

SCHILDKLIERTUMOREN BIJ HOND, KAT EN MENS: EEN VERGELIJKING

Aantal woorden: 16506

Jan-Alexander Claus

Studentennummer: 01605366

Promotor: dierenarts Lisa Stammeleer

Promotor: prof. dr. Sylvie Daminet

Onderdeel van de Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de diergeneeskunde

Academiejaar: 2021 – 2022

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.

1. VOORWOORD

Eerst en vooral wil ik Lisa Stammeleer en professor Sylvie Daminet bedanken voor de tijd die ze namen om deze masterproef tot een goed einde te brengen. De positieve en constructieve feedback die ik elke keer mocht ontvangen, maakte het werken aan deze literatuurstudie des te aangenamer.

Als tweede wil ik mijn ouders bedanken, in het bijzonder mijn mama. Zij las deze masterproef elke keer met volle aandacht na en bracht verbeteringen aan waar nodig. De steun die ik tijdens de studie van haar mocht ontvangen, is van onschatbare waarde.

Aan alle vrienden die ik maakte gedurende de opleiding, bedankt! Het was een genoegen om jullie te leren kennen, we houden contact!

Als laatste wil ik mijn 3 trouwe viervoeters, Cleo, Phil en Dite bedanken. Zij hebben me gedurende de studie overladen met de nodige knuffels en likjes.

2. INHOUDSOPGAVE

1. Voorwoord.....	3
2. Inhoudsopgave.....	4
3. Samenvatting.....	5
4. Inleiding.....	6
5. Literatuurstudie.....	8
5.1. Schildkliertumoren.....	8
5.2. Prevalentie.....	8
5.3. Risicofactoren en oorzaak.....	9
5.4. Types tumoren.....	13
5.4.1. Goedaardige schildkliertumoren.....	13
5.4.2. Kwaadaardige schildkliertumoren.....	14
5.4.2.1. Metastasering.....	16
5.4.2.2. Multipele endocriene neoplasie (MEN)-syndroom.....	17
5.5. Diagnose.....	18
5.5.1. Algemeen lichamelijk onderzoek.....	18
5.5.2. Bloedonderzoek.....	20
5.5.3. Fijne naald aspiraats (cytologie)	21
5.5.4. Histopathologie (biopsie)	22
5.5.5. Medische beeldvorming.....	22
5.5.5.1. Ultrasonografie.....	22
5.5.5.2. Radiografie.....	24
5.5.5.3. Computed tomography (CT)	24
5.5.5.4. Magnetic resonance imaging (MRI).....	26
5.5.5.5. Scintigrafie.....	27
5.6. Behandeling.....	29
5.6.1. Chirurgie.....	29
5.6.2. Radiojoodtherapie.....	32
5.6.3. Radiotherapie.....	34
5.6.4. Chemotherapie.....	35
5.6.5. Medicatie	35
5.7. Toekomst.....	36
5.8. Prognose.....	37
5.9. Discussie.....	39
5.10. Conclusie.....	41
5.11. Vergelijking.....	42
5.12. Literatuurlijst.....	43

3. SAMENVATTING

Schildkliertumoren behoren tot meest prevalentie endocriene tumoren van hond, kat en mens. Deze literatuurstudie focust zich op de goedaardige en kwaadaardige schildkliertumoren die voorkomen bij deze 3 species. Hierbij wordt vergelijkend te werk gegaan; de verschillen en gelijkenissen tussen schildkliertumoren bij hond, kat en mens worden aangekaart.

Achtereenvolgens zal er aandacht besteed worden aan het voorkomen en de prevalentie van schildkliertumoren bij hond, kat en mens. Verder worden eveneens de etiologie/potentiële risicofactoren en de types tumoren besproken. Omdat honden en katten vaak dezelfde omgeving delen als mensen, kunnen bepaalde omgevingsfactoren een zelfde invloed hebben op het ontstaan van dit type tumoren.

Als laatste zullen de mogelijke diagnose- en behandelingstechnieken worden vermeld. Hierbij worden toekomstige diagnose- en behandelingsmethoden aangehaald. Voorbeelden hiervan zijn diagnose van een kwaadaardige tumor door middel van elastografie en behandeling door stereotactic body radiotherapy (SBRT).

Omdat de prognose van schildkliertumoren bij hond, kat en mens vaak afhangt van het type tumor, zal hier ook verder op ingegaan worden. De prognose van deze endocriene tumor bij kat en mens is algemeen eerder gunstig te noemen ten opzichte van de prognose bij de hond die eerder als algemeen ongunstig beschouwd wordt omdat regelmatig metastasen op het moment van diagnose worden vastgesteld. In de discussie zullen de bevindingen beknopt besproken worden. Een algemene vergelijkende tabel bevindt zich op het einde van de literatuurstudie.

Momenteel vormt het onderzoek naar de etiologie en potentiële risicofactoren van felie hyperthyroïdie een hot topic. Verder worden nieuwe behandelingsmethoden voor (gemetastaseerde) schildklierkanker bij hond en mens onderzocht. Humane studies die nieuwe behandelingsopties voor (schildklier)neoplasieën onderzoeken door middel van hond of kat als studiemodellen, kunnen potentieel voor nieuwe behandelingsopties zorgen voor deze 3 species. Verder wordt eveneens uitvoerig onderzoek gevoerd naar toekomstige therapeutische en prognostische biomarkers die in de veterinaire en humane oncologie kunnen worden toegepast.

4. INLEIDING

Schildkliertumoren komen regelmatig voor bij hond, kat en mens. Deze tumoren vormen een van de meest voorkomende endocriene neoplasieën in deze 3 species (Barber, 2007; Scott-Moncrieff, 2015; Sheppard-Olivares et al., 2020; Watson et al., 2005). De prevalentie en klinische betekenis van schildkliermassa's variëren naargelang het aangetaste zoogdier. Het risico tot ontwikkeling van schildkliernodules stijgt met toenemende leeftijd (Barber, 2007).

De etiologie van schildklierneoplasieën bij honden en katten is grotendeels ongekend (Lunn en Page, 2012; Liptak, 2007; McLean et al., 2014, Scott-Moncrieff, 2015). Bij hond en kat worden enkele risicofactoren verondersteld. Er werd in humane studies een verband aangetoond tussen schildkliertumoren en jodiumdeficiëntie of -overmaat, (epi)genetische mutaties, ioniserende straling en chronische overmaat aan TSH (thyroïd stimulerende hormoon)-secretie (Scott-Moncrieff, 2015).

Bij honden zou een rasprevalentie bestaan waarbij bepaalde rassen een hoger risico vertonen om schildkliertumoren te ontwikkelen (Barber, 2007; Lunn en Page, 2012; Scott-Moncrieff, 2015; Ward, 2008). Deze rasprevalentie is volgens Hassan et al. (2020) echter niet geheel duidelijk. Bij de mens zouden bepaalde bevolkingsgroepen eveneens een verhoogd risico vertonen op schildklierkanker (Nguyen et al., 2015). Raszuivere katten zouden dan weer een lager risico hebben om hyperthyroïdie te ontwikkelen (Peterson, 2014; Scott-Moncrieff, 2015). Een geslachtsprevalentie is niet aanwezig bij de hond, maar is wel gevonden bij katten en mensen (Barber, 2007; Peterson, 2014; Scott-Moncrieff, 2015; Wucherer en Wilke, 2010).

Bij kat en mens komen goedaardige tumoren het meeste voor, in tegenstelling tot de hond waarbij schildklieradenocarcinomen het vaakst worden vastgesteld. Bij diagnose van een canien schildklieradenocarcinoom wordt regelmatig metastasering opgemerkt (Wucherer en Wilke, 2010). In tegenstelling tot bij katten, zijn schildkliertumoren bij de hond en mens vaak niet functioneel (Liptak, 2007; Mathieu et al., 2020). Gebaseerd op klinische tekens en serum T4 concentraties zijn 60% van de aangetaste honden euthyroïd, 30% hypothyroïd en 10% hyperthyroïd (Lunn en Page, 2012). Bij honden komen, tegenstrijdig met katten, unilaterale tumoren het meeste voor (Liptak, 2007).

Hyperthyroïde katten en mensen vertonen gemeenschappelijke klinische, pathologische en therapeutische kenmerken (Candellone et al., 2019; Peterson, 2014). De adenomateuze hyperplasie in feline hyperthyroïdie vertoont gelijkenissen met de ziekte van Plummer bij de mens (van Hoek et al., 2015; Volckaert et al., 2016a). Er zijn tevens gelijkenissen aangetoond tussen schildkliertumoren bij hond en mens (Campos et al., 2014).

Honden en katten worden op consultatie vaak aangeboden met een palpeerbare cervicale ventrale massa (Barber, 2007; Liptak, 2007; Lunn en Page, 2012; Scott-Moncrieff, 2015). Bij hond en mens kunnen klinische tekens gerelateerd zijn aan het massa-effect van de tumor (Barber, 2007; Borlea et al., 2019). Honden met functionele schildkliertumoren en hyperthyroïde katten en mensen vertonen gelijkaardige klinische tekens (Barber, 2007; Candellone et al., 2019; Scott-Moncrieff, 2015).

Naast het lichamenlijk onderzoek bestaan diagnostische technieken bij hond, kat en mens uit een volledig bloedonderzoek en scintigrafie. Een fijne naald aspiraats cytologie (FNAC) en ultrasonografie (US) behoren tevens tot de mogelijkheden bij hond en mens. Radiografie, Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI) en biopsie kunnen bij hond en mens eveneens aangeraden worden (Mathieu et al., 2020; Scott-Moncrieff, 2015). De diagnose van feline hyperthyroïdie wordt bevestigd met een uitgebreide anamnese, lichamenlijk onderzoek en een bloedtest (Volckaert et al., 2016a).

Behandelingsmogelijkheden voor honden, katten en mensen met schildkliertumoren vertonen eveneens gelijkenissen en verschillen. Bij honden worden chirurgische resectie, radiojoodtherapie, radiotherapie en/of chemotherapie aangewend als mogelijke therapieën. In sommige gevallen worden verschillende mogelijkheden gecombineerd (Scharf et al., 2020; Scott-Moncrieff, 2015). Bij felie hyperthyroïdie worden 4 behandelingsopties toegepast. Radioactief jood therapie en thyroïdectomie behoren tot mogelijkheden. Toediening van thyreostatica en een dieet met jodium restrictie behoren, in tegenstelling tot de hond, ook tot de behandelingsopties (Daminet, 2020; Lunn et Page, 2012; Scott-Moncrieff, 2015). Conventionele humane schildklierkankertherapie bestaat uit chirurgie, radioactief jood therapie en TSH-suppressie therapie (Ancker et al., 2020; Nguyen et al., 2015).

Voor gemetastaseerde schildklierkankers bij hond en mens worden nieuwe behandelingsmogelijkheden gezocht. Momenteel worden gunstige resultaten bereikt met het gebruik van multikinase-inhibitoren bij de mens. Uit een studie bleek dat bij honden met schildklier carcinoomen die behandeld werden met toceranib fosfaat een hoopgevend resultaat kon worden vastgesteld. Verder onderzoek dringt zich echter op (Ancker et al., 2020; Campos et al., 2014).

De gestegen interesse in doelgerichte therapie en in gepersonaliseerde geneeskunde opent nieuwe toekomstige behandelingswegen (Campos et al., 2014; Khatami et al., 2019). HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) en osteopontine zijn voorbeelden van biomarkers die reeds gebruikt worden in de humane oncologie en potentieel kunnen worden toegepast in de veterinaire oncologie (Hassan et al., 2020; Yoshimoto et al., 2019).

De focus van deze masterproef ligt op de vergelijking van schildkliertumoren bij hond, kat en mens en het zoeken naar nieuwe diagnose- en behandelingsmogelijkheden door middel van literatuurstudie.

5. LITERATUURSTUDIE

5.1. Schildkliertumoren

5.2. Prevalentie

Schildkliertumoren zijn een van de meest voorkomende endocriene neoplasieën bij hond, kat en mens (Barber, 2007; Scott-Moncrieff, 2015; Watson et al., 2005; Wucherer en Wilke, 2010; Mooney en Peterson, 2012). Het schildkliercarcinoom vormt de meest voorkomende kwaadaardige endocriene tumor bij de hond en de mens en het functionele schildklieradenoom vormt de meest voorkomende endocrinopathie bij de kat (Sheppard-Olivares et al., 2020; Watson et al., 2005; Wells, 2016). De klinische presentatie en het biologisch gedrag van schildkliertumoren variëren sterk naargelang het aangetaste zoogdier (Soarez et al., 2020).

Eén tot 4% van alle caniene tumoren zijn schildkliertumoren (Scott-Moncrieff, 2015; Ward, 2008; Wucherer en Wilke, 2010) en ongeveer 10-15% van alle hoofd- en nekneoplasieën bij de hond vormen schildklierkanker (Campos et al., 2014b; Mooney, 2012). De autonome celgroei van schildkliertumoren bij de kat gaat vaak gepaard met hyperfunctie, onafhankelijk van de werking van TSH en leidt tot hyperthyroïdie (Argenta et al., 2021). De totale prevalentie van feliene hyperthyroïdie, veroorzaakt door een functionele schildkliertumor, varieert van 2.4% tot 11.4% (Volckaert et al., 2016a). In katten ouder dan 10 jaar wordt een prevalentie gemeld van meer dan 10% (Peeterson, 2020). Humane schildkliernodules komen eveneens regelmatig voor; in ongeveer 65% van de algemene bevolking worden schildkliernodules gedetecteerd (Durante et al., 2018). Naar schatting heeft ongeveer 50% van de humane bevolking op de leeftijd van 60 jaar ten minste één schildkliernodule (Pashou et al., 2017). Schildklierkanker bedraagt 2% van alle humane gediagnosticeerde kankers en 94% van alle humane endocriene kankers (Campos et al., 2014; Kapiteijn et al., 2012).

Bij hond, kat en mens stijgt het risico tot ontwikkeling van schildkliernodules met toenemende leeftijd (Barber, 2007). Caniene schildkliercarcinomen komen het meest voor bij honden van middelbare en oude leeftijd met een gemiddelde leeftijd van 10 jaar (Scott-Moncrieff, 2011). Een studie waaraan een kleine groep beagles deelnam, toonde een leeftijdsspecifieke incidentie van schildkliertumoren van 1,1% per jaar bij honden van 8 tot 12 jaar en 4,0% per jaar bij honden van 12 tot 15 jaar (Soarez et al., 2020). De gemiddelde leeftijd bij katten om hyperthyroïdie te ontwikkelen bedraagt 12-13 jaar (Scott-Moncrieff, 2012). Bij katten zijn slechts 5% van de hyperthyroïde katten jonger dan 10 jaar op het moment van de diagnose (Scott-Moncrieff, 2012; Volckaert et al., 2016a). De leeftijd van een kat om van kwaadaardig schildkliercarcinoom te ontwikkelen varieert van 6 tot 18 jaar. Katers zijn oververtegenwoordigd (Scott-Moncrieff, 2012). Uit een studie van Jasim et al. (2020) blijkt dat de gemiddelde leeftijd om een schildklierneoplasie te ontwikkelen bij mensen 54.2 (18-97) jaar bedraagt (Jasim et al., 2020).

Het rasgebonden risico op schildklierkanker bij honden blijft controversieel volgens Hassan et al. (2020). Verschillende studies toonden aan dat Boxers, Beagles, Siberische Husky's, Golden Retrievers, Shetland Collies, Old English Sheepdogs, Cairn Terriers en 'mixed-breeding' honden een verhoogd risico zouden hebben, terwijl in andere studies geen rasspecifieke predispositie werd gevonden (Hassan et al., 2020; Lunn en Page, 2012; Wucherer en Wilke, 2010). Volgens Mooney (2012) zouden Beagles en Golden Retrievers gepredisponeerd zijn tot het ontwikkelen van schildkliercarcinomen en Boxers tot het ontwikkelen van schildkliercarcinomen en -adenomen. Raszuivere katten, zoals de Siamees, Himalaya kat en Burmees zouden een lager risico vertonen om hyperthyroïdie te ontwikkelen. 'Mixed-breeding' katten zijn daarentegen frequenter aangetast (Peterson, 2014; Scott-

Moncrief, 2015). Bij mensen is schildklierkanker meer prevalent in de Aziatische, Pacifische en Kaukasische bevolking (Nguyen et al., 2015).

Een geslachtsprelectie voor ontwikkeling van schildkliertumoren is niet aanwezig bij honden, maar wel bij katten en mensen. Kattinnen ontwikkelen hyperthyroïdie iets frequenter dan mannelijke katten (1.25:1). Bij mensen zijn het vrouwen die tot 3 keer meer kans hebben om aangetast te worden (Barber, 2007; Campos et al., 2014; Mahmoudian-Sani et al., 2019; Scott-Moncrieff, 2015; Peterson, 2014; Wucherer en Wilke, 2010; T'Sjoen et al., 2020). De vrouwelijke predispositie bij de mens zou mogelijks gerelateerd zijn aan voortplantings- en hormonale factoren, hoewel deze relatie niet bevestigd is (Argenta et al., 2021).

5.3. Risicofactoren en oorzaak

Bij mensen zijn reeds talrijke studies uitgevoerd om mogelijke risicofactoren en oorzaken van schildklierneoplasiën te achterhalen (zie FIGUUR 1). Bij hond en kat zijn er een beperkt aantal studies en worden enkele risicofactoren en oorzaken verondersteld. Omdat honden en katten vaak aan dezelfde omgeving worden blootgesteld, wordt algemeen aangenomen dat bepaalde risicofactoren bij de mens ook gelden voor hond en kat.

Box 1 Risk factors for development of thyroid cancer
Patient-related risk factors
• Familial influences
• Overscreening
• Obesity
• Smoking
Environmental risk factors
• Radiation exposure
• Flame retardants
• Iodine supply
• Volcanic ash

FIGUUR 1

Samenvatting risicofactoren voor ontwikkeling van schildklierkanker bij de mens (Uit Kim et al., 2020).

De oorzaak van humane schildklierkanker houdt verband met stralingsblootstelling, jodiuminname, diabetes, zwaarlijvigheid, Hashimoto thyroïditis, exogeen oestrogeengebruik en voeding (Ashorobi en Lopez, 2021). Andere vermoedelijke risicofactoren zijn milieuverontreinigende stoffen en een familiegeschiedenis van schildklierkanker of schildklieraandoeningen (Zimmerman en Galetti, 2021). Sommige beroepen correleren met een verhoogde incidentie van schildklierkanker. Beroepsmatige blootstelling aan straling en pesticiden alsook werken in de textielindustrie kunnen een verhoogde kans op schildklierkanker met zich meedragen (Ashorobi en Lopez, 2021). Bij honden zijn de enige gekende risicofactoren ioniserende straling en hypothyroïdie. Bij feliene hyperthyroïdie zouden immunologische factoren, voedingsfactoren, infectieuze agentia, omgevingsfactoren of een combinatie van deze gesuggereerd worden als mogelijke oorzaken voor de ontwikkeling van hyperthyroïdie (Norrgran et al., 2015). Een aantal studies zijn reeds verricht om belangrijke etiologische factoren van feliene hyperthyroïdie te identificeren. Blootstelling aan persistente organische verontreinigende stoffen (met name broomhoudende vlamvertragers) is hier een voorbeeld van (Jones et al., 2019).

Blootstelling aan straling is het meest bekende omgevingsrisico voor de ontwikkeling van schildklierkanker bij de mens (Kim et al., 2020). De schildklier is bijzonder gevoelig voor de carcinogene effecten van straling, vooral tijdens de kinderjaren of de adolescentie (Ashorobi en Lopez, 2021; Kim et al, 2020; Zimmerman en Galetti, 2015). Na blootstelling blijft het relatieve risico op kanker naar schatting meer dan 50 jaar bestaan (Ashorobi en Lopez, 2021). Naast nucleaire straling kunnen mensen ook worden blootgesteld aan straling via röntgenstralen en CT-scans. Het toegenomen gebruik van

medische beeldvormingstechnieken zou kunnen leiden tot een verhoogde incidentie van schildklierkanker (Ashorobi en Lopez, 2021; Kim et al., 2020). Als gevolg van stralingsblootstelling ontstaan vaak goed gedifferentieerde papillaire of papillair-folliculaire carcinomen. Ioniserende straling werd eveneens als een mogelijke oorzaak van schildkliertumoren bij honden vastgesteld (Scott-Moncrieff, 2015).

Er bestaat controverse over de vraag of een teveel of een tekort aan jodium schildklierkanker bij de mens veroorzaakt. In de studie van Knobel en Medeiros-Neto (2007) werd vastgesteld dat de inname van jodium een predisponerende factor voor schildklierkanker was. In een andere studie werd vastgesteld dat jodiumtekort zou leiden tot epitheliale schildkliercelcarcinomen (Asharobi en Lopez, 2021). Volgens Kim et al. (2020) hebben fluctuaties in de jodiumvoorziening dan weer een invloed op de incidentie van schildklierkanker, in het bijzonder voor papillaire en folliculaire schildklierkankersubtypes. In een review van Zimmerman en Galetti (2015) besloot men dat in het algemeen de beschikbare gegevens erop wijzen dat een jodiumtekort een risicofactor vormt voor humane schildklierkanker en dat het met name het risico op folliculaire schildklierkanker verhoogt en mogelijk ook het risico op anaplastische schildklierkanker. Hieruit blijkt dat er geen eenduidig antwoord kan gegeven worden op de vraag of een teveel of een tekort aan jodium een risicofactor vormt voor humane schildklierkanker.

