

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober -

**Einflussfaktoren auf das Überleben und die  
Rezidivfreiheit von 1502 Patienten mit  
Schilddrüsenkarzinom – eine retrospektive  
Analyse**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Stoyke, Maren  
aus Steinfurt

2012

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. B. Riemann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Palmes

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2013

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober -  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. B. Riemann  
Koreferent: Prof. Dr. med. D. Palmes

## **Zusammenfassung**

Stoyke, Maren

### **Einflussfaktoren auf das Überleben und die Rezidivfreiheit von 1502 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom**

Hintergrund: Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom hat insgesamt eine gute Prognose. Aufgrund seiner geringen Inzidenz ist es schwierig, prospektive Studien zur Analyse von Einflussfaktoren auf das Überleben durchzuführen.

Methodik: Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, an einem besonders großen Patientenkollektiv mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben zu analysieren. Dazu wurden die Krankenakten von insgesamt 1502 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ausgewertet, die sich in der Zeit von 1988 bis 2007 in der Klinik für Nuklearmedizin vorstellten. Neben den üblichen Endpunkten Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben wurde auch das krankheitsspezifische Überleben – also das Gesamtüberleben bereinigt von den natürlichen Todesfällen – ermittelt. Ferner wurden Nebenwirkungen einer Hochdosis-Radioiodtherapie ermittelt.

Ergebnisse: In der univariaten Analyse fanden sich als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben mit einem Schilddrüsenkarzinom Alter, Geschlecht, T-, N-, M-Stadium, histologische Differenzierung (papillär, follikulär, gering differenziert) und Tumorfreiheit der Resektionsränder (R0-2). Beim ereignisfreien Überleben kam auch noch die Durchführung einer Neck Dissection als univariater Einflussfaktor hinzu. Bei der multivariaten Analyse verifizierten sich als signifikante Faktoren: Alter, Geschlecht, T-, M-Stadium und histologische Differenzierung. Auf das ereignisfreie Überleben errechnete sich auch das N-Stadium als multivariat statistisch signifikanter Einflussfaktor, jedoch nicht die histologische Differenzierung.

119 Patienten der 1502 Patienten unserer Studie hatten eine Hochdosis-RIT (Therapie von  $\geq 22$  GBq  $^{131}\text{I}$ ) (7,9%). Davon bekamen 18 transiente Blutbildveränderungen wie eine (Pan-)Zytopenie oder aplastische Anämien (15,1%), 1 Patient erkrankte während des Follow-up Zeitraumes an einer Leukämie (0,8%).

Schlussfolgerung: Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom hat ein ausgezeichnetes Gesamtüberleben. Risikofaktoren sind neben Alter, Geschlecht und T- bzw. M-Stadium für das ereignisfreie Überleben auch der N-Status des Tumors.

**Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2013**

## ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

**Einflussfaktoren auf das Überleben und die Rezidivfreiheit von 1502  
Patienten mit Schilddrüsenkarzinom – eine retrospektive Analyse**

In der: Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Münster

unter der Anleitung von: Prof. Dr. med. Burkhard Riemann

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Steinfurt, den 14.05.2013

Maren Stoyke

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
1.1	DAS SCHILDDRÜSENKARZINOM	8
1.1.1	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Schilddrüsenkarzinoms	8
1.1.2	Histologische Einteilung	10
1.1.2.1	Das papilläre Schilddrüsenkarzinom	10
1.1.2.2	Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom	10
1.1.2.3	Das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom	11
1.1.2.4	Das undifferenzierte (anaplastische) Schilddrüsenkarzinom	11
1.1.2.5	Das medulläre Schilddrüsenkarzinom	12
1.1.2.6	Andere maligne Schilddrüsentumoren	12
1.1.3	Diagnostik	13
1.1.3.1	Sonographie	13
1.1.3.2	Szintigraphie	13
1.1.3.3	Feinnadelpunktion	14
1.1.3.4	Tumormarker	15
1.1.3.5	Positronen-Emissionstomographie (PET)	15
1.1.4	Klassifikation des differenzierten SD-CAs/Staging	16
1.1.5	Therapie	19
1.1.6	Nachsorge	22
1.1.7	Prognose	22
1.2	ZIELSETZUNG DIESER STUDIE	23
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>25</b>
2.1	AUSSCHLUSSKRITERIEN	25
2.2	PATIENTEN	25
2.3	UNTERSUCHUNGSPARAMETER	26
2.4	STATISTIK	27
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>28</b>
3.1	GESAMTÜBERLEBEN	28
3.1.1	Alter	28
3.1.2	Geschlecht	29
3.1.3	T-Stadium	30
3.1.4	N-Stadium	33
3.1.5	M-Stadium	33
3.1.6	Histologie	36
3.1.7	Schilddrüsenoperation	37

3.1.8	Tumorfreiheit der Resektionsgrenzen	38
3.1.9	Durchführung einer Neck Dissection	39
3.1.10	Verwendung von rhTSH	40
3.2	KRANKHEITSSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN	41
3.2.1	Alter	42
3.2.2	Geschlecht	43
3.2.3	T-Stadium	44
3.2.4	N-Stadium	46
3.2.5	M-Stadium	47
3.2.6	Histologie	49
3.2.7	Schilddrüsenoperation	52
3.2.8	Tumorfreiheit der Resektionsgrenzen	53
3.2.9	Durchführung einer Neck Dissection	54
3.2.10	Verwendung von rhTSH	55
3.3	EREIGNISFREIES ÜBERLEBEN	56
3.3.1	Alter	56
3.3.2	Geschlecht	57
3.3.3	T-Stadium	58
3.3.4	N-Stadium	60
3.3.5	M-Stadium	61
3.3.6	Histologie	63
3.3.7	Schilddrüsenoperation	64
3.3.8	Tumorfreiheit der Resektionsgrenzen	65
3.3.9	Durchführung einer Neck Dissection	66
3.3.10	Verwendung von rhTSH	67
3.4	NEBENWIRKUNGEN VON HOCHDOSIS-RIT	68
3.5	MULTIVARIATE ANALYSE	69
3.5.1	Gesamtüberleben	69
3.5.2	Krankheitsspezifisches Überleben	69
3.5.3	Ereignisfreies Überleben	70
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>71</b>
<b>5</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>80</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>81</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>91</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Das Schilddrüsenkarzinom**

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist definiert als ein von den follikulären Epithelzellen der Schilddrüse ausgehendes Karzinom.[35] Typisch ist, dass die Karzinomzellen noch einige der basalen Eigenschaften der Schilddrüsenzelle behalten haben, darunter die Fähigkeit Iod aufzunehmen. Abzugrenzen davon ist das anaplastische Karzinom der Schilddrüse, das diese basalen Eigenschaften weitgehend eingebüßt hat. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom schließlich leitet sich nicht von den follikulären Epithelzellen, sondern von den Calcitonin-bildenden C-Zellen der Schilddrüse ab und gehört damit formal zu den neuroendokrinen Tumoren.

Daneben gibt es nichtepitheliale Schilddrüsentumoren, die im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter behandelt werden sollen.

### **1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Schilddrüsenkarzinoms**

Das Schilddrüsenkarzinom ist mit einem Anteil von 0,7% bei Männern und 1,9% bei Frauen an allen bösartigen Tumoren zwar insgesamt eher selten, stellt aber die häufigste maligne endokrine Neoplasie dar.[10, 48, 70] Die Inzidenz des (papillären) Schilddrüsenkarzinoms ist weltweit in den letzten Jahrzehnten angestiegen.[25, 52, 63] Bei Kindern im ersten Lebensjahrzehnt stellt das Schilddrüsenkarzinom mit 5-10 Fällen/Mio./Jahr eine Rarität dar. Mit zunehmendem Lebensalter steigt seine Inzidenz an und liegt bei Männern unter 65 Jahren bei 20/Mio./Jahr und über 65 Jahren bei 71/Mio./Jahr.[22] Bei Frauen unter 65 Jahren beträgt sie 60/Mio./Jahr und über 65 Jahren 94/Mio./Jahr.

Zudem liegen aus Autopsiestudien Daten über das klinisch unerkannt gebliebene papilläre Mikrokarzinom vor, das in ca. 10-20%[59] bzw. 6-36%[18] gefunden wird und damit deutlich häufiger als klinisch apparent vorkommt.

Mädchen und Jungen unter zehn Jahren erkranken etwa gleich häufig an Schilddrüsenkarzinomen[47]. Das Geschlechterverhältnis verschiebt sich

während der Pubertät immer weiter zur Seite der Frauen. Jenseits der Pubertät liegt das Verhältnis bei 2-3 Frauen zu einem Mann. Ausnahme ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom, bei dem nur geringe geschlechtsspezifische Unterschiede festzustellen sind.[56] Die Zunahme des Frauenanteils unterstützt die Hypothese eines hormonellen Einflusses.[22] Außerdem wird der größte Unterschied zwischen den Inzidenzen von Frauen und Männern zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr gefunden.[45]

Ätiologisch gesichert gilt der Einfluss ionisierender Strahlung vor allem in der Kindheit.[27, 57, 65] Nach der Reaktorkatastrophe kam es in der Region um Tschernobyl zu einem massiven Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen im Kindesalter etwa um den Faktor 30.[5, 65] Bei diesen kindlichen Tumoren handelt es sich vornehmlich um papilläre Schilddrüsenkarzinome.[57]

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom kommt anders als das papilläre Karzinom in Iodmangelstrumen besonders häufig vor.[35] In Gebieten mit guter Iodversorgung ist das papilläre Karzinom mit 70-80% deutlich häufiger als das follikuläre Karzinom mit etwa 10-20%, während der Anteil der follikulären Karzinome in Mangelgebieten deutlich höher liegen kann. In Deutschland mit relativer Iodmangelversorgung wird das follikuläre Schilddrüsenkarzinom häufiger als das papilläre Karzinom beobachtet (25-45% vs. 29-49%). Die Schweiz nimmt hier eine besondere Rolle ein. Seit der Einführung des Programms der Iodierung des Trinkwassers wurde eine Abnahme des prozentualen Anteils follikulärer (27%) und eine Zunahme der papillären Schilddrüsenkarzinome (53%) beobachtet.[4, 23-26, 30, 39, 58]

Molekularpathologisch finden sich bei den Schilddrüsenkarzinomen, je nach Differenzierung, Mutationen, Rearrangierungen und Amplifikationen der Gene Ha-ras, N-ras, Ki-ras, p53, p16, c-ras, c-myc, c-fos, RET[35, 60]. In neueren Studien gehen Mutationen in den BRAF[36, 60]-, PIK3CA[60]-, AKT1[60]-, FOXA1[49]-, RET/PTC3[53]-Genen mit einer Entdifferenzierung, verstärkter Metastasierung und erhöhter Mortalität einher. Deren genaue pathogenetische Rolle ist derzeit Gegenstand der Forschung. Bestimmte Polymorphismen im

GPX3[41]-Gen erhöhen das Risiko, an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken.

## **1.1.2 Histologische Einteilung**

### **1.1.2.1 Das papilläre Schilddrüsenkarzinom**

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) tritt im allgemeinen sporadisch auf und ist nur sehr selten familiär gehäuft[18]. Es ist häufiger bei Frauen als bei Männern. Oft besitzt es follikuläre Strukturen (follikuläre Variante des PTC), wird aber dennoch dem PTC zugerechnet. Gelegentlich kommen auch onkozytäre, großzellige oder diffus-sklerosierende Varianten des PTC vor.

Der Begriff des Mikrokarzinoms der Schilddrüse wurde ursprünglich für kleine papilläre Karzinome ( $\leq 1$  cm) eingeführt, die durch eine exzellente Prognose mit Überlebensraten ähnlich wie die der Normalbevölkerung gekennzeichnet sind. Für die kleinen Schilddrüsenkarzinome finden sich in der Literatur allerdings verschiedene Bezeichnungen, die sich nicht immer klar voneinander trennen lassen [12, 14, 62, 63]: Inzidentalom, kleines/latentes/okkultes papilläres Karzinom. In Einzelfällen fallen unter die Bezeichnung Mikrokarzinom auch Tumoren  $\leq 1$  cm mit multifokalem oder extrathyroidalen Wachstum. Auch bei solchen Tumoren  $\leq 1$  cm können Lymphknoten- oder Fernmetastasen auftreten. [46]

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert primär lymphogen. Eine hämatogene Aussaat ist möglich, aber selten, dann zumeist in die Lunge.[74] PTC speichern weiterhin Iod, allerdings so viel weniger, dass diese Schilddrüsenknoten szintigraphisch kalt imponieren. Der Tumor ist häufig durch eine Kapsel begrenzt. Erhalten geblieben ist den PTC in der Regel die Fähigkeit, Thyreoglobulin zu produzieren[35, 54, 61, 63].

### **1.1.2.2 Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom**

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC) kommt in Mangelstrumen deutlich häufiger vor als in primär nicht-veränderten Schilddrüsen. Epidemiologisch

findet es sich häufiger bei Frauen als bei Männern. Mikroskopisch ist das FTC praktisch nur an den Kapseldurch- oder Gefäßeinbrüchen zu erkennen, da es phänotypisch den benignen follikulären Adenomen recht ähnlich ist. Übliche Malignitätskriterien wie Zell- und Kernatypien finden sich oft nicht.[56],[35] Differenzierungen mit onkozytären Zellen oder hellen Zellen kommen vor. Das FTC metastasiert sehr früh hämatogen, insbesondere in Lunge und Skelett, selten in Gehirn und Leber. Wird eine Metastase eines hellzelligen FTC vor dem Primarius entdeckt, so muss differenzialdiagnostisch auch an ein Nierenzellkarzinom gedacht werden. Genau wie das PTC speichert das FTC wenig Iod und stellt sich in der Schilddrüsen-Szintigraphie als photopenischer Defekt „kalt“ dar. Mit Ausnahme der stark entdifferenzierten und hellzelligen Varianten produziert das FTC Thyreoglobulin[35].

### **1.1.2.3 Das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom**

Das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom stellt ein Zwischenstadium dar zwischen den differenzierten PTC und FTC auf der einen und dem undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom auf der anderen Seite. Histologisch wird es charakterisiert durch Mikrofollikel mit Thyreoglobulin, gebogene Kerne, Nekrosen und/oder Mitosefiguren bei gleichzeitiger Abwesenheit von PTC-Charakteristika. Das Wachstum kann dabei insulär, trabekulär oder solide sein[9, 64, 82].

### **1.1.2.4 Das undifferenzierte (anaplastische) Schilddrüsenkarzinom**

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC) ist sehr stark entdifferenziert und dadurch hochmaligne. Es kommt besonders bei älteren Menschen ( $\geq 60$  Jahre) vor. Das ATC kann sowohl spontan als auch als Prozess fortschreitender Entdifferenzierung aus einem PTC oder FTC entstehen. Da das ATC sehr schnell stark infiltrierend und destruierend wächst, kommt es meist

früh zu lokalen Komplikationen, zu denen auch lymphogene und hämatogene Metastasierungen gehören.

Das ATC produziert kaum noch Thyreoglobulin und speichert kein Jod mehr, ist somit also einer Radiojodtherapie nicht zugänglich[9, 35, 60].

### **1.1.2.5 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom**

Im Gegensatz zu den vorgenannten Tumoren geht dieses Karzinom von den Calcitonin-bildenden Zellen (C-Zellen) und nicht von den Follikelzellen der Schilddrüse aus.[35] Eine Geschlechtsspezifität liegt hier nicht vor. Neben Calcitonin werden auch Calcitonin „gene peptide“ und carcinoembryonales Antigen (CEA) produziert. Die medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) haben einen neuroendokrinen Phänotyp und lagern häufig Amyloid im Stroma ein. Molekularpathologisch lässt sich zu etwa einem Drittel eine N-myc-Amplifikation nachweisen, regelmäßig treten Mutationen in den RET-Protoonkogenen auf. Im Gegensatz zu den FTC und PTC ist das familiäre Auftreten des MTC mit insgesamt 20% aller MTC häufig, dann meist im Rahmen eines MEN2a/b-Syndroms. Hier kann ein MTC oft schon im Kindes- und Jugendalter auftreten. Das MTC metastasiert früh lymphogen, später hämatogen in Lunge und Leber. Auf das medulläre Schilddrüsenkarzinom soll aufgrund seiner differentiellen Ätiologie, Pathogenese, Morphologie und Pathologie im Vergleich zu den epithelialen Schilddrüsenkarzinomen im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

### **1.1.2.6 Andere maligne Schilddrüsentumoren**

Neben epithelialen Schilddrüsentumoren kommen auch maligne Lymphome in der Schilddrüse vor, wenn auch selten.[35] Sie treten dort primär, oft nach chronischer lymphozytärer Thyreoiditis, oder sekundär auf. Auch Sarkome können primär in der Schilddrüse auftreten. Plattenepithelkarzinome hingegen haben ihren Ursprung zumeist in den benachbarten Geweben und wachsen von außen in die Schilddrüse hinein. Diese sind jedoch ebenfalls selten. Häufiger sind dagegen Metastasen in der Schilddrüse, insbesondere von Melanomen,

Bronchial-, Mamma- und klarzelligem Nierenzellkarzinomen. In letzt genanntem Fall kann die Metastase auch erstes klinisches Symptom der Erkrankung sein und ist dann nur immunhistochemisch von einem follikulären Schilddrüsenkarzinom zu unterscheiden (s.o.).

### **1.1.3 Diagnostik**

#### **1.1.3.1 Sonographie**

Häufig wird durch Palpation (entweder durch den Patienten selbst oder durch einen Arzt) eine tastbare Knotenbildung im Bereich der Schilddrüse festgestellt, seltener fallen pathologische Lymphknotenvergrößerungen auf. Daraufhin wird in der Regel eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung durchgeführt. Dazu wird ein Ultraschallkopf mit einer Frequenz von 7,5-10,0 MHz verwendet. Mithilfe der Kriterien Echostruktur (diffus, uni- oder multifokale Läsion) und Echogenität (echonormal, -frei, -arm, -dicht) wird die Schilddrüse beurteilt. Als malignitätsverdächtig gilt insbesondere ein echoarmer Schilddrüsenknoten. Weitere verdächtige Befunde sind invasives Wachstum des Schilddrüsenknotens (also die schlechte Abgrenzbarkeit des Knotens gegenüber dem normalen Gewebe) sowie das Auffinden metastasentypischer Lymphknoten im Halsbereich.

#### **1.1.3.2 Szintigraphie**

Die Schilddrüsen-Szintigraphie wird mit dem Iodanalogon  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat durchgeführt und gibt, anders als die Sonographie, kaum Aufschluss über morphologische Fragestellungen, sondern ist vielmehr ein Verfahren, mit dem die Funktion des Organs dargestellt werden kann. So werden mit der Szintigraphie Areale der Schilddrüse anhand ihrer Fähigkeit,  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat aus dem Blut zu speichern abgebildet. Aber auch eine quantitative Bestimmung der applizierten Aktivität (Uptake) wird durchgeführt. Das Schilddrüsenkarzinom erscheint als solitärer minderspeichernder Herd, als sog. „kalter Knoten“. In

Strumaendemiegebieten liegt das Malignitätsrisiko solcher Herde bei ca. 2-4%, die übrigen 96-98% sind benignen Genese, z.B. folliculäre Adenome, Fibrosen, Zysten.[35]

$^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat gilt lediglich als Marker für die Iod-Clearance. Es wird genauso wie Iod über den Natrium-Iod-Symporter in die Schilddrüse aufgenommen, dann aber nicht weiter verstoffwechselt. Aufgrund der höheren Gamma-Energie sind bei manchen Fragestellungen Untersuchungen mit  $^{123}\text{I}$  oder  $^{131}\text{I}$  geeigneter. Die höhere Gamma-Energie resultiert in einer geringeren Schwächung durch röntgendichte Strukturen wie das Skelettsystem. Daher wird die Schilddrüsenszintigraphie mit dem Radioisotop  $^{123}\text{I}$  zum Beispiel für den Nachweis von Lageanomalien der Schilddrüse (Zungengrundstruma, retrosternale Struma oder Struma ovarii) eingesetzt.

In der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms spielt die Ganzkörper - Szintigraphie mit  $^{131}\text{I}$  (umgangssprachlich Radioiod) bei der Tumorrezidiv- und Metastasensuche eine besondere Rolle. Da Schilddrüsengewebe das relevant iod-speichernde Gewebe des Körpers ist, werden nach Thyreoidektomie und Restgewebsablation mittels Radiotherapie (RIT) alle malignen Herde des Schilddrüsenkarzinoms sichtbar, sofern sie die Fähigkeit zur Speicherung noch nicht durch Entdifferenzierung verloren haben. Durch die Kombination mit der SPECT-Technik wird die Sensitivität der Ganzkörperszintigraphie deutlich erhöht.

Als Vorbereitung für eine  $^{131}\text{I}$ -Szintigraphie ist allerdings eine mehrwöchige Hormonkarenz oder alternativ eine Stimulation mit rekombinantem humanen TSH (rhTSH) notwendig.

### **1.1.3.3 Feinnadelpunktion**

Bei der Feinnadelpunktion (FNP) handelt es sich um eine Feinnadelaspirations-Biopsie. Sie wird lediglich bei 27% der Patienten vor einer Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenknotens durchgeführt.[56] Bei einem malignitätsverdächtigen echoarmen, szintigraphisch kalten Knoten sollte vor der histologischen Abklärung eine FNP erfolgen. Die Punktion wird unter sonographischer Kontrolle durchgeführt, wodurch die Sensitivität und Spezifität

des Verfahrens erheblich erhöht werden (von 89% bzw. 69% auf 97% bzw. 83%). Im Fall einer positiven Zytologie kann dann eine einzeitige totale Thyreoidektomie erfolgen. Dadurch wird den Patienten ein Zweiteingriff erspart, der mit einer erhöhten Morbidität verbunden ist (Recurrensparese, Hypoparathyreoidismus). Bei der FNP ist darauf zu achten, dass ausreichend Material für die pathologische/zytologische Begutachtung gewonnen wird, denn strenggenommen ist sie nur bei positivem Befund auch wirklich „diagnostisch“ (sampling error).

#### **1.1.3.4 Tumormarker**

Wie bei anderen malignen Erkrankungen auch eignen sich Tumormarker zur postoperativen bzw. -therapeutischen Kontrolle jedoch nicht als Screening-Methode. Sie kommen daher erst nach Thyreoidektomie und ablativer Radiotherapie zum Einsatz.

Für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist Thyreoglobulin (Tg) ein unverzichtbarer Tumormarker, dessen Nachweis oder Anstieg auf residuelles Schilddrüsentumorgewebe hinweist. Da die Patienten posttherapeutisch mit Schilddrüsenhormonen substituiert werden, wird die Inkretion des Thyreoidea stimulierenden Hormons (TSH) unterdrückt (supprimiert). Die Messung des Thyreoglobulin-Wertes ist allerdings unter TSH-Stimulation, also Schilddrüsenhormonkarenz, aussagekräftiger. Zu beachten ist, dass TSH nicht nur die Tg-Ausschüttung und das Schilddrüsenrestgewebswachstum, sondern auch das Wachstum von Schilddrüsenkarzinomgewebe stimuliert. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin werden daher je nach Risikoprofil des Patienten Tg-Bestimmungen unter Stimulations-Bedingungen in regelmäßigen Abständen empfohlen.[17]

#### **1.1.3.5 Positronen-Emissionstomographie (PET)**

Die Durchführung einer Positronen-Emissionstomographie (PET) mit  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) ist in der primären Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms in der Regel nicht indiziert. In der Nachsorge

entdifferenzierter und nicht-speichernder Karzinome hat die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET ihren festen Stellenwert.[3, 31][15] Ein wesentlicher Vorteil der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET gegenüber primär morphologischen Verfahren besteht in der tomographischen Ganzkörperinformation, um Rezidive und Metastasen nachweisen zu können. Insbesondere die Kombination der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET mit der CT ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-CT) in einem Gerät bedeutet einen deutlichen diagnostischen Zugewinn.[2, 13, 31, 50] Alternativ kann statt der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie auch eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem Positronenstrahler  $^{124}\text{I}$  ( $^{124}\text{I}$ ) erfolgen. Diese liefert vergleichbare Ergebnisse wie die Ganzkörperszintigraphie, kann allerdings ambulant durchgeführt werden. Nachteil ist die geringe Verfügbarkeit des  $^{124}\text{I}$ . [28]

#### 1.1.4 Klassifikation des differenzierten SD-CAs/Staging

Das Staging des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation. Die ursprüngliche Version von 1997 wurde 2002 bzw. 2003 revidiert.[77, 78] Seit 2009 liegt wiederum eine neue Klassifikation vor.[76]

Die TNM-Klassifikationen werden im Folgenden vorgestellt. Für die Auswertung der Daten ist eine genaue Einteilung der Patienten besonders im Hinblick auf das T-Stadium erforderlich.

pTx	Primärtumor nicht beurteilbar
pT0	kein Hinweis auf Primärtumor
pT1	Tumor $\leq 1$ cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT2	Tumor $> 1$ cm bis $\leq 4$ cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT3	Tumor $> 4$ cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT4	Tumor jeder Größe mit extrathyreoidaler Ausdehnung
a, b	a = unifokales Karzinom, b = multifokales Karzinom (anwendbar auf jede T-Kategorie)
pNx	regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
pN0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen

pN1a	Metastasen in ipsilateralen Halslymphknoten
pN1b	Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen zervikalen oder mediastinalen Lymphknoten
pMx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

**Tabelle 1:** UICC-Klassifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, 5. Auflage 1997.[85]

pTx	Primärtumor nicht beurteilbar
pT0	kein Hinweis auf Primärtumor
pT1a	Tumor $\leq 1$ cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT1b	Tumor $> 1$ bis $\leq 2$ cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT2	Tumor $> 2$ cm und $\leq 4$ cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT3a	Tumor $> 4$ cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT3b	alle differenzierten Tumoren mit organüberschreitendem Wachstum im M. sternothyreoideus und/oder das perithyreoidale Fettgewebe
pT4a	Tumorausbreitung über die Schilddrüsenkapsel mit Invasion der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens
pT4b	Tumorinvasion in die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder Einschluss der A. carotis
(m)	multifokaler Tumor
pNx	regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
pN0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
pN1a	regionale Lymphknotenmetastasen im Level IV (prätracheal und paratracheal inklusive prälaryngeal und Delphische Lymphknoten)
pN1b	regionale Lymphknotenmetastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen/superioren mediastinalen Lymphknoten
pMx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

**Tabelle 2:** UICC-Klassifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, 6. Auflage 2002[78] mit Modifikation von 2003.[84]

pTx	Primärtumor nicht beurteilbar
pT0	kein Hinweis auf Primärtumor
pT1a	Tumor $\leq$ 1 cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT1b	Tumor $>$ 1 bis $\leq$ 2 cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT2	Tumor $>$ 2 cm und $\leq$ 4 cm, beschränkt auf die Schilddrüse
pT3	Tumor $>$ 4 cm, beschränkt auf die Schilddrüse oder differenzierte Tumoren mit minimal organüberschreitendem Wachstum im M. sternothyroideus und/oder das perithyreoidale Fettgewebe
pT4a	Tumorausbreitung über die Schilddrüsenkapsel mit Invasion der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens
pT4b	Tumorinvasion in die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder Einschluss der A. carotis
(m)	multifokaler Tumor
pNx	regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
pN0	keine regionalen Lymphnotenmetastasen
pN1a	regionale Lymphknotenmetastasen im Level IV (prätracheal und paratracheal inklusive präalaryngeal und Delphische Lymphknoten)
pN1b	regionale Lymphknotenmetastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen/superioren mediastinalen Lymphknoten
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

**Tabelle 3:** UICC-Klassifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, 7. Auflage 2009.[76]

Wesentliche Änderungen zwischen 1997 und 2009 betreffen die T-Stadien 1 und 4. Im Stadium T1 von 1997 waren lediglich Schilddrüsenkarzinome kleiner als 1 cm Durchmesser, also sogenannte Mikrokarzinome, mit Beschränkung des Wachstums auf die Schilddrüse eingeschlossen. Im Gegensatz dazu wurde ab 2002/03 in diesem Stadium zwischen einem T1a- und T1b-Stadium unterschieden, wobei die T1a-Karzinome den T1-Karzinomen von 1997 entsprechen und die T1b-Karzinome den T2-Karzinomen  $\leq$  2 cm von 1997 entsprechen.

