

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 hemithyreoidectomie 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 lymforeticulaire 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 hemithyreoidectomie 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. Hemithyreoidectomie 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 ^{123}J 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