Het optreden van schildklierfunctieverlies in relatie tot de behandeling.

ALLE PATIËNTEN (N=93)					
	aantal patiënten	subklinische hypothyreoïdie aantal	hypo-thyreoidie aantal	totaal aantal afwijkend	% afwijkend
alleen bestraling	56	1	0	1	2
bestraling en operatie	37	2	9	11	30

($P<0,001$ Fisher's toets op 2×2 tabel)

Patiënten die een combinatietherapie ondergingen kunnen onderscheiden worden van patiënten bij wie na bestraling een salvage laryngectomie is verricht wegens een recidief. In het laatste geval zijn geen afwijkingen gevonden (groep III). Het betreft echter slechts vier patiënten.

De overige 33 patiënten werden gecombineerd behandeld. Hierbij werd in 11 gevallen geen hemithyreoidectomie verricht (groep IV) en in 22 gevallen wel (groep V). In groep IV werd een patiënt met schildklierfunctieverlies aangetroffen, in groep V 10 patiënten. Dit verschil is niet significant ($p=0,08$ Fisher's toets op 2×2 tabel). Dertig patiënten ondergingen een volledige laryngectomie, elf van hen hadden schildklierfunctieverlies. Geen van de drie overige patiënten, die geen volledige laryngectomie ondergingen, vertoonde schildklierfunctieverlies. Het verwijderen van een deel van de pharynx (drie patiënten) was vermoedelijk geen

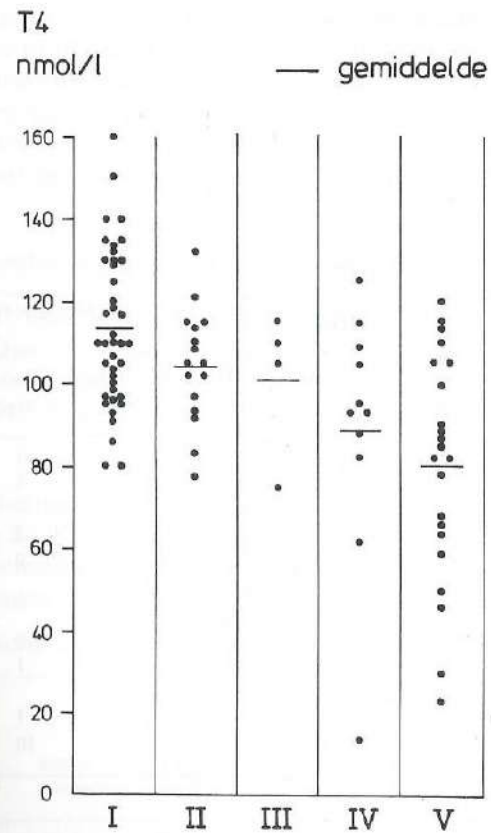
risicofactor in vergelijking met patiënten bij wie de pharynx intact bleef (30 patiënten); respectievelijk een van de drie en 10 van de 30 patiënten hadden een vermindering van schildklierfunctie. Ook een halsklierdissectie (9 van de 33 patiënten) geeft geen toename van schildklierfunctieverlies: twee van de 9 patiënten met een halsklierdissectie en 9 van de 24 patiënten zonder deze ingreep hadden schildklierfunctieverlies. Deze verschillen zijn niet significant. In tabel VI.5.4.2 zijn deze gegevens weergegeven.

Tabel VI.5.4.2. Het optreden van schildklierfunctieverlies in relatie tot de behandeling.

ALLE PRIMAIR GECOMBINEERD BEHANDELDE PATIËNTEN (N=33)					
soort ingreep	aantal patiënten	subklinische hypothyreoïdie aantal	hypo-thyreoidie aantal	totaal aantal afwijkend	% afwijkend
laryngectomie	30	2	9	11	37
geen laryngectomie	3	0	0	0	0
halsklierdissectie	9	1	1	2	22
geen halsklierdissectie	24	1	8	9	38
deel schildklier verwijderd	22	2	8	10	45
schildklier intact	11	0	1	1	9
deel pharynx verwijderd	3	1	0	1	33
pharynx intact	30	1	9	10	33

¹ $p=0,56$ ² $p=0,69$ ³ $p=0,08$ ⁴ $p=1,00$
(Fisher's toets op 2×2 tabel)

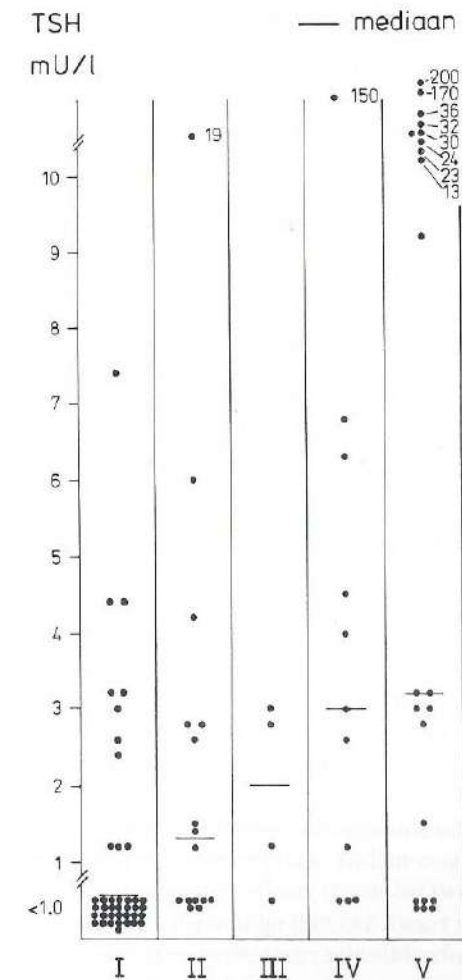
In figuur VI.5.4.1 en VI.5.4.2 is het serum T4 en TSH gehalte ten opzichte van de soort behandeling weergegeven. Te zien is dat de gemiddelde T4 concentratie die in het serum wordt gevonden, lager is naarmate een uitgebreidere behandeling heeft plaatsgehad. In overeenstemming hiermee stijgt de gemiddelde TSH concentratie in het serum van groep I tot groep V. De serum T4 waarde is significant verschillend tussen de 5 groepen (variantie analyse $p<0,001$ $F_{\nu_1=4; \nu_2=88} = 8,81$). Het gemiddeld serum T4 gehalte van patiënten die alleen craniaal van het cricoïd zijn bestraald (groep I) is significant hoger dan dat van de patiënten die gecombineerd behandeld zijn met of zonder hemithyreoidectomie (groep IV en V). Alleen bestraling tot caudaal van het cricoïd (groep II) geeft een significant hoger T4 gehalte dan bij patiënten die bestraling in combinatie met operatie en hemithyreoidectomie hebben ondergaan (groep V). Het serum TSH vertoont significante verschillen tussen de groepen en wel een geleidelijke stijging van groep I tot V (toets van Kruskal-Wallis $\chi^2_{\nu=4} = 21,8$; $p<0,001$).



Figuur VI.5.4.1. De relatie tussen de soort behandeling en het serum T4 gehalte (n=93).

- I : alleen bestraling craniaal van cricoïd (n=40)
 II : alleen bestraling ook caudaal van cricoïd (n=16)
 III : salvage laryngectomie (n=4).
 IV : bestraling en operatie zonder hemithyreoidectomie (n=11).
 V : bestraling, operatie en hemithyreoidectomie (n=22).

Het is mogelijk van belang of de operatie voor of na de bestraling valt. Een patiënt werd alleen preoperatief bestraald zonder dat schildklierfunctieverlies werd aangetoond. Vier patiënten werden alleen postoperatief bestraald; geen van hen kreeg een hypothyreoïdie. Achtentwintig patiënten kregen pre- en postoperatieve bestraling volgens de "sandwich" methode; elf maal werd bij hen een vermindering van schildklierfunctie gevonden (zie tabel VI.5.4.3). Het verschil in aantal patiënten in de verschillende groepen in ogenschouw nemende is een uitspraak over een verschil in optreden van afwijkingen in relatie tot het tijdstip van de bestraling niet mogelijk.



Figuur VI.5.4.2. De relatie tussen de behandeling en het serum TSH gehalte (n=93).
 I-V: zie fig. VI.5.4.1.

Tabel VI.5.4.3. Het optreden van schildklierfunctieverlies in relatie tot het tijdstip van de bestraling ten opzichte van de operatie.

bestraling	aantal patiënten	subklinische hypothyreoïdie aantal	hypo- thyreoïdie aantal	totaal afwijkend aantal	% afwijkend
alleen preoperatief	1	0	0	0	0
alleen postoperatief	4	0	0	0	0
pre- en postoperatief	28	2	9	11	39

VI.5.5. Hoeveelheid bestraald schildklierweefsel

Voor de beoordeling van de hoeveelheid bestraalde schildklier zijn het cartilago cricoïdea en de bovenrand van het stoma als referentiepunten genomen, zoals beschreven in hoofdstuk V.

In de groep die alleen boven het cricoïd werd bestraald (40 patiënten) werden geen afwijkingen gevonden. Eén patiënt met een subklinische hypothyreoïdie is gevonden in de groep (16 patiënten) die uitsluitend werd bestraald waarbij de caudale veldgrens tot onder het niveau van het cricoïd reikte. Bestraling van een meer of minder groot deel van de schildklier veroorzaakte geen hypothyreoïdie bij deze 56 patiënten. De 33 gecombineerd behandelde patiënten kunnen worden onderverdeeld naar de hoeveelheid bestraald schildklierweefsel. Deze hoeveelheid is afhankelijk van het bestralingsvolume, zowel preoperatief als ook postoperatief. In tabel VI.5.5.1 is een onderverdeling gegeven naar hoeveelheid bestraald schildklierweefsel. Pre- en postoperatief kan meer of minder dan de helft van de schildklier bestraald zijn, waarbij het cartilago cricoïdea en de bovenrand van het stoma geacht worden halverwege de schildklier te liggen. Elke groep bevat patiënten met een hemithyreoïdectomie hetgeen de beoordeling compliceert.

Tabel VI.5.5.1. Hoeveelheid bestraald schildklierweefsel, hemithyreoïdectomie en schildklierfunctieverlies bij primair gecombineerd behandelde patiënten (n=33).

hoeveelheid bestraald schildklierweefsel pre- en postoperatief		geen hemithyreoïdectomie		wel hemithyreoïdectomie	
		totaal aantal	schildklier functie- verlies	totaal aantal	schildklier- functie- verlies
pre ≤50%	post ≤50%	6	0	4	1
pre >50%	post ≤50%	—	—	—	—
pre ≤50%	post >50%	2	0	6	3
pre >50%	post >50%	1	1	9	6
pre >50%	post geen	—	—	1	0
pre geen	post >50%	2	0	2	0

Indien de bestraling een negatief effect heeft op de functie van de schildklier, zal het optreden van functieverlies mogelijk beter te beoordelen zijn aan de hand van de hoeveelheid *niet* bestraald schildklierweefsel aan het eind van de behandeling. Dit deel van de schildklier zal immers de functie van de schildklier moeten overnemen indien in het bestraalde deel functieverlies zou optreden. Op deze wijze is een onderverdeling te maken in drie groepen patiënten: groepen waarin minimaal 50%, ongeveer 25-50% en minder dan 25% van het oorspronkelijk schildklierweefsel *niet bestraald* is achtergebleven na behandeling (zie tabel VI.5.5.2).

Tabel VI.5.5.2. Schildklierfunctieverlies bij primair gecombineerd behandelde patiënten ingedeeld naar hoeveelheid resterend niet bestraald schildklierweefsel (n=33).

hoeveelheid <i>niet</i> bestraalde schildklier	totaal aantal	aantal afwijkingen	% afwijkingen
≥50%	6	0	0
25-50%	9	2	22
<25%	18	9	50
totaal	33	11	33

($p > 0,05$; $\chi^2 = 5,75$ df = 2)

De eerste groep wordt gevormd door patiënten bij wie het bestralingsvolume craniaal van het cricoïd en het stoma heeft gelegen terwijl geen schildklierweefsel verwijderd is, zodat ten minste de helft van de schildklier niet bestraald is.

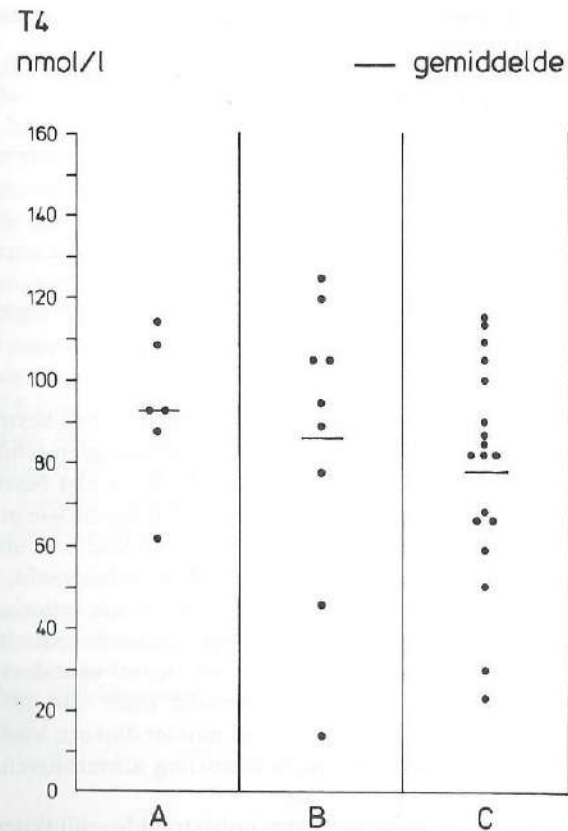
De tweede groep bestaat uit patiënten met intacte schildklier bij wie pre- en/of postoperatief ook caudaal van het cricoïd of het stoma bestraald is en uit patiënten bij wie weliswaar alleen de craniale helft van de schildklier is bestraald, maar ook een hemithyreoïdectomie is verricht. Volgens eerder genoemde criteria blijft in deze groep ongeveer een kwart van de oorspronkelijke schildklier niet bestraald.

De derde groep betreft patiënten die allen een hemithyreoïdectomie hebben ondergaan, terwijl tevens pre- en/of postoperatief meer dan de helft van de schildklier is bestraald. In deze laatste groep zal minder dan een kwart van de oorspronkelijke schildklier niet bestraald na behandeling achterblijven.

In de groep patiënten met minimaal een halve onbestraalde schildklier (6 patiënten) zijn geen patiënten met schildklierfunctieverlies. Indien ongeveer 25-50% van de oorspronkelijke schildklier onbestraald resteert treedt bij twee van de 9 patiënten schildklierfunctieverlies op (22%). Bij minder dan een kwart niet bestraalde schildklier treedt bij 9 van de 18 patiënten verlies van schildklierfunctie op (50%). Deze gegevens zijn weergegeven in tabel VI.5.5.2.

Onderverdeling van het aantal patiënten met schildklierfunctieverlies aan de hand van de hoeveelheid resterend *niet* bestraalde schildklier levert geen significante samenhang tussen het percentage niet bestraalde schildklier en het percentage patiënten met functieverlies ($p > 0,05$; chi kwadraat toets $\chi^2 = 5,75$ df = 2). Indien na behandeling een halve onbestraalde schildklier resteert, is geen functieverlies aangetoond.

De hoogte van het serum T4 en TSH gehalte, afhankelijk van de hoeveelheid resterend onbestraald schildklierweefsel, is weergegeven in figuur VI.5.5.1 en VI.5.5.2. Hierbij worden geen significante verschillen gevonden tussen de verschillende groepen ($p > 0,05$, toets van Kruskal-Wallis).



Figuur VI.5.5.1. Het serum T4 gehalte in relatie tot de resterende hoeveelheid *niet* bestraald schildklierweefsel na combinatiebehandeling (n=33).

A: $\geq 50\%$ niet bestraald schildklierweefsel (n=6).

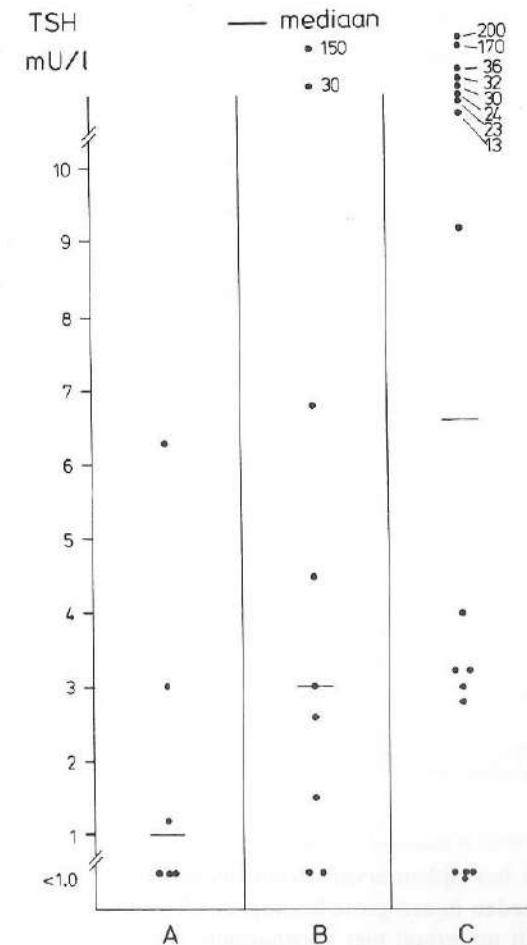
B: 25-50% niet bestraald schildklierweefsel (n=9).