Dietair jodium zou ook betrokken zijn bij de pathogenese van feliene hyperthyroïdie. Het jodiumgehalte van commercieel kattenvoer wordt gerapporteerd als zeer variabel en vaak hoger dan de aanbevolen hoeveelheid. Er wordt verondersteld dat grote schommelingen in de dagelijkse jodiuminname kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van schildkliaandoeningen bij de kat. Echter, hoewel circulerende vrije T4 (thyroxine) concentraties acuut worden beïnvloed door een wisselende inname van jodium, heeft een meer chronische inname geen duidelijk effect. Verder speelt selenium ook een belangrijke rol bij de regulatie van de schildklierfunctie bij veel diersoorten en, hoewel de betekenis onduidelijk is, lijken de circulerende waarden van dit mineraal hoog bij katten, mogelijk door een verhoogde inname (Mooney en Peterson, 2012). Het selenium- en jodiumgehalte van het voedsel zouden de ontwikkeling van feliene hyperthyroïdie dan ook kunnen beïnvloeden (Volckaert et al., 2016a). Experimentele gegevens en klinische ervaring hebben de rol van jodium in de pathogenese van schildkliertumoren bij honden noch bevestigd, noch ontkend (Scott-Moncrieff, 2015). Eén studie vond echter dat honden die leefden in een endemisch gebied van jodiumtekort een hogere prevalentie van schildkliercarcinomen hadden (Mooney, 2012).

Diabetes en zwaarlijvigheid houden een verhoogd risico op schildklierkanker bij de mens in (Ashorobi en Lopez, 2021). Het mechanisme waardoor zwaarlijvigheid het risico verhoogt, is onbekend (Kim et al., 2020). Dieetkeuzes spelen een belangrijke rol op het risico op schildklierkanker. Voedingsmiddelen zoals kool, broccoli, bloemkool, kip, varkensvlees en gevogelte blijken een verhoogde incidentie van schildklierkanker te veroorzaken, terwijl groenten zoals kaki's en mandarijnen een negatieve correlatie hebben met de incidentie van schildklierkanker (Ashorobi et al., 2021). Ook zou het eten van rood vlees het risico op schildklierkanker verhogen (Kim et al., 2020). Verder is er ook aangetoond dat een te hoog gebruik van multi-vitamines een verhoogde incidentie van schildklierkanker veroorzaakt als gevolg van het aanwezige jodiumgehalte. Er werd eveneens bewezen dat voedingsmiddelen met een hoog nitraat- of nitrietgehalte de incidentie van schildklierkanker verhogen (Ashorobi en Lopez, 2021). Het ware effect van deze voedingsfactoren op de ontwikkeling van schildklierknobbels en kanker is echter niet diepgaand bestudeerd en hun klinische betekenis blijft speculatief (Kim et al., 2020).

Hoewel talrijke omgevingsfactoren in verband worden gebracht met een verhoogd risico op feliene hyperthyroïdie, zoals het gebruik van kattenbakvulling en het regelmatig gebruik van pesticiden en herbiciden (Mooney en Peterson, 2012; Volckaert et al., 2016a), is de consumptie van een dieet dat geheel of bijna geheel uit kattenvoer uit blik bestaat een vaak geïdentificeerde factor (Mooney en Peterson, 2012). Door het verschil in metabolisme, zoals de trage glucuronidatieroute bij katten, kan deze diersoort blootgesteld worden aan agentia zoals goitrogenen en hormoonontregelaars. De

potentieel goitrogene soja-isoflavonen, genisteïne en daidzeïne zijn gangbare bestanddelen van commercieel verkrijgbaar kattenvoer en kunnen aanwezig zijn in concentraties die hoog genoeg zijn om een biologisch effect te hebben (Mooney en Peterson, 2012).

Gezien de verscheidenheid aan afwijkingen en de beschreven associaties, wordt het aanvaard dat hyperthyreoïdie een multifactoriële ziekte is (Mooney en Peterson, 2012; Scott-Moncrieff, 2015). Sommige van de vermelde stoffen worden verondersteld T4 na te bootsen. Hierdoor zou het risico op het ontwikkelen van hyperthyreoïdie toenemen. Er bestaat echter geen voldoende bewijs om deze theorie te bevestigen (Volckaert et al., 2016a). Het is opvallend dat dezelfde risicofactoren blijken te bestaan in gebieden waar hyperthyreoïdie als relatief ongewoon wordt beschouwd, wat de nadruk legt op de complexiteit van de pathogenese van hyperthyreoïdie (Mooney en Peterson, 2012). Huidig onderzoek bij de hyperthyroïde kat is gericht op mogelijke risicofactoren en oorzaken van deze veelvoorkomende endocriene ziekte te achterhalen.

Chemische stoffen die worden gebruikt als brandvertragers zijn eveneens op de voorgrond gekomen als een risicofactor van schildklierkanker bij de mens. Een belangrijk voorbeeld hierbij is het gebruik van polybroomdifenylethers (PBDE's), die ooit tot de meest gebruikte brandvertragers behoorden. Deze werden geleidelijk aan verboden omdat onderzoek PBDE's in verband bracht met de ontregeling van het schildklierhormoon. Belangrijk is dat blootstelling aan brandvertragers voornamelijk via stof binnenshuis gebeurt, aangezien deze stoffen niet chemisch gebonden zijn aan de producten waarvoor ze worden gebruikt. Het effect van brandvertragers op het risico van schildklierkanker is echter nog steeds onduidelijk en tot nu toe zijn de studies beperkt en tegenstrijdig (Kim et al., 2020). Sommige studies veronderstellen eveneens een verband tussen felienne hyperthyroïdie en polybroomdifenylethers (Norrgran et al., 2015; Poutasse et al., 2019). In een oude studie van Scarlett et al. (1988) werd gevonden dat in Californië, in de Verenigde Staten, een grote toename (x4) van hyperthyroïde katten werd gezien in vergelijking met andere staten. Gebromeerde vlamvertragers werden in deze tijd veel gebruikt in Californië. In de kat zouden milieuverontreinigende stoffen kunnen werken als verstoorders van de productie van de schildklierhormonen, waarbij ze in eerste instantie lagere circulerende T4 niveaus induceren, wat zal leiden tot een verhoogde afscheiding van TSH door de hypofyse. Deze verhoogde secretie verhoogt de activiteit van de schildklier, wat uiteindelijk kan leiden tot een hyperplasie. Na verloop van tijd kan de schildkliernodule een autonome functie verwerven, wat resulteert in adenomateuze hyperplasie of adenoom (Norrgran et al., 2015). In de studie van Norrgran et al. (2015) werd een verschil gevonden in de gemiddelde concentraties van onderzochte PBDE's tussen euthyroïde en hyperthyroïde katten. Hyperthyroïde katten hadden hogere serumconcentraties voor sommige van de onderzochte PBDE's (Norrgran et al., 2015). Longitudinale studies zijn gewenst om een grondig begrip van de rol van PBDE's in felienne hyperthyroïdie te verkrijgen (Jones et al., 2019). In een recente studie van Weiss et al. (2021) werd aangetoond dat stof eveneens een relevante blootstellingsroute is voor poly- en perfluoralkylstoffen (PFAS) aan katten. De niveaus van PFAS zijn vergelijkbaar in mensen en huiskatten. Het is aannemelijk dat de blootstelling aan bepaalde PFAS invloed kan hebben op het schildklierhormoonsysteem, hoewel dat met verder onderzoek nog moet worden bevestigd (Weiss et al., 2021).

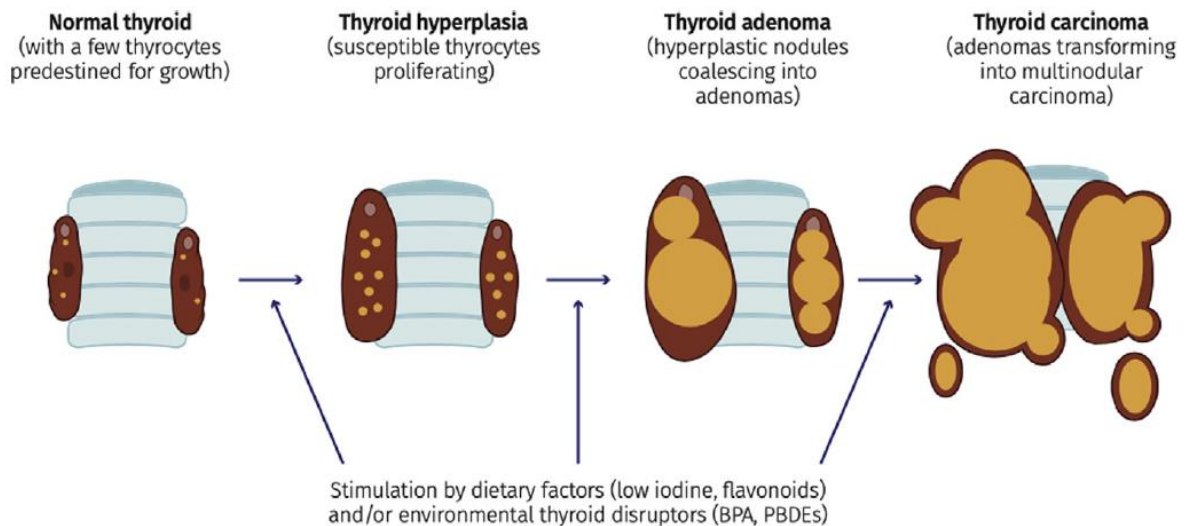
Van Hashimoto thyroïditis, een humane schildklierziekte dat hypothyroïdie kan veroorzaken, is het ook bekend dat het een predisponerende factor kan zijn om schildklierkanker bij de mens te induceren (Ashorobi en Lopez, 2021; Fish, 2019) omdat het leidt tot een toename van de productie van pro-inflammatoire cytokines en oxidatieve stress (Ashorobi en Lopez, 2021). Uit een studie met 276 beagles van Benjamin et al. (1996) bleek dat hypothyreoïdie als gevolg van lymfocyttaire thyroïditis geassocieerd werd met de ontwikkeling van schildkliertumoren bij de hond. Hypothyroïde honden zouden volgens de laatstgenoemde studie een verhoogd risico hebben op folliculaire schildklierneoplasieën, waaronder het folliculair carcinoom. Vierenvijftig procent van de hypothyroïde honden hadden één of meerdere schildklierneoplasieën, terwijl slechts 23% van de euthyroïde honden soortgelijke neoplasieën hadden. Benjamin et al. (1996) vermoedde dat de chronische overmatige stimulatie van residueel folliculair epitheel door TSH verantwoordelijk was voor de sterke associatie

tussen thyroiditis, hypothyroïdie en folliculaire neoplasieën.

Bij honden, katten (zie FIGUUR 2) en mensen wordt aangenomen dat erfelijke aanleg een rol speelt in de ontwikkeling van schildklierneoplasieën. Volgens Lunn en Boston (2020) suggereert de aanleg voor het ras bij honden een genetische component. Zoals vermeld werd door Hassan et al. (2020), is de rasprevalentie echter controversieel. Erfelijkheid lijkt ook een rol te spelen bij feliene hyperthyroïdie aangezien er een lagere prevalentie van hyperthyroïdie wordt waargenomen in de twee genetisch vergelijkbare rassen Siamees en Himalaya kat (Norrgran et al., 2015). Bij mensen werd aangetoond dat (epi)genetische mutaties een fundamentele rol spelen in de pathogenese van schildklierneoplasie (Scott-Moncrieff, 2015). Een familiegeschiedenis van schildklierkanker of goedaardige schildklierziekte is een risicofactor voor de ontwikkeling van schildklierkanker (Kim et al., 2020).

Bij mensen zijn 2 schildklierziekten geassocieerd met hyperthyroïdie: de ziekte van Graves-Basedow en de ziekte van Plummer (toxisch multinodulair goiter) (Mathieu et al., 2020; T'Sjoen et al., 2020; Volckaert et al., 2016a). Graves' disease is de meest voorkomende vorm van hyperthyroïdie in mensen en de ziekte van Plummer staat op plaats 2. De ziekte van Graves is een auto-immuunziekte waarbij de schildklier overmatig gestimuleerd wordt door thyroïdstimulerende immunoglobulines (TSI of TSAb) die inwerken op het TSH-receptor complex. De immunoglobulines bootsen de activiteit van TSH na (Mathieu et al., 2020; Mooney en Peterson, 2012; T'Sjoen et al., 2020). In 3 studies waarin 2 verschillende technieken gebruikt werden, kon de rol van antistoffen in feliene hyperthyroïdie niet aangetoond worden (McLean et al., 2014; Volckaert et al., 2016a). Een studie van Nguyen et al. (2002) toonde aan dat een vergelijkbare pathogenese in feliene hyperthyroïdie niet gevonden werd. Verhoogde titers van immunoglobulinen met groeistimulerende eigenschappen zijn wel aangetoond bij hyperthyroïde katten, maar hun rol in de pathogenese van de aandoening blijft onduidelijk (Mooney en Peterson, 2012).

Aangetaste schildklierkwabben van katten met hyperthyroïdie bevatten enkelvoudige of meervoudige hyperplastische en adenomateuze nodules. Dit is klinisch en histologisch vergelijkbaar met het toxisch nodulair struma (ziekte van Plummer) bij de mens (Argenta et al., 2021; Mooney en Peterson, 2012; Norrgran et al., 2015; Peterson, 2020; Wakeling et al., 2007). Bij de ziekte van Plummer wordt een intrinsieke groei waargenomen van autonome functionele schildkliernodules. Een studie van Watson et al. (2005) waarin 134 hyperplastische nodules bij 50 hyperthyroïde katten werden onderzocht, toonde 11 TSH-receptor mutaties aan. Vijf van deze mutaties waren tevens geassocieerd met hyperthyroïdie bij de mens. Er werden vergelijkbare kenmerken en mutaties in de TSH-receptor beschreven (van Hoek et al., 2015; Watson et al., 2005; Wucherer en Wilke, 2010). Somatische mutaties van het TSH-receptor gen zijn belangrijk bij de ziekte van Plummer (Mooney en Peterson, 2012).



FIGUUR 2 Etiopathogenese van schildkliertumoren bij katten met hyperthyreoïdie. De normale schildklier van de kat zou thyrocyten hebben die genetisch voorbestemd zijn om te groeien en adenomateuze knobbels te vormen. Deze schildkliercellen lijken een hoog autonoom groeipotentieel te bezitten. Dieet factoren en/of milieuverontreinigde stoffen zouden fungeren als factoren om de gevoelige schildkliercellen verder te stimuleren tot groei en proliferatie in adenomateuze hyperplasie en vervolgens schildklierneoplasie (Uit Peterson, 2020).

Overscreening zou verder ook een oorzaak van de stijging in incidentie van humane schildklierkanker zijn (Kim et al., 2020; Kitahara en Sosa, 2016). Volgens Wong et al. (2018) is de toegenomen incidentie van schildklierkanker in de afgelopen drie decennia echter niet alleen te wijten aan overdiagnose, maar evenzeer aan een echte toename van de incidentie. De verhoogde blootstelling aan potentieel beïnvloedbare factoren, die reeds werden vermeld, zouden hierbij een grote rol spelen. Net zoals bij de mens kan de gestegen prevalentie van feliene hyperthyreoïdie verklaard worden door een verhoogde waakzaamheid door eigenaren en dierenartsen en door omgevingsfactoren (Volckaert et al., 2016a).

Bij de mens is roken een risicofactor voor kanker. Interessant is dat case-control en prospectieve cohortstudies een omgekeerd evenredig verband gesuggereerd hebben tussen het roken en het risico op schildklierkanker in vergelijking met niet-rokers. Verhoogde TSH-niveaus zouden het risico op schildklierkanker verhogen; rokers hebben echter lagere serum TSH-niveaus in vergelijking met voormalige rokers en niet-rokers, wat het risico op schildklierkanker zou kunnen verminderen. Het effect van roken op het risico op schildklierkanker is niet volledig begrepen en dient verder onderzocht te worden. Het huidige onderzoek is tegenstrijdig (Kim et al., 2020).

5.4. Types tumoren

5.4.1. Goedaardige schildkliertumoren

Schildklierneoplasieën zijn afkomstig van folliculaire cellen of parafolliculaire cellen (C-cellen). Op basis van hun morfologische kenmerken worden ze ingedeeld in adenomen of carcinomen. Histologisch gezien zijn schildklierneoplasieën bij katten meestal afkomstig van de epitheelcellen die de follicels omlijsten en zelden van de parafolliculaire cellen (Argenta et al., 2021).

Folliculaire-celadenomen en multinodulaire hyperplasieën zijn de meest beschreven histologische schildklierabnormaliteiten bij de hyperthyroïde kat. Beide abnormaliteiten zijn goedaardig en kunnen

samen voorkomen. Er is geen verschil in klinische uiting van een adenoom of een adenomateuze hyperplasie (Scott-Moncrieff, 2015). Op moment van diagnose wordt bij katten bijna altijd een adenoom vastgesteld en geen hyperplasie (Peterson, 2020). Histopathologische differentiatie tussen carcinomen en adenomen kan moeilijk zijn omdat carcinomen goed gedifferentieerd kunnen zijn en minimale mitotische activiteit kunnen hebben. Daarom worden schildkliergezwellen bij katten normaal gesproken gedefinieerd als adenomen, behalve wanneer er duidelijke aanwijzingen zijn voor metastasering (Argenta et al., 2021). Wanneer histopathologie niet mogelijk is en een kat verdacht wordt van een vermoedelijk schildkliercarcinoom, worden deze katten geclassificeerd met de SHIM-RAD criteria. SHIM-RAD staat voor: (1) severe hyperthyroidism (serum thyroxine >300 nmol/l), (2) huge tumors, (3) intrathoracic tumor location, (4) multifocal distribution of radionuclide uptake; and (5) refractory to treatment with antithyroid drugs. Op deze wijze kan voor katten met SHIM-RAD tumoren het klinisch beloop van de ziekte en de beste behandelingsmethoden bepaald worden (Peterson, 2016).

Honden worden in kliniek vaak gepresenteerd met een schildkliercarcinoom. Carcinomen komen veel vaker voor dan adenomen en vertegenwoordigen tussen 60% en 90% van de caniene schildkliertumoren (Wucherer en Wilke, 2010). De meerderheid van de goedaardige schildkliertumoren (adenomen) bij honden zijn kleine, focale letsels (Scott-Moncrieff, 2015). Ze zijn vaak incidentele bevindingen op autopsie; in ongeveer 80% van de gevallen worden ze postmortaal gevonden (Wucherer en Wilke, 2010). Adenomen zijn vaak niet invasief en vertonen klinisch geen verschijnselen (Lunn en Boston, 2020; Lunn en Page, 2012). Wanneer schildklieradenomen bij honden worden gediagnosticeerd, zijn het meestal incidentele bevindingen die door cervicale ultrasonografie worden ontdekt (Scott-Moncrieff, 2015).

Bij mensen zijn goedaardige folliculaire nodules, hetzij solitair of als onderdeel van een multinodulair struma, de meest voorkomende schildkliernodules (Wong et al., 2018). Ongeveer 90% van de nodules zijn goedaardig en klinisch onbelangrijk. Het doel inzake schildkliernodules bij de mens is het opsporen en de identificatie van klinisch belangrijke nodules (Durante et al., 2018).

Bij katten is in 70% van de gevallen een bilaterale aantasting van de schildklier aanwezig en in 30% unilaterale aantasting. Zeldzaam kunnen uit grotere adenoma's grote met vocht gevulde cystadenoma's ontstaan (Scott-Moncrieff, 2015). Bij honden hebben de rechter- en linkerschildklier evenveel kans om aangetast te worden. Bij de hond is in de meeste gevallen slechts één schildklierkwab aangetast, hoewel bilaterale betrokkenheid mogelijk is. In 36-40% van de gevallen zijn beide schildklierkwabben aangetast (Mooney, 2012; Prastiti et al., 2018).

5.4.2. Kwaadaardige schildkliertumoren

In 1 tot 3% van de gevallen ligt een kwaadaardige neoplasie aan de basis van hyperthyroidie bij katten (Scott-Moncrieff, 2015). Bij mensen komt schildklierkanker voor in 7 tot 15% van de schildkliernodules en bij honden vertegenwoordigen carcinomen, zoals reeds vermeld, 60% tot 90% van de schildkliertumoren (Wong et al., 2018; Wucherer en Wilke, 2010).

De meeste feliene carcinomen worden geclassificeerd als functionele folliculaire carcinomen; niet-functionele schildkliercarcinomen komen zelden voor (Lunn en Page, 2012; Scott-Moncrieff, 2015). De feliene schildkliercarcinomen zijn groter dan de adenomen en zijn meestal multinodulair. Zij zijn lokaal invasief en kunnen metastaseren naar regionale lymfeklieren of longen (Argenta et al., 2021).

Klinisch belangrijke caniene schildkliertumoren zijn vaak groot, niet functioneel, unilateraal, invasief en kwaadaardig. Het caniene schildkliercarcinoom groeit met hoge snelheid en is gekarakteriseerd

door lokale weefselinvasie. Verder wordt ook een hoge ratio aan metastases gerapporteerd (Scott-Moncrief, 2011; Soarez et al., 2020).

De caniene carcinomen kunnen opgedeeld worden in folliculair-celschildkliercarcinomen (FTCs) en medullaire schildkliercarcinomen (MTCs) of C-cel carcinomen. De FTCs komen het meest voor (Campos et al., 2014). Het C-cel schildkliercarcinoom daarentegen vertegenwoordigt minder dan 5% van de schildkliertumoren bij honden en heeft een compact cellulair patroon (Hassan et al., 2020). Hoewel FTC en MTC uit verschillende celtypes ontstaan, zijn de klinische presentatie en behandelingsmogelijkheden voor dit soort tumoren gelijkaardig (Scott-Moncrieff, 2015).

Humane schildklierkanker wordt vaak ingedeeld in de volgende groepen: papillaire schildklierkanker (PTC), folliculaire schildklierkanker, Hürthlecelcarcinoom (HCC), medullaire schildklierkanker, anaplastische schildklierkanker (ATC) en slecht gedifferentieerde schildklierkanker (PDTC). Deze subgroepen verschillen in agressiviteit en daardoor in prognose. De gedifferentieerde schildklierkankers, die afkomstig zijn van de folliculaire cellen en PTC, FTC en HCC omvatten, zijn de meest voorkomende types en hebben een prevalentie van 95% (Ancker et al., 2019; Bonjoc et al., 2020). Deze 3 subtypes hebben in het algemeen een betere prognose dan ATC en PDTC (Bonjoc et al., 2020). Bij de hond zijn ongeveer 60%-90% van de caniene schildkliertumoren afkomstig van de folliculaire cellen (Jegatheeson et al., 2021). De goed gedifferentieerde vormen van schildkliertumoren bij mensen zijn zeer traaggroeiend en vrijwel steeds affunctioneel (Mathieu et al., 2020).

