

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Nuklearmedizin und  
Klinische Molekulare Bildgebung**

**Behandlungsergebnisse beim primär  
nicht metastasierten differenzierten  
Schilddrüsenkarzinom**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Greune, geb. Schuppelius, Isabelle Corinna**

**2019**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. C. Wicke

Tag der Disputation: 15.03.2019

**Für meine Familie**

## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Das Schilddrüsenkarzinom .....	9
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	9
1.1.2 Definition und histologische Einteilung.....	9
1.1.2.1 Differenzierte Karzinome (DTC) .....	10
1.1.2.2 Gering differenzierte Karzinome (PDTC).....	11
1.1.2.3 Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom (UTC/ATC).....	11
1.1.2.4 Medulläres Karzinom (MTC):.....	11
1.1.3 Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms .....	11
1.1.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung .....	12
1.1.3.2 Sonographie .....	12
1.1.3.3 Szintigraphie.....	12
1.1.3.4 Feinnadelpunktion .....	13
1.1.3.5 Operation.....	13
1.1.4 TNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung.....	14
1.1.4.1 Prognostische Faktoren und Risikoklassifikation.....	15
1.1.5 Therapie.....	17
1.1.5.1 Operative Therapie .....	17
1.1.5.2 Radioiodtherapie .....	17
1.1.5.3 Medikamentöse Therapie .....	19
1.1.6 Nachsorge .....	19

1.1.6.1 Der Tumormarker Thyreoglobulin (hTg) .....	20
1.1.7 Überlebensrate .....	20
1.2 Fragestellung der vorliegenden Arbeit .....	22
2. Material und Methoden.....	23
2.1 Patientenkollektiv .....	23
2.2 Erhobene Daten .....	23
2.3. Statistische Analyse .....	26
3. Ergebnisse .....	28
3.1 Demographische Daten (Altersverteilung und Geschlechterverhältnis) ..	28
3.2 Histopathologische Befunde und Tumorklassifikation .....	29
3.2.1 Tumorstatus (T-Stadium) .....	29
3.2.2 Lymphknotenstatus (N-Stadium) .....	30
3.2.3 Metastasierungsstatus (M-Stadium) .....	30
3.2.4 UICC-Stadieneinteilung .....	31
3.1.5 Grading .....	31
3.2.6 Einbruch in Lymphgefäße .....	31
3.2.7 Invasion in Venen .....	32
3.2.8 R-Status.....	32
3.3 Therapie und Nachsorge.....	32
3.3.1 Operative Therapie .....	32
3.3.2 Radioiodtherapie.....	33
3.3.3 Medikamentöse Therapie .....	34
3.3.4 Tumormarker .....	34
3.4 Nachbeobachtungsstatus.....	35
3.4.1 Nachbeobachtungszeit .....	35

3.5 Behandlungsergebnisse und Rezidivanalyse.....	36
3.5.1 Alter der Patienten mit Rezidiv bei Erstdiagnose .....	37
3.5.2 Alter der Patienten mit Rezidiv zum Zeitpunkt des Rezidivs .....	38
3.5.3 Geschlecht der Patienten mit Rezidiv .....	39
3.5.4 Histopathologischer Befund der Patienten mit Rezidiv .....	40
3.5.5 T-Stadium der Patienten mit Rezidiv.....	41
3.5.6 UICC-Stadieneinteilung der Patienten mit Rezidiv.....	42
3.5.7 Grading der Patienten mit Rezidiv .....	43
3.5.8 Invasion in Venen bei Patienten mit Rezidiv .....	44
3.5.9 Einbruch in Lymphgefäße bei Patienten mit Rezidiv.....	44
3.5.10 R-Status der Patienten mit Rezidiv .....	44
3.5.11 Art der Operation (Primärtherapie) der Patienten mit Rezidiv.....	44
3.5.12 Tumormarker der Patienten mit Rezidiv.....	45
3.5.13 Kumulative Radioiodaktivität der Primärtherapie .....	47
3.5.14 Zeitraum der Rezidiventstehung .....	48
3.5.15 Art des Rezidivs.....	48
3.5.16 Diagnostik des Rezidivs.....	48
3.5.17 Fazit nach Rezidivtherapie.....	50
3.6 Überlebensstatus .....	50
3.6.1 Gesamtüberleben (Overall-Survival).....	51
3.6.2 Rezidivfreies Überleben (Disease-Free-Survival) .....	52
3.6.3 Rezidivfreies Überleben (Disease-Free-Survival) der Patienten mit papillärem bzw. follikulärem Karzinom.....	53
3.6.4 Überlebensstatus/ Gesamtüberleben (Overall-Survival) der rezidivfreien Patienten im Vergleich zu den Patienten mit Rezidiv .....	54

3.7 Vergleich der Subgruppe von Patienten mit der Erstdiagnose vor und nach 1995 .....	54
4. Diskussion .....	59
4.1 Patientengut.....	59
4.2 Ergebnisbeurteilung .....	60
5. Zusammenfassung .....	70
6. Literaturverzeichnis .....	72
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	76
Danksagung .....	77

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose .....	28
Abbildung 2: Verteilung der histopathologischen Befunde .....	29
Abbildung 3: UICC-Stadieneinteilung in Prozent.....	31
Abbildung 4: Zur Radioiodbehandlung applizierte Gesamtaktivität .....	34
Abbildung 5: Alter bei Erstdiagnose der Patienten mit und ohne Rezidiv .....	38
Abbildung 6: kumulative Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten .....	39
Abbildung 7: kumulative Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom.....	41
histopathologischen Befund .....	41
Abbildung 8: kumulative Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom T-Stadium (Low-Risk/ High-Risk Karzinome).....	42
Abbildung 9: kumulative Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom UICC-Stadium (Stadium 1 und 2 verglichen mit Stadium 3, 4a und 4b).....	43
Abbildung 10: hTg-Wert vor der ersten Radioiodbehandlung bei Patienten mit und ohne Rezidiv.....	45
Abbildung 11: hTg-Wert nach der ersten Radioiodbehandlung bei Patienten mit und ohne Rezidiv.....	46
Abbildung 12: Kumulative Radioiodaktivitätsmenge der Primärtherapie bei Patienten mit und ohne Rezidiv.....	47
Abbildung 13: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier (Overall-Survival).....	51
Abbildung 14: rezidivfreie Überlebenskurve nach Kaplan-Meier (Disease-Free-Survival) .....	52
Abbildung 15: Kurven für das rezidivfreie Überleben nach Kaplan-Meier (Disease-Free- Survival) für Patienten mit papillärem bzw. follikulärem Schilddrüsenkarzinom .....	53
Abbildung 16: Overall-Survival für rezidivfreie und rezidierte Patienten .....	54
Abbildung 17: kumulative Rezidivfreiheit bei Patienten mit Erstdiagnose vor und nach 1995 (Gruppe 1 und Gruppe 2) .....	58

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der differenzierten Schilddrüsenkarzinome von 2009 (7. Auflage) (modifiziert nach C. Wittekind zitiert aus [8, 10]) .....	14
Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung modifiziert nach B. Thiel [8] .....	15
Tabelle 3: Patientengut, Geschlecht, histopathologischer Befund, Tumorstatus und Rezidivhäufigkeit .....	25
Tabelle 4: Klinische Bewertung der Patienten mit hTg-Werten >1 ng/ml bei der letzten Nachsorgeuntersuchung.....	35
Tabelle 5: Alter (in Jahren), Geschlecht, histopathogischer Befund, pT-Stadium und UICC-Stadium der Rezidivpatienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose .....	36
Tabelle 6: hTg-Wert (ng/ml) und Zeitpunkt des Rezidivs (Monate nach Erstdiagnose), Art des Rezidivs .....	37
Tabelle 7: Art des Rezidivs, Zeitpunkt des Rezidivs (Monate nach Erstdiagnose), Befund der Ganzkörperperiodszintigraphie, Sonographiebefund, Befund PET/CT, Rezidivtherapie, Verlauf .....	49
Tabelle 8: Vergleich der Patientendaten der Gruppe 1 (Patienten mit Erstdiagnose vor 1995) und Gruppe 2 (Patienten mit Erstdiagnose ab 1995) .	55

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ATA	American Thyroid Association
bzw.	beziehungsweise
c	klinischer Befund
cm	Zentimeter
DD	Differenzialdiagnose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DTC	differenziertes Schilddrüsenkarzinom
ETA	European Thyroid Association
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GBq	Gigabecquerel (SI-Einheit der Radioaktivität)
ggf.	gegebenenfalls
hTg	humanes Thyreoglobulin
<sup>131</sup> I	Iod-131
kum.	Kumulativ
µg	Mikrogramm
µg/kg	Mikrogramm/Kilogramm
mm	Millimeter
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
mU/l	Milli-Units/Liter
n	Anzahl
ng/ml	Nanogramm/Milliliter
NOS	„not otherwise specified“
p	histopathologisch gesichert
PDTC	gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
RIT	Radioiodtherapie

TAK	Thyreoglobulin Antikörper
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
T4	Thyroxin
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UTC/ATC	undifferenziertes/anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
WHO	World Health Organization

## **1. Einleitung**

### 1.1 Das Schilddrüsenkarzinom

#### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Schilddrüsenkarzinom ist der häufigste maligne endokrine Tumor. Dennoch ist es mit einem Anteil von circa 1% an allen auftretenden bösartigen Neoplasien eher selten [1-3]. In den letzten drei bis vier Jahrzehnten nahm die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in den Industrienationen deutlich zu [2, 4, 5]. Während im Jahr 2014 die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland bei 6120 Patienten lag, liegt die Hochrechnung für das Jahr 2018 bei 6700 Patienten. Dies stellt einen Anstieg um 9,5% dar. Mit einer standardisierten Erkrankungsrate von 9,2 pro 100 000 Personen im Jahr 2014 sind Frauen im Vergleich zu den Männern, deren standardisierte Erkrankungsrate 3,8 pro 100 000 Personen im Jahr 2014 betrug, doppelt bis dreifach häufiger betroffen [6]. Schilddrüsenkarzinome treten in allen Altersklassen auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 52 Jahren und bei Männern bei 56 Jahren [7]. Als gesicherter Risikofaktor gilt ionisierende Strahlung, insbesondere bei Strahlenexposition im Kindesalter. Zu den weiteren Risikofaktoren zählen Adenome der Schilddrüse, Strumaerkrankungen, genetische Disposition und Iodmangel [4, 7-9].

#### 1.1.2 Definition und histologische Einteilung

Histologisch betrachtet werden die Schilddrüsenkarzinome in zwei Hauptklassen eingeteilt. Zum einen in Karzinome mit Follikelzellendifferenzierung und zum anderen in Karzinome mit C-Zell-Differenzierung. Zudem gibt es noch seltene primäre Schilddrüsenkarzinome, die keiner der beiden Differenzierungsgruppen angehören. Bei den Karzinomen mit Follikelzellendifferenzierung erfolgt ein Grading hinsichtlich ihrer Malignität in differenzierte Karzinome (DTC), gering differenzierte Karzinome (PDTC) und undifferenzierte (anaplastische) Karzinome (UTC/ATC). Aufgrund ihrer Morphologie werden die differenzierten Karzinome noch in das papilläre (PTC) und das follikuläre (FTC) Karzinom eingeteilt. Weniger als 2% der differenzierten Karzinome zeigen histologisch sowohl

Merkmale des PTCs, als auch des FTCs. Man definiert diese als differenzierte Karzinome NOS („not otherwise specified“) [10].

Zu den Karzinomen mit C-Zell-Differenzierung zählen das medulläre Karzinom (MTC) und das gemischte Karzinom mit C-Zell- und Follikelzelldifferenzierung [10, 11]. Zu den seltenen primären Schilddrüsenkarzinomen gehören unter anderem das Plattenepithelkarzinom und das muzinöse Karzinom [10].