C: $< 25\%$ niet bestraald schildklierweefsel (n=18).

VI.5.6. Tijdsinterval tussen operatie en postoperatieve bestraling

De postoperatieve bestraling wordt gestart zodra de wondgenezing dit toelaat. Door een postoperatieve complicatie of een reconstructie kan het interval lang worden. Van de 32 postoperatief bestraalde patiënten varieerde het interval tussen de 17 en 96 dagen (gemiddeld 36 dagen; mediaan 30 dagen).

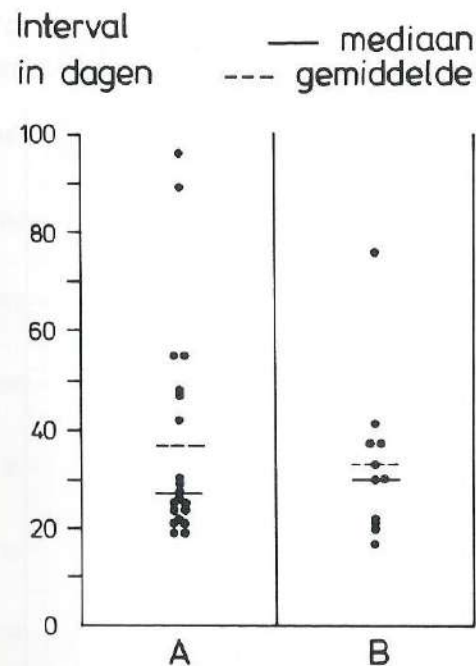
Theoretisch gezien zou na een hemithyreoidectomie een lang interval het resterend schildklierweefsel meer tijd tot regeneratie geven alvorens dit wordt beïnvloed door de postoperatieve bestraling. Een langer interval zou dan kunnen resulteren in een



Figuur VI.5.5.2. Het serum TSH gehalte in relatie tot de resterende hoeveelheid *niet* bestraald schildklierweefsel (n=33).

A-C: zie fig. VI.5.5.1.

lagere frequentie van hypothyreoïdie. Het gemiddelde tijdsinterval van patiënten bij wie geen schildklierfunctieverlies optrad is 37 dagen (mediaan 27 dagen). Bij optreden van schildklierfunctieverlies was het interval gemiddeld 33 dagen (mediaan 30 dagen) (zie fig. VI.5.6.1). Deze getallen zijn niet beoordeelbaar omdat een groot deel van de patiënten (28/32) ook preoperatief bestraald is. Hierdoor kan ook een deel van de schildklier bestraald zijn waardoor onafhankelijk van de postoperatieve bestraling de regeneratie van schildklierweefsel wordt beïnvloed. Het tijdsinterval van de operatie tot de bestraling speelt dan geen rol. De beoordeling



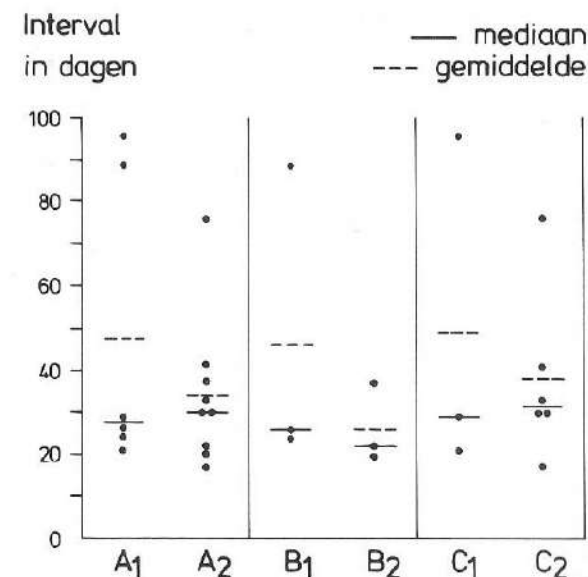
Figuur VI.5.6.1. Het interval tussen operatie en bestraling in relatie tot de aanwezigheid van schildklierfunctieverlies (n=32).

A: patiënten zonder functieverlies (n=21).

B: patiënten met functieverlies (n=11).

van de invloed van het tijdsinterval tussen operatie en bestraling kan het meest betrouwbaar geschieden in een grote homogene en alleen postoperatief bestraalde groep. Deze is in dit materiaal niet voorhanden. Slechts vier patiënten zijn in dit onderzoek alleen postoperatief bestraald, zodat evaluatie van deze groep niet zinvol is. Onderverdeling van de pre- en postoperatief bestraalde patiënten levert vier groepen patiënten. Binnen elke groep heeft bovendien een aantal patiënten een hemithyreoidectomie ondergaan (zie tabel VI.5.5.1). Beoordeling van de patiëntengroepen bij wie postoperatief meer dan de helft van de schildklier is bestraald en bij wie ook een hemithyreoidectomie is verricht geeft geen verschil in interval tussen operatie en bestraling, ook niet als onderscheid wordt gemaakt in hoeveelheid preoperatief bestraald schildklierweefsel (zie fig. VI.5.6.2).

Het tijdsinterval tussen operatie en postoperatieve bestraling kan in dit materiaal niet als een risicofactor worden aangemerkt.



Figuur VI.5.6.2. Het tijdsinterval tussen operatie en bestraling bij patiënten die een "sandwich" behandeling inclusief hemithyreoidectomie hebben ondergaan waarbij minder dan 25% onbestraald schildklierweefsel resteert.

A: alle patiënten (n=15).

A1: zonder functieverlies (n=6)

A2: met functieverlies (n=9)

B: patiënten bij wie preoperatief $\leq 50\%$ van de schildklier bestraald is (n=6)

B1: zonder functieverlies (n=3)

B2: met functieverlies (n=3)

C: patiënten bij wie preoperatief $> 50\%$ van de schildklier bestraald is (n=9)

C1: zonder functieverlies (n=3)

C2: met functieverlies (n=6)

VI.5.7. Tijdsinterval tussen behandeling en controle

Het tijdsinterval tussen behandeling en controle verschilt per patiënt sterk. Het minimale interval is 3 maanden, het maximale interval is 137 maanden. Indien er een langzaam progressieve uitval van de schildklierfunctie bestaat, zou een lager gemiddeld T4 gehalte en een hoger gemiddeld TSH gehalte in het serum meetbaar moeten zijn naarmate het tijdsinterval tussen behandeling en controle groter is. De hoogte van het T4 gehalte in het serum van de 56 patiënten die alleen bestraald zijn, neemt niet significant ($p > 0,05$) af naarmate het interval groter wordt (correlatiecoëfficiënt $r(T4, FU) = -0,23$). Het TSH gehalte in het serum vertoont wel een significante stijging ($p < 0,05$) gedurende de follow-up (correlatiecoëfficiënt $r(TSH, FU) = 0,31$). Geopereerde patiënten tonen geen significante daling van het serum T4 ($p > 0,05$) onafhankelijk of er wel of geen hemithyreoidectomie is verricht

(correlatiecoëfficiënt respectievelijk $r(T4, FU) = -0,25$ en $-0,15$). Ook het TSH gehalte vertoont geen significante stijging ($p > 0,05$) in deze twee laatste groepen (correlatiecoëfficiënt respectievelijk $r(TSH, FU) 0,26$ en $0,10$). Binnen de groep patiënten met functieverlies is ook geen significant ($p > 0,05$) lagere T4 of hogere TSH spiegel meetbaar bij langere follow-up ($r(T4, FU) = -0,23$; $r(TSH, FU) = 0,13$).

Op grond van deze gegevens wordt het niet aannemelijk dat er binnen deze tijdsperiode een langzaam progressieve uitval van schildklierfunctie aanwezig is. Alleen de stijging van het TSH gehalte in de bestraalde groep zou hierop kunnen duiden. Ertegen pleit dat in de groepen patiënten waar inderdaad functieverlies is opgetreden in de vorm van hypothyreoïdie geen significante daling van het serum T4 of stijging van het serum TSH optreedt afhankelijk van de tijdsduur na behandeling.

Hoofdstuk VII

Vervolgonderzoek naar het voorkomen van primaire hypothyreoïdie na bestraling en operatie van het larynxcarcinoom

VII.1. Inleiding

Uit de gegevens van hoofdstuk VI kan geconcludeerd worden dat patiënten met een carcinoom in of rond de larynx een verhoogde kans hebben op schildklierfunctieverlies indien de behandeling bestaat uit een combinatie van bestraling en operatie in vergelijking met patiënten die alleen bestraald zijn. Op grond van deze bevinding wordt sinds 1981 op de gezamenlijke polikliniek van de afdelingen KNO en Klinische Oncologie routinematig onderzoek verricht naar primaire hypothyreoïdie bij gecombineerd behandelde patiënten. Indien er sprake is van een langzaam progressief functieverlies zal eerst het TSH gehalte in het serum stijgen bij een normaal blijvend T4 gehalte. In tweede instantie zal eventueel het T4 gehalte dalen tot subnormaal. Gezien de praktische uitvoerbaarheid is gekozen voor controle van het T4 gehalte in het serum eens per 6 of 12 maanden afhankelijk van de controle frequentie. Is dit serum T4 gehalte lager dan 90 nmol/l dan wordt ook het TSH gehalte in hetzelfde monster bepaald.

Op deze wijze kunnen patiënten met een primaire hypothyreoïdie worden opgespoord. Ook kunnen zo patiënten worden gevonden met een subklinische hypothyreoïdie die in een later stadium een manifeste hypothyreoïdie zouden kunnen ontwikkelen. Een deel van de patiënten met een subklinische hypothyreoïdie zal, door de beperking van het aantal TSH bepalingen, niet worden opgespoord. Zolang evenwel niet vaststaat dat deze patiënten behandeling behoeven, heeft routinematige controle van het TSH gehalte in het serum bij iedereen geen zin omdat er geen consequentie aan verbonden wordt.

De resultaten van de evaluatie van risicofactoren in hoofdstuk VI hebben slechts betrekking op 37 met bestraling en operatie behandelde patiënten. Uitbreiding van het aantal patiënten maakt het beter mogelijk eventuele risicofactoren aan te tonen. In dit hoofdstuk zijn de resultaten van het onderzoek van de schildklierfunctie beoordeeld op het ontstaan van primaire hypothyreoïdie.

De groep van 92 in dit hoofdstuk beschreven patiënten bestaat uit twee subgroepen. De eerste groep betreft 39 patiënten die tijdens het in hoofdstuk VI beschreven onderzoek zijn onderzocht. Omdat zij in de controle zijn gebleven en voldoen aan de onderzoekscriteria in dit hoofdstuk, namelijk een met bestraling en operatie behandeld carcinoom in of rond de larynx, zijn zij in dit hoofdstuk mee beoordeeld ook als er geen additionele waarden bekend zijn. De tweede groep betreft 53 patiënten die aan dezelfde criteria voldoen maar die niet zijn opgenomen in het eerdere onderzoek.

VII.2. Wijze van onderzoek

Het T4 gehalte in het serum is, zoals beschreven in VII.1, eens per 6 tot 12 maanden bepaald waarbij tevens het TSH gehalte is bepaald indien het serum T4 < 90 nmol/l was. De bepalingen werden op volgorde van binnenkomst verricht. Indien afwijkende waarden werden vastgesteld, werd zo nodig nader onderzoek verricht. Bij een aantal patiënten is slechts een eenmalige waarde bekend. Merendeels is een aantal opvolgende waarden in het verloop van ongeveer twee jaar bekend. Indien per patiënt een waarde wordt opgegeven, is dit de laatst bepaalde waarde. In hoofdstuk VI is van iedere patiënt zowel het T4 als het TSH gehalte in het serum bekend zodat een uitspraak mogelijk is over het aantal primaire hypothyreoïdieën, al of niet subklinisch. Van de patiënten in dit hoofdstuk is niet altijd het TSH gehalte bekend. Daarom zal een uitspraak over patiënten in deze hele groep beperkt blijven tot de niet subklinische primaire hypothyreoïdie.

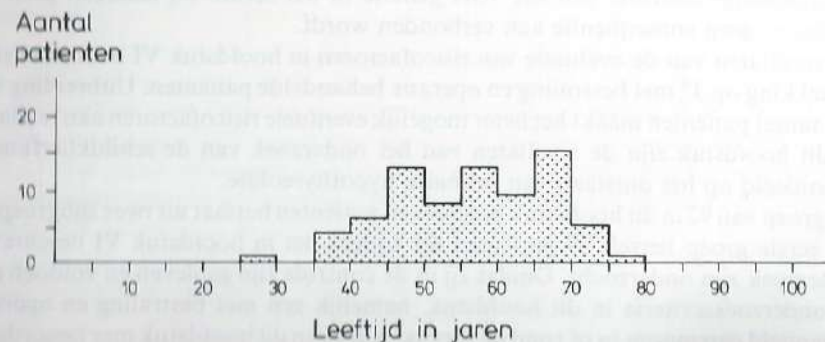
VII.3. Patiëntengegevens

In totaal 92 patiënten met een carcinoom in of rond de larynx werden geëvalueerd. Allen ondergingen een combinatie van operatie en bestraling.

Vijftien patiënten ondergingen een salvage laryngectomie wegens een lokaal recidief na voorafgaande bestraling. Wegens de relatief lange tijd tussen de bestraling en de operatie en de andere behandelingsopzet worden deze 15 patiënten apart beoordeeld.

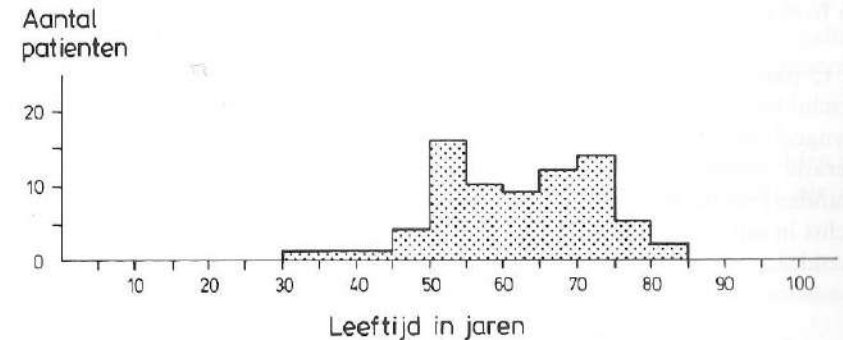
Twee van de overblijvende 77 patiënten waren in het verleden in de hals bestraald (zie hoofdstuk VI), zodat evaluatie van hun gegevens minder betrouwbaar is. Zij worden los van de overigen beoordeeld.

De overblijvende 75 patiënten bestaan uit 66 mannen en 9 vrouwen. De leeftijd bij behandeling was gemiddeld 56 jaar (mediaan 58 jaar; spreiding 30-76 jaar; zie fig. VII.3.1); tijdens de laatste controle was de leeftijd gemiddeld 62 jaar (mediaan

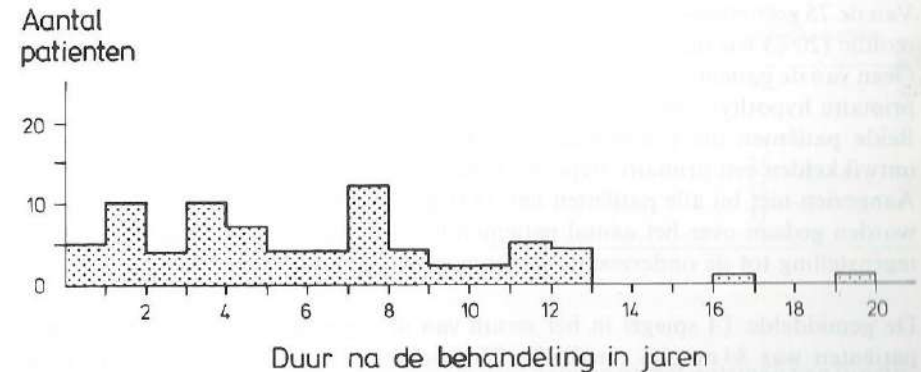


Figuur VII.3.1. Leeftijdsverdeling bij bestraling van gecombineerd behandelde patiënten (n=75).

63 jaar; spreiding 34-84 jaar; zie fig. VII.3.2). De follow-up bedroeg 5 tot 240 maanden (gemiddeld 73 maanden; mediaan 66 maanden; zie fig. VII.3.3). De primaire tumor was bij 69 patiënten in de larynx gelegen en bij 6 patiënten in de hypopharynx. Deze laatste 6 patiënten zijn bij de beoordeling betrokken, aangezien de primaire tumor zodanig was gelegen, dat de behandelingwijze gelijk was aan die van een larynxcarcinoom. Achttien patiënten hadden halskliermetastasen bij eerste presentatie. Geen van hen had metastasen op afstand. De TNM classificatie (UICC 1978) is vermeld in tabel VII.3.1. Voorafgaand aan de behandeling of ten tijde van



Figuur VII.3.2. Leeftijdsverdeling bij controle van gecombineerd behandelde patiënten (n=75).



Figuur VII.3.3. Het aantal jaren tussen onderzoek en gecombineerde behandeling.

Tabel VII.3.1. TN classificatie van 75 patiënten die behandeld zijn met operatie en bestraling (allen M₀).