De caniene FTC worden verder geclassificeerd als goed gedifferentieerd (folliculair, compact, folliculair-compact, papillair), slecht gedifferentieerd, niet-gedifferentieerd of als carcinosarcoma (Campos et al., 2014a). Histologisch zijn schildkliercarcinomen bij de hond gewoonlijk goed gedifferentieerd (Mooney, 2012). De meest voorkomende histologische patronen van schildkliertumoren bij de hond zijn het folliculaire, het folliculair-compacte en het compacte patroon; de papillaire schildkliertumor is zeldzaam bij de hond, maar wordt het meest gezien bij de mens (Hassan et al., 2020; Mooney, 2012; Soarez et al., 2020).

Folliculaire, folliculair-compacte en compacte FTC gelijken op de humane FTC op basis van histologie en biologisch gedrag. Verder vertonen de caniene MTCs eveneens morfologische, cytochemische en immunohistochemische gelijkenissen met humane MTCs (Campos et al., 2014).

In een studie waarbij MTC 36% van alle schildkliertumoren vertegenwoordigde (Campos et al., 2014a), werd gesuggereerd dat MTC zich beter lenen voor volledige chirurgische resectie en een lager metastatisch potentieel hebben dan FTC (Campos et al., 2014; Mooney, 2012). Bij mensen daarentegen zijn de MTC agressiever dan de gedifferentieerde FTC (Campos et al., 2014). Caniene C-cel carcinomen lijken goed ingekapseld te zijn en zouden daarom makkelijker chirurgisch te resecteren zijn (Mooney, 2012). In de studie van Campos et al. (2014a) vond men in overeenstemming met de laatstgenoemde studie dat medullaire schildkliercarcinomen significant minder kans hadden om lokaal invasief te zijn bij presentatie. Echter werd geen verschil gevonden in de incidentie van metastatische ziekte bij diagnose (Campos et al., 2014a).

C-celschildkliercarcinomen kunnen moeilijk te onderscheiden zijn van folliculaire tumoren zonder immunohistochemie (IHC) (Campos et al., 2014a; Hassan et al., 2020). IHC is daarom vaak nodig om een definitieve diagnose te stellen (Soares et al., 2020). IHC voor calcitonine of voor markers van neuro-endocrien weefsel worden gebruikt voor identificatie van schildkliertumoren (Campos et al., 2014a).

In een studie van Campos et al. (2014b) werden 18 van 20 MTC eerst geclassificeerd als FTC van het compact type en 2 als FTC van het folliculair-compact type, vóór IHC voor calcitonine (Campos et al.,

2014b). In een studie van Soares et al. (2020) werden 6 van de 48 tumoren die eerder als FTC van het compacte type werden geïdentificeerd, geherclassificeerd als MTC na bevestiging van expressie van calcitonine (Soares et al., 2020). Dit onderstreept het belang van routinematige IHC voor de identificatie van MTC (Campos et al., 2014a; Soares et al., 2020). Wanneer specifieke immunocytochemische kleuringen worden gebruikt, bedraagt de incidentie van medullair schildkliercarcinoom meer dan een derde van de gevallen (Mooney, 2012). Er wordt dan ook vermoed dat de prevalentie van caniene MTC onderschat wordt (Campos et al., 2014; Soares et al., 2020).

IHC wordt, net als bij de hond, gebruikt om een onderscheid te maken tussen de verschillende types schildklierneoplasieën bij de mens. IHC wordt verder ook toegepast om goedaardige en kwaadaardige tumoren te onderscheiden wanneer dit op histopathologie niet duidelijk is. Thyroglobuline en calcitonine worden algemeen gebruikt als immunohistochemische merkers om een onderscheid te maken tussen folliculaire en medullaire neoplasieën (Argenta et al., 2021).

5.4.2.1. Metastasering

Feliene schildkliercarcinomen zijn zeldzaam, maar zijn invasiever dan schildklieradenomen. De metastaseringsgraad bedraagt ongeveer 70%, vaak met uitzaaiingen in de regionale lymfeknopen en longen (Lunn en Page, 2012; Oramas et al., 2020). Caniene schildkliercarcinomen hebben evenzeer een hoog kwaadaardig potentieel, waarbij tussen 16% en 38% van de honden bij diagnose metastatische ziekte vertoont (Jegatheeson et al., 2021). Autopsiestudies suggereren zelfs dat 60% tot 80% van de caniene schildkliercarcinomen reeds waren gemetastaseerd op tijdstip van dood (Scott-Moncrieff, 2015). De gerapporteerde prevalenties van metastasering bij het canien schildkliercarcinoom waarbij de regionale lymfeknopen, de longen of een combinatie is aangetast bedragen respectievelijk 14-26%, 20-38% en 18-95% (Giannasi et al., 2021). Zoals reeds vermeld werd, zou het caniene MTC een lagere metastaseringsgraad vertonen in vergelijking met FTC (Hassan et al., 2020).

Het risico op metastasen bij de hond is gecorreleerd met de grootte van de tumor. In een studie werd gevonden dat in honden met tumoren met een volume van 20 cm³ of minder 14% metastasen had; in tumoren met volume groter dan 100 cm³ hadden alle honden metastasen (Scott-Moncrieff, 2015). De regionale lymfeknopen, longen (Liptak, 2007; Lunn en Page, 2012) en de lever zouden het meest aangetast zijn (Scott-Moncrieff, 2011). De belangrijkste lymfedrainage van de schildklier bevindt zich craniaal en metastatische verspreiding naar de retropharyngeale, craniale cervicale en mandibulaire lymfeklieren treedt daarom vaak op. Doordat vroege invasie kan optreden in de craniale en caudale schildkliervenen, kunnen meervoudige pulmonale metastasen ontstaan, vóór betrokkenheid van regionale lymfeklieren. Deze longmetastasen ontstaan door de vorming van tumorcel-thrombi (Mooney, 2012). Andere minder voorkomende metastaseringsplaatsen zijn de basis van het hart, milt, nier, beenmerg, prostaat, bijnier, beenderen en ruggenmerg (Mooney, 2012; Scott-Moncrieff, 2011).

Factoren die geacht worden bij te dragen aan een verhoogd metastatisch potentieel bij honden met schildkliercarcinomen zijn een grote tumorgrootte, macroscopische en histologische aanwijzingen voor vasculaire invasie en de locatie van de tumor. Bilaterale tumoren hebben 16 keer meer kans om uit te zaaien dan unilaterale tumoren (Jegatheeson et al., 2021). Honden met vasculaire invasie lopen een hoog risico op metastasering na thyreoïdectomie (Soares et al., 2020).

In een recente studie van Giannasi et al. (2021) werd gesuggereerd dat de ontwikkeling van metastasen bij caniene schildkliercarcinomen relatief traag gaat. Er bleek namelijk dat verscheidene honden meer dan 1 jaar na initiële detectie van longmetastasen nog in leven waren. Hieruit blijkt dat het detecteren van longmetastasen mogelijk niet hetzelfde effect heeft op overlevingstijd zoals bijvoorbeeld wel het

geval is bij het caniene osteosarcoom. Hiermee moet rekening gehouden worden bij het beslissen welke behandeling wordt toegepast (Giannasi et al., 2021).

Honden vertonen een hogere incidentie van metastasering dan mensen (Hassan et al., 2020). Het anaplastisch schildkliercarcinoom, dat ongeveer 2% van alle schildklierkankers vertegenwoordigt, is de meest kwaadaardige vorm van schildklierkanker bij de mens. Het heeft de neiging om vroeg te metastaseren naar omliggende lymfeklieren en andere organen. Het papillair schildkliercarcinoom, dat het meeste voorkomt bij de mens, is het minst agressieve type kanker. Het groeit langzaam en zaait heel traag uit (Hassan et al., 2020; Nguyen et al., 2015). Indien uitzaaiingen gezien worden van de papillaire vorm bij de mens, worden ze vaak gezien in de cervicale lymfeknopen en minder vaak in de longen (Cabanillas et al., 2016). Het folliculair schildkliercarcinoom is dan weer iets agressiever dan het papillair schildkliercarcinoom (Nguyen et al., 2015). Bij mensen vormen invasie van het carcinoom in omliggende weefsels en verre metastasen de meest voorkomende oorzaak van schildklierkankergerelateerde sterfte bij mensen (Hassan et al., 2020).

Nieuwe behandelingsmethoden voor gemetastaseerde schildklierkanker bij hond en mens dringen zich op. Onderzoek naar schildklierkanker bij honden heeft het potentieel om ook de humane geneeskunde op vlak van schildklierkanker te helpen. Studies die nieuwe therapeutische doelen onderzoeken voor schildklierkanker, kunnen voor potentiële nieuwe behandelingstherapieën zorgen voor zowel hond, kat als mens (Hassan et al., 2020).

5.4.2.2. Multipele endocriene neoplasie (MEN)-syndroom

Bij de mens maken schildkliertumoren ook deel uit van de MEN-syndromen, waarbij een neoplasie of een hyperplasie zich tegelijk in verschillende endocriene organen ontwikkelt (Mooney, 2012). Het MEN-syndroom is een bekend syndroom in de humane geneeskunde, terwijl slechts een paar gevallen van gelijktijdige endocriene neoplasieën bij hond en kat zijn gemeld (Beatrice et al., 2018; Cervone et al., 2021). De term "gelijktijdige endocriene neoplasieën" wordt gebruikt voor alle mogelijke combinaties van twee of meer tumoren en/of hyperplasieën van endocriene organen bij katten en honden (Cervone et al., 2021).

MEN-syndromen worden ingedeeld in type 1, type 2 (vroeger MEN2A) of type 3 (vroeger MEN2B) (Beatrice et al., 2018). Deze syndromen vertonen een histologische progressie van hyperplasie naar adenoom en, in sommige gevallen, naar carcinoom (Mooney, 2012). Humane patiënten met MEN-type 1 (MEN1) hebben tumoren van de bijnieren (90% van de gevallen), pancreaseilandjes (30-70% van de gevallen) en voorste gedeelte van de hypofyse (30-40% van de gevallen). MEN-type 2 (MEN2, voorheen MEN2A) wordt gekenmerkt door een medullair schildkliercarcinoom (ongeveer 90%), een unilateraal of bilateraal pheochromocytoom (50%) en een bijnierhyperplasie of -adenoom (20-30%). Bij MEN-type 3 komen medullair schildkliercarcinomen (>90%) en pheochromocytomen (40-50%) voor. MEN1-, MEN2- en MEN3-syndromen worden gedefinieerd door de aanwezigheid van ten minste twee van de karakteristieke MEN1, MEN2 en MEN3-geassocieerde endocriene tumoren. Meer recentelijk is een nieuw type MEN-syndroom beschreven, MEN type 4, waarbij MEN1-kenmerken (parathyreoïdie, voorste hypofyse- en pancreas neuro-endocriene tumoren) geassocieerd zijn met tumoren van de bijnier, nieren, schildklier en voortplantingsorganen (Beatrice et al., 2018).

De geschatte prevalentie wereldwijd bij mensen is 2-20 op 100.000 voor MEN1 en 1-10 op 100.000 voor MEN2/MEN3. Hoewel MEN1 en MEN2/MEN3 verschillende syndromen zijn, kunnen overlappende klinische kenmerken bij één patiënt voorkomen. De tumoren kunnen functioneel of niet-functioneel zijn en geassocieerd zijn met niet-endocriene tumoren of niet-neoplastische afwijkingen (Beatrice et al., 2018).

Hoewel zeldzaam, wordt gesuggereerd dat MEN-syndromen bij honden en katten bestaan. Deze veronderstelling is echter gebaseerd op casereports of het toevallig voorkomen van schildkliertumoren in associatie met adrenocorticaal carcinoom/adenoom, hypofyseadenoom, hyperplasie van de bijschildklier en pheochromocytoom (Beatrice et al., 2018; Mooney, 2012). Hierbij werd de schildkliertumor vaak gedefinieerd als een adenoom of een gemengd of folliculair carcinoom, in plaats van het medullair carcinoom dat bij de mens wordt vastgesteld (Mooney, 2012).

Uit een onderzoek van 2106 post-mortem reports uit een periode van 10 jaar (2004-2014), uitgevoerd door Beatrice et al. (2018) aan de Vetsuisse Faculty in Zürich, bleek dat de prevalentie van gelijktijdige endocriene neoplasieën bij honden en katten respectievelijk 2,1% en 1,3% was. Deze prevalenties zijn ongeveer twee tot drie orden groter dan degene die gerapporteerd zijn voor MEN1 en MEN2/MEN3 in de humane populatie (Beatrice et al., 2018). Tumorcombinaties die overeenkomen met MEN-syndromen bij de mens kwamen niet voor bij de honden en katten in de studie van Beatrice et al. (2018). Een andere studie beschreef een medullaire schildkliercarcinoom in vier verwante Alaska Malamute kruising-honden, waarvan 1 ook unilaterale bijnierhyperplasie ontwikkelde. Activerende mutaties in het RET-gen, die verantwoordelijk zijn voor het MEN2-syndroom bij de mens, werden echter niet gedetecteerd (Mooney, 2012).

Als conclusie kan gesteld worden dat de prevalentie van gelijktijdige endocriene neoplasieën bij hond en kat opmerkelijk is en dat combinaties van endocriene aandoeningen vaker voorkomen dan eerder werd gedacht. Gelijktijdige endocriene neoplasieën bij gezelschapsdieren presenteren zich echter anders dan in mens en zijn slecht gedefinieerd (Beatrice et al., 2018; Mooney, 2012).

5.5. Diagnose

5.5.1. Algemeen lichamelijk onderzoek

Het signalement en lichamelijk onderzoek zijn onontbeerlijk voor een correcte diagnose van een schildkliertumor bij hond, kat en mens.

Honden en katten worden op consultatie vaak aangeboden met een palpeerbare cervicale ventrale massa. De caniene schildkliertumor wordt frequent ontdekt als een incidentele bevinding in de cervicale regio door de eigenaar of dierenarts (zie FIGUUR 3) (Lunn en Boston, 2020; Mooney, 2012). Dit benadrukt het belang van zorgvuldige palpatie van de hals bij elk lichamelijk onderzoek (Lunn en Boston, 2020). De massa wordt gevoeld in het gebied van de schildklier, onder het strottenhoofd, maar soms kunnen grotere tumoren ook voorkomen in de thorax (Mooney, 2012). Palpatie van de schildkliermassa bij de hond is echter niet gevoelig genoeg om te bepalen of de tumor invasie in omliggende structuren vertoont. Daarom moeten incidenteel ontdekte cervicale massa's altijd verder worden onderzocht. Verder is palpatie van de regionale lymfeknopen aangeraden (Lunn en Boston, 2020; Taeymans et al., 2013). Een hond met een goedaardige tumor zal zelden een palpabele massa hebben (Scott-Moncrieff, 2015).

Bij de kat wordt in meer dan 90% van de gevallen een verdikte cervicale massa waargenomen (Barber, 2007; Liptak, 2007; Lunn et Page, 2012; Scott-Moncrieff, 2015). Een palpabel felien schildkliercarcinoom wordt vastgesteld in 71% van de gevallen. De cervicale massa kan geïnvadeerd zijn in onderliggende of bovenliggende structuren (Scott-Moncrieff, 2011).

Bij de mens is, net zoals bij de hond, palpatie van de schildklier en regionale lymfeklieren gewenst. Vaste, gefixeerde of snel groeiende massa's vereisen onmiddellijke evaluatie. Het lichamelijk onderzoek bij mensen is, in tegenstelling tot honden met een schildkliernodule, vaak normaal omdat veel schildkliernodules niet palpabel zijn vanwege hun kleine grootte, posterieure locatie binnen de

klier of consistentie gelijkend op de schildklier zelf (Durante et al., 2018). In slechts 5 tot 7% van de volwassen bevolking worden op lichamelijk onderzoek schildkliernodules ontdekt (Pemayun, 2016). De prevalentie van palpeerbare thyroïdnodules bedraagt 1,5% in adolescenten en tot 7% in oudere volwassenen (T'Sjoen et al., 2020).

Bij honden wordt het klinisch beeld van een schildkliertumor vooral veroorzaakt door het plaatsinnemend effect van de massa op de omliggende structuren of door invasie in aangrenzend weefsel (Barber, 2007; Lunn en Boston, 2020; Scott-Moncrieff, 2011). De aanwezigheid van symptomen van een schildkliernodule bij de mens hangen af van de grootte, plaats en functionele status van de schildkliernodule (Durante et al., 2018). Abnormaliteiten zoals hoesten, tachypnee, dyspnee, dysfagie, dysfonie worden soms waargenomen bij de hond. Dezelfde symptomen kunnen (zelden) gezien worden bij mensen met schildklierneoplasieën (Liptak, 2007; Popoveniuc en Jonklaas, 2012; Tsimbas et al., 2019). Het is echter belangrijk te weten dat symptomen zoals heesheid, dysfagie en hoest zelden verband houden met schildklierandoeningen bij de mens. Een grondig lichamelijk onderzoek is vereist om andere, meer voorkomende aandoeningen van het maagdarmsstelsel en de ademhalingsorganen uit te sluiten (Popoveniuc en Jonklaas, 2012). Bij de hond kan eveneens een acute bloeding ontstaan indien invasie optreedt van de cervicale bloedvaten (Liptak, 2007). Verder kunnen overgeven, lethargie en gewichtsverlies waargenomen worden (Scott-Moncrieff, 2011). Schildkliertumoren worden echter niet altijd geassocieerd met ongemak (Mooney, 2012).

Zoals reeds vermeld zijn 90% van de schildkliernodules bij de mens goedaardig; 95% van deze nodules zijn asymptomatisch en zullen dit ook blijven gedurende de follow-up. Klinische evaluatie bij de mens is het best gericht op het identificeren van aanwijzingen die wijzen op tekens van kwaadaardigheid. Het belangrijkste doel van de opvolging bij humane schildkliernodules is dus de identificatie van de kleine groep van nodules die klinisch significante kanker (10%) vertonen, compressieve symptomen (5%) veroorzaken of een progressie naar functionele ziekte veroorzaken (5%) (Durante et al., 2018; Popoveniuc en Jonklaas, 2012). Bij de meeste honden met carcinomen wordt geen abnormale schildklierfunctie waargenomen. De meeste zijn bijgevolg euthyroid (Barber, 2007; Lee et al., 2020). Gebaseerd op klinische tekens en serum T4-concentraties zijn 60% van de honden euthyroid, 30% hypothyroid en 10% hyperthyroid (Lunn en Page, 2012).

Honden met functionele schildkliertumoren en hyperthyroïde katten vertonen gelijkaardige klinische tekens zoals gewichtsverlies, polyfagie, polyurie, polydipsie, gastro-intestinale symptomen en/of hyperactiviteit (Barber, 2007; Liptak, 2007; Lunn en Page, 2012; Scott-Moncrieff, 2015; Volckaert et al., 2016a). Indien honden hyperthyroid zijn, is dit bijna altijd ten gevolge van een schildkliercarcinoom en zeldzaam ten gevolge van een schildklieradenoom (Mooney, 2012). Verder worden longtreutels, tremoren en stemverandering gerapporteerd bij feliene schildkliercarcinomen (Scott-Moncrieff, 2011).

Zoals vermeld kunnen honden met een schildkliercarcinoom hypothyroïdie vertonen. Hypothyroïdie wordt veroorzaakt door neoplastische destructie van normaal schildklierweefsel of door suppressie van TSH-excretie door productie van inactief schildklierhormoon (Liptak, 2007; Mooney, 2012). Bij bepaalde rassen zouden er aanwijzingen zijn dat hypothyroïdie predisponeert voor schildkliercarcinoom (Mooney, 2012).

De aanwezigheid van de tumor en niet de functionele status bepaalt de diagnostiek, behandeling en prognose bij de hond. Specifieke therapie, gerelateerd aan de functionele status van de tumor, kan echter nog gewenst zijn in bepaalde gevallen (Mooney, 2012).



FIGUUR 3

Grote cervicale massa bij een hond met een schildkliercarcinoom die gepresenteerd werd op de faculteit diergeneeskunde (Universiteit Gent).

5.5.2. Bloedonderzoek

Een volledig bloedonderzoek vormt, na het lichamelijk onderzoek, een belangrijke volgende stap in de evaluatie van schildklierproblemen bij hond, kat en mens. De gemeten schildklierparameters in het bloed verschillen echter in belang bij deze 3 species.

Definitieve diagnose van feliene hyperthyroïdie is gebaseerd op een verhoogd serumtotaal T4 (Scott-Moncrieff, 2015). De typische klinische symptomen van hyperthyroïdie bij een oudere kat, zoals hierboven beschreven, en een verhoogd serumtotaal T4 wijzen duidelijk in de richting van een hyperthyroïde kat. Het stellen van de diagnose is echter niet altijd zo straight forward. Tien procent van alle hyperthyroïde katten en meer dan 30% van de katten met vroege of milde hyperthyroïdie vertonen namelijk totaal T4-concentraties die binnen het referentie-interval vallen. Co-morbiditeiten kunnen hoge totaal serum T4-concentraties eveneens onderdrukken. Verdere schildkliertesten zoals een TSH-meting en schildklierscintigrafie kunnen dan gewenst zijn voor het bepalen van de diagnose (Peterson et al., 2015; Scott-Moncrieff, 2011).

Er werden nog geen verschillen aangetoond in T4-serumconcentraties bij katten met goedaardige en kwaadaardige tumoren. Andere abnormaliteiten die kunnen gezien worden op het bloedonderzoek bij honden en katten met schildkliertumoren zijn gestegen leverenzymen (Scott-Moncrieff, 2011; Volckaert et al., 2016a).