#### 1.1.2.1 Differenzierte Karzinome (DTC)

##### **Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)**

Das PTC kommt mit einem Anteil von 60-85% am häufigsten vor und hat die beste Überlebensprognose [2, 4]. Die steigende Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome ist vor allem auf die vermehrte Detektion papillärer Mikrokarzinome ( $\leq 1\text{cm}$ ) zurückzuführen [4, 10]. Die Metastasierung des PTCs verläuft primär lymphogen in regionäre Halslymphknoten. Bei fortgeschrittenem Tumorstadium kann zusätzlich eine hämatogene Metastasierung vor allem in die Lungen erfolgen [4]. Histologisch zeichnet sich das PTC durch charakteristische Kernveränderungen aus. Zudem findet sich bei etwa der Hälfte der PTCs eine Punktmutation des BRAF-Gens im Codon 600. Der Nachweis dieser Mutation ist beweisend für ein PTC. Die WHO führt 15 Subtypen des PTCs, von denen die follikuläre und die großzellige Variante am häufigsten sind, auf. Etwa 50% aller PTCs entsprechen histologisch dem konventionellen Typ. Die Übrigen verteilen sich auf histologische Varianten [4, 10].

##### **Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)**

Mit einem Anteil von 10-30% kommt das FTC deutlich seltener vor. Am häufigsten tritt es in Iodmangelgebieten auf. Durch die verbesserte Iodversorgung in Deutschland zeigt sich jedoch ein Rückgang der Tumorentität. Die Metastasierung des FTCs verläuft vor allem hämatogen in Skelett, seltener auch in Leber, Lunge und Gehirn. Die Diagnose kann nur anhand des histopathologischen Nachweises eines vollständigen Kapseldurchbruchs bzw. einer Gefäßinvasion gestellt werden. Nur so grenzt es sich von einem follikulären Adenom ab. Es erfolgt eine Einteilung zwischen gekapselten /minimal invasiven

FTCs mit oder ohne Angioinvasion und breit invasiv wachsenden FTCs, die das angrenzende Schilddrüsengewebe weit infiltrieren [2, 4, 10].

#### 1.1.2.2 Gering differenzierte Karzinome (PDTC)

Das PDTC wurde 2004 von der WHO als eigenständige Tumorentität definiert. Ungefähr 4-7% der Karzinome mit Follikelzellendifferenzierung sind PDTCs. Sie entstehen entweder durch Entdifferenzierung eines differenzierten Karzinoms (PTC und FTC) oder de novo. Durch ihr aggressives Tumorwachstum ist die Prognose deutlich schlechter als die des PTCs bzw. FTCs [2, 4, 10].

#### 1.1.2.3 Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom (UTC/ATC)

Das UTC kommt bei 2-5% aller Schilddrüsenmalignomen vor und entwickelt sich vor allem bei älteren Menschen aus einer Struma nodosa. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Das UTC ist hochmaligne und besteht histologisch fast ausschließlich aus undifferenzierten Zellen. Es metastasiert sehr früh hämatogen und lymphogen und hat mit einer mittleren Überlebenszeit von weniger als 6 Monaten eine sehr schlechte Prognose [2, 10].

#### 1.1.2.4 Medulläres Karzinom (MTC):

Mit einem Anteil von 1-3% aller Schilddrüsenkarzinome ist das MTC eher selten. Es leitet sich von den parafollikulären C-Zellen ab und kann sporadisch oder familiär auftreten [10, 12].

#### 1.1.3 Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms

Häufig wird die Diagnose Schilddrüsenkarzinom im Rahmen einer Operation, wie zum Beispiel einer Strumektomie, gestellt. Im Idealfall sollte dies jedoch schon präoperativ durch eingehende Untersuchung vorhandener Schilddrüsenknoten erfolgen. An erster Stelle steht eine eingehende Anamnese, die klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation), sowie bildgebende Verfahren (Sonographie und Szintigraphie) zur Detektion von Risikoknoten. Bei suspekten Knoten sollte anschließend eine Feinnadelpunktion und Calcitoninbestimmung (Ausschluss oder Nachweis eines MTC) durchgeführt werden [2, 5].

#### 1.1.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Zunächst sollten Risikofaktoren, wie zum Beispiel Strahlenexposition in der Kindheit oder familiäre Häufung, abgeklärt werden. Zu den weiteren Untersuchungen gehören die palpatorische Überprüfung von Größe, Konsistenz, Schluckverschieblichkeit des Knotens, sowie die Untersuchung der Halslymphknoten [4, 5].

#### 1.1.3.2 Sonographie

Zu den wichtigsten Malignitätskriterien eines Knotens zählen [4, 5, 13]:

- singulärer Knoten in einer sonst normalen Schilddrüse
- Mikrokalzifikationen
- unscharfe Begrenzung
- fehlender B-Bild-Saum (Halo)
- intranoduläre Vaskularisation
- Hypoechogenität
- Inhomogenität
- „taller than wide“: anteroposteriorer/ transverser Durchmesser  $>1$

Um die Vorhersage von Malignität anhand der Sonographie zu verbessern, werden standardisierte Befundbeschreibungen wie das „Thyroid Imaging Reporting and Data System“ (TIRADS) verwendet [13, 14]. Da dieses allerdings kompliziert und schwer reproduzierbar ist, wurden vereinfachte TIRADS-Klassifikationen vorgeschlagen und evaluiert. Allein aufgrund der B-Bild-Sonographie ist hier eine Risikoabschätzung für Malignität möglich. Liegen mindestens zwei Risikokriterien vor ist eine Feinnadelbiopsie indiziert [13].

#### 1.1.3.3 Szintigraphie

Durch die Schilddrüsenszintigraphie kann die Stoffwechselaktivität einer Läsion im Verhältnis zum umliegenden Schilddrüsengewebe beurteilt werden. So lassen sich hyperfunktionelle („heiße“) und hypofunktionelle („kalte“) Knoten unterscheiden. Im planaren  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat-Szintigramm ist aufgrund physikalisch-technischer Einschränkungen die Einschätzung der Stoffwechselaktivität erst ab einer Läsionsgröße von 1cm zuverlässig möglich.

Beim „kalten Knoten“ kann eine Malignität nicht ausgeschlossen werden. Die Malignitätswahrscheinlichkeit liegt beim hypofunktionellen Knoten in Iodmangelgebieten bei 3-5% und in Gebieten mit ausreichender Iodversorgung bei circa 10% [5, 15].

#### 1.1.3.4 Feinnadelpunktion

Die Feinnadelpunktion gilt mit einer Sensitivität und Spezifität von rund 90% als eine sehr aussagekräftige Methode zur weiteren Abklärung von malignitätsverdächtigen Schilddrüsenknoten. Lediglich follikuläre Schilddrüsenkarzinome sind zytologisch nicht sicher von follikulären Adenomen zu unterscheiden [7, 15].

#### 1.1.3.5 Operation

Wird nach den genannten vorangegangenen Untersuchungen die Entscheidung zur operativen Entfernung des malignitätsverdächtigen Knoten getroffen, kann eine endgültige histologische Sicherung erreicht und das T- und N-Stadium gemäß der TNM-Klassifikation bestimmt werden. Das M-Stadium wird in der Regel durch die Bildgebung ermittelt [5].

#### 1.1.4 TNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation der differenzierten Schilddrüsenkarzinome von 2009 (7. Auflage) (modifiziert nach C. Wittekind zitiert aus [8, 10])**

Tx	Der Primärtumor ist nicht beurteilbar
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	Tumor ≤ 2cm (jeweils in maximaler Ausbreitung)
T1a/b	T1a: Tumor ≤ 1cm / T1b: Tumor > 1cm bis ≤ 2cm
T2	Tumor > 2cm und ≤ 4cm
In den Stadien T1 und T2 ist der Tumor jeweils auf die Schilddrüse beschränkt, im Stadium T3 ist eine minimale Ausdehnung außerhalb der Schilddrüse, das heißt in den M. sternothyreoideus oder in das perithyreoidale Weichgewebe möglich, ab T4 liegt diese stets vor.	
T3	Tumor > 4cm
T4a	Ausdehnung des Tumors jenseits der Schilddrüsenkapsel und Eindringen in eine oder mehrere der folgenden Strukturen: N. recurrens, subkutanes Weichgewebe, Ösophagus, Larynx, Trachea
T4b	Der Tumor durchsetzt mediastinale Gefäße, prävertebrale Faszie oder umschließt die A. carotis
m	Multifokale Tumore werden mit (m) markiert, egal welche Histologie vorhanden ist. Die höchste T-Kategorie bestimmt die Klassifikation.
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Hinweis für regionäre Lymphknotenmetastasen
pN0	Zustand nach selektiver Neck-Dissektion und histologischer Auswertung von in der Regel sechs oder mehr Lymphknoten ohne Befund
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Lymphknotenmetastasen im Level VI: prätracheal und paratracheal, inklusive prälaryngeale und Delphi-Lymphknoten
N1b	Lymphknotenmetastasen in anderen Bereichen: unilateral, bilateral oder kontralateral zervikal (Level I, II, III, IV und V) oder retropharyngeal oder in oberen mediastinalen Lymphknoten
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M0	Kein Anhalt für das Vorliegen von Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachgewiesen

Alle undifferenzierten/anaplastischen Karzinome werden als T4 eingestuft. Dabei unterscheidet man:

T4a: Der Tumor (egal welcher Größe) ist auf die Schilddrüse begrenzt (intrathyreoidale undifferenzierte Karzinome: chirurgisch resektabel)

T4b: Tumor (egal welcher Größe) dehnt sich jenseits der Schilddrüsenkapsel aus (extrathyreoidale undifferenzierte Karzinome: chirurgisch nicht resektabel)

**Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung modifiziert nach B. Thiel [8]**

<b>Papillär oder follikulär unter 45 Jahre</b>	
Stadium I:	T1-T4, jedes N, M0
Stadium II:	T1-T4, jedes N, M1
Stadium III und IV:	nicht vorhanden
<b>Papillär oder follikulär – 45 Jahre oder mehr</b>	
Stadium I:	T1a/b, N0, M0
Stadium II:	T2, N0, M0
Stadium III:	T3, N0, M0 oder T1, T2, T3, N1a, M0
Stadium IVa:	T1,2,3, N1b, M0 oder T4a, N0, N1, M0
Stadium IVb:	T4b, jedes N, M0
Stadium IVc:	T1-T4, jedes N, M1
<b>Undifferenziert (alle Fälle sind Stadium IV)</b>	
Stadium IVa:	T4a, jedes N, M0
Stadium IVb:	T4b, jedes N, M0
Stadium IVc:	T1-T4, jedes N, M1

#### 1.1.4.1 Prognostische Faktoren und Risikoklassifikation

Generell ist die Überlebensprognose des Schilddrüsenkarzinoms abhängig von vielen verschiedenen Faktoren. Dazu zählen als Hauptfaktoren das Alter der Patienten bei Erstdiagnose, das Tumorstadium, die Histologie des Schilddrüsenkarzinoms und das Vorliegen von Metastasen [1, 16, 17].

Patienten, die bei Erstdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms unter 40-45 Jahre alt sind, haben eine deutlich bessere Prognose, als Patienten, die mit über 40-45 Jahren an einem Schilddrüsenkarzinom erkranken. Mit einem Alter von über 55-60 Jahren verschlechtert sich die Prognose zunehmend [17-24].

Des Weiteren steigt das Rezidivrisiko erheblich mit zunehmender Tumorgöße bzw. höherem Tumorstadium [16-18, 23-25].

Der follikuläre Typ des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms hat eine schlechtere Prognose als das papilläre Schilddrüsenkarzinom. Follikuläre Karzinome haben meistens ein höheres TNM-Stadium und sind schlechter differenziert. Zudem ist die Prognose auch abhängig von Gefäßinvasion und der Invasionstiefe (Kapseldurchbruch) des follikulären Karzinoms [17, 26, 27].