Während 1997 noch jegliches Karzinomwachstum außerhalb der Schilddrüse unter T4 klassifiziert wurde, wird ab 2002 differenziert, welches Gewebe vom Schilddrüsentumor infiltriert wird. So wird in den neueren beiden Versionen nicht nur Karzinomwachstum mit einem Durchmesser  $\geq 4\text{cm}$  als T3 klassifiziert, sondern auch Wachstum in das perithyreoidale Fettgewebe und in den benachbarten M. sternothyroideus. T4a sind hingegen Karzinome mit ausgedehnterem extrathyreoidalem Wachstum, die subkutanes Weichgewebe, Luft- oder Speiseröhre, Kehlkopf oder den N. recurrens infiltrieren. T4b Tumore zeigen eine massive extrathyreoidale Infiltration bis in die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder die A. carotis communis.

Weiterhin ist ab 2002/03 eine andere Einteilung der Lymphknoten-Metastasierung vorgesehen. Wurde zuvor lediglich zwischen ipsilateralen und nicht-ipsilateralen Lymphknotenmetastasen unterschieden, sieht die UICC-Klassifikation von 2002/03 und 2009 eine Unterscheidung in Level-IV-Lymphknotenmetastasen (prä-/paratracheal) und Nicht-Level-IV-Lymphknotenmetastasen vor.

Die Einteilung der M-Stadien hat sich in keiner der Klassifikationen geändert.

### **1.1.5 Therapie**

Die Primärtherapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome ist chirurgisch. Der Regeleingriff ist die totale Thyreoidektomie mit Entfernung der angrenzenden Lymphknoten beider medialer (zervikozentraler) Kompartimente unter Schonung der Stimmbandnerven und mindestens einer Nebenschilddrüse.[42, 70] Da bei unifokalen papillären Mikrokarzinomen  $\leq 1\text{ cm}$  (pT1a cN0 M0) nicht regelhaft eine Thyreoidektomie erfolgt, ist eine anschließende ablative Radioiodtherapie (RIT) unter Umständen nicht indiziert.[16, 19, 34] Bei allen anderen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen erfolgt nach einer weitgehenden Thyreoidektomie regelhaft eine ablative Radioiodtherapie. Diese wird wenige Wochen postoperativ bei den Patienten mit papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen zum ersten Mal zur Ablation des noch verbliebenen Schilddrüsenrestgewebes durchgeführt.[16, 34]

Weitere Indikationen für eine RIT sind die Therapie von Lokalrezidiven und lokoregionären Lymphknotenmetastasen, die Therapie von Fernmetastasen und die palliative Therapie inoperabler oder nicht vollständig operabler Tumormassen.[16, 29, 70] Die Behandlung des kindlichen Schilddrüsenkarzinoms unterscheidet sich mit Ausnahme der verwendeten Radio-Aktivitäten nicht wesentlich von der Therapie bei Erwachsenen.[27, 37] Die Rezidivrate wird durch die postoperative Radioiodtherapie nachweislich von 30% auf 10% gesenkt.[16]

Die Voraussetzung für eine optimale Radioiodaufnahme ist eine ausreichende TSH-Stimulation, die einen TSH-Spiegel > 30 mU/l erfordert.[16, 17, 71] Somit besteht postoperativ eine Kontraindikation für eine Schilddrüsen-Hormonsubstitution für vier Wochen, um eine endogene TSH-Produktion zur Tg-Stimulation hervorzurufen. Alternativ kann man diesen Zustand durch die zweimalige Injektion von rekombinantem humanem TSH an aufeinander folgenden Tagen herstellen, sodass am 3. und 4. Tag dann recht sicher ebenfalls TSH-Spiegel >30 mU/l erreicht werden. Darüber hinaus muss auf eine Karenz iodhaltiger Substanzen, wie Medikamente und Kontrastmittel, sechs bis acht Wochen vor der Radioiodtherapie geachtet werden.[16]

Für die RIT werden postoperativ in der Regel peroral Standardaktivitäten von  $^{131}\text{I}$  verabreicht .[16, 19] Nach 6-stündiger Nahrungskarenz appliziert man bei Erwachsenen zur Ablation des Restschilddrüsengewebes 2 bis 5 GBq  $^{131}\text{I}$ . Die jeweilige Aktivität wird in Abhängigkeit des postoperativ verbliebenen Schilddrüsengewebes individuell festgelegt. Vorbereitend wird zu diesem Zweck der Radioiodtest durchgeführt, bei dem die prozentuale  $^{131}\text{I}$ -Aufnahme nach 24 Stunden quantitativ bestimmt wird (24 h-Uptake). Bei Kindern richtet sich die zu verabreichende Aktivität von  $^{131}\text{I}$  auch nach dem Körpergewicht (ca. 15-50 MBq/kg KG je nach Radioiodspeicherung nach 24 h).[27] Ist eine weitere RIT erforderlich, z.B. bei Metastasen oder Rezidiven, werden bei Erwachsenen Aktivitäten von 4-11 GBq  $^{131}\text{I}$  eingesetzt. Vor Entlassung der Patienten wird nach  $^{131}\text{I}$ -Applikation eine Ganzkörperszintigrafie zur Überprüfung der  $^{131}\text{I}$ -Speicherung durchgeführt.[17]

Die adjuvante Ablation des Restschilddrüsengewebes bietet die optimale Voraussetzung für die Nachsorgeuntersuchungen mittels Ultraschall, <sup>131</sup>Iod-Ganzkörper-Szintigraphie und Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin. 2 Tage nach der Radiotherapie wird beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom eine thyreosuppressive Schilddrüsenhormonmedikation in erster Linie mit einem Levothyroxin-Präparat in einer Dosierung von ca. 2,0-2,5 µg/kg Körpergewicht eingeleitet. Die TSH-Suppression ist nach ca. 6-8 Wochen zu überprüfen.[16] Hierbei ist eine Suppression des TSH als wichtiger Wachstumsfaktor für das Schilddrüsengewebe unter einen Wert von 0,1-0,2 µU/ml anzustreben.

### **1.1.6 Nachsorge**

Die besonders gute Prognose der Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen setzt eine leitliniengerechte, regelmäßige Tumornachsorge voraus. Insbesondere wegen des Risikos von Spätrezidiven sind lebenslange Kontrollen in einem spezialisierten Zentrum erforderlich.[16, 19]

8 Wochen nach jeder ablativen Radioiodtherapie muss eine ambulante Nachsorge zur Kontrolle des Blutbildes erfolgen. Darüber hinaus sind risikoadaptierte ambulante Nachuntersuchungen in halbjährlichen („high risk-Profil“) oder jährlichen („low risk-Profil“) Abständen vorgesehen [50,[55] Nach erfolgreichem Abschluss der ablativen Radioiodtherapie sind je nach Risiko-Profil stationäre Nachsorgen in 2- bzw. 5-jährlichen Abständen erforderlich.[40]

### **1.1.7 Prognose**

Die differenzierten Schilddrüsenkarzinome weisen unter leitliniengerechter Behandlung und Nachsorge eine exzellente Prognose mit 10-Jahres Überlebensraten über 90% [43, 61, 70, 79-81] auf. Bei den erkrankten Männern versterben durchschnittlich ca. 2/Mio./Jahr, bei den Frauen 4/Mio./Jahr.[25, 51]

Die 15-Jahres Überlebensrate liegt in den Stadium pT1-pT3 (UICC 1997) ohne Fernmetastasen bei über 90%, im Stadium pT4 bei über 60%.[40, 56, 68, 69] Anaplastische Schilddrüsenkarzinome stellen dagegen eine biologisch besonders aggressive Tumorentität dar, deren Prognose in der Regel infaust ist.[1]

Die Mortalität der Schilddrüsenkarzinome ist in den letzten Jahrzehnten aufgrund einer früheren Diagnose und verbesserter Therapiemöglichkeiten sowie eines abnehmenden Anteils prognostisch ungünstiger Tumoren (insbesondere des anaplastischen Karzinoms) gesunken.[6, 7, 10]

Die follikulären Schilddrüsenkarzinome haben eine ungünstigere Prognose als die papillären Schilddrüsenkarzinome. Für diesen Unterschied werden die verschiedenen Metastasierungswege verantwortlich gemacht. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert vorrangig hämatogen in Lunge und Skelett,

das papilläre Schilddrüsenkarzinom primär lymphogen.[20, 30] Bei 10 - 30 % der Patienten mit follikulären Karzinomen zeigen sich Fernmetastasen[8, 44, 66, 67, 75], die zur Hälfte erst metachron auftreten.[8] Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen ist beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit 5 - 15 % im Vergleich zum papillären Schilddrüsenkarzinom (60 - 90%) wesentlich geringer.[20, 21, 70, 72]

## **1.2 Zielsetzung dieser Studie**

In diese Studie wurden insgesamt 1502 Schilddrüsenkarzinom-Patienten, die im Zeitraum von 1988-2007 in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Münster behandelt wurden, eingeschlossen. Dieses Patientengut wurde retrospektiv auf Überleben und Rezidivstatus hin untersucht. Das Ziel dieser Studie ist eine möglichst optimale Risikostratifizierung von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom an einem großen Patienten-Kollektiv. Gerade vor dem Hintergrund der recht geringen Inzidenz der Erkrankung, die große prospektive Studien erschwert und der guten Prognose des Schilddrüsenkarzinoms, die lange Nachbeobachtungszeiten erforderlich macht, erscheint eine genaue retrospektive Analyse einer großen Datenmenge sinnvoll. Da die Beobachtungszeiträume (Follow-up) der Patienten teilweise sehr lang sind ( $\geq$  20 Jahre), und die Patienten natürlicherweise somit auch physiologisch alterten, soll diese Studie durch Unterscheidung zwischen krankheitsspezifischem Tod des Patienten – also Tod durch das Schilddrüsenkarzinom und seine Komplikationen – und Tod des Patienten insgesamt, Aussagen über die langfristige Prognose des Schilddrüsenkarzinoms ermöglichen.

Ferner soll diese Studie, nicht zuletzt aufgrund der Größe des Patientengutes, kritisch hinterfragen, inwiefern die Neuauflage der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) von 2009, sicherer und distinkter zur Prognoseeinschätzung der Patienten dient, als die Voraufgaben von 1997 und 2002/03.

Eine weitere Fragestellung ist die Frage nach den Nebenwirkungen der Radiojodtherapie. So wurden die Akten aller Patienten, die kumulativ mit mehr als 20 GBq applizierter Radioaktivität therapiert wurden, hinsichtlich einer Blutbildveränderung, wie Thrombo-, Leuko- oder Erythrozytopenie, oder dem Auftreten einer Leukämie im Verlauf durchgesehen. Dies scheint insbesondere zur Risikoeinschätzung der oft hochdosierten Radiojodtherapien bei fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomerkrankungen sinnvoll.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Ausschlusskriterien**

Zunächst wurden die Patientenakten von allen 1688 Personen mit Schilddrüsenkarzinomen untersucht, die von 1988-2007 in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Münster therapiert und nachgesorgt wurden. Als Ausschlusskriterien galten aufgrund der unterschiedlichen Pathogenese, Diagnostik und Therapie die Histologie eines C-Zell-Karzinoms, eines anaplastischen Karzinoms sowie eine Ersttherapie vor 1988. Letzteres wurde als Ausschlusskriterium eingeführt, weil mit Beginn dieses Jahres eine standardisierte, stadienbezogene Leitlinie zur Therapie von Schilddrüsenkarzinomen in der Uniklinik Münster eingeführt wurde, was zur Vergleichbarkeit der Fälle im Rahmen dieser Studie grundlegend erscheint. Ferner wurden jene Patienten ausgeschlossen, bei denen keine hinreichenden Informationen zur Erkrankung (Histologie, Staging etc.) vorlagen. Letztlich wurden 1502 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen (88,5%) in die hier vorliegende Studie eingeschlossen.

### **2.2 Patienten**

Von den eingeschlossenen Patienten (n=1502) sind 1108 (73,8%) weiblich und 395 (26,2%) männlich. Das mittlere Ersterkrankungsalter liegt bei  $48,1 \pm 15,7$  Jahren und ist sowohl bei Männern und als auch bei Frauen gleich.

1078 (71,7%) der Patienten wiesen eine papilläre Differenzierung des Schilddrüsenkarzinoms auf, 399 (26,5%) eine follikuläre und 26 (1,7%) eine geringe Differenzierung. Das mittlere Alter der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom liegt mit  $46,8 \pm 15,3$  Jahren etwas unter dem Altersdurchschnitt, während es beim follikulären (im Mittel  $51,6 \pm 15,9$  Jahre) und beim gering differenzierten Karzinom (im Mittel  $50,7 \pm 19,3$  Jahre) leicht über dem Altersdurchschnitt liegt.

Das Verhältnis Männer:Frauen beträgt bei den papillären Karzinomen circa 1:4 und bei den follikulären und gering differenzierten Karzinomen etwa bei 1:3.

Bei 99,3% der Patienten mit einem FTC wurde eine Radioiodtherapie durchgeführt, bei denen mit gering differenziertem Karzinom in 96,4% und bei jenen mit PTC in 90,4% der Fälle. Alle Patienten wurden zur Suppression der Karzinomwachstums-stimulierenden TSH-Inkretion mit L-Thyroxin je nach Laborbefund behandelt.

Der Follow-up-Zeitraum lag im Mittel bei  $7,3 \pm 5,1$  Jahren (PTC),  $8,7 \pm 5,7$  Jahren (FTC) bzw.  $6,2 \pm 4,9$  Jahren (gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom - PDTC). 141 Patienten sind bis zum Ende der Datenerhebung zum 31.12.2008 verstorben, davon 57 an den Folgen der Schilddrüsenkrebserkrankung.

Die Stadieneinteilung in die TNM-Klassifikation erfolgte sowohl nach der fünften (1997 veröffentlicht), der sechsten (2002 veröffentlicht und 2003 aktualisiert) als auch nach der siebten Auflage (2009 veröffentlicht) des *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* und der *Union Internationale contre le Cancer (UICC)*. Dazu wurde die Patientenakten bzw. die Durchsicht der Histologiebefunde und Operationsberichte herangezogen.

### **2.3                    Untersuchungsparameter**

Zur Datenerhebung als Grundlage dieser retrospektiv durchgeführten klinischen Studie dienten die in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Münster geführten Patientenakten. Falls notwendig, wurden die Operationsberichte sowie die Histologie-Befunde der verschiedenen, zertifizierten Pathologien herangezogen, etwa um ein „Re-Staging“ im Rahmen der novellierten TNM-Klassifikation durchzuführen. Ferner war es in vielen Fällen notwendig, die Hausärzte der Patienten zu kontaktieren, die aus unbekannter Ursache nicht mehr am Nachsorgeprogramm teilnahmen, um zu eruieren, ob, wann und woran der Patient gestorben ist.

Endgrößen dieser Studie sind:

- Überleben
- Krankheitsspezifisches Überleben
- Ereignisfreies Überleben

- posttherapeutisch aufgetretene Leukämie und/oder Zytopenie des Blutes
- Als Einflussfaktoren untersucht werden:
- Alter bei Erstdiagnose: über oder unter 45 Jahren
  - Geschlecht
  - TNM-Stadien (UICC 1997, 2002 und 2009)
  - Metastasierung: Lunge, Knochen, Leber, Gehirn
  - Histologie: papillär, follikulär, gering differenziert
  - Operation:
    - o totale, subtotale, Hemi-Thyreoidektomie, andere; sowie
    - o R0-, R1-, R2-Resektion und
    - o Durchführung einer Neck Dissection oder nicht
  - rhTSH-Anwendung

## **2.4 Statistik**

Ziel der Studie war die Prognosebeurteilung von 1502 Schilddrüsenkrebspatienten mittels umfangreicher retrospektiver Datenerhebung. Für die Endpunkte Überleben insgesamt, krankheitsspezifisches Überleben sowie rezidivfreies Überleben wurde daher mit allen oben genannten möglichen Einflussparametern zunächst eine univariate Analyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer durchführt. Eine statistische Signifikanz wurde für einen p-Wert von 0,05 oder kleiner festgesetzt. Alle sich hieraus ergebenden statistisch signifikanten Parameter wurden anschließend in die multivariate Analyse mithilfe der schrittweisen Cox-Regression aufgenommen. Für diese wurde ein Konfidenzintervall von 95% festgelegt.

Die Beeinflussung des Endpunktes der posttherapeutisch aufgetretenen Zytopenie und/oder Leukämie bei einer kumulativ applizierten Aktivität  $\geq 20$  GBq  $^{131}\text{I}$  wurde rein deskriptiv analysiert.

Die gesamte Auswertung der Rohdaten wurde mithilfe des Programms PASW Statistics 17 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) vorgenommen.

## **3 Ergebnisse**

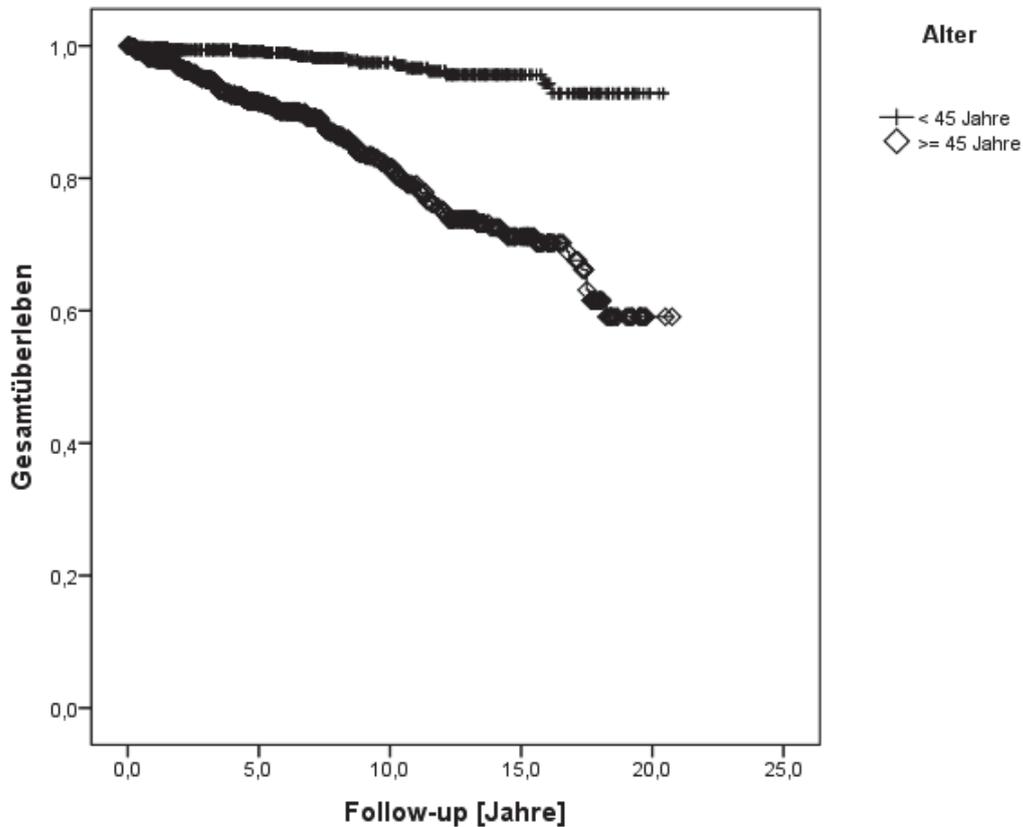
### **3.1 Gesamtüberleben**

Von den 1502 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, sind 141 verstorben, was einem Prozentsatz von 9,3% entspricht. Die mediane Follow-up-Zeit der eingeschlossenen Patienten beträgt 7,3 Jahre mit einem 95%-Konfidenzintervall von 6,9-7,8 Jahre, die mittlere Follow-up-Zeit beträgt 8,1 Jahre mit einem 95%-Konfidenzintervall von 7,8-8,8 Jahre.

Die unter 2.3 genannten möglichen Einflussfaktoren auf das Überleben wurden zunächst univariat mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers auf ihre Signifikanz bezüglich des Überlebens untersucht.

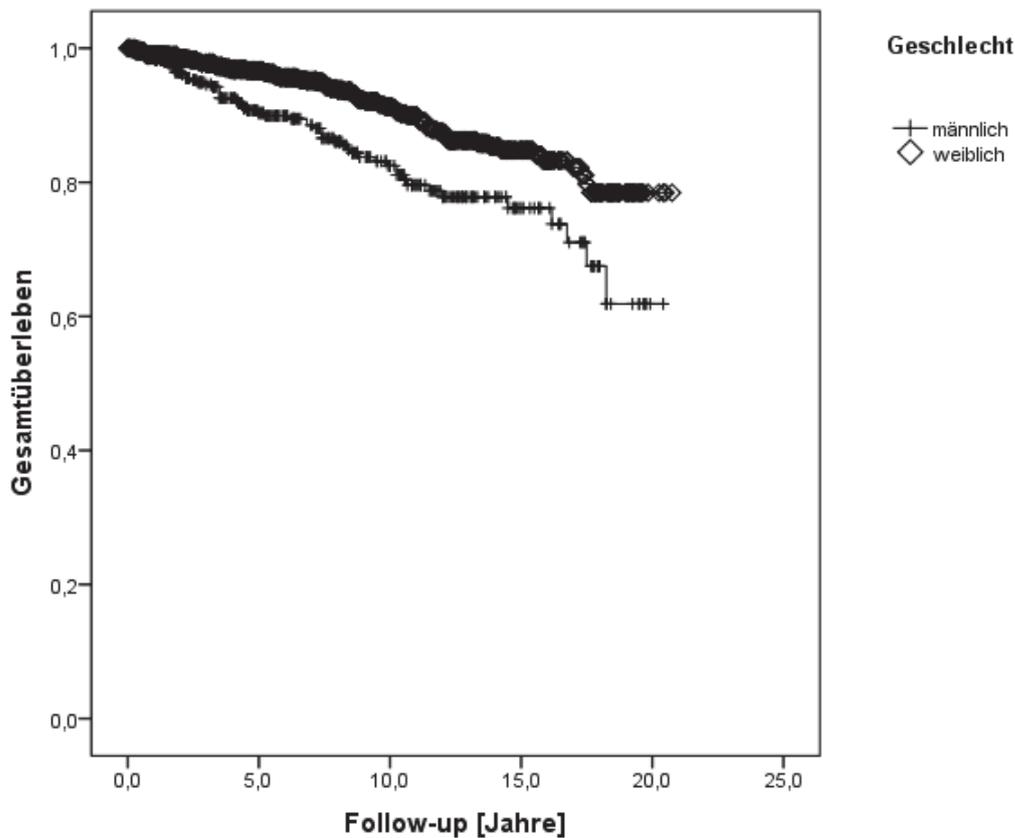
#### **3.1.1 Alter**

Bei der Untersuchung des Einflusses des Alters, griffen wir auf die seit Jahren bewährte Unterteilung in 2 Altersgruppen zurück: Der Gruppe mit einem Ersterkrankungsalter  $\geq 45$  Jahren und der Gruppe  $< 45$  Jahren. Es ergibt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert  $< 0,001$  und einem aus der Kaplan-Meier-Kurve ersichtlichen bedeutsamen, zumindest univariaten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Dabei starben von 682 Patienten  $< 45$  Jahre 17 (2,5%), wohingegen 125 von 821 Patienten  $\geq 45$  Jahre starben (15,2%). Es ergibt sich ein klar besseres Überleben derjenigen Patienten, die vor ihrem 45. Lebensjahr erkrankt sind im Gegensatz zu jenen, die bei der Diagnosestellung älter waren.



### 3.1.2 Geschlecht

Ferner wurde auch das Geschlecht auf seinen Einfluss auf das Gesamtüberleben untersucht, welches sich ebenfalls als statistisch signifikant erwies. Von den 395 erkrankten Männern verstarben 14,4%, das sind ca. doppelt so viele wie bei den Frauen, bei denen von 1108 nur 85 verstarben (7,7%). Ein eindeutiger Einfluss auf das Überleben zeigt sich ebenfalls aus der Kaplan-Meier-Kurve: Männer überleben demnach signifikant schlechter als Frauen ( $p < 0,001$ ).



### 3.1.3 T-Stadium

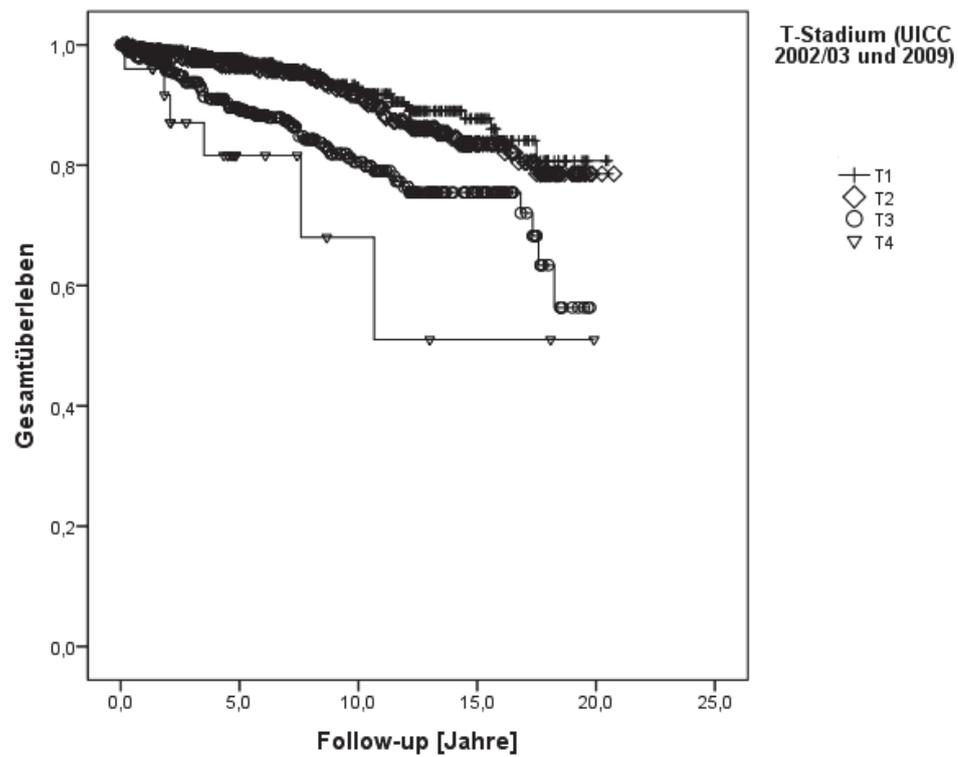
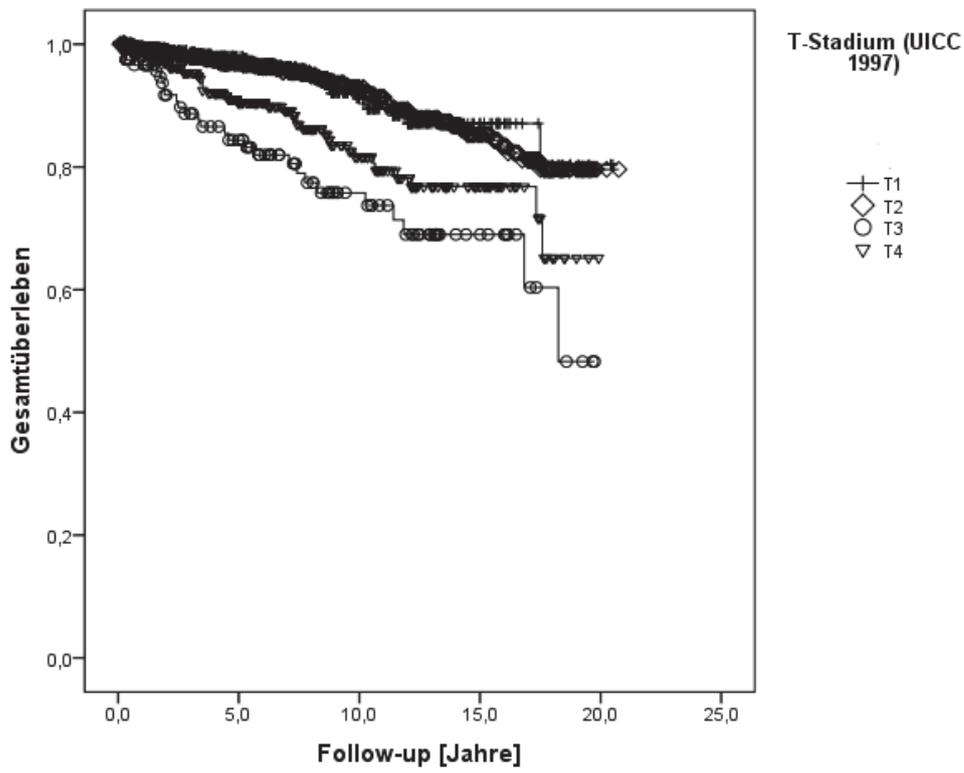
Auch die TNM-Klassifikation wurde als möglicher Prognoseparameter herangezogen. Dabei wurden das T-, N- und das M-Stadium jeweils getrennt voneinander untersucht. Alle drei Faktoren erwiesen sich als insgesamt statistisch signifikant in der univariaten Analyse. Da sich die Klassifikation von 1997 zu der von 2002/03 bzw. 2009 vor allem in der T-Klassifikation erheblich verändert hat, insbesondere was die Grenzen der T1- sowie der T4-Kategorie angeht, wurde eine Neueinstufung nach 2002er Klassifikation für die T-Kategorie als besonders interessant erachtet. In der aktuellen Neuauflage der TNM-Klassifikation der UICC von 2009 wurde dagegen lediglich die Unterteilung von Stadium T3 in a- und b-Kategorien aufgehoben.