Bij mensen vormt, net zoals bij hond en kat, het bepalen van schildkliertesten 1 van belangrijkste initiële stappen in het management van schildkliernodules. De meting van TSH is heel belangrijk tijdens de eerste evaluatie van patiënten met een schildkliernodule (Durante et al., 2018; Peterson et al., 2015). Het meten van TSH bij de mens laat namelijk differentiatie toe tussen functionele en niet-functionele nodules (Nguyen et al., 2015). Bij de mens wordt thyreotoxicose aangetoond door een onderdrukt TSH-gehalte met een verhoogd vrij T4 en vrij T3 (T'Sjoen et al, 2020). Als het serum TSH

subnormaal is, moet vrij en totaal T4 of totaal of vrij T3 worden gemeten en een radionuclidescan uitgevoerd worden. Als de TSH-concentratie hoger is dan normaal, moeten het vrije T4 en het antithyroid-peroxidase antilichaam worden gemeten om de mate van de schildklierhypofunctie te evalueren en om te testen op auto-immune (Hashimoto) thyroïditis (Durante et al., 2018).

Bij een hond met een schildkliercarcinoom moeten schildkliertesten (totaal T4, vrij T4, TSH) uitgevoerd worden om de schildklierstatus van de hond te bepalen (Prastiti et al., 2018; Scott-Moncrieff, 2011). Zoals reeds vermeld zijn de meeste honden met schildkliercarcinomen euthyroid. Sommige honden kunnen echter hyperthyroid of hypothyroid zijn. Bij honden met klinische symptomen van hyperthyroïdie is het noodzakelijk om de serum totale T4-concentratie te meten. De verhogingen zijn over het algemeen matig, vergeleken met de duidelijke verhogingen die kunnen worden gezien bij hyperthyroïde katten. Wanneer klinische symptomen van hypothyroïdie opgemerkt worden, is een meting van het totaal T4, in combinatie met caniene TSH of vrij-T4-metingen nodig om de diagnose te bevestigen (Mooney, 2012).

Feliene TSH wordt momenteel nog steeds gemeten met behulp van caniene TSH-assays. In een studie van Peterson et al. (2015) werd gevonden dat 98% van de hyperthyroïde katten niet-detecteerbare TSH-waarden hadden. Er werd echter ook gezien dat 30% van de euthyroïde katten eveneens niet-detecteerbare TSH-waarden vertoonden. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de meting van feliene TSH door middel van caniene TSH-assays een heel sensitieve diagnostische test is, maar dat het niet specifiek is (Peterson et al., 2015). Verder werd in een studie van Wakeling et al. (2011) gevonden dat het meten van niet-detecteerbare TSH-waarden in euthyroïde geriatrische katten een verhoogd risico inhield om later hyperthyroïdie te ontwikkelen. TSH-meting kan dan ook gebruikt worden als screeningstest om het risico op hyperthyroïdie in te schatten (Wakeling et al., 2011).

Het nadeel van de caniene TSH-assays is dat het onderscheid tussen laagnormale en werkelijk lage TSH-waarden bij de kat moeilijk te maken is. Een felien TSH-assay dringt zich dus op (Peterson et al., 2015). Recent werd in de Verenigde Staten van Amerika een commercieel felien TSH-assay op de markt gebracht.

5.5.3. Fijne naald aspiraats (cytologie)

Bij een hond met een schildkliercarcinoom kan een fijne naald aspiraats (FNA) behulpzaam zijn om een schildkliertumor te differentiëren van een abces, cyste, speekselklier mucocoele of vergrote lymfeknoop (Scott-Moncrieff, 2011). Er is namelijk aangetoond dat FNA-cytologie een schildkliermassa kan identificeren in meer dan de helft van de gevallen (Prastiti et al., 2018). Vanwege de vasculaire aard van schildklierweefsel, zijn cytologiemonsters echter vaak gecontamineerd met bloed; ook de exfoliatie van neoplastische cellen is niet altijd optimaal (Mooney, 2012). Wanneer een met-bloed-gecontamineerde cytologie vastgesteld wordt, wordt een schildkliertumor sterk vermoed. Een definitieve diagnose van schildklier maligniteit door middel van FNA is vaak echter niet mogelijk (Mooney, 2012).

Indien bij de hond door een gespecialiseerde beeldvormingstechniek vastgesteld wordt dat de massa van de schildklier afkomstig is, wordt vaak geen fijne naald aspiraats genomen omdat een massa met zekerheid van de schildklier afkomstig is een zeer hoge waarschijnlijkheid heeft om een schildkliercarcinoom te zijn. Na chirurgische wegname, is histopathologie essentieel om kwaadaardigheid te bevestigen (Lunn en Boston, 2020).

Bij de kat wordt zelden een FNA van de schildklier genomen wegens de grote waarschijnlijkheid van een goedaardige tumor. Cytologische kenmerken zijn vaak niet behulpzaam in het onderscheiden van goedaardige of kwaadaardige schildkliertumoren bij kat en hond (Scott-Moncrieff, 2011).

In tegenstelling tot hond en kat, kan bij de mens, bij aanwezigheid van een schildkliernodule, een fijne-naaldaspiraats van de nodule aangeraden zijn. Een fijne-naaldaspiraats is bij de mens immers een zeer accurate techniek voor de evaluatie van schildkliernodules (Paschou et al., 2017). Indien een eerste onderzoek wijst op een niet-functionele schildkliernodule met verdachte ultrasonografische kenmerken, moet een FNA worden uitgevoerd. Een FNA kan worden uitgevoerd via palpatie of echogeleid; dit laatste heeft echter de voorkeur (Nguyen et al., 2015; Paschou et al., 2017). In ongeveer 10% van de gevallen is een FNA niet diagnostisch (Wong et al., 2011). Verdere moleculaire testen of excisie van de nodule kunnen in geval van niet-diagnostische cytologie geïndiceerd zijn (Durante et al., 2018).

In het algemeen wordt bij de mens een routine FNA niet aanbevolen voor nodules kleiner dan een 1 centimeter, tenzij ultrasonografisch verdachte kenmerken zijn vastgesteld of indien er een voorgeschiedenis is met hoog risico op maligniteit. In dat geval is verdere beoordeling van de regionale lymfeklieren met behulp van echografie gewenst (Nguyen et al., 2015). De rapportering van cytologische resultaten van humane schildkliernodules wordt gestratificeerd met behulp van het Bethesda-classificatiesysteem dat voorziet in 6 diagnostische categorieën (Durante et al., 2018). Bespreking van dit classificatiesysteem valt buiten de literatuurstudie.

5.5.4. Histopathologie (biopsie)

Definitieve diagnose van een felien, canien en humaan schildkliercarcinoom vereist chirurgische wegname en histopathologisch onderzoek (Prastiti et al., 2018; Scott-Moncrieff, 2011). Omdat de overgrote meerderheid van de feliene schildkliertumoren goedaardig zijn, wordt een carcinoom initieel niet verondersteld (Scott-Moncrieff, 2011). Dit in tegenstelling tot de hond waarbij een schildkliercarcinoom het meest waarschijnlijk is (Lunn en Boston, 2020).

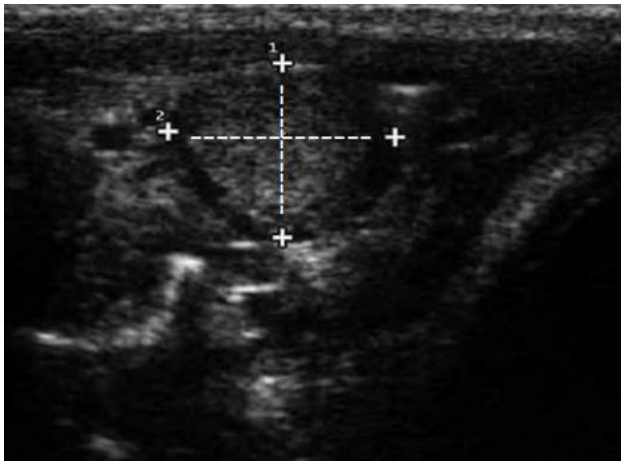
Zoals hierboven reeds vermeld, kunnen in de humane - en diergeneeskunde FNA's van (vermoedelijke) schildkliermassa's niet diagnostisch zijn. Een weefselbiopsie is dan een optie om de differentiatie tussen een adenoom en carcinoom aan te tonen. Wegens het mogelijke risico van het verspreiden van tumorcellen, bloedingen wegens de hoge vasculariteit van de schildkliertumoren en lokale coagulopathieën, wordt primair chirurgische excisie aanbevolen in plaats van een biopsie (Lunn en Boston, 2020; Moreira et al., 2020; Scott-Moncrieff, 2011). Kwaadaardigheid wordt vaak bevestigd door het aantonen van vasculaire of capsulaire invasie in het weefsel (Mooney, 2012).

5.5.5. Medische beeldvorming

5.5.5.1. Ultrasonografie

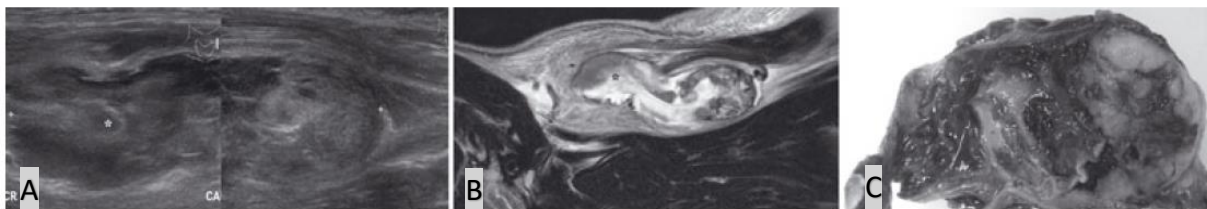
In het algemeen wordt ultrasonografie toegepast voor diagnose en staging van (vermoedelijke) schildkliercarcinomen. Aanvullend gebruik van MRI of CT wordt aangeraden bij hond en mens (Hoang et al., 2013; Taeymans et al., 2013). In een studie bij honden met een schildkliercarcinoom bleek ultrasonografie immers niet zo gevoelig als MRI of CT voor het bepalen van de mate van invasiviteit van de schildkliertumor (Lunn en Boston, 2020). Het gebruik van ultrasonografie wordt verder beschreven voor de diagnose van canien hypothyroidisme en voor diagnose van schildklierzysten en neoplasieën bij katten. Ultrasonografie kan eveneens toegepast worden voor de follow-up bij katten na radiojoodtherapie (Volckaert et al., 2016a).

Bij mensen wordt echografie als eerste aangewend voor de evaluatie van schildkliernodules. Schildkliernodules die verdachte ultrasonografische kenmerken vertonen worden echogeleid aangeprikt en cytologisch onderzocht. Verder is echografie nuttig voor de evaluatie van de regionale lymfeklieren op metastasen (Bonjoc et al., 2020). Echografische kenmerken die op maligniteit kunnen wijzen zijn hypo-echogeniciteit, onregelmatige randen en de aanwezigheid van microcalcificaties (Durante et al., 2018). Deze ultrasonografische kenmerken kunnen eveneens bij katten en honden met schildkliercarcinomen worden opgemerkt. De normale schildklier bij katten en honden bezit een homogene structuur en vertoont een lichte hyperechogeniciteit in vergelijking met het omringende weefsel (zie FIGUUR 4 en 5) (Taeymans et al., 2007; Volckaert et al., 2016a). Net zoals bij de mens, kunnen regionale lymfeklieren bij hond en kat ultrasonografisch gecontroleerd worden op metastasen (Volckaert et al., 2016a).



FIGUUR 4

Ultrasonografisch beeld van een vergrote schildklier bij een hyperthyroïde kat (Uit Volckaert et al., 2016a).



FIGUUR 5

Ultrasonografisch beeld (A), MRI-beeld (B) en histopathologisch monster (C) van een schildkliercarcinoom bij een hond (Uit Taeymans et al., 2013).

Ultrasonografie-elastografie vormt een waardevolle techniek bij het diagnosticeren van humane schildkliernodules en metastasering naar lymfeknopen. Elastografie beoordeelt de stijfheid of hardheid van schildkliernodules en regionale lymfeklieren, wat kan gebruikt worden als een indicator van kwaadaardigheid. Hoe harder de nodule, hoe meer kans op maligniteit (Pashou et al., 2017; Popveniuc en Jonklaas, 2012).

Een recente studie van Favril et al. (2022) toonde aan dat shear-wave elastography (SWE) metastatische van niet-metastatische lymfeknopen kon onderscheiden bij honden met hoofd- en nekkanker. In deze studie werden ook honden met een schildkliercarcinoom geïncludeerd. Elastografie vormt een beloftevolle techniek voor diagnose en staging van (schildklier)kanker in de veterinaire diergeneeskunde.

5.5.5.2. Radiografie

Radiografie heeft slechts een beperkte rol in de evaluatie van schildkliertumoren bij hond, kat en mens. Radiografie kan echter wel nuttig zijn indien secundaire problemen zoals metastasering, cardiomegalie of hartfalen optreden.

Bij hond, kat en mens wordt in sommige gevallen een weke-delenmassa opgemerkt. Hierbij is het mogelijk dat radiografisch een deviatie van de trachea wordt waargenomen. Occasioneel kunnen calcificaties worden opgemerkt; deze zijn echter niet specifiek voor kwaadaardigheid. Radiografie kan niet bevestigen of de opgemerkte weke-delenmassa een schildkliertumor betreft. Wanneer een schildkliercarcinoom wordt vermoed of gediagnosticeerd, zijn thoracale radiografieën belangrijk als screening voor pulmonaire metastasen. In 33 tot 77% van de honden met een schildkliercarcinoom zijn er immers radiografische tekenen van pulmonaire metastasen op tijdstip van diagnose. Verder kan in 50% van de hyperthyroïde katten cardiomegalie opgemerkt worden, met of zonder kenmerken van hartfalen. Vaak is dit ten gevolge van secundaire hypertrofische cardiomyopathie (Khan en Al-Khattab, 2019; Prastiti et al., 2018; Scott-Moncrieff, 2011; Volckaert et al., 2016a).

5.5.5.3. Computed tomography (CT)

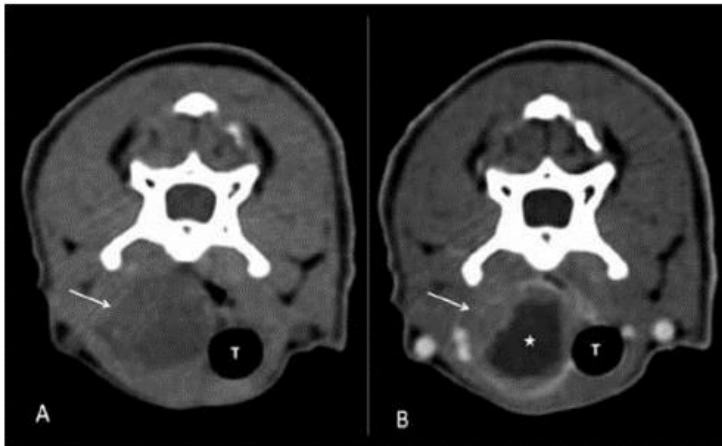
CT is een uitstekende beeldvormingstechniek om caniene, feliene en humane schildkliertumoren te evalueren. In vergelijking met echografie kan een CT-beeld beter lokale invasie van schildkliertumoren in beeld brengen. Verder heeft deze techniek een hoge gevoeligheid om lokale en verre metastasen te identificeren. Preoperatief wordt een CT-beeld aangeraden om de lokale invasie van de tumor en de eventuele metastasering te evalueren. Deze beeldvormingsmodaliteit kan geen onderscheid maken tussen goedaardige en kwaadaardige massa's, maar kan wel een indicatie geven (Giannasi et al., 2021; Hoang et al., 2017; Lunn en Boston, 2020; Prastiti et al., 2018).

Bij de kat wordt een CT-scan toegepast wanneer vermoed wordt dat een schildkliercarcinoom aan de basis ligt van feliene hyperthyroïdie. Verder kan een CT-scan toegepast worden wanneer een massa in de cervicale regio werd opgemerkt en er geen gestegen T4 is of wanneer een schildkliercyste vermoed wordt en chirurgie zal toegepast worden (Deitz et al., 2014; Miller et al., 2017).

Normale schildklieren bij een kat hebben een karakteristiek hyperattenuerend beeld op CT. Bij een hyperthyroïde kat vertonen de aangetaste schildklieren een isoattenuerend beeld in vergelijking met de omgevende weefsels. Verder hebben ze ook een heterogeen uiterlijk. Soms wordt mineralisatie waargenomen (zie FIGUUR 6A en 6B) (Volckaert et al., 2016a). Bij honden met een schildkliertumor wordt een heterogene attenuatie waargenomen van de aangetaste schildklier (zie FIGUUR 7, 8 en 9A) (Deitz et al., 2014).

Door het veelvuldige gebruik van CT worden in de humane en veterinaire geneeskunde incidentele schildkliernodules ontdekt. In de humane geneeskunde varieert de prevalentie van incidentele schildkliernodules op CT van 2-65%. In vergelijking met de mens, is de incidentie van toevallig gevonden schildkliernodules op CT en echografie veel lager bij de hond, namelijk 0.76%. Hoewel de meerderheid van deze gevonden schildkliernodules bij de mens goedaardig zijn, zijn 5% van deze nodules kwaadaardig. Wanneer schildkliernodules verdacht lijken, worden deze opgevolgd met echografie en kan een echogeleide FNA nodig zijn om te bepalen of de nodule goed- of kwaadaardig is (Bonjoc et al., 2020; Lunn en Boston, 2020). Zoals vermeld zijn incidentele schildkliernodules bij de hond eerder zeldzaam. Deze nodules zijn, in tegenstelling tot de mens, wel vaak kwaadaardig. Schildkliernodules die op CT bij honden worden ontdekt, moeten dus verder onderzocht worden. Dit

werd bewezen in een studie van Bertolini et al. (2017); in deze studie werd namelijk gezien dat 70.6% van de incidenteel gevonden schildkliernodules kwaadaardig waren (Bertolini et al., 2017).



FIGUUR 6

Pre-contrast (A) en post-contrast (B) CT-beeld van een hyperthyroïde kat. Bij deze kat werd een cysteuze schildkliercyste vastgesteld (asterisk).

Witte pijl: vergrote schildklier, T: trachea (Uit Volckaert et al. 2016a).



FIGUUR 7

CT-beeld van een hond met een rechter schildkliercarcinoom die gepresenteerd werd op de faculteit diergeneeskunde (Universiteit Gent).



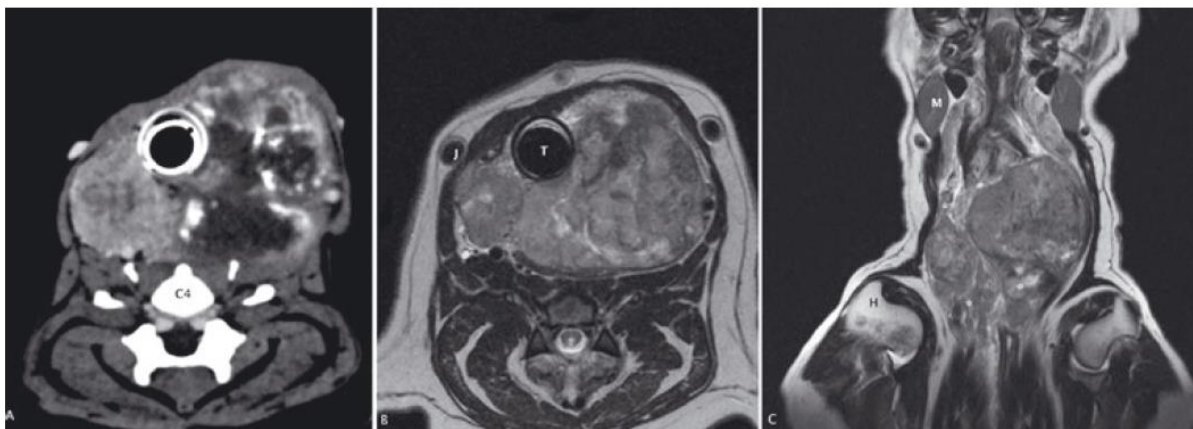
FIGUUR 8

CT-beeld van een hond met een linker schildkliercarcinoom (*Schilddrüse LINKS*) en vergrote linker retropharyngeale lymfeknopen (*medialer retropharyngealer Lymphknoten LINKS*) die gepresenteerd werd op de Vetsuisse Faculty (University of Zürich).

5.5.5.4. Magnetic resonance imaging (MRI)

MRI is nuttig voor beoordeling van lokale tumorinvasie, differentiatie van andere massa's in de hals en voor de evaluatie van regionale en verre metastasen bij de hond (zie FIGUUR 9B en 9C) (Taeymans et al., 2008). MRI en CT bezitten een hoge sensitiviteit en specificiteit voor diagnose van een canien schildkliercarcinoom (Taeymans et al., 2013). In tegenstelling tot honden zijn de normale grootte en uitzicht van feliene schildklieren op MRI nog niet beschreven (Volckaert et al., 2016a).

In de humane geneeskunde wordt MRI vaak gebruikt voor staging van een schildkliercarcinoom. MRI geeft namelijk een heel goede weke delencontrast en -resolutie weer en kan een onderscheid maken tussen goedaardige en kwaadaardige knobbels (Bonjoc et al., 2020).



FIGUUR 9

CT-beeld (A) en MRI-beelden (B en C) van een bilateraal schildkliercarcinoom bij een hond.

(C4: vierde halswervel, H: rechter humeruskop, J: rechter halsslagader, M: rechter mandibulaire speekselklier, T: trachea) (Uit Taeymans et al., 2013).

5.5.5.5. Scintigrafie

Scintigrafie vormt een belangrijke beeldvormingsmodaliteit voor diagnose en therapie van schildklierproblemen bij hond, kat en mens. Scintigrafie verschaft niet alleen anatomische, maar ook functionele informatie over de schildklier. Het belangrijkste doel van scintigrafie is het evalueren van de schildklierfunctie (Campos et al., 2012b, Daniel en Neelis, 2014; Liu et al., 2018; Volckaert et al., 2016b).