		N				
		0	1	2	3	totaal
T	1	5	4	2	0	11
	2	20	3	1	0	24
	3	26	2	0	1	29
	4	6	3	1	1	11
totaal		57	12	4	2	75

de controle was geen van de patiënten bekend met afwijkingen aan de schildklier. Geen van de patiënten had tekenen van een loco-regionaal recidief of metastasen op afstand. Vierenzestig patiënten werden bestraald en geopereerd volgens de "sandwich" methode (zie hoofdstuk V). Een patiënt werd alleen preoperatief bestraald tot een dosis van 30 Gy. Tien patiënten kregen alleen postoperatieve bestraling tot een dosis van 60 Gy. De bestraling vond plaats zoals beschreven in hoofdstuk V. De operatie bestond 69 maal uit een volledige laryngectomie. In 37 gevallen werd tevens een deel van de schildklier verwijderd, meestal in de vorm van een hemithyreoidectomie.

De 15 patiënten met een salvage laryngectomie die in leeftijd en controleduur niet verschilden van de gecombineerd behandelde patiënten, ondergingen allen een laryngectomie; bij vier van hen werd tevens een hemithyreoidectomie verricht. De operatie volgde gemiddeld 16 maanden (mediaan 9 maanden, spreiding 4-71 maanden) na de bestraling. In alle gevallen werd een dosis van 60 Gy gegeven; slechts in een geval lag hierbij het bestralingsvolume ook caudaal van het cartilago cricoïdea.

VII.4. Resultaten

Van de 75 gecombineerd behandelde patiënten hadden er 15 een primaire hypothyreoïdie (20%) ten tijde van het follow-up onderzoek.

Geen van de patiënten die een salvage laryngectomie ondergingen, ontwikkelde een primaire hypothyreoïdie.

Beide patiënten die postoperatief bestraald werden na vroegere halsbestraling ontwikkelden een primaire hypothyreoïdie.

Aangezien niet bij alle patiënten het TSH gehalte bepaald is, kan geen uitspraak worden gedaan over het aantal patiënten met een subklinische hypothyreoïdie in tegenstelling tot de onderzochte patiëntengroep in hoofdstuk VI.

De gemiddelde T4 spiegel in het serum van de groep gecombineerd behandelde patiënten was 84 nmol/l (mediaan: 87 nmol/l; spreiding 14-137 nmol/l). In de groep patiënten met een salvage laryngectomie bedroegen deze waarden 101 nmol/l (mediaan: 103 nmol/l; spreiding 70-116 nmol/l). De serum T4 spiegel van de tweede groep is significant hoger dan die van de eerste groep ($p < 0,001$, Student t -toets $t_{v=88} = -2,89$). Een mogelijke verklaring kan zijn dat in de eerstgenoemde groep patiënten 49% (37/75) een hemithyreoidectomie heeft ondergaan en in de tweede groep 27% (4/15) waardoor de hoeveelheid niet bestraald schildklierweefsel verschilt. Bovendien is de volgorde van bestraling en operatie anders.

VII.5. Evaluatie van risicofactoren

Analyse van mogelijke risicofactoren in het vorige hoofdstuk wordt bemoeilijkt

door het geringe aantal patiënten in enkele subgroepen. In de komende paragrafen wordt een groter aantal patiënten geëvalueerd, waarbij dezelfde mogelijke risicofactoren zullen worden getoetst als in hoofdstuk VI.

VII.5.1. Leeftijd en geslacht

In tabel VII.5.1 is een onderverdeling gemaakt in leeftijdscategorieën. Overeenkomstig hoofdstuk VI.5.1 zijn er geen duidelijke verschillen aantoonbaar in het optreden van primaire hypothyreoïdie in relatie tot de leeftijd waarop bestraald is. Ook hier ontbreken patiënten onder de 20 jaar geheel. Slechts 5 van de 75 patiënten zijn jonger dan 40 jaar.

Twee van de 9 vrouwen (22%) en 13 van de 66 mannen (20%) ontwikkelden een hypothyreoïdie, zodat ook het geslacht niet kan worden aangemerkt als een predisponerende factor.

Tabel VII.5.1. Het optreden van hypothyreoïdie na gecombineerde behandeling per leeftijdsgroep (n=75).

leeftijd bij bestraling	totaal aantal patiënten	aantal patiënten met hypothyreoïdie	% patiënten met hypothyreoïdie
21-30	1	1	—
31-40	4	1	25
41-50	19	3	16
51-60	21	5	23
61-70	24	3	13
71-80	6	2	33

VII.5.2. Wijze van behandeling

Verschillen in behandeling kunnen een invloed hebben op het ontstaan van functiestoornissen. Evenals in hoofdstuk VI.5.4 kan een onderverdeling worden gemaakt in verschillende operatieve ingrepen. Laryngectomie bij 69 patiënten leverde 15 patiënten met een hypothyreoïdie, terwijl dit bij geen van de 6 patiënten die geen volledige laryngectomie ondergingen ontstond. Dit verschil is niet significant ($p=0,50$, Fisher's toets op 2×2 tabel). Voor een partiële pharyngectomie gelden nagenoeg dezelfde getallen. Respectievelijk 14 van de 69 met en een van de 6 patiënten zonder partiële pharyngectomie kregen een hypothyreoïdie ($p=1,00$, Fisher's toets op 2×2 tabel). Een halsklierdissectie werd verricht bij 20 patiënten, drie van hen kregen een hypothyreoïdie. Twaalf van de 55 patiënten zonder halsklierdissectie ontwikkelden een hypothyreoïdie. Dit is geen significant verschil ($p=0,77$, Fisher's toets op 2×2 tabel). Het gelijktijdig verwijderen van een deel van

de schildklier is ook geen significante factor ($p=0,07$, Fisher's toets op 2×2 tabel) bij het ontstaan van functiestoornissen. Na het verwijderen van een schildklierhelft ontstond in 30% van de gevallen (11 van de 37 patiënten) een hypothyreoïdie. Zonder deze ingreep bedroeg dit percentage 11% (vier van de 38 patiënten) (zie tabel VII.5.2.1).

Tabel VII.5.2.1. Verlies van schildklierfunctie afhankelijk van de behandeling.

	totaal aantal patiënten	aantal patiënten met hypothyreoïdie	% patiënten met hypothyreoïdie	
laryngectomie	69	15	22	1
geen laryngectomie	6	0	0	
halsklierdissectie	20	3	15	2
geen halsklierdissectie	55	12	22	
deel pharynx verwijderd	6	1	17	3
pharynx intact	69	14	20	
deel schildklier verwijderd	37	11	30	4
schildklier intact	38	4	11	

¹ $p = 0,50$

² $p = 0,77$

³ $p = 1,00$

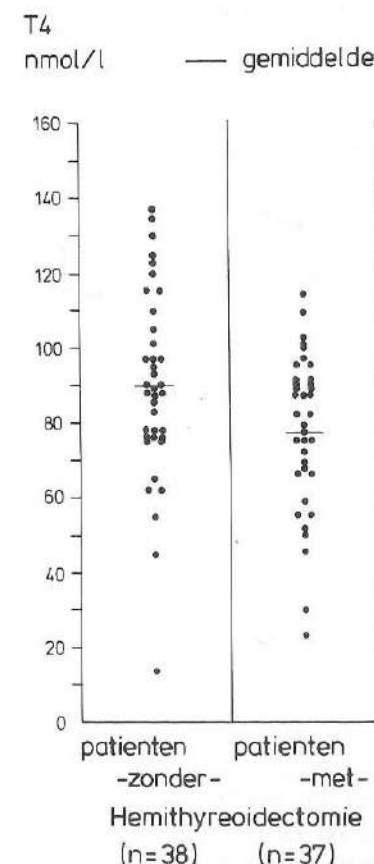
⁴ $p = 0,07$

De gemiddelde T4 concentratie in het serum was bij patiënten die tevens een hemithyreoidectomie hadden ondergaan wel significant lager dan bij patiënten zonder deze ingreep ($p<0,05$, Student t-toets) (zie fig. VII.5.2.1).

De volgorde van operatie en bestraling zou van invloed kunnen zijn. Het verschil in optreden van functiestoornissen bij patiënten die pre- en postoperatieve bestraling ondergingen (11 van de 64 patiënten) en hen die alleen postoperatieve bestraling kregen toegediend (vier van de 10 patiënten) is echter niet significant ($p=0,22$, Fisher's toets op 2×2 tabel) (zie tabel VII.5.2.2).

Salvage laryngectomie veroorzaakte geen hypothyreoïdie, ook niet bij een gelijktijdige hemithyreoidectomie. Gezien de kleine getallen zijn conclusies niet gerechtvaardigd.

De beide eerder in de hals bestraalde patiënten zijn besproken in hoofdstuk VI. Ten tijde van het eerste onderzoek had nog slechts een van de twee patiënten een hypothyreoïdie. De andere patiënt onderging wegens halskliermetastasen in november 1980 een halsklierdissectie met reconstructie. Controle in mei 1981 toonde een primaire hypothyreoïdie aan. Mogelijk is bij deze laatste ingreep nog een deel van het resterend schildklierweefsel verwijderd.



Figuur VII.5.2.1. De serum T4 concentratie in relatie tot het verrichten van een hemithyreoidectomie bij gecombineerd behandelde patiënten ($n=75$).

Tabel VII.5.2.2. Het optreden van schildklierfunctieverlies in relatie tot het tijdstip van bestraling.

	totaal aantal patiënten	aantal patiënten met hypothyreoïdie	% patiënten met hypothyreoïdie	
sandwich	64	11	17	1
postoperatief	10	4	40	
preoperatief	1	0	—	

¹ $p = 0,22$

De wijze van behandeling blijkt in dit materiaal geen significante invloed te hebben op het ontstaan van schildklierfunctieverlies. In tegenstelling tot hetgeen in de literatuur wordt gevonden, heeft ook hemithyreoidectomie geen significante invloed (zie IV.5.7).

VII.5.3. Hoeveelheid bestraald schildklierweefsel

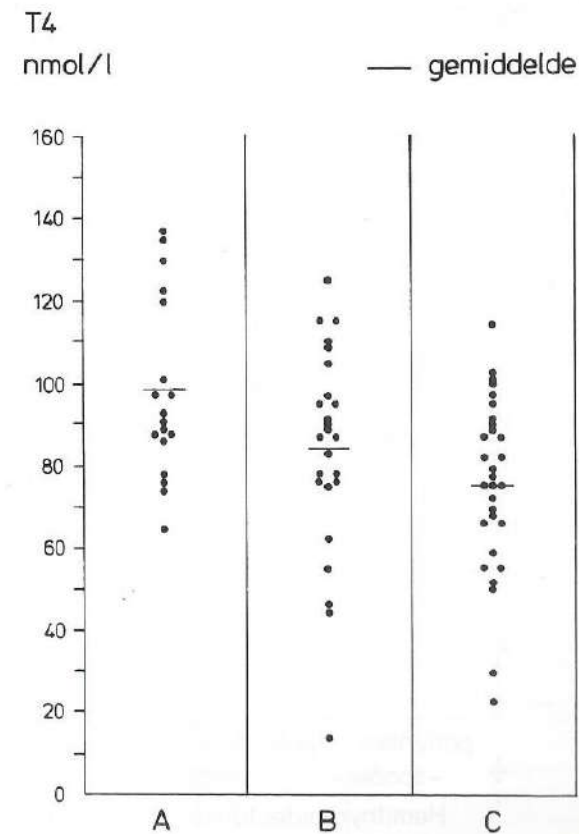
Evenals in paragraaf VI.5.5 is in tabel VII.5.3.1 een onderverdeling gemaakt in drie groepen patiënten afhankelijk van de hoeveelheid achtergebleven *niet* bestraald schildklierweefsel. Twee van de 75 patiënten zijn niet te beoordelen omdat van hen geen localisatiefoto aanwezig was, zodat schatting van de hoeveelheid bestraald schildklierweefsel niet mogelijk is.

De drie groepen bestaan uit patiënten bij wie respectievelijk meer dan 50%, 25-50% en minder dan 25% onbestraald schildklierweefsel resteert. In VI.5.5 waren de verschillen niet significant. Het grotere aantal patiënten ($n=73$) in deze studie geeft wel een significant verschil ($0,01 < p < 0,025$; chi kwadraat toets $\chi^2=8,31$, $df=2$) in optreden van een primaire hypothyreoïdie in relatie tot de hoeveelheid achtergebleven niet bestraald schildklierweefsel. Ook indien in de tweede groep patiënten bij wie 25-50% onbestraald schildklier resteert (groep B, zie tabel VII.5.3.1) onderscheid wordt gemaakt in patiënten die wel ($n=7$) en die geen ($n=18$) hemithyreoidectomie hebben ondergaan, blijft een verschil bestaan hoewel minder significant ($0,025 < p < 0,05$; chi kwadraat toets $\chi^2=8,33$, $df=3$). Tussen deze beide subgroepen in groep B is geen verschil aantoonbaar: 17% (3/18) hypothyreoïdie in de groep zonder en 14% (1/7) hypothyreoïdie in de groep met hemithyreoidectomie. Ook de gemiddelde T4 waarde verschilt in beide groepen niet significant ($p > 0,10$, Student t-toets) (zie fig. VII.5.3.2). Samenvoeging lijkt dus gerechtvaardigd indien gelet wordt op de hoeveelheid achtergebleven *niet* bestraald schildklierweefsel. Evenals in hoofdstuk VI.5.5 werd geen hypothyreoïdie gevonden indien na de behandeling minimaal een halve onbestraalde schildklier resteert.

Tabel VII.5.3.1. Schildklierfunctieverlies bij gecombineerd behandelde patiënten ingedeeld naar geschatte hoeveelheid resterend *niet* bestraald schildklierweefsel ($n=75$).

geschatte hoeveelheid <i>niet</i> bestraalde schildklier	totaal aantal patiënten	aantal patiënten met hypothyreoïdie	% patiënten met hypothyreoïdie
A $\geq 50\%$	18	0	0
B 25-50%	25	4	16
C $< 25\%$	30	10	33
totaal	73	14	19
niet te beoordelen	2	1	

$0,01 < p < 0,025$



Figuur VII.5.3.1. De serum T4 spiegel in relatie tot de hoeveelheid achtergebleven *niet* bestraald schildklierweefsel ($n=73$).

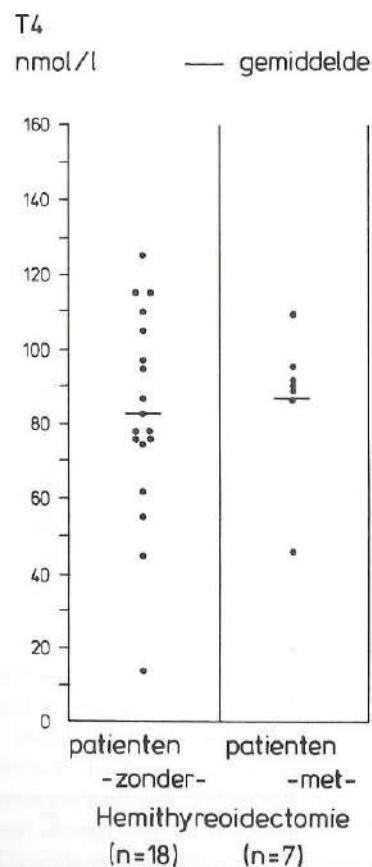
A: $\geq 50\%$ niet bestraald schildklierweefsel ($n=18$)

B: 25-50% niet bestraald schildklierweefsel ($n=25$)

C: $< 25\%$ niet bestraald schildklierweefsel ($n=30$).

Vergelijking van de T4 spiegel in het serum volgens de variantie analyse van de drie groepen patiënten, zoals weergegeven in fig. VII.5.3.1, geeft significante verschillen ($p < 0,01$ $F_{1,70} = 5,64$). De vervolganalyse laat zien dat de gemiddelde T4 waarde van de groep patiënten waar meer dan een halve niet bestraalde schildklier resteert significant hoger is dan de groep patiënten waar minder dan een kwart onbestraald blijft.

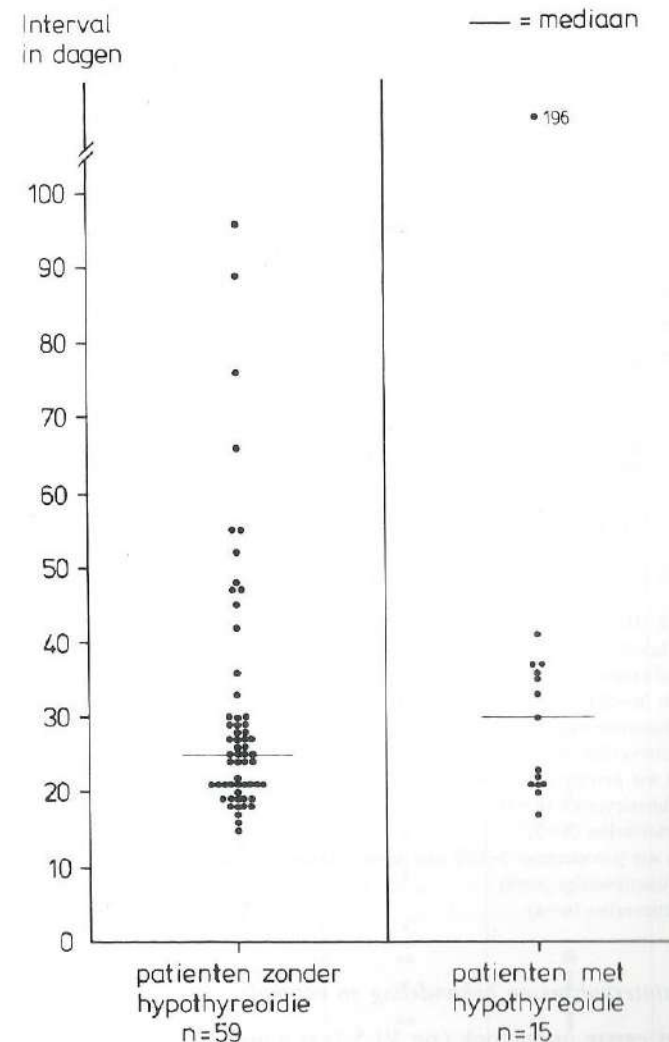
Na salvage laryngectomie trad geen hypothyreoïdie op onafhankelijk van de hoeveelheid niet bestraald schildklierweefsel. Tien patiënten hielden minimaal een halve onbestraalde schildklier over; vijf patiënten hadden na operatie slechts 25-50% niet bestraalde schildklier.