International werden für die Risikostratifikation unterschiedliche Klassifikationen angewendet. Als Hauptrisikofaktoren gelten hier die Tumorgöße, Fernmetastasierung, sowie Lymphknotenmetastasen [28].

Die Risikoklassifikation nach ETA unterteilt die Schilddrüsenkarzinome in Karzinome mit sehr niedrigem Risiko (Very-Low-Risk), mit niedrigem Risiko (Low-Risk) und mit hohem Risiko (High-Risk). So werden Karzinome mit dem Tumorstatus pT1a cN0 M0 als Karzinome mit sehr niedrigem Risiko eingestuft. Schilddrüsenkarzinome mit dem Status pT1b pN0/cN0 M0; pT1m pN0/cN0 M0 und pT2 pN0/cN0 M0 gelten als Karzinome mit niedrigem Risiko. Jeder pT3, sowie pT4 Befund, sowie jedes pN1/cN1 und jedes M wird als hohes Risiko bewertet. Des Weiteren werden individuelle Kriterien in Bezug auf den Tumor, wie familiäre Häufung, Nähe zur Schilddrüsenkapsel, Vorbestrahlung, ggf. histologische Varianten, molekulargenetische Marker und verbliebenes Schilddrüsengewebe mit in die Risikoklassifizierung einbezogen [5, 28].

Die Risikoeinteilung entscheidet dann letztendlich über das weitere Behandlungskonzept [28].

### 1.1.5 Therapie

#### 1.1.5.1 Operative Therapie

An erster Stelle steht bei papillären Schilddrüsenkarzinomen mit einer Größe von über 1cm die Thyreoidektomie. Wurden klinisch, sonographisch oder intraoperativ Lymphknotenmetastasen vermutet bzw. nachgewiesen, wird eine Lymphknotendissektion des betroffenen Kompartiments empfohlen. Die prophylaktische zentrale Lymphknotendissektion wird derzeit kontrovers diskutiert. Argumente für dieses Vorgehen sind zum einen die Entfernung potentieller Lymphknotenmetastasen, da diese prä- und intraoperativ nur schwer sicher auszuschließen sind und zum anderen die Vermeidung von Lokalrezidiven. Dagegen sprechen vor allem ein erhöhtes Komplikationsrisiko und der fehlende Nachweis einer tatsächlichen Prognoseverbesserung. Wird erst postoperativ ein PTC mit einem Stadium größer T1a diagnostiziert, so sollte bei unvollständiger Thyreoidektomie oder Hemithyreoidektomie eine Restthyreoidektomie durchgeführt werden.

Beim minimal invasiven follikulären Karzinom ohne Angioinvasion ist eine Restthyreoidektomie nicht erforderlich, sofern der Tumor vorher R0 reseziert wurde. Beim FTC mit Angioinvasion und beim weit-invasivem FTC ist die Thyreoidektomie ebenfalls die bevorzugte Methode. Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen wird eine Lymphknotendissektion empfohlen. Da das FTC wesentlich seltener lymphogen metastasiert als das PTC, wird von einer prophylaktischen Lymphknotendissektion abgeraten [2, 4, 29].

Eine weitere Ausnahme stellt das papilläre Mikrokarzinom dar. Sofern bei diesem eine R0 Resektion stattgefunden hat, muss nicht zwangsläufig eine Thyreoidektomie erfolgen. Wurde dies erst postoperativ diagnostiziert, muss auch keine Restthyreoidektomie erfolgen. Eine anschließende Radioiodtherapie ist ebenfalls nicht notwendig [4].

#### 1.1.5.2 Radioiodtherapie

Die Indikation für eine Radioiodablation (Radioiodbehandlung zur Beseitigung verbliebender Schilddrüsenreste) stellt sich bei allen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen größer 1cm. In Ausnahmefällen kann diese auch bei

Mikrokarzinomen mit prognostisch ungünstigen Faktoren wie zum Beispiel Multifokalität oder aggressiven histologischen Varianten durchgeführt werden. Die Radioiodtherapie hat zum einen das Ziel, verbliebenes Restschilddrüsengewebe und Mikrometastasen zu eliminieren und damit die Rezidivrate zu senken. Zum anderen können durch die posttherapeutisch durchgeführte Ganzkörperszintigraphie Tumorreste und Metastasen detektiert werden [7, 15, 30].

Vor der eigentlichen Radioiodtherapie findet ein Radioiodtest statt, um festzustellen, wieviel Restschilddrüsengewebe vorhanden ist. Liegt der TSH-Wert über 30mU/l, kann die Behandlung durch orale oder intravenöse Gabe von  $^{131}\text{I}$  als Natriumiodid durchgeführt werden. Liegt beim Radioiodtest der Uptake über 20% und/oder sind in der vorangegangenen sonographischen Untersuchung größere Schilddrüsenreste nachzuweisen, sollte eine operative Nachresektion stattfinden [7].

Die Höhe der verabreichten Aktivität liegt je nach Tumorstadium, Hinweisen auf verbliebenes Tumorgewebe und der Ausdehnung der verbliebenen Schilddrüsenreste zwischen 1,1 und 3,7GBq  $^{131}\text{I}$ . Im Falle von Iod-speichernden Metastasen werden 7,4 - 11,1GBq  $^{131}\text{I}$  verabreicht [15].

Vor der Therapie ist eine iodarme Diät einzuhalten. Insbesondere ist hierbei auf iodhaltige Medikamente, Kontrastmittel und Vitaminpräparate zu achten. Vor Abschluss der stationären Behandlung (in der Regel 2-5 Tage nach Applikation der Therapieradioaktivität) wird eine Ganzkörperszintigraphie durchgeführt. In dieser können Restschilddrüsengewebe und iodavide Tumorreste detektiert werden [7, 15].

Folgende Nebenwirkungen können während und nach dem stationären Aufenthalt auftreten [7, 15, 31]:

- lokale Schwellung und Rötung im Halsbereich
- Entzündungen der Speicheldrüsen und des Magens
- passagere Thrombo-/ Leukopenie
- Geschmacksstörungen
- Zweitmalignome

Folgende Spätfolgen sind möglich:

- Xerostomie
- Knochenmarkdepression
- Lungenfibrosen (bei Therapie von Lungenmetastasen)
- Azoospermie

#### 1.1.5.3 Medikamentöse Therapie

Nach Radioiodablation und Thyreoidektomie erfolgt zwangsläufig eine lebenslange Therapie mit Schilddrüsenhormonen. In der Regel wird das Präparat Levothyroxin (T4) eingesetzt. Ziel ist es, den TSH-Spiegel zu supprimieren beziehungsweise in einem niedrigen Bereich zu halten, da TSH das Wachstum von eventuell verbliebenen Tumorzellen fördern könnte. Für Hochrisikopatienten und Patienten mit persistierendem Tumor wird eine vollständige TSH-Suppression von  $<0,1\text{mU/l}$  empfohlen. Bei Patienten mit niedrigem Risiko wird ein TSH-Wert im unteren Normbereich ( $0,5\text{-}1\text{mU/l}$ ) angestrebt. Allerdings müssen vor allem bei älteren Patienten kardiale Nebenwirkungen und der negative Einfluss einer Hyperthyreose auf den Knochenstoffwechsel berücksichtigt werden [2, 7, 15].

#### 1.1.6 Nachsorge

Nachsorgeuntersuchungen werden lebenslang empfohlen, da Rezidive auch viele Jahre nach der Primärtherapie auftreten können. In den ersten fünf Jahren sollten die Nachsorgeuntersuchungen alle sechs Monate stattfinden. Bei unauffälligem Verlauf und niedrigem Risiko sind anschließend jährliche Kontrollen ausreichend.

Zu der Nachsorge gehören folgende Untersuchungen:

- Palpation und zervikale Sonographie
- Ganzkörperszintigraphie (6-12 Monate nach Primärtherapie obligat, anschließend nur bei Rezidivverdacht)
- Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin (hTg) inklusive hTg-Wiederfindung und der Antikörper gegen hTg (TAK)
- Überprüfung der Schilddrüsenhormonparameter TSH, fT3 und fT4

- Kontrolle der Substitutionstherapie bei Vorliegen eines postoperativen Hypoparathyreoidismus

[2, 5]

#### 1.1.6.1 Der Tumormarker Thyreoglobulin (hTg)

Das Glykoprotein Thyreoglobulin wird ausschließlich von Schilddrüsenzellen und Zellen differenzierter Schilddrüsenkarzinome produziert. Somit gilt hTg als Marker für noch verbliebenes Schilddrüsen- oder Karzinomgewebe. Die Sensitivität der hTg-Bestimmung ist von der Höhe des TSH-Spiegels abhängig, so dass bei Kontrollen stets der TSH-Wert mitberücksichtigt werden muss. Liegt der hTg-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze, so kann davon ausgegangen werden, dass keine hTg-produzierenden Gewebereste mehr vorhanden sind. Erhöhte hTg-Werte, die im Verlauf stabil sind, erklären sich am ehesten durch minimale Schilddrüsenreste, die anhand der Bildgebung nicht zu lokalisieren sind. Ein im Verlauf kontinuierlich steigender hTg-Wert kann als beweisend für das Vorliegen eines Tumorrezidivs angesehen werden. Allerdings hängt der hTg-Wert nicht nur von der Menge des Schilddrüsenrestgewebes bzw. Tumorgewebes ab, sondern auch von der unteren Nachweisgrenze der verwendeten hTg-Assays [32, 33].

#### 1.1.7 Überlebensrate

Laut Angaben des Robert-Koch Instituts betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate (2013-2014) bei Frauen 94% und bei Männern 87%. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate lag bei Frauen bei 92% und bei Männern bei 84% [6]. Die gute Prognose ist darauf zurückzuführen, dass die Krebserkrankung vor allem bei Frauen schon in sehr frühen Stadien entdeckt wird. Eine Ausnahme bildet das anaplastische Karzinom, dessen relative Überlebensrate mit 10% deutlich geringer ist [6].

Bei papillären Karzinomen wird bei 90-95% aller Fälle eine Heilung erreicht. Rezidive treten bei 5-10% auf. Das Langzeitüberleben beträgt beim minimal-invasiven FTC 95-97%. Beim breit-invasiven FTC versterben tumorbedingt etwa 50%. Die 5-Jahres-Überlebensrate beim PTDC beträgt etwa 50%, die 10-Jahres-

Überlebensrate 25-35%. Die mittlere Überlebenszeit des anaplastischen Karzinoms beträgt weniger als sechs Monate [2].

## 1.2 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Angesichts der sehr guten Prognose der Patienten mit niedrigen Tumorstadien stellt sich die Frage, ob bei diesen Patienten - oder zumindest einer Subgruppe - eine Verminderung der Therapieintensität vertretbar wäre. Hierzu wäre es wünschenswert, speziell für diese Patientengruppe Risikofaktoren zu identifizieren, die mit dem Auftreten eines Tumorrezidivs verbunden sind. In der vorgelegten Arbeit sollten daher folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Wie hoch ist die Rezidivhäufigkeit bei primär nicht metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinomen?
- Welche Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs gibt es? Spielen Alter, Geschlecht, histopathologischer Befund, das T- oder UICC-Stadium eine Rolle?
- An welchen Lokalisationen und wann treten die Rezidive auf?
- Wurde bei weniger sensibler Diagnostik (vor 1995) eine Tumorpersistenz häufiger übersehen? Traten damit früher und häufiger Rezidive auf?
- Wie sind die Therapieergebnisse bei Patienten mit Rezidiv?
- Beeinflusst das Auftreten eines Rezidivs die Lebenserwartung der betroffenen gegenüber rezidivfreien Patienten?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von allen Patienten, die in der Abteilung für Nuklearmedizin der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen aufgrund eines primär nicht metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms von 08/1979 bis 12/2007 behandelt worden sind, erfasst und in Form einer retrospektiven Analyse der klinischen Verläufe ausgewertet.