Het meest gebruikte radionuclide bij het scintigrafisch onderzoek is pertechneaat ($^{99m}\text{TcO}_4$). Andere gebruikte radionucliden zijn ^{123}I of eventueel ^{131}I . Na intraveneuze toediening zal $^{99m}\text{TcO}_4$, net zoals jodium, door de jodumpomp van de folliculaire schildkliercel opgenomen worden. Pertechneaat wordt, in tegenstelling tot jodium, niet opgeslagen in de schildklier, maar dit radionuclide zal γ -straling uitzenden die door een γ -camera zal gedetecteerd worden. ^{131}I zendt, naast γ -straling, ook β -straling uit. Dit laatste soort straling heeft een destructief karakter en wordt vooral gebruikt bij radiojoodtherapie (Volckaert et al., 2016b).

Er zijn verschillende diagnostische indicaties om scintigrafie toe te passen. Belangrijke indicaties van scintigrafie zijn onder meer het gebruik bij patiënten met een lage TSH-waarde en een vermoeden van schildklierkanker (Ulusoy, 2015). In de humane geneeskunde wordt planaire ^{131}I -scintigrafie verder ook toegepast bij mensen met goed gedifferentieerde schildkliertumoren voor detectie van residueel schildklierweefsel en metastasen na thyroïdectomie (van den Berg et al., 2020).

Humane schildkliernodules worden ingedeeld in *cold*, *warm* en *hot* nodules op basis van hun scintigrafische weergave (Ulusoy, 2015). Bij de mens heeft *a cold nodule* (hypoactief) een verminderde radionuclideopname, *a warm nodule* (normoactief) een traceropname gelijkend op het normale schildklierweefsel en *a hot nodule* (hyperactief) een verhoogde opname van het radionuclide (Moreno-Reyes et al., 2016). De hypoactieve en normoactieve nodules hebben respectievelijk een prevalentie van 80-85% en 10%. Hun kwaadaardigheidspercentage is hetzelfde, namelijk 10%. De hyperactieve nodules hebben een prevalentie van 5% en vertonen slechts een kwaadaardigheidspercentage van minder dan 1%. Een koude of warme nodule moeten worden aangeprikt en cytologisch worden onderzocht wanneer verdachte ultrasonografische bevindingen worden waargenomen (Ulusoy, 2015).

Scintigrafie wordt gezien als de gouden standaard voor de diagnose van feliene hyperthyroïdie (Volckaert et al., 2016b). Deze beeldvormingsmodaliteit wordt eveneens aangeraden bij een felien schildkliercarcinoom. Op basis van scintigrafie zal de functionaliteit van de schildkliertumor geëvalueerd worden. Zo wordt beoordeeld of radiojoodtherapie als behandeling kan worden toegepast (Hibbert et al., 2009). Aan de hand van scintigrafie alleen kan echter niet vastgesteld worden of een schildkliertumor goed- of kwaadaardig is (Scott-Moncrieff, 2011; Watson en Perry, 2020).

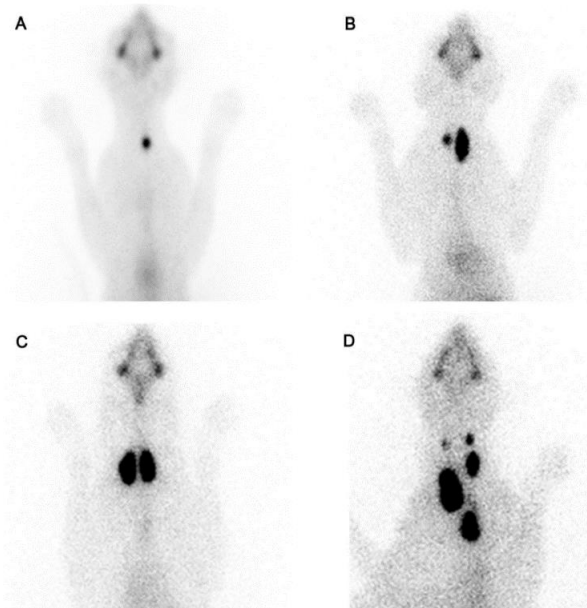
Op een normaal schildklierscintigram bij de kat wordt het radionuclide homogeen verdeeld over de twee schildklierlobben. In een hyperthyroïde kat wordt een verhoogde radionuclide-opname door de schildklier waargenomen (zie FIGUUR 10A, 10B, 10C). De schildklierlob(ben) zijn vaak vergroot en asymmetrisch. Bij schildkliercarcinomen worden multifocale gebieden met een verhoogd en heterogeen uptake patroon met onregelmatige randen opgemerkt (zie FIGUUR 10D en FIGUUR 11) (Volckaert et al., 2016b). Een accumulatie van het radionuclide in het mediastinum of longparenchym is zeer suggestief voor metastasering. Hierbij moeten ectopische schildkliertumoren en primaire longtumoren worden uitgesloten. Deze laatstgenoemde tumoren kunnen eveneens een verhoogde opname van radionuclide vertonen (Watson en Perry, 2020).

Schildklierscintigrafie speelt een belangrijke rol in de diagnose, staging en behandeling van honden met een schildkliercarcinoom. Verder zijn scintigrafische onderzoeken eveneens interessant voor de evaluatie van canien hypothyroïdisme (Daniel en Neelis, 2014). Op basis van scintigrafie wordt bepaald of radiojoodtherapie kan toegepast worden bij de hond met een schildkliercarcinoom en of er sprake is van ectopisch en/of metastatisch schildklierweefsel (van den Berg et al., 2020). In een studie waarin 29 honden met een schildkliercarcinoom deelnamen, werden abnormale scintigrammen gerapporteerd bij alle honden. De meeste honden met niet-functionele schildkliercarcinomen hadden een slecht omschreven en heterogene opname van het radionuclide op het scintigram. De honden met functionele carcinoma's vertoonden een intens omschreven en homogene opname van het radio-isotoop (Scott-Moncrieff, 2011).

In de humane geneeskunde wordt tegenwoordig meer gebruik gemaakt van single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) in plaats van planaire scintigrafie (Wong et al., 2011). Met SPECT/CT kunnen radiojoodhaarden exact anatomische gelokaliseerd en gekarakteriseerd worden (Avram, 2012; van den Berg et al., 2020). In een studie van van den Berg et al. (2020) werden honden met schildkliertumoren onderworpen aan SPECT-beeldvorming. In deze studie werd geconcludeerd dat SPECT-beeldvorming waardevol is voor detectie van (thoracale) metastasen, ongeacht radionuclide-opname door de primaire tumor (van den Berg et al., 2020).

Vóór radiojoodtherapie wordt toegepast bij de mens, wordt idealiter een scintigrafische scan gedaan, gebruik makende van $^{99m}\text{TcO}_4$, ^{123}I of een kleine dosis van ^{131}I , om de opname van ^{131}I te voorspellen en een nauwkeurige dosis van dit radionuclide te bepalen voor therapie. In de veterinaire geneeskunde wordt de optimale dosis van het radionuclide eveneens bepaald op basis van de scintigrafische scan en wordt verder ook het gewicht van de patiënt, de tumorgrootte en de aanwezigheid van metastasen in acht genomen. In de recente studie van Shumway et al. (2021) werden honden met een schildkliercarcinoom onderworpen aan een whole-body ^{124}I PET/CT scan. ^{124}I zou als alternatief kunnen dienen om de exacte therapeutische dosis van ^{131}I te bepalen. De studie van Shumway et al. (2021) was de eerste studie die het gebruik van ^{124}I beschreef bij honden. In deze studie werden de pathologische en fysiologische verdeling van ^{124}I bij honden met een schildkliercarcinoom beschreven (Shumway et al., 2021).

Het voordeel van het gebruik van ^{124}I in de humane geneeskunde is het verschaffen van meer kwantitatieve informatie in vergelijking met de andere radionucliden. Hierdoor kan een accurate dosimetrie en therapeutische dosis van het radionuclide ^{131}I bepaald worden. Dit zal het effect van de therapie maximaliseren en de potentiële neveneffecten minimaliseren. ^{124}I -beeldvorming vereist echter wel een PET-scanner. De PET-scan wordt in de veterinaire diergeneeskunde reeds toegepast voor diagnose en staging van kanker. De voordelen van een PET-scan zijn een grote sensitiviteit voor detectie van tumoren en metastasen en een betere kwantificering dan planaire scintigrafie of SPECT/CT (Shumway et al., 2021). ^{124}I zou dus, net als in de humane geneeskunde, zijn intrede kunnen vinden in de diergeneeskunde om zo een nauwkeurige dosimetrie en therapeutische ^{131}I -dosis te bepalen.



FIGUUR 10

Scintigrafische onderzoeken van 4 hyperthyroïde katten (Uit Peterson en Broome, 2015)

A: unilaterale ziekte

B: asymmetrische bilaterale ziekte

C: symmetrische bilaterale ziekte

D: multifocale ziekte



FIGUUR 11

Een scintigram van een schildkliercarcinoom bij een hyperthyroïde kat met een multifocaal en heterogeen opnamepatroon (Uit Volckaert et al., 2016b).

5.6. Behandeling

5.6.1. Chirurgie

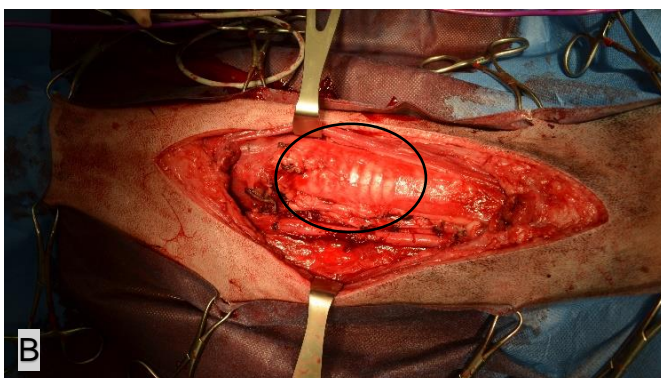
Chirurgische behandeling is vaak de meest aangewezen behandelingsmethode voor honden met schildkliercarcinomen (zie FIGUUR 12A, 12B, 12C), ongeacht de functionele status van de tumor (Scott-Moncrieff, 2011). In een recente studie van Giannasi et al. (2021) werd gerapporteerd dat chirurgische behandeling zelfs een positieve invloed had op de overlevingstijd bij honden die metastasen vertoonden (Giannasi et al., 2021). Bij hyperthyroïde katten vormt chirurgie vaak een ondergeschikte rol wanneer radiojoodtherapie mogelijk is. Verder vertonen feliene schildkliercarcinomen vaak invasie waardoor chirurgie niet mogelijk is (Kessler, 2014). Bij de mens vormt chirurgie de eerste-keusbehandelingsmethode voor de meeste gevallen van schildklierkanker. Bijkomend wordt vaak met radiojoodtherapie behandeld (Ancker et al., 2019; Nixon et al., 2013).

Chirurgische behandeling is vaak de meest aangewezen behandelingsmethode voor honden met schildkliercarcinomen (zie FIGUUR 12A, 12B, 12C), ongeacht de functionele status van de tumor (Scott-Moncrieff, 2011). In een recente studie van Giannasi et al. (2021) werd gerapporteerd dat chirurgische

behandeling zelfs een positieve invloed had op de overlevingstijd bij honden die metastasen vertoonden (Giannasi et al., 2021). Bij hyperthyroïde katten (zie FIGUUR 13) vormt chirurgie vaak een ondergeschikte rol wanneer radiojoodtherapie of behandeling met medicatie mogelijk is. Verder vertonen felieine schildkliercarcinomen vaak invasie waardoor chirurgie niet mogelijk is (Kessler, 2014). Bij de mens vormt chirurgie de eerste-keusbehandelingsmethode voor de meeste gevallen van schildklierkanker. Bijkomend wordt vaak met radiojoodtherapie behandeld (Ancker et al., 2019; Nixon et al., 2013).

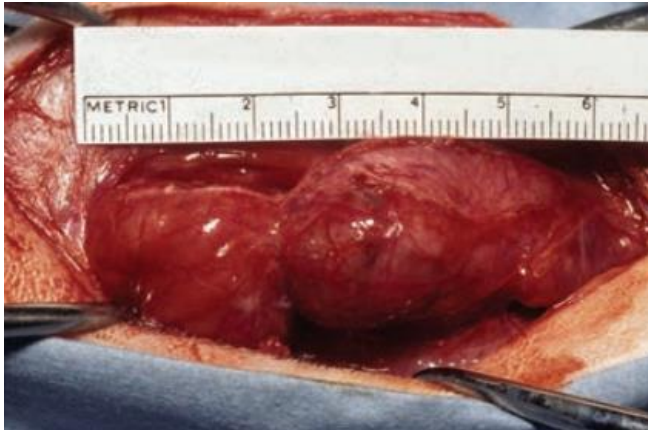
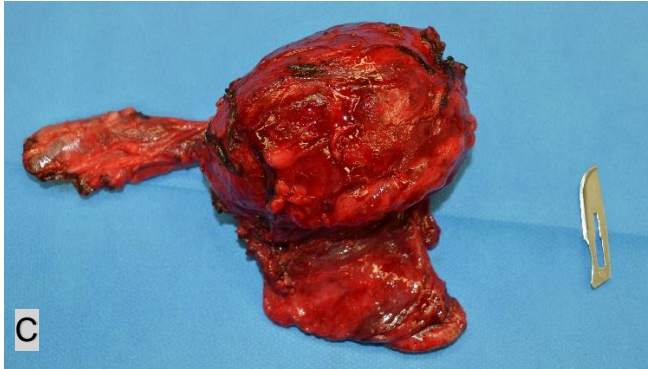
Ongeveer 25-55% van de caniene schildkliercarcinomen kunnen geopereerd worden (Hassan et al., 2020; Lee et al., 2020). De beoordeling of een schildkliermassa bij de hond ingekapseld is of aangrenzende structuren binnendringt, is belangrijk om te bepalen of de massa chirurgisch kan verwijderd worden (Lunn en Boston, 2020). De eerste-keusbehandelingsoptie voor mobiele en niet-invasieve schildkliercarcinomen bij de hond is thyroïdectomie (Campos et al., 2014; Hassan et al., 2020; Lee et al., 2020). Medullaire schildkliercarcinomen zouden zich verder ook beter lenen voor chirurgische resectie dan folliculaire carcinomen (Hassan et al., 2020; Mooney, 2012). Bij honden met operabele schildkliertumoren met geen aanwijzingen voor metastasen, resulteert resectie alleen in een mediane overlevingstijd van >36 maanden (Hassan et al., 2020; Mooney, 2012).

In ongeveer 45% van alle schildkliercarcinomen bij honden wordt lokale invasie gezien (Hassan et al.; 2020; Mooney, 2012). De gerapporteerde prevalenties van microscopische en macroscopische vasculaire invasie van de tumor bij de hond, bedragen respectievelijk 11% en 34.6%. Vasculaire invasie van de schildkliercarcinomen wordt geassocieerd met een slechte prognose bij mens en hond (Latifi et al., 2021). Controle van deze niet-reseceerbare tumoren wordt bereikt met radiotherapie (Lee et al., 2020), radiojoodtherapie (Campos et al., 2014) en/of chemotherapie (Hassan et al., 2020). In een recente studie van Latifi et al. (2021) werd vastgesteld dat honden met vasculaire invasie baat hebben bij chirurgische behandeling. In deze studie hadden de aangetaste honden weinig peri- en postoperatieve complicaties en bereikten zij een mediane overlevingstijd van 621 dagen na thyroïdectomie (Latifi et al., 2021).



FIGUUR 12

Chirurgische excisie van een schildkliercarcinoom bij een hond (faculteit diergeneeskunde Universiteit Gent).



FIGUUR 13

Chirurgische excisie van een schildkliercarcinoom bij een kat (Uit Scott-Moncrieff, 2011).

Zoals reeds vermeld, kunnen goedaardige functionele schildkliertumoren bij de kat ook chirurgisch verwijderd worden. Andere behandelingsopties voor feliene hyperthyroïdie bestaan uit radiojoodtherapie, medicatie en therapie op basis van jodiumarme voeding (Carney et al., 2016; Grossi et al., 2019; Peterson, 2020). Chirurgie wordt uitgevoerd wanneer behandeling met radioactief jood niet kan worden toegepast en/of wanneer behandeling met thyreostatica niet het gewenste effect heeft of indien ernstige bijwerkingen optreden (Kessler, 2014). Therapie door middel van radioactief jood en met thyreostatica worden verder in de literatuurstudie besproken.

Doordat in 70% van de hyperthyroïde katten bilaterale ziekte wordt vastgesteld, is een totale thyroïdectomie gewenst. Vaak worden de bijschildklieren dan niet gespaard en treedt postoperatieve hypocalcemie op. Andere belangrijke nadelen van chirurgie bij de kat zijn de invasiviteit van de tumor en de mogelijke aanwezigheid van ectopisch schildklierweefsel waardoor persistente hyperthyroïdie kan optreden (Vaske et al., 2014). De leeftijd van de kat, de ernst van de schildklierandoening, de aanwezigheid van gelijktijdige ziekten, de mogelijkheid om een operatie uit te voeren en de financiële middelen van de eigenaar spelen een belangrijke rol bij het overwegen van chirurgie (Grossi et al., 2019; Peterson, 2020).

Zoals reeds vermeld werd bij de hyperthyroïde kat, is een potentiële complicatie van totale thyroïdectomie voorbijgaande of permanente postoperatieve hypocalcemie door de gelijktijdige verwijdering van de bijschildklieren (Durante et al., 2018; Lunn en Boston, 2020; Scott-Moncrieff, 2011). Symptomen die kunnen optreden bij hond, kat en mens zijn rusteloosheid en spiertremoren (Kessler, 2014; Noureldine et al., 2014; Prastiti et al., 2018). Een goede opvolging van de calciumconcentratie bij deze 3 species is dan ook noodzakelijk. Vitamine D - en calciumsupplementatie kunnen aan de orde zijn. Na een bilaterale thyroïdectomie ontstaat, naast hypocalcemie, ook vaak hypothyroïdie. Hormoonvervangende therapie met levothyroxine is dan noodzakelijk (Chen et al., 2019; Prastiti et al., 2018).

Andere belangrijke complicaties die kunnen optreden bij een thyroïdectomie bij hond, kat en mens zijn schade aan de nervus laryngeus recurrens en nervus vagus. Dit resulteert in respectievelijk larynxparalyse en het syndroom van Horner (Cozzaglio et al., 2008; Kessler, 2014; Misron et al., 2014; Nixon, 2015; Prastiti et al., 2018).

5.6.2. Radiojoodtherapie

Radiojoodtherapie wordt beschouwd als de gouden standaard voor de behandeling van hyperthyroïdie bij katten en kan eveneens toegepast worden voor de behandeling van schildklierkanker bij hond en mens (Nguyen et al., 2015; Oramas et al., 2020; Peterson, 2020; Prastiti et al., 2018).

Deze therapie zorgt ervoor dat functionele schildkliernodules vernietigd worden (Peterson, 2020; Volckaert et al., 2016b). Het radionuclide ^{131}I wordt intraveneus of subcutaan toegediend en zal, net als niet-radioactief jodium, door de folliculaire schildklierzellen worden opgenomen. Bij verval van dit radionuclide, zal 90% β -straling worden uitgezonden waarbij hyperfunctionerend schildklierweefsel zal vernietigd worden. Tien procent van de uitgezonden straling bedraagt γ -straling en zal gedetecteerd worden door de γ -camera (Volckaert et al., 2016b).

Radiojoodtherapie is een mogelijke curatieve behandelingsoptie en complicaties zijn zeldzaam. Het heeft bijgevolg een succespercentage van meer dan 95% (Peterson et al., 2020; Oberstadt et al., 2018). Deze behandelingsmethode wordt eveneens aangeraden in katten met ectopische schildkliertumoren of schildklier carcinoemen (Peterson, 2020; Scott-Moncrieff, 2011). Indien een schildklier carcinoom gediagnosticeerd wordt, zullen de gebruikte ^{131}I -dosissen 3 tot 10-maal hoger liggen dan voor een schildklieradenoom (Volckaert et al., 2016b). Enkele limitaties bij deze behandelingsmethode bij felie hyperthyroïdie zijn de ontwikkeling van iatrogene hypothyroïdie (3-79%) en persisterende hyperthyroïdie (5-10%) na behandeling met radioactief jood therapie (De Laet et al., 2020; Peterson en Rishniw, 2022). Katten moeten relatief stabiel zijn voordat ^{131}I -therapie kan worden overwogen. Voor hyperthyroïde katten met klinische significante gelijktijdige ziekte(s) worden andere behandelingsmethoden zoals therapie met thyreostatica of een jodiumvrij dieet, overwogen (Peterson, 2020).

Bij honden met een invasief schildklier carcinoom of metastasen wordt behandeling met radiojoodtherapie aanbevolen. Het kan gecombineerd worden met chirurgische behandeling of radiotherapie, maar kan ook worden toegepast als monotherapie of als adjuvante behandeling (Campos et al., 2014; Liptak, 2007; Prastiti et al., 2018). Verder kan ^{131}I -therapie bij honden worden overwogen in gevallen waarbij ectopische tumoren worden ontdekt en waarbij deze niet kunnen worden behandeld met radiotherapie of chirurgie (Shumway et al., 2021). Preoperatief wordt een scintigrafische scan met $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ aangeraden. Voor radiojoodtherapie wordt toegepast, moet geëvalueerd worden of de primaire tumor en eventuele metastasen jood kunnen accumuleren (Shumway et al., 2021).

Twee studies waarin ^{131}I -therapie werd toegepast bij honden met schildklierkanker, gaven relatief lange overlevingstijden aan. De eerste studie rapporteerde dat 43 honden behandeld met ^{131}I of in combinatie met chirurgie respectievelijk een gemiddelde overlevingstijd hadden van 30 maanden en 34 maanden. De tweede studie waarbij 39 honden met niet-reseceerbaar schildklier carcinoom behandeld werden met ^{131}I als primaire therapie, rapporteerde respectievelijk gemiddelde overlevingstijden van 839 en 366 dagen voor honden zonder metastatische ziekte en voor honden met metastatische ziekte (Lunn en Boston, 2020). Deze 2 studies geven aan dat ^{131}I -therapie een waardevolle (adjuvante) behandelingsmethode vormt voor honden met niet-reseceerbare schildklier carcinoemen, ongeacht de functionele status.