Einen erheblichen Wandel hat ebenfalls die Einteilung des N-Stadiums von der Klassifikation von 1997 zu der von 2002/03 erfahren. An der Einstufung der M-Kategorie hat sich weder 2002/03 noch 2009 etwas verändert.

Von den 1502 Patienten, waren nach 1997er TNM-Klassifikation 433 T1 eingestuft, von denen 24 (5,5% der T1er bzw. 1,5% aller Patienten) verstarben. 664 Patienten waren nach alter UICC-Klassifikation T2, derer 52 verstarben (7,8% bzw. 3,5%). 120 Erkrankte sind nach der 1997er Klassifikation als T3 eingestuft worden, von denen wiederum 27 (22,5% bzw. 1,8%) verstarben. 39 der 286 Patienten mit einem SD-CA im Stadium T4 verstarben im Laufe dieser Studie, was einem Anteil von 13,6% der T4er und 2,6% aller Patienten entspricht. Das Ergebnis ist insgesamt statistisch signifikant mit  $p < 0,001$  und den einzelnen p-Werten: T1 vs. T2 p: n.s. ( $> 0,05$ ); T1 vs. T3  $p < 0,001$ ; T1 vs. T4  $p < 0,01$ ; T2 vs. T3  $p < 0,001$ ; T2 vs. T4  $p < 0,001$  und T3 vs. T4 p: n.s. ( $> 0,05$ ).

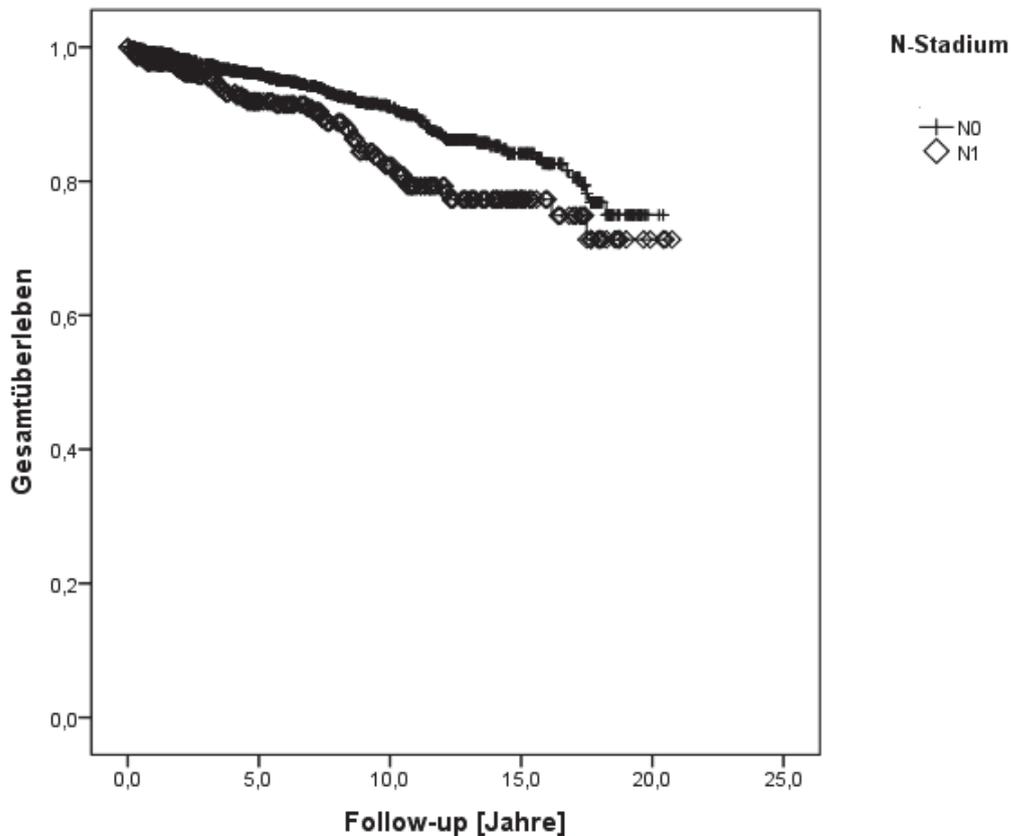
Vom gesamten Patientenkollektiv sind nach TNM-Klassifikation von 2002/03 bzw. 2009 nun 691 Patienten T1, was einem Zuwachs zu dieser Gruppe durch die Klassifikationsumstellung von 258 Patienten entspricht. Von dieser nun größten Gruppe verstarben 37 Patienten, also 5,4% der T1er und 2,4% aller Patienten. 406 Patienten sind in der 2002/03 TNM-Version als T2 klassifiziert, was einer Schrumpfung dieser Gruppe um den oben genannten Wert gleichkommt. Von diesen starben 9,6% (39 Patienten), was 2,6% des Gesamtkollektivs entspricht. Von den 381 Patienten mit einem T3-Karzinom nach Klassifikation von 2002/03 (Zuwachs von 261 Patienten), starben 60 Patienten (15,7% der T3- und 4,0% aller Patienten). Von den nach 2002/03er-Klassifikation nun nur noch 25 Patienten in der T4-Kategorie starben sechs, also 9,4% dieser Teilgruppe und 0,4% des Gesamtkollektivs. Das Ergebnis ist insgesamt statistisch signifikant mit  $p < 0,001$  und folgenden einzelnen p-Werten: T1 vs. T2 p: n.s. ( $> 0,05$ ); T1 vs. T3  $p < 0,001$ ; T1 vs. T4  $p < 0,001$ ; T2 vs. T3  $p < 0,001$ ; T2 vs. T4  $p < 0,001$  und T3 vs. T4 p: n.s. ( $> 0,05$ ).

Die vorher bessere Überlebenskurve der Patienten im Stadium T4 gegenüber denen im T3-Stadium ist durch die Umstellung einem Muster gewichen, in dem früher und mehr Patienten im Stadium T4 sterben als in T3, es gibt allerdings nur noch eine geringe Fallzahl im Stadium T4.



### 3.1.4 N-Stadium

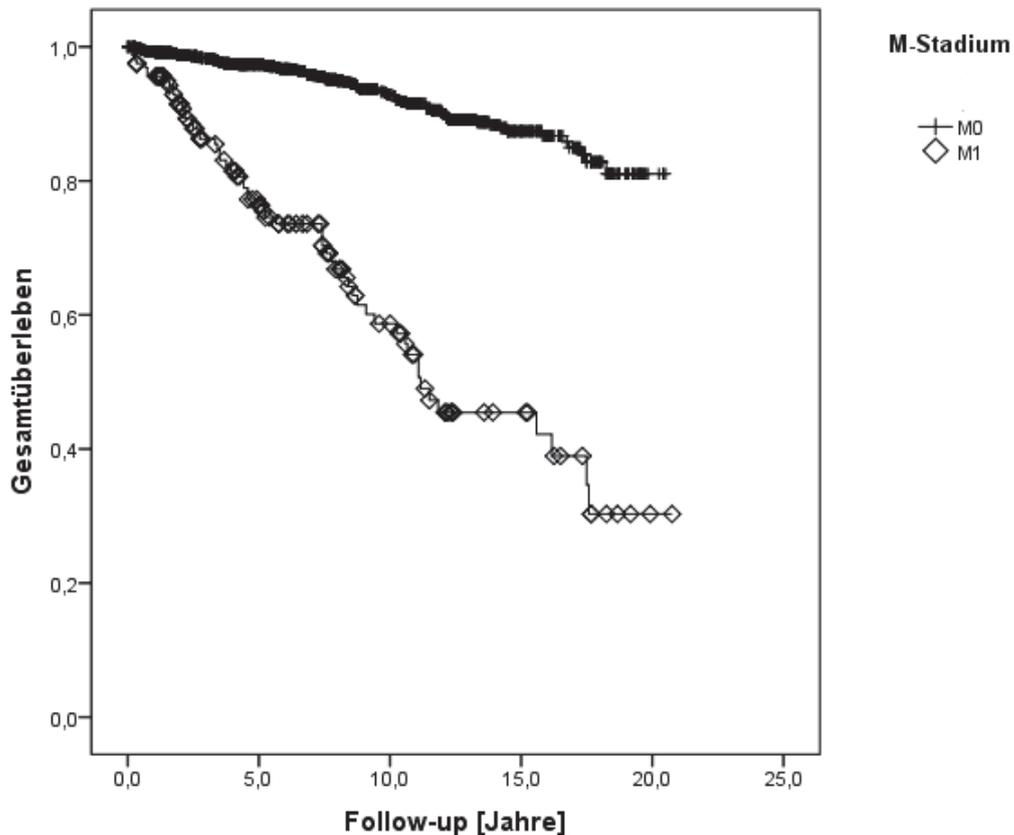
Die Lymphknotenmetastasierung ist in der univariaten Analyse ebenfalls statistisch signifikanter Einflussfaktor ( $p < 0,01$ ). Es wiesen 363 Patienten (24,2%) eine Lymphknotenmetastasierung auf. Von den nodal Metastasierten verstarben 48 (13,2%) Menschen, von denen ohne Befall der Lymphknoten 98 (8,2%). Allerdings zeigt sich optisch mit der Zeit wieder eine leichte Konvergenz der Kurven.



### 3.1.5 M-Stadium

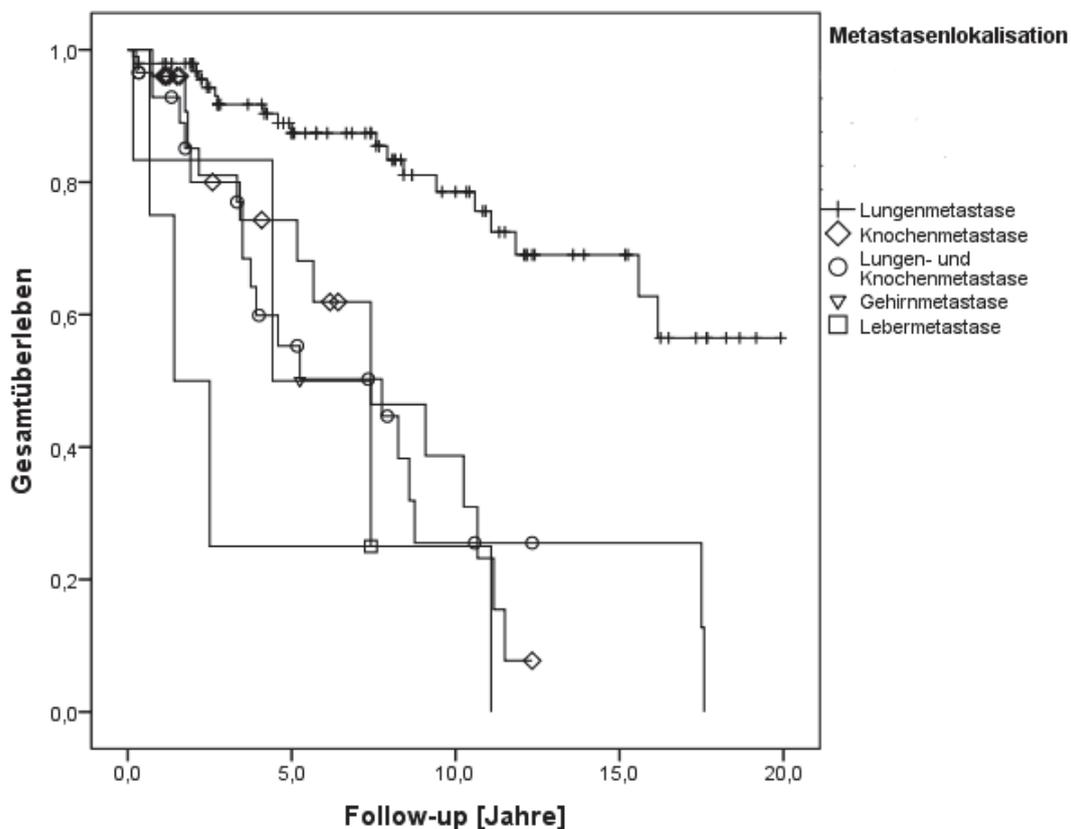
Ein deutlicher Unterschied in der Quote Verstorbenen, ergibt sich bei der Fernmetastasierung. Insgesamt 161 Patienten wiesen Fernmetastasen auf, von denen 59 verstarben, also 36,6% dieser Gruppe. Von den Nicht-Metastasierten 1342 Schilddrüsenkrebspatienten verstarben zwar mit 89 Menschen in absoluten Zahlen mehr, was jedoch nur einem Anteil von 6,6% gleichkommt.

Auch optisch klafft hier die Schere im Überleben zwischen Metastasierten und Nicht-Metastasierten deutlich. Das Ergebnis ist statistisch signifikant mit  $p < 0,001$ .



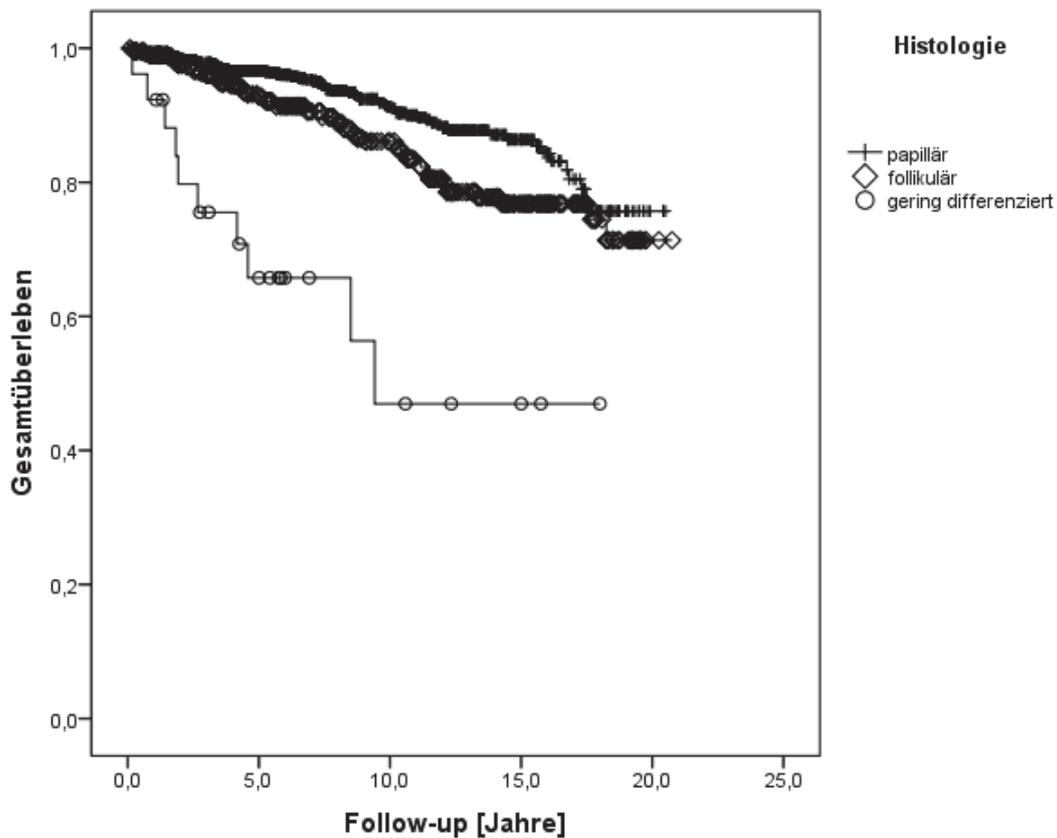
Inwiefern die Lokalisation dieser Fernmetastasen das Überleben beeinflusst, wurde in dieser Studie ebenfalls untersucht. Dazu wurden alle fernmetastasierten Patienten nochmals unterteilt, in solche, die die Filiae in der Lunge, den Knochen, in Lunge und Knochen im Gehirn oder der Leber hatten. Da alle Patienten mit Gehirn- oder Lebermetastasen jeweils auch mindestens noch Filiae in Lunge und/oder Knochen hatten, ist bei diesen Patienten von der ausgedehntesten bzw. generalisiertesten Metastasierung zu sprechen. Von den 161 Fernmetastasierten, hatten 97 Patienten eine ausschließliche Lungenbeteiligung, von denen 19 verstarben (19,6% der pulmonal Metastasierten). 25 Menschen hatten eine ausschließliche Knochenbeteiligung, von denen 14 verstarben (56% der Knochenmetastasierten). 29 Patienten wiesen sowohl eine Knochen-, als auch Lungenmetastasierung auf, derer 18

starben (62,1%). Von den sechs Patienten in unserer Studie mit einer cerebralen Metastasierung verstarben fünf Menschen im Beobachtungszeitraum (83,3%). Von den vier Menschen mit einer Lebermetastasierung des Schilddrüsenkarzinoms, die im Rahmen dieser Studie beobachtet wurden, verstarben drei (75%). Aus der Kaplan-Meier-Kurve ist zusätzlich ersichtlich, dass die Lebermetastasierten, die starben, auch sehr früh (drei Jahre) im Follow-up verstarben, während die Patienten mit Knochen-, Lungen- und Knochen- sowie Gehirnetastasierten, die noch im Follow-up sind, erst nach 10 Jahren überwiegend verstorben sind. Die Lungemetastasierten dagegen sind sehr lange im Follow-up und versterben auch erst deutlich später. Dieses Ergebnis hat jedoch keine statistische Signifikanz, da außer den Patienten mit Lungenmetastasen alle Patienten mit Metastasen starben oder zensiert sind.



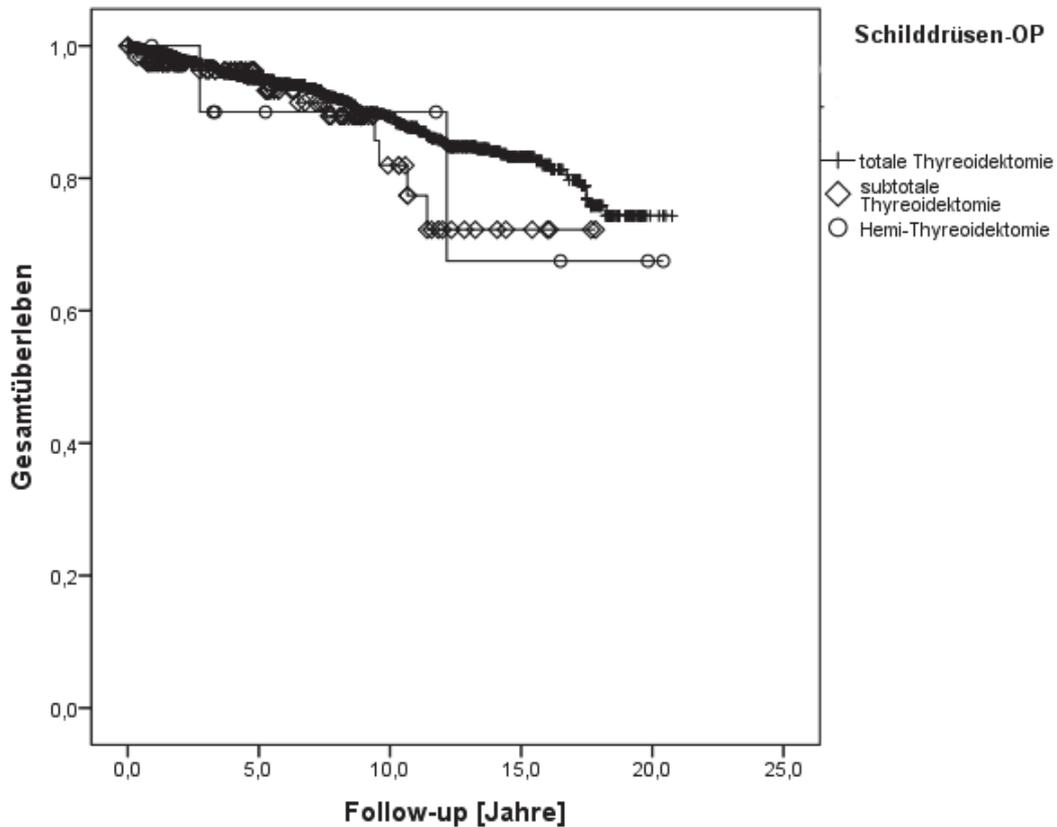
### 3.1.6 Histologie

Ein ganz entscheidender, aus der Literatur bekannter, prognostischer Parameter ist die histologische Differenzierung des Schilddrüsenkarzinoms. Da, wie zuvor bereits erwähnt, die anaplastischen und medullären Schilddrüsenkarzinome aufgrund ihrer grundsätzlich differentiellen Pathophysiologie, Therapie und Prognoseaussichten ausgeschlossen wurden, bleibt eine Unterscheidung in papilläres, follikuläres und gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom. 1078 Patienten wiesen eine papilläre Differenzierung auf, gleich welcher Spezifizierung: follikuläre Variante, papillär-onkozytär, großzellig, diffus sklerosierend. Von diesem sehr großen Teilkollektiv verstarben mit 75 Patienten 7% der papillären Schilddrüsenkarzinompatienten. Mit 399 Patienten die nächst größere Gruppe ist jene der follikulären Schilddrüsenkarzinome (inklusive der follikulär-onkozytären sowie hellzelligen Variante), 57 Menschen dieser Gruppe (14,3%) verstarben. Lediglich 26 Menschen wiesen im Rahmen dieser Untersuchung eine geringe Differenzierung (entspricht einem G3-Grading) auf, von denen 38,5% (10 Patienten) nicht überlebten. Herauszustreichen ist aus diesem Ergebnis sowohl das erheblich schlechtere Outcome der gering Differenzierten im Vergleich zu den beiden anderen histologischen Untergruppen als auch der immer noch deutliche Unterschied der beiden Gruppen der differenzierten Schilddrüsenkarzinome. Das Ergebnis ist mit einem Gesamt-p-Wert  $< 0,001$  statistisch hochsignifikant; papillär vs. Follikulär  $p < 0,01$ ; papillär vs. Gering differenziert  $p < 0,001$  und follikulär vs. Gering differenziert  $p < 0,001$ .



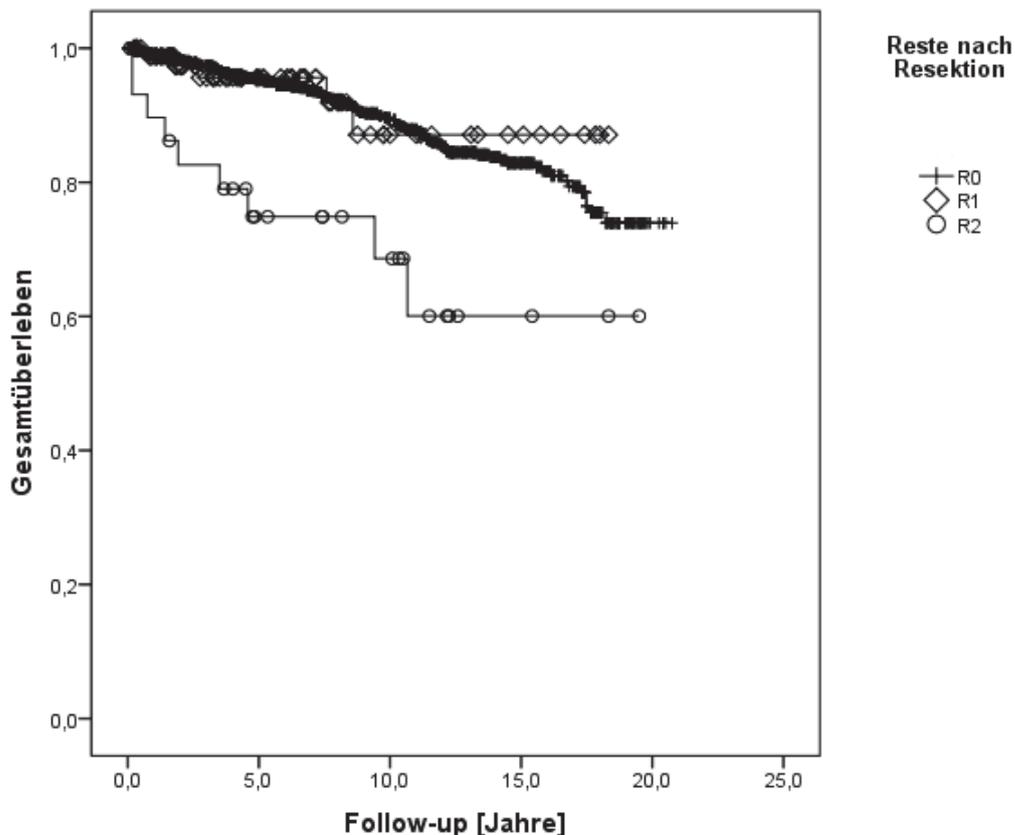
### 3.1.7 Schilddrüsenoperation

Das Gros der Patienten unterzog sich einer ein- oder zweizeitigen totalen Thyreoidektomie: 1373 Patienten, 128 von ihnen verstarben (9,3%). Allerdings gab es auch 121 Fälle, in denen sich die behandelnden Ärzte lediglich für eine subtotale Schilddrüsenresektion entschieden. Das Überleben dieser Patienten war mit 10,1% nur geringfügig schlechter als bei den komplett Resezierten. Bei 11 Patienten wurde lediglich eine Hemi-Thyreoidektomie durchgeführt, von denen 2 im Verlauf verstarben, was mit 18,2% zwar deutlich ungünstiger ist, wobei es sich jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl auch um einen Ausreißer handeln kann, zumal das Ergebnis mit  $p > 0,05$  statistisch nicht signifikant ist.



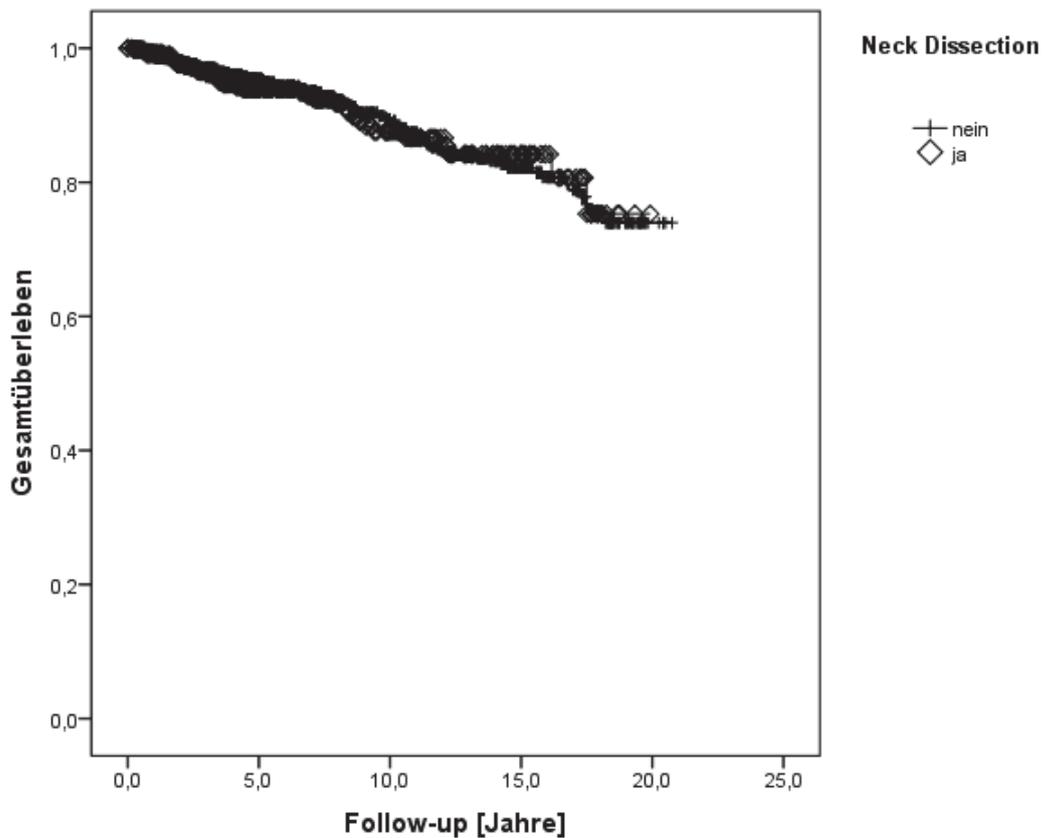
### 3.1.8 Tumorfreiheit der Resektionsgrenzen

Die Tumorfreiheit der Resektionsgrenzen der Thyreoidektomie als solcher, also ob kein, ein mikroskopischer oder makroskopischer Tumorrest nach der Thyreoidektomie verblieben ist, wurde auch auf ihren Überlebenseinfluss hin untersucht. Der überwiegende Anteil der Patienten (1387 Patienten, entspricht einem Anteil von 92,3%) hatte keinen, auch keinen mikroskopischen, Tumorrest. Mit 128 Patienten verstarben 9,2% dieser Gruppe. Bei mikroskopischem Tumorrest verstarben relativ gesehen mit 5,6% weniger. Dies entspricht fünf von 86 Patienten, die R1 reseziert wurden. Lediglich 30 Patienten wurden R2-reseziert. Die Mortalität war mit 30% (= 9 Patienten) deutlich höher als bei den R0- und R1-Resezierten. Das Ergebnis ist insgesamt statistisch signifikant mit  $p < 0,001$  und folgenden einzelnen Signifikanzen: R0 vs. R1  $p$ : n.s. ( $> 0,05$ ); R0 vs. R2  $p < 0,001$  und R1 vs. R2  $p < 0,01$ .