Die Patienten mussten hierzu folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- histologisch gesichertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom
- Nachbeobachtungszeitraum mindestens fünf Jahre
- primärer Tumorstatus cN0 cM0 oder pN0 cM0
- Tumorgröße >1cm oder mindestens pT1 bifokal

Ausgeschlossen wurden unifokale papilläre Mikrokarzinome (pT1a) mit einem Durchmesser  $\leq 1$ cm und medulläre Karzinome.

### 2.2 Erhobene Daten

Die Datenerfassung erfolgte pseudonymisiert. Hierzu wurde jedem Patienten eine Identifikationsnummer zugeordnet.

Anhand des Studiums der vorliegenden Akten wurden folgende Daten erhoben:

- Patienten-ID, Geschlecht, Geburtsdatum
- Zeitpunkt der Erstdiagnose (Monat, Jahr)
- Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Tumorhistologie
- Tumorgröße
- TNM-Status, UICC-Stadium
- Differenzierung (Grading)
- R-Status
- Tumoreinbruch in Blut-/Lymphgefäße
- Informationen zur Therapie: Zeitpunkt und Art der Operation/en, Anzahl und Aktivität der durchgeführten Radioiodbehandlungen
- Untersuchungsergebnisse/ Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen: Sonographiebefund der Halsregion, Dokumentation von

Laboruntersuchungen (TSH- und hTg-Werte mit Wiederfindung), Befunde von Radioiodszintigrammen und weiteren bildgebenden Verfahren wie PET/CT

- Informationen zur medikamentösen Therapie: fT3 oder fT4, TSH-Suppression (ja/nein?), TSH-Wert
- Beschreibung des Krankheitsstatus zum Ende der Nachbeobachtung: rezidivfrei, Rezidiv (Zeitpunkt, Lokalisation, Art der Diagnosestellung, Therapie und Behandlungsergebnis)
- Überlebensstatus (letzte Nachbeobachtung, im Falle des Exitus letalis: Todesdatum und Todesursache)

Im Laufe der Jahre änderte sich die technische Qualität der eingesetzten Untersuchungsverfahren und damit deren Sensitivität und Spezifität. So war vor 1995 kein PET/CT verfügbar und die szintigraphische und sonographische Bildgebung gemäß der technischen Geräteentwicklung schlechter als bei kürzer zurückliegenden Untersuchungen. Zudem änderte sich der für das untersuchte Patientenkollektiv eingesetzte hTg-Test und damit auch Sensitivität und Normbereich. Der 1994 eingeführte IRMA-Test erwies sich um den Faktor 2 sensitiver als der 1989 eingeführte Dyno-Test [33]. Aus diesem Grund wurden zwei Subgruppen von Patienten gebildet, deren Erstdiagnose vor oder nach 1995 gestellt worden war. Es wurde der Frage nachgegangen, ob bei weniger sensibler Diagnostik eine Tumorpersistenz häufiger übersehen wurde und es damit zu früheren und häufigeren Rezidiven kam.

In der nachfolgenden Tabelle ist eine Übersicht über das Patientengut, Geschlecht, histopathologischer Befund, Tumorstatus und die Rezidivhäufigkeit dargestellt.

**Tabelle 3: Patientengut, Geschlecht, histopathologischer Befund, Tumorstatus und Rezidivhäufigkeit**

Patientengut	n= 155
Geschlecht	weiblich n= 102 (65,8%) männlich n= 53 (34,2%)
histopathologischer Befund	papillär n= 104 (67,1%) follikulär n= 47 (30,3%) papillär und follikulär (NOS) n= 4 (2,6%)
Tumorstatus (low-risk pT1 und pT2 bzw. high-risk pT3 und pT4)	low-risk n= 112 (72,3%) high-risk n= 36 (23,2%) pTx n= 7 (4,5%)
Rezidive	n= 11 (7,1%)

Die Daten wurden zunächst unter folgenden Gesichtspunkten ausgewertet:

Prüfung der Patienten bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien, insbesondere korrektes Staging bei Erstdiagnose. 202 Patienten wurden ursprünglich analysiert. 155 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, 47 Patienten wurden ausgeschlossen.

Das T-Stadium wurde postoperativ anhand des Pathologiebefunds gemäß der TNM-Klassifikation von 2009 (7. Auflage) [8] festgelegt. Sofern eine Lymphadenektomie stattgefunden hatte, konnte anhand des histologischen Berichtes der Tumorstatus pN0 sichergestellt werden. Bei Patienten, bei denen keine Lymphknoten entnommen worden waren, wurde Metastasenfreiheit angenommen, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren:

- cN0 cM0: keine metastasenverdächtigen Befunde in der Halssonographie, Röntgendiagnostik (planare Thoraxuntersuchung in zwei Ebenen, CT – soweit vorhanden), Radioiodganzkörperzintigraphie inklusive SPECT/

low dose CT (soweit vorhanden), FDG-PET oder PET-CT (soweit vorhanden)

- hTg <1ng/ml bei dem abschließenden stationären Radioiodtest

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt bei der Datenerhebung war der klinische Verlauf der Patienten. Anhand der regelmäßig durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen konnte dieser beurteilt werden. Dabei wurde die Dauer der Nachbeobachtungszeit und der klinische Status nach folgenden Kriterien eingeteilt:

- „Vollremission“ (bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit rezidivfrei)
- „rezidiert“ (Auftreten eines Rezidivs bei vorangegangener Vollremission)
- „Exitus letalis“ (Patient verstorben, Dokumentation der Todesursache und des Todesdatums)

Zudem wurde der Überlebensstatus der Patienten dokumentiert. Dabei wurden das Überleben des gesamten Patientenkollektivs sowie getrennt rezidivfreie und rezidierte Patienten betrachtet. Ebenfalls wurde die Dauer des rezidivfreien Überlebens analysiert.

Das Hauptaugenmerk lag auf der Rezidivanalyse. Es wurde die Behandlung und der klinische Verlauf bei Patienten mit Rezidiv dokumentiert, dazu auch der weitere Verlauf der Erkrankung (anschließend dauerhaft rezidivfrei, erneute/s Rezidiv/e, progredienter Verlauf bei nicht erreichter Rezidivfreiheit, Überleben der Patienten mit Rezidiv).

### 2.3. Statistische Analyse

Die Daten wurden in einer Excel-Datei erfasst und mit dem Programm SPSS Statistics ausgewertet. Hierzu wurden Häufigkeiten und Medianwerte berechnet. Für die graphische Darstellung wurden Torten- und Säulendiagramme sowie Box-Plots verwendet.

In der statistischen Auswertung wurde untersucht, welche Faktoren mit dem Auftreten eines Rezidivs verbunden sind. Hierzu fand der exakte Test nach Fisher Anwendung. Außerdem wurde zur weiteren Überlebenszeit- und Rezidivanalyse die Methode nach Kaplan-Meier angewandt.

Zur Untersuchung von Unterschieden des Medianwerts zweier Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Unterschiede für die  $p < 0,05$  galt, wurden als statistisch signifikant gewertet.

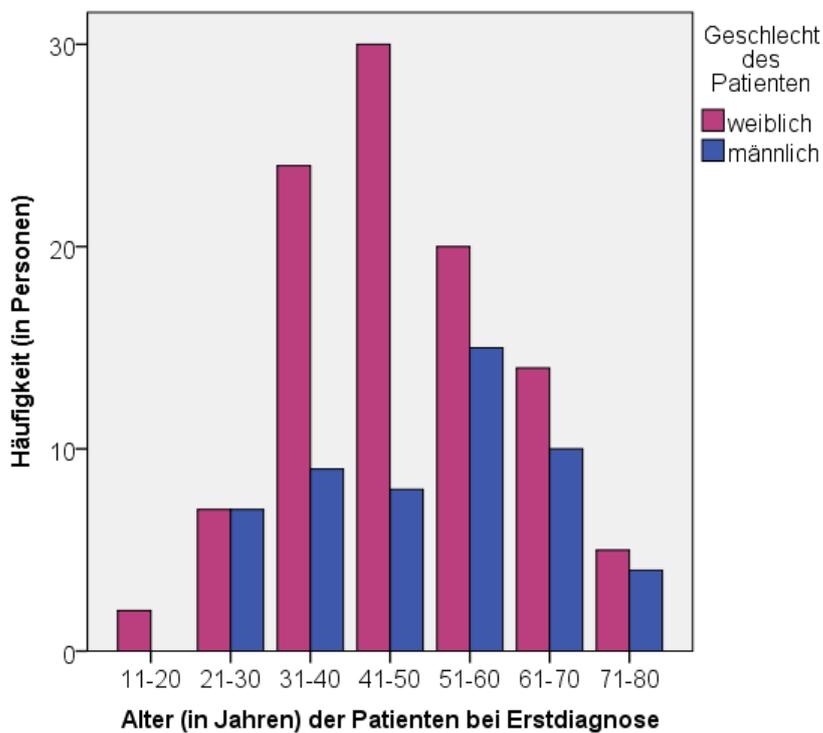
### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten (Altersverteilung und Geschlechterverhältnis)

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 155 Patienten zusammen.

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose betrug 48 Jahre. Der jüngste Patient war 16 Jahre, der älteste Patient 77 Jahre alt.

Das folgende Diagramm (Abb. 1) stellt die Altersverteilung der Frauen und Männer des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dar. Der Erkrankungszeitpunkt lag bei den Männern am häufigsten im 6. Lebensjahrzehnt. Bei den Frauen lag der Gipfel im 5. Lebensjahrzehnt.

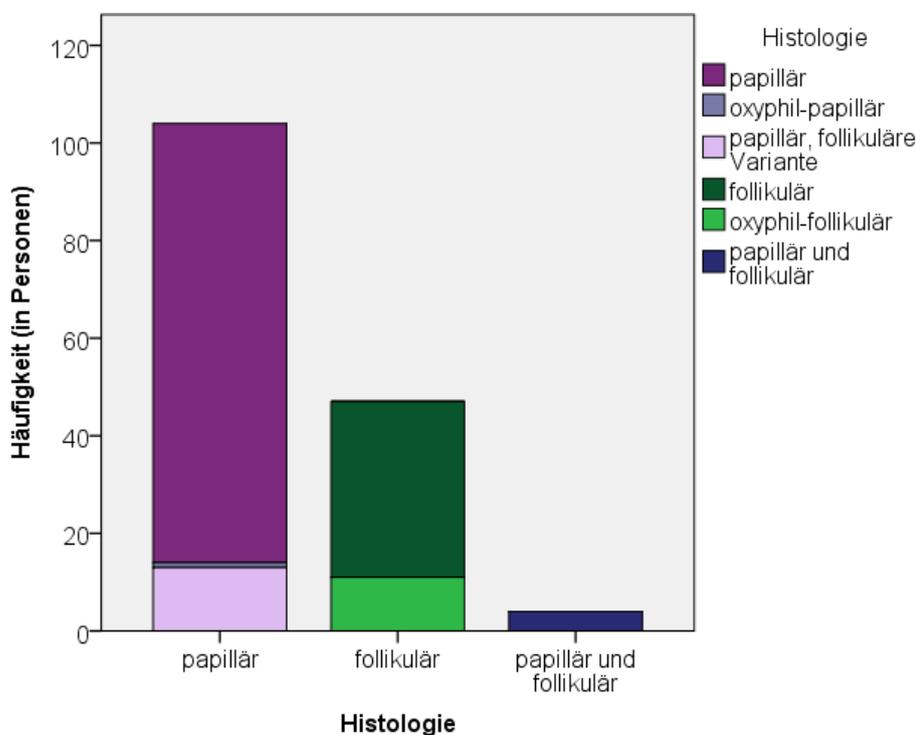


**Abbildung 1: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

102 (65,8%) Patienten waren weiblich. 53 (34,2%) waren männlich. Somit waren deutlich mehr Frauen erkrankt als Männer.

