

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Schildklierkanker is de meest voorkomende endocriene maligniteit. De laatste decennia is de incidentie van het gedifferentieerd schildklierkanker (DTC) sterk toegenomen. De toename is toe te schrijven aan een stijging van de laag risico schildklierkanker patiënten en vooral aan de toepassing van moderne beeldvormende technieken bij de diagnostiek van verschillende diagnostische richtlijnen. Er zijn vier verschillende typen van schildklierkanker: papillair, folliculair, medullair en het anaplastisch schildkliercarcinoom. Samen behoren de papillaire en folliculaire variant tot het gedifferentieerde schildkliercarcinoom (DTC), welke ontstaan uit de folliculaire schildkliercellen. Van alle nieuwe schildkliercarcinomen zijn de meeste, tot ruim 90%, gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Het medullaire schildkliercarcinoom (MTC) is relatief zeldzaam en slechts 2-5% van alle schildkliercarcinomen is van deze origine. De meest agressieve variant is het anaplastisch schildkliercarcinoom (ATC) en deze variant behelst minder dan 2% van alle schildkliercarcinomen.

Het gedifferentieerd schildkliercarcinoom heeft mede door haar oorspronkelijk indolent biologisch gedrag, een goede prognose met een 10-jaars overleving van 85-95%. De behandeling bestaat veelal uit een hemithyreoidectomie of een totale thyreoidectomie op indicatie gevolgd door een behandeling met radioactief jodium. Deze behandeling is alleen mogelijk door de unieke eigenschap van deze tumoren tot I¹³¹ opname via de NIS (Natrium Iodide Symporter) symporter.

In dit proefschrift wordt de toegevoegde waarde van externe radiotherapie en de mogelijke toepassing van organoïden in de behandeling van patiënten met hoog risico schildklierkanker nader bestudeerd. In **Hoofdstuk 2-7** blijkt dat we de follow-up van schildklierkanker patiënten met een hoog sensitieve Tg assay kunnen verbeteren. In de follow-up blijkt na behandeling volgens verschillende richtlijnen bij een aanzienlijk percentage nog steeds sprake is van een over- of onder-behandeling. Verder blijkt de toepassing van radiotherapie in het behandelarsenaal een positieve bijdrage heeft in de behandeling van hoog risico schildklierkanker patiënten. In het tweede deel van dit proefschrift, **Hoofdstuk 8** en **9**, laten we het gebruik van patiënt specifieke schildklier en schildklierkanker organoïden zien in het onderzoek en behandeling van het schildkliercarcinoom.

Deel I: Een patient specifieke benadering in de behandeling en de rol van radiotherapie bij patiënten met schildklierkanker

Het doel van de studie in **Hoofdstuk 2** was het vergelijken van de Nederlandse richtlijnen met de Amerikaanse richtlijnen en te evalueren in welke mate er sprake is van onder- of overbehandeling in deze richtlijnen. Retrospectief werden 241 DTC patiënten geïncludeerd die tussen 2007 en 2017 in het Universitair medisch centrum Groningen (UMCG) zijn gediagnosticeerd. Deze studie laat zien dat patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom waarschijnlijk te agressief behandeld worden volgens de huidige Nederlandse richtlijnen ten opzichte van de minder agressieve Amerikaanse richtlijnen (44.4% vs. 35.3%; $P \leq 0.001$). Echter, bij patiënten die volgens de richtlijnen in verschillende risicogroepen vallen, zien we meer onder-behandeling in de Amerikaanse richtlijnen in vergelijking tot de Nederlandse richtlijnen (38.1% vs. 7.5%; $P \leq 0.001$). Hieruit blijkt dat verdere de-escalatie van de behandeling tot de mogelijkheden behoort, maar dit alleen geoorloofd is in een geselecteerde populatie binnen een goed georganiseerd follow-up programma.

Het doel van de studie in **Hoofdstuk 3** was om te onderzoeken of de positief en negatief voorspellende waarde van een gestimuleerde hoog sensitieve thyroglobuline meting (hs-Tg-on) vergelijkbaar is met een ongestimuleerde Tg meting (Tg-off) met een sensitieve IRMA-Tg assay. We hebben 99 DTC patiënten die tussen 2006 en 2013 in het UMCG zijn behandeld retrospectief onderzocht en hun hs-Tg-on metingen vergeleken met een de Tg-off metingen. De positief en negatief voorspellende waarde van de hs-Tg-on meting bleek respectievelijk 62.2% en 92.6% bij een afkapwaarde van 0.19 ug/l en is daarmee vergelijkbaar met de Tg-off meting. Daardoor zijn mogelijk minder gestimuleerde Tg metingen nodig, waardoor patiënten niet onnodig onttrokken hoeven te worden van hun substitutie therapie, en hun kwaliteit van leven zal toenemen. Bij het gebruik van recombinant humaan schildklier-stimulerend hormoon metingen zal dit zorgen voor een significante daling van de kosten.

Het doel van de studie in **Hoofdstuk 4** was om de lokale controle en overleving bij jodium refractaire DTC patiënten te onderzoeken na postoperatieve radiotherapie (EBRT). Retrospectief hebben we 49 patiënten onderzocht die tussen 1990 en 2016 in het UMCG behandeld zijn. Onze studie laat een goede lokale controle zien na vijf en 10 jaar van 84.3% en 75.8% bij microscopische ziekte (R1) en 44.9% en 22.4% voor macroscopische (R2) rest ziekte ($P=0.016$). In gespecialiseerde centra dienen multidisciplinaire teams dan ook postoperatieve radiotherapie te overwegen bij een incompleet geresceerd jodium refractaire schildkliercarcinoom.