Figuur VII.5.3.2. De serum T4 spiegel in relatie tot het verrichten van een hemithyreoidectomie bij gecombineerd behandelde patiënten bij wie 25-50% onbestraalde schildklier resteert (n=25).

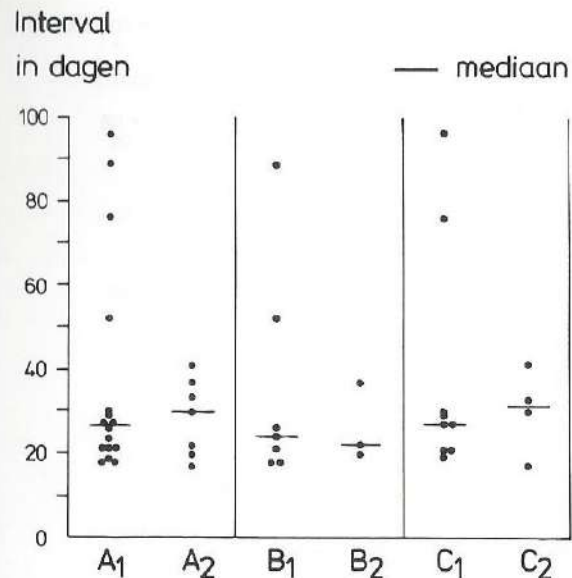
VII.5.4. Tijdsinterval tussen operatie en postoperatieve bestraling

In hoofdstuk VI is geen verband aangetoond tussen het optreden van schildklierfunctieverlies en het tijdsinterval tussen operatie en de postoperatieve bestraling. Het gemiddelde interval voor alle postoperatief bestraalde patiënten zonder hypothyreoïdie was in het vervolgonderzoek 29 dagen (mediaan 25 dagen). Voor patiënten met een hypothyreoïdie was dit gemiddelde 39 dagen (mediaan 30 dagen) (zie fig. VII.5.4.1). Ook deze gegevens geven geen aanwijzing dat een langere wachttijd een lagere frequentie hypothyreoïdie oplevert (zie VI.5.6).



Figuur VII.5.4.1. Tijdsinterval tussen operatie en postoperatieve bestraling in relatie tot de aanwezigheid van hypothyreoïdie.

Ook in de patiëntengroep met een hemithyreoidectomie en "sandwich" bestraling waarbij postoperatief meer dan de helft van de resterende schildklier is bestraald, de grootste homogene groep met een theoretisch hoog risico, blijkt hier geen verband tussen het interval tussen operatie en bestraling en de frequentie van hypothyreoïdie te bestaan. Ook een onderverdeling naar de hoeveelheid preoperatief bestraald schildklierweefsel laat geen verschil zien. Deze bevinding is gelijk aan die in VI.5.6. In fig. VII.5.4.2 is dit weergegeven.



Figuur VII.5.4.2. Het tijdsinterval tussen operatie en bestraling bij patiënten die een "sandwich" behandeling inclusief hemithyreoidectomie hebben ondergaan waarbij minder dan 25% onbestraald schildklierweefsel resteert.

A: alle patiënten (n=23)

A1: zonder functieverlies (n=16)

A2: met functieverlies (n=7)

B: patiënten bij wie preoperatief $\leq 50\%$ van de schildklier bestraald is (n=10)

B1: zonder functieverlies (n=7)

B2: met functieverlies (n=3)

C: patiënten bij wie preoperatief $> 50\%$ van de schildklier bestraald is (n=13)

C1: zonder functieverlies (n=9)

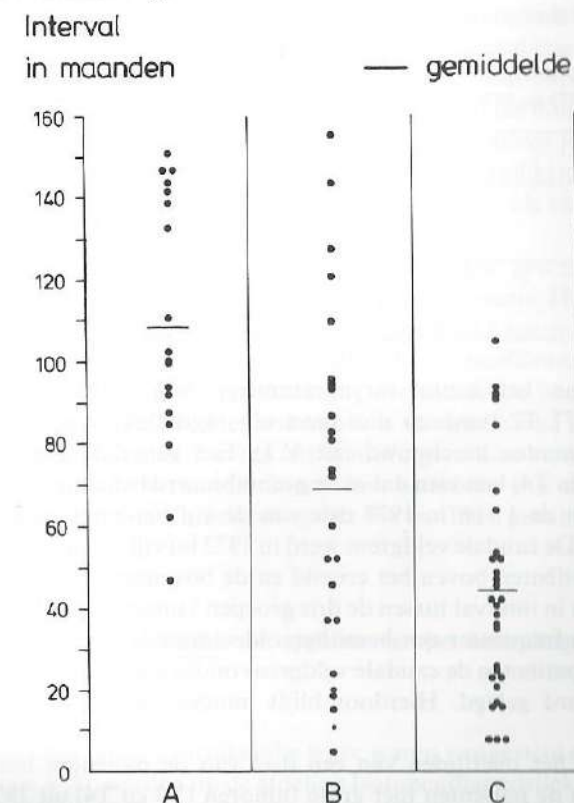
C2: met functieverlies (n=4)

VII.5.5. Tijdsinterval tussen behandeling en controle

Evenals in het eerste onderzoek (zie VI.5.7) is nagegaan of het T4 gehalte in het serum daalde bij een langere follow-up. Er is geen significante serum T4 daling ($p > 0,05$) bij patiënten met 25-50% en minder dan 25% achtergebleven niet bestraald schildklierweefsel (correlatiecoëfficiënt $r(T4, FU)$ respectievelijk -0,21 en 0,09). De groep patiënten met meer dan 50% achtergebleven niet bestraald schildklierweefsel toont een significante stijging ($p < 0,05$) van het serum T4 gehalte (correlatiecoëfficiënt $r(T4, FU) = 0,52$). Er is geen relatie tussen de hoogte van het serum T4 en de follow-up bij patiënten met een hypothyroïdie (correlatiecoëfficiënt $r(T4, FU) = 0,00$). Zoals ook in VI.5.7 is gesteld, is in deze groep patiënten geen sprake van een langzame daling van het T4 gehalte in het serum. In hoeverre de stijging van de T4 spiegel in de tijd bij patiënten bij wie meer dan 50% van de

schildklier niet bestraald is door de behandeling verklaard kan worden is niet duidelijk.

De behandeling zelf blijkt wel te verschillen in de loop van de tijd. In fig. VII.5.5.1 is de tijdsduur na behandeling uitgezet tegen de hoeveelheid achtergebleven niet bestraald schildklierweefsel. Volgens de variantie analyse zijn er significante verschillen tussen de drie groepen ($p < 0,01$). De vervolganalyse toont dat groep A een significant groter interval heeft dan groep B en groep B een significant groter interval dan groep C. De oorzaak van deze verschillen kan liggen in het frequenter verrichten van een hemithyreoidectomie en/of andere velden bij de bestraling waardoor minder niet bestraald schildklierweefsel resteert. Ook een verandering in de grootte van de tumoren bij verwezen patiënten zou een oorzaak kunnen zijn voor een uitgebreidere behandeling.



Figuur VII.5.5.1. Het tijdsinterval na behandeling in relatie tot de hoeveelheid resterend niet bestraald schildklierweefsel (n=73).

A: $\geq 50\%$ niet bestraald schildklierweefsel (n=18)

B: 25-50% niet bestraald schildklierweefsel (n=25)

C: $< 25\%$ niet bestraald schildklierweefsel (n=30)

Om te beoordelen of zich verschillen hebben voorgedaan, zijn alle patiënten met een larynxcarcinoom die in 1973 en 1978 op de afdeling Radiotherapie zijn bestraald beoordeeld. Er was geen verschil in het aantal patiënten (41 in 1973 en 40 in 1978). Ook de verdeling van de grootte van de tumoren was niet verschillend; met name grote tumoren (T3 en T4) werden niet frequenter gezien (16/41 in 1973 en 12/40 in 1978). Terwijl in 1978 minder vaak gecombineerd behandeld werd (1973: 18/41; 1978: 7/40), werd daarbij wel significant vaker een hemithyreoïdectomie verricht (3/18 in 1973; 5/7 in 1978) ($p < 0,05$, Fisher's toets op 2×2 tabel). De ligging van de caudale veldgrens was in beide met operatie en bestraling behandelde groepen eveneens verschillend. In 1973 kwam bij 12 van de 18 patiënten de caudale veldgrens niet onder het cricoïd en de bovenrand van het stoma, in 1978 was dit slechts bij een van de 7 van de patiënten het geval. De verdeling over de drie groepen afhankelijk van de hoeveelheid resterend niet bestraald schildklierweefsel verschilt in beide jaren dus sterk (zie tabel VII.5.5.1).

Tabel VII.5.5.1. Aantal patiënten verdeeld naar de hoeveelheid achtergebleven niet bestraald schildklierweefsel in 1973 en 1978.

Groep	A	B	C
% niet bestraald schildklier	$\geq 50\%$	25-50%	$< 25\%$
1973	10	7	1
1978	0	3	4

De daling van het aantal laryngectomieën kan verklaard worden doordat omstreeks 1977 T2 tumoren niet meer als ongeschikt voor bestraling als enige behandeling werden beschouwd (zie V.1). Een vergelijking van alleen de grote tumoren (T3 en T4) laat zien dat in de gecombineerd behandelde patiëntengroep in 1973 twee van de 11 en in 1978 drie van de vijf patiënten hemithyreoïdectomie ondergingen. De caudale veldgrens werd in 1973 bij vijf van de 11 en in 1978 bij geen van de vijf patiënten boven het cricoïd en de bovenrand van het stoma gelegd. De verschillen in interval tussen de drie groepen kunnen verklaard worden doordat in latere jaren frequenter een hemithyreoïdectomie is verricht en doordat bij een groter aantal patiënten de caudale veldgrens onder het cricoïd en de bovenrand van het stoma werd gelegd. Hierdoor blijft minder onbestraald schildklierweefsel achter.

Selectie door het overlijden van een deel van de patiënten heeft geen invloed aangezien van de patiënten met grote tumoren (T3 en T4) uit 1973 10 van de 16 (63%) en uit 1978 6 van de 12 (50%) overleden zijn. Voor kleine tumoren liggen deze getallen voor 1973 op vijf van de 25 (20%) en voor 1978 op 6 van de 28 (21%).

Hoofdstuk VIII

De plaats en de functie van de schildklier tijdens bestraling

VIII.1. Inleiding

Koulumies e.a. (1964) vonden aansluitend aan de bestraling voor een larynxcarcinoom een verminderde ^{131}J opname in de schildklier in tegenstelling tot Horst-Meyer e.a. (1964) die geen vermindering vonden. Volgens Lanaro e.a. (1972) zou de verminderde opname na ongeveer een maand weer vrijwel genormaliseerd zijn. Volgens Koulumies e.a. (1964) is dit na 2-3 maanden het geval (zie IV.5.4). Matte e.a. (1981) hebben aangetoond dat na hemithyreoïdectomie een TSH stijging en een T4 daling in het serum optreedt binnen de normaalwaarden die minimaal 90 dagen na operatie aanhoudt (zie hoofdstuk IV). Indien een verminderde jodium-opname na bestraling optreedt door een effect van de bestraling op follikelcellen, dan mag verwacht worden dat deze verminderde opname te zien is als een verminderde opname in het bestraalde deel.

Patiënten die tevens een hemithyreoïdectomie ondergaan geven mogelijk, ten gevolge van een TSH stijging in het serum, een duidelijker reactie. Het vervaardigen van een schildklierscintigrafie geeft tevens de mogelijkheid een indruk te krijgen over de hoeveelheid bestraald schildklierweefsel. In dit hoofdstuk zijn de bevindingen beschreven bij een aantal patiënten bij wie tijdens de bestralingsperiode schildklierscintigrafie is verricht. Het onderzoek is verricht om na te gaan waar de schildklier zich bevond ten opzichte van het bestralingsvolume en om na te gaan of op de scan een gebied van verminderde activiteit zichtbaar was door bestraling. Tevens is tijdens en kort na de bestraling het T4 en TSH gehalte in het serum bepaald.

VIII.2. De plaats van de schildklier ten opzichte van het bestralingsvolume

VIII.2.1. Methode van onderzoek

Nadat de veldgrenzen op de gebruikelijke wijze waren vastgesteld en aangetekend op het masker (zie V.1), werden op de afdeling Isotopendiagnostiek de grenzen van de schildklier door middel van een ^{123}J scan op de huid aangetekend. Hierna werden deze grenzen op de simulator vastgelegd ten opzichte van de veldgrenzen. Zowel het markeren als de simulatie geschiedde in rugligging zonder flexie of extensie van het hoofd zodat een eventueel optredende verschuiving van de huid ten opzichte van de larynx gering is. Deze procedure werd verricht bij elke hernieuwde simulatie. Als

eerste werd volgens de eerder beschreven methode beoordeeld of meer of minder dan de helft van de schildklier in het bestralingsvolume was opgenomen. De onderrand van het cartilago cricoïdeum en de bovenrand van het stoma waren hierbij de referentiepunten (zie VI.5.5). Hierna werd naar aanleiding van de markering van de schildklier beoordeeld of meer of minder dan de halve lengte van de schildklier in het volume was opgenomen. De halve lengte werd hierbij weer gelijkgesteld met een halve schildklier. Beide methoden werden vervolgens met elkaar vergeleken.

VIII.2.2. Patiëntengegevens

Vijftientig simulaties bij negentien patiënten werden beoordeeld. Zes patiënten werden pre- en postoperatief bestraald. Zes patiënten werden alleen postoperatief bestraald en zeven patiënten werden uitsluitend bestraald.

VIII.2.3. Resultaten

In de nog niet geopereerde groep ($n=13$), bestaande uit 7 patiënten die alleen bestraald werden en 6 patiënten in de preoperatieve fase van de "sandwich" behandeling, waren de resultaten, met beide methoden gemeten, driemaal verschillend. Eenmaal bleek de onderrand van het cricoïd iets caudaal van de halve lengte van de schildklier te liggen. Hierdoor werd volgens de schatting te weinig bestraald schildklierweefsel aangegeven. Tweemaal was er sprake van een te groot geschat deel. In tabel VIII.1 zijn de resultaten weergegeven.

Tabel VIII.1. Vergelijking van de hoeveelheid bestraald schildklierweefsel gemeten door een schatting en met een schildklierscintigrafie.

Hoeveelheid bestraald schildklierweefsel volgens schatting	volgens scintigrafie	niet geopereerd (aantal)	geopereerd (aantal)
≤50%	≤50%	7	0
≤50%	>50%	1	0
>50%	≤50%	2	0
>50%	>50%	3	12
totaal		13	12

Postoperatief werden 12 patiënten beoordeeld, bestaande uit 6 patiënten die alleen postoperatief bestraald werden en 6 patiënten in de postoperatieve fase van de "sandwich" behandeling. Hier kwamen de resultaten van beide methoden overeen. Achtmaal bleef geen schildklierweefsel buiten het bestralingsvolume.

De bovenrand van het stoma bevond zich bij 6 patiënten ongeveer halverwege de schildklier, bij vier patiënten lag het grootste deel van de schildklier boven dit

niveau en bij twee onder dit niveau. Vergelijking van de plaats van de schildklier pre- en postoperatief (6 patiënten) toonde bij twee patiënten een verschuiving in craniale richting op de foto gemeten ten opzichte van de wervelkolom hoewel de kromming van de hals niet identiek was.

VIII.3. Schildklierfunctie tijdens bestraling

VIII.3.1. Methode van onderzoek

Patiënten met een larynxcarcinoom of een hypopharynxcarcinoom waarvoor een laryngectomie in combinatie met bestraling noodzakelijk geacht werd, werden geselecteerd op de volgende criteria. Zij moesten in aanmerking komen voor gecombineerde therapie. Anamnestic en bij lichamelijk onderzoek mochten er geen afwijkingen aan de schildklier aanwezig zijn. Gedurende drie maanden tevoren mocht geen jodiumhoudend contrastmiddel of schildklierfunctie beïnvloedende medicatie gebruikt zijn. Een mondelinge toestemming van de patiënt moest zijn verkregen.

Er werden 6 patiënten onderzocht die alleen postoperatief werden bestraald alsook 6 patiënten die een "sandwich" therapie ondergingen. Tevens werden vier patiënten onderzocht die alleen werden bestraald.