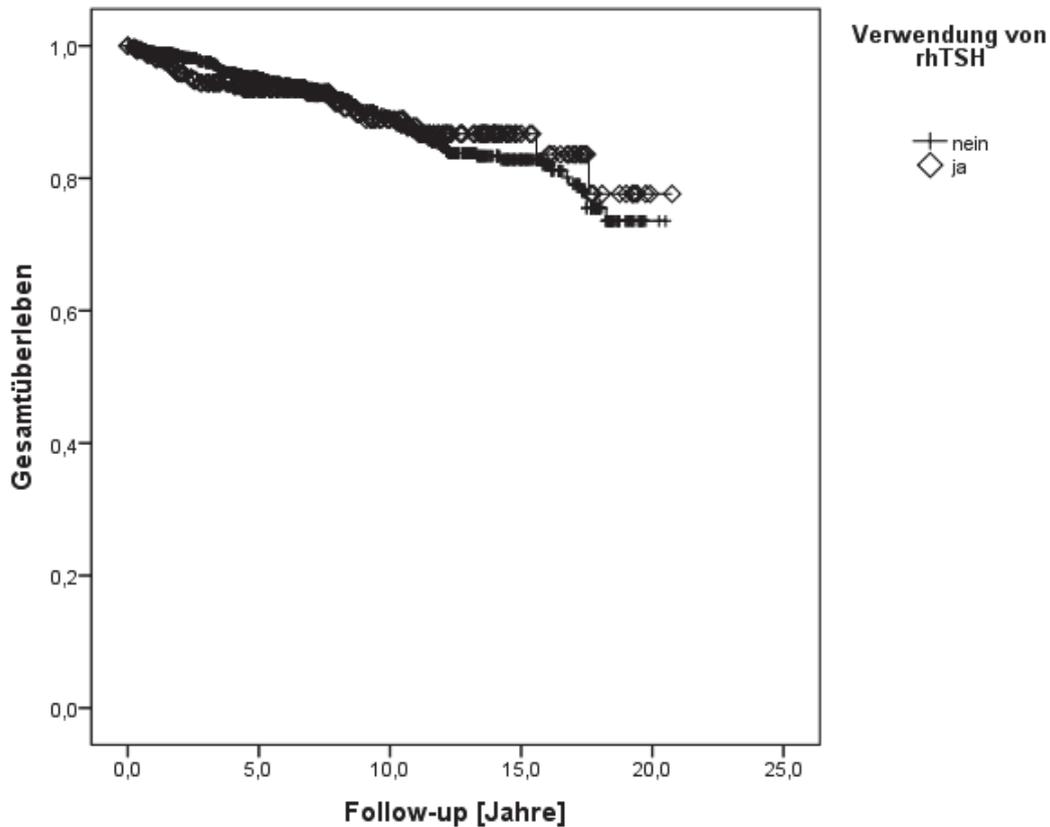
### 3.1.9 Durchführung einer Neck Dissection

Die Durchführung einer – zumeist – modifiziert radikalen Neck Dissection gehört bei dem Vorliegen oder dem Verdacht einer Lymphknotenmetastasierung zum Therapieschema. Allerdings ist die Durchführung einer Neck-Dissection damit auch kein komplett unabhängiger Prognoseparameter, da er vom Ausmaß der Tumorerkrankung abhängt. Bei einer Gruppe von 485 Patienten wurde eine (zumeist) modifiziert radikale Neck Dissection durchgeführt, bei 257 davon fanden sich Lymphknotenmetastasen, 228 Patienten waren frei von nodalen Metastasen. 37 von den so operierten Patienten verstarben. Mit 7,6% ist dies relativ gesehen allerdings sogar weniger als bei jenen, die keine Neck-Dissection hatten: Von diesen 1018 starben 10,3% (105 Patienten). Da dieses Ergebnis jedoch einen p-Wert von  $>0,05$  aufweist, ist nicht von einer statistischen Signifikanz zu sprechen. Auch optisch überschneiden sich die Überlebenskurven beinahe perfekt.



### 3.1.10 Verwendung von rhTSH

In der Uniklinik Münster wird häufig rh-TSH zur TSH-Stimulation verabreicht statt der sonst üblichen Schilddrüsenhormonkarenz. Insgesamt 317 der 1502 Patienten bekamen dieses rekombinante humane TSH. Das Überleben der Patienten mit rh-TSH oder mit Hormonkarenz war insgesamt vergleichbar (91,2% zu 90,6%), jedoch nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).

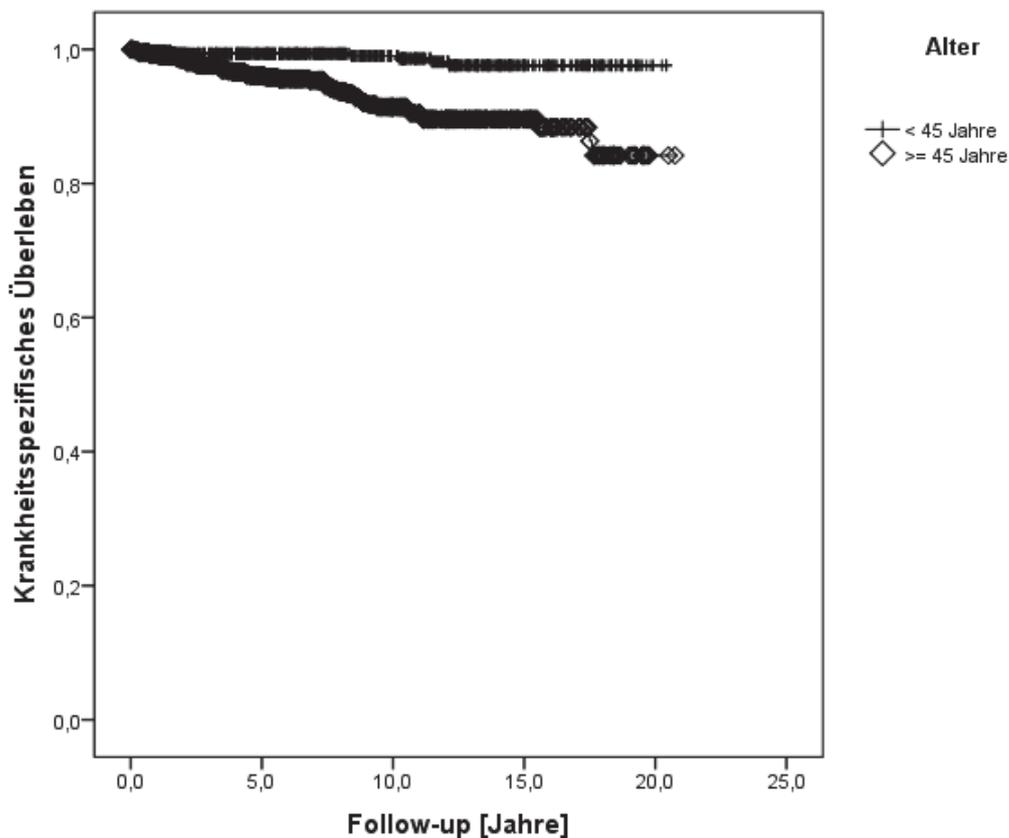


### 3.2 Krankheitsspezifisches Überleben

Von den 1502 in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit Schilddrüsenkrebs verstarben 57 am Schilddrüsenkarzinom. Dies entspricht einem Prozentsatz von 3,8%, im Gegensatz zu den 141 Patienten bzw. 9,8%, die insgesamt im Studienzeitraum verstarben. Auch für den Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben bzw. Tod wurden die gleichen Parameter untersucht, wie beim Gesamtüberleben (siehe 2.3). Alle wurden ebenso zunächst einer univariaten Analyse unterzogen, um die signifikanten Parameter dann in eine multivariate Analyse einzuschließen.

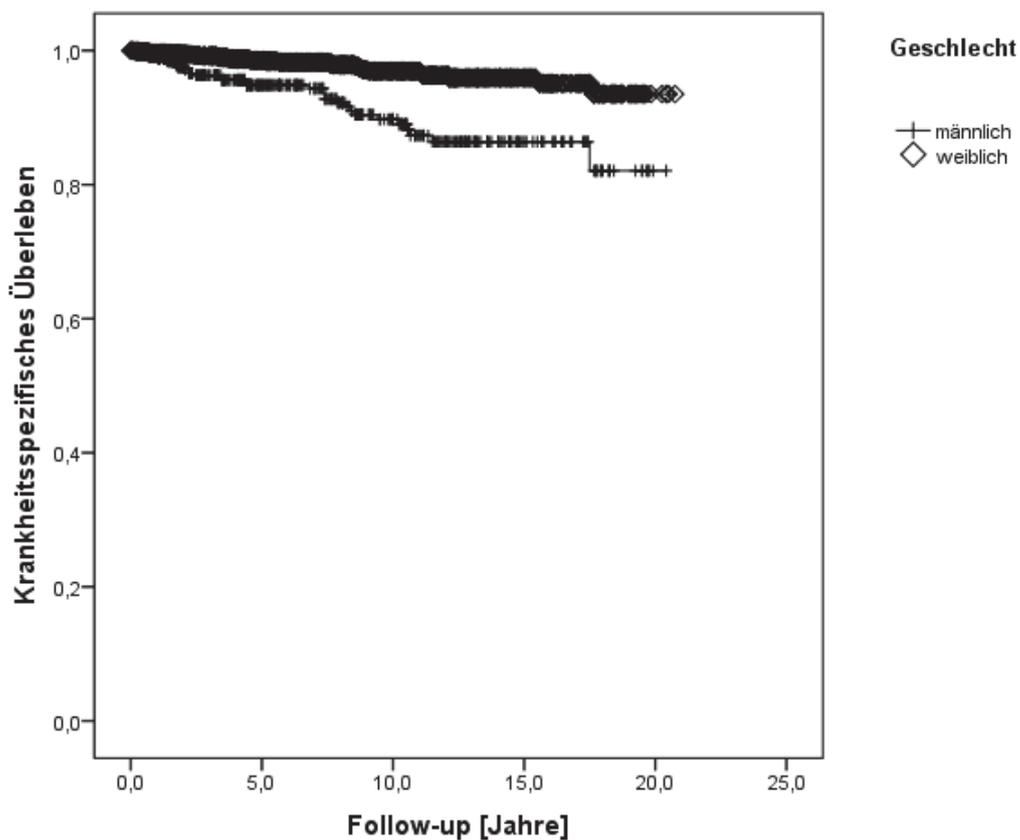
### 3.2.1 Alter

Bei der Überprüfung des Alterseinflusses wurde wiederum auf die bewährte Differenzierung zwischen  $< 45$  Jahre alten und  $\geq 45$  Jahre alten Patienten zurückgegriffen. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen  $<$  und  $\geq 45$ -Jährigen Patienten: Bei den  $< 45$ -Jährigen, verstarben 8 von 682 Patienten (1,2%), während bei den  $\geq 45$ -Jährigen 49 von 821 Menschen mit Schilddrüsenkarzinom starben (6,0%), und dies mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$ . Dementsprechend ist eine deutliche Divergenz der Graphen im Kaplan-Meier-Schätzer erkennbar. Es zeigt sich insbesondere bei den älteren Patienten eine deutlich verbesserte Prognose im Vergleich zum Gesamtüberleben (Mortalität von 15,2% auf 6% gesunken).



### 3.2.2 Geschlecht

Beim Vergleich der Geschlechterabhängigkeit des krankheitsspezifischen Überlebens ergibt sich eine Mortalität von 7,8% (31 von 395 Patienten) bei den männlichen Patienten gegenüber 2,3% (26 von 1108 Patientinnen) bei den weiblichen Patienten. Bei gleicher Signifikanz wie beim Gesamtüberleben mit  $p < 0,001$  zeigt sich eine deutlich bessere Prognose für beide Geschlechter, wobei sich die schlechtere Prognose für die Männer relativ gesehen jedoch noch akzentuiert, da ca. 3 mal so viele Männer am SD-CA versterben wie Frauen, gegenüber nur ca. doppelt so vielen Männern wie Frauen, die insgesamt überleben (Gesamtüberleben: 14,4% der Männer sterben und 7,7% der Frauen).



### 3.2.3 T-Stadium

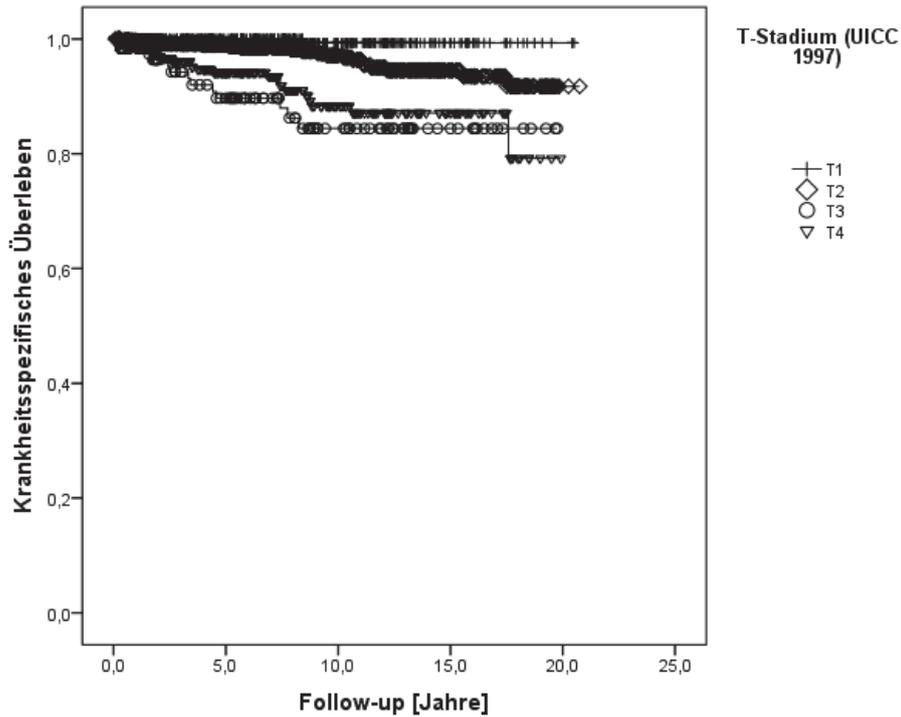
Bei der Analyse des Einflusses der Tumorstadien auf das krankheitsspezifische Überleben fällt insbesondere eine sehr viel eindeutiger Differenz zwischen T1- und T2-Stadium auf.

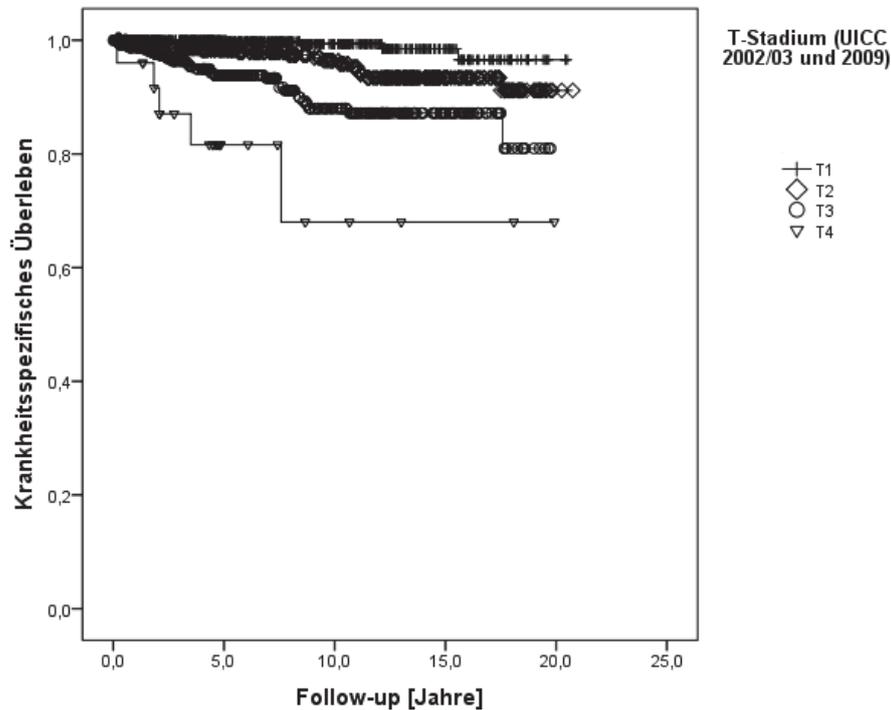
Nach UICC-Klassifikation von 1997 verstarben von den 433 T1-klassifizierten Patienten lediglich einer (0,2%), von den 664 T2-eingestuften Patienten dagegen 3,0% (n=20). Bei den Patienten im Stadium T3 starben 10,8% (13 von 120 Patienten), wohingegen von denjenigen im T4-Stadium 23 von 286 (entspricht 8,0%) verstarben. Im Vergleich zum Gesamtüberleben zeigt sich in jedem Stadium verbessertes Überleben, wobei zu betonen bleibt, dass sich das Überleben der T1-Patienten überproportional verbessert hat, da nun derer kaum noch einer stirbt. Das Ergebnis ist insgesamt mit einem p-Wert  $<0,001$  wiederum hochsignifikant. Es ergaben sich folgende Einzelsignifikanzen: T1 vs. T2  $p<0,01$ ; T1 vs. T3  $p<0,001$ ; T1 vs. T4  $p<0,001$ ; T2 vs. T3  $p<0,001$ ; T2 vs. T4  $p<0,001$ ; T3 vs. T4  $p: n.s. (>0,05)$ .

Durch die Aktualisierung der TNM-Klassifikation 2002/03 vergrößerte sich die Gruppe der T1-Patienten gegenüber der der T2-Patienten. Die nun 683 T1-Eingestuften verzeichnen eine krankheitsspezifische Mortalität von 0,6% (4 verstarben). Dagegen weisen diejenigen im Stadium T2 eine deutlich höhere krankheitsspezifische Sterberate von 4,1% auf (16 von 388). Nach 2002/03er Klassifikation wurden 407 Patienten als T3 eingestuft, von denen 32 am Schilddrüsenkarzinom verstarben (7,9%). Nur noch 25 Patienten entfallen auf die Stufe T4, derer 5 verstarben (20%). Auch diese Ergebnisse sind insgesamt hochsignifikant mit  $p < 0,001$  mit folgenden Einzelsignifikanzen: T1 vs. T2  $p<0,01$ ; T1 vs. T3  $p<0,001$ ; T1 vs. T4  $p<0,001$ ; T2 vs. T3  $p<0,01$ ; T2 vs. T4  $p<0,001$ ; T3 vs. T4  $p<0,05$ .

Insgesamt lässt sich auch für die aktualisierte Fassung der UICC-Klassifikation sagen, dass sich bei der Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens eine deutlich bessere Prognose ableiten lässt als beim Gesamtüberleben und dass sich – genau wie bei der Klassifikation von 1997 – ein massiv verbessertes Überleben insbesondere der T1-Patienten gegenüber den T2-Patienten nach Bereinigung der nicht-SDCA-verursachten Todesfälle ergibt.

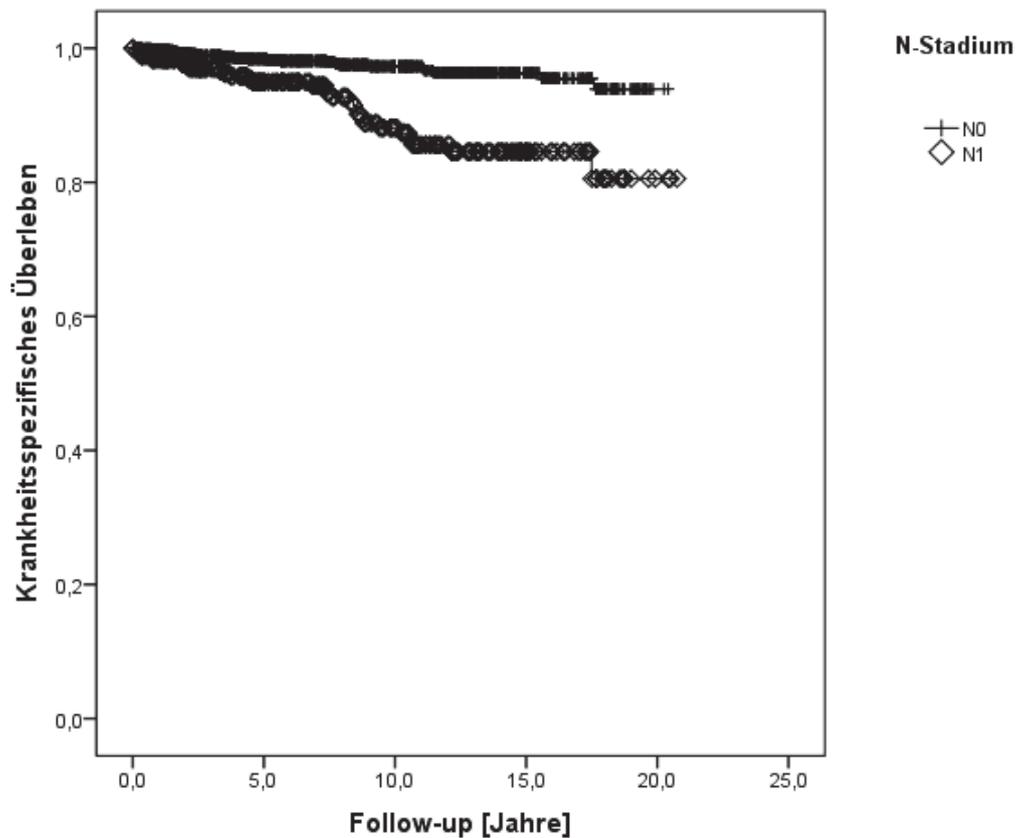
Genau wie beim Gesamtüberleben auch, zeigte sich auch hier eine Veränderung der Überlebenskurven von 1997 zu 2002. Der T3-Graph von 1997 zeigt über lange Zeit ein schlechteres Überleben als der T4-Graph, was sich erst gegen Ende des Beobachtungszeitraums umkehrt. Im T3-Graph von 2002 ist dagegen von Anfang an ein besseres Überleben ablesbar.





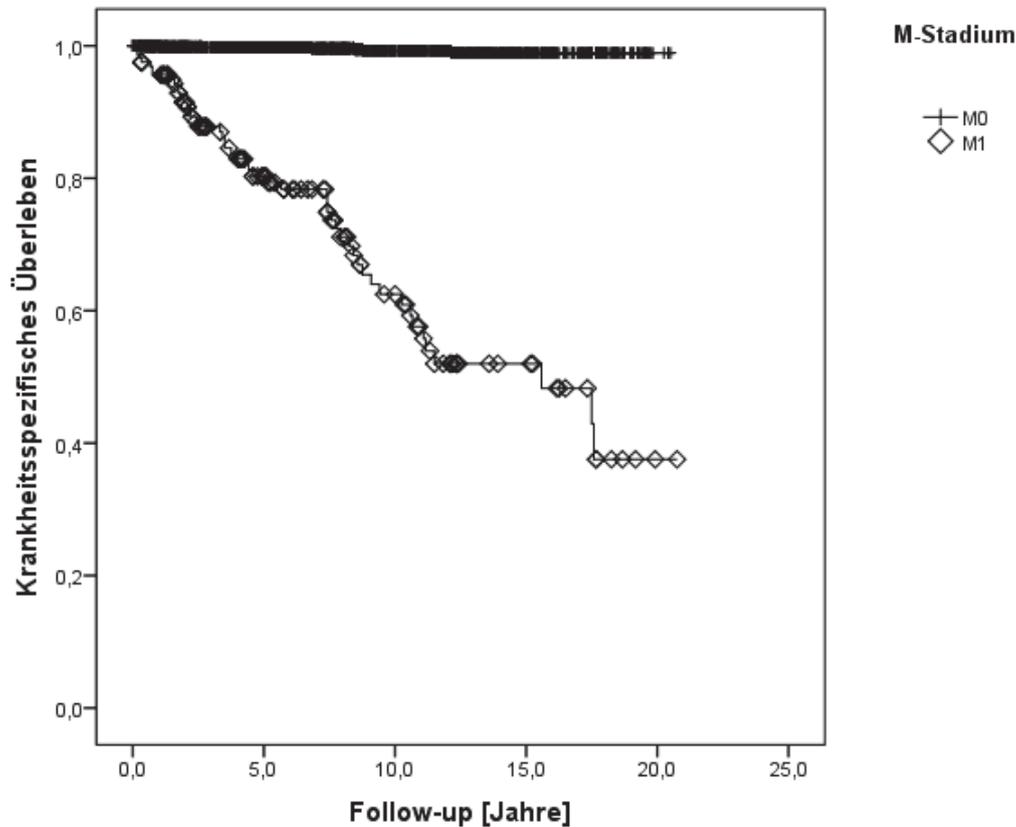
### 3.2.4 N-Stadium

Auch bei der Analyse des Nodal-Status hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens gegenüber dem Gesamtüberleben ergibt sich eine Akzentuierung des Überlebens-Trends: Von den 1140 nodal-negativen Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum 26, was relativ gesehen 2,3% entspricht. Demgegenüber stehen 8,5% Mortalität der nodal-positiven Patienten (31 von 363 Patienten mit Lymphknotenbefall verstarben). Daraus lässt sich eine ca. 4-mal so hohe krankheitsspezifisch Mortalität für nodal-positive Patienten ableiten. Im Gesamtüberleben zeichnete sich lediglich ein ca. 1,5-faches Risiko ab (8,2% vs. 13,2%). Auch graphisch/optisch akzentuiert sich eine scherenartige Divergenz der Graphen. Wiederum ergibt sich mit  $p < 0,001$  eine hohe Signifikanz.



