

---

TEZĂ DE DOCTORAT (REZUMAT)

# Studii privind afecțiunile tiroidiene în patologiile oncologice

---

Doctorand **Katalin Gábora**

---

Conducător de doctorat **Prof. As. Dr. Doina Piciu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Glanda tiroidă</b>	19
1.1. Anatomia glandei tiroide	19
1.2. Histologia glandei tiroide	19
1.3. Dezvoltarea embriologică a glandei tiroide	20
1.4. Fiziologia glandei tiroide	21
1.4.1. Biosinteza hormonilor tiroidieni	21
1.4.2. Aportul și rolul Iodului în sinteza hormonilor tiroidieni	22
1.4.3. Metabolismul hormonilor tiroidieni	25
1.4.4. Reglarea sintezei hormonilor tiroidieni	26
1.4.5. Efectele hormonilor tiroidieni	28
<b>2. Evaluarea disfuncției tiroidiene în patologia malignă</b>	29
2.1. Determinarea etiologiei disfuncției tiroidiene	30
<b>3. Mutații genetice și cancerul tiroidian</b>	33
3.1. Modificări genetice asociate cancerului tiroidian papilar	33
3.2. Modificări genetice asociate cancerului tiroidian folicular	34
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Ipoteza de lucru</b>	39
<b>2. Metodologie generală</b>	41
<b>3. Studiul 1 - Disfuncții tiroidiene apărute după tratamentul medicamentos în patologiile oncologice</b>	43
3.1. Introducere	43
3.2. Ipoteza de lucru	46
3.3. Material și metodă	46
3.4. Rezultate	47
3.5. Discuții	55
3.6. Concluzii	57
<b>4. Studiul 2 - Asocierea sincronă a nodulului tiroidian cu patologia neoplazică primară, algoritm de evaluare</b>	59

---

4.1. Introducere	59
4.2. Ipoteza de lucru	60
4.3. Material și metodă	60
4.4. Rezultate	61
4.5. Discuții	76
4.6. Concluzii	78
<b>5. Studiul 3 – Cancerul tiroidian asociat neoplaziilor multiple</b>	<b>81</b>
5.1. Introducere	81
5.2. Ipoteza de lucru	84
5.3. Material și metodă	84
5.4. Rezultate	88
5.5. Discuții	94
5.6. Concluzii	98
<b>6. Concluzii generale</b>	<b>99</b>
<b>7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>101</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>103</b>

**Cuvinte cheie:** tiroidă, disfuncție tiroidiană, inhibitori de tirozin kinază, nodul tiroidian, incidentalom, 18-F FDG PET/CT, neoplasme primare asociate, cancer de tiroidă, BRAF V600E.

## INTRODUCERE

Patologia tiroidiană are mai multe aspecte clinice. În această lucrare am abordat tema disfuncțiilor tiroidiene, patologia nodulară incidental descoperită pe examinările F18-FDG PET/CT și bolile neoplazice primare asociate cancerului tiroidian.

Patologia tiroidiană este foarte complexă cu efecte importante asupra calității vieții pacienților. Modificările atât funcționale, cât și cele morfologice apărute la acest nivel mai ales în context oncologic îngreunează mult procedeele de diagnostic și tratament.

Disfuncția tiroidiană în contextul tratamentelor oncologice țintite este relativ recent abordată în literatura de specialitate. Ea are importanță din ce în ce mai mare datorită răspândirii și dezvoltării de noi produse farmacologice moleculare țintite. Cu această avansare în tratamentul molecular țintit apar și efecte secundare specifice, care necesită abordare promptă și multimodală.

Patologia nodulară tiroidiană este din ce în ce mai larg răspândită pe glob, în mare parte datorită dezvoltării procedeele de diagnostic din ce în ce mai precise și larg folosite. Descoperirile incidentale la nivel tiroidian sunt foarte frecvente pe examinările imagistice tradiționale. Dezvoltarea și răspândirea imagisticii moleculare hibride în ultimele două decenii, făcând referire aici în special la examinarea F18-FDG PET/CT folosită foarte des în context oncologic, au condus la descrierea unor captări focale sau difuze descoperite incidental la nivel tiroidian. În ultima perioadă se încearcă dezvoltarea de metode metabolice neinvazive în ceea ce privește evaluarea și diferențierea captărilor focale tiroidiene maligne și benigne pentru a evita necesitatea efectuării evaluării morfologice invazive.

Cancerul tiroidian este cel mai frecvent neoplasm endocrin, a cărui incidență este în creștere la nivel global. Tema cancerelor primare asociate este un subiect relativ nou abordat în literatura de specialitate și este atribuită conform cercetărilor efectuate până în ziua de azi creșterii supraviețuirii și a perioadei fără progresie de boală a pacienților neoplazici. Studiarea cauzelor de altă natură, ca de exemplu cea genetică, a acestor asocieri neoplazice constituie un interes major în cercetarea oncologică. Mutația BRAF V600E, este una dintre cele mai răspândite mutații genetice la nivelul țesuturilor neoplazice. În acest context prezența mutației BRAF V600E este intens studiată în ceea ce privește legătura pe care o prezintă cu dezvoltarea și prognosticul atât a bolii neoplazice singulare, cât și în cazul neoplasmelor primare asociate.