Voorafgaand aan pre- en/of postoperatieve bestraling en aan het eind van de laatste bestraling werd een ^{123}J scintigrafie vervaardigd van de schildklier op de afdeling Isotopendiagnostiek. Hiervoor werd 0,25 mCi ^{123}J toegediend; na 24 uur werd een halsopname vervaardigd door middel van een gamma-camera waarbij een vast aantal counts werd geteld (50 K). De tweede en eventueel derde scintigrafie had eenzelfde tijdsduur als de eerste opname. De scans werden door twee afzonderlijke deskundigen beoordeeld zonder kennis van de ziektegeschiedenis. Het serum T4 en TSH gehalte alsook de T3-hars opname werden voor en na de pre-en/of postoperatieve bestraling alsook 14 dagen na operatie en 6 weken na de laatste bestraling bepaald op de afdeling Pathologische Scheikunde. De T4 en TSH concentratie in het serum en de T3-hars opname werden op eenzelfde wijze bepaald als beschreven in hoofdstuk VI (referentiewaarden T4: 70-160 nmol/l, TSH: <8,0 mU/l, T3-hars opname: 22-33%).

VIII.3.2. Patiëntengegevens

De groep van gecombineerd behandelde patiënten bestaat uit 10 mannen en twee vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 61 jaar (spreiding 49-72 jaar). Een patiënt had een hypopharynxcarcinoom, de overigen een larynxcarcinoom. In alle gevallen was er sprake van een grote primaire tumor (9 maal T3, 3 maal T4) met in de helft van de gevallen palpabele halsklieren (vijf maal N1, een maal N2). De groep van vier alleen bestraalde patiënten bestaat uit drie mannen en een vrouw in de leeftijd

van 65-79 jaar. De bestraling werd gegeven zoals beschreven in hoofdstuk V. De operatie bestond elfmaal uit een volledige laryngectomie en eenmaal uit een horizontale hemilaryngectomie. Zevenmaal werd een hemithyreoidectomie verricht. Drie patiënten kregen tevens een radicale halsklierdissectie; een patiënt onderging een dubbelzijdige radicale halsklierdissectie met een interval van 14 dagen. De patiëntengegevens zijn samengevat in tabel VIII.2. Gedurende de bestraling kreeg een patiënt wegens CARA Prednison voorgeschreven. De hierna bepaalde waarden zijn niet bij de beoordeling betrokken. Geen van de patiënten viel meer dan twee kilogram af gedurende de bestraling.

Tabel VIII.2. Patiëntengegevens.

	therapie ¹	m/v	primaire ² tumor	TNM	laryngectomie	halsklier- dissectie	hemi- thyreoidectomie
I	S	M	L	300	+	—	+
II	S	M	L	300	+	—	—
III	S	M	L	410	—	+	—
IV	S	M	L	310	+	—	+
V	S	M	L	300	+	—	—
VI	S	M	L	310	+	—	—
VII	p.o.	V	L	300	+	—	+
VIII	p.o.	V	H	310	+	+	+
IX	p.o.	M	L	300	+	—	+
X	p.o.	M	L	400	+	—	+
XI	p.o.	M	L	320	+	++	+
XII	p.o.	M	L	410	+	+	—
XIII	B	V	?	x20	—	—	—
XIV	B	M	L	100	—	—	—
XV	B	M	L	200	—	—	—
XVI	B	M	L	100	—	—	—

¹ S = "sandwich" behandeling; p.o. = alleen postoperatieve bestraling; B = alleen bestraling.

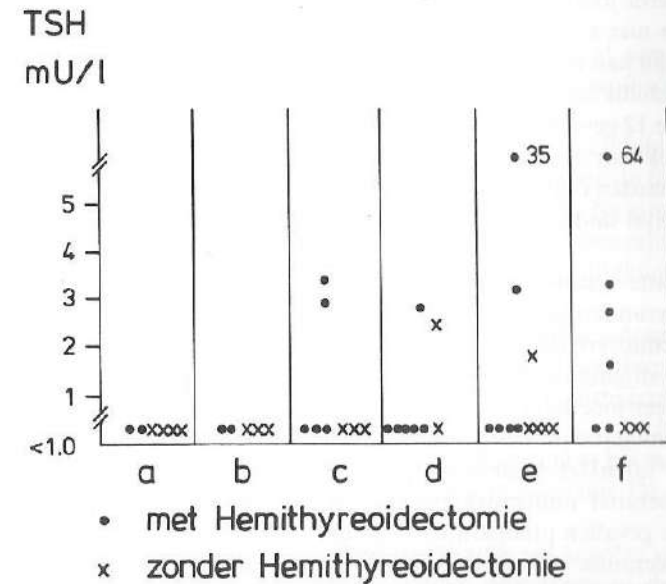
² L = larynx; H = hypopharynx; ? = onbekend.

VIII.3.3. Resultaten

Voorafgaande aan de behandeling waren er geen abnormale scans. De positie van de schildklier ten opzichte van het bestralingsveld is beschreven in hoofdstuk VIII.2. Er kon ook na de bestraling geen onregelmatige verdeling van het ¹²³I vastgesteld worden met name niet bij drie patiënten waar een deel van de schildklier niet werd bestraald. Het serum TSH bleef in alle gevallen voor (n=6) en na (n=5) de preoperatieve bestraling <1,0 mU/l. Alleen bestraling gaf geen verandering van het gemiddelde T4 gehalte in het serum; het TSH gehalte was eenmalig na de bestraling 2,8 mU/l, de overige waarden waren allen <1,0 mU/l. Na operatie was bij vijf patiënten sprake van een TSH >1,0 mU/l waarvan vier binnen de normaalwaarden. Dit laatste trad op bij drie van de vijf patiënten die ook een hemithyreoidectomie ondergingen en bij een van de vijf patiënten zonder hemithyreoidectomie (zie fig.

VIII.1). Een patiënt ontwikkelde na een laryngectomie en hemithyreoidectomie gedurende de postoperatieve bestraling een primaire hypothyreoïdie waarvoor 6 weken na de bestraling substitutietherapie werd gestart. Het gemiddelde T4 gehalte en vrije T4 index veranderde tijdens en vlak na de postoperatieve bestraling niet duidelijk.

Het bleek niet mogelijk in alle gevallen op elk vooraf bepaald tijdstip een serummonster te verkrijgen.



Figuur VIII.1. Het verloop van het serum TSH gehalte bij gecombineerd behandelde patiënten (n=11).

a: aanvang preoperatieve bestraling (n=6).

b: einde preoperatieve bestraling (n=5)

c: 14 dagen na operatie (n=8)

d: aanvang postoperatieve bestraling (n=8)

e: einde postoperatieve bestraling (n=11)

f: 6 weken na bestraling (n=9)

VIII.4. Bespreking

De onderrand van het cricoïd is bij niet geopereerde patiënten een goed referentiepunt om te beoordelen of meer of minder dan de helft van de schildklier in het bestralingsvolume is opgenomen, aannemende dat de halve lengte overeenkomt met een halve schildklier. Na de laryngectomie is het cricoïd als referentiepunt verdwenen. De bovenrand van het stoma is een wat minder betrouwbare grens. Een verplaatsing van de schildklier naar craniaal zoals waargenomen bij twee patiënten kan een verschil betekenen in de binnen het bestralingsvolume opgenomen hoeveelheid schildklierweefsel. Een ander verschil in deze niet natuurlijke situatie

kan liggen in het aanleggen van het stoma op een lager niveau bijvoorbeeld door het verwijderen van een groot aantal tracheeringen wegens subglottische uitbreiding van de primaire tumor. Dit soort verplaatsing zal eerder meer dan minder schildklierweefsel craniaal van de bovenrand van het stoma betekenen waardoor meer schildklierweefsel bestraald zal worden als het stoma een referentiepunt blijft bij het vaststellen van de bestralingsvelden.

Een verminderde jodium opname in een deel van de schildklier door de bestraling is in deze opzet niet zichtbaar gemaakt. De oorzaak is wellicht dat getracht is een optisch verschil aan te tonen. Het aantal counts in een bestraald en niet bestraald deel van de schildklier zou mogelijk wel een verschil kunnen aantonen. Bovendien lag in 8 van de 12 gevallen postoperatief de gehele schildklier in het bestralingsveld. Het onderzoek van de bloedchemische waarden is helaas gecompliceerd doordat een aantal waarden onbekend zijn gebleven. Conclusies kunnen hierdoor en door het kleine aantal onderzochte patiënten niet eensluidend worden getrokken.

Na een operatie waarbij niet aan de schildklier wordt geopereerd treden geen significante veranderingen op in het T4 en TSH gehalte in het serum (Veen 1980). Indien een hemithyreoidectomie wordt verricht treedt wel een significante daling van het T4 en stijging van het TSH gehalte op. Drie jaar later zijn geen significante verschillen meer meetbaar ten opzichte van een controlegroep (Matte e.a. 1981). De onderzochte patiënten hebben na hemithyreoidectomie in de meerderheid een serum TSH $>1,0$ mU/l. In de groep patiënten die alleen postoperatief bestraald is, is geen preoperatief onderzoek bekend; in de "sandwich" groep was het TSH gehalte in alle gevallen preoperatief $<1,0$ mU/l. Het lijkt aannemelijk dat door de hemithyreoidectomie ook in deze groep patiënten een verhoging van het TSH gehalte heeft plaatsgevonden conform de gegevens van Matte e.a. (1981).

Hoofdstuk IX

Algemene discussie en conclusies

De meeste paragrafen zijn in voorgaande hoofdstukken al van commentaar voorzien. In het komende hoofdstuk volgt een meer algemene discussie.

Dierproeven hebben aangetoond dat bij volwassen dieren de schildklier een orgaan is met een lage mitose-index. Zolang er geen prikkel is voor de follikelcellen in mitose te gaan, heeft bestraling weinig effect op de functie. Na stimulatie van de celdeling in de schildklier blijken er wel degelijk effecten van bestraling aanwezig te zijn die dan pas tot expressie komen zoals afgenomen schildkliergroei en vermindering van functie.

In de meeste dierproeven wordt schildklierstimulatie verkregen door de hormoonsecretie van de schildklier te blokkeren door bijvoorbeeld een thiouracil derivaat waardoor een TSH stijging in het serum optreedt. Hemithyreoidectomie om stimulatie te verkrijgen is slechts een enkele maal toegepast. Omdat hier een intacte halve schildklier resteert zal de stijging van de TSH spiegel in het serum en dus de stimulatie van het resterende deel van de schildklier minder zijn. De resultaten van deze proeven zijn dan ook minder duidelijk.

Schildklieren van jonge dieren hebben, waarschijnlijk ten gevolge van het feit dat ook zonder extra stimulatie de schildkliercellen nog frequent delen, duidelijk meetbare effecten ten gevolge van de bestraling. De dierproeven geven aan dat bestraling van de schildklier wel degelijk tot effecten leidt. Met name de celdeling is verstoord. Het is de vraag of deze experimenten over een voldoende lange tijd zijn vervolgd om de volledige effecten van de bestraling te kunnen evalueren. Voorstelbaar is dat na een langdurige observatieperiode alsnog een hypofunctie van de schildklier optreedt.

De onderzoeksperiode bij mensen strekt zich voor een deel uit over een lange tijd. Meer dan 20 jaar na bestraling door kernbomexplosies zijn mensen onderzocht op de Marshall eilanden. Met name kinderen jonger dan 10 jaar ontwikkelden in een aantal gevallen een hypothyreoïdie. Wegens een maligniteit uitwendig bestraalde mensen met een oorspronkelijk normale schildklier en een even langdurige follow-up worden niet beschreven. Het onderzoek van Schimpff e.a. (1980) toont evenwel geen verdere toename van het aantal patiënten met functieverlies in de periode 6 tot 10 jaar na bestraling in de hals voor een lymforeticulaire maligniteit.

Uitwendige bestraling ter plaatse van een normale schildklier veroorzaakt in een aantal gevallen een primaire hypothyreoïdie. Als risicofactor komt in de literatuur

voornamelijk de leeftijd waarop bestraald is, de hoeveelheid bestraald schildklierweefsel en het verwijderen van een deel van de schildklier naar voren. Mogelijk is er ook een relatie met een voorafgaande lymfangiografie en de stralingsdosis. Dit komt gedeeltelijk overeen met dierexperimenteel onderzoek.

Een lage leeftijd en een hemithyreoidectomie levert bij dieren een verhoogd risico op. Gezien de frequente afwijkingen na bestraling wegens een lymforeticulaire maligniteit en na kernbomexplosies mag worden aangenomen dat voor kinderen een verhoogd risico aanwezig is. Bewezen is dit echter niet.

Onderzoek naar effecten van bestraling van een deel van de schildklier is bij dieren niet verricht, mogelijk wegens technische problemen. Ook een voorafgaande lymfangiografie is bij dieren niet onderzocht. Een duidelijk verband tussen de gegeven bestralingsdosis en het optreden van hypothyreoïdie is bij dieren niet aangetoond zolang de schildklier niet werd gestimuleerd. Na stimulatie was er echter wel een dosis effect relatie. Lymfangiografie bij kinderen geeft waarschijnlijk een verhoogd risico op het ontstaan van een hypothyreoïdie. Ook lijken kinderen bij hogere doses een groter risico te lopen. Een verklaring hiervoor is dat een hogere delingsactiviteit van de follikelcellen op jonge leeftijd meer schade tot expressie laat komen.

Voor bijna alle onderzoeken bij mensen geldt dat het retrospectieve onderzoeken zijn, zeker bij studies met een wat langere follow-up. Bovendien worden zoals eerder opgemerkt is, niet altijd dezelfde criteria gebruikt. Primaire hypothyreoïdie blijkt echter een complicatie te zijn waar rekening mee gehouden moet worden zowel na bestraling van hoofd-hals tumoren als na bestraling van een lymforeticulaire maligniteit.

Het eigen onderzoek bestaat uit enkele onderdelen. Tussen beide retrospectieve onderzoeken (Hoofdstuk VI en VII) bestaan enige verschillen. In het eerste onderzoek werd alleen het T4 en het TSH gehalte in het serum bepaald. Het is onwaarschijnlijk dat patiënten met een primaire hypothyreoïdie zijn gemist. In het tweede onderzoek echter werd geen routinematige bepaling van het TSH gehalte verricht. Dit werd alleen bepaald onder een arbitrair gekozen waarde van de T4 spiegel in het serum (90 nmol/l). Het is niet uitgesloten dat een patiënt met een hoog thyroxine bindend globuline ten onrechte niet nader genanalyseerd is. Theoretisch zou eventueel alleen het serum TSH gehalte bepaald kunnen worden. Een verhoging zou dan aanleiding kunnen zijn voor nader onderzoek. Een primaire hypothyreoïdie zal op deze wijze niet gemist worden, een secundaire hypothyreoïdie wel.

Praktische overwegingen, met name de eenvoudiger bepaling van het T4 gehalte, hebben geleid tot eerder genoemde keuze mede omdat met deze methode alle klinisch relevante primaire hypothyreoïdieën zouden worden ontdekt.

Het aantal patiënten met verminderde schildklierfunctie is lager dan gemiddeld in de literatuur (14% versus 35% schildklierfunctievermindering). Beschouwing van subgroepen geeft aan dat de verschillen minder groot zijn. Alleen bestraling van hoofd-hals tumoren levert volgens de literatuur zelden functiestoornissen van de

schildklier. Ook in ons onderzoek is slechts één patiënt met een subklinische hypothyreoïdie gevonden waarbij echter opgemerkt moet worden dat slechts 16 van de 56 patiënten bestraald zijn op meer dan de helft van de schildklier. Ook in de geopereerde groepen zijn er ten opzichte van de literatuur weinig verschillen. Het verrichten van een hemithyreoidectomie in combinatie met een laryngectomie levert volgens de literatuur een grote kans op verminderde functie van de schildklier op. Dit wordt in ons onderzoek ook waargenomen. Na alleen laryngectomie is de kans hierop minder groot. Een hemithyreoidectomie is in ons onderzoek echter geen significante factor. Na salvage laryngectomie werden geen hypothyreoïdieën aangetoond. Deze categorie patiënten wordt in de literatuur niet apart vermeld. De effecten van de combinatie van bestraling en operatie zoals gebruikelijk in het AZL zijn niet goed te vergelijken met gegevens uit de literatuur daar deze berusten op een andere behandelingssequentie. De beschreven patiënten in de literatuur worden meestal alleen postoperatief bestraald, de patiënten in het AZL meestal pre- en postoperatief volgens de "sandwich" methode.

Een mogelijk met die uit de literatuur vergelijkbare groep in dit onderzoek betreft de patiënten met een salvage laryngectomie. Ook zij zijn voorafgaand aan de operatie bestraald. Een verschil tussen beide groepen is de tijd tussen bestraling en operatie. Voor ratten maakt een langere wachttijd echter geen verschil. Beide patiënten groepen verschillen echter op een ander punt. Een salvage laryngectomie wordt verricht nadat een recidief is opgetreden na in opzet curatieve bestraling. Omdat dit kleine tumoren betreft en de bestraling dus meestal met kleine velden plaatsvindt, zal een kleiner deel van de schildklier bestraald worden dan bij preoperatief bestraalde grote tumoren die aansluitend geopereerd worden. Hoewel de toestand na salvage laryngectomie, afgaande op de resultaten van bestraling van ratten, mogelijk vergelijkbaar is met preoperatieve bestraling, verschilt de hoeveelheid bestraald schildklierweefsel te veel om van vergelijkbare groepen te spreken.

De hoeveelheid niet bestraald schildklierweefsel blijkt een belangrijke factor te zijn bij het optreden van functiestoornissen. Een probleem hierbij is hoe de hoeveelheid bestraald schildklierweefsel kan worden vastgesteld. Preoperatief blijkt de onderand van het cartilago cricoïdeaal halverwege de schildklier te liggen. Dit markeringspunt is goed op de simulatiefoto's terug te vinden.