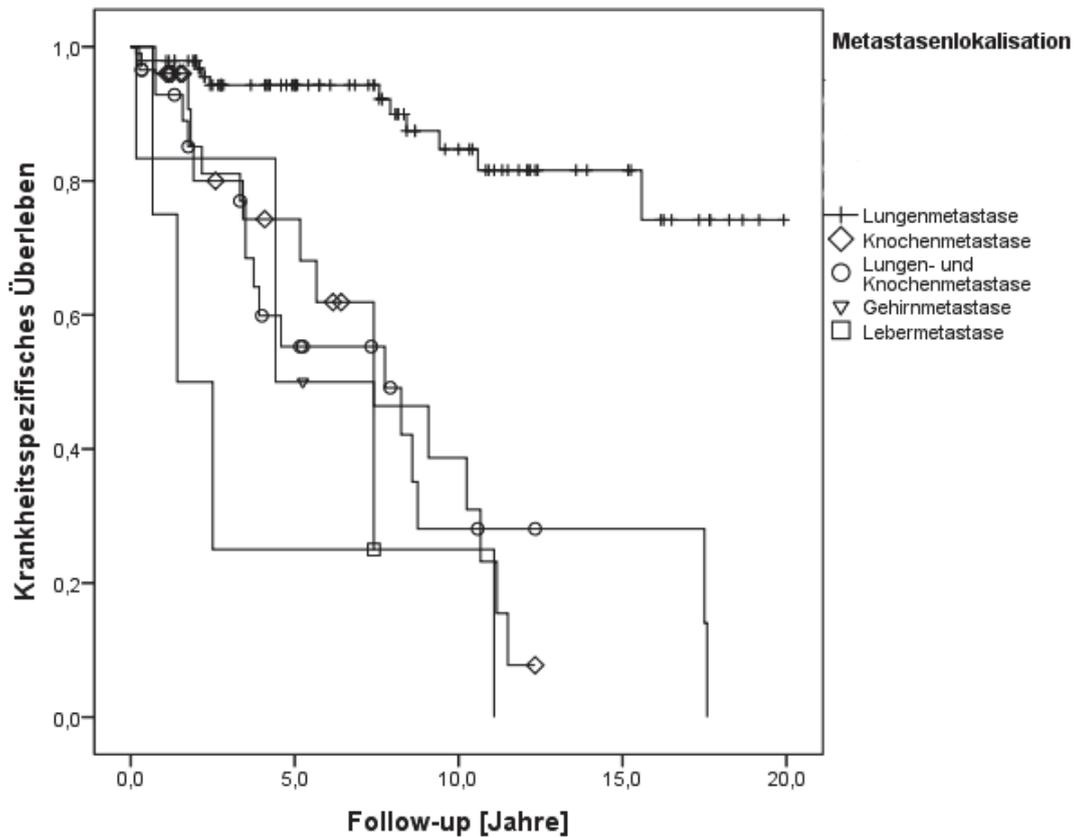
### 3.2.5 M-Stadium

Eine noch größere Divergenz der Graphen sieht man bei der Analyse des M-Status. Obwohl die überwiegende Mehrheit der Patienten nicht fernmetastasiert ist, versterben von diesen 1342 Patienten lediglich 7 Menschen (0,5%). Demgegenüber steht eine Sterberate von 31,1% (50 von 161 Patienten mit Fernmetastasen) bei M1-Status. Mit einem auch hier hochsignifikanten p-Wert ( $p < 0,001$ ), zeigt sich der Status der Fernmetastasierung in der univariaten Analyse als noch stärkerer Einflussfaktor auf das krankheitsspezifische Überleben als in der Analyse des Gesamtüberlebens.



Inwiefern die Lokalisation dieser Fernmetastasen einen Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben hat, war ebenfalls Gegenstand dieser Analyse. Von den 161 Patienten mit Metastasen, hatten 97 reine Lungenmetastasen. Von diesen verstarben im Beobachtungszeitraum 11 Menschen, was einer Mortalität von 11,3% entspricht. Von den 25 Patienten mit Knochenmetastasen verstarben dagegen mit 44% (n=14) häufiger Patienten. Lagen sowohl Knochen- als auch Lungenmetastasen vor, war die Überlebensrate noch geringfügig niedriger, da von den entsprechenden 29 Patienten 17 verstarben (58,6%). Patienten, deren Metastasen im Gehirn oder in der Leber lokalisiert waren, gab es in dieser Studie 6 bzw. 4. Während von den Patienten mit Gehirnmetastasen 5 verstarben (83,3%), starben 3 der 4 Patienten mit Lebermetastasen (75%). In der Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich zudem, genau wie bei der Analyse des Gesamtüberlebens, dass die Patienten mit Lungenmetastasen eine deutlich stabilere Überlebenskurve haben, während die

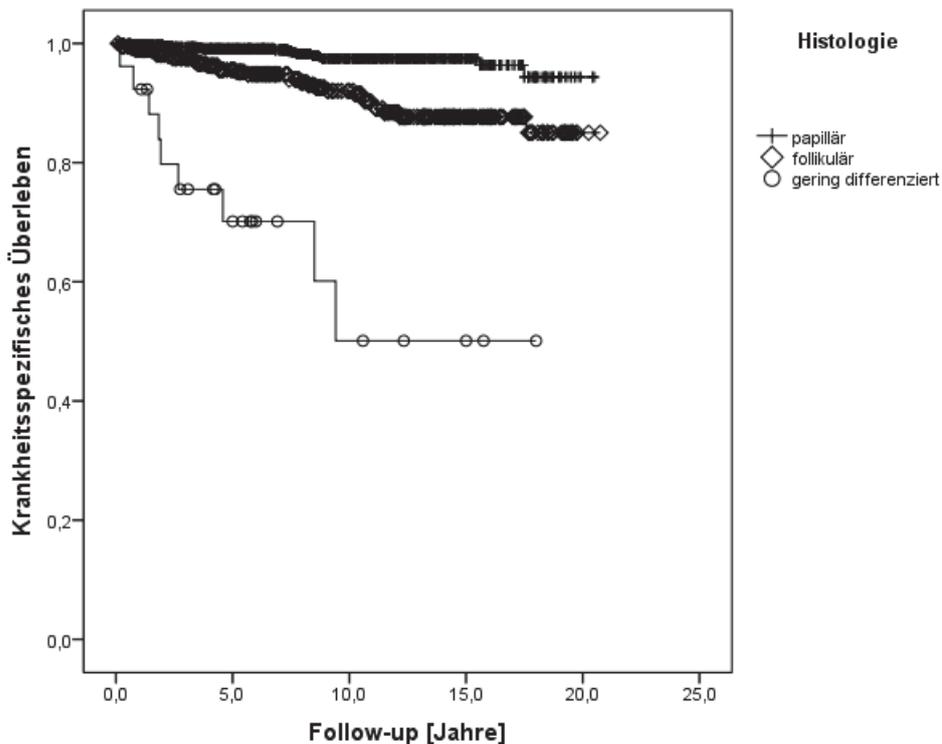
Patienten mit anderen Lokalisationen ihrer Metastasen einen deutlich foudroyanteren Verlauf zeigen, das Ergebnis ist insgesamt statistisch signifikant.



### 3.2.6 Histologie

Bei der Analyse des Einflusses der histologischen Differenzierung des SD-CAs auf das krankheitsspezifische Überleben, fällt neben einem deutlich besseren Überleben der Patienten auf, dass sich die Graphen der Patienten mit papillärem und mit follikulärem SD-CA nicht mehr kreuzen. Von den 1078 Patienten mit papillärem SD-CA sterben dann auch lediglich 17 Menschen (1,6%), wohingegen von den 399 Patienten mit follikulärem SD-CA 31 Menschen sterben (7,8%) und von den 26 Patienten mit gering differenziertem SD-CA sogar 9 sterben (34,6%). Bei einer statistischen Signifikanz von  $p < 0,001$  ergibt sich ein hoch signifikanter Einflussfaktor, dessen Bedeutung in der multivariaten Analyse jedoch noch abgewartet werden muss. Die einzelnen

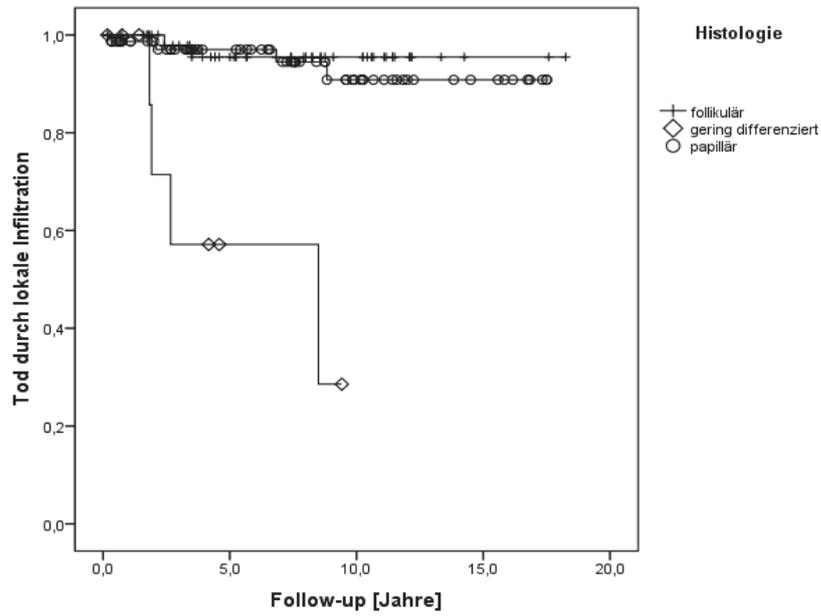
Signifikanzen errechnen sich wie folgt: follikulär vs. papillär  $p < 0,001$ ; follikulär vs. Gering differenziert  $p < 0,001$ ; papillär vs. Gering differenziert  $p < 0,001$ .

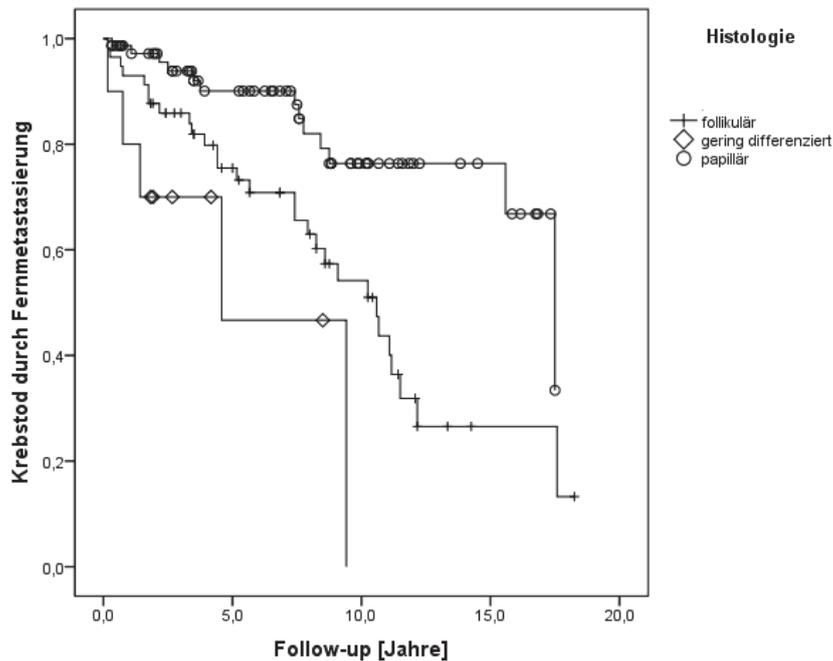


Bei diesen Ergebnissen wird die Frage aufgeworfen, ob die unterschiedlichen krankheitsspezifischen Überlebenskurven der unterschiedlichen histologischen Differenzierungen auf den o.g. unterschiedlichen Neigungen zu lokaler Ausbreitung des Karzinoms bzw. zur Fernmetastasierung begründet sind. Daher haben wir univariat mit dem Kaplan-Meier-Schätzer ebenfalls den Einfluss der histologischen Differenzierung auf den Endpunkt „Krebstod durch lokale Infiltration“ analysiert. Dabei zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen follikulärer und papillärer Differenzierung ( $p$ : n.s. ( $> 0,05$ )), jedoch eine signifikante Differenz zu den Patienten mit gering differenziertem Karzinom (follikulär vs. Gering differenziert  $p < 0,001$ ; papillär vs. Gering differenziert  $p < 0,001$ ). Insgesamt ist dieses Ergebnis ebenfalls statistisch signifikant.

Demgegenüber sterben signifikant ( $p < 0,01$ ) mehr Patienten mit follikulärer Differenzierung ihres Karzinoms an einer Fernmetastasierung als solche mit papillärer Differenzierung. Einzig die Patienten mit geringer Differenzierung haben wiederum eine höhere Sterberate an einer Fernmetastasierung ihres

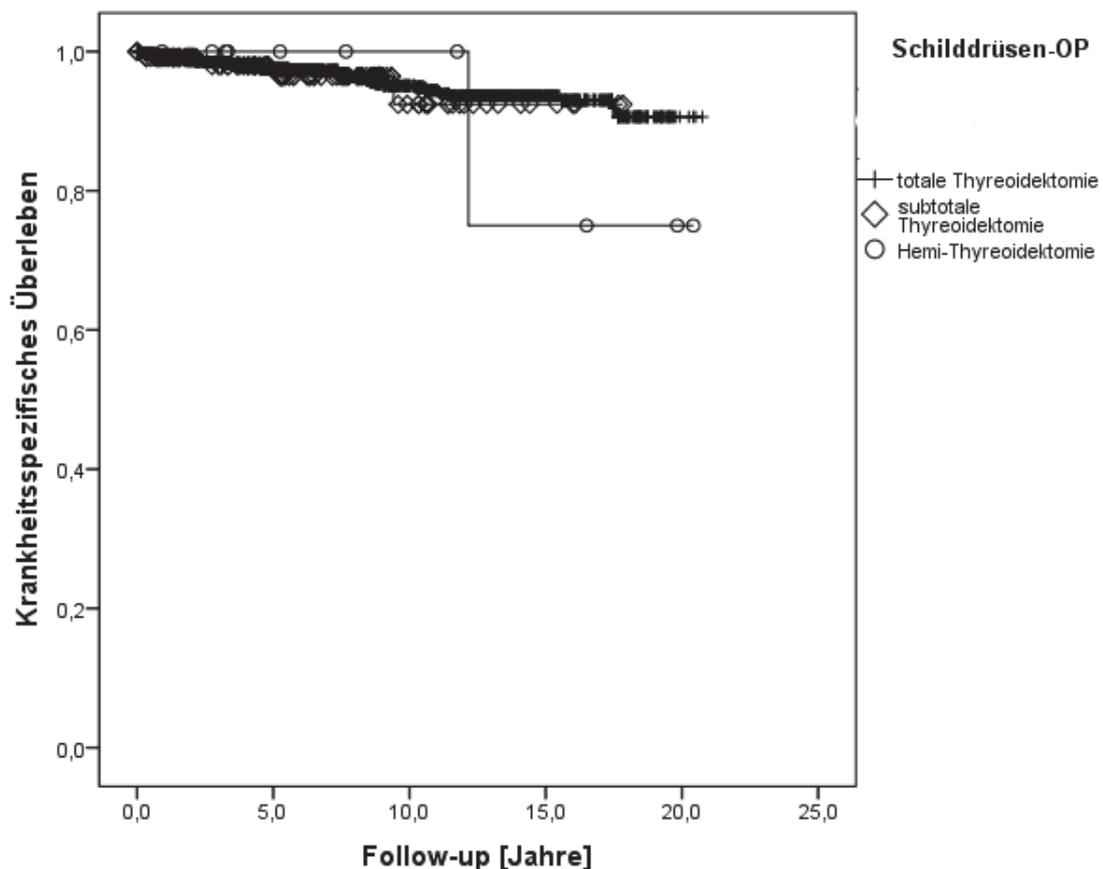
Karzinoms, allerdings ist nur papillär vs. Gering differenziert statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ), follikulär vs. Gering differenziert hingegen nicht ( $p > 0,05$ ).





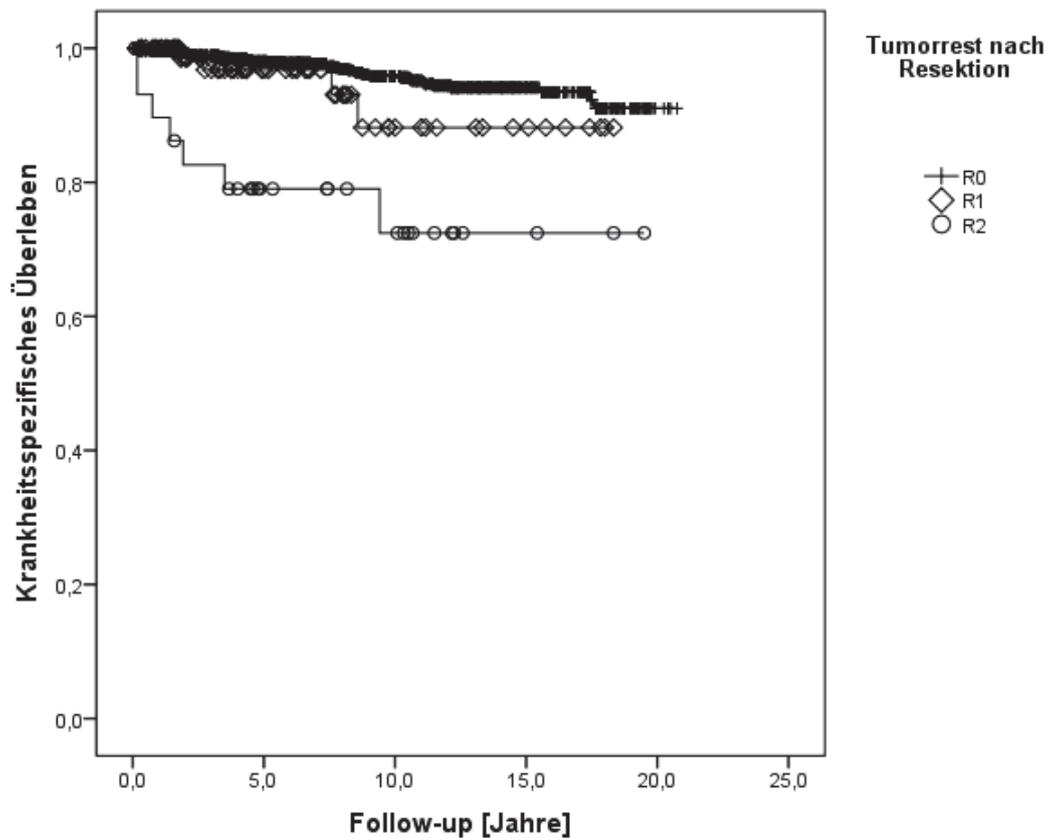
### 3.2.7 Schilddrüsenoperation

Die überwiegende Mehrheit der Patienten in dieser Studie wurden total thyreoidektomiert, und zwar 1373 der 1502 Patienten (91,4%). Von diesen verstarben 52 (3,8%). Von den 119 Patienten, die sich einer subtotalen Thyreoidektomie unterzogen, verstarben 4 Menschen (3,4%), also vergleichbar viele. Von den nur 11 Patienten, die eine Hemi-Thyreoidektomie erhielten, verstarben mit 9,1% (n=1 Person) zwar relativ gesehen mehr Patienten. Bei einem Blick auf die Kaplan-Meier-Kurve jedoch fällt auf, dass die meisten Fälle aus dieser Untergruppe jedoch zensiert sind. Eine objektive Beurteilung fällt bei einem so kleinen Unterkollektiv zudem schwer, was sich auch in einem p-Wert von 0,784 ausdrückt. Das Ergebnis ist also nicht statistisch signifikant.



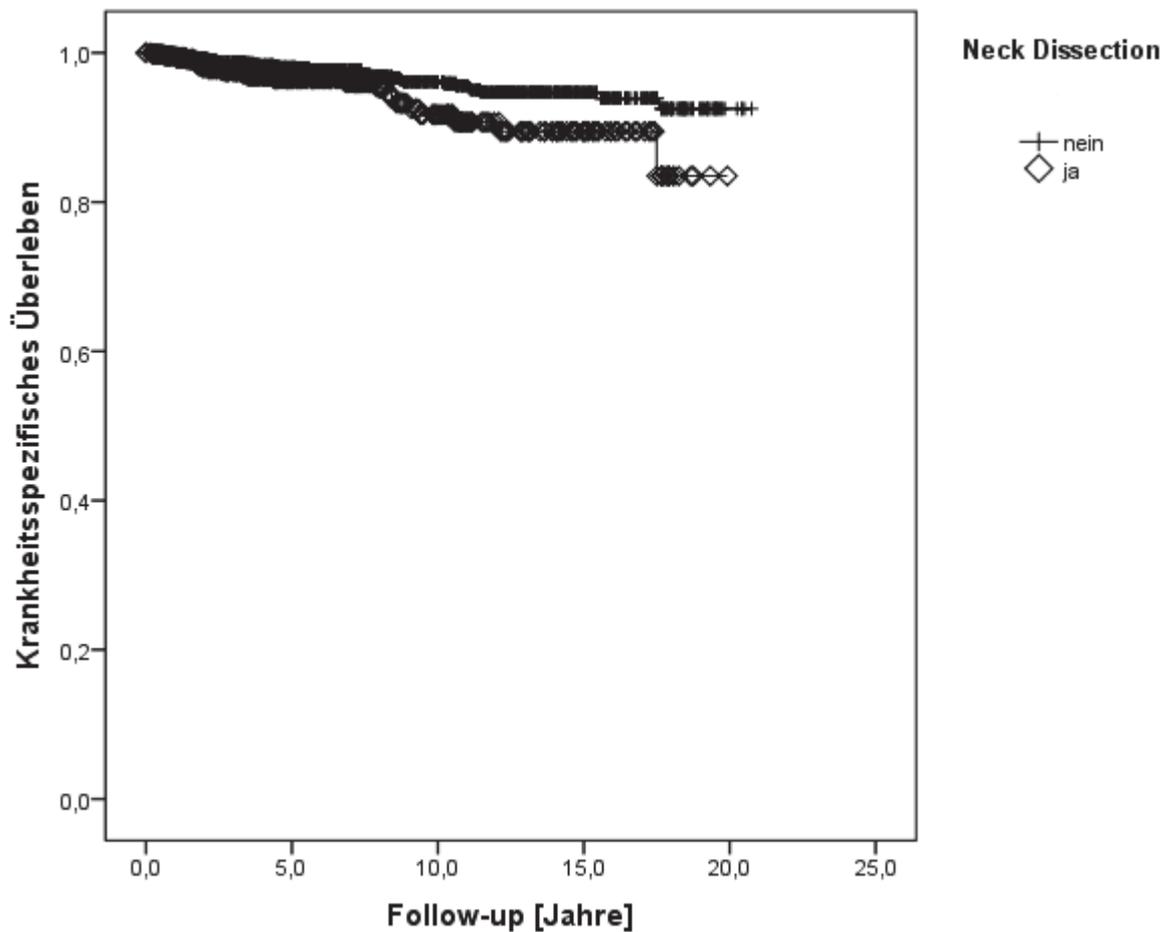
### 3.2.8 Tumorfreiheit der Resektionsgrenzen

Ob und wie groß ein Tumorrest bei der Operation verblieben ist, wurde ebenfalls auf seinen Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben analysiert. Bei der mit 1387 Menschen großen Mehrheit der 1502 Patienten verblieb weder ein makroskopisch noch mikroskopisch sichtbarer Tumorrest (92,2%). Von diesen verstarben während des Studienzeitraumes 46 Menschen, was einem Anteil von 3,3% entspricht. Von den nur 86 Patienten mit mikroskopischem Tumorrest verstarben 4 (4,7%), von den 30 mit makroskopischem Tumorrest sogar 7 (23,3%). In der univariaten Analyse ist dieses Gesamtergebnis mit  $p < 0,001$  signifikant, im Einzelnen stellen sich die Signifikanzen wie folgt dar: R0 vs. R1  $p$ : n.s. ( $> 0,05$ ); R0 vs. R2  $p < 0,001$ ; R1 vs. R2  $p < 0,05$ .



### 3.2.9 Durchführung einer Neck Dissection

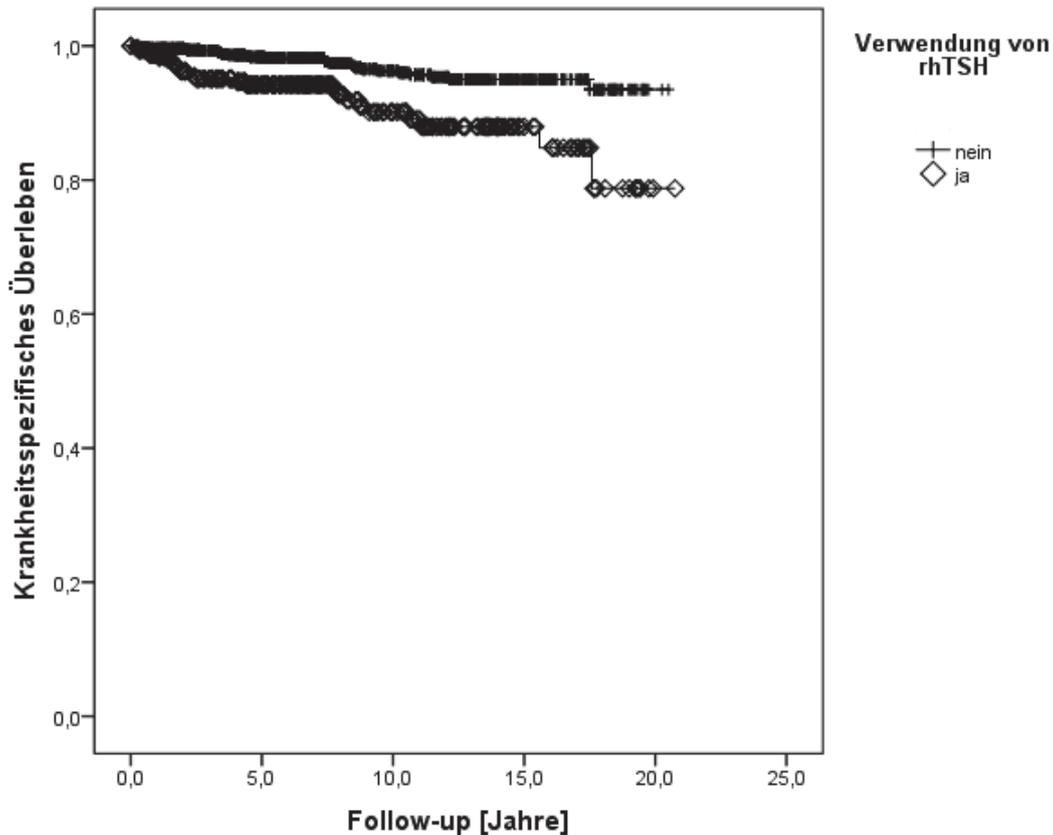
Während in der Analyse des Gesamtüberlebens noch kein Einfluss der Durchführung einer Neck Dissection nachweisbar war, stellt sich dies bei der Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens anders dar. Mit einem p-Wert von  $<0,05$  signifikant, versterben von 1018 Patienten ohne Neck Dissection 34 Menschen (3,3%) gegenüber 23 von 485 Menschen mit Neck Dissection (4,7%). Auch in der Kaplan-Meier-Kurve ist nun eine Divergenz der Kurven ersichtlich, was beim Gesamtüberleben noch nicht der Fall war.



### 3.2.10 Verwendung von rhTSH

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben zeigt sich ein Unterschied im krankheitsspezifischen Überleben zwischen den Patienten, bei denen rekombinantes TSH verwendet wurde, um die Thyreoglobulin-Produktion zu stimulieren und den Patienten, die eine mehrwöchige Schilddrüsenhormonkarenz zur TSH-Stimulation in der Hypophyse durchlaufen haben. So ist optisch bereits eine Divergenz der beiden Graphen erkennbar, die im Gesamtüberleben fehlte. Auch ist das Ergebnis nun statistisch signifikant mit  $p < 0,001$ . Von den 1342 Patienten, die sich aus dem Patientenkollektiv einer Bestimmung des Tg-Wertes unter TSH-Stimulation oder rh-TSH-Substitution unterzogen, machten dies 1043 konventionell per Schilddrüsenhormonkarenz

und 299 mit rekombinantem TSH. Von der ersten Gruppe verstarben 29 Menschen (2,7%), während von der zweiten Gruppe 25 Leute starben (8,4%).



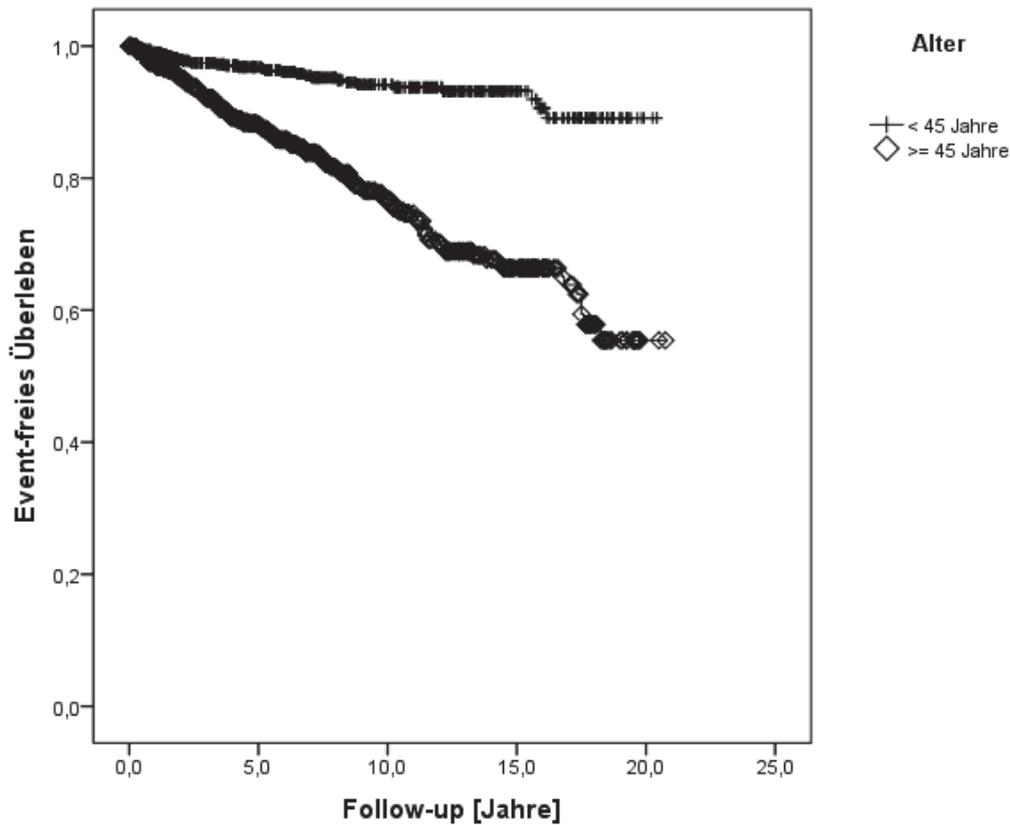
### 3.3 Ereignisfreies Überleben

Bei der Analyse des ereignisfreien Überlebens (engl.: event-free survival) wurde als Ereignis das Auftreten von jeglichem Rezidiv, egal ob in loco (=Lokalrezidiv), in regio (=Lymphknotenrezidiv) oder in Form einer Fernmetastase, oder der eingetretene Tod definiert. Insgesamt bei 194 der 1502 Patienten trat ein Ereignis auf (12,9%).