Având în vedere aspectele menționate, în această lucrare am abordat patologia apărută la nivel tiroidian în context oncologic cu toată complexitatea ei. Tema aleasă reprezintă un pionierat în România, încadrându-se în eforturile comunității internaționale științifice de a oferi cea mai bună opțiune terapeutică în boala oncologică, limitând efectele secundare și îmbunătățind calitatea vieții.

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Cei doi hormoni tiroidieni activi biologic, sintetizați la nivelul glandei tiroide sunt: tiroxina (T4) și 3,5,3'-triodotironina (T3). Acești doi hormoni sunt sintetizați și depozitați la nivelul tiroidei prin intermediul tiroglobulinei, cu ajutorul căruia sunt secretate în organism. Iodul este esențial pentru sinteza hormonilor tiroidieni și poate fi obținut prin surse exogene, respectiv prin consumul de alimente bogate în iod. Când aportul de iod nu este suficient pentru nevoile organismului, sinteza hormonilor tiroidieni este afectată. Producția de hormoni tiroidieni este reglată prin două mecanisme, primul fiind prin reglarea biosintezei de către tirotropină (TSH), al doilea prin reglarea conversiei extratiroidiene a T4 în T3 prin factori nutriționali, hormonal și factori ce țin de diferite boli. Primul mecanism asigură o apărare foarte sensibilă împotriva modificărilor secreției tiroidiene, iar cel de-al doilea prevede modificări rapide ale disponibilității hormonilor tiroidieni tisulari ca răspuns la boli nontiroidiene.

Hormonii tiroidieni sunt determinanți critici ai dezvoltării creierului și a dezvoltării somatice la sugari, respectiv a activității metabolice la adulți. Hormonii tiroidieni joacă un rol important în hemodinamica cardiovasculară, induc creșterea debitului cardiac, creșterea frecvenței cardiace, creșterea presiunii sistolice și scad rezistența vasculară sistemică. Ele joacă un rol important în termogeneza corpului uman, prin reglarea activității mitocondriale, influențează sistemul reproductiv feminin. Sunt esențiali pentru creșterea și dezvoltarea normală a oaselor. Hormonii tiroidieni trebuie să fie în permanență disponibili pentru a îndeplini aceste funcții. Pentru a-și menține disponibilitatea, în glanda tiroidă există depozite mari de hormoni tiroidieni.

Disfuncțiile tiroidiene apar în urma mai multor patologii și tratamente, în special oncologice, care afectează secreția, stocarea sau conversia hormonilor tiroidieni, în urma cărora apar dezechilibrări hormonale, cu consecințe variate asupra proceselor metabolice și de dezvoltare în organism. Testele funcției tiroidiene sunt utilizate într-o varietate de setări clinice pentru a evalua disfuncția tiroidiană și pentru a evalua doza adecvată a terapiei cu levotiroxină.

Modificările genetice ale cancerului tiroidian papilar activează calea protein kinazei (MAPK) activată de mitogen care promovează diviziunea celulară. Reorganizări ale tirozin kinazelor RET și NTRK1, mutațiilor activatoare ale BRAF și mutațiilor de activare a RAS sunt componente secvențiale care conduc la activarea MAPK. Modificări adiționale includ rearanjări ale ALK, mutațiilor EIF1AX și mutațiilor regiunii promotoare a genei de transcriptază inversă a telomerazei (TERT). În general, orice cancer tiroidian papilar prezintă o singură modificare genetică. Aproximativ 9% dintre cancerurile tiroidiene papilare conțin atât o mutație a promotorului TERT și o mutație activatoare BRAF sau RAS. Mutațiile RAS nu sunt unice cancerului tiroidian și se găsesc frecvent în formațiunile tiroidiene benigne. În schimb, atunc când rearanjările RET,

NTRK și ALK, precum și mutațiile BRAF, EIF1AX și ale promotorului TERT sunt identificate în nodulii tiroidieni, nodulul este aproape întotdeauna malign.

Mutația BRAF V600E, a fost asociată cu creșterea invazivă a tumorii și cu varianta foliculară a cancerului papilar. Mutațiile BRAF pot conferi un prognostic clinic mai rău decât pentru cancerul tiroidian papilar fără mutația BRAF. Recurența apare mai frecvent când sunt prezente mutații BRAF. În plus, mutațiile BRAF sunt asociate cu invazia extratiroidiană, metastazele ganglionare și stadiul tumoral avansat la intervenția chirurgicală inițială. Deoarece mutațiile BRAF nu se găsesc în carcinoame foliculare și noduli tiroidieni benigni, identificarea unei mutații BRAF poate ajuta la diagnosticarea și gestionarea cancerului tiroidian papilar.

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

### Studiu 1. Disfuncții tiroidiene apărute după tratamentul medicamentos în patologiile oncologice

**Introducere:** Cele mai des folosite medicamente moleculare țintite folosite în oncologie sunt inhibitorii tirozin kinazei. Inhibitorii tirozin kinazei (TKI) câștigă din ce în ce mai mult teren în oncologie, sunt utilizați pe scară largă în tratamentul mai multor tipuri de cancere. Scopul acestui studiu este de a evalua literatura medicală existentă asupra disfuncției tiroidiene induse de TKI și de a evalua efectele disfuncției tiroidiene asupra prognosticului bolii neoplazice de bază. TKI sunt utilizate pe scară largă în melanom, carcinom colorectal, cancer pulmonar cu celule mici, pancreas, carcinom renal și altele. Mecanismul prin care apare hipotiroidismul la pacienții tratați cu TKI este încă neclar.