Postoperatief blijkt een grotere variatie op te treden als de bovenrand van het stoma als referentiepunt genomen wordt. Een schildklierscan kan in deze situatie een nauwkeuriger beeld geven van de hoeveelheid bestraalde schildklier, hoewel in dit onderzoek de bovenrand van het stoma wel bruikbaar is geweest.

Indien meer dan een halve onbestraalde schildklier achterblijft komen functiestoornissen zelden voor. Dit wordt zowel in de literatuur als in ons eigen onderzoek waargenomen. Deze situatie is wat betreft schildklierfunctie vergelijkbaar met een status na hemithyreoidectomie zonder bestraling.

Soms zal het optreden van een primaire hypothyreoïdie onvermijdelijk zijn. Voor een aantal patiënten is een hypothyreoïdie te vermijden door terughoudend te zijn

bij het verwijderen van een stuk schildklier. Grote larynxtumoren (T3 en T4) groeien frequent in in het cartilago thyreoidea (o.a. Micheau e.a. 1976 en Carter en Tanner 1979) maar ingroei in de schildklier zelf komt veel minder voor (Micheau e.a. 1976). Een andere mogelijkheid om hypothyreoïdie te vermijden is om ook voor T3 tumoren te kiezen voor alleen bestraling zoals Harwood e.a. (1980) en Bryce (1979) voorstellen. In ongeveer de helft van de gevallen kan de larynx behouden blijven. De uiteindelijke resultaten zijn evenwel mogelijk slechter dan gecombineerde behandeling of alleen operatie. In geselecteerde gevallen en zeker bij vrouwen, gezien de betere prognose, lijkt dit verantwoord (Snow en Karim 1982). Opgemerkt moet worden dat doorgaans met grotere velden en hogere doses bestraald zal worden, zodat vergelijking met onze alleen bestraalde patiënten niet geheel opgaat. Bovendien blijft na eventuele salvage laryngectomie in deze groep minder niet bestraald schildklierweefsel achter, zeker als tevens een hemithyreoïdectomie wordt verricht.

Een alternatief is het weglaten van de routinematige bestraling in combinatie met de operatie omdat nooit in een prospectieve studie is aangetoond dat pre- en/of postoperatieve bestraling de overleving verbetert. Een aantal retrospectieve onderzoeken laten echter een verbetering zien van zowel de loco-regionale controle als ook van de overleving in vergelijking met alleen operatie (Vikram e.a. 1980, Cachin en Eschwege 1975, Bartelink e.a. 1983). Terz e.a. (1980) tonen in een prospectief onderzoek wel significant betere loco-regionale resultaten bij combinatie van bestraling en operatie vergeleken met alleen operatie, echter zonder verbetering van de overleving. Snow e.a. (1981) tonen in een prospectief onderzoek tevens aan dat voor supraglottische larynxtumoren postoperatieve bestraling een significant beter loco-regionaal resultaat geeft dan preoperatieve bestraling. Een goed loco-regionaal resultaat is een voorwaarde voor curatie terwijl ook uit palliatieve overwegingen een goed loco-regionaal resultaat bij eenzelfde overleving de voorkeur verdient. Hoewel in een aantal gevallen wellicht volstaan kan worden met alleen operatie heeft postoperatieve bestraling een duidelijke plaats in de behandeling van grote larynxtumoren. Vermindering van de kans op een hypothyreoïdie mag niet gaan ten koste van vergroting van de kans op een loco-regionaal recidief. Een belangrijke overweging hierbij is ook dat de prognose slecht is als er eenmaal een lokaal recidief is opgetreden (de Jong 1975, Weisman e.a. 1979) terwijl een eventuele hypothyreoïdie goed te behandelen is. Een factor kan zijn dat in de loop der jaren in het AZL een agressievere behandeling van grote tumoren heeft plaatsgevonden zoals blijkt uit het toegenomen aantal hemithyreoïdectomieën en het naar caudaal verplaatsen van de caudale veldgrenzen in latere jaren. Het is de vraag of dit heeft geleid tot een beter loco-regionaal resultaat en tot een betere overleving. Vergelijking van de resultaten van de jaren 1973 en 1978 geeft vooralsnog geen reden om dit aan te nemen.

Gezien het bovenstaande lijkt het verantwoord bij een geselecteerd aantal patiënten met een larynxcarcinoom, namelijk bij vrouwen en bij relatief kleine T3 en T4 tumoren, alleen te bestralen. In de overige gevallen behoort operatie onderdeel van de behandeling te zijn.

Het preoperatief vaststellen van de noodzaak om een deel van de schildklier te verwijderen blijft een probleem. Klinisch onderzoek en radiodiagnostisch onderzoek geven onvoldoende informatie hoewel de computertomograaf hierin mogelijk verbetering brengt (Sagel e.a. 1981, Mancuso en Hanafée 1979). Op grond van het werk van o.a. Olofsson en Nostrand (1973) komen patiënten met een transglottische tumor wel in aanmerking voor hemithyreoïdectomie. Hoewel pre- en/of postoperatieve bestraling een onderdeel van de behandeling zal blijven uitmaken bij een aantal patiënten is het de vraag of bestraling in alle gevallen noodzakelijk is indien bij pathologisch anatomisch onderzoek de tumor niet in omliggende structuren is doorgegroeid en er geen lymfkliermetastasen aanwezig zijn.

In het eigen onderzoek is geen aanwijzing gevonden dat een lang interval tussen operatie en postoperatieve bestraling resulteert in een vermindering van het aantal hypothyreoïdieën. Wellicht heeft een zeer lang interval wel een vermindering van het aantal hypothyreoïdieën tot gevolg doordat dan na hemithyreoïdectomie herstel van schildklierfunctie kan optreden. Tot 90 dagen na hemithyreoïdectomie is echter het serum TSH gehalte verhoogd (Matte e.a. 1981). Een interval van meer dan 6 weken tussen operatie en bestraling geeft significant meer kans op een loco-regionaal recidief (Vikram e.a. 1980) zodat ook deze oplossing niet reëel is. Indien er echter enig verschil zou zijn in het optreden van schildklierfunctievermindering in relatie tot dit interval heeft postoperatieve bestraling in dit opzicht de voorkeur boven preoperatieve bestraling omdat in dit laatste geval in het geheel geen interval aanwezig is.

Door Smith e.a. (1981) is gepostuleerd dat het toedienen van thyroxine gedurende de bestraling hypothyreoïdie kan voorkomen. Hierdoor zou stimulatie van de schildklier voorkomen worden. Wellicht is het geven van thyroxine na lymfangiografie zinvol omdat hier sprake is van een tijdelijke van buiten komende stimulatie; na deze stimulatie kan de thyroxine dan gestopt worden. Na een hemithyreoïdectomie blijft de oorzaak van de stimulatie aanwezig. Het geven van thyroxine zal een stimulatie zeker verhinderen. Na het stoppen van de medicatie zal de stimulatie alsnog kunnen optreden waardoor de aanwezige schade door bestraling toch nog tot expressie kan komen. Het toedienen van thyroxine aansluitend aan de operatie voor de postoperatieve bestraling zal eerder negatieve effecten hebben aangezien dan een eventueel herstel tussen operatie en bestraling verhinderd wordt. Voor patiënten met een gecombineerde behandeling met operatie en bestraling lijkt het geven van thyroxine ter voorkoming van het ontstaan van primaire hypothyreoïdie niet zinvol. Mogelijk kan bij patiënten met een lymforeticulaire maligniteit na lymfangiografie toedienen van thyroxine zinvol zijn ter voorkoming van hypothyreoïdie.

De theorieën van Wheldon e.a. (1982) kunnen het ontstaan van een hypothyreoïdie verklaren. Zij onderscheiden "H"- en "F type" weefsels in een poging verschillen in reactie op bestraling van verschillende weefsels te verklaren. Een "H type" weefsel

bestaat uit stamcellen die afhankelijk van de behoefte functionele cellen produceren zoals bijvoorbeeld in het haematopoiëtisch systeem. Een "F type" weefsel bestaat uit cellen die in principe allen in staat zijn tot delen zoals bijvoorbeeld leverparenchymcellen. Volgens hun theorie voldoet schildklierweefsel aan de criteria voor een "F type" weefsel: in de normale toestand zijn er zelden mitosen, in een toestand van verhoogde deling gaan een groot aantal functionerende cellen in deling. Zij postuleren dat na bestraling van een "F type" weefsel een sneeuwbal effect ontstaat. Nadat normaal functionerende bestraalde cellen ten gronde zijn gegaan, worden door stimulatie meer cellen tot deling aanzet waardoor ook in deze cellen stralenschade tot expressie komt. Zij gaan er vanuit dat alle cellen bestraald zijn en oneindig kunnen delen. Bestraling van een deel van de schildklier geeft een situatie waarbij er sprake is van twee compartimenten in de schildklier: een waarbij de cellen normaal kunnen reageren en een waarbij toename van het aantal delingen resulteert in een toename van de afwijkingen. Na alleen hemithyreoidectomie treedt geen hypothyreoïdie op. Als er meer dan een halve onbestraalde schildklier resteert zal er dus ook geen hypothyreoïdie meer optreden omdat onafhankelijk van wat er gebeurt in het bestraalde deel voldoende normaal weefsel overblijft. Als de schildkliercellen een oneindig aantal delingen zouden kunnen uitvoeren zou ook na het overblijven van een klein onbestraald deel geen hypothyreoïdie te verwachten zijn. Voor rattenschilddklieren lijkt er sprake van een eindig aantal delingen (Greig e.a. 1969). Aannemende dat dit bij de mens ook het geval is kan hiermee verklaard worden dat naarmate er minder onbestraald schildklierweefsel resteert er een grotere kans op hypothyreoïdie optreedt. Patiënten met een extra stimulatie, zoals een hemithyreoidectomie, zouden dan ook sneller een hypothyreoïdie moeten ontwikkelen dan patiënten bij wie geen deel van de schildklier is weggenomen. In dit laatste geval zou zonder stimulatie slechts ten gevolge van de normale deling de aanwezige schade tot expressie komen resulterend in een hypothyreoïdie. Het feit dat kinderen en patiënten met een lymfangiografie een verhoogd risico lopen is hiermee in overeenstemming.

Het ontbreken van een verband tussen het T4 en TSH gehalte in het serum en het interval tussen behandeling en controle bij gecombineerd behandelde patiënten kan verklaard worden uit het feit dat een eventuele hypothyreoïdie zich in korte tijd ontwikkelt via het "sneeuwbal" effect. Gezien de significante stijging van de TSH concentratie bij alleen bestraalde patiënten is het interval tussen bestraling en evaluatie wellicht te kort en moet onderzoek worden gedaan binnen een groep patiënten die gemiddeld nog langer geleden bestraald is. Een tijdelijke serum TSH verhoging zoals beschreven door Shafer e.a. (1975) kan in dit model verklaard worden door een geslaagd herstel. Shafer e.a. (1975) stellen dat een eventuele hypothyreoïdie binnen een half jaar aantoonbaar is. In ons eigen onderzoek kan over het grootste deel van de patiënten geen uitspraak worden gedaan over het tijdstip van ontstaan van een hypothyreoïdie. Binnen de kleine groep prospectief onderzochte patiënten ontwikkelde een patiënt kort na de behandeling een hypothyreoïdie. Een groot aantal van deze patiënten onderging een hemithyreoidectomie. Schimpff e.a. (1980) constateerden na een aantal jaren een toenemend aantal hypothyreoïdieën bij patiënten die alleen werden bestraald.

Concluderend is er sprake van een verhoogde kans op een primaire hypothyreoïdie na combinatie van bestraling en operatie van een carcinoom in het hoofd-hals gebied waarbij een deel van de schildklier is bestraald. Deze kans is des te hoger naarmate er minder niet bestraald schildklierweefsel resteert. Indien een halve onbestraalde schildklier overblijft is er geen verhoogd risico. Een langer interval tussen operatie en bestraling heeft geen vermindering van het aantal patiënten met functieverlies tot gevolg. Het geslacht en de leeftijd blijken geen prognostische waarde te hebben. De routine combinatie van bestraling en operatie bij grote tumoren van de larynx (T3 en T4) verdient hernieuwde evaluatie. Verandering van de behandeling van tumoren in de hals om hypothyreoïdie te voorkomen mag evenwel niet leiden tot meer recidieven. Gedurende de follow-up periode is controle van de schildklierfunctie na gecombineerde behandeling gewenst en bekendheid met het voorkomen van primaire hypothyreoïdie als bijwerking van de behandeling een voorwaarde om deze bijwerking te onderkennen.

Samenvatting

In dit proefschrift zijn de resultaten beschreven van onderzoek naar het voorkomen van primaire hypothyreoïdie na bestraling van hoofd-hals tumoren waarbij een deel van de schildklier in de bestralingsbundel was opgenomen.

De normale anatomie en functie van de schildklier worden in hoofdstuk II beschreven.

In hoofdstuk III wordt de literatuur over de gevolgen van schildklierbestraling bij proefdieren besproken. De effecten van bestraling met en zonder stimulatie van de schildklier door medicamenteuze manipulatie of door hemithyreoïdectomie verschillen sterk. Zonder stimulatie heeft bestraling met middelmatige doses geen effect op het gewicht en de functie van de schildklier van volwassen ratten. Bestraling gevolgd door stimulatie daarentegen geeft een dosisafhankelijke groei-remming van de schildklier die onafhankelijk is van het tijdsinterval tussen bestraling en stimulatie. Ook de functie van de schildklier kan verminderen na stimulatie van een bestraalde schildklier.

De literatuur over het effect van uitwendige bestraling in de hals bij de mens wordt besproken in hoofdstuk IV. Bestraling van de schildklier door jodium isotopen kan resulteren in hypothyreoïdie. Uitwendige bestraling in de hals kan mogelijk resulteren in hyperthyreoïdie; de meest genoemde functieafwijking van de schildklier na uitwendige bestraling is evenwel een primaire hypothyreoïdie. In de literatuur worden mogelijke risicofactoren genoemd bij uitwendige bestraling in de hals met een ander doelvolume dan de schildklier. De leeftijd en de doses zijn geen duidelijke risicofactoren hoewel op jonge leeftijd wel frequent functiestoornissen voorkomen. Een grotere hoeveelheid bestraald schildklierweefsel alsook een langere tijd tussen bestraling en controle resulteren in een groter aantal patiënten met een hypothyreoïdie. De lymfangiografie speelt bij hoofd-hals tumoren geen rol. Bij lymforetriculaire maligniteiten is het tijdsinterval tussen lymfangiografie en bestraling mogelijk van belang. Een korter interval gaat gepaard met een grotere kans op een hypothyreoïdie. Kinderen lijken een grotere kans te hebben op hypothyreoïdie als bestraling en lymfangiografie gecombineerd worden. Het verrichten van een hemithyreoïdectomie vergroot de kans op een hypothyreoïdie na bestraling. Er zijn geen gegevens bekend dat het toevoegen van chemotherapie aan de behandeling resulteert in een groter aantal patiënten met een hypothyreoïdie.

In hoofdstuk V wordt uiteengezet hoe in het AZL het larynxcarcinoom gedurende de onderzoeksperiode werd behandeld en hoe de bestraling werd uitgevoerd. Kleine

tumoren (T1 en T2) werden meestal alleen bestraald, grotere tumoren (T3 en T4) werden meestal behandeld met operatie en bestraling. Gezien de anatomische verhoudingen wordt aangenomen dat zonder laryngectomie de onderrand van het cartilago cricoïdea en na laryngectomie de bovenrand van het tracheostoma als referentiepunt ter markering van de helft van de schildklier kan dienen.

Hoofdstuk VI bevat de resultaten van onderzoek naar primaire hypothyreoïdie bij 100 achtereenvolgende patiënten die de gezamenlijke polikliniek van de afdelingen KNO en Klinische Oncologie bezochten na in het verleden in de hals bestraald te zijn geweest wegens een carcinoom in het hoofd-hals gebied. Van de patiënten die voor evaluatie in aanmerking kwamen, had 11% een hypothyreoïdie en 3% een subklinische hypothyreoïdie. Alleen bestraling leverde geen hypothyreoïdie op. Het combineren van bestraling met een laryngectomie verhoogt de kans op een hypothyreoïdie significant. Als risicofactoren blijken de leeftijd waarop bestraald is en het geslacht niet van belang. Ook het tijdsinterval tussen operatie en bestraling en tussen behandeling en controle blijkt geen invloed te hebben op het aantal patiënten met een hypothyreoïdie. Naarmate er minder niet bestraald schildklierweefsel na de behandeling resteert zijn er meer patiënten met functieverlies; deze verschillen zijn evenwel niet significant.

In hoofdstuk VII worden de resultaten besproken van een vervolg onderzoek bij 92 patiënten die geopereerd en in de hals bestraald zijn voor een carcinoom in of rond de larynx. Van de 75 gecombineerd behandelde patiënten hadden 15 patiënten een primaire hypothyreoïdie; salvage laryngectomie gaf geen hypothyreoïdie. Ook in het vervolg onderzoek blijken leeftijd ten tijde van de behandeling en geslacht geen risicofactor. Hemithyreoïdectomie is, in tegenstelling tot de bevindingen in de literatuur, geen significante risicofactor in dit onderzoek. Ook het tijdsinterval tussen operatie en bestraling en tussen behandeling en controle blijkt van geen belang. De hoeveelheid na de behandeling achtergebleven niet bestraald schildklierweefsel blijkt ten gevolge van het groter aantal patiënten ten opzichte van de in hoofdstuk VI onderzochte patiëntengroep, wel een significante rol te spelen. Naarmate er minder onbestraald schildklierweefsel resteert is er een hogere kans op een hypothyreoïdie. Indien meer dan een halve onbestraalde schildklier resteert treedt geen hypothyreoïdie op. Uit het onderzoek blijkt tevens dat in de loop der jaren door een uitgebreidere behandeling van het larynxcarcinoom minder onbestraald schildklierweefsel resteert.