Bij de mens wordt radiojoodtherapie vaak gebruikt in combinatie met thyroïdectomie om volledige eliminatie van schildklierkanker te verzekeren en om postoperatief de kans op recidieven te minimaliseren. Hoewel radiojoodtherapie hoofdzakelijk gebruikt wordt als bijkomende therapie, is ¹³¹I-behandeling, net zoals bij de hond, belangrijk voor niet chirurgisch wegneembare schildkliertumoren, incompleet weggenomen schildkliertumoren of bij gemetastaseerde ziekte. Primair wordt echter altijd chirurgie aangeraden (Nguyen et al., 2015).

Zoals reeds vermeld bij de kat, kan na radiojoodtherapie bij deze 3 species hypothyroïdie optreden als bijwerking. Opvolging van de schildklierwaarden bij deze 3 species is belangrijk. Gepaste behandeling met hormoonvervangende therapie kan noodzakelijk zijn.

Radioactief joodtherapie heeft, naast de kans op hypothyroïdie, een aantal andere beperkingen. De lange isolatietijd (3-9 dagen) en de radioactiviteit vormen belangrijke zaken waarmee rekening moet worden gehouden bij behandeling van schildkliercarcinoom bij de hond en hyperthyroïdie bij de kat. Verder zorgt de radioactieve straling bij de mens eveneens niet voor een optimale situatie. Het verhogen van de schildklieropname met radioactief jodium (RAIU) zou het gebruik van lagere behandelingsdosissen mogelijk maken. Hierdoor zouden de huidige nadelen van radiojoodtherapie worden beperkt (Campos et al., 2012b; Oberstadt et al., 2018; Shumway et al., 2021).

In de humane geneeskunde heeft het recombinant humaan schildklierstimulerend hormoon (rhTSH) verschillende toepassingen bij diagnose en therapie van het gedifferentieerd schildkliercarcinoom. De RAIU verhogen vormt één van de belangrijkste tools bij patiënten met uitgezaaide schildklierkanker en multinodulaire struma's (Giovanella en Duntas, 2019; Robenshtok en Tuttle, 2012; Campos et al., 2012b).

In de diergeneeskunde is het belangrijkste doel van het gebruik van rhTSH het testen van resterend functioneel schildklierweefsel voor diagnose van hypothyroïdie bij honden. Er werd eveneens onderzocht of rhTSH de RAIU kon verhogen bij honden met schildkliercarcinomen. Dit wordt verder besproken (Campos et al., 2012b).

In humane patiënten, die behandeld werden wegens een schildklierneoplasmie of nodulaire goiter, werd gezien dat toediening van rhTSH leidde tot een toename van de schildklier-RAIU en zo een lager gebruikte dosis van radioactief jodium mogelijk maakte (Oberstadt et al., 2018). Zoals reeds vermeld werd, vertoont feliene hyperthyroïdie gelijkenissen met het toxisch nodulair goiter bij mensen. ¹³¹I-therapie wordt beschouwd als de voorkeursbehandeling voor zowel hyperthyroïdie bij de kat als voor toxisch nodulair goiter bij de mens (Campos et al., 2012b).

Wegens de overeenkomsten in schildklierpathologie en behandeling ervan bij honden, katten en mensen, kan rhTSH mogelijks ook zijn doel vinden voor diagnose en behandeling van schildkliertumoren bij hond en kat. Aan de faculteit diergeneeskunde in Merelbeke werden reeds studies uitgevoerd die het gebruik van rhTSH voor de optimalisatie van de radiojoodbehandeling van het schildkliercarcinoom bij de hond en hyperthyroïdie bij de kat onderzochten (Campos et al., 2012b).

In de studie van Campos et al. (2012b) werd gerapporteerd dat de toediening van rhTSH een kleine, maar significante toename van 7% in de schildklier RAIU had bij hyperthyroïde katten en dat deze resultaten veelbelovend leken (Campos et al., 2012b). De studie van Oberstadt et al. (2018) suggereerde echter dat het onwaarschijnlijk is dat toediening van rhTSH enig voordeel heeft voor de behandeling van hyperthyroïdie bij katten. De redenen voor dit gebrek aan effect bij katten zijn volgens Oberstadt et al. (2018) onbekend, maar het zou potentieel mogelijk zijn dat adenomateus

schildklierweefsel bij katten niet reageert op TSH (Oberstadt et al., 2018). Gezond schildklierweefsel kan door toediening van rhTSH ¹³¹I opnemen en kan zo eveneens potentieel iatrogene hypothyroidie doen ontstaan (van Hoek et al., 2008). Alternatieve methoden om de schildklier RAIU bij de kat te verhogen, moeten verder onderzocht worden (Oberstadt et al., 2018).

In een andere studie van Campos et al. (2012a) werd het effect van rhTSH onderzocht op de RAIU in schildkliercarcinomen bij de hond. Deze studie toonde aan dat 100 mg rhTSH intraveneus geen significant effect had op de schildkliertumor-RAIU bij honden. Verdere studies dringen zich eveneens op (Campos et al., 2012a).

5.6.3. Radiotherapie

Het canien schildkliercarcinoom wordt beschouwd als een radioresponsief tumortype (Lee et al., 2020). Volgens Tsimbas et al. (2019) vormt radiotherapie dan ook de primaire behandelingsmethode voor het niet-reseceerbare schildkliercarcinoom bij de hond, in tegenstelling tot de kat, waar radiotherapie zelden tot nooit wordt toegepast. In de humane geneeskunde wordt, net als bij de hond, radiotherapie overwogen als palliatieve behandeling bij patiënten met een invasieve niet-opereerbare schildkliertumoren. Een andere indicatie voor het gebruik van radiotherapie in de humane geneeskunde is het niet reageren op therapie met ¹³¹I (Mayer en MacDonald, 2007; Nguyen et al., 2015).

Volgens Mooney (2012) wordt radiotherapeutische behandeling in het algemeen geassocieerd met de beste overlevingskansen voor honden met invasieve schildkliertumoren (Mooney, 2012). De radiotherapeutische behandeling van honden met een gefractioneerd en hypogefractioneerd protocol geeft respectievelijk overlevingstijden van 24 en 24.5 maanden (Lunn en Boston, 2020; Lee et al., 2020). Bij het gefractioneerd protocol wordt de hoeveelheid straling verdeeld over verschillende fracties en over een bepaalde periode gegeven. Bij een hypogefractioneerd protocol wordt een hogere dosis straling gegeven over een kortere tijd. Een recente studie van Tsimbas et al. (2019) rapporteerde echter dat honden met niet-resecteerbare schildkliercarcinomen die behandeld werden met een hypogefractioneerd protocol een minder gunstige prognose hadden dan eerst werd aangenomen (Tsimbas et al., 2019).

Hypothyreoïdie wordt, net als na chirurgie en radioactief jodium therapie, vaak gemeld als bijwerking van radiotherapeutische bestraling bij hond en mens. De studie van Amores-Fuster et al. (2017) toonde aan de radiotherapie geïnduceerde hypothyreoïdie een vaak voorkomende bijwerking was in honden met schildkliercarcinomen die behandeld werden met radiotherapie. In deze studie ontwikkelden namelijk 47.6% van de honden met schildkliercarcinomen hypothyreoïdie na radiotherapie. Bij de mens ontwikkelt maar liefst 27-78% van de patiënten die behandeling voor hoofd- en halskanker ondergaan hypothyreoïdie. Monitoring van de schildklierstatus van de patiënt na radiotherapie wordt dan ook aanbevolen (Amores-Fuster et al., 2017; Lunn en Boston, 2020).

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is een veelbelovende radiotherapietechniek en maakt het mogelijk om tumoren in enkele fracties met een hoge dosis en grote precisie te bestralen. Een studie van Lee et al. (2020) wees erop dat SBRT een veilige en effectieve behandelingsmodaliteit vormde voor honden met niet-resectabele schildkliercarcinomen, eveneens indien de ziekte zich in een gevorderd stadium bevond (Lee et al., 2020). Er werd ook gerapporteerd dat SBRT een effectieve behandelingsmethode vormde bij medullaire schildklierkanker bij de mens (Kukulka et al., 2021).

5.6.4. Chemotherapie

Chemotherapie bij honden met een schildkliercarcinoom kan geïndiceerd zijn bij uitgezaaide of recidiverende ziekte, bij niet-reseceerbare tumoren of bij grote tumoren (Mayer en MacDonald, 2007). De resultaten van chemotherapie bij honden met schildkliertumoren zijn echter teleurstellend (Lee et al., 2020). Er bestaat geen definitief bewijs dat chemotherapie de overlevingstijd bij honden met schildkliercarcinoom zou verbeteren (Campos et al., 2014b; Lunn en Boston, 2020; Scott-Moncrieff, 2011).

Een studie van Nadeau en Kitchel (2011) rapporteerde dat chemotherapie, alleen of in combinatie met chirurgie, de overleving van een hond met een schildkliercarcinoom niet verbeterde. Een recente studie toonde echter aan dat honden met een schildkliercarcinoom die postoperatief werden behandeld met isotretinoïne 9-cis een verhoogde overlevingskans hadden in vergelijking met honden die werden behandeld met alleen chirurgie of chirurgie met bijkomend doxorubicine (Lunn en Boston, 2020). Isotretinoïne-9 zorgt voor regulatie van de tumorsuppressorgenen en kan zo inhibitie van de tumorgroei bewerkstelligen. Studies in mensen, die eveneens werden behandeld met dit product, lieten veelbelovende resultaten zien (Castillo et al., 2016).

Bij de mens worden patiënten met schildklierkanker, net zoals bij de hond, in het algemeen niet behandeld met chemotherapie wegens tegenvallende resultaten (Schmidbauer et al., 2017). Wanneer echter de zeldzame anaplastische vorm van schildklierkanker wordt vastgesteld, kan een uitgebreide therapie aangeraden worden waarbij chemotherapie een onderdeel van de behandeling vormt. Doxorubicine wordt dan vaak gebruikt (Ranganath et al., 2015).

Bij katten met kwaadaardige schildkliertumoren vormt chemotherapie geen onderdeel van de behandeling. Er zijn nog geen studies gerapporteerd waarbij chemotherapie werd geëvalueerd bij een schildkliercarcinoom bij de kat (Hibbert et al., 2009).

Uit de beschreven literatuur blijkt dat chemotherapie momenteel nog geen gepaste behandelingsmethode voor humane en caniene schildklierkanker vormt. Chemotherapie wordt vooral toegepast wanneer geen andere behandeling mogelijk is of wanneer andere behandelingsmethoden refractair blijken.

5.6.5. Medicatie

Zoals reeds vermeld zijn 4 opties beschikbaar voor de behandeling van feliene hyperthyroïdie: thyroïdectomie, radiojoodtherapie, thyreostatica en een jodiumarmdieet. De keuze qua therapie hangt af van een aantal individuele factoren zoals leeftijd, het voorkomen van gelijktijdige ziekten en de behandelingskost. Het doel van de behandeling is om de euthyroïde status van de hyperthyroïde kat te herstellen en hypothyroïdie of andere neveneffecten te vermijden (Carney et al., 2016).

Thyreostatica, zoals methimazole of carbimazole, kunnen bij de hyperthyroïde hond, kat en mens worden gebruikt als monotherapie voor lange termijn of op korte termijn om de patiënt te stabiliseren vóór thyroïdectomie of radiojoodtherapie (Azizi et al., 2019; Carney et al., 2016). In de humane geneeskunde kan deze behandeling toegepast worden voor de ziekte van Graves-Basedow die gelijkenissen vertoont met feliene hyperthyroïdie (Azizi et al., 2019; van Hoek et al., 2015).

Deze schildklierremmers kunnen bij de kat oraal of transdermaal toegediend worden. Methimazole remt het schildklierperoxidase en blokkeert zo de synthese van schildklierhormonen. Carbimazole is een prodrug van methimazole (Carney et al., 2016).

Methimazole of carbimazole zorgen dan wel voor verminderde productie van schildklierhormonen, maar vertragen of stoppen de progressie van de schildkliertumor bij de kat niet. Wegens de (trage) groei van de schildkliertumor is het noodzakelijk om hyperthyroïde katten, die behandeld worden met thyreostatica goed op te volgen. Zo kan, indien nodig, de dosis aangepast worden. In uitzonderlijke gevallen kan een schildklieradenoom progressie vertonen naar een carcinoom (Peterson, 2020).

Bijwerkingen die kunnen optreden bij katten die behandeld worden met thyreostatica zijn gastro-intestinale symptomen, lethargie en faciale pruritis. Zeldzaam treden hepatopathie of bloedveranderingen zoals leukopenie, anemie en trombocytopenie op (Carney et al., 2016).

Thyreostatica kunnen ook overwogen worden bij honden met functionele schildkliertumoren wanneer chirurgie, bestralingstherapie of ¹³¹I-therapie niet mogelijk is (Lunn en Boston, 2020). Bij katten met een schildklier carcinoom wordt de behandeling met thyreostatica niet aangeraden. Door behandeling met thyreostatica valt immers de negatieve feedback van thyroxine weg waardoor de TSH-afgifte verhoogt. Dit kan bijdragen tot tumorgroei. Indien echter ¹³¹I-therapie of thyroïdectomie zal worden toegepast, kunnen thyreostatica wel aangeraden zijn om klinische stabiliteit te verkrijgen voor definitieve behandeling (Scott-Moncrieff, 2011).

Naast chirurgische verwijdering van de schildklier, radiotherapie, ¹³¹I-therapie en chemotherapie werden in de humane geneeskunde reeds multikinaseremmers gebruikt voor de behandeling van refractaire schildklierkanker (Ancker et al., 2019; Sheppard-Olivares et al., 2020). In caniene schildklier carcinomen werd de expressie van verschillende receptor tyrosine kinasen eveneens aangetoond. De studie van Sheppard-Olivares (2020) rapporteerde dat toceranib fosfaat, een tyrosine kinase inhibitor, klinisch voordeel bood bij 83.3% van de honden met een schildklier carcinoom. Er werd een gemiddelde overlevingstijd waargenomen die varieerde tussen 563 dagen en 1082 dagen (Sheppard-Olivares et al., 2020). Bijgevolg kan toceranib overwogen worden in gevallen van gemetastaseerde of refractaire schildklierkanker bij hond en mens (Ancker et al., 2019; Lunn en Boston, 2020).

Desondanks multikinase-inhibitoren een positief effect kunnen hebben, wordt nog steeds gezocht naar een doeltreffende behandeling voor vergevorderde schildklierkanker bij de mens. In de humane geneeskunde vormt immunotherapie een nieuwe interessante en alternatieve behandelingsoptie voor vergevorderde schildklierkanker. Verschillende beloftevolle studies lopen nog (Moretti et al., 2020).

Zoals reeds vermeld werd kan na chirurgische behandeling, radiojoodtherapie of radiotherapie hypothyroïdie optreden bij hond, kat en mens. Supplementatie met levothyroxine is dan noodzakelijk.

5.7. Toekomst

Biomarkers kunnen hun intrede vinden in potentiële nieuwe behandelingstherapieën voor schildklier carcinomen bij hond en mens. Voorbeelden hiervan zijn osteopontine en human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Deze worden achtereenvolgens besproken.

De recente studie van Hassan et al. (2020) rapporteerde een verhoogde expressie van osteopontine in caniene folliculaire cel carcinomen in vergelijking met normaal canien schildklierweefsel. In het papillair schildklier carcinoom bij de mens wordt eveneens een verhoogde expressie van osteopontine vastgesteld in vergelijking met normaal humaan schildklierweefsel. In de humane geneeskunde wordt dit geassocieerd met een slechte prognose. Osteopontine kan potentieel dienen voor het opsporen, monitoren en behandelen van schildklierkanker bij hond en mens (Hassan et al., 2020).

HER2 wordt reeds toegepast als diagnostische en therapeutische marker in de humane geneeskunde en een overexpressie van HER2 wordt, net als osteopontine, geassocieerd met een slechte prognose. HER2 werd bij honden reeds aangetoond in mammatumoren, osteosarcomen en overgangscelcarcinomen. Yoshimoto et al. (2019) onderzochten of HER2-overexpressie in caniene schildkliercarcinomen kon worden vastgesteld. In de studie werd een duidelijke overexpressie van HER2 gevonden en werd aangetoond dat HER2-specifieke therapie een potentieel positief effect bewerkstelligde bij honden met schildkliercarcinomen. Wegens het feit dat caniene en menselijke HER2 92% aminozuur homologie vertonen, kunnen sommige van de menselijke HER2-gerichte geneesmiddelen immers een therapeutisch effect hebben op honden met schildkliercarcinomen (Brunetti et al., 2021; Yoshimoto et al., 2019).

Verder zouden COX-2-inhibitoren eveneens een voordeel kunnen bieden bij schildkliercarcinomen bij de hond (Soarez et al., 2020). In een studie van Campos et al. (2014b) werd aangetoond dat het vascular endothelial growth factor (VEGF)-systeem, cyclo-oxygenase-2 (COX-2) en P-glycoproteïne (P-gp) potentiële therapeutische doelwitten vormden voor caniene schildklierkanker (Campos et al. 2014b).

MiRNA's zouden dan weer kunnen gebruikt worden als diagnostische en prognostische markers voor kanker. De hond is een uitstekend model voor humane kankerstudies aangezien honden vaak blootgesteld worden aan dezelfde risicofactoren als mensen. Bovendien vertonen honden een hoge mate van gelijkheid in gensequenties en -functies (Agarwal et al., 2021; Heishima et al., 2017). Bij de mens vormt liquid biopsy een veelbelovende tool in diagnose, prognose en respons op therapie bij schildklierkanker (Pogliaghi et al., 2021).

In een studie van Ferrando et al. (2014) werd vastgesteld dat een hond die getraind was in het herkennen van geuren, gemetastaseerde humane schildklierkanker kon opsporen in bloed en urine van een aangetaste patiënt met een hoge graad van betrouwbaarheid. In een studie uitgevoerd door Hinson et al. (2015) kon een getrainde hond zelfs mensen met schildklierkanker onderscheiden van mensen zonder schildklierkanker op basis van urinemonsters. Bij deze laatste studie werd een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 86.7% en 89.5% waargenomen. Deze preliminaire studie toont potentieel aan dat geurdetectie door een getrainde hond kan dienen als een niet invasieve, goedkope en betrouwbare bijkomende test om humane schildklierkanker te diagnosticeren (Hinson et al., 2015).

5.8. Prognose

Prognostische factoren bij een hond met een schildkliertumor zijn de grootte van de primaire tumor, uni- of bilaterale aantasting, weefsel- en/of vasculaire invasie, het histologische type van de tumor en de duur van de klinische symptomen voor de diagnose gesteld werd (Hassan et al., 2020; Prastiti et al., 2018; Sheppard-Olivares et al., 2020). Bij mensen vormen eveneens de leeftijd en het geslacht van de patiënt belangrijke prognostische factoren, maar is het kankertype prognostisch het belangrijkste (Ancker et al., 2019; Campos et al., 2014).

De algemene 5-jaarsoverleving voor schildklierkanker voor vrouwen en mannen bedraagt respectievelijk 85% en 74% (Wang et al., 2016). Er is echter een verschil in overlevingspercentage tussen gedifferentieerde schildklierkanker en slecht- en ongedifferentieerde schildklierkanker. Bij de gedifferentieerde vorm, overigens de meest voorkomende vorm van humane schildklierkanker, wordt een lange-termijn-overlevingspercentage gezien van ongeveer 90%. Dit is niet het geval bij de weinig voorkomende vormen van slecht- en ongedifferentieerde of anaplastische schildklierkanker die slechts

een overlevingspercentage van ongeveer 10% kennen. Dit slechte cijfer is vooral gerelateerd aan therapieresistentie (Ancker et al., 2019).

Het papillair subtype van gedifferentieerde schildklierkanker is de meest voorkomende vorm van humane schildklierkanker en vertoont een gunstige prognose, onder meer door een lage graad van metastasering (Hassan et al, 2020). Het 5-jaarsoverlevingspercentage van deze goed gedifferentieerde vorm van schildklierkanker bij de mens ligt boven de 97% (Kaliszewski et al., 2020). De slecht gedifferentieerde anaplastische vorm van schildklierkanker, daarentegen, kent slechts een gemiddelde overlevingstijd van 3 tot 5 maanden na initiële diagnose. Hoewel minder dan 1-3% de anaplastische vorm betreft, draagt dit type schildklierkanker bij tot ongeveer 14-50% van de jaarlijkse mortaliteit van humane schildklierkanker (Nagaiah et al., 2011).

Uit deze cijfers blijkt dat het overlevingspercentage van humane schildklierkanker relatief hoog ligt, maar dat er een groot verschil is in overlevingspercentage tussen de veel voorkomende gedifferentieerde vormen van schildklierkanker en de weinig voorkomende vormen van slecht- en ongedifferentieerde schildklierkanker.

Gerapporteerde gemiddelde overlevingstijden van honden met een schildkliercarcinoom variëren van 1.5 maanden tot 4.5 jaar (Giannasi et al., 2021). Er is echter wel een verschil in overlevingstijd tussen mobiele en vaste tumoren. Verder zou medullaire schildklierkanker ook een gunstigere prognose hebben dan folliculaire schildklierkanker (Campos et al., 2014a; Giannasi et al., 2021).

De mediane overlevingstijd voor honden met een mobiel schildkliercarcinoom waarbij geen metastasering gezien wordt, bedraagt 36 maanden na chirurgische excisie. Er wordt voor dit soort tumor een 2-jaarsoverleving gezien van 70%. Bij honden met een niet-opereerbaar carcinoom varieert de gemiddelde overlevingstijd van 3 maanden tot 1 jaar (Lunn en Boston, 2020; Prastiti et al., 2018). Indien niet opereerbare schildkliercarcinomen echter behandeld worden met radioactief jood therapie, wordt een langere overlevingstijd gerapporteerd (Watson en Perry, 2020). Zoals reeds vermeld, worden met radiotherapeutische behandeling gemiddelde overlevingstijden van ongeveer 2 jaar bereikt (Lunn en Boston, 2020; Lee et al., 2020).