**Material și metodă:** Am efectuat o căutare în baza de date PubMed folosind cuvintele „inhibitori de proteine tirozin kinază și efecte adverse tiroidiene” rezultând 206 articole. De asemenea, am aplicat filtre suplimentare, rezultând 13 articole originale. În plus, în urma revizuirii bibliografiei fiecărei lucrări, am inclus în plus 9 studii originale.

**Rezultate:** Cei mai studiați agenți TKI sunt Sunitinib și Sorafenib. Carcinomul cu celule renale metastatice (mRCC) este cel mai mult studiat tip tumoral în legătură cu efectele secundare ale tratamentului cu TKI. În total, 1641 de pacienți au fost incluși în acest studiu, dintre care 45,8% au dezvoltat disfuncții tiroidiene. Incidența hipotiroidismului pentru numărul total de pacienți evaluați în acest studiu este de 33,2%. Procentul pacienților care au fost testați și au dezvoltat hipertiroidism este de 3,14%. Treisprezece studii au făcut distincția între hipotiroidismul clinic și cel subclinic. În total 1228 de pacienți au fost evaluați atât pentru hipotiroidism subclinic, cât și pentru

clinic; hipotiroidismul subclinic a avut o incidență de 14,8%, în timp ce hipotiroidismul clinic de 28,1%. Din numărul total de pacienți, 1161 au fost evaluați pentru necesitatea tratamentului substitutiv tiroidian cu levotiroxină (LT), 25,8% au avut nevoie de tratament LT temporar sau continuu. Tirotoxicoza a fost evaluată în doar 936 de cazuri, cu o incidență de 4,9%. Hipotiroidismul este cea mai răspândită disfuncție tiroidiană dezvoltată la pacienții tratați cu TKI, dintre care un număr semnificativ au nevoie de terapie de substituție tiroidiană. Nouă studii au evaluat supraviețuirea fără progresie a bolii (PFS); șase dintre ei raportează o diferență semnificativă statistic între pacienții care dezvoltă hipotiroidism în timpul tratamentului TKI în comparație cu cei care rămân eutiroizi.

**Concluzii:** Hipotiroidismul este un efect secundar frecvent, dar nu bine raportat și studiat al tratamentului TKI, care afectează calitatea vieții, uneori chiar determină oprirea tratamentului oncologic cu TKI. În prezent, nu cunoaștem mecanismul prin care TKI induce disfuncția tiroidiană și hipotiroidism. Dezvoltarea ghidurilor clinice privind evaluarea și tratamentul hipotiroidismului indus de TKI este imperativă. Testarea atât a TSH, cât și a FT4 este importantă pentru a face distincție între hipotiroidismul clinic și cel subclinic și pentru a decide dacă terapia de substituție este necesară sau nu. Analiza noastră în concordanță cu alte studii arată că pacienții care dezvoltă hipotiroidism în timpul tratamentului cu TKI au un PFS mai lung. Studiul actual subliniază necesitatea testării de referință a TSH și monitorizarea pacienților oncologici tratați cu TKI.

## **Studiu 2. Asocierea sincronă a nodulului tiroidian cu patologia neoplazică primară, algoritm de evaluare**

**Introducere:** Evaluarea imagistică inițială și periodică a pacienților cu neoplazii de multe ori are ca și consecință depistarea unor modificări care nu au legătură cu patologia de bază. Așa este și în cazul nodulilor tiroidiene sau tiroiditelor depistate în cadrul evaluărilor oncologice la pacienții diagnosticați cu cancer. Nodulii tiroidiene sunt frecvenți în populația generală. Un nodul tiroidian depistat în acest fel pentru imagist și clinician poate să aibă semnificație de metastază dată de boala de bază sau o modificare tiroidiană care la rândul ei poate să fie benignă sau malignă. Aceste modificări se numesc incidentaloame. Incidentalnoamele tiroidiene sunt constatări accidentale în timpul evaluării imagistice a pacienților. Incidența lor este în creștere datorită tehnicilor imagistice morfologice și metabolice mai performante. Utilizarea crescândă a 18F-FDG PET/CT a condus la identificarea unui număr tot mai mare de pacienți cu incidentalnoame la nivelul glandei tiroide. Ca o modalitate potențială de discriminare între țesuturile benigne și maligne, mai multe studii au investigat absorbția maximă standardizată (SUVmax) ca indicator semicantitativ al malignității.

**Material și metodă:** Am efectuat o căutare pe Pubmed referitor la studiile originale pe tema nodulilor tiroidiene incidental descoperiți în cadrul evaluărilor imagistice de PET/CT cu 18F-FDG. Datele au fost comparate cu cele din cercetarea personală, unde am evaluat pe o perioadă de patru ani prevalența incidentaloamelor tiroidiene pe examinările 18F-FDG PET/CT a pacienților din cadrul departamentului de Medicină Nucleară al Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj Napoca.