De plaats en de functie van de schildklier tijdens bestraling zijn in hoofdstuk VIII beschreven. Door middel van ¹²³J schildklierscintigrafie werd de plaats van de schildklier ten opzichte van het bestraald volume nagegaan. In de preoperatieve situatie blijkt de onderrand van het cartilago cricoïdea een goed referentiepunt ter markering van de helft van de schildklier te zijn. Na laryngectomie ontbreekt het cricoïd. De bovenrand van het stoma blijkt een wat minder betrouwbare grens. Na bestraling kon geen verminderde jodium opname in het bestraalde deel van de

schildklier zichtbaar gemaakt worden op de scan. Na hemithyreoidectomie was bij de meeste patiënten een verhoogde TSH concentratie in het serum aanwezig zoals deze ook in de literatuur is beschreven.

In hoofdstuk IX volgen een algemene discussie en de conclusies. Ter vermindering van de kans op een hypothyreoïdie na behandeling van een larynxcarcinoom, worden voorstellen gedaan om het aantal patiënten met een combinatiebehandeling te beperken. Een beperking mag evenwel niet leiden tot een toename van het aantal recidieven aangezien een recidief niet en een hypothyreoïdie wel goed te behandelen is. Het toedienen van thyroxine gedurende de bestraling lijkt niet zinvol om hypothyreoïdie te voorkomen. Aan de hand van de theorieën van Wheldon e.a. wordt getracht de mogelijke ontstaanswijze van een hypothyreoïdie na bestraling te verklaren.

Geconcludeerd wordt dat er een verhoogde kans op een primaire hypothyreoïdie is na combinatie van operatie en bestraling van een carcinoom in het hoofd-hals gebied waarbij een deel van de schildklier is bestraald. Hierbij neemt de kans op hypothyreoïdie toe naarmate er minder niet bestraald schildklierweefsel resteert. Indien een halve onbestraalde schildklier overblijft is er geen verhoogd risico. Een langer interval tussen operatie en bestraling heeft geen vermindering van het aantal patiënten met functieverlies tot gevolg. Het geslacht en de leeftijd blijken geen prognostische waarde te hebben. De routine combinatie van bestraling en operatie bij grote tumoren van de larynx (T3 en T4) verdient hernieuwde evaluatie. Verandering van de behandeling van tumoren in de hals om hypothyreoïdie te voorkomen mag evenwel niet leiden tot meer recidieven. Gedurende de follow-up periode is controle van de schildklierfunctie na gecombineerde behandeling gewenst en bekendheid met het voorkomen van primaire hypothyreoïdie als bijwerking van de behandeling een voorwaarde om deze bijwerking te onderkennen.

Summary

This thesis reports a study on the occurrence of primary hypothyroidism after the irradiation of head and neck tumours including exposure of the thyroid gland. The normal anatomy and function of the thyroid gland are described in Chapter II. In Chapter III the literature on the effects of experimental irradiation of the thyroid gland in animal species are discussed. The results of irradiation with and without stimulation of the thyroid gland by manipulation with drugs or by hemithyroidectomy differ widely. In the absence of stimulation, irradiation with moderate doses has no effect on the weight or function of the thyroid gland of adult rats, whereas irradiation followed by stimulation gives a dose-dependent inhibition of glandular growth that is independent of the duration of the interval between irradiation and stimulation.

The literature on the effects in man of external irradiation in the neck is discussed in Chapter IV. Internal irradiation of the thyroid gland by means of iodine isotopes can lead to hypothyroidism. External irradiation in this region may result in hyperthyroidism, but the most frequently reported functional abnormality of the thyroid gland after this treatment is primary hypothyroidism. Reference is made in the literature to possible risk factors associated with external irradiation in the neck with a target volume other than the thyroid gland. Age and dosage do not represent distinct risk factors, but function disturbances occur frequently in young patients. Larger amounts of irradiated thyroid tissue and longer periods between irradiation and follow up lead to a larger number of patients with hypothyroidism. Lymphangiography plays no role in head and neck tumours, but the interval between this procedure and irradiation may be of importance in lymphoreticular malignancies, shorter intervals being associated with a greater chance of hypothyroidism. Children seem to have a greater chance of hypothyroidism if irradiation and lymphangiography are combined. Hemithyroidectomy increases the chance of hypothyroidism after irradiation. Findings indicating that the addition of chemotherapy to the treatment leads to a larger number of patients with hypothyroidism have not been reported.

Chapter V describes how carcinoma of the larynx is handled in the Leiden University Hospital with respect to diagnosis and irradiation. Small tumours (T1 and T2) are usually treated only with irradiation, large tumours (T3 and T4) with surgery and irradiation. In view of the anatomical relationships it is assumed that when laryngectomy is not performed the lower margin of the cricoid cartilage and after laryngectomy the upper margin of the tracheostoma can serve as reference point for indication of the mid-line of the thyroid gland.

In Chapter VI the results are reported of the investigation of primary hypothyroidism in 100 successive patients who visited the joint out-patient department of the

departments of Otorhinolaryngology and Clinical Oncology after having been previously irradiated in the neck for carcinoma in the head and neck region. Of the evaluable patients, 11% showed hypothyroidism and 3% subclinical hypothyroidism. Irradiation alone had not led to hypothyroidism. The combination of irradiation with laryngectomy had increased the chance of hypothyroidism significantly. As risk factors, the age at irradiation and sex appeared to have exerted no influence, and the duration of the interval between the operation and irradiation had no influence on the proportion of patients with hypothyroidism. The smaller the amount of non-irradiated thyroid tissue remaining after the treatment, the higher the number of patients with loss of function, but this difference is not significant.

Chapter VII discusses the results of a follow up study in 92 patients who had been operated on and irradiated in the neck for carcinoma in or near the larynx. Of the 75 patients who had received both forms of treatment, 15 had primary hypothyroidism; salvage laryngectomy had not led to hypothyroidism. The follow up study confirmed the finding that age at treatment and sex are not risk factors. Unlike the reports in the literature, hemithyroidectomy did not constitute a significant risk factor in the present study. The time between the operation and irradiation and between treatment and control did not play a role either. However, the amount of residual non-irradiated thyroid tissue, in relation to the much larger number of patients compared with the group dealt with in Chapter VI, did have a significant effect: the smaller the amount of this tissue, the greater the chance of hypothyroidism. If more than half of the thyroid gland had not been irradiated, hypothyroidism did not occur. The results also showed that in the course of the years less non-irradiated glandular tissue remained because of more extensive treatment of laryngeal carcinoma.

The site and functioning of the thyroid gland during irradiation are described in Chapter VIII. ^{123}I scintigraphy was used to determine the location of the thyroid gland in relation to the irradiated volume. In the pre-operative situation the lower margin of the cricoid cartilage proved to offer a good reference point for marking the mid-line of the gland. After laryngectomy the cricoid is absent. The upper margin of the stoma was found to be a less reliable marker. After irradiation, reduced iodine uptake in the irradiated area could not be visualized on the scan. After hemithyroidectomy, most of the patients showed an elevated thyroid stimulating hormone concentration in the serum, as described in the literature. A general discussion and the conclusions drawn from the study are given in Chapter IX. To diminish the chance of hypothyroidism after treatment of laryngeal carcinoma, proposals are put forward for limitation of the number of patients given combination treatment, but such restriction must not lead to an increase in the number of recurrences because hypothyroidism can be treated satisfactorily, whereas this is not the case for recurrence. The administration of thyroxine during irradiation does not seem effective for the prevention of hypothyroidism. On the basis of the theories put forward by Wheldon et al., an attempt is made to clarify the genesis of hypothyroidism after irradiation.

It is concluded that the combination of surgery and irradiation of carcinoma in the head and neck region including exposure of part of the thyroid gland to radiation increases the chance of primary hypothyroidism. This chance also increases with decreasing amounts of residual non-irradiated thyroid tissue. The risk is not increased if half of the gland has not been irradiated and at least that much is still present. Longer intervals between surgery and irradiation do not lead to a decrease of the number of patients with loss of function. Sex and age have no prognostic value. Re-evaluation of the routinely used combination of irradiation and surgery for large tumours of the larynx (T3 and T4) is recommended on the basis of the present findings. Modification of the treatment of tumours in the neck aimed at preventing hypothyroidism must not lead to a higher incidence of recurrence. During the follow up period in cases given combined treatment, assessment of the function of the thyroid gland is desirable, and awareness of the development of primary hypothyroidism as a side effect of the treatment is essential for recognition of this side effect.

Literatuurlijst

- ABBATT, J.D., DONIACH, I., HOWARD-FLANDERS, P. e.a.: Comparison of the inhibition of goitrogenesis in the rat produced by x-rays and radioactive iodine. *Br. J. Radiol.* 30, 86-88, 1957.
- AL-HINDAWI, A.Y. en WILSON, G.M.: The effect of irradiation on the function and survival of rat thyroid cells. *Clinical Science* 28, 555-571, 1965.
- BAJORUNAS, D.R., GHAVIMI, F., JEREB, B. e.a.: Endocrine sequelae of antineoplastic therapy in childhood head and neck malignancies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50, 329-335, 1980.
- BARTELINK, H., BREUR, K., HART, G. e.a.: The value of postoperative radiotherapy as an adjuvant to radical neck dissection. *Cancer* 52, 1008-1013, 1983.
- BEAHR, O.H., KIERNAN, P.D. en HUBERT, J.P.: *Cancer of the thyroid gland. Cancer of the head and neck*. ed. Suen and Myers New York 1981.
- BELING, U. en EINHORN, J.: Incidence of hypothyroidism and recurrences following I¹³¹-J treatment of hyperthyroidism. *Acta Radiol.* 56, 275-288, 1961.
- BEST, J.D., KHOO, Ch.R., TENG, C.S. e.a.: Incidence of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis in Hong Kong Chinese. *Clin. Radiol.* 32, 57-61, 1981.
- BONDY, P.K. en ROSENBERG, L.E.: *Metabolic control and disease*. 8e editie W.B. Saunders Company 1980.
- BOSCH, H., LARANO, A., IRIZARRY, S. e.a.: Early effects of irradiation on the normal thyroid gland. (abstract) *Rev. Interam. Radiol.* 3, 65-74, 1968.
- BRASE, A. en SIPPEL, R.: Zur hypothyreosehäufigkeit nach perkutaner Telekobaltbestrahlung des Larynxkarzinoms. *Strahlentherapie* 145, 147-154, 1973.
- BREDA, M., MARTINO, F., PASTORE, G. e.a.: Beobachtungen der Schilddrüsenfunktion nach Behandlung des Larynxkarzinoms mit 60-Co. *Strahlentherapie* 158, 480-483, 1982.
- BREUEL, H.P., BREUEL, Ch., EMRICH, D. e.a.: Veränderungen der Schilddrüsenfunktion durch Röntgenkontrastmittel bei Schilddrüsengesunden. *Med. Klin.* 74, 1492-1496, 1979.
- BRINCKMEYER, L.M., WORM, A.M. en NISSEN, N.L.: Thyroid function in malignant lymphoma. *Acta Med. Scand.* 202, 475-480, 1977.
- BRYCE, D.P.: The management of laryngeal cancer. *J. Otolaryngol.* 8, 105-126, 1979.
- CACHIN, Y., en ESCHWEGE, F.: Combination of radiotherapy and surgery in the treatment of head and neck cancers. *Cancer Treat. Rev.* 2, 177-191, 1975.
- CARTER, R.L. en TANNER, S.B.: Local invasion by laryngeal carcinoma; the importance of focal (metaplastic) ossification within laryngeal cartilage. *Clin. Otolaryngol.* 4, 283-290, 1979.
- CHAPMAN, R.M.: Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. *Semin. Oncol.* 9, 84-94, 1982.
- CHRISTOV, K.: Effect of irradiation on the thyroid cell proliferation in rats. Characterization of human tumours Vol 1 Editor C. Maltoni, 40-44, 1974.
- CHRISTOV, K., BOLLMANN, R. en THOMAS, C.: Thyroid follicular cell proliferation as a function of age. *Beitr. Path. Bd.* 148, 152-164, 1973.
- CLARK, O.H., LAMBERT, W.R., CAVALIERI, R.R. e.a.: Compensatory thyroid hypertrophy after hemithyroidectomy in rats. *Endocrinology* 99, 988-995, 1976.
- CONARD, R.A., PAGLIA, D.E., LARSEN, P.R. e.a.: Review of medical findings in a Marshallese population 26 years after accidental exposure to radioactive fallout. Medical Dept. New York 1980.
- CONSTINE, L.S., DONALDSON, S.S., McDOUGALL, I.R. e.a.: Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6, 1357-1358, 1980.
- CROOKS, J., GREIG, W.R., MacGREGOR, A.G. e.a.: A quantitative method of measuring the effects of x-irradiation on the growth and function of the rat thyroid gland. *Br. J. Radiol.* 37, 380-384, 1964.

- DAAL, W.A.J. van: *Door ioniserende straling geïnduceerde tumoren van de schildklier*. Proefschrift Leiden, 1981.
- DAHNERT, W., KUTZNER, J. en GRIMM, W.: Schilddrüsenfunktion nach thorakaler Mantelfeldbestrahlung. *Strahlentherapie* 157, 499-507, 1981.
- DOBYNS, B.M. en DIDTSCHENKO, I.: Nuclear changes in thyroidal epithelium following radiation from radioiodine. *J. Clin. Endocrinol.* 21, 699-720, 1961.
- DONALDSON, S.S., GLATSTEIN, E., ROSENBERG, S.A. e.a.: Pediatric Hodgkin's disease II, results of therapy. *Cancer* 37, 2436-2447, 1976.
- DONIACH, I. en LOGOTHETOPOULOS, J.H.: Effects of radioactive iodine on the rat thyroid's function, regeneration and response to goitrogens. *Br. J. Cancer* 9, 117-127, 1955.
- DONIACH, I. en SWETTENHAM, K.V.: Goitrogenic response at sequential time intervals after 250 and 500 rads x-rays to the rat thyroid. *Br. J. Cancer* 23, 833-839, 1969.
- ECKERT, C.T., PROBSTEIN, J.G. en GALINSON, S.: Radiation of the thyroid; an experimental study in radiosensitivity of the thyroid. *Radiology* 29, 40-44, 1937.
- EINHORN, J., FAGRAEUS, A. en JONSSON, J.: Thyroid antibodies after I¹³¹-J treatment for hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol.* 25, 1218-1224, 1965.
- EINHORN, J. en WIKHOLM, G.: Hypothyroidism after external irradiation to the thyroid region. *Radiology* 88, 326-328, 1967.
- EVERED, D.C., ORMSTON, B.J., SMITH, P.A. e.a.: Grades of hypothyroidism. *Br. Med. J.* 1, 657-662, 1973.
- FUKS, Z., GLATSTEIN, E., MARSA, G.W. e.a.: Long-term effects of external radiation on the pituitary and thyroid glands. *Cancer* 37, 1152-1161, 1976.
- GIBSON, J.M. en DONIACH, I.: Correlation of dose of x-radiation to the rat thyroid gland with degree of subsequent impairment of response to goitrogenic stimulus. *Br. J. Cancer* 21, 524-530, 1967.
- GLATSTEIN, E., McHARDY-YOUNG, S., BRAST, N. e.a.: Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma. *J. Clin. Endocrinol.* 32, 833-841, 1971.
- GOOLDEN, A.W. en DAVEY, J.B.: The ablation of normal thyroid tissue with iodine-131. *Br. J. Radiol.* 36, 340-345, 1963.
- GORDIN, A., MAATELA, J., MIETTINEN, A. e.a.: Serum thyrotropin and circulating thyroglobulin and thyroid microsomal antibodies in a Finnish population. *Acta Endocrinol.* 90, 33-45, 1979.
- GRAAFLAND, C.A.: *Roentgenbestraling van de schildklier en strumectomie bij thyreotoxose*. Proefschrift Leiden 1945.
- GREEN, D.M., BRECHER, M.L., YAKAR, D. e.a.: Thyroid function in pediatric patients after neck irradiation for Hodgkin disease. *Med. Pediatr. Oncol.* 8, 127-136, 1980.
- GREIG, W.R., BOYLE, J.A., BUCHANAN, W.W. e.a.: Clinical and radiobiological observations on latent effects of x-irradiation on the thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25, 1009-1014, 1965.
- GREIG, W.R., SMITH, J.F.B., DUGUID, W.P. e.a.: Assessment of rat thyroid as a radiobiological model. The effects of x-irradiation on cell proliferation and DNA synthesis in vivo. *Int. J. Radiat. Biol.* 16, 211-225, 1969.
- GREIG, W.R., SMITH, J.F.B., ORR, J.S. e.a.: Comparative survivals of rat thyroid cells in vivo after I¹³¹-I, I¹²⁵-I and x-irradiations. *Br. J. Radiol.* 43, 542-548, 1970.
- HARWOOD, A.R., BRYCE, D.P. en RIDER, W.D.: Management of T₃ glottic cancer. *Arch. Otolaryngol.* 106, 697-699, 1980.
- HARWOOD, A.R., DEBOER, G. en KAZIM, F.: Prognostic factors in T₃ glottic cancer. *Cancer* 47, 367-372, 1981.
- HORDIJK, G.J.: *De behandeling van het larynxcarcinoom*. Proefschrift Leiden, 1977.
- HORNING, S.J., HOPPE, R.T., KAPLAN, H.S. e.a.: Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 304, 1377-1382, 1981.