#### 3.3.1 Alter

Der Einfluss des Alters ist wiederum signifikant mit  $p < 0,001$  auf das Ereignisfreie Überleben. Ein geringeres ereignisfreies Überleben der  $\geq 45$ -Jährigen ist auch optisch in der Kaplan-Meyer-Kurve (s.u.) erkennbar. So erleiden von den 648

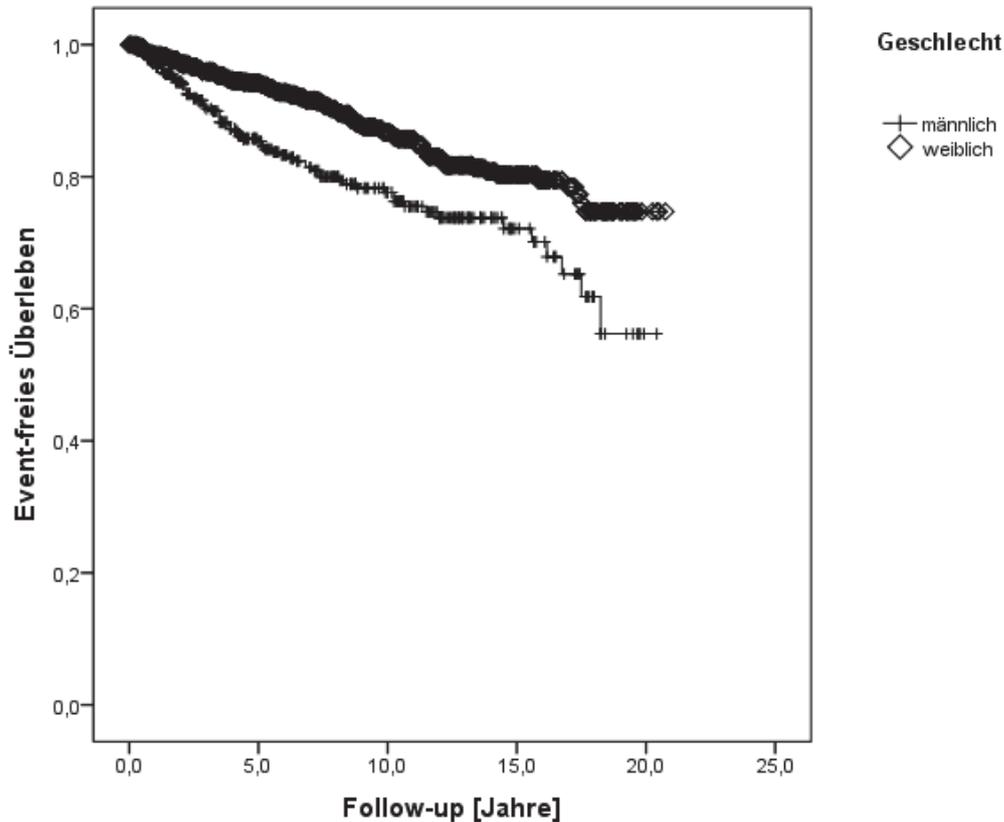
der < 45-Jährigen 32 ein Rezidiv (4,9%), während von den 854 der  $\geq$  45-Jährigen 162 Menschen ein Rezidiv bekamen oder starben (19,0%). Es entsteht also ein 1:4-Verhältnis. An der Grafik erkennbar ist allerdings, dass sich dieses Verhältnis erst mit einer gewissen Latenz von ca. 3 Jahren herauskristallisiert. In den ersten Jahren der Erkrankung ist das rezidivfreie Überleben identisch.



### 3.3.2 Geschlecht

Statistisch signifikant mit  $p < 0,001$ , und mit einem ebenfalls deutlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt sich der Einfluss des Geschlechts auf das ereignisfreie Überleben im Vergleich mit dem Gesamt- und dem krankheitsspezifischen Überleben. Von den 395 männlichen Patienten bekamen 75 ein Rezidiv oder starben (19,0%), wohingegen 1108 Frauen 119 ein Rezidiv bekamen oder starben (10,7%). Dies entspricht ca. einem 2:1-

Verhältnis, genau wie beim Gesamtüberleben, wohingegen beim krankheitsspezifischen Überleben gar ein 3:1-Verhältnis vorlag.

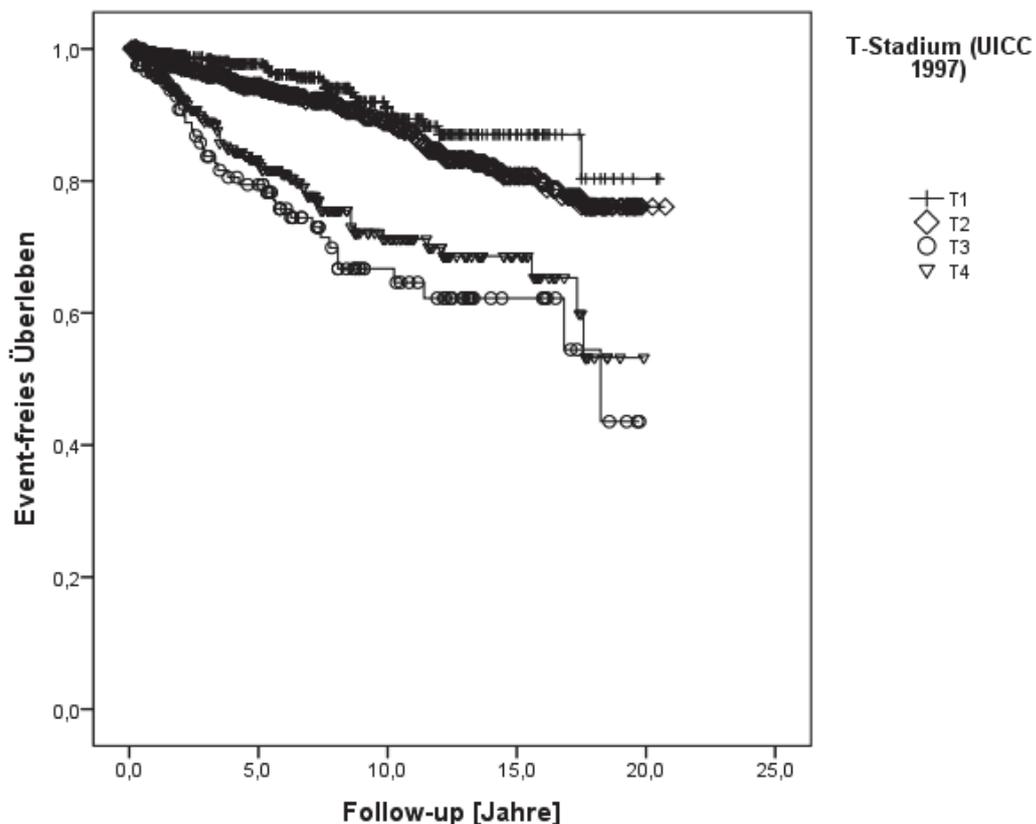


### 3.3.3 T-Stadium

Bei der Analyse des Einflusses des T-Stadiums nach UICC-Klassifikation von 1997 auf das event-free Survival bilden sich 2 Gruppen: Zum einen die T1er, bei denen von 433 nur 25 Patienten ein Ereignis erlitten (5,8%). Zum zweiten die T2er, unter denen 73 von 664 Patienten an einem Rezidiv erkrankten oder starben (11,0%). Diese beiden Stadien haben noch moderate Event-Raten, ihre Graphen verlaufen recht ähnlich, so ist auch keine statistische Signifikanz darstellbar (T1 vs. T2  $p > 0,05$ ). Ferner ergibt sich die Gruppe der T3er, deren Ereignisrate mit 28,3% (34 von 120 Patienten) noch über der der T4er liegt (62 von 286 Patienten; 21,8%). So stellt sich auch optisch eine Zweiteilung unter den 4 Graphen dar, die Unterschiede werden deutlicher als noch beim Gesamtüberleben, denn dort gab es eine Dreiteilung, lediglich T1- und T2-

Graph waren annähernd identisch, T3- und T4-Graphen differierten dort noch stärker.

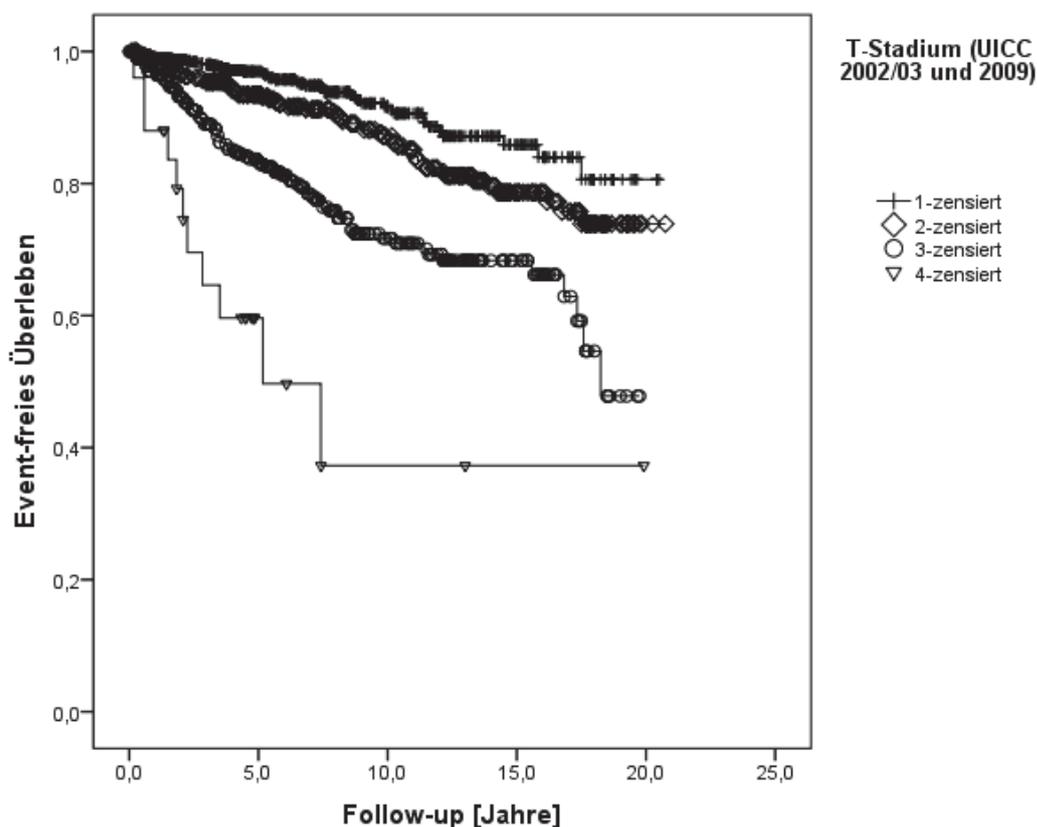
Das Ergebnis ist mit  $p < 0,001$  statistisch hochsignifikant mit nachfolgenden Einzelsignifikanzen: T1 vs. T2  $p$ : n.s. ( $> 0,05$ ); T1 vs. T3  $p < 0,001$ ; T1 vs. T4  $p < 0,001$ ; T2 vs. T3  $p < 0,001$ ; T2 vs. T4  $p < 0,001$ ; T3 vs. T4  $p$ : n.s. ( $> 0,05$ ), sodass sich die Unterschiede auch in der statistischen Signifikanz niederschlagen.



Analysiert man das T-Stadium nach UICC-Klassifikation von 2002/03 und 2009, so stellt man fest, dass beide Ergebnisse übereinstimmen, da sich lediglich die Untergruppierung in a/b-Klassen im Stadium T3 weggefallen ist, welches sich als solches nicht im T-Stadium niederschlägt. Bei der Analyse stellt sich ein überwiegend anderes Bild dar als noch bei der Analyse der 1997er Klassifikation: Alle 4 Gruppen und somit auch alle 4 Graphen sind distinkt voneinander. Bei der Analyse des Gesamtüberlebens überschritten sich demgegenüber noch T1- und T2-Graph. Das Ergebnis ist mit  $p < 0,001$  insgesamt statistisch signifikant und auch alle Einzelergebnisse sind von

statistischem Wert: T1 vs. T2  $p < 0,05$ ; T1 vs. T3  $p < 0,001$ ; T1 vs. T4  $p < 0,001$ ; T2 vs. T3  $p < 0,001$ ; T2 vs. T4  $p < 0,001$ ; T3 vs. T4  $p < 0,01$ .

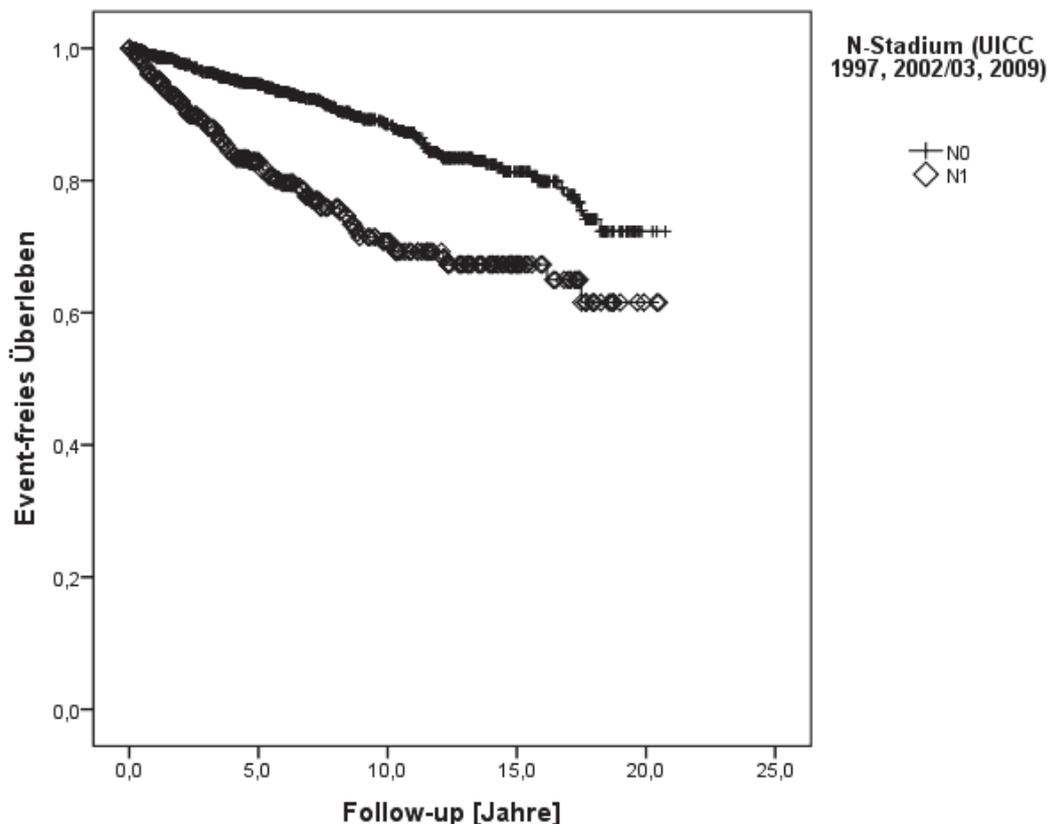
Bei den T1ern tritt nun bei 43 von 691 Patienten ein Ereignis auf (6,2%), während es bei den Patienten im Stadium T2 55 von 406 Patienten sind (13,5%). Unter den Patienten mit T3-Stadium dagegen sind es schon mit 85 von 308 Patienten 22,4% der Patienten, die sterben oder ein Rezidiv des SD-CA bekommen. Die Gruppe der Patienten im Stadium T4 setzt sich gegenüber den vorangegangenen drei Gruppen jedoch am deutlichsten ab mit einer event-free Survival-Rate von nur noch 56,0%, was einem Event-Anteil von 44% entspricht (11 von 25 Patienten).



### 3.3.4 N-Stadium

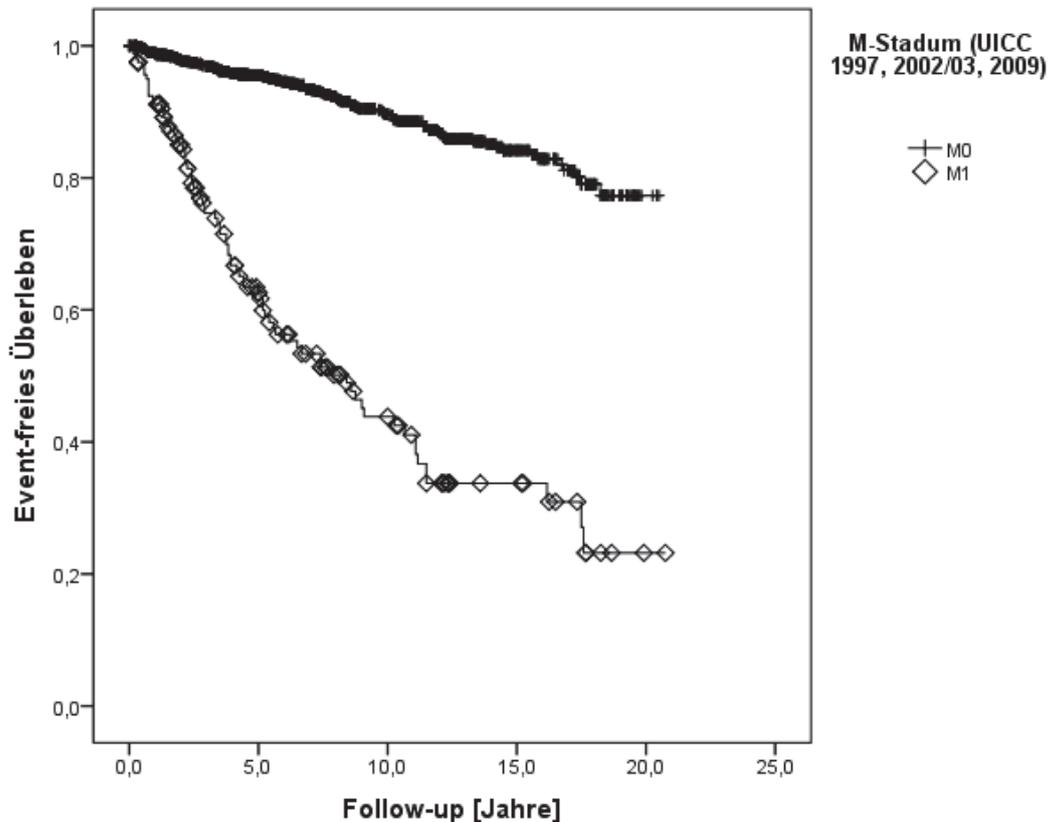
Der Einfluss des N-Stadiums auf das eventfreie Überleben ist in der univariaten Analyse ebenfalls statistisch hochsignifikant mit  $p < 0,001$ . Auch die Graphen divergieren zunächst sehr deutlich, konvergieren gegen Ende des

Beobachtungszeitraumes jedoch wieder leicht. Von den 1155 Patienten ohne Lymphknotenbefall haben 116 ein Ereignis (10,0%), wohingegen 22,5% der Patienten mit Lymphknotenbefall ein Ereignis haben (78 der 347 Menschen im Stadium N1). Damit haben mehr als doppelt so viele Patienten ein Event, wenn sie nodal positiv sind.

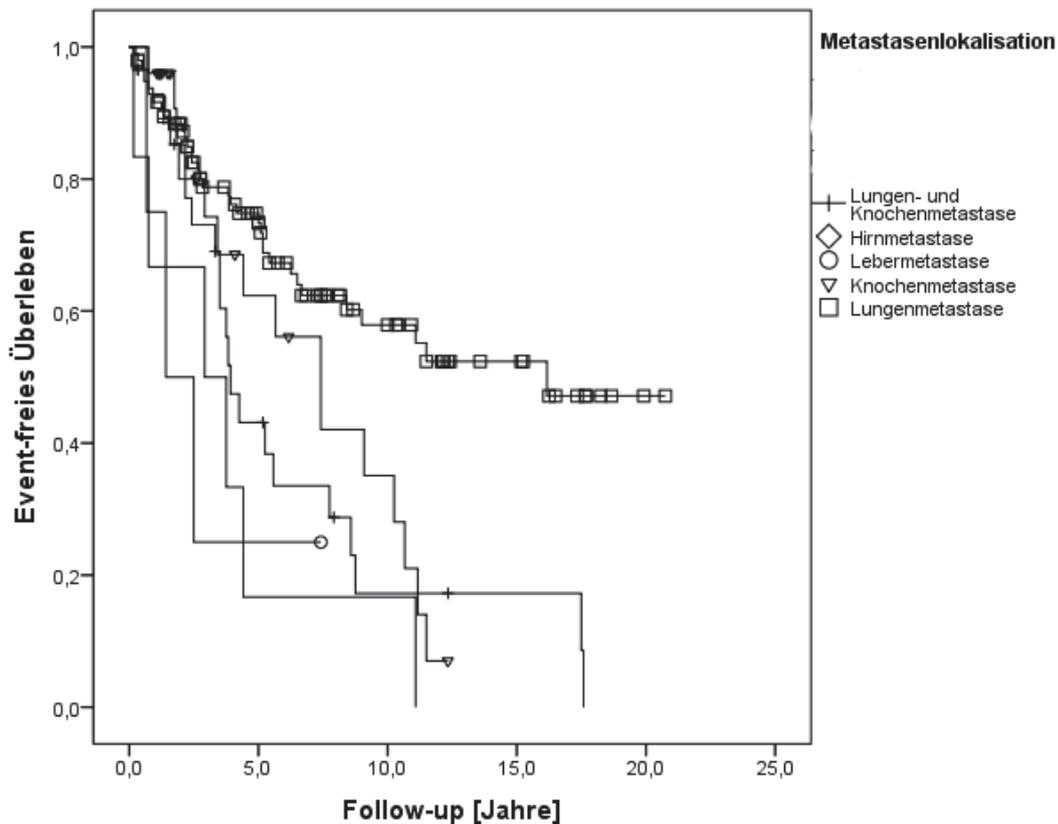


### 3.3.5 M-Stadium

Wie auch schon beim Gesamt- und beim krankheitsspezifischen Überleben, ist auch beim rezidivfreien Überleben wieder ein überaus deutlicher Einfluss des M-Stadiums erkennbar. So steht eine Ereignisrate von 8,5% bei metastasenfremden Patienten (114 von 1342 Patienten) einer Ereignisrate von 49,7% bei Patienten mit Fernmetastasen gegenüber (80 von 161 Patienten). Graphisch stellt sich dieses Ergebnis ebenso deutlich dar, wenn auch nicht ganz so divergierend wie beim krankheitsspezifischen Überleben. Es ist zudem mit  $p < 0,001$  statistisch signifikant.

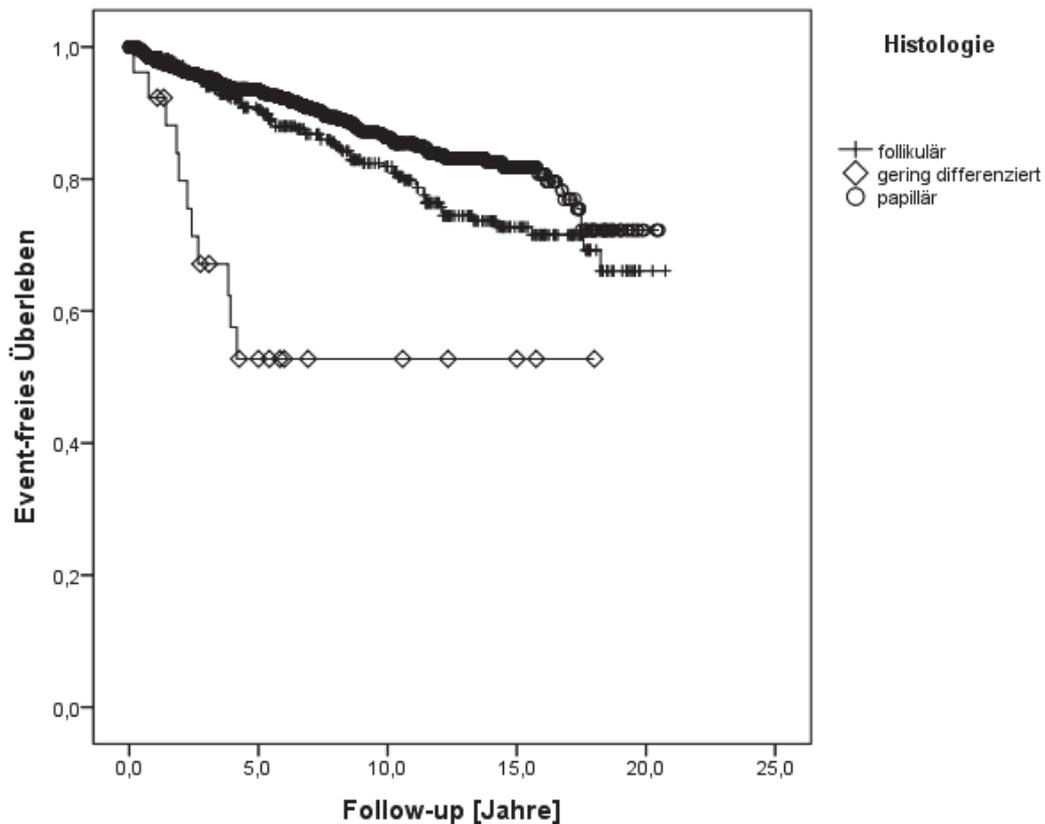


Der Einfluss der verschiedenen Metastasenlokalisationen auf das Auftreten eines Ereignisses ist statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ), aber der Unterschied zwischen den Ereigniskurven von Patienten mit Lungenmetastasen und Patienten mit anderer Metastasenlokalisation ist optisch deutlich sichtbar und auch die statistische Signifikanz von Lungenmetastase vs. alle anderen Lokalisationen ergibt  $p$ -Werte  $< 0,05$ , wohingegen die anderen Lokalisationen untereinander  $p$ -Werte  $> 0,05$  ergeben. Von den 161 Patienten mit Metastasen des SD-CA haben 97 lediglich Lungenmetastasen. Deren Ereignisrate liegt mit 37,1% (35 von 97 Patienten) deutlich unter denen der Patienten mit Knochenmetastasen (60,0%; 15 von 25 Patienten), gleichzeitigen Lungen- und Knochenmetastasen (72,4%; 21 von 29 Patienten), Hirnmetastasen (100%, 6 von 6 Patienten) oder Lebermetastasen (75%; 3 von 4 Patienten).