**Rezultate:** În total, am evaluat datele din 8 articole originale referitoare la incidentaloamele tiroidiene. Rata incidentaloamelor metabolic active este 4,30%, din care captarea difuză este de 1,46%, iar captarea focală de 2,84%. Pacienții cu captare focală au fost evaluate ecografic și la nevoie direcționate către evaluarea FNAB. Prevalența malignității confirmate în rândul incidentaloamelor focale tiroidiene este de 20,13%. Cea mai frecventă modificare malignă de la nivelul glandei tiroide este carcinomul papilar, având un procent de 61%. Din cele opt studii evaluate, șase au evaluat existența unei corelații statistice între caracterul malign și valoarea SUVmax; trei studii au găsit o corelație pozitivă în acest sens, iar trei o corelație negativă. Pe o perioadă de patru ani am identificat 411 cazuri de incidentaloame tiroidiene. Din cele 411 pacienți incluși în studiu 69% sunt de sex feminin, 31% de sex masculin. Tumorile cele mai frecvente pentru care evaluarea 18F-FDG PET/CT a fost solicitată sunt tumorile de colon, cancerul mamar, limfoame și melanomul. Incidentaloamele tiroidiene metabolic active sunt reprezentate de cele difuze, în procent de 25%, iar cele focale de 20%.

**Concluzii:** Examinarea 18F-FDG PET/CT este din ce în ce mai frecvent folosită în evaluarea inițială sau periodică a pacienților cu patologii oncologice. În mod uzual, riscul de malignitate a incidentaloamelor focale este evaluat folosind ultrasunografia adesea combinată cu biopsia de aspirație cu ac fin. Nu există un consens în literatura de specialitate legat de corelația între valoarea SUVmax și șansa de malignitate în ceea ce privește incidentaloamele focale tiroidiene. Deși deocamdată este neclară utilitatea SUVmax în stratificarea pacienților cu captare focală tiroidiană, ea ar fi o modalitate neinvazivă foarte utilă. Studiile au evaluat corelația statistică între nodul tiroidian malign și vârstă, sex, dimensiune, fără a găsi însă o corelație semnificativă statistic.

### **Studiu 3. Cancerul tiroidian asociat neoplaziilor multiple**

**Introducere:** Rata apariției unei neoplasm asociat cu cancerul de tiroidă raportat în literatură este de 13,1% pentru sexul masculin și de 13,7% pentru sexul feminin. Cel mai adesea apare în primul an după diagnosticul de cancer tiroidian, ceea ce ne face să ne gândim la posibilitatea unui efect iatrogen a terapiei aplicate sau o posibilă etiologie comună. Mutația BRAF V600 constituie 90% din toate mutațiile BRAF, care are ca și consecință o activare de 10 ori mai puternică a căii MAPK. Asociat cu tema patologiilor



oncologice primare asociate, am cercetat în acest studiu impactul iradierii asupra carcinogenezei tiroidiene cauzate de accidentul nuclear de la Cernobîl, ca factor potențial cauzator a creșterii incidenței cancerului tiroidian în rândul populației din România.

**Material și metodă:** Studiul s-a desfășurat în cadrul departamentului de Medicină Nucleară și a cabinetului endocrinologic ale Institutului Oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuță” și include pacienți diagnosticați cu cancer tiroidian asociat cu alte neoplasme primare: melanomul, cancerul bronhopulmonar, cancerul mamar sau cancerul colorectal. Testarea genetică BRAF V600E din blocurile de parafină a pacienților incluși a avut loc în compartimentul de genetică în cadrul aceleiași institut. Pentru a studia efectul iradierii în cadrul accidentului nuclear din Cernobîl asupra incidenței carcinomului tiroidian în România am efectuat o căutare inițială a literaturii medicale folosind două baze de date: PubMed/Scopus și Google Scholar.

**Rezultate:** În urma colectării datelor și aplicării criteriilor de includere am identificat 17 cazuri care prezentau carcinom tiroidian asociat cu o neoplazie primară dintre cele amintite mai sus. Asocierea tumorală cea mai frecventă identificată este cea metacronă. Cea mai frecventă asociere tumorală primară depistată în acest studiu este asocierea cancerului tiroidian cu cel mamar. Două paciente dintre pacienții incluși în studiu au prezentat trei cancere primare asociate. Intervalul între cele două cancere primare în medie este de 6,15. Din numărul total de pacienți, cinci nu au putut fi testați datorită lipsei de probă biologică. Astfel testarea genetică s-a aplicat în cazul a 12 pacienți. Din totalul de teste genetice pentru identificarea mutației BRAF V600E aplicate pentru primul neoplasm primar, 25% sunt pozitive, 75% negative. Pentru cel de-al doilea neoplasm primar pozitivitatea testului genetic este de 33%. Cinci pacienți au prezentat teste genetice pozitive pentru mutația BRAF V600E, dintre care doi cu teste pozitive pentru amândouă neoplasme primare. În cadrul cercetării literaturii de specialitate am găsit doar zece articole referitoare la efectele iradierii în urma accidentului nuclear din Cernobîl și incidența cancerului tiroidian în România. Există o tendință diferită în incidența carcinomului tiroidian între pacienții adulți și copii. La 10-15 ani după accidentul nuclear de la Cernobîl există un număr tot mai mare de carcinoame tiroidiene la copii, dar această tendință devine staționară după 2005, în timp ce în cazul pacienților adulți există o creștere constantă, fapt care sugerează o legătură între incidența carcinomului tiroidian la copii și evenimentul nuclear de la Cernobîl.