### 3.2 Histopathologische Befunde und Tumorklassifikation

Wie in Abbildung 2 dargestellt teilen sich die histopathologischen Befunde folgendermaßen auf: von 155 Patienten hatten 104 (67,1%) ein papilläres Karzinom, darunter 90 typisch papillär, ein Patient mit oxyphiler und 13 mit follikulärer Variante. 47 Patienten (30,3%) hatten ein follikuläres Karzinom, darunter 36 mit typisch follikulärem Typ und 11 Patienten mit einer oxyphilen Variante. Vier (2,6%) Patienten hatten sowohl ein papilläres als auch ein follikuläres Karzinom (NOS).



**Abbildung 2: Verteilung der histopathologischen Befunde**

#### 3.2.1 Tumorstatus (T-Stadium)

Das Tumorstadium pT1b kam bei 53 (34,2%) Patienten vor, davon 33 Patienten mit multifokalen Tumoren. Das Tumorstadium pT2 zeigte sich bei 59 (38,1%) Patienten, darunter sechs multifokale Tumore. Das Stadium pT3 war bei 21 (13,5%) Patienten vorhanden, darunter vier multifokale Tumore.

Das Stadium pT4a zeigte sich bei 14 (9%) und pT4b bei einem (0,6%) Patienten. Bei sieben (4,5%) Patienten waren keine Angaben zum T-Stadium vorhanden.

Bei 112 (72,3%) Patienten lag ein Low-Risk Karzinom (pT1 und pT2) vor. 36 (23,2%) hatten ein High-Risk Karzinom (pT3 und pT4) und bei sieben (4,5%) Patienten fehlten die Angaben.

### 3.2.2 Lymphknotenstatus (N-Stadium)

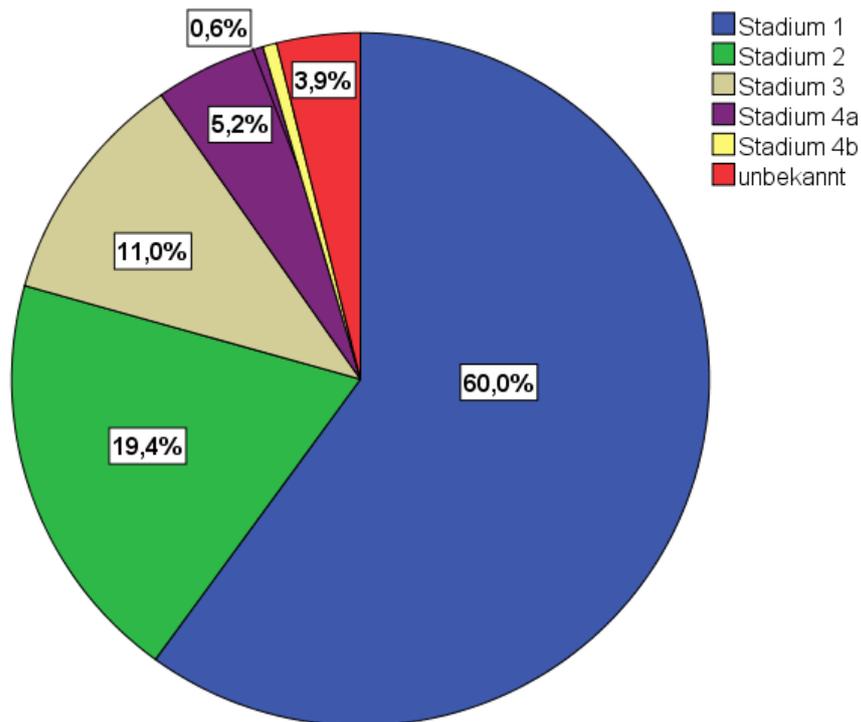
Anhand des histopathologischen Befundes bei Lymphknotenentnahme sowie der übrigen Untersuchungsergebnisse konnte sichergestellt werden, dass alle 155 Patienten den Status N0 aufwiesen (vgl. 2.2). Bei 65 (41,9%) Patienten hatte eine Lymphadenektomie stattgefunden.

### 3.2.3 Metastasierungsstatus (M-Stadium)

Gemäß der Einschlusskriterien sollten alle 155 Patienten den Status M0 haben. Dies konnte anhand der Untersuchungsergebnisse, die vor und im Rahmen der ersten Radioiodtherapie erhoben wurden, gesichert werden (vgl. 2.2).

### 3.2.4 UICC-Stadieneinteilung

93 (60%) Patienten befanden sich im UICC-Stadium 1, 30 (19,4%) im UICC-Stadium 2, 17 (11%) im Stadium 3, acht (5,2%) im Stadium 4a und einer (0,6%) im Stadium 4b. Bei sechs (3,9%) Patienten konnte aufgrund unvollständiger Angaben kein UICC-Stadium festgelegt werden (Abb.3).



**Abbildung 3: UICC-Stadieneinteilung in Prozent**

### 3.1.5 Grading

65 (41,9%) Karzinome waren gut differenziert (G1). Sieben (4,5%) waren G1/2, also gut bis mäßig differenziert. 44 (28,4%) waren G2 und einer (0,6%) war G3. Bei 38 (24,5%) Fällen fehlte eine Angabe zum Differenzierungsgrad.

### 3.2.6 Einbruch in Lymphgefäße

Bei 109 (70,3%) Tumoren zeigte sich keine Invasion in Lymphgefäße, bei zehn (6,5%) ergab sich ein Nachweis und bei 36 (23,2%) Tumoren fehlte die Angabe zum Einbruch in Lymphgefäße.

### 3.2.7 Invasion in Venen

Bei 77 (49,7%) Tumoren ließ sich keine Invasion in Venen nachweisen. Bei 41 (26,5%) zeigte sich eine mikroskopische Invasion, in keinem Fall eine makroskopische Invasion. Bei 37 (23,9%) Tumoren fehlte die Angabe zum Einbruch in Venen.

### 3.2.8 R-Status

Bei 131 (84,5%) Patienten wurde der Tumor R0 reseziert. Bei vier (2,6%) Patienten fand sich ein mikroskopischer Residualtumor an den Schnitträndern, sodass sich ein R1-Status ergab. Bei einem Patienten (0,6%) fand sich ein fraglicher Tumorrest. Bei 19 (12,3%) Patienten war kein R-Status festgelegt worden.

## 3.3 Therapie und Nachsorge

### 3.3.1 Operative Therapie

Bei 132 (85,2%) Patienten wurde eine Thyreoidektomie durchgeführt. Bei 24 Patienten erfolgte diese einzeitig, bei 108 Patienten zweizeitig. Bei einem Patienten erfolgte zusätzliche zur totalen Thyreoidektomie eine Teilresektion der geraden Halsmuskulatur. 12 (7,7%) der Patienten erhielten eine Hemithyreoidektomie der einen und eine subtotale Thyreoidektomie der anderen Seite. Dieser Eingriff wurde bei drei Personen einzeitig durchgeführt und bei neun zweizeitig. Bei einem (0,6%) Patient erfolgte eine einzeitige Hemithyreoidektomie. Bei neun (5,8%) Patienten wurde eine subtotale Strumektomie beidseits durchgeführt. Dies erfolgte bei sieben Patienten einzeitig und bei zwei Personen zweizeitig. Bei einem (0,6%) Patienten fehlen die Angaben zur Art der Operation.

### Lymphadenektomie:

Bei 65 (41,9%) Patienten fand im Zuge der Primärtherapie eine Lymphadenektomie statt. Bei 89 (57,4%) Patienten wurden keine Lymphknoten entnommen. Bei einem (0,6%) fehlen die Angaben zur Entnahme von Lymphknoten.

Rezidivoperation:

Bei fünf Patienten, bei denen ein Rezidiv in Form einer Lymphknotenmetastase aufgetreten war, wurde diese operativ entfernt. Bei einem erfolgte eine Lymphknotenausräumung der Karotisscheide, des zentralen Kompartiments sowie des linken lateralen Halsdreiecks. Bei einem Patienten erfolgte die Resektion einer Lungenmetastase. Bei einem weiteren Patienten fand die Resektion eines Lebersegmentes und eine Teilresektion der 8. Rippe statt.

### 3.3.2 Radioiodtherapie

Zusätzlich zur operativen Therapie wurden 111 (71,6%) Patienten einer, 40 (25,8%) Patienten zwei und drei (1,9%) Patienten drei Radioiodtherapien unterzogen. Bei einem (0,6%) Patient fand keine Radioiodtherapie statt, da sich aufgrund einer fehlenden Iodspeicherung im Halsbereich keine Indikation zur Radioiodtherapie ergab. Der Grund für die wiederholten Radioiodtherapien lag darin, dass nach der ersten Therapie noch Schilddrüsenrestgewebe vorhanden war und/ oder der Tumormarker hTg noch erhöht war.

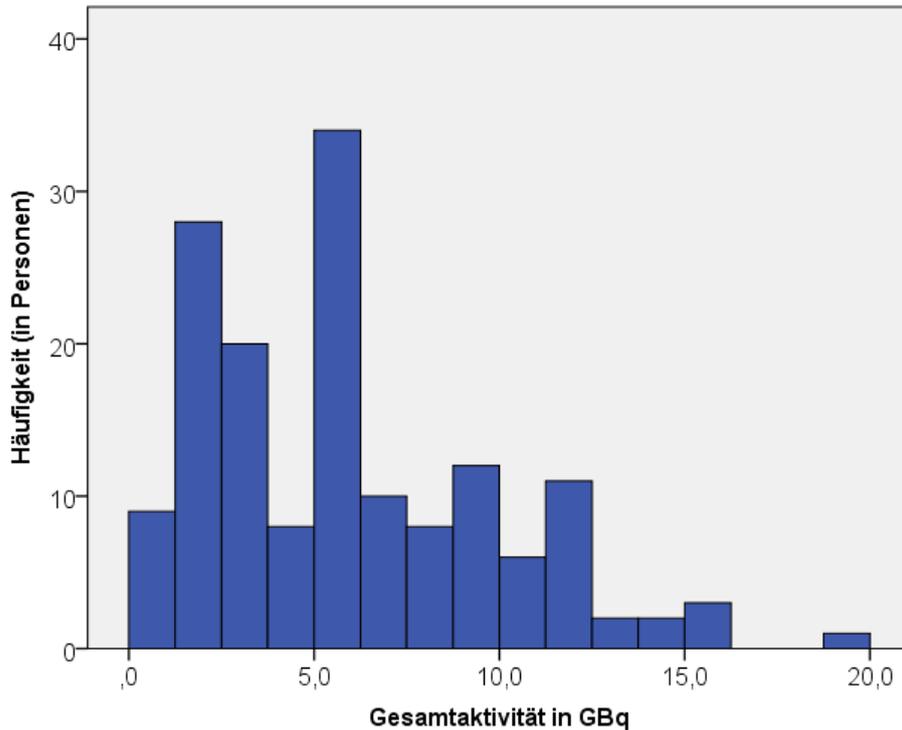
Zudem fand bei drei Patienten mit Rezidiv zusätzlich zur Rezidivoperation eine erneute Radioiodtherapie statt. Bei zwei Rezidivpatienten erfolgte eine Radioiodtherapie als einzige Therapie.

Das Minimum der applizierten Gesamtaktivität bei Primärtherapie betrug 0,7GBq und das Maximum 18,8GBq. Der Median-Wert lag bei einer applizierten Gesamtaktivität von 5,6GBq. Dies ist in Abbildung 4 dargestellt.