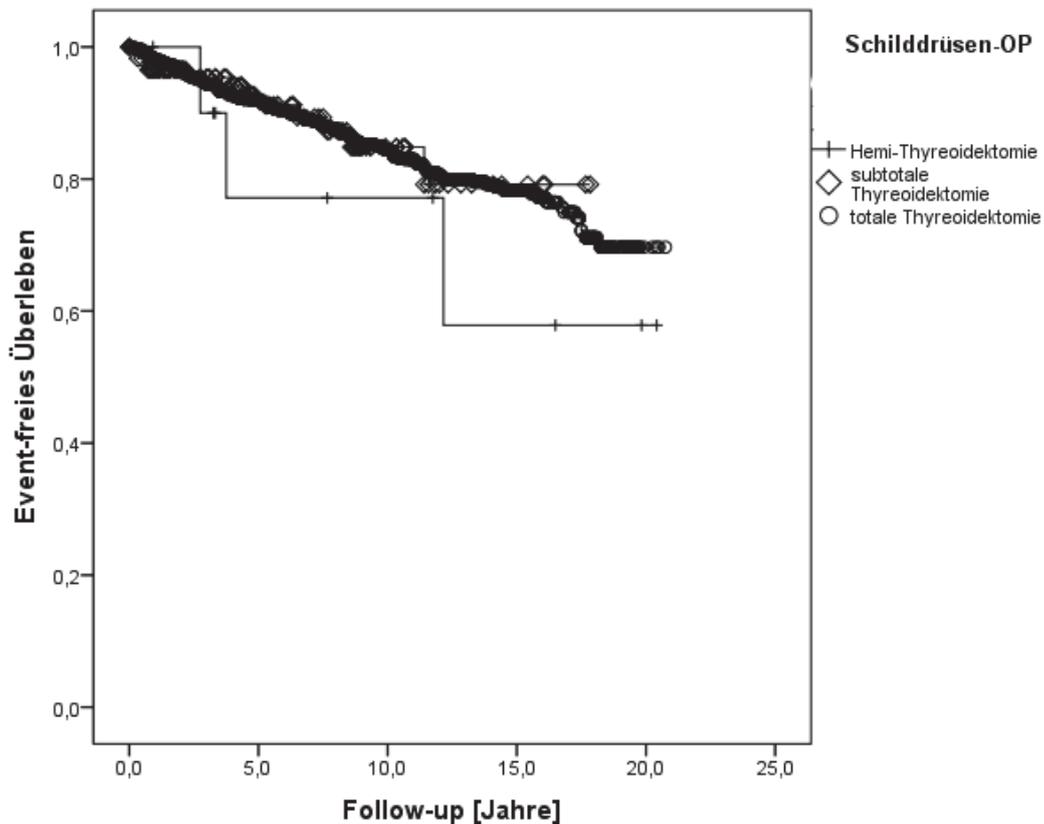
### 3.3.6 Histologie

Der Gesamteinfluss der histologischen Differenzierung auf das ereignisfreie Überleben ist mit  $p < 0,001$  statistisch signifikant mit follikulär vs. papillär  $p < 0,05$ ; follikulär vs. gering differenziert  $p < 0,001$ ; papillär vs. Gering differenziert  $p < 0,001$ . Von den 1078 Patienten mit PTC erlitten 112 ein Ereignis (10,4%), von den 399 Patienten mit FTC 71 (17,8%) und von den 26 Patienten mit PDTC hatten 11 ein Ereignis (42,3%). Damit erlitten die Patienten mit gering differenziertem Schilddrüsenkarzinom ungefähr 2,5-3 mal so häufig ein Rezidiv wie diejenigen mit einem gut differenzierten SDCA (also PTC und FTC). Auch optisch zeigt sich eine Zweiteilung zwischen gut differenzierten und gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, während der Unterschied zwischen PTC und FTC kaum erkennbar ist bzw. erst nach ca. 5 Jahren deutlich wird und letztlich wieder abnimmt.



### 3.3.7 Schilddrüsenoperation

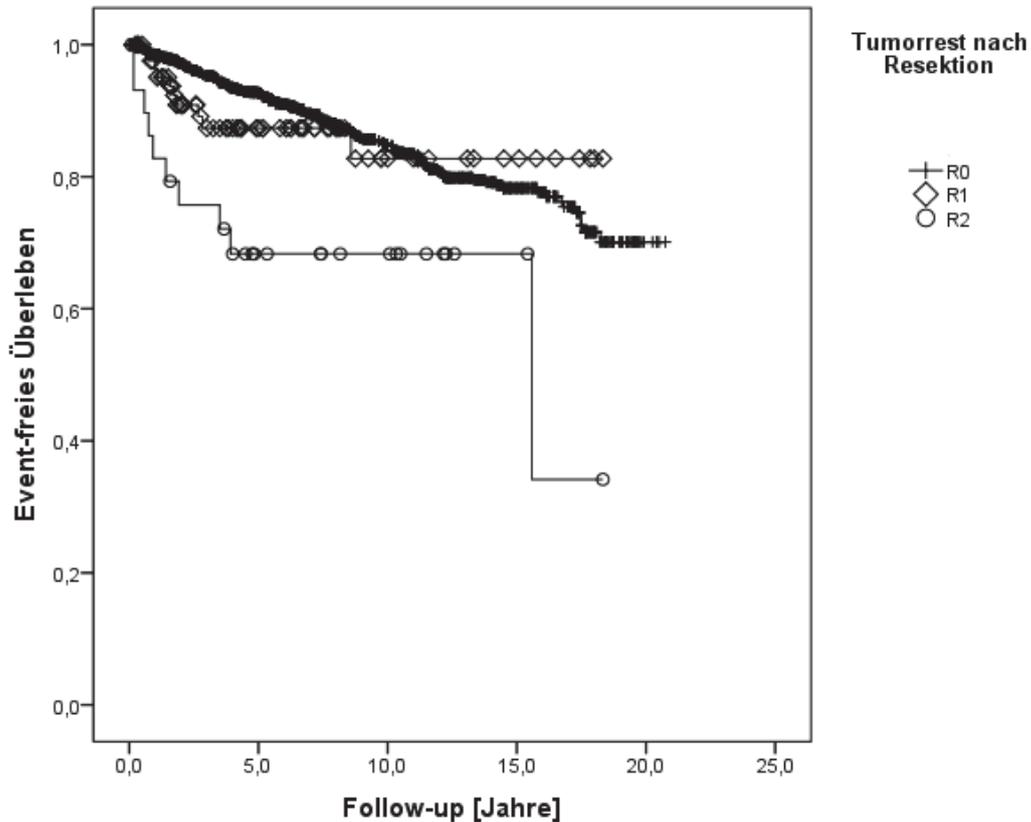
Ein ähnliches Bild der Zweiteilung mit einem ca. 2:1-Verhältnis der Ereignisraten zeigt sich bei der Analyse des Einflusses der Schilddrüsenoperation auf das rezidivfreie Überleben. Allerdings ist dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ), es liegt auch nur eine kleine Gruppe an Patienten mit Hemithyreoidektomie vor, die etwa Stichprobengröße hat. Es hatten von den 1373 Patienten, die sich einer totalen Thyreoidektomie unterzogen, 179 ein Rezidiv (13,0%), von denen 119 Patienten mit subtotaler Thyreoidektomie 12 (10,1%) und von den 11 Patienten, die eine Hemithyreoidektomie bekamen, hatten 3 ein Rezidiv oder starben (28,3%).



### 3.3.8 Tumorfreiheit der Resektionsgrenzen

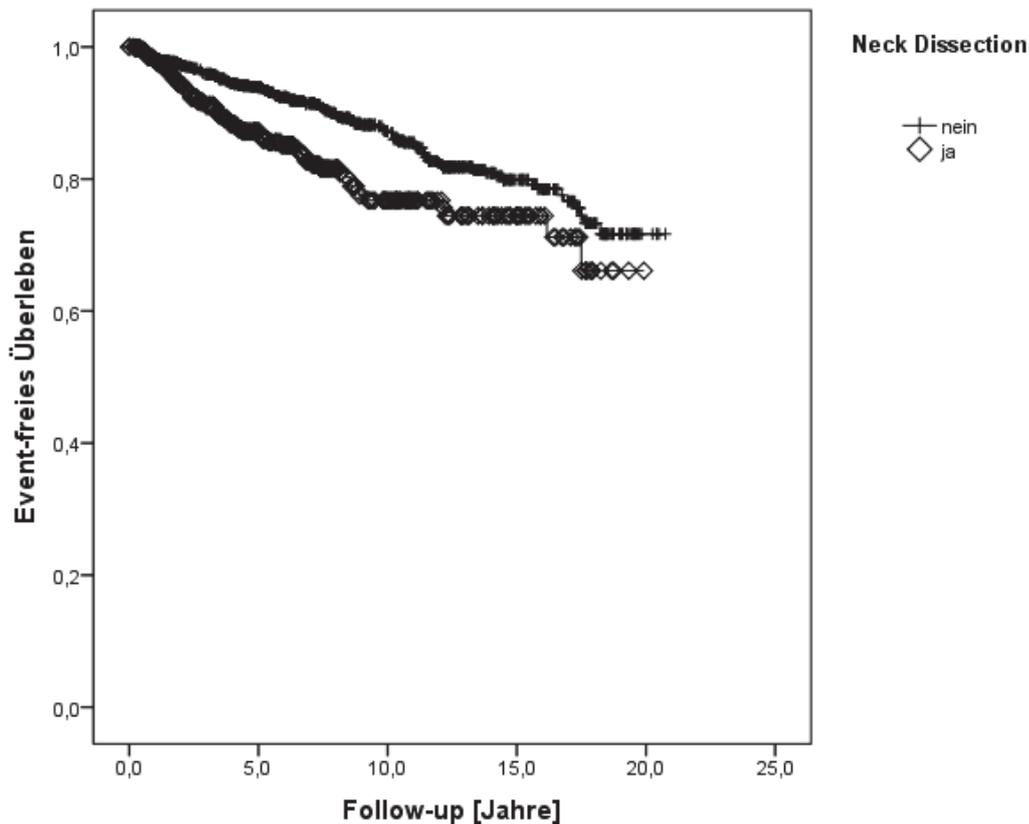
Auch die Tumorfreiheit der Resektionsränder, also ob diese nach der Operation noch makroskopische Tumorreste aufwiesen (R2), mikroskopische (R1) oder kein Tumorrest nachweisbar war (R0), wurde hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens analysiert. Das Ergebnis ist mit  $p < 0,05$  statistisch signifikant. Von den 1387 Patienten mit tumorfreien Resektionsrändern hatten 174 ein Ereignis (12,6%), von den 86 Patienten mit R1-Resektion 10 Patienten (11,6%), also ein vergleichbares Ergebnis, wohingegen von den lediglich 30 Patienten mit R2-Resektionrändern ebenfalls 10 Patienten ein Rezidiv ihres Schilddrüsenkarzinoms hatten oder starben (32,3%). Es zeigt sich also eine hohe Korrelation zwischen in situ verbliebenem Tumorrest (entweder keiner bzw. lediglich mikroskopischer gegenüber makroskopischem Tumorrest) und dem Auftreten eines Events. Dies spiegelt sich abermals in den

Einzelsignifikanzen wider: R0 vs. R1 p: n.s. (>0,05); R0 vs. R2 p<0,001; R2 vs. R2 p<0,05.



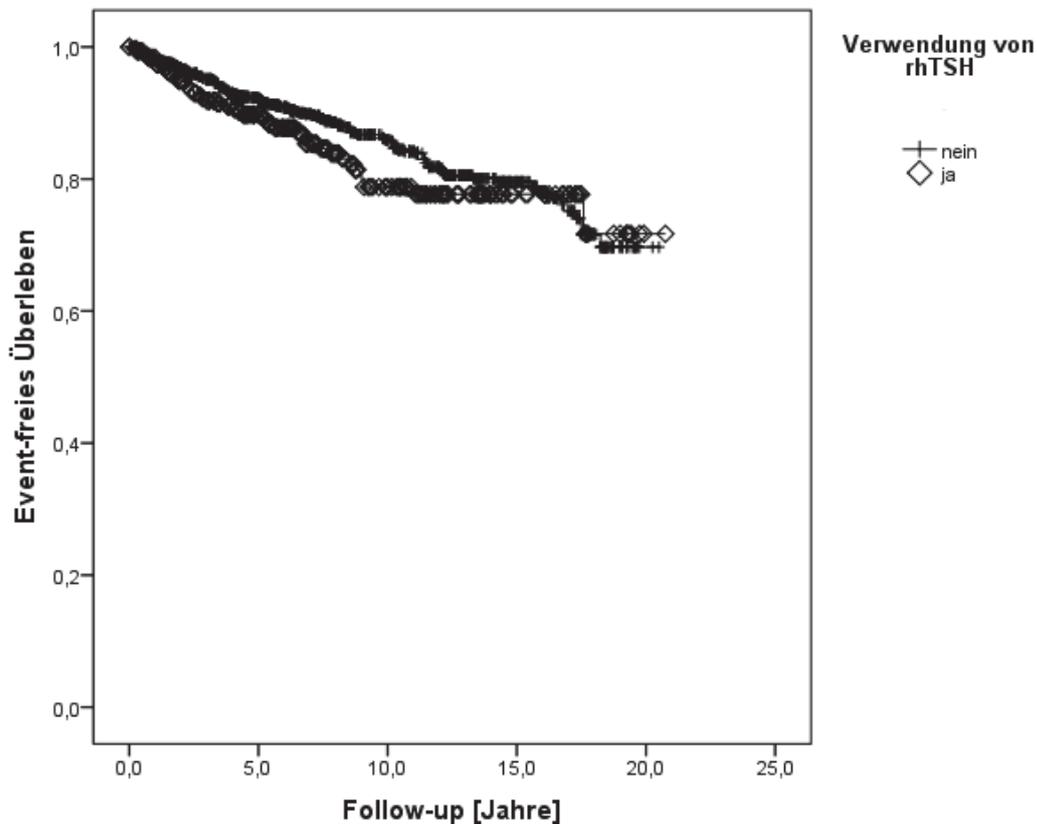
### 3.3.9 Durchführung einer Neck Dissection

Beim Vergleich der Patienten, bei denen eine Neck Dissection, also eine systematische Ausräumung der Halslymphknoten, durchgeführt wurde und denen ohne Neck Dissection ob ihres Einflusses auf das „event-free survival“ ergab sich ein statistisch hochsignifikantes Ergebnis mit p<0,001, trotz eines nur geringfügigen Unterschieds der Ereignisraten. So erlitten von den 1018 Patienten, die keine Neck Dissection erhielten, 123 ein Ereignis (12,1%) gegenüber 71 Patienten mit Rezidiv von 485 Patienten mit Neck Dissection (14,6%).



### 3.3.10 Verwendung von rhTSH

Die Verwendung des rekombinanten humanen TSH (rhTSH) zur Tg-Stimulation zeigt einen statistisch nicht-signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben ( $p > 0,05$ ). So zeigt sich in der univariaten Analyse eine circa gleich hohe Ereignisrate bei den Patienten, deren Tg-Produktion durch Schilddrüsenhormonkarenz stimuliert wurde – von diesen 1084 Patienten bekamen 134 ein Rezidiv oder starben (12,4%) – gegenüber den 317 Patienten, deren Tg-Produktion durch Gabe von rhTSH stimuliert wurde und von denen 46 ein Ereignis hatten (14,6%). Auch optisch überschneiden sich die Kurven immer wieder, eine deutliche Distinktion ist nicht erkennbar. 102 Patienten durchliefen keine stationäre Nachsorge mit Tg-Bestimmung unter TSH-Stimulation.



### 3.4 Nebenwirkungen von Hochdosis-RIT

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde zusätzlich zu den verschiedenen Überlebensmodalitäten (s.o.) auch der Einfluss von kumulativ sehr hohen Dosen applizierter Radioaktivität von  $^{131}\text{I}$  auf das Knochenmark untersucht. Hohe Dosen an  $^{131}\text{I}$  wurden besonders bei Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen angewandt. Bei nodal positivem Status erhielten die Patienten im Mittel 13,9 GBq +/- 14,6 GBq  $^{131}\text{I}$  (Median 9 GBq), wohingegen den nodal negativen Patienten lediglich 7, GBq +/- 11,4 GBq  $^{131}\text{I}$  (Median 3 GBq) appliziert wurde. Besonders deutlich ist der Unterschied der durchschnittlich applizierten  $^{131}\text{I}$ -Dosen bei Patienten mit Fernmetastasen: Diejenigen ohne Fernmetastasen erhielten im Mittel 6,3 GBq +/- 8,3 GBq  $^{131}\text{I}$  (Median 22 GBq) gegenüber denjenigen mit Fernmetastasen, die 28,2 GBq +/- 21,6 GBq  $^{131}\text{I}$  (Median 4 GBq) als Therapie erhielten. Besonders bei einer großen Iod-speichernden Tumormasse wird eine höhere Knochenmarkstoxizität beobachtet. Als

Grenzwert für diese Untersuchung haben wir eine kumulativ applizierte Aktivität von 22 GBq festgelegt.[16] Alle Patienten, die  $\geq 22\text{GBq}$  zwecks Therapie des Schilddrüsenkarzinoms oder eventueller Metastasen appliziert bekamen, wurden hinsichtlich Auswirkungen auf das Blutbild analysiert. Insgesamt waren dies 119 Patienten (7,9%). Von diesen entwickelte ein Patient posttherapeutisch eine Leukämie (0,8%). 18 Patienten hatten dagegen Störungen der Blutbildung und wiesen aplastische Anämien bzw. Panzytopenien auf (15,1%). Jedoch war keine der Panzytopenien schwer oder sehr schwer. Ebenfalls bei keinem der Patienten war die Blutbildveränderung dauerhaft.

### **3.5 Multivariate Analyse**

#### **3.5.1 Gesamtüberleben**

Zur multivariaten Analyse des Einflusses der verschiedenen, in der univariaten Analyse signifikanten Prognoseparameter auf das Gesamtüberleben, wurden diese Parameter in der Cox-Regression schrittweise eliminiert bis nur noch auch multivariat signifikant einflussreiche Parameter übrig blieben. Dies führte zur Eliminierung der Parameter Lymphknotenstatus sowie der Tumorfreiheit der Resektionsränder. Damit bleiben lediglich fünf Parameter als multivariat signifikant übrig: Das Alter ( $p < 0,001$ ), das Geschlecht ( $p < 0,01$ ), das T-Stadium (egal welcher Auflage; 1997 insgesamt  $p < 0,01$  mit T1  $p < 0,01$ , T2  $p > 0,05$ , T3  $p < 0,05$ , T4  $p > 0,05$ ; 2002 bzw. 2009 insgesamt  $p < 0,05$  mit T1  $p < 0,05$ , T2  $p > 0,05$ , T3  $p < 0,05$ , T4  $p > 0,05$ ), das M-Stadium ( $p < 0,001$ ) sowie die histologische Differenzierung (insgesamt  $p < 0,05$  mit FTC  $p < 0,001$ ; PTC  $p > 0,05$ ; PDTC  $p < 0,001$ ).

#### **3.5.2 Krankheitsspezifisches Überleben**

Auch bei der multivariaten Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens wurde die schrittweise Cox-Regression verwendet. Dabei wurden die gleichen Parameter eliminiert wie beim Gesamtüberleben. Somit blieben als statistisch

signifikante Einflussparameter für das krankheitsspezifische Überleben das Alter ( $p=0,001$ ), Geschlecht ( $p<0,05$ ), T-Stadium 1997 (insgesamt  $p<0,001$  mit T1  $p<0,001$ ; T2  $p>0,05$ ; T3  $p<0,001$ ; T4  $p<0,05$ ); oder auch T-Stadium 2002/2009 (insgesamt  $p<0,05$  mit T1  $p<0,05$ , T2  $>0,05$ , T3  $p>0,05$ , T4  $p>0,05$ ), M-Stadium ( $p<0,001$ ) und histologischer Differenzierung (insgesamt  $p<0,001$  mit follikulär  $p>0,05$ ; papillär  $p>0,05$ ; gering differenziert  $p<0,05$ ).

Eliminiert wurden in der schrittweisen Cox-Regression als multivariat nicht signifikant somit die Parameter N-Stadium, Tumorfreiheit der Resektionsränder, Durchführung einer Neck Dissection sowie die Verwendung von rhTSH.

### **3.5.3 Ereignisfreies Überleben**

Bei der multivariaten Analyse des ereignisfreien Überlebens wurde die Cox-Regression verwendet. Es verifizierten sich als multivariat einflussreiche Faktoren auf das ereignisfreie Überleben das Alter, Geschlecht, T-, N- und M-Stadium, mit folgenden Signifikanzen: Alter  $p<0,001$ , Geschlecht  $p<0,05$ , T-Stadium 1997 mit  $p$  insgesamt  $<0,001$  (T1  $p<0,001$ , T2  $p<0,05$ , T3  $p<0,001$ , T4  $p<0,05$ ) oder 2002/2009 mit  $p$  insgesamt  $<0,001$  (T1  $p<0,01$ , T2  $p<0,01$ , T3  $p<0,001$ , T4  $>0,05$ ); N-Stadium  $p<0,001$ ; M-Stadium  $p<0,001$ . Es ergibt sich also, dass die histologische Differenzierung zwar signifikanten Einfluss auf das Überleben, nicht jedoch in der multivariaten Analyse auf das Auftreten von Rezidiven hat. Andersherum errechnet sich multivariat ein Einfluss des N-Stadiums auf das Auftreten von Rezidiven, nicht jedoch auf das Überleben – weder insgesamt noch krankheitsspezifisch.

Eliminiert wurden in der schrittweisen Cox-Regression somit die Parameter Histologie, Tumorfreiheit der Resektionsränder und die Durchführung einer Neck Dissection.

## 4 Diskussion

Das insgesamt beste Überleben haben – nach multivariater Analyse aller vorliegenden Daten der untersuchten 1502 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom – diejenigen Patienten, die jünger erkranken als mit 45 Jahren, weiblich sind, ein lokal möglichst wenig fortgeschrittenes Karzinom (T1, T2) von hoher Differenzierung (PTC, FTC) haben und noch keine Fernmetastasen aufweisen. Das insgesamt schlechteste Überleben dagegen haben männliche Patienten, die älter als 45 Jahre bei Diagnosestellung sind, ein lokal weit fortgeschrittenes Karzinom (T3, T4) haben, das gering differenziert (PDTC) und bereits fernmetastasiert ist.

Insbesondere die Einstufung des Schilddrüsenkarzinoms nach der TNM-Klassifikation in ihren verschiedenen Versionen hat eine große Bedeutung bei der Prognosebeurteilung und damit der Entscheidung für eine Therapiestrategie sowie deren Radikalität. So wurden in der vorliegenden Arbeit auch die letzten drei Versionen der TNM-Klassifikation jeweils hinsichtlich ihrer Güte bei der Prognoseeinschätzung analysiert und sollen nun hier noch einmal miteinander verglichen werden.

Die umfangreichsten Änderungen betreffen das T-Stadium: Während 1997 die Obergrenze für den maximalen Tumordurchmesser des T1-Stadiums noch auf 1 cm begrenzt war, wurde dies ab 2002 auf 2 cm ausgedehnt, jedoch nur bei auf die Schilddrüse begrenztem Wachstum. Allerdings wird nun zwischen T1a- (entspricht ehemaligem T1-Stadium) und T1b-Stadium (1-2cm Tumordurchmesser) unterschieden. Das T2-Stadium – 1997 noch definiert als Tumordurchmesser  $>1$  cm und  $\leq 4$  cm – verkleinert sich somit auf die Gruppe der  $>2$  cm und  $\leq 4$  cm durchmessenden Tumoren. Während diese Änderungen beim Gesamtüberleben keinerlei Einfluss zu zeigen scheinen – die Überlebenskurven von Patienten mit T1- und T2-Tumoren überschneiden sich annähernd – verändern sich die Kaplan-Meier-Kurven beim krankheitsspezifischen Überleben doch deutlich. So zeigt sich eine deutliche Divergenz der beiden Kurven (die T1-Kurve verläuft annähernd parallel zur x-Achse, während die T2-

Kurve allmählich absinkt) nach der TNM-Klassifikation von 1997, wohingegen die beiden Kurven sich nach der Klassifikation von 2002 bzw. 2009 zwar voneinander unterscheiden, aber nur noch wenig divergieren; die Überlebenskurve der Patienten mit T1-Tumor sinkt deutlich ab im Vergleich zu 1997. Beim rezidivfreien Überleben zeigt sich ein ähnliches Bild: Auch hier nähern sich die T1- und T2-Kurven einander nach der Klassifikationsnovelle 2002 und 2009 stärker als zuvor nach 1997er Klassifikation.

Die Veränderungen der Grenzen der T3- und T4-Stadien sind insbesondere von 1997 zu 2002/03 erheblicher: Während 1997 lediglich auf die Schilddrüse beschränktes Tumorwachstum  $\geq 4\text{cm}$  als T3 eingestuft wurde, wird ab 2002/2003 in T3a und T3b unterteilt, wobei T3a dem früheren T3-Stadium entspricht und T3b auch noch minimales extrathyreoidales Wachstum enthält. Ab 2009 wird die Unterteilung des T3-Stadiums aufgehoben, in dem T3a und T3b zu T3 zusammengefasst werden. Zusätzlich wird auch T4 seit 2002 in T4a und T4b unterschieden. T4a beinhaltet demnach Tumorwachstum in die die Schilddrüse direkt umgebenden Organe und Strukturen, wohingegen T4b Tumorwachstum auch in weiter entfernte Organe und Strukturen meint. 2009 wird diese Differenzierung beibehalten. Diese Veränderung der T-Stadiengrenzen führt dazu, dass das nach 1997er Klassifikation sowohl im Gesamtüberleben als auch im krankheitsspezifischen Überleben bessere Überleben von T4-Tumoren gegenüber T3-Tumoren ab 2002 einem logischeren Muster weicht, bei dem das Überleben der Patienten mit T4-Tumoren schlechter ist als das mit T3-Tumoren. Allerdings zählen insgesamt nur noch sehr wenige Patienten in die Gruppe der T4-Karzinome, dennoch ist das Ergebnis signifikant.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Veränderungen der Klassifikation insbesondere der höheren Tumorstadien (T3 und T4) eine bessere Prognoseeinschätzung dieser Patienten zulässt. Dagegen sinkt die Trennschärfe durch die Umstellung der kleineren Tumorstadien (T1 und T2). Es ist also zu postulieren, dass die größte Trennschärfe und damit die beste Prognosebeurteilung mit den T1- und T2-Stadien nach 1997er Klassifikation und der T3- und T4-Klassifikation von 2002 oder 2009 möglich wäre. Die

Ausweitung des T1-Stadiums ab 2002 erscheint insofern als nicht besonders sinnvoll, die Ausweitung des T3-Stadiums und Einschränkung des T4-Stadiums dagegen schon.

Da sich die Veränderung der N-Stadien nach den Klassifikationsnovellen von 2002/03 und 2009 lediglich auf die Subdifferenzierung in a- und b-Stadien auswirkt, welche im Rahmen dieser Studie jedoch nicht differenziert wurde, ergibt sich keine Veränderung bei den Ergebnissen.

Eine Veränderung der M-Klassifikation wurde zu keinem Zeitpunkt vorgenommen. Ihr Einfluss auf das Überleben bleibt damit unverändert und ist auch in der multivariaten Analyse signifikant. Was allerdings bezüglich der Fernmetastasierung sinnvoll erscheint, ist eine Differenzierung, wo die Fernmetastasen lokalisiert sind. So ist das Überleben von Patienten mit alleiniger Lungenmetastasierung deutlich besser, als bei denen mit Knochenmetastasen. Eine Metastasierung in die Leber oder das Gehirn ist Ausdruck einer weit fortgeschrittenen Erkrankung, sodass die Prognose dieser Patienten infaust erscheint. Allerdings ist diese Aussage bei nicht-signifikantem Ergebnis eher als Trend zu sehen, nicht zuletzt bei sehr geringen Fallzahlen einiger Lokalisationen (Gehirn, Leber). Insgesamt könnte das klinisch gute Therapieansprechen pulmonaler Metastasen auf RIT nicht zuletzt für diesen Trend verantwortlich zu sein.

Weitere Faktoren, die das Überleben beeinflussen, sind das Alter bei der Erstdiagnose und das Geschlecht der Patienten. Beides sind gegebene Faktoren, die durchaus miteinander verbunden sein könnten. Da die Männer- und Frauenkollektive allerdings das gleiche Durchschnittsalter haben, verfälscht das Alter den Einfluss des Geschlechts nicht. Auch in der multivariaten Analyse bleiben beide Faktoren als signifikante, voneinander unabhängige Faktoren mit hohem Einfluss auf das Überleben erhalten, werden nicht eliminiert.

Ein letzter, auch in der multivariaten Analyse erhalten gebliebener Einflussfaktor auf krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben ist die histologische Differenzierung. Bei der Analyse des Gesamtüberlebens zeigt sich eine

Zweiteilung zwischen differenzierten (PTC und FTC) und gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (PDTC). Verändert man den Endpunkt vom Tod insgesamt auf den Tod, der durch das Schilddrüsenkarzinom verursacht wurde, zeigt sich ein anderes Bild: Das Überleben vom FTC ist sichtbar schlechter als das des PTC, das des PDTC nach wie vor am schlechtesten. Daraus lässt sich ableiten, dass das Risiko, am SDCA zu versterben höher ist, wenn dieses eine follikuläre Differenzierung und keine papilläre in der feingeweblichen Untersuchung aufweist. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die höhere Tendenz des FTC zur Fernmetastasierung sein, welche ja auch nach multivariater Analyse einen signifikanten, hohen Einfluss auf das Überleben hat.