**Concluzii:** Tema aleasă, respectiv incidența tumorilor primare asociate cancerului tiroidian este rar abordată în literatura de specialitate. Există o creștere substanțială a cazurilor de tumori primare asociate neoplaziei tiroidiene datorită supraviețuirii îmbunătățite a pacienților în urma creșterii preciziei diagnosticului și tratamentului, a efectelor secundare terapeutice și a factorilor de mediu individuali. Mutația BRAF

V600E este un important factor prognostic în neoplasmale incluse în acest studiu, dar prezența ei nu este un factor predictor pentru apariția unui neoplasm primar asociat. Carcinogeneza tiroidiană este un proces îndelungat care face dificilă studiarea factorilor determinanți și predispozanți. Factorii intrinseci împreună cu factorii extrinseci, cum ar fi radiațiile ionizante, trebuie luați în considerare împreună cu evoluția metodelor și protocoalelor de diagnostic.

## Originalitate și contribuții inovative

Disfuncțiile tiroidiene atât subclinice și mai ales cele clinice apărute în contextul tratamentului oncologic molecular țintit este un subiect relativ nou, dar care datorită dezvoltării accelerate de noi produse farmaceutice are o importanță din ce în ce mai mare. Studiile publicate în acest domeniu sunt în mare parte retrospective și pe eșantioane mici, ceea ce limitează calitatea informațiilor obținute. Dar în ciuda limitării, prin studiul efectuat am reușit să determin riscul unui pacient care este tratat cu tratament molecular țintit, TKI, de a dezvolta hipotiroidism clinic. O altă informație importantă descrisă în această lucrare este prevalența pacienților tratați cu TKI care va necesita tratament substitutiv hormonal pe parcursul tratamentului oncologic. Având în vedere aceste date am considerat că este necesar și am elaborat un protocol de diagnostic și tratament, care a fost propus în vederea utilizării în practica clinică instituțională.

Incidentalomaele tiroidiene sunt foarte frecvent descrise pe examinările de ecografie și CT, dar rata lor de malignitate este mică. Cu răspândirea evaluărilor oncologice efectuate prin examinarea 18F-FDG PET/CT, aceste modificări accidentale descoperite au fost descrise atât pe componenta morfologică a examinării, cât și pe cea metabolică. Incidentalomaele tiroidiene cu captare focală depistate pe examinările 18F-FDG PET/CT la rândul lor sunt descrise mai rar decât cele ultrasonografice dar au o rată de malignitate semnificativ mai mare. Nu există un consens în literatura de specialitate legat de corelația între valoare SUVmax și riscul de malignitate în ceea ce privește incidentalomaele focale tiroidiene. Deși deocamdată este neclară utilitatea SUVmax în stratificarea pacienților cu captare focală tiroidiană, ea ar fi o modalitate de evaluare neinvazivă foarte utilă.

Datorită dezvoltării de terapii oncologice foarte eficiente frecvența pacienților care supraviețuiesc unui diagnostic de cancer crește în fiecare an. Diagnosticarea unui al doilea sau a multiple cancere primare la un singur pacient devine și ea din ce în ce mai frecventă. Mutația BRAF V600E este observată la multe cancere. Am evaluat rolul acestei mutații în cancerele primare asociate neoplasmului tiroidian. Nu există în literatură sau în cazuistica acestui studiu o asociere între existența mutației BRAF V600E și neoplasmale primare asociate, însă această mutație este un factor prognostic important în ceea ce privește patologia canceroasă.

---

DOCTORAL THESIS (SUMMARY)

# Studies on thyroid disorders in oncological pathologies

---

Doctorand **Katalin Gábora**

---

Conducător de doctorat **Prof. As. Dr. Doina Piciu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CONTENT

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	
<b>1. Thyroid gland</b>	19
1.1. Anatomy of the thyroid gland	19
1.2. Histology of the thyroid gland	19
1.3. Embryological development of the thyroid gland	20
1.4. Physiology of the thyroid gland	21
1.4.1. Thyroid hormone biosynthesis	21
1.4.2. Iodine intake and role in thyroid hormone synthesis	22
1.4.3. Thyroid hormone metabolism	25
1.4.4. Regulation of thyroid hormone synthesis	26
1.4.5. The effects of thyroid hormones	28
<b>2. Evaluation of thyroid dysfunction in malignant pathology</b>	29
2.1. Determining the etiology of thyroid dysfunction	30
<b>3. Genetic mutations and thyroid cancer</b>	33
3.1. Genetic changes associated with papillary thyroid cancer	33
3.2. Genetic changes associated with follicular thyroid cancer	34
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	
<b>1. Working hypothesis</b>	39
<b>2. General methodology</b>	41
<b>3. Study 1 - Thyroid dysfunction occurring after drug treatment in oncological pathologies</b>	43
3.1. Introduction	43
3.2. Working hypothesis	46
3.3. Material and method	46
3.4. Results	47
3.5. Discussions	55
3.6. Conclusions	57
<b>4. Study 2 - Synchronous association of thyroid nodules with primary neoplasms, evaluation algorithm</b>	59

---

4.1. Introduction	59
4.2. Working hypothesis	60
4.3. Material and method	60
4.4. Results	61
4.5. Discussions	76
4.6. Conclusions	78
<b>5. Study 3 - Thyroid cancer associated with multiple neoplasms</b>	<b>81</b>
5.1. Introduction	81
5.2. Working hypothesis	84
5.3. Material and method	84
5.4. Results	88
5.5. Discussions	94
5.6. Conclusions	98
<b>6. General conclusionc</b>	<b>99</b>
<b>7. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	<b>101</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>103</b>

**Keywords:** thyroid, thyroid dysfunction, tyrosine kinase inhibitors, thyroid nodule, incidentaloma, 18-F FDG PET/CT, associated primary neoplasms, thyroid cancer, BRAF V600E.