Der Medianwert der applizierten Aktivität bei Patienten mit einer Radioiodtherapie lag bei 3,7GBq. Das Minimum betrug 0,7GBq, das Maximum 8,3GBq.

Bei Patienten mit mehr als einer Radioiodtherapie lag der Medianwert der applizierten Gesamtaktivität bei 11,1GBq. Das Minimum betrug 5,5GBq, das Maximum 18,8GBq.

Nach Abschluss der Radioiodtherapie wurde durch den Radioiod-Scan und Bestimmung des hTg-Wertes (unter TSH-Stimulation; unter der Nachweisgrenze) sichergestellt, dass alle Patienten formal erfolgreich behandelt worden waren und somit Tumorfreiheit bestand.



**Abbildung 4: Zur Radioiodbehandlung applizierte Gesamtaktivität**

### 3.3.3 Medikamentöse Therapie

Nach Beendigung der Primärbehandlung (Operation und Radioiodtherapie) wurden bei allen Patienten Schilddrüsenhormonpräparate in TSH-suppressiver Dosierung (TSH-Wert  $<0,1\text{mU/l}$ ) verabreicht.

Im Laufe der Nachbeobachtungszeit wurde bei langjährig stabilem Krankheitsverlauf ohne Tumorrezidiv bei 96 (62%) Patienten die TSH-Suppression aufgegeben. Bei 58 (37,4%) Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko wurde die TSH-suppressive Therapie fortgesetzt. Bei einem (0,6%) Patient fehlen die Angaben zur medikamentösen Therapie.

Die eingenommene L-Thyroxin-Dosis bei der letzten Nachsorgeuntersuchung schwankte zwischen einem Minimum von  $75\mu\text{g/Tag}$  und einem Maximum von  $275\mu\text{g/Tag}$ , der Median-Wert lag bei  $150\mu\text{g/Tag}$ . Ein Patient nahm  $60\mu\text{g/Tag}$  T3, ein Patient nahm ein T3 und T4 Kombinationspräparat ein.

### 3.3.4 Tumormarker

Der Tumormarker Thyreoglobulin (hTg) lag bei der letzten Nachsorgeuntersuchung bei 147 (94,8%) Patienten unter  $1\text{ng/ml}$ . Bei sechs

(3,9%) Patienten lag der hTg Wert über 1ng/ml. Bei zwei (1,3%) fehlen die Angaben zum hTg-Wert. In Tabelle 4 sind die Patienten mit Werten >1ng/ml aufgeführt und erläutert. Bei fünf Patienten lag ein Tumorrezidiv vor, bei einem Patienten fehlen weitere Angaben.

**Tabelle 4: Klinische Bewertung der Patienten mit hTg-Werten >1 ng/ml bei der letzten Nachsorgeuntersuchung**

	hTg-Wert in ng/ml bei der letzten Nachsorgeuntersuchung	Beurteilung der Werte
1	42,9	Rezidiv mit Progress
2	3950,7	Rezidiv mit Progress
3	7853,1	Rezidiv mit Teilremission
4	5,1	Rezidiv mit Progress
5	13	Rezidiv mit Progress
6	2,98	keine weiteren Daten vorhanden

Die hTg-Werte vor der ersten Radioiodtherapie (in Hypothyreose) schwankten zwischen einem Minimum von 0,2ng/ml und einem Maximum von 202,5ng/ml. Der Medianwert betrug 4,9ng/ml.

Bei der Therapiekontrolle nach der ersten Radioiodtherapie lagen die hTg-Werte (in Hypothyreose) zwischen einem Minimum von <0,1ng/ml und einem Maximum von 18,1ng/ml. Der Median lag bei 0,5ng/ml. Bei 107 (69%) Patienten lag der hTg-Wert nach der ersten Radioiodtherapie unter 1ng/ml.

### 3.4 Nachbeobachtungsstatus

#### 3.4.1 Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit umfasst den Zeitraum zwischen der Operation des Schilddrüsenkarzinoms bis zum Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung in der Klinik bzw. beim Hausarzt.

Für 72 (46,5%) Patienten beträgt die Nachbeobachtungszeit fünf bis zehn Jahre, für 83 (53,5%) Patienten mehr als zehn Jahre, in einem Fall sogar 42 Jahre. Somit liegt die Nachbeobachtungszeit zwischen einem Minimum von fünf Jahren und einem Maximum von 42 Jahren. Der Median beträgt zehn Jahre.

### 3.5 Behandlungsergebnisse und Rezidivanalyse

Innerhalb des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes kam es bei 11 (7,1%) Patienten zum Auftreten eines Rezidivs. Somit waren 144 (92,9%) Patienten rezidivfrei. Der Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs erstreckte sich von einem Minimum von 14 Monaten bis zu einem Maximum von 261 Monaten nach Erstdiagnose. Der Medianwert betrug 87 Monate.

In den nachfolgenden Tabellen und Diagrammen ist eine Übersicht über Alter, Geschlecht, histopathologischen Befund, Tumor- und UICC-Stadium, hTg-Wert bei Feststellung des Rezidivs sowie Zeitpunkt und Art des Rezidivs dargestellt.

**Tabelle 5: Alter (in Jahren), Geschlecht, histopathologischer Befund, pT-Stadium und UICC-Stadium der Rezidivpatienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

	Alter bei Erstdiagnose	Geschlecht	Histopathologischer Befund	pT-Stadium	UICC-Stadium
1	57	weiblich	follikulär (oxyphil)	pT2	II
2	35	männlich	follikulär (oxyphil)	pT3 multifokal	I
3	69	männlich	papillär	pT3 multifokal	III
4	44	weiblich	follikulär	pT3	I
5	54	weiblich	follikulär	pT3	III
6	67	weiblich	papillär	pT4a	IVa
7	58	männlich	follikulär	pT2	II
8	49	männlich	follikulär (oxyphil)	pT3	III
9	57	weiblich	papillär	-	-
10	64	weiblich	follikulär	pT4a	IVa
11	68	weiblich	follikulär	pT4a	IVa

Hier fällt auf, dass überwiegend bei Patienten mit follikulären Karzinomen und hohen Tumorstadien ein Rezidiv auftrat (siehe Kapitel 3.5.4 und 3.5.5).

**Tabelle 6: hTg-Wert (ng/ml) und Zeitpunkt des Rezidivs (Monate nach Erstdiagnose), Art des Rezidivs**

	hTg-Wert bei Feststellung des Rezidivs (unter TSH-Suppression)	hTg-Wert bei Feststellung des Rezidivs (unter TSH-Stimulation)	Zeitpunkt des Rezidivs	Art des Rezidivs
1	0,4	1,8	164	Lymphknotenmetastase
2	1,4	1,4	116	Lymphknotenmetastase
3	2,3	9,1	87	Lymphknotenmetastase
4	-	<6,25	70	Lymphknotenmetastase
5	1,0	0,9	88	Lungenmetastase
6	-	-	102	Lymphknotenmetastase
7	103	-	14	hepatische, lymphogene, pulmonale und ossäre Metastasierung
8	31,2	-	65	Lymphknotenmetastase
9	5,7	99	261	pulmonale Metastasierung und Lymphknotenmetastase
10	-	142	60	Lungenmetastase
11	0,71	-	40	Lymphknotenmetastase

Bei der Art des Rezidivs ist festzustellen, dass es sich vor allem um Lymphknotenmetastasen handelte (siehe Kapitel 3.5.15).

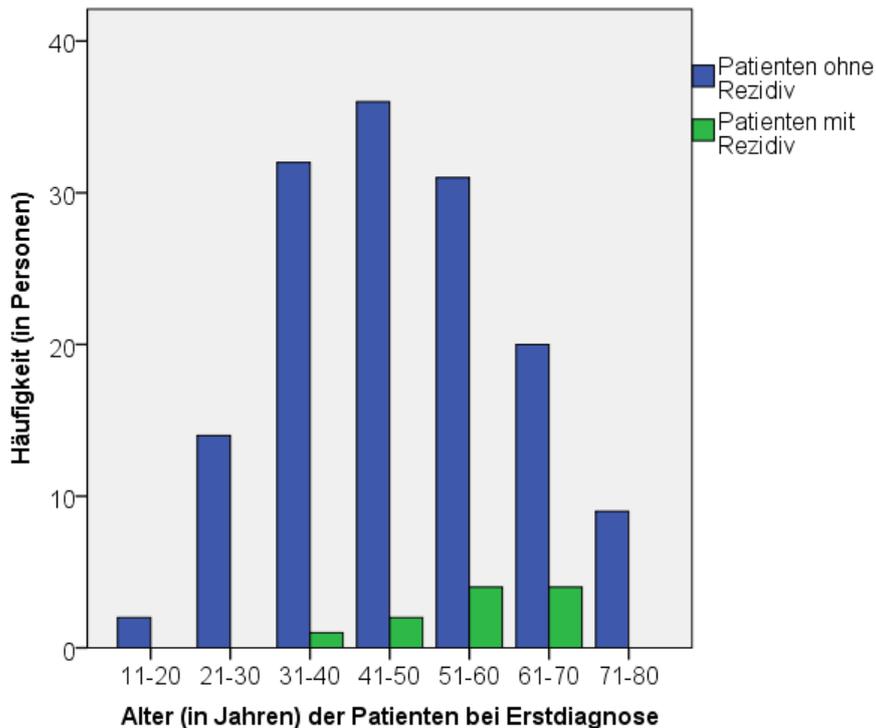
### 3.5.1 Alter der Patienten mit Rezidiv bei Erstdiagnose

Der jüngste Patient, bei dem ein Rezidiv auftrat, war bei der Erstdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms 35 Jahre alt, der älteste Patient mit Rezidiv war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 69 Jahre alt. Der Medianwert lag bei 57 Jahren. Ein Patient (9,1%) war zwischen 31-40 Jahren, zwei (18,2%) Patienten zwischen 41-50 Jahren, vier (36,4%) Patienten zwischen 51-60 Jahren und weitere vier (36,4%) Patienten zwischen 61-70 Jahren.

Der jüngste Patient der rezidivfreien Patienten war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 16 Jahre alt, der älteste Patient war 77 Jahre alt. Der Medianwert lag bei rezidivfreien Patienten bei 46 Jahren. Zwei Patienten (1,4%) waren zwischen 11-20 Jahre, 14 (9,7%) waren zwischen 21-30 Jahre, 32 (22,2%) Patienten zwischen 31-40 Jahre, 36 (25%) zwischen 41-50 Jahre, 31 (21,5%)

zwischen 51-60 Jahre, 20 (13,9%) zwischen 61-70 Jahren und neun (6,3%) zwischen 71-80 Jahre alt.

Der Vergleich des Alters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei Patienten mit und ohne Rezidiv ist in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5: Alter bei Erstdiagnose der Patienten mit und ohne Rezidiv**

Es fällt auf, dass der Medianwert bei den Patienten mit Rezidiv 11 Jahre höher ist als bei rezidivfreien Patienten. 36,4% der rezidierten Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 51-60 Jahre alt, wohingegen nur 21,5% der rezidivfreien Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 51-60 Jahre alt waren. Diese Ergebnisse bestätigen den bekannten Risikofaktor von einem Erkrankungsalter über 45 Jahren.

### 3.5.2 Alter der Patienten mit Rezidiv zum Zeitpunkt des Rezidivs

Zum Zeitpunkt des Rezidivs war der jüngste Patient 44 Jahre und der älteste Patient 79 Jahre alt. 90,9% der Patienten waren zum Zeitpunkt des Rezidivs über 50 Jahre alt waren.