Bei der Analyse des Einflusses der Schilddrüsenoperation auf das rezidivfreie Überleben zeigt sich ein Bild der Zweiteilung, bei jedoch nicht signifikantem Ergebnis. Von daher sind die rezidivfreien Überlebensraten dann auch eher als Trend zu deuten. Dieser Trend geht in Richtung eines eher schlechteren Überlebens bei Hemithyreoidektomie im Vergleich zu den ausgedehnteren Operationen (totale/subtotale Thyreoidektomie). Bei sehr geringer Fallzahl der Hemithyreoidektomie, wäre eine Untersuchung mit höherer Fallzahl hinsichtlich dieses Einflussfaktors auf das Auftreten von Rezidiven eventuell sinnvoll, um zu untersuchen, ob dieses Ergebnis vereinbar mit den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin ist.

In der univariaten Analyse des Gesamt- und des krankheitsspezifischen Überlebens sowie auch beim ereignisfreien Überleben fällt auf, dass die Tumorfreiheit des Resektionsrandes einen erheblichen Einfluss hat. Auch hier zeigt sich eine Zweiteilung: Bei makroskopischem Tumorrest ist das Überleben deutlich schlechter, als bei mikroskopischem oder gar keinem Tumorrest. In der multivariaten Analyse verliert sich dieser Effekt allerdings wieder. Ein Grund dafür könnte sein, dass nur dann ein makroskopischer Tumorrest intraoperativ belassen wird, wenn das Tumorstadium so weit fortgeschritten ist, womöglich organüberschreitend, dass dieses eine komplettere Resektion verhindert. Der eigentliche Einflussfaktor ist also wahrscheinlich eher die Tumorausdehnung

(abgebildet im T-Stadium) als der belassene Tumorrest. Überraschend ist sicherlich, dass die postoperative Tumorfreiheit keinen Einfluss in der univariaten Analyse auf das Auftreten von Rezidiven hat.

Ob eine Neck-Dissection durchgeführt wurde oder nicht, hat – univariat analysiert – keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben; die beiden Kaplan-Meier-Kurven überschneiden sich nahezu perfekt. Dagegen ist eine deutliche Divergenz der Kurven bei krankheitsspezifischem und rezidivfreiem Überleben erkennbar. Erstaunlich ist allerdings, dass das Überleben jeweils deutlich schlechter war, wenn eine Neck-Dissection durchgeführt wurde. Grund hierfür ist wohl ein starker Bias bei der Entscheidung pro oder contra Neck-Dissection durch das Ausmaß des lokalen bzw. regionalen Tumorwachstums. So wurde nur dann die nebenwirkungsreichere Neck-Dissection durchgeführt, wenn sich auch die entsprechende Indikation dafür fand. Daher bleibt der Einfluss der Durchführung der Neck-Dissection in der multivariaten Analyse dann auch nicht erhalten.

Ähnlich verhält es sich bei der Verwendung von rhTSH zur stationären Nachsorge zwecks Tg-Bestimmung unter TSH-Stimulation. Hier erklärt sich das schlechtere Überleben der Patienten, die mit rhTSH nachgesorgt wurden, sicherlich zum großen Teil auch durch die Indikationsstellung für die Verwendung von rhTSH: Diese teurere Maßnahme (im Vergleich zur mehrwöchigen Schilddrüsenhormonkarenz) wird überwiegend dann eingesetzt, wenn die Schilddrüsenkarzinomkrankung so weit fortgeschritten ist bzw. diese nicht in eine „complete remission“ gebracht werden kann, sodass man ein weiteres Tumorwachstum durch TSH-Stimulation nur so kurz wie möglich zulassen möchte. Dies ist bei rhTSH-Verwendung eher gegeben, da hier die TSH-Stimulation lediglich für wenige Tage stattfindet, statt über mehrere Wochen wie bei der Schilddrüsenhormonkarenz.

Hinsichtlich der Risikostratifikation von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen greifen viele Autoren nicht zuletzt auf die Größenausdehnung des Primärtumors zurück. Es wird postuliert, dass der

Tumordurchmesser in hohem Maße mit vielen der hier genannten Risikofaktoren korreliert, wie zum Beispiel mit dem extrathyreoidalen Wachstum, lymphonodaler sowie hämatogener (Fern-)Metastasierung. Dementsprechend gibt es Scoring-Systeme wie AMES, MACIS und AGES, in die der Tumordurchmesser eingeht.[32, 33, 83] Alle Scoring-Systeme basieren letztlich auf der multivariaten Analyse von Patientendaten und haben somit eine fundierte Grundlage. Jedoch ist die Schärfe der prognostischen Aussage relativ unterschiedlich, also bei dem Outcome von „high risk-patients“ und „low risk-patients“. Das TNM-System ist letztlich wohl das am meisten validierte Scoring-System und hat nach vergleichenden Analysen wohl auch die höchste prognostische Aussagekraft. [11, 38, 73, 83]

Die Nebenwirkung hochdosierter RIT in Form von Leukämien scheint mit 1 von 170 Patienten, die mit einer Dosis  $\geq 20$  GBq therapiert wurden, im Bereich der Zufallswahrscheinlichkeit zu liegen. Ob die Leukämie letztlich doch Folge der Therapie war, bleibt im Bereich der Spekulation.

Eine deutlich häufigere Nebenwirkung der hohen Strahlendosen scheint die vorübergehende Aplasie des Knochenmarks zu sein. Mit 14,1% der hochdosiert therapierten Patienten ist der Anteil über-zufallshäufig hoch. Jedoch ist bei keinem Patienten, der nach der Therapie eine Panzytopenie bekommen hat, die Knochenmarksschädigung dauerhaft, sodass kein dauerhafter Transfusionsbedarf daraus entsteht. Letztlich erscheint die hochdosierte Radioiodtherapie nach wie vor gerechtfertigt, auch bei diesem deutlich erhöhten Risiko einer Knochenmarksschädigung, da diese nur einen transienten Charakter hat und zudem die Entscheidung zur Hochdosis-Therapie eine individuell auf den Patienten abgestimmte Risikoabwägung ist. Eine Entscheidung gegen eine Hochdosis-RIT bedeutet oftmals eine Entscheidung für einen risikoreichen operativen Eingriff. Im Vordergrund sollte daher immer die individuelle Risikoabschätzung stehen.

In den letzten Jahren wurde vor dem Hintergrund des insgesamt exzellenten Überlebens der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom der Begriff der „healthy

patients“ geprägt.[61] In vielen Untersuchungen wurden „low risk-patients“, in manchen auch „high risk-patients“ so tituliert und eingeordnet und deswegen vor einer Übertreibung der Nachsorge beim mutmaßlich ungefährlichen Schilddrüsenkarzinom gewarnt. Diese Einordnung sollte allerdings differenziert gesehen werden. Gerade durch die engmaschige Nachsorge, können Rezidive und Metastasen in einem frühen Stadium und damit oftmals therapeutisch kurativ behandelbaren Stadium entdeckt werden. Daher ist gerade die engmaschige Nachsorge Grund für das exzellente Gesamtüberleben. Zudem sollte man eine „high risk“-Erkrankung durchaus ernst nehmen, da gerade die Patienten mit weiter extrathyreoidaler Ausbreitung des Primärtumors (also pT4a und 4b nach UICC-Klassifikation von 2002/03 und 2009) eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen, als Patienten, die zuvor noch als pT4 – also „high risk“ nach 1997er TNM-Klassifikation – mit jedweder extrathyreoidalen Ausbreitung eingestuft wurden. Auch bei der „high risk“-Einstufung anhand von Fernmetastasen, erscheint eine differenziertere Herangehensweise verantwortungsvoller: insbesondere Knochenmetastasen sowie Leber- oder Hirnmetastasen, da diese nicht kurativ angegangen werden können, beinhalten eine massiv schlechtere Prognose im Gegensatz zu einer alleinigen Lungenmetastasierung, welche mittels RIT kurativ behandelt werden kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn man mit der Titulierung „healthy patients“ sofortige Entwarnung gibt. Vielmehr sind eine genaue individuelle Risikoabwägung und engmaschige Nachsorgekontrollen vonnöten.

Im Studiendesign haben wir uns stark an einer Vorgängerstudie aus unserer Klinik von H. Lerch orientiert. [40] Anders als in dessen Studie haben wir allerdings zusätzlich noch das rezidivfreie Überleben untersucht und nicht nur das Auftreten von Rezidiven als Einflussfaktor auf das Überleben. Genau wie bei Herrn Lerch wurden sämtliche Einflussfaktoren einmal auf das Gesamtüberleben, aber auch auf das krankheitsspezifische Überleben analysiert. Allerdings erwiesen sich in unserer Studie zusätzlich die histologische Differenzierung sowie das Geschlecht des Patienten sowohl

univariat als auch multivariat analysiert als signifikante Einflussfaktoren auf alle drei Überlebensmodalitäten, was bei Herrn Lerch nicht der Fall war.

Übereinstimmend mit dem von Herrn Lerch untersuchten Kollektiv waren auch im hier untersuchten Kollektiv annähernd alle Patienten total oder subtotal thyreoidektomiert. Auch bei den hier untersuchten Patienten wurde, genau wie bei Lerch, die überwiegende Mehrheit der 362 nodal metastasierten Patienten operativ durch eine modifiziert radikale Neck Dissection versorgt (257 Patienten), deutlich weniger durch direkte, selektive Lymphknotenresektion (105). Insgesamt starben während des Studienzeitraumes deutlich mehr Patienten als während der Lerch-Studie (9,4% vs. 5,8%). Allerdings relativiert sich diese Aussage mit der Länge des Studienzeitraumes und der Bereinigung durch die Todesursache (SD-CA-assoziiertes Tod vs. Nicht-SD-CA-assoziiertes Tod).

Von den 1078 PTC wiesen 312 Patienten Lymphknotenmetastasen auf, welches relativ mit 28,9% häufiger ist als bei den FTC, bei denen von 399 Patienten nur 38 eine nodale Metastasierung aufwiesen, also lediglich 9,5%. Dieses relative Verhältnis von ca. 3:1 verifiziert das Ergebnis von Herrn Lerch. Die von Lerch nicht abgegrenzte Gruppe von PDTC weist mit genau 50% lymphogener Metastasierung (13 von 26 Patienten) jedoch das höchste Risiko auf.

Von den 399 FTC wiesen dagegen 63 Patienten eine Fernmetastasierung auf, relativ mit 15,8% also deutlich häufiger als die 7,8% an Fernmetastasierungen bei den PTC (84 von 1078 Patienten). Den höchsten Anteil an Fernmetastasierungen weisen allerdings die PDTC mit 53,8% bzw. 14 von 26 Patienten auf.

Im Gegensatz zu Herrn Lerch, der eine schlechtere Prognose für Patienten mit pulmonalen Metastasen nachwies als bei ossären Metastasen (40,7% vs 17,0% Mortalität) zeigt sich in der vorliegenden Studie eine höhere Mortalität der Patienten, deren Fernmetastasierung ossär lokalisiert ist (56%) gegenüber denen mit pulmonaler Metastasierung (19,8%).

Im Gegensatz zu den Daten von Herrn Lerch, zeigt sich in dieser Untersuchung eine signifikante Differenz im krankheitsspezifischen, rezidivfreien und im

Gesamtüberleben der Patienten abhängig von der histologischen Differenzierung ihres SD-CA.

## 5 Schlussfolgerung

An diesem außerordentlich großen Patientenkollektiv konnte über 20 Jahre das ausgezeichnete Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Überleben der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen bestätigt werden. Neben den Prognosefaktoren Alter, Geschlecht, T- und M-Stadium muss als Risikofaktor für das Auftreten von Ereignissen insbesondere auch der N-Status der Patienten berücksichtigt werden. Die Einteilung des T-Stadiums zeigt nach der TNM-Klassifikation von 1997 eine bessere Trennschärfe bei kleinen Tumoren (pT1 und 2). Daher sollte die Neuklassifizierung von T1- und T2-Stadium ab 2002 nach UICC überdacht und kritisch diskutiert werden. Die Einteilung bei T3 und T4 Tumoren ist in den Klassifikationen von 2007 und 2009 optimiert.

Beim ereignisfreien Überleben konnte das N-Stadium als auch multivariat einflussreicher Faktor detektiert werden. Bei Gesamtüberleben und krankheitsspezifischem Überleben war dies noch nicht der Fall. Daher sollte man gerade bei nodal metastasierten Patienten ein verstärktes Augenmerk in der Nachsorge auf das Auftreten von Rezidiven richten. Dies könnte dann für die frühere Detektion von Rezidiven führen.

Die massive Verschlechterung der Prognose anhand aller drei Endpunkte aufgrund einer Fernmetastasierung macht die Notwendigkeit einer Diagnosestellung und definitiven Therapie in metastasenfremen Stadien deutlich. Das Fehlen von Screeningverfahren und von Frühsymptomen einer Schilddrüsenkarzinomerkrankung erschwert dieses jedoch sehr. Daher erscheint es sinnvoll, in diese Richtung weiter zu forschen.

Weiterhin sollte bei Therapieentscheidungen das Alter und Geschlecht stärker miteinbezogen werden, da diese offensichtlich starke Einflussfaktoren auf alle Endpunkte waren. Auch die Unterteilung in ein gering differenziertes (G3) und ein stark differenziertes Karzinom (G1-2) sollte bei kritischen Fragestellungen auf jeden Fall einen Einfluss haben. Dies sollte dem beurteilenden Pathologen auch stets vor Augen sein.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ain KB (1998) Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches. *Thyroid* 8:715-726
2. Al-Nahhas A, Khan S, Gogbashian A, Banti E, Rampin L, Rubello D (2008) Review. 18F-FDG PET in the diagnosis and follow-up of thyroid malignancy. *In Vivo* 22:109-114
3. Altenvoerde G, Lerch H, Kuwert T, Matheja P, Schafers M, Schober O (1998) Positron emission tomography with F-18-deoxyglucose in patients with differentiated thyroid carcinoma, elevated thyroglobulin levels, and negative iodine scans. *Langenbecks Arch Surg* 383:160-163
4. Ayala C, Navarro E, Rodriguez JR, Silva H, Venegas E, Astorga R (1998) Conception after iodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 8:1009-1011
5. Baverstock K, Egloff B, Pinchera A, Ruchti C, Williams D (1992) Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 359:21-22
6. Biermann M, Pixberg M, Riemann B, Schuck A, Heinecke A, Schmid KW, Willich N, Dralle H, Schober O (2009) Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer - results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial. *Nuklearmedizin* 48:89-98; quiz N15
7. Biermann M, Pixberg MK, Dorr U, Dietlein M, Schlemmer H, Grimm J, Zajic T, Nestle U, Ladner S, Sepehr-Rezai S, Rosenbaum S, Puskas C, Fostitsch P, Heinecke A, Schuck A, Willich N, Schmid KW, Dralle H, Schober O (2005) Guidelines on radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma: impact on clinical practice. *Nuklearmedizin* 44:229-234, 236-227
8. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey WM (1991) Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 66:11-22
9. Broecker-Preuss M, Sheu SY, Worm K, Feldkamp J, Witte J, Scherbaum WA, Mann K, Schmid KW, Schott M (2008) Expression and mutation analysis of the tyrosine kinase c-kit in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Horm Metab Res* 40:685-691
10. Busnardo B, De Vido D (2000) The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother* 54:322-326

11. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke M (1979) A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 15:1033-1041
12. Chow SM, Law SC, Au SK, Leung TW, Chan PT, Mendenhall WM, Lau WH (2002) Differentiated thyroid carcinoma: comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute. *Head Neck* 24:670-677
13. Cohen JB, Kalinyak JE, McDougall IR (2003) Modern management of differentiated thyroid cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 18:689-705
14. DeLellis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C (2004) World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon
15. Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K, Dietlein M, Bohuslavizki KH, Matheja P, Lange H, Bredow J, Korber C, Grunwald F (2001) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 28:1671-1676
16. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grunwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O (2007) [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3)]. *Nuklearmedizin* 46:213-219
17. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grunwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Reiners C, Schicha H, Schober O (2007) [Procedure guideline for iodine-131 whole-body scintigraphy for differentiated thyroid cancer (version 3)]. *Nuklearmedizin* 46:206-212
18. Dietlein M, Luster M, Reiners C (2008) Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: risikoadaptierte Behandlung und Nachsorge. In: Thieme-Refresher Onkologie. Stuttgart, p R1-R24
19. Dralle H (2006) Maligne Schilddrüsentumoren. In: Zuckerschwerdt W (ed) Für die Deutsche Krebsgesellschaft. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2006. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen., München, p 53-61
20. Dralle H, Gimm O (1996) [Lymph node excision in thyroid carcinoma]. *Chirurg* 67:788-806
21. Farahati J, Mortl M, Reiners C (2000) [The significance of lymph node status in papillary and follicular thyroid gland carcinoma for the nuclear medicine physician]. *Zentralbl Chir* 125:830-834
22. Farahati J, Reiners C (1999) Besonderheiten des Schilddrüsenkarzinoms bei Kindern ;. *Nuklearmediziner* 5:323-331

23. Feldt-Rasmussen U (2001) Iodine and cancer. *Thyroid* 11:483-486
24. Franceschi S (1998) Iodine intake and thyroid carcinoma--a potential risk factor. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106 Suppl 3:S38-44
25. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, MacFarlane GJ (1993) The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog* 4:25-52
26. Franceschi S, Talamini R, Fassina A, Bidoli E (1990) Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. *Tumori* 76:331-338
27. Franzius C, Dietlein M, Biermann M, Fruhwald M, Linden T, Bucsky P, Reiners C, Schober O (2007) [Procedure guideline for radioiodine therapy and <sup>131</sup>I whole-body scintigraphy in paediatric patients with differentiated thyroid cancer]. *Nuklearmedizin* 46:224-231
28. Freudenberg LS, Jentzen W, Gorges R, Petrich T, Marlowe RJ, Knust J, Bockisch A (2007) <sup>124</sup>I-PET dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer: therapeutic impact. *Nuklearmedizin* 46:121-128
29. Friedrich T, Steinert M, Keitel R, Sattler B, Schonfelder M (1998) [Incidence of damage to the recurrent laryngeal nerve in surgical therapy of various thyroid gland diseases--a retrospective study]. *Zentralbl Chir* 123:25-29
30. Grebe SK, Hay ID (1995) Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24:761-801
31. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, Schober O, Lerch H, Brandt-Mainz K, Burchert W, Hiltermann G, Cremerius U, Biersack HJ (1999) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 26:1547-1552
32. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS (1993) Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 114:1050-1057; discussion 1057-1058
33. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM (1987) Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 102:1088-1095
34. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ (1992) Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 112:1139-1146; discussion 1146-1137

35. Heitz PU, Komminoth P, Klöppel G (2004) Schilddrüse. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU (eds) Pathologie. Elsevier GmbH, München, p 385-404
36. Henderson YC, Ahn SH, Clayman GL (2009) Inhibition of the growth of papillary thyroid carcinoma cells by CI-1040. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:347-354
37. Hung W, Sarlis NJ (2002) Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid* 12:683-702
38. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G (2004) Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocr Relat Cancer* 11:571-579
39. Krisch K, Depisch D, Jakesz R, Keminger K, Kokoschka R (1980) [Papillary carcinoma of the thyroid gland (author's transl)]. *Wien Klin Wochenschr* 92:113-118
40. Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB (1997) Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol* 15:2067-2075
41. Lin JC, Kuo WR, Chiang FY, Hsiao PJ, Lee KW, Wu CW, Juo SH (2009) Glutathione peroxidase 3 gene polymorphisms and risk of differentiated thyroid cancer. *Surgery* 145:508-513
42. Mann K (2002) [Diagnosis and therapy of differentiated thyroid gland carcinomas]. *Internist (Berl)* 43:174-185
43. Mazzaferri EL, Jhiang SM (1994) Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97:418-428
44. Mueller-Gaertner HW, Brzac HT, Rehpenning W (1991) Prognostic indices for tumor relapse and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 67:1903-1911
45. Mulla ZD, Margo CE (2000) Primary malignancies of the thyroid: epidemiologic analysis of the Florida Cancer Data System registry. *Ann Epidemiol* 10:24-30
46. Mustafa M, Kuwert T, Weber K, Knesewitsch P, Negele T, Haug A, Linke R, Bartenstein P, Schmidt D Regional lymph node involvement in T1 papillary thyroid carcinoma: a bicentric prospective SPECT/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:1462-1466
47. Nikiforov Y, Gnepp DR (1994) Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. Pathomorphologic study of 84 cases (1991-1992) from the Republic of Belarus. *Cancer* 74:748-766

48. Nordrhein-Westfalen EK (2009) Report 2009. In: Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen
49. Nucera C, Eeckhoute J, Finn S, Carroll JS, Ligon AH, Priolo C, Fadda G, Toner M, Sheils O, Attard M, Pontecorvi A, Nose V, Loda M, Brown M (2009) FOXA1 is a potential oncogene in anaplastic thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 15:3680-3689
50. Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS (2004) Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. *Endocr Rev* 25:568-580
51. Parkin DM, Muir CS (1992) Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ*:45-173
52. Pettersson B, Coleman MP, Ron E, Adami HO (1996) Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *Int J Cancer* 65:13-19
53. Pufnock JS, Rothstein JL (2009) Oncoprotein signaling mediates tumor-specific inflammation and enhances tumor progression. *J Immunol* 182:5498-5506
54. Rahbar K, Hutzenlaub V, Fischer RJ, Schober O, Riemann B (2008) Risk-profile and outcome of small papillary and follicular thyroid carcinomas ( $\leq 1$  cm). *Nuklearmedizin* 47:188-193
55. Reiners C (2010) Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. Würzburg
56. Reiners C, Allolio B, Beckmann G, Biko J, Blind E, Farahati J, Flentje M, Geling M, Griesser H, Hamelmann W, Luster M, Mäder U, Meyer T, Reimer P, Schneider P, Timm S, Timmermann W, Weißinger F (2003) Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. UNI-MED Verlag AG, Bremen
57. Reiners C, Biko J, Demidchik E, Drozd V (2000) Thyroid cancer after exposure to ionizing irradiation: histology, staging and clinical data. In: Peter F, Wiersinga W, Hostalek U (eds) *The Thyroid and Environment*. Schattauer, Stuttgart, New York, p 193-204
58. Reiners C, Farahati J (1999) <sup>131</sup>I therapy of thyroid cancer patients. *Q J Nucl Med* 43:324-335
59. Renz-Polster H, Bätge B (2004) Schilddrüsenmalignome. In: Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (eds) *Basislehrbuch Innere Medizin*. Elsevier GmbH, München, p 752-753
60. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, Janakiraman M, Solit D, Knauf JA, Tuttle RM, Ghossein RA, Fagin JA

- (2009) Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 69:4885-4893
61. Riemann B, Schober O (2008) Are "high-risk" patients with differentiated thyroid cancer "healthy patients"? *Nuklearmedizin* 47:179-180
  62. Riemann B, Schober O (2007) Das kleine Schilddrüsenkarzinom. *Nuklearmedizin* 46:113-114
  63. Riemann B, Schober O (2009) Therapeutic strategy of papillary microcarcinoma of the thyroid gland: a nuclear medicine perspective. *Minerva Endocrinol* 34:81-87
  64. Rodriguez JM, Parrilla P, Moreno A, Sola J, Pinero A, Ortiz S, Soria T (1998) Insular carcinoma: an infrequent subtype of thyroid cancer. *J Am Coll Surg* 187:503-508
  65. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD, Jr. (1995) Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 141:259-277
  66. Schelfhout LJ, Creutzberg CL, Hamming JF, Fleuren GJ, Smeenk D, Hermans J, van de Velde CJ, Goslings BM (1988) Multivariate analysis of survival in differentiated thyroid cancer: the prognostic significance of the age factor. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24:331-337
  67. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C (1996) Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37:598-605
  68. Schlumberger M, Pacini F (1997) Hazards of medical use of iodine-131. In: *Thyroid Tumours*. Edition Nucleon, Paris, p 223-235
  69. Schlumberger M, Pacini F (1999) *Thyroid Tumours*. Edition Nucleon, Paris
  70. Schlumberger MJ (1998) Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 338:297-306
  71. Schneider AB, Line BR, Goldman JM, Robbins J (1981) Sequential serum thyroglobulin determinations, <sup>131</sup>I scans, and <sup>131</sup>I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 53:1199-1206
  72. Seiler CA, Schafer M, Buchler MW (2000) [Pro and contra lymphadenectomy in papillary and follicular thyroid gland carcinoma]. *Zentralbl Chir* 125:835-840; discussion 840-831

73. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR, 3rd (1998) Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 83:1012-1021
74. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*
75. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T (1987) Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1,578 patients. *Am J Med* 83:479-488
76. Sobin L, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2009) UICC TNM Classification of Malignant Tumors. Wiley-Liss, New York
77. Sobin L, Wittekind C (1997) UICC TNM Classification of Malignant Tumors. Wiley-Liss, New York
78. Sobin L, Wittekind C (2002) UICC TNM Classification of Malignant Tumors. Wiley-Liss, New York
79. Verburg FA, Dietlein M, Lassmann M, Luster M, Reiners C (2009) Why radioiodine remnant ablation is right for most patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:343-346
80. Verburg FA, Mader U, Luster M, Reiners C (2009) Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumour diameter, invasive growth and metastases. *Eur J Endocrinol* 160:619-624
81. Verburg FA, Mader U, Luster M, Reiners C (2009) Primary tumour diameter as a risk factor for advanced disease features of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:291-297
82. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simoes M, Bussolati G, Rosai J (2007) Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 31:1256-1264
83. Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH (2003) AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Res* 23:4283-4288
84. Wittekind C GF, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (2003) TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use. Wiley-Liss, New York

85. Wittekind C, Wagner G (1997) TNM Classification of Malignant Tumours. Springer, Berlin

## 7 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer Anaplastic Thyroid Carcinoma = Anaplastisches
ATC	Schilddrüsenkarzinom
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CT	Computertomographie
et al.	et alii = und andere
evtl.	Eventuell
F-18- FDG	F-18-Fluor-Deoxyglukose
ft3	Freies Triiodthyronin
ft4	Freies L-Thyroxin
FTC	Follicular Thyroid Carcinoma = Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
FNP	Feinnadelpunktion
GBq	Giga Becquerel
CEA	Carcinoembryonales Antigen
Gy	Gray
I-131	Iod-131
LK	Lymphknoten
L- Thyroxin	Levothyroxin
MBq	Mega Becquerel
Mio.	Millionen
MRT	Magnet-Resonanz- Tomographie
MTC	Medullary Thyroid Carcinoma = Medulläres Schilddrüsenkarzinom
n	Anzahl
N.	Nervus
n.s.	Nicht signifikant
pT	Pathologische / postoperative histopathologische Klassifikation der Tumorstadien, Primärtumor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTC	Papillary Thyroid Carcinoma = Papilläres Schilddrüsenkarzinom
PDTC	Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma = Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom

rhTSH	rekombinantes humanes TSH
RIT	Radioiodtherapie
Tg	Thyreoglobulin
TNM	T = Tumor (Stadium) N = Nodes (Lymphknoten) M = Metastasen
TSH	Thyreotropin, Thyreoidea-stimulierendes Hormon, thyreotropes Hormon
UICC	Union internationale contre le cancer
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation

## 8 Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater – Professor Dr. med. Burkhard Riemann – für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation sowie die ausgezeichnete Betreuung während des gesamten Erstellungszeitraumes danken. Seine verständnisvolle, aber immer auch antreibende Art hat mich erst bis hierhin gebracht.

Weiterhin möchte ich Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober für seine kritischen Stellungnahmen und die konstruktive Art der Zusammenarbeit danken, die Inhalt und Form dieser Dissertation maßgeblich beeinflusst haben.

Auch mein Mit-Doktorand Jan Krämer trägt erheblichen Anteil an der erfolgreichen Fertigstellung dieser Arbeit, da er nicht müde wurde mir mit Rat und Tat bei Software-Problemen und Statistik-Verwirrung zur Seite zu stehen.

Von ganzem Herzen möchte ich meinem lieben Freund Jan danken, der meine Launen über den gesamten Erstellungszeitraum aushalten musste und mich aus Motivationstiefs wieder herausgerissen hat.

Ebenso verdanke ich meiner Familie in dergleichen Hinsicht sehr viel, auch die Unterstützung während des gesamten Studiums hat es mir erst ermöglicht, eine solche Arbeit überhaupt anzugehen und zu erstellen.

Auch all meinen Freundinnen – in Steinfurt und Münster – danke ich für den Erfahrungsaustausch, die Ablenkung, die immer wieder erneut notwendig gewordene Motivation und den Trost bei manchem Rückschlag.