## INTRODUCTION

Thyroid pathologies have several clinical aspects. In this paper we addressed the topic of thyroid dysfunction, incidental thyroid nodules discovered on F18-FDG PET/CT examinations and primary neoplastic diseases associated with thyroid cancer. Thyroid pathologies are very complex with important effects on patients' quality of life. Both functional and morphological changes at this level, especially in the oncological context, make the diagnostic and treatment procedures much more difficult.

Thyroid dysfunction in the context of targeted oncological treatments is relatively recently addressed in the medical literature. It is becoming increasingly important due to the spread and development of new targeted molecular pharmacological products. With this advancement in targeted molecular treatment, specific side effects also appear, which require a prompt and multimodal approach.

Thyroid nodular pathologies are becoming more widespread around the globe, largely due to the development of increasingly accurate and widely used diagnostic procedures. Incidental discoveries at the thyroid level are very common on traditional imaging examinations. The development and spread of hybrid molecular imaging in the last two decades, referring here in particular to the F18-FDG PET/CT examination used very often in the oncological context, have led to the description of focal or diffuse metabolic intake incidentally discovered at the thyroid level. Recently, attempts have been made to develop non-invasive metabolic methods for the assessment and differentiation of malignant and benign thyroid focal uptake in order to avoid the need for invasive morphological assessment.

Thyroid cancer is the most common endocrine neoplasm, the incidence of which is increasing globally. The topic of associated primary cancers is a relatively new topic addressed in the literature and is attributed according to research conducted to date to increase the survival and disease-free period of neoplastic patients. The study of other causes, such as genetics, of these neoplastic associations is a major interest in cancer research. The BRAF V600E mutation is one of the most common genetic mutations in neoplastic tissues. In this context, the presence of the BRAF V600E mutation is intensively studied in terms of its relationship with the development and prognosis of both single neoplastic disease and associated primary neoplasms.

Considering the mentioned aspects, in this paper we approached thyroid pathologies in an oncological context with all its complexity. The chosen theme is a pioneer in Romania, as part of the efforts of the international scientific community to provide the best therapeutic option in cancer, limiting side effects and improving the quality of life.

## **CURRENT STATE OF KNOWLEDGE**

The two biologically active thyroid hormones, synthesized in the thyroid gland are: thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine (T3). These two hormones are synthesized and stored in the thyroid gland by means of thyroglobulin, with the help of which they are secreted in the body. Iodine is essential for the synthesis of thyroid hormones and can be obtained from exogenous sources, respectively by consuming foods rich in iodine. When iodine intake is insufficient for the body's needs, thyroid hormone synthesis is affected. The production of thyroid hormones is regulated by two mechanisms, the first being by regulating thyrotropin biosynthesis (TSH), the second by regulating the extrathyroid conversion of T4 to T3 by nutritional, hormonal and disease-related factors. The first mechanism provides a very sensitive defense against changes in thyroid secretion, and the second provides rapid changes in the availability of tissue thyroid hormones in response to non-thyroid disease.

Thyroid hormones are critical determinants of brain development and somatic development in infants and metabolic activity in adults. Thyroid hormones play an important role in cardiovascular hemodynamics, induce an increase in heart rate, and in systolic pressure and decrease systemic vascular resistance. They play an important role in the thermogenesis of the human body, by regulating mitochondrial activity, influencing the female reproductive system. They are essential for the normal growth and development of bones. Thyroid hormones must be constantly available to perform these functions. To maintain its availability, there are large deposits of thyroid hormones in the thyroid gland.

Thyroid dysfunction occurs as a result of several pathologies and treatments, especially oncological, which affect the secretion, storage or conversion of thyroid hormones, which result in hormonal imbalances, with various consequences on metabolic processes and development in the body. Thyroid function tests are used in a variety of clinical settings to assess thyroid dysfunction and to assess the appropriate dose of levothyroxine therapy.

Genetic changes in papillary thyroid cancer activate the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway that promotes cell division. RET and NTRK1 tyrosine kinase reorganizations, BRAF activating mutations, and RAS activating mutations are sequential components that lead to MAPK activation. Additional changes include rearrangements of ALK, EIF1AX mutations, and telomerase reverse transcriptase (TERT) gene promoter mutations. In general, any papillary thyroid cancer has a single genetic modification. About 9% of papillary thyroid cancers contain both a TERT promoter mutation and a BRAF or RAS activating mutation. RAS mutations are not unique to thyroid cancer and are commonly found in benign thyroid formations. In contrast, when RET, NTRK, and ALK rearrangements, as well as BRAF, EIF1AX, and

TERT promoter mutations are identified in thyroid nodules, the nodule is almost always malignant.

The BRAF V600E mutation has been associated with invasive tumor growth and follicular papillary cancer. BRAF mutations may give a worse clinical prognosis than papillary thyroid cancer without the BRAF mutation. Recurrence occurs more frequently when BRAF mutations are present. In addition, BRAF mutations are associated with extrathyroid invasion, lymph node metastases, and advanced tumor stage at initial evaluation. Because BRAF mutations are not found in follicular carcinomas and benign thyroid nodules, identifying a BRAF mutation can help diagnose and manage papillary thyroid cancer.