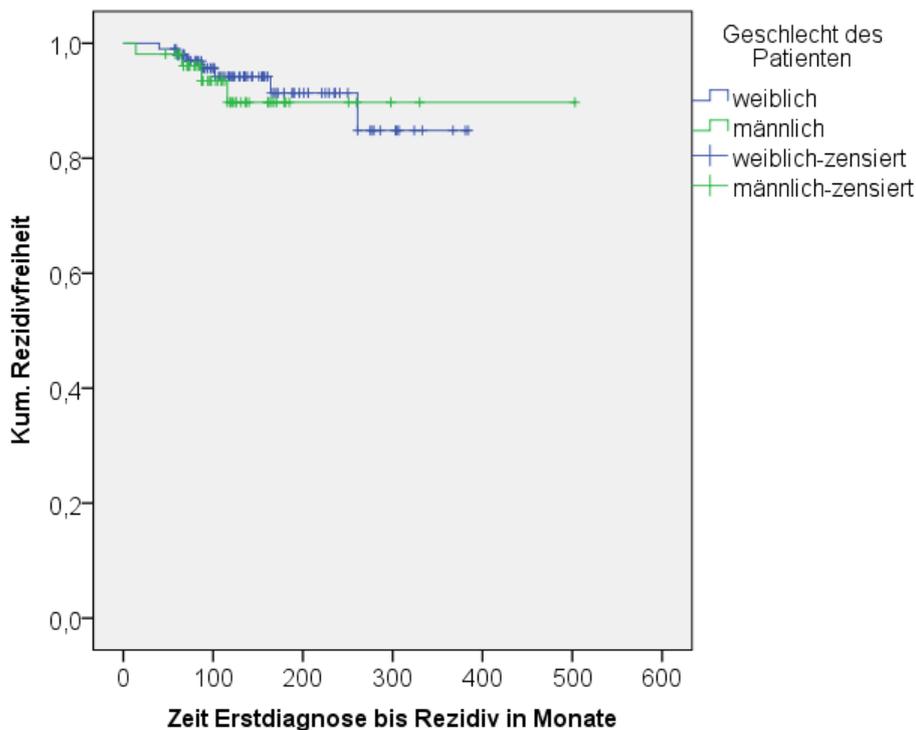
### 3.5.3 Geschlecht der Patienten mit Rezidiv

Sieben (63,6%) der rezidierten Patienten waren weiblich, vier (36,4%) männlich.

6,9% aller weiblichen Patienten bekamen ein Rezidiv im Vergleich zu 7,5% aller männlichen.

Die kumulative Rezidivfreiheit beträgt bei Frauen nach fünf Jahren 98% bei einer verbliebenen Fallzahl von 96 Patienten. Nach zehn Jahren beträgt die kumulative Rezidivfreiheit 94,2% bei 55 verbliebenen Patienten. Bei Männern liegt die kumulative Rezidivfreiheit nach fünf Jahren ebenfalls bei 98,1% bei einer verbliebenen Fallzahl von 50 Patienten. Nach zehn Jahren beträgt die kumulative Rezidivfreiheit bei Männern 89,7% bei einer verbliebenen Patientenzahl von 21 Patienten und ist somit um 4,5% geringer als bei weiblichen Patienten. Dies ist in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

Der exakte Test nach Fisher ergab einen p-Wert von 1,0. Somit gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Rezidivhäufigkeit bei Männern und bei Frauen.



**Abbildung 6: kumulative Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten**

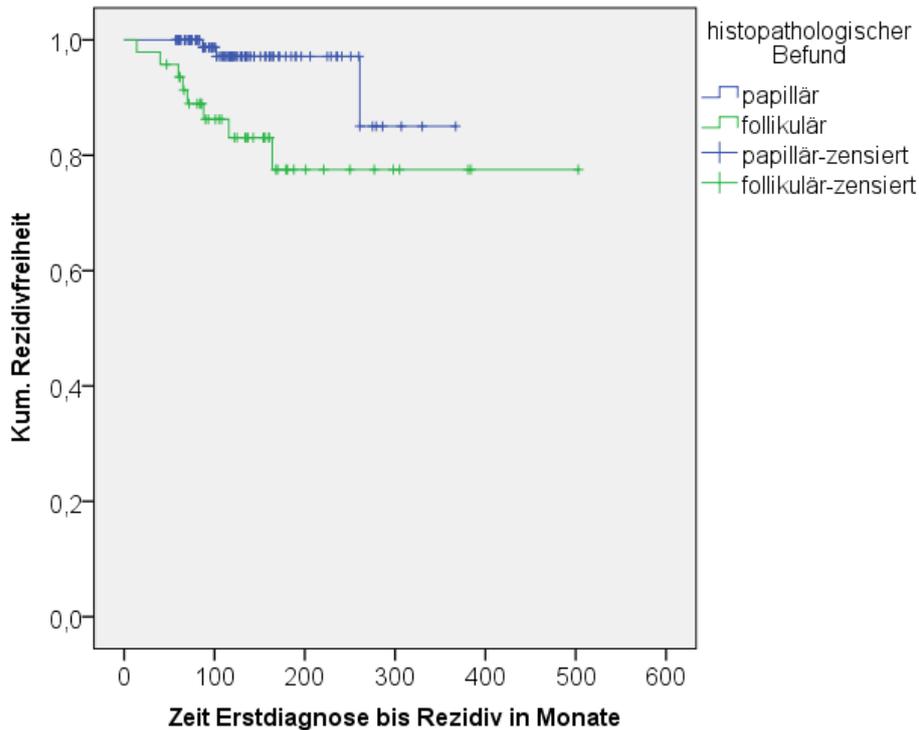
#### 3.5.4 Histopathologischer Befund der Patienten mit Rezidiv

Drei (27,3%) der Patienten mit Rezidiv hatten ein papilläres Karzinom und acht (72,7%) ein follikuläres, darunter drei oxyphil-follikuläre Karzinome.

Bei 2,9% der Patienten mit papillärem Karzinom und bei 17% der Patienten mit follikulärem Karzinom kam es zum Auftreten eines Rezidivs. Zudem trat bei 25 % der Patienten mit einem oxyphilen Karzinom ein Rezidiv auf.

In Abbildung 7 erkennt man, dass die kumulative Rezidivfreiheit beim papillären Karzinom deutlich über der des follikulären Karzinoms liegt. So beträgt die kumulative Rezidivfreiheit beim papillären Karzinom nach fünf Jahren 100% bei einer verbliebenen Patientenzahl von 99 Patienten und beim follikulären Karzinom 93,6% bei einer verbliebenen Fallzahl von 43 Patienten. Nach zehn Jahren beträgt die kumulative Rezidivfreiheit bei Patienten mit papillärem Karzinom 97,2% bei 46 verbliebenen Patienten und bei Patienten mit follikulärem Karzinom 83,1% bei 26 verbliebenen Patienten.

Der exakte Test nach Fisher ergab einen p-Wert von 0,004. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit papillärem bzw. follikulärem Karzinom.



**Abbildung 7: kumulative Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom histopathologischen Befund**

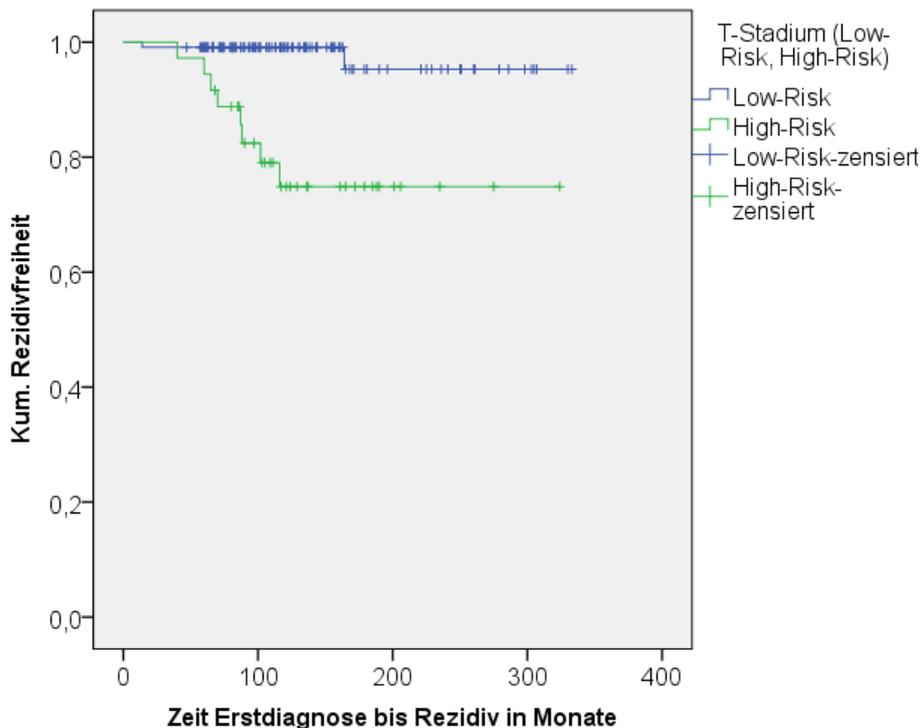
### 3.5.5 T-Stadium der Patienten mit Rezidiv

Zwei Patienten hatten das Tumorstadium pT2. Somit hatten zwei (18,2%) der Patienten mit Rezidiv ein Low-Risk Karzinom und es kam bei 1,8% der Patienten mit Low-Risk Karzinom zum Auftreten eines Rezidivs.

Bei fünf Patienten lag ein Tumorstadium pT3 vor, davon bei zwei Patienten multifokal. Das Stadium pT4a kam bei drei Patienten vor. Insgesamt hatten also acht (72,8%) der Rezidivpatienten ein High-Risk Karzinom und es kam bei 22,2% der Patienten mit High-Risk Karzinom zum Rezidiv.

Nach fünf Jahren beträgt die kumulative Rezidivfreiheit beim Low-Risk Karzinom 99,1% bei einer verbliebenen Fallzahl von 105 Patienten und beim High-Risk Karzinom 94,4% bei 34 verbliebenen Fällen. Nach zehn Jahren beträgt die kumulative Rezidivfreiheit bei Patienten mit Low-Risk Karzinom immer noch 99,1% bei 52 verbliebenen Fällen. Bei Patienten mit einem High-Risk Karzinom sinkt die kumulative Rezidivfreiheit nach zehn Jahren auf 74,9% bei 17 verbliebenen Patienten. Dies ist in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

Beim exakten Test nach Fisher errechnete sich ein p-Wert  $<0,001$ . Somit gibt es einen signifikanten Unterschied bezüglich der Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit Low-Risk bzw. High-Risk Karzinom.



**Abbildung 8: kumulative Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom T-Stadium (Low-Risk/ High-Risk Karzinome)**

### 3.5.6 UICC-Stadieneinteilung der Patienten mit Rezidiv

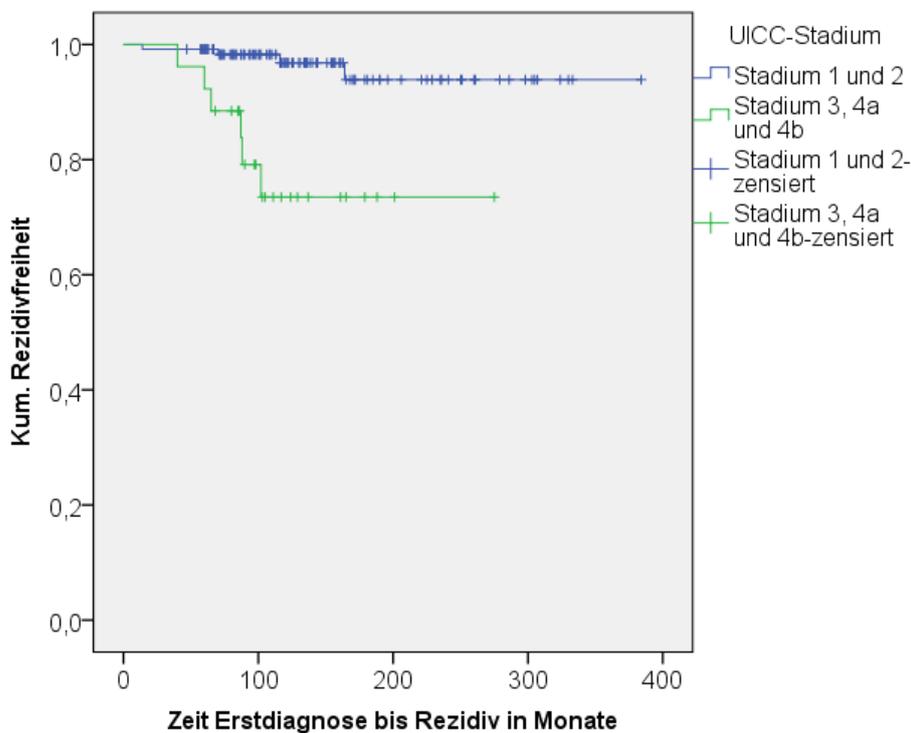
Ursprünglich waren zwei (18,2%) Patienten mit Rezidiv im UICC-Stadium 1, weitere zwei (18,2%) im UICC-Stadium 2, drei (27,3%) der Patienten mit Rezidiv im UICC-Stadium 3 und drei (27,3%) Patienten im UICC-Stadium 4a. Von einem (9,1%) Patienten fehlt die Angabe zur UICC-Stadieneinteilung.