De gemiddelde overlevingstijd bij katten met hyperthyroïdie hangt vooral af van de behandelingsoptie(s) die werd(en) gekozen. De gemiddelde overlevingstijd van katten die alleen met thyreostatica worden behandeld bedraagt 2 jaar. Indien er met methimazole en nadien met radiojoodtherapie wordt behandeld, wordt een gemiddelde overlevingstijd van 5.3 jaar gezien. In een grote studie waar 300 hyperthyroïde katten aan deelnamen en behandeld werden met thyreostatica, al dan niet in combinatie met chirurgie, werd een overlevingstijd gezien van 417 dagen. Hierbij werd opgemerkt dat de hyperthyroïde katten die reeds azotemie hadden bij aanvang van therapie een significant kortere mediane overlevingstijd (178 dagen) dan katten zonder azotemie (612 dagen) (Vaske et al., 2014). Verder toonde Williams et al. (2010) aan dat katten met hyperthyroïdie die iatrogene hypothyroïdie ontwikkeld hadden na therapie meer kans hadden om azotemie te ontwikkelen dan katten die euthyroïd waren. Hypothyroïde katten met azotemie hadden eveneens een kortere overlevingsduur (456 dagen) dan niet-azotemische katten (905 dagen). Iatrogene hypothyroïdie zou dus bijdragen aan de ontwikkeling van azotemie en verminderde overlevingstijd na behandeling van hyperthyroïdie (Williams et al., 2010).

Indien thyroïdectomie of ¹³¹I-therapie worden toegepast, worden respectievelijk overlevingstijden waargenomen van minstens 1.1-1.9 jaar en 2-4 jaar (Vaske et al., 2014). ¹³¹I-therapie blijft de gouden standaard voor behandeling van hyperthyroïdie wegens de excellente prognose, weinig complicaties en een curatief resultaat (Peterson, 2020).

Wegens het zeldzaam voorkomen van het felien schildkliercarcinoom en de weinig beschreven case reports, is de prognose van het felien schildkliercarcinoom niet geheel duidelijk (Watson en Perry, 2020). In een studie van Hibbert et al. (2009) werd echter wel gesuggereerd dat gunstige overlevingstijden werden gezien bij katten met een kwaadaardige schildkliertumor die behandeld werden met radiojoodtherapie (Hibbert et al., 2009).

5.9. Discussie

Schildklierneoplasieën komen frequent voor bij oudere honden, katten en mensen. Schildklierkanker vormt de meest voorkomende endocriene maligniteit bij hond en mens en hyperthyroïdie, veroorzaakt door een functionele schildkliertumor, is de meest voorkomende endocrinopathie bij de kat (Barber, 2007; Sheppard-Olivares et al., 2020; Wells, 2016). Er kan geconcludeerd worden dat schildkliertumoren een belangrijk gezondheidsprobleem vormen in de humane en veterinaire geneeskunde. Een zorgvuldige eerste evaluatie bestaande uit een uitgebreid lichamelijk onderzoek en een bloedonderzoek zijn onontbeerlijk om schildklierproblemen vast te stellen.

Uit verschillende studies blijkt dat enkele (potentiële) risicofactoren van schildkliertumoren voor hond, kat en mens vooropgesteld kunnen worden. Bij de mens werden reeds talrijke studies uitgevoerd die de etiologie en risicofactoren voor schildklierkanker onderzochten en verklaarden. Studies bij hond en kat zijn meer beperkt. Momenteel is het onderzoek naar feliene hyperthyroïdie vooral gericht op het zoeken naar de mogelijk oorzaak van deze veel voorkomende progressieve endocriene aandoening.

In de literatuur wordt beschreven dat de genetische aanleg bij hond, kat en mens een risicofactor vormt om schildkliertumoren te ontwikkelen. Bij kat en mens worden vergelijkbare mutaties beschreven tussen feliene hyperthyroïdie en de ziekte van Plummer die hyperthyroïdie veroorzaakt bij de mens (van Hoek et al., 2015; Watson et al., 2005). Honden en mensen met schildklierkanker vertonen eveneens genetische gelijkenissen (Campos et al., 2014). Verder worden tevens stralingsblootstelling en thyroïditis als belangrijke risicofactoren vermeld die schildklierkanker bij hond en mens kunnen induceren (Ashorobi en Lopez, 2021; Benjamin et al., 1996). Contact met chemische stoffen zoals polybroomdifenylethers en poly- en perfluoralkylstoffen vormen mogelijke risicovolle agentia die kunnen predisponeren tot schildkliertumoren bij kat en mens. Hierbij wordt stof als belangrijke blootstellingsroute vermeld (Norrgran et al., 2015; Poutasse et al., 2019; Weiss et al., 2021). Dieetfactoren kunnen verder evenzeer een rol spelen bij ontwikkeling van schildkliertumoren, maar de rol van jodium bij de pathogenese van schildkliertumoren bij hond, kat en mens is niet geheel duidelijk (Asharobi en Lopez, 2021; Mooney en Peterson, 2012; Scott-Moncrieff, 2015). Uit de beschreven literatuur blijkt dus dat honden, katten en mensen verscheidende gemeenschappelijke risicofactoren delen. Dit is grotendeels te verklaren doordat deze 3 species vaak dezelfde omgeving delen en dus met dezelfde risicofactoren in contact komen. Door onderzoek te voeren naar de risicofactoren van schildklierneoplasieën, zoals momenteel wordt gedaan voor feliene hyperthyroïdie, kan ervoor gezorgd worden dat preventief gehandeld wordt en zo de kans op ontwikkeling van een schildkliertumor verkleint.

Hoewel 97-99% van de feliene schildkliertumoren (Scott-Moncrieff, 2015) en 90% van de humane schildkliernodules goedaardig zijn (Durante et al., 2019), is het belangrijk om kwaadaardigheid te onderkennen en op te sporen. In tegenstelling tot kat en mens, vormt een schildkliercarcinoom de meeste prevalentie schildkliertumor (60-90%) bij de hond (Wucherer en Wilke, 2010). Ondanks een zorgvuldig lichamelijk onderzoek en een bloedonderzoek de eerste stappen vormen voor evaluatie van de schildklier bij hond, kat en mens, zijn verdere onderzoeken vaak gewenst. Bij de mens en hond wordt vaak ultrasonografie als volgende stap aangewend. Hierbij vormt ultrasonografie-elastografie

een bijkomend hulpmiddel om maligniteit vast te stellen. Elastografie is een redelijk nieuwe techniek en vormt in de humane geneeskunde een interessante tool om goedaardige en kwaadaardige schildkliernodules van elkaar te onderscheiden (Hairu et al., 2020). Verder kan door middel van elastografie ook een indicatie gegeven worden van metastasering in regionale lymfeknopen (Pashou et al., 2017). Recente studies, zoals die van Favril et al. (2022) en Brizzi et al. (2021), die onderzoek voerden in honden met kanker en elk een andere elastografietechniek gebruikten, meldde beloftevolle resultaten.

Bij de kat is de gouden standaard voor opsporing van een schildkliertumor scintigrafie (Volckaert et al., 2016b). Bij de hond vormt scintigrafie eveneens een belangrijke adjuvante diagnostische techniek wanneer een schildkliercarcinoom wordt vermoed. De recente studie van Shumway et al. (2021) toont aan dat door middel van het gebruik van whole-body 124I PET/CT scans bij de hond met een schildkliercarcinoom een accurate dosimetrie en therapeutische 131I-dosis kan bepaald worden. Daarnaast vormt SPECT-CT bij de hond en mens met schildkliertumoren een betere en gevoeliger beeldvormingsmodaliteit dan planaire scintigrafie. SPECT-CT werkt immers met 3D-beelden. Volgens van den Berg et al. (2020) wordt dan ook een wijder verspreid gebruik van deze beeldvormingsmodaliteit bij honden met schildkliertumoren aangeraden. Hieruit blijkt dat onderzoek naar accuratere diagnostische technieken volop aan de gang is.

Hoewel het merendeel van schildkliercarcinomen bij de mens goed behandelbaar is, is er nog steeds een klein percentage van schildklierkanker dat een agressief verloop kent en waarvoor geen goede behandelingsopties beschikbaar is. Vaak is dit het geval bij de anaplastische en slecht gedifferentieerde vormen van humane schildklierkanker. Voor deze agressieve vormen van schildklierkanker wordt vaak een multimodale therapie toegepast; radiojoodtherapie, radiotherapie, chemotherapie en/of behandeling met medicatie zoals tyrosinekinase-inhibitoren vormen de huidige therapie (Huang et al., 2019). Omdat bij honden vaker agressievere vormen van schildklierkanker optreden dan bij de mens, kan de hond dienen als studiemodel om nieuwe behandelingsopties te onderzoeken. Honden en mensen zijn volgens Hassan et al. (2020) immers vergelijkbaar in de spontane ontwikkeling van schildklierkanker en verre metastasering. Voor de hond met een invasief schildkliercarcinoom en verre metastasen is tot op heden eveneens nog geen goede behandelingsoptie beschikbaar. Interessant is echter wel dat de recente studies van Giannasi et al. (2021) en Latifii et al. (2021) aantonen dat chirurgie een positieve invloed heeft bij honden die metastasen of invasie vertonen.

Onderzoek naar nieuwe behandelingsmethoden voor vergevorderde schildklierkanker dringt zich dus op. Momenteel laten stereotactische body radiotherapie (Lee et al., 2020), behandeling met isoretinoïne-9 (Lunn en Boston, 2020) en multikinase-inhibitoren (Sheppard-Olivares et al., 2020) gunstige resultaten zien bij (gemetastaseerde) schildklierkanker bij hond en mens.

De klinische manifestatie, de ontwikkeling van metastasen en de respons op therapie zijn bij canine, feline en humane tumoren vaak gelijkaardig. Verder levert onderzoek van kanker in hond en kat sneller resultaten op omdat honden en katten een kortere levensduur hebben dan mensen (Cannon et al., 2015; Sultan en Ganaie, 2018). Volgens Schiffman en Breen (2015) kan er door studies uit te voeren over diersoorten heen, er sneller inzicht verkregen worden in de oorsprong van kanker. Nieuwe bevindingen kunnen worden vertaald naar therapieën die zowel dier als mens kunnen vooruit helpen (Schiffman en Breen, 2015).

Momenteel vormen osteosarcomen, overgangscelcarcinomen in de blaas, mammacarcinomen, lymfoma en weke delensarcoma's voorbeelden van tumoren bij honden die model kunnen staan voor humane kanker en een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van nieuwe behandelingstherapieën voor

de mens (Sultan en Ganaie, 2018). Volgens Campos et al. (2014) vertonen humane en caniene schildkliertumoren veel gelijkenissen. Bijgevolg zou onderzoek naar nieuwe behandelingsopties door middel van de caniene schildkliertumor als studiemodel nieuwe inzichten kunnen geven voor therapie van caniene en humane schildklierkanker. Verder vertoont, zoals vermeld, het toxisch nodulair goiter gelijkenissen met feliene hyperthyroïdie (van Hoek et al., 2015). Deze beide ziektes worden vaak op dezelfde manier behandeld. Hieruit blijkt dat de feliene schildkliertumor eveneens als studiemodel kan dienen bij studies naar humane schildkliertumoren.

5.10. Conclusie

Hoewel er een aantal duidelijke verschillen bestaan tussen schildkliertumoren bij hond, kat en mens, domineren de gelijkenissen. Ondanks nog veel bewezen moet worden, kan vermeld worden dat de mogelijke risicofactoren die predisponeren tot ontwikkeling van schildkliertumoren bij deze 3 species heel waardevol zijn om verder te onderzoeken. Honden, katten en mensen delen immers vaak dezelfde omgeving en door de potentiële risicofactoren te vermijden, kan er preventief gehandeld worden.

Verder blijkt uit de literatuurstudie dat de gelijkenissen met betrekking tot diagnose en behandeling van schildklierkanker bij hond en mens opvallen. Elastografie, whole-body 124I PET/CT scans, SPECT-CT vormen veelbelovende diagnostiechnieken in de veterinaire oncologie. Hoewel er nog geen goede behandelingsmethodes zijn voor gevorderde schildklierkanker bij hond en mens, geven behandeling met onder meer stereotactic body radiotherapy, isoretinoïne-9 en medicatie zoals tyrosine-kinase-inhibitoren beloftevolle resultaten.

Studies die nieuwe of accuratere diagnose- en behandelingstechnieken voor schildkliertumoren bij deze 3 species verder onderzoeken, zijn echter nog steeds nodig. Bij studies naar kanker in hond, kat en mens kan translatie van de ene species naar de andere species ervoor zorgen dat snellere progressie wordt geboekt in het zoeken naar toekomstige behandelingsopties in de humane en veterinaire oncologie.

5.11. Vergelijking

BELANGRIJKSTE VERSCHILLEN EN GELIJKENISSEN	mens	hond	kat
meest voorkomende neoplasië	schildklieradenoom	schildkliercarcinoom	schildklieradenoom
meest voorkomend subtype carcinoom	papillair carcinoom	folliculair carcinoom	folliculair carcinoom
leeftijd	54,2 jaar	10 jaar	12-13 jaar
verhoogde/verlaagde kans op schildklierneoplasië	<u>verhoogd</u> : Aziatische, Pacifische en Kaukasische bevolking	<u>verhoogd</u> (controversieel): Boxers, Beagles, Siberische Husky's, Golden Retrievers, Shetland Collies, Old English Sheepdogs, Cairn Terriers, mixed-breedings rassen	<u>verhoogd</u> : mixed-breedings rassen <u>verlaagd</u> : Siamees, Himalaya kat en Burmees
geslachtspredilectie	vrouw (3x)	geen	kattin (1,25x)
risicofactoren/etiologie	erfelijke aanleg	erfelijke aanleg	erfelijke aanleg
	straling	straling	
	jodium	jodium	jodium
	dieet		dieet
	PBDE's		PBDE's
	Hashimoto thyroïditis	hypothyroïdie	
diagnose	lichamelijk onderzoek	lichamelijk onderzoek	lichamelijk onderzoek
	TSH	TSH, T4	T4
	(FNA)	FNA	
	echografie	echografie	
	(radiografie)	radiografie	
	CT	CT	
	MRI	(MRI)	
	((planaire) scintigrafie) SPECT-CT	scintigrafie	scintigrafie

behandeling	chirurgie	chirurgie	chirurgie
	radiojoodtherapie	radiojoodtherapie	radiojoodtherapie
	radiotherapie	radiotherapie	
	(chemotherapie)	(chemotherapie)	
	(medicatie)	(medicatie)	medicatie
			jodiumarmdieet

5.12. Literatuurlijst

1. Agarwal, P., Crepps, M. P., Stahr, N. A., Kretschmar, W. P., Harris, H. C., Prasad, N., Levy, S. E., & Smith, B. F., 2021. Identification of canine circulating miRNAs as tumor biospecific markers using Next-Generation Sequencing and Q-RT-PCR. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 28, 101106.
2. Amores-Fuster, I., Cripps, P., & Blackwood, L., 2017. Post-radiotherapy hypothyroidism in dogs treated for thyroid carcinomas. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(1), 247–251.
3. Ancker, O. V., Krüger, M., Wehland, M., Infanger, M., and Grimm, D., 2019. Multikinase Inhibitor Treatment in Thyroid Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 10.
4. Argenta, F. F., de Mello, L. S., Slaviero, M., Cony, F. G., Bandinelli, M. B., Pavarini, S. P., Driemeier, D., & Sonne, L., 2021. Pathological and Immunohistochemical Characterization of Thyroid Neoplasms in Cats. *Journal of Comparative Pathology*, 184, 44–55
5. Ashorobi, D., & Lopez, P. P., 2021. Follicular Thyroid Cancer. In StatPearls. StatPearls Publishing.
6. Avram, A. M., 2012. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *Journal of Nuclear Medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 53(5), 754–764.
7. Azizi, F., Takyar, M., Madreseh, E., & Amouzegar, A. (2019). Treatment of Toxic Multinodular Goiter: Comparison of Radioiodine and Long-Term Methimazole Treatment. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 29(5), 625–630.
8. Barber, L.G., 2007. Thyroid Tumors in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* 37, 755–773.
9. Beatrice, L., Boretti, F. S., Sieber-Ruckstuhl, N. S., Mueller, C., Kümmerle-Fraune, C., Hilbe, M., Grest, P., & Reusch, C. E., 2018. Concurrent endocrine neoplasias in dogs and cats: a retrospective study (2004-2014). *The Veterinary Record*, 182(11), 323.
10. Benjamin, S. A., Stephens, L. C., Hamilton, B. F., Saunders, W. J., Lee, A. C., Angleton, G. M., & Mallinckrodt, C. H., 1996. Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in beagles. *Veterinary Pathology*, 33(5), 486–494.
11. Bertolini, G., Drigo, M., Angeloni, L., & Caldin, M., 2017. Incidental and nonincidental canine thyroid tumors assessed by multidetector row computed tomography: a single-centre cross sectional study in 4520 dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound: the Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 58(3), 304–314.

12. Bonjoc, K. J., Young, H., Warner, S., Gernon, T., Maghami, E., & Chaudhry, A., 2020. Thyroid cancer diagnosis in the era of precision imaging. *Journal of Thoracic Disease*, 12(9), 5128–5139.
13. Borlea, A., Cotoi, L., Mozos, I., and Stoian, D., 2019. Advanced Ultrasound Techniques in Preoperative Diagnostic of Thyroid Cancers. In *Knowledges on Thyroid Cancer*, IntechOpen.
14. Brizzi, G., Crepaldi, P., Roccabianca, P., Morabito, S., Zini, E., Auriemma, E., & Zanna, G., 2021. Strain elastography for the assessment of skin nodules in dogs. *Veterinary dermatology*, 32(3), 272–e75.
15. Brunetti, B., Bacci, B., Sarli, G., Pancioni, E., & Muscatello, L. V., 2021. Immunohistochemical Screening of HER2 in Canine Carcinomas: A Preliminary Study. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(4), 1006.
16. Cabanillas, M.E., McFadden, D.G., and Durante, C., 2016. Thyroid cancer. *The Lancet* 388, 2783–2795.
17. Campos, M., 2014. Pathogenesis and treatment of canine thyroid tumors. Doctoraatsthesis, Doctor of Philosophy in veterinary medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Ghent, Belgium.
18. Campos, M., Ducatelle, R., Rutteman, G., Kooistra, H. S., Duchateau, L., de Rooster, H., Peremans, K., & Daminet, S., 2014a. Clinical, pathologic, and immunohistochemical prognostic factors in dogs with thyroid carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1805–1813.
19. Campos, M., Ducatelle, R., Kooistra, H.S., Rutteman, G., Duchateau, L., Polis, I., and Daminet, S., 2014b. Immunohistochemical expression of potential therapeutic targets in canine thyroid carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 564–570.
20. Campos, M., Peremans, K., Vandermeulen, E., Duchateau, L., Bosmans, T., Polis, I., & Daminet, S., 2012a. Effect of recombinant human thyrotropin on the uptake of radioactive iodine (¹²³I) in dogs with thyroid tumors. *PloS one*, 7(11), e50344.
21. Campos, M., Van Hoek, I., Peremans, K., and Daminet, S., 2012b. Recombinant Human Thyrotropin in Veterinary Medicine: Current Use and Future Perspectives. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 853–862.
22. Candellone, A., Gianella, P., Ceccarelli, L., Raviri, G., Badino, P., Roncone, S., Kooistra, H.S., and Meineri, G., 2019. Redox unbalance in the hyperthyroid cat: A comparison with healthy and non-thyroidal diseased cats. *BMC Veterinary Research* 15.
23. Cannon C. M., 2015. Cats, Cancer and Comparative Oncology. *Veterinary sciences*, 2(3), 111–126.
24. Carney, H. C., Ward, C. R., Bailey, S. J., Bruyette, D., Dennis, S., Ferguson, D., Hinc, A., & Rucinsky, A. R., 2016. 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(5), 400–416.
25. Castillo, V., Pessina, P., Hall, P., Blatter, M. F., Miceli, D., Arias, E. S., & Vidal, P., 2016. Post-surgical treatment of thyroid carcinoma in dogs with retinoic acid 9 cis improves patient outcome. *Open Veterinary Journal*, 6(1), 6–14.
26. Cervone, M., Blondel, M., Moissonnier, P., & Chabanne, L., 2021. Multiple endocrine neoplasia type 2-like syndrome in a crossbred dog. *Veterinary Record Case Reports*, 9(2).
27. Chen, S. S., Zaborek, N. A., Doubleday, A. R., Schaefer, S. C., Long, K. L., Pitt, S. C., Sippel, R. S., & Schneider, D. F., 2019. Optimizing Levothyroxine Dose Adjustment After Thyroidectomy With a Decision Tree. *The Journal of Surgical Research*, 244, 102–106.
28. Cozzaglio, L., Coladonato, M., Doci, R., Travaglini, P., Vizzotto, L., Osio, M., & Gennari, L., 2008. Horner's syndrome as a complication of thyroidectomy: report of a case. *Surgery today*, 38(12), 1114–1116.
29. Daminet, S., 2020. *Cursus Endocrinologie van de Gezelschapsdieren*, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, België.