## PERSONAL CONTRIBUTION

### Study 1. Thyroid dysfunction after drug treatment in oncological pathologies

**Introduction:** The most commonly used targeted molecular drugs used in oncology are tyrosine kinase inhibitors. Tyrosine kinase (TKI) inhibitors are gaining ground in oncology, and are widely used in the treatment of many cancers. The aim of this study is to evaluate the existing medical literature on TKI-induced thyroid dysfunction and to evaluate the effects of thyroid dysfunction on the prognosis of underlying neoplastic disease. TKIs are widely used in melanoma, colorectal carcinoma, small cell lung cancer, pancreas, kidney cancer and others. The mechanism by which hypothyroidism occurs in patients treated with TKI is still unclear.

**Material and method:** We searched the PubMed database using the words “protein tyrosine kinase inhibitors and thyroid side effects” for 206 articles. We also applied additional filters, resulting in 13 original articles. In addition, after reviewing the bibliography of each paper, we included an additional 9 original studies.

**Results:** The most studied TKI agents are Sunitinib and Sorafenib. Metastatic renal cell carcinoma (mRCC) is the most studied tumor type in relation to the side effects of TKI treatment. A total of 1641 patients were included in this study, of whom 45.8% developed thyroid dysfunction. The incidence of hypothyroidism in the total number of patients evaluated in this study is 33.2%. The percentage of patients who have been tested and developed hyperthyroidism is 3.14%. Thirteen studies have distinguished between clinical and subclinical hypothyroidism. A total of 1228 patients were evaluated for both subclinical and clinical hypothyroidism; subclinical hypothyroidism had an incidence of 14.8%, while clinical hypothyroidism was 28.1%. Of the total



number of patients, 1161 were evaluated for thyroid replacement therapy with levothyroxine (LT), 25.8% needed temporary or continuous LT treatment. Thyrotoxicosis was assessed in only 936 cases, with an incidence of 4.9%. Hypothyroidism is the most common thyroid dysfunction developed in patients treated with TKI, a significant number of whom need thyroid replacement therapy. Nine studies evaluated progression-free survival (PFS); six of them report a statistically significant difference between patients who develop hypothyroidism during TKI treatment compared with those who remain euthyroid.

**Conclusions:** Hypothyroidism is a common but not well reported and studied side effect of TKI treatment, which affects the quality of life, sometimes even stopping oncology treatment with TKI. At present, we do not know the mechanism by which TKI induces thyroid dysfunction and hypothyroidism. The development of clinical guidelines for the assessment and treatment of TKI-induced hypothyroidism is imperative. Testing for both TSH and FT4 is important to distinguish between clinical and subclinical hypothyroidism and to decide whether or not replacement therapy is necessary. Our analysis is consistent with other studies showing that patients who develop hypothyroidism during treatment with TKI have a longer PFS. The current study highlights the need for baseline TSH testing and monitoring of cancer patients treated with TKI.

## **Study 2. Synchronous association of thyroid nodule with primary neoplastic pathology, evaluation algorithm**

**Introduction:** The initial and periodic imaging evaluation of patients with neoplasms often has the consequence of detecting changes that are not related to the underlying pathology. This is also the case with thyroid nodules or thyroiditis detected in oncological evaluations in patients diagnosed with cancer. Thyroid nodules are common in the general population. A thyroid nodule detected in this way for the clinician may have significance of metastasis given by the underlying disease or a thyroid nodule which in turn may be benign or malignant. These changes are called incidentalomas. Incidental thyroid nodules are accidental findings during imaging evaluation of patients. Their incidence is increasing due to better morphological and metabolic imaging techniques. The increasing use of 18F-FDG PET/CT has led to the identification of an increasing number of patients with thyroid incidentalomas. As a potential way to discriminate between benign and malignant tissues, several studies have investigated standardized uptake value (SUVmax) as a semi-quantitative indicator of malignancy.

**Material and method:** I searched Pubmed for original studies on incidental thyroid nodules discovered during PET/ T imaging with 18F-FDG. The data were compared with those from personal research, where I evaluated over a period of four years the prevalence of thyroid incidentalomas on 18F-FDG PET/CT examinations of patients in the Department of Nuclear Medicine of the Oncological Institute "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj Napoca.

**Results:** In total, I evaluated data from 8 original articles on thyroid incidentalomas. The rate of metabolically active incidentalomas is 4.30%, of which diffuse uptake is 1.46% and focal uptake is 2.84%. Patients with focal uptake were evaluated by ultrasound and, if necessary, directed to FNAB evaluation. The prevalence of confirmed malignancy among focal thyroid incidence is 20.13%. The most common malignant change in the thyroid gland is papillary carcinoma, with a percentage of 61%. Of the eight studies evaluated, six assessed the existence of a statistical correlation between malignancy and SUVmax value; three studies found a positive correlation in this regard, and three a negative correlation. Over a four-year period, we identified 411 cases of thyroid incidentalomas. Of the 411 patients included in the study, 69% are female and 31% are male. The most common tumors for which 18F-FDG PET/CT evaluation was requested are colorectal cancer, breast cancer, lymphomas, and melanoma. Metabolically active thyroid incidentalomas were represented by diffuse uptake 25%, and focal uptake 20%.