Bei 2,2% aller Patienten, die das UICC-Stadium 1 hatten, kam es zum Auftreten eines Rezidivs. 6,7% der Patienten mit UICC-Stadium 2 hatten ein Rezidiv. 17,7% der Patienten mit UICC-Stadium 3 und 37,5% der Patienten mit UICC-Stadium 4 a bekamen ein Rezidiv.

In Abbildung 9 ist die kumulative Rezidivfreiheit der Patienten mit UICC-Stadium 1 und 2 im Vergleich zu Patienten mit dem UICC-Stadium 3, 4a und 4b dargestellt. Die kumulative Rezidivfreiheit bei Patienten im UICC-Stadium 1 und

2 liegt nach fünf Jahren bei 99,2% bei 116 verbliebenen Patienten und im UICC-Stadium 3, 4a und 4b bei 92,3% bei 24 Patienten. Nach zehn Jahren liegt die Rezidivfreiheit bei Patienten im Stadium 1 und 2 bei 96,8% bei 61 verbliebenen Patienten und im Stadium 3, 4a und 4b bei 73,5% bei neun verbliebenen Patienten.

Der exakte Test nach Fisher ergab einen p-Wert von 0,002. Es zeigt sich somit ein signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidivfreiheit von Patienten im Stadium 1 und 2 im Vergleich zu Patienten mit höheren Tumorstadien.



**Abbildung 9: kumulative Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom UICC-Stadium (Stadium 1 und 2 verglichen mit Stadium 3, 4a und 4b)**

### 3.5.7 Grading der Patienten mit Rezidiv

Bei einem (9,1%) der Patienten mit Rezidiv war der Tumor ursprünglich G1 (gut differenziert). Bei drei (27,3%) war er G2 (mäßig differenziert). Bei sieben (63,6%) Patienten fehlt die Angabe zur ursprünglichen Differenzierung.

### 3.5.8 Invasion in Venen bei Patienten mit Rezidiv

Bei einem (9,1%) Tumor ließ sich keine Invasion in Venen nachweisen, bei fünf (45,5%) zeigte sich eine mikroskopische Invasion, in keinem Fall eine makroskopische Invasion. Bei den restlichen fünf (45,5%) Tumoren fehlte die Angabe zum Einbruch in Venen.

### 3.5.9 Einbruch in Lymphgefäße bei Patienten mit Rezidiv

Bei vier (36,4%) Tumoren zeigte sich keine Invasion in Lymphgefäße, bei keinem ergab sich ein Nachweis und bei sieben (63,6%) fehlte die Angabe zum Einbruch in Lymphgefäße.

Bei 3,7% der Tumoren ohne Einbruch in Lymphgefäße kam es zum Auftreten eines Rezidivs und bei keinem mit Nachweis.

### 3.5.10 R-Status der Patienten mit Rezidiv

Bei sechs (54,5%) Patienten wurde der Tumor R0 reseziert. Bei den übrigen fünf (45,5%) Patienten fehlten die Angaben zum R-Status.

Somit kam es bei 4,6% der Patienten mit R0 Resektion zum Auftreten eines Rezidivs.

### 3.5.11 Art der Operation (Primärtherapie) der Patienten mit Rezidiv

Bei sieben (63,6%) Patienten wurde als Primärtherapie eine totale Thyreoidektomie durchgeführt. Bei einem (9,1%) Patient wurde eine Hemithyreoidektomie der einen Seite und eine subtotale Thyreoidektomie der anderen Seite durchgeführt. Bei einem (9,1%) weiteren Patient erfolgte eine subtotale Strumektomie und bei einem anderen (9,1%) eine Hemithyreoidektomie. Bei einem (9,1%) Patienten fehlen die Angaben zur Primärtherapie.

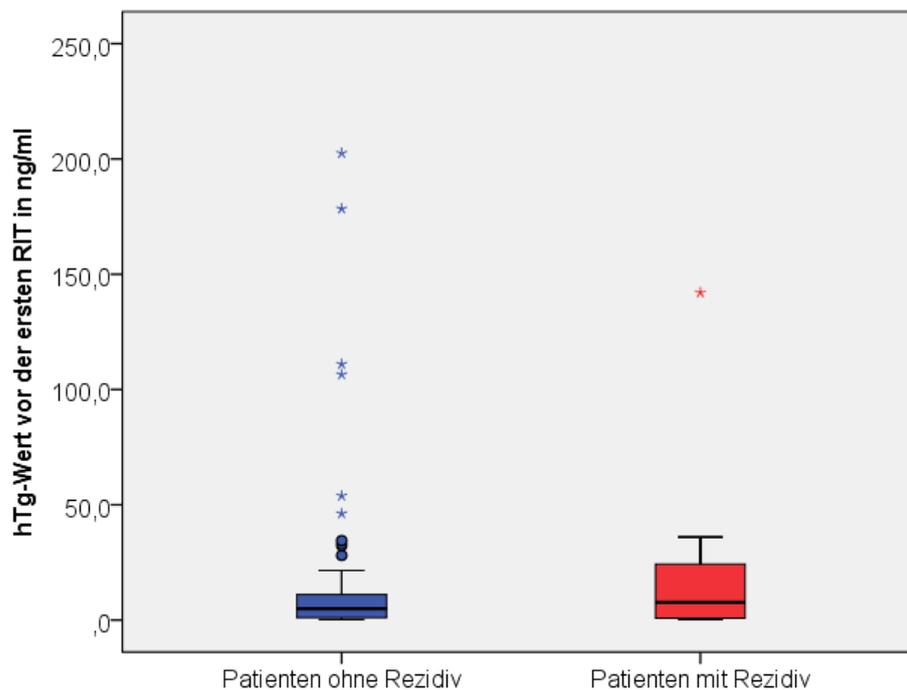
Somit kam es bei 5,3% der Patienten mit einer totalen Thyreoidektomie, bei 8,3% der Patienten mit einer Hemithyreoidektomie der einen und einer subtotalen Thyreoidektomie der anderen Seite, bei 11,1% der Patienten mit einer subtotalen Strumektomie und bei dem einzigen (100%) der Patienten mit einer Hemithyreoidektomie zum Rezidiv.

### 3.5.12 Tumormarker der Patienten mit Rezidiv

Die hTg-Werte vor der ersten Radioiodtherapie (in Hypothyreose) schwankten bei Patienten mit Rezidiv zwischen einem Minimum von 0,2ng/ml und einem Maximum von 142ng/ml. Der Medianwert betrug 7,7ng/ml.

Bei den Patienten ohne Rezidiv schwankten die hTg-Werte (in Hypothyreose) vor der ersten Radioiodtherapie zwischen einem Minimum von 0,2ng/ml und einem Maximum von 202,5ng/ml. Der Medianwert betrug 4,9ng/ml.

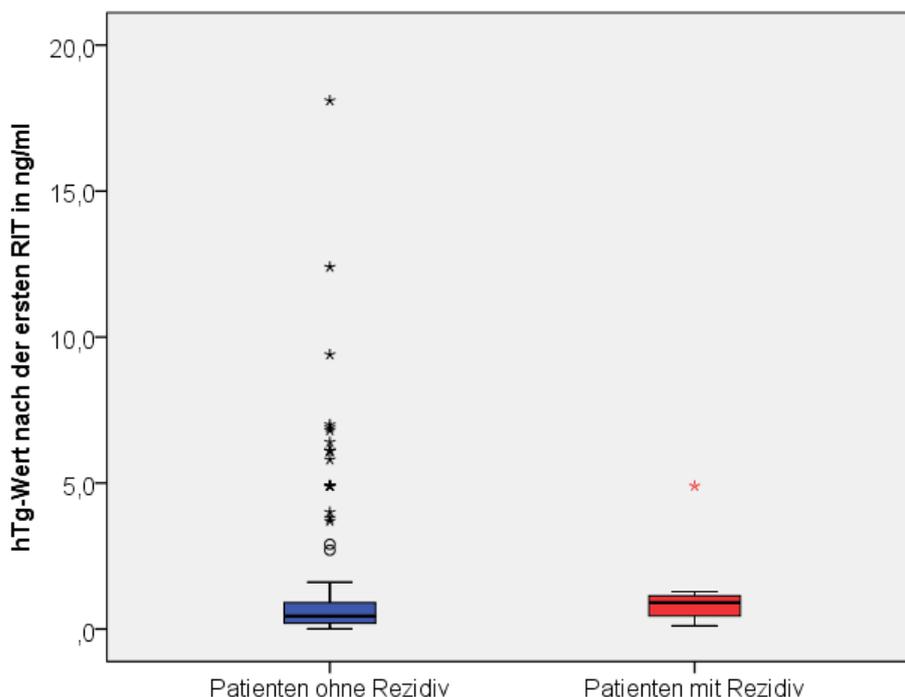
Der Medianwert vor der ersten Radioiodtherapie war bei rezidivierten Patienten damit um 2,8ng/ml höher als bei rezidivfreien Patienten. Dies ist in Abbildung 10 graphisch dargestellt. Im Mann-Whitney-U-Test errechnete sich ein p-Wert von 0,656. Es besteht somit kein signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe des hTg-Wertes vor der ersten Radioiodtherapie bei Patienten mit bzw. ohne Rezidiv. Die Effektstärke nach Cohen liegt bei  $r=0,04$  und entspricht einem schwachen Effekt.



**Abbildung 10: hTg-Wert vor der ersten Radioiodbehandlung bei Patienten mit und ohne Rezidiv**

Bei der ersten Untersuchung zur Therapiekontrolle nach Radioiodtherapie lagen die hTg-Werte (in Hypothyreose) bei Patienten mit Rezidiv zwischen einem Minimum von 0,11ng/ml und einem Maximum von 4,9ng/ml. Der Medianwert betrug 0,6ng/ml.

Bei der Therapiekontrolle nach der ersten Radioiodtherapie lagen die hTg-Werte (in Hypothyreose) bei Patienten ohne Rezidiv zwischen einem Minimum von 0,01ng/ml und einem Maximum von 18,1ng/ml. Der Medianwert betrug 0,4ng/ml. Der Medianwert war somit bei Patienten mit Rezidiv um 0,2ng/ml höher als bei Patienten ohne Rezidiv. Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen p-Wert von 0,482. Somit besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich des hTg-Wertes nach der ersten RIT bei Patienten mit bzw. ohne Rezidiv. Die Effektstärke nach Cohen liegt bei  $r=0,06$  und entspricht einem schwachen Effekt. In Abbildung 11 ist dies graphisch dargestellt.