30. Daniel, G. B. and Neelis, D. A., 2014. Thyroid scintigraphy in veterinary medicine. *Seminars In Nuclear Medicine*, 44(1), 24–34.
31. Deitz, K., Gilmour, L., Wilke, V., & Riedesel, E., 2014. Computed tomographic appearance of canine thyroid tumours. *The Journal of Small Animal Practice*, 55(6), 323–329.
32. De Laet, N., Stammeleer, L., Vandermeulen, E., Paepe, D., & Daminet, S. (2020). Iatrogenic hypothyroidism in a hyperthyroid cat treated with ¹³¹I = Iatrogene hypothyroïdie bij een hyperthyroïde kat behandeld met ¹³¹I. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 89(6), 315–322.
33. Durante, C., Grani, G., Lamartina, L., Filetti, S., Mandel, S. J., & Cooper, D. S., 2018. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*, 319(9), 914–924.
34. Ferrando, A.A., Hinson, A.M., Wilkerson, B.M., Stack, B.C., Bodenner, D.L., 2014. Canine Detection of Metastatic Thyroid Cancer, *J VideoEndocrinology*.
35. Fish, S. A., 2019. Hashimoto’s Thyroiditis Is A Risk Factor For Thyroid Cancer. In *Clinical Thyroidology*. 31, 333-335.
36. Favril, S., Stock, E., Broeckx, B., Devriendt, N., de Rooster, H., & Vanderperren, K., 2022. Shear wave elastography of lymph nodes in dogs with head and neck cancer: a pilot study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10.1111/vco.12803. Advance online publication.
37. Grossi, G., Zoia, A., Palagiano, P., Leoni, N., Bubini-Regini, F., Malerba, E., Peli, A., Biagi, G., and Fracassi, F., 2019. Iodine-restricted food versus pharmacological therapy in the management of feline hyperthyroidism: A controlled trial in 34 cats. *Open Veterinary Journal*, 9(3), 196–204.
38. Giannasi, C., Rushton, S., Rook, A., Steen, N., Venier, F., Ward, P. T., Bell, R., Trevail, T., Lamb, V., Eiras, A., Ellis, J., & Roberts, E., 2021. Canine thyroid carcinoma prognosis following the utilisation of computed tomography assisted staging. *The Veterinary Record*, 189(1), e55.
39. Giovanella, L., & Duntas, L. H., 2019. Management of endocrine disease: the role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons. *European Journal of Endocrinology*, 181(4), R133–R145.
40. Hairu, L., Yulan, P., Yan, W., Hong, A., Xiaodong, Z., Lichun, Y., Kun, Y., Ying, X., Lisha, L., Baoming, L., Qiang, Y., Shuzhen, C., Shuangquan, J., Xin, F., Buyun, M., Yi, L., Xixi, Z., Xue, G., Haitao, C., Wenying, L., ... Jiawei, T., 2020. Elastography for the diagnosis of high-suspicion thyroid nodules based on the 2015 American Thyroid Association guidelines: a multicenter study. *BMC endocrine disorders*, 20(1), 43.
41. Hassan, B. B., Altstadt, L. A., Dirksen, W. P., Elshafae, S. M., & Rosol, T. J., 2020. Canine Thyroid Cancer: Molecular Characterization and Cell Line Growth in Nude Mice. *Veterinary Pathology*, 57(2), 227–240.
42. Hibbert, A., Gruffydd-Jones, T., Barrett, E. L., Day, M. J., & Harvey, A. M., 2009. Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(2), 116–124.
43. Hinson, A.M., Ferrando A.A., Wilkerson B.M., Stack B.C., Bodenner, D.L., 2015. Scent-trained canine prospectively detects thyroid cancer in human urine samples. *ENDO 2015; Abstract FRI-036*.
44. Heishima, K., Ichikawa, Y., Yoshida, K., Iwasaki, R., Sakai, H., Nakagawa, T., Tanaka, Y., Hoshino, Y., Okamura, Y., Murakami, M., Maruo, K., Akao, Y., & Mori, T., 2017. Circulating microRNA-214 and -126 as potential biomarkers for canine neoplastic disease. *Scientific Reports*, 7(1), 2301.
45. Hoang, J. K., Branstetter, B. F., 4th, Gafton, A. R., Lee, W. K., & Glastonbury, C. M., 2013. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer Imaging: the Official Publication of the International Cancer Imaging Society*, 13(1), 128–139.

46. Huang, J., Harris, E. J., & Lorch, J. H., 2019. Treatment of Aggressive Thyroid Cancer. *Surgical pathology clinics*, 12(4), 943–950.
47. Jasim, S., Baranski, T. J., Teefey, S. A., & Middleton, W. D., 2020. Investigating the Effect of Thyroid Nodule Location on the Risk of Thyroid Cancer. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 30(3), 401–407.
48. Jegatheeson, S., Zuber, M., Woodward, A. P., & Cannon, C. M., 2021. Response of canine thyroid carcinomas to radioiodine. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10.1111/vco.12770. Advance online publication.
49. Jones, B., Engdahl, J. N., en Weiss, J., 2019. Are persistent organic pollutants important in the etiology of feline hyperthyroidism? A review. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 61(1), 45.
50. Kaliszewski, K., Diakowska, D., Nowak, Ł., Wojtczak, B., & Rudnicki, J., 2020. The age threshold of the 8th edition AJCC classification is useful for indicating patients with aggressive papillary thyroid cancer in clinical practice. *BMC cancer*, 20(1), 1166.
51. Kapiteijn, E., Schneider, T.C., Morreau, H., Gelderblom, H., Nortier, J.W.R., and Smit, J.W.A., 2012. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Annals of Oncology* 23, 10–18.
52. Khan, A., Al-Khattab, Y., 2019 (d.o.i.) Thyroid Nodule Imaging: Drugs and Diseases. Geraadpleegd op 27 februari 2022 van <https://emedicine.medscape.com/article/385301-overview#a2>.
53. Khatami, F., Larijani, B., Nikfar, S., Hasanzad, M., Fendereski, K., and Tavangar, S.M., 2019. Personalized treatment options for thyroid cancer: Current perspectives. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 12, 235–245.
54. Kessler, M., 2014. Surgery in Thyroid Disease. In: *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings 2014*; September 16-19; Cape Town, South-Africa.
55. Kim, J., Gosnell, J. E., & Roman, S. A., 2020. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nature Reviews. Endocrinology*, 16(1), 17–29.
56. Kitahara, C. M., & Sosa, J. A., 2016. The changing incidence of thyroid cancer. *Nature Reviews. Endocrinology*, 12(11), 646–653.
57. Knobel, M., & Medeiros-Neto, G., 2007. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 51(5), 701–712.
58. Kukulska, A., Krajewska, J., Kołosza, Z., Grządziel, A., Gajek, M., Paliczka-Cieślak, E., Syguła, D., Ficek, K., Kluczevska-Gałka, A., & Jarzab, B., 2021. Stereotactic radiotherapy is a useful treatment option for patients with medullary thyroid cancer. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 160.
59. Latifi, M., Skinner, O. T., Spoldi, E., Ackerman, L., Souza, C., Yoon, J., Vinayak, A., Tuohy, J. L., Wallace, M. L., Dornbusch, J. A., Selmic, L. E., Menard, J., Sumner, J. P., Schrock, K. C., Wustefeld-Janssens, B. G., Matz, B. M., Daniel, T. E., & Mickelson, M. A., 2021. Outcome and postoperative complications in 73 dogs with thyroid carcinoma with gross vascular invasion managed with thyroidectomy. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(4), 685–696.
60. Lee, B. I., LaRue, S. M., Seguin, B., Griffin, L., Prebble, A., Martin, T., Leary, D., & Boss, M. K., 2020. Safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for the treatment of canine thyroid carcinoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 18(4), 843–853.
61. Liptak, J.M., 2007. Canine Thyroid Carcinoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 22, 75–81.
62. Liu, H., Wang, X., Yang, R., Zeng, W., Peng, D., Li, J., & Wang, H., 2018. Recent Development of Nuclear Molecular Imaging in Thyroid Cancer. *BioMed Research International*, 2018, 2149532.

63. Lunn, K.F. en Boston, S.E., 2020. Tumors of the endocrine system. In Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology: Sixth Edition. Elsevier Inc., Amsterdam, Nederland, pp. 565-596.
64. Lunn, K.F. en Page, R.L., 2012. Tumors of the Endocrine System. In Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology: Fifth Edition, Elsevier Inc., Amsterdam, Nederland, pp. 504-531.
65. Mahmoudian-Sani, M. R., Alghasi, A., Saeedi-Boroujeni, A., Jalali, A., Jamshidi, M., and Khodadadi, A., 2019. Survivin as a diagnostic and therapeutic marker for thyroid cancer. *Pathology, Research and Practice*, 215(4), 619-625.
66. Mathieu, C., Decallonne, B., Vanderschueren, D., and Van der Schueren, B., 2020. Schildklierziekten. In *Endocrinologie. Medica*, Leuven, pp. 77-110.
67. Mayer, M. N., & MacDonald, V. S., 2007. External beam radiation therapy for thyroid cancer in the dog. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 48(7), 761-763.
68. McLean, J.L., Lobetti, R.G., and Schoeman, J.P., 2014. Worldwide prevalence and risk factors for feline hyperthyroidism: A review. *Journal of the South African Veterinary Association*.
69. Miller, M. L., Peterson, M. E., Randolph, J. F., Broome, M. R., Norsworthy, G. D., & Rishniw, M., 2017. Thyroid Cysts in Cats: A Retrospective Study of 40 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3), 723-729.
70. Misron, K., Balasubramanian, A., Mohamad, I., & Hassan, N. F., 2014. Bilateral vocal cord palsy post thyroidectomy: lessons learnt. *BMJ case reports*, 2014, bcr2013201033.
71. Moreira, L., Scurrall, E., Mahoney, P., & Baines, S., 2020. Thyroid haemangiosarcoma in a seven-year-old female Shih Tzu. *Veterinary Record Case Reports*. 8. e001012. 10.1136/vetreccr-2019-001012.
72. Moreno-Reyes, R., Kyrilli, A., Lytrivi, M., Bourmorck, C., Shami, R., Corvilain, B., 2016. Is there still a role for thyroid scintigraphy in the workup of a thyroid nodule in the era of fine needle aspiration cytology and molecular testing? [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research* 2016, 5(F1000 Faculty Rev):763.
73. Moretti, S., Menicali, E., Nucci, N., Guzzetti, M., Morelli, S., & Puxeddu, E., 2020. Therapy of endocrine disease: immunotherapy of advanced thyroid cancer: from bench to bedside. *European Journal of Endocrinology*, 183(2), R41-R55.
74. Mooney, C. T., en Peterson, M. E., 2012. Feline hyperthyroidism. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (fourth edition). Wiley, New Jersey, USA, pp 92-110.
75. Mooney, C.T., 2012. Canine hyperthyroidism. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (fourth edition). Wiley, New Jersey, USA, pp 86-91.
76. Nadeau, M. E., & Kitchell, B. E., 2011. Evaluation of the use of chemotherapy and other prognostic variables for surgically excised canine thyroid carcinoma with and without metastasis. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 52(9), 994-998.
77. Nagaiah, G., Hossain, A., Mooney, C. J., Parmentier, J., & Remick, S. C., 2011. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Journal of Oncology*, 2011, 542358.
78. Nguyen, L. Q., Arseven, O. K., Gerber, H., Stein, B. S., Jameson, J. L., & Kopp, P., 2002. Cloning of the cat TSH receptor and evidence against an autoimmune etiology of feline hyperthyroidism. *Endocrinology*, 143(2), 395-402
79. Nguyen, Q.T., Lee, E.J., Huang, M.G., Park, Y.I., Khullar, A., and Plodkowski, R.A., 2015. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *American Health and Drug Benefits* 8, 30-38.

80. Nixon, I. J., Ganly, I., & Shah, J. P., 2013. Thyroid cancer: surgery for the primary tumor. *Oral Oncology*, 49(7), 654–658.
81. Nixon, I., 2015. *The Surgical Approach to Differentiated Thyroid Cancer*. F1000Research, 4, F1000 Faculty Rev-1366.
82. Norrgran, J., Jones, B., Bignert, A., Athanassiadis, I., & Bergman, Å., 2015. Higher PBDE serum concentrations may be associated with feline hyperthyroidism in Swedish cats. *Environmental Science & Technology*, 49(8), 5107–5114.
83. Noureldine, S. I., Genther, D. J., Lopez, M., Agrawal, N., & Tufano, R. P., 2014. Early predictors of hypocalcemia after total thyroidectomy: an analysis of 304 patients using a short-stay monitoring protocol. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, 140(11), 1006–1013.
84. Oberstadt, A. E., Nelson, N. C., Claude, A. K., Refsal, K. R., Scott-Moncrieff, J. C., Petroff, B. K., & Langlois, D. K., 2018. Radioactive iodine uptake in hyperthyroid cats after administration of recombinant human thyroid stimulating hormone. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), 1891–1896.
85. Oramas, A., Boston, S., & Wavreille, V., 2020. The outcome for feline non-hypersecretory thyroid carcinoma after thyroidectomy. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 61(7), 719–723.
86. Paschou, S. A., Vryonidou, A., & Goulis, D. G., 2017. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*, 96, 1–9.
87. Pemayun T. G., 2016. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Acta Medica Indonesiana*, 48(3), 247–257.
88. Peterson, M.E., 2014. Feline hyperthyroidism: An animal model for toxic nodular goiter. *Journal of Endocrinology* 223, T97–T114.
89. Peterson, M. E., Guterl, J. N., Nichols, R., & Rishniw, M., 2015. Evaluation of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration as a Diagnostic Test for Hyperthyroidism in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(5), 1327–1334.
90. Peterson, M. E., & Broome, M. R., 2015. Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. *Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 56(1), 84–95.
91. Peterson, M. E., Broome, M. R., & Rishniw, M., 2016. Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(2), 92–103.
92. Peterson M. E., 2020. Hyperthyroidism in Cats: Considering the Impact of Treatment Modality on Quality of Life for Cats and Their Owners. *The Veterinary clinics of North America. Small Animal Practice*, 50(5), 1065–1084.
93. Pogliaghi G., 2021. Liquid biopsy in thyroid cancer: from circulating biomarkers to a new prospective of tumor monitoring and therapy. *Minerva Endocrinology*, 46(1), 45–61.
94. Popoveniuc, G., & Jonklaas, J., 2012. Thyroid nodules. *The Medical Clinics of North America*, 96(2), 329–349.
95. Poutasse, C. M., Herbstman, J. B., Peterson, M. E., Gordon, J., Soboroff, P. H., Holmes, D., Gonzalez, D., Tidwell, L. G., & Anderson, K. A., 2019. Silicone Pet Tags Associate Tris(1,3-dichloro-2-isopropyl) Phosphate Exposures with Feline Hyperthyroidism. *Environmental Science & Technology*, 53(15), 9203–9211.
- Prastiti, E., Tzenetidou, Z., & Papazoglou, L. G., 2018. Canine thyroid tumours: diagnosis and treatment. *Hellenic Journal of Companion Animal Medicine*, 7(2), 8–27.

96. Ranganath, R., Shah, M. A., & Shah, A. R., 2015. Anaplastic thyroid cancer. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 22(5), 387–391.
97. Robenshtok, E., & Tuttle, R. M., 2012. Role of Recombinant Human Thyrotropin (rhTSH) in the Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 3(3), 182–189.
98. Scarlett, J.M., Moïse, N.S., & Rayl, J., 1988. Feline hyperthyroidism: A descriptive and case-control study. *Preventive Veterinary Medicine*, 6, 295-309.
99. Scharf, V.F., Oblak, M.L., Hoffman, K., Skinner, O.T., Neal, K.M., Cocca, C.J., Duffy, D.J., and Wallace, M.L., 2020. Clinical features and outcome of functional thyroid tumours in 70 dogs. *Journal of Small Animal Practice* 61, 504–511.
100. Schiffman, J. D., & Breen, M., 2015. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 370(1673), 20140231.
101. Schmidbauer, B., Menhart, K., Hellwig, D., & Grosse, J., 2017. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1292.
102. Scott-Moncrieff, J.C., 2015. Canine Thyroid Tumors and Hyperthyroidism. In *Canine and Feline Endocrinology: Fourth Edition*, Elsevier Inc., Amsterdam, Nederland, pp. 196–212.
103. Scott-Moncrieff, J.C., 2011. Endocrine tumours. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. Wiley, New Jersey, USA, pp 309-328.
104. Sheppard-Olivares, S., Bello, N. M., Wood, E., Szivek, A., Biller, B., Hocker, S., & Wouda, R. M., 2020. Toceranib phosphate in the treatment of canine thyroid carcinoma: 42 cases (2009-2018). *Veterinary and Comparative Oncology*, 18(4), 519–527.
105. Shumway, K. L., Bryan, J. N., Donnelly, L. L., Flesner, B. K., Lattimer, J. C., McCleary-Wheeler, A. L., Lunceford, J. M., & Maitz, C. A., 2021. Biodistribution and image characteristics of 124 I-positron emission tomography in dogs with neuroendocrine neoplasia. *Veterinary Radiology & Ultrasound: the Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 10.1111/vru.13050. Advance online publication.
106. Soares, L., Pereira, A., de Campos, C. G., Rocha, L. S., Dos Santos, T. Á., Souza, M. A., Jark, P. C., & Pescador, C. A., 2020. Histopathological and Immunohistochemical Characteristics of Thyroid Carcinoma in the Dog. *Journal of Comparative Pathology*, 177, 34–41.
107. Sultan, F., & Ganaie, B. A. (2018). Comparative oncology: Integrating human and veterinary medicine. *Open veterinary journal*, 8(1), 25–34.
108. Taeymans, O., Peremans, K., & Saunders, J. H., 2007. Thyroid imaging in the dog: current status and future directions. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(4), 673–684.
109. Taeymans, O., Dennis, R., & Saunders, J. H., 2008. Magnetic resonance imaging of the normal canine thyroid gland. *Veterinary Radiology & Ultrasound: the Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 49(3), 238–242.
110. Taeymans, O., Penninck, D. G., & Peters, R. M., 2013. Comparison between clinical, ultrasound, CT, MRI, and pathology findings in dogs presented for suspected thyroid carcinoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound: the Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 54(1), 61–70.
111. Tsimbas, K., Turek, M., Christensen, N., Vail, D. M., & Forrest, L., 2019. Short survival time following palliative-intent hypofractionated radiotherapy for non-resectable canine thyroid carcinoma: A retrospective analysis of 20 dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound:*

- the Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 60(1), 93–99.
112. T'Sjoen, G., Lapauw, B., Shadid, S., Huvenne, W., 2020. Schildklierandoeningen. In *Endocrinologie en Stofwisselingsziekten*. Universiteit Gent, België, pp. 102-123.
 113. Ulusoy B., 2015. The Management of Thyroid Nodules. *Turkish archives of otorhinolaryngology*, 53(4), 173–182.
 114. van den Berg, M. F., Daminet, S., Stock, E., Vandermeulen, E., Scheemaeker, S., Campos, M., Kooistra, H. S., Galac, S., Duchateau, L., & Peremans, K., 2020. Planar and single-photon emission computed tomography imaging in dogs with thyroid tumors: 68 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2651–2659.
 115. van Hoek, I., Daminet, S., Vandermeulen, E., Dobbeleir, A., Duchateau, L., & Peremans, K., 2008. Recombinant human thyrotropin administration enhances thyroid uptake of radioactive iodine in hyperthyroid cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(6), 1340–1344
 116. van Hoek, I., Hesta, M., and Biourge, V., 2015. A critical review of food-associated factors proposed in the etiology of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17, 837–847.
 117. Vaske, H. H., Schermerhorn, T., Armbrust, L., & Grauer, G. F., 2014. Diagnosis and management of feline hyperthyroidism: current perspectives. *Veterinary Medicine*, Auckland, N.Z., 5, 85–96.
 118. Volckaert, V., Vandermeulen E., Daminet S., Saunders, J.H., Peremans, K., 2016a. Hyperthyroidism in cats - Part I: Anatomy, physiology, pathophysiology, diagnosis and imaging. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 85, 255-264.
 119. Volckaert, V. & Vandermeulen, E. & Daminet, S. & Saunders, J. & Peremans, K., 2016b. Hyperthyroidism in cats: Part II: scintigraphic diagnosis and radioiodine treatment. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 85(5), p.265-273
 120. Wakeling, J., Smith, K., Scase, T., Kirkby, R., Elliott, J., & Syme, H., 2007. Subclinical hyperthyroidism in cats: a spontaneous model of subclinical toxic nodular goiter in humans?. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 17(12), 1201–1209.
 121. Wakeling, J., Elliott, J., & Syme, H., 2011. Evaluation of predictors for the diagnosis of hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(5), 1057–1065.
 122. Wang, X. J., Li, X., & Ren, Y., 2016. Radionuclide imaging and treatment of thyroid cancer. *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*, 21, 1187–1193.
 123. Ward, C.R., 2008. Diseases of the Thyroid. In *Handbook of Small Animal Practice*, Elsevier Inc., Amsterdam, Nederland, pp. 456–465.
 124. Watson, S.G., Radford, A.D., Kipar, A., Ibarrola, P., and Blackwood, L., 2005. Somatic mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in feline hyperthyroidism: Parallels with human hyperthyroidism. *Journal of Endocrinology* 186, 523–537.
 125. Watson, M., & Perry, B. S., 2020. Thyroid Carcinoma in a 13-Year-Old Bengal. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 56(1), 53–57.
 126. Weiss, J. M., Jones, B., Koekkoek, J., Bignert, A., & Lamoree, M. H., 2021. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in Swedish household dust and exposure of pet cats. *Environmental Science and Pollution Research International*, 28(29), 39001–39013.
 127. Wells S. A., Jr, 2016. Progress in Endocrine Neoplasia. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 22(20), 4981–4988.

128. Williams, T. L., Elliott, J., & Syme, H. M., 2010. Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. *Journal of veterinary internal medicine*, 24(5), 1086–1092.
129. Wong, R., Farrell, S. G., & Grossmann, M., 2018. Thyroid nodules: diagnosis and management. *The Medical Journal of Australia*, 209(2), 92–98.
130. Wong, K. K., Dvorak, R. A., Marzola, M. C., Grassetto, G., Gross, M. D., & Rubello, D., 2011. Molecular imaging in the management of thyroid cancer. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of...*, 55(5), 541–559.
131. Wucherer, K.L., and Wilke, V., 2010. Thyroid cancer in dogs: An update based on 638 cases (1995-2005). *Journal of the American Animal Hospital Association* 46, 249–254.
132. Yoshimoto, S., Kato, D., Kamoto, S., Yamamoto, K., Tsuboi, M., Shinada, M., Ikeda, N., Tanaka, Y., Yoshitake, R., Eto, S., Saeki, K., Chambers, J., Kinoshita, R., Uchida, K., Nishimura, R., & Nakagawa, T., 2019. Immunohistochemical evaluation of HER2 expression in canine thyroid carcinoma. *Heliyon*, 5(7), e02004.
133. Zimmermann, M. B., and Galetti, V., 2015. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Research*, 8,8.