Het doel van de studie in **Hoofdstuk 5** was om te evalueren of “intensity modulated radiotherapy” (IMRT) veilig en effectief lokale controle kan bieden bij patiënten met

een irresectabel of incompleet gereseceerde agressieve vorm van het gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Daarnaast is gekeken naar de waarde van gelijktijdig toedienen van doxorubicine op de lokale controle en overleving. In deze retrospectieve studie werden 88 DTC patiënten geïnccludeerd die in het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) zijn behandeld tussen 2000-2015. IMRT bleek effectief met een lokale controle van 77.3% na 4 jaar en beperkte bijwerkingen. Gelijktijdige behandeling met doxorubicine had een acceptabele toxiciteit en zorgde voor een betere lokale controle (CC-IMRT 85.8% vs. IMRT 68.8%; $P=0.036$) en overleving (CC-IMRT 68.0% vs. IMRT 47.0%; $P=0.043$). In gespecialiseerde centra kan deze therapie veilig worden toegepast en overwogen te worden bij een incompleet gereseceerd agressief schildkliercarcinoom.

In **Hoofdstuk 6** worden de uitkomsten bij patiënten met een medullair schildkliercarcinoom die behandeld zijn met chirurgie of chirurgie gevolgd door radiotherapie geëvalueerd. In deze retrospectieve studie zijn 297 MTC patiënten geïnccludeerd uit het MSKCC en het UMCG. Tussen 1990 en 2016 zijn 46 behandeld met postoperatieve radiotherapie en de overige 251 zijn behandeld met alleen chirurgie tussen 2000 en 2016. Uit deze studie bleek dat vooral patiënten met een T4 tumor, extrathyroidale groei, N1 stadium en extranodale groei een hoog risico hebben op lokale ziekte na chirurgie. Van de patiënten met deze hoog risico factoren had 83.1% een goede lokale controle, 10 jaar na de postoperatieve radiotherapie. In geselecteerde gevallen dienen multidisciplinaire teams in de gespecialiseerde centra postoperatieve radiotherapie te overwegen bij medullaire schildklierkanker patiënten bij wie na een niet radicale ingreep geen additionele chirurgie meer mogelijk of mutilerend is.

Het doel van de studie in **Hoofdstuk 7** was om de uitkomsten bij patiënten met een anaplastisch schildkliercarcinoom welke behandeld zijn met radiotherapie te evalueren. In deze relatief grote retrospectieve studie zijn 104 ATC patiënten geïnccludeerd uit het MSKCC die radiotherapie hebben ontvangen. Hiervan hebben 99 patiënten een gelijktijdige behandeling met chemotherapie ondergaan. Hiervan hebben 53 patiënten een gelijktijdige behandeling met met chirurgie en chemotherapie ondergaan. De 1-jaars overleving en lokale controle waren 34.4% en 74.4%. Bij multivariate analyse was EBRT ≥ 60 Gy geassocieerd met een verbeterde lokale controle (hazard ratio [HR], 0.135; $P=0.001$) en overleving (HR, 0.487; $P=0.004$). Chirurgie en chemoradiatie liet een betere lokale controle zien (HR, 0.060; $P=0.017$). De winst in lokale controle en overleving bij EBRT lijkt dus dosis afhankelijk te zijn bij deze patiënten met ATC. Een agressieve behandeling met chirurgie en chemoradiotherapie dient overwogen te worden bij patiënten met een lokaal curatief behandelbaar ATC.

Deel II: Ex-vivo evaluatie van het patiënt specifieke organoïden model

In **Hoofdstuk 8** hebben we humaan en muis schildklierweefsel geïsoleerd en gekarakteriseerd en werd een in vitro 3D kweekmodel opgezet om deze te kunnen verrijken met vermoedelijke schildklierstamcellen. De hierbij ontwikkelde schildklier organoïden brachten meerdere stam cel markers tot expressie, zoals Sca-1, CD133 en EpCAM. Daarnaast waren ook schildklier specifieke markers als Nkx2-1, Thyroglobuline en T4 aanwezig zonder dat we een verhoging zagen van de schildklierkanker gerelateerde genen.

Ons in vitro 3D kweek model liet sferen zien die na differentiatie een meer folliculaire morfologie kregen en waar alle schildklier specifieke markers aanwezig waren. Deze cellen zijn in staat om in muizen met hypothyreoïdie schildklier weefsel te genereren en T4 te produceren. De combinatie van ons organoïden en transplantatie model is het eerste functionele model voor de transplantatie van autologe adulte schildklier cellen. Dit zal de kennis van deze vermoedelijke stamcellen en de ontwikkeling van transplantatie studies voor hypothyreoïdie vergroten en zou in de toekomst een meer fysiologisch behandeling voor hypothyreoïdie kunnen zijn.

In **Hoofdstuk 9** hebben we papillair schildkliercarcinoom (PTC) organoïden van 13 patiënten gedurende langere tijd gekweekt in een 3D in vitro systeem. Daarnaast hebben we ook organoïden gegroeid van jodium refractoir schildklierkankerweefsel (n=3). Beide zijn gekarakteriseerd met schildklier specifieke markers (TTF-1, PAX8, Tg, TSHr), een PTC marker (c-MET) en transporters en receptoren (DUOX1 en NIS) die nodig zijn voor jodium opname en schildklierhormoon productie. De patiënt specifieke PTC organoïden bootsen de originele tumor na op eiwit en gen expressie niveau. Als we PTC organoïden vergelijken met organoïden uit een refractoire tumor zien we grote verschillen op eiwit en gen expressie niveau, dit zou in de toekomst een voorspellende waarde voor de effectiviteit van radioactief jodium therapie kunnen hebben en daarmee mogelijk overbehandeling met radioactief jodium kunnen verminderen.