**Conclusions:** 18F-FDG PET/CT examination is increasingly used in the initial or periodic evaluation of patients with oncological pathologies. Usually, the risk of malignancy of focal incidentalomas is assessed using ultrasonography often combined with fine needle aspiration biopsy. There is no consensus in the literature on the correlation between SUVmax value and the chance of malignancy with respect to focal thyroid incidents. Although the usefulness of SUVmax in stratifying patients with focal thyroid uptake is unclear at this time, it would be a very useful non-invasive method. The studies evaluated the statistical correlation between the malignant thyroid nodile and age, sex, size, but did not find a statistically significant correlation.

### **Study 3. Thyroid cancer associated with multiple neoplasms**

**Introduction:** The rate of primary neoplasms associated with thyroid cancer reported in the literature is 13.1% for males and 13.7% for females. It most often occurs in the first year after the diagnosis of thyroid cancer, which makes us think about the possibility of an iatrogenic effect of the applied therapy or a possible common etiology. The BRAF V600 mutation accounts for 90% of all BRAF mutations, which results in 10

times more powerful MAPK activation. Also, in this study we investigated the impact of irradiation on thyroid carcinogenesis caused by the Chernobyl nuclear accident, as a potential factor in the increasing incidence of thyroid cancer among the Romanian population.

**Material and method:** The study was carried out within the Department of Nuclear Medicine and the endocrinological office of the Oncological Institute "Prof. Dr. Ion Chiricuță" and includes patients diagnosed with thyroid cancer associated with other primary neoplasms: melanoma, bronchopulmonary cancer, breast cancer or colorectal cancer. BRAF V600E genetic testing of the paraffin blocks of the included patients took place in the genetics department at the same institute. To study the effect of irradiation in the Chernobyl nuclear accident on the incidence of thyroid carcinoma in Romania, we performed an initial search of the medical literature using two databases: PubMed/Scopus and Google Scholar.

**Results:** Following the collection of data and the application of inclusion criteria, we identified 17 cases that presented with thyroid carcinoma associated with a primary neoplasia of those mentioned above. The most common tumor association identified is metachronous. The most common primary tumor association found in this study is the association of thyroid cancer with breast cancer. Two of the patients included in the study had three associated primary cancers. The average interval between the two primary cancers is 6.15. Of the total number of patients, five could not be tested due to lack of biological evidence. Thus, genetic testing was applied to 12 patients. Of the total genetic tests to identify the BRAF V600E mutation applied to the first primary neoplasm, 25% are positive, 75% negative. For the second primary neoplasm, the positivity of the genetic test is 33%. Five patients tested positive for the BRAF V600E mutation, two of whom tested positive for both primary neoplasms. During the research of the specialized literature, we found only ten articles regarding the effects of irradiation following the Chernobyl nuclear accident and the incidence of thyroid cancer in Romania. There is a different trend in the incidence of thyroid cancer among adult and pediatric patients. 10-15 years after the Chernobyl nuclear accident, there is a growing number of thyroid carcinomas in children, but this trend is steady after 2005, while in adult patients there is a steady increase, which suggests a link between the incidence of thyroid cancer in children and the Chernobyl nuclear event.

**Conclusions:** The incidence of primary tumors associated with thyroid cancer is rarely addressed in the literature. There is a substantial increase in cases of primary tumors associated with thyroid cancer due to improved patient survival due to increased accuracy of diagnosis and treatment, therapeutic side effects and individual environmental factors. The BRAF V600E mutation is an important prognostic factor in the neoplasms included in this study, but its presence is not a predictor of an

associated primary neoplasm. Thyroid carcinogenesis is a long process that makes it difficult to study the determinants and predisposing factors. Intrinsic factors together with extrinsic factors, such as ionizing radiation, must be considered along with the evolution of diagnostic methods and protocols.

## **Originality and innovative contributions**

Both subclinical and especially clinical thyroid dysfunctions in the context of targeted molecular oncological treatment is a relatively new topic, but which due to the accelerated development of new pharmaceuticals is becoming increasingly important. Studies published in this field are mostly retrospective and in small samples, which limits the quality of the information obtained. But despite the limitation, through the study we were able to determine the risk of a patient being treated with targeted molecular treatment, TKI, to develop clinical hypothyroidism. Another important piece of information described in this paper is the prevalence of patients treated with TKI who will need hormone replacement therapy during cancer treatment. In view of these data, we considered it necessary and developed a diagnostic and treatment protocol, which was proposed for use in institutional clinical practice.

Incidents of thyroid disease are very commonly described on ultrasound and CT scans, but their rate of malignancy is low. With the spread of oncological evaluations performed by 18F-FDG PET/CT examination, these accidentally discovered changes were described on both the morphological and metabolic components of the examination. Focal uptake in thyroid incidentalomas detected on 18F-FDG PET/CT examinations have a significantly higher rate of malignancy than those described on traditional imagistic evaluations. There is no consensus in the literature on the correlation between SUVmax value and risk of malignancy with respect to focal thyroid incidentalomas. Although the usefulness of SUVmax in stratifying patients with focal thyroid uptake is unclear at this time, it would be a very useful non-invasive assessment.

Due to the development of highly effective oncological therapies, the frequency of patients surviving a cancer diagnosis increases every year. Diagnosis of a second or multiple primary cancers in a single patient is also becoming more common. The BRAF V600E mutation is seen in many cancers. We evaluated the role of this mutation in primary neoplasms associated with thyroid cancer. There is no association in the literature or in the cases of this study between the existence of the BRAF V600E mutation and the development of associated primary neoplasms, but this mutation is an important prognostic factor in cancer patients.