- HORST-MEYER, H. zur en VOLLMAR, R.: Kontrolle der Schilddrüsenfunktion unter hoher Tumorbestrahlung beim Larynxkarzinom mit Hilfe des Radiojodfunktionstestes. *Rad. Biol. Ther.* 5, 457-468, 1964.
- JACKSON, R., ROSENBERG, C., KLEINMANN, R. e.a.: Ophthalmopathy after neck irradiation therapy for Hodgkin's disease. *Cancer Treat. Rep.* 63, 1393-1395, 1979.
- JOHNSON, R.E., RUHL, U., JOHNSON, S.K. e.a.: Split-course radiotherapy of Hodgkin's disease. Local tumor control and normal tissue reactions. *Cancer* 37, 1713-1717, 1976.
- JONG, J.M.A. de, DAAL, W.A.J. van, ELTE, J.W.F. e.a.: Primary hypothyroidism as a complication after treatment of tumours of the head and neck. *Acta Radiol.* 21, 299-303, 1982.
- JONG, P.C. de: De chirurgische behandeling van het larynxcarcinoom in Nederland. Proefschrift Rotterdam, 1975.
- KAPLAN, M.M., GARNICK, M.B., GELDER, R. e.a.: Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for childhood cancer. *Am. J. Med.* 74, 272-280, 1983.
- KIM, Y.H., FAYOS, J.V. en SISON, J.C.: Thyroid function following neck irradiation for malignant lymphoma. *Radiology* 134, 205-208, 1980.
- KOEHLER, P.R., MEYERS, W.A., SKELLEY, J.F. e.a.: Body distribution of ethiodol following lymphangiography. *Radiology* 82, 866-871, 1964.
- KOULUMIES, M., VOULTILAINEN, A. en KOULUMIES, R.: Effect of x-ray irradiation of laryngeal cancer on the function of the thyroid gland. *Ann. Med. Intern. Fenn* 53, 89-96, 1964.
- KUMAR, M.S., SAFA, A.M., DEODHAR, S.D. e.a.: The relationship of thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) in primary thyroid failure. *Am. J. Clin. Pathol.* 68, 747-751, 1977.
- LANARO, A.E., BOSCH, A. en FRIAS, Z.: Effects of irradiation on the normal thyroid gland 131-I uptake. *Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.* 114, 600-605, 1972.
- LESLIE, N.T., MAUCH, P.M. en HELLMAN, S.: Evaluation of long term survival and treatment complications in patients with stage IA-III Hodgkin's disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9, 127-128, 1983.
- LOGOTHETOPOULOS, J.H. en DONIACH, I.: Compensatory hypertrophy of the rat thyroid after partial thyroidectomy. *Br. J. Exp. Path.* 36, 617-627, 1955.
- LUNDELL, G. en HOLM, L.E.: Hypothyroidism following 131-I therapy for hyperthyroidism in relation to immunologic parameters. *Acta Radiol.* 19, 449-454, 1980.
- LUNDELL, G., HOLM, L.E., LJUNGGREN, J.G. e.a.: Incidence of hypothyroidism after 131-I therapy for hyperthyroidism. *Acta Radiol.* 20, 225-230, 1981.
- MALOOF, F., DOBYNS, B.M. en VICKERY, A.L.: The effects of various doses of radioactive iodine on the function and structure of the thyroid of the rat. *Endocrinology* 50, 612-638, 1952.
- MALONE, J.F. en GREIG, W.R.: Effect of pituitary irradiation on the response of rat thyroid to goitrogenic stimulation. *Br. J. Radiol.* 48, 410-411, 1975.
- MANCUSO, A.A., en HANAFEE, W.N.: A comparative evaluation of computed tomography and laryngography. *Radiology* 133, 131-138, 1979.
- MARCUS, R.B., MILLION, R.R. en CASSISI, N.J.: Postoperative irradiation for squamous cell carcinomas of the head and neck: analysis of time-dose factors related to control above the clavicles. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 5, 1943-1949, 1979.
- MARKS, J.E., MORAN, E.M., GRIEM, M.L. e.a.: Extended mantle radiotherapy in Hodgkin's disease and malignant lymphoma. *A. J. R.* 121, 772-788, 1974.
- MATTE, R., STE-MARIE, L.G., COMTOIS, R. e.a.: The pituitary-thyroid axis after hemithyroidectomy in euthyroid man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53, 377-380, 1981.
- MAUCH, P.M., WEINSTEIN, H., BOTNICK, L., e.a.: An evaluation of long-term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 51, 925-932, 1983.
- McHARDY-YOUNG, S.: Radiation-induced thyroid disease. *Guy Hosp. Rep.* 118, 353-361, 1969.
- MESSIER, B. en LEBLOND, C.P.: Cell proliferation and migration as revealed by radioautography after injection of thymidine-H-3 into male rats and mice. *Am. J. Anat.* 106, 247-263, 1960.
- MICHEAU, C., LUBOINSKI, B., SANCHEZ, H. e.a.: Modes of invasion of the larynx. *Cancer* 38, 346-360, 1976.

- MURKEN, R.E. en DUVALL, A.J.: Hypothyroidism following combined therapy in carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 82, 1306-1314, 1972.
- NELSON, D.F., REDDY, K.V., O'MARA, R.E. e.a.: Thyroid abnormalities following neck irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer* 42, 2553-2562, 1978.
- OLOFSSON, J. en NOSTRAND, A.W.P.: Growth and spread of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma with reflections on the effect of preoperative irradiation. *Acta Oto-laryngol. suppl.* 308, 1973.
- PALMER, B.V., GAGGAR, N. en SHAW, H.J.: Thyroid function after radiotherapy and laryngectomy for carcinoma of the larynx. *Head and neck surgery* 4, 13-15, 1981.
- PARKER, L.N., BELSKY, J.L., MANDAL, T. e.a.: Serum thyrotropin level and goiter in relation to childhood exposure to atomic radiation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37, 797-803, 1973.
- PAVLOVIC-HOURNAC, M.R., RADIVOJEVIC, D.V. en PANTIC, V.: Growth and morphological changes of thyroid intra-ocular grafts x-irradiated in vitro before transplantation. *Int. J. Radiat. Biol.* 10, 51-63, 1966.
- PEDEN, N.R., DAVEY, P.G. en BROWNING, M.C.K.: Radiotherapy and thyroid function. *Lancet* 1410-1411, 1982.
- PHILP, J.R., CROOKS, J., MACGREGOR, A.G. e.a.: The growth curve of the rat thyroid under a goitrogenic stimulus. *Br. J. Cancer* 23, 515-523, 1969.
- PHILP, J.R. en McINTOSH, J.A.R.: The long-term effects of x-radiation on the goitrogenic response of and iodide trapping by the rat thyroid. *A. J. R.* 108, 386-391, 1970.
- PILEPICH, M.V., JACKSON, I., MUNZENRIDER, J.E. e.a.: Graves' disease following irradiation for Hodgkin's disease. *JAMA* 240, 1381-1382, 1978.
- POUSSIN-ROSILLO, H., NISCE, L.Z. en LEE, B.J.: Complications of total nodal irradiation of Hodgkin's disease stages III and IV. *Cancer* 42, 437-441, 1978.
- PRAGER, D., SEMBROT, J.T. en SOUTHARD, M.: Cobalt-60 therapy of Hodgkin's disease and the subsequent development of hypothyroidism. *Cancer* 29, 458-460, 1972.
- RALLISON, M.L., DOBYNS, B.M. en KEATING, F.R. e.a.: Thyroid disease in children; a survey of subjects potentially exposed to fallout radiation. *Am. J. Med.* 56, 457-463, 1974.
- RAMSAY, N., KIM, T., COCCIA, P. e.a.: Thyroid dysfunction in pediatric patients after mantle field radiation therapy for Hodgkin's disease (abstract). *Proceedings AACR/ASCO* 19, 389, 1978.
- ROGOWAY, W.M., FINKELSTEIN, S., ROSENBERG, S.A.: Myxedema developing after lymphangiography and neck irradiations. *Clin. Res.* 14, 133, 1966.
- ROSENBERG, S.A. en KAPLAN, H.S.: The result of radical radiotherapy in Hodgkin's disease and other lymphomas. *Proceedings of the International Conference on Leukemia-Lymphoma*. Zarafonitis CKG, Ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 403-408, 1968.
- SAGEL, S.S., AUFDERHEIDE, J.F., ARONBERG, D.J. e.a.: High resolution computed tomography in the staging of carcinoma of the larynx. *Laryngoscope* 91, 292-300, 1981.
- SANTLER, J.E.: Growth in the cell populations of the thyroid gland of rats treated with thiouracil. *J. Endocrinol.* 15, 151-161, 1957.
- SCHIMPF, S.C., DIGGS, C.H., WISWELL, J.G. e.a.: Radiation-related thyroid dysfunction: implications for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.* 92, 91-98, 1980.
- SHAFFER, R.B., NUTTALL, F.Q., POLLAK, K. e.a.: Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer. *Arch. Intern. Med.* 135, 843-846, 1975.
- SHALET, S.M., ROSENSTOCK, J.D., BEARDWELL, C.G. e.a.: Thyroid dysfunction following external irradiation to the neck for Hodgkin's disease in childhood. *Clin. Radiol.* 28, 511-515, 1977.
- SHELIN, G.E.: Thyroid proliferative potential as a function of age. *Cell Tissue Kinet.* 2, 123-132, 1969.
- SLANINA, J., MUSSHOFF, K., RAHNER, T. e.a.: Long-term side effects in irradiated patients with Hodgkin's disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2, 1-19, 1977.
- SMITH, Jr., R.E., ADLER, R.A., CLARK, P. e.a.: Thyroid function after mantle irradiation in Hodgkin's disease. *JAMA* 245, 46-49, 1981.

- SNOW, G.B., BERGE, N.W. van den en TIERIE, A.H.: Klinische en therapeutische aspecten van het hypopharynxcarcinoom. Ned. Tijdschr. Geneesk. 118, 1902-1907, 1974.
- SNOW, G.B. en KARIM, A.B.M.F.: Behandeling van larynxcarcinoom. Ned. Tijdschr. Geneesk. 126, 1096-1099, 1982.
- SNOW, J.B., GELBER, R.D., KRAMER, S. e.a.: Comparison of preoperative and postoperative radiation therapy for patients with carcinoma of the head and neck. Acta Otolaryngol. 91, 611-626, 1981.
- SOLEY, M.H. en STONE, R.S.: Roentgen ray treatment of hyperthyroidism. Arch. Intern. Med. 70, 1002-1016, 1942.
- STRAKOSCH, C.R., WENZEL, B.E., ROW, V.V. e.a.: Immunology of autoimmune thyroid disease. N. Engl. J. Med. 307, 1499-1507, 1982.
- SUTCLIFFE, S.B., CHAPMAN, R. en WRIGLEY, P.F.M.: Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. Med. Pediatr. Oncol. 9, 439-448, 1981.
- TAMURA, K., SHIMAOKA, K. en FRIEDMAN, M.: Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. Cancer 47, 2704-2711, 1981.
- TERZ, J.J., KING, E.R. en LAWRENCE, W.: Preoperative irradiation for head and neck cancer: results of a prospective study. Surgery 89, 449-453, 1981.
- VAGENAKIS, A.G., DOWNS, P., BRAVERMAN, L.E. e.a.: Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides. J. Clin. Invest. 52, 528-532, 1973.
- VEEN, H.F.: De schildklier na strumectomie. Proefschrift Rotterdam, 1980.
- VIKRAM, B., STRONG, E.W., SHAH, J. e.a.: Elective postoperative radiation therapy in stages III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck. Am. J. Surg. 140, 580-584, 1980.
- WALINDER, G. en SJODEN, A.M.: Effect of irradiation on thyroid growth in mouse fetuses and goitrogen challenged adult mice. Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. 10, 579-592, 1971.
- WASNICH, R.D., GRUMET, F.C., PAYNE, R.O. e.a.: Graves' ophthalmopathy following external neck irradiation for nonthyroidal neoplastic disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 703-713, 1973.
- WEISMAN, R.A., COLMAN, M. en WARD, P.H.: Stomal recurrence following laryngectomy. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 88, 855-869, 1979.
- WHELDON, T.E., MICHALOWSKI, A.S. en KIRK, J.: The effect of irradiation on function in self-renewing normal tissues with differing proliferative organisation. Br. J. Radiol. 55, 759-766, 1982.
- WIERSINGA, W.M., SCHELLEKENS, A.P.M. en TOUBER, J.L.: De waarde van de bepaling van trijodothyronine in plasma voor de diagnostiek van hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie. Ned. Tijdschr. Geneesk. 122, 1349-1358, 1978.
- WIERSINGA, W.M. en TOUBER, J.L.: Thyroid function tests. I. Studies in euthyroid volunteers. Neth. J. Med. 23, 162-170, 1980.
- WILLEMZE, R., DAAL, W.A.J. van, GOSLINGS, B.M. e.a.: Hyperthyroidism following mantle-field irradiation for Hodgkin's disease. Acta Haematol. (Basel) 67, 225-227, 1982.
- WUTTKE, H., GRAUTHOFF, H., BRAICK, H.G. e.a.: Zur Schilddrüsenfunktion nach perkutaner Strahlentherapie im Halsbereich. Strahlentherapie 156, 524-529, 1980.

Acknowledgement

Voor de totstandkoming van dit proefschrift ben ik dank verschuldigd aan velen. De administratieve ondersteuning werd verzorgd door J. van der Linden-Waals, J. Roodenburg en F. Moubis. De tekeningen werden vervaardigd door J. van Leeuwen, J. Magdelijns en Ph. Ameshoff. De schildklierfunctie bepalingen werden verricht met de hulp van dr. M. Frölich. Dr. J. Hermans zorgde voor statistische adviezen en berekeningen.

Curriculum vitae

De schrijver van dit proefschrift werd geboren op 31 augustus 1949 te 's-Gravenhage. Na het behalen van het eindexamen gymnasium β in 1968 aan het St. Aloysius College te 's-Gravenhage studeerde hij Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden. In maart 1975 werd het artsexamen afgelegd. Van mei 1975 tot november 1976 werd de militaire dienstplicht vervuld bij de Koninklijke Marine.

Van november 1976 tot november 1980 volgde hij de opleiding tot radiotherapeut (Opleider: Prof. Dr. P. Thomas) op de afdeling radiotherapie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. Op 15 november 1980 volgde de inschrijving in het specialisten register als radiotherapeut. Van november 1980 tot november 1982 was hij werkzaam als radiotherapeut op de afdeling Klinische Oncologie (hoofd Prof. Dr. P. Thomas) van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. Sinds november 1982 is hij werkzaam als radiotherapeut in het Westeinde Ziekenhuis te 's-Gravenhage.

Stellingen

behorende bij het proefschrift van J.M.A. de Jong

1. De combinatie van bestraling en operatie als behandeling van een larynxcarcinoom verhoogt de kans op een primaire hypothyreoïdie.
2. Indien na behandeling van een larynxcarcinoom tenminste een halve onbestraalde schildklier resteert, bestaat er geen verhoogde kans op een primaire hypothyreoïdie.
3. In de combinatie behandeling van een larynxcarcinoom heeft post-operatieve bestraling de voorkeur boven pre-operatieve bestraling.
4. Indien na behandeling van een hoofd-halstumor minder dan een halve onbestraalde schildklier resteert, behoort de schildklierfunctie regelmatig gecontroleerd te worden.
5. Uit het toenemend aantal afwijkingen van de endocriene functies van de hypofyse en hypothalamus na schedelbestraling en uit de resultaten van het onderzoek naar de schildklierfunctie van kinderen blootgesteld aan radioactieve fall-out, blijkt een grote gevoeligheid voor straling van weefsels van jonge kinderen. Dit noopt tot grote aandacht voor tekenen van hypothyreoïdie bij kinderen die in de hals bestraald zijn.
6. Een aantal T3 larynxcarcinomen dient alleen bestraald te worden.
7. De parasternale bestraling en het radicale okselkliertoilet zijn bij de behandeling van het mammacarcinoom vergelijkbaar wat betreft het effect op de overleving.
8. Het veranderen van de veldgrootte in een bestralingsplan naar aanleiding van een dosisberekening in één patiëntendoorsnede is meten met twee maten.
9. Bij het wijzigen van een gebruikelijke rotatie techniek in een techniek met staande velden dient gewaakt te worden voor randrecidieven.

10. Een hoger overlevingspercentage van een behandeling betekent niet automatisch een betere behandeling van de individuele patiënt.
11. Als alle mensen die neerzien op de politiek hieraan zouden gaan deelnemen dan zou het aanzien van de politiek stijgen.
12. Indien het behandelingscontract wettelijk verplicht wordt gesteld, dient onderwijs in het burgerlijk recht in de opleiding tot arts te worden opgenomen.
13. In het kader van hulp aan arme landen is een sterke toename van kernenergie in rijke landen aan te bevelen.

Leiden, mei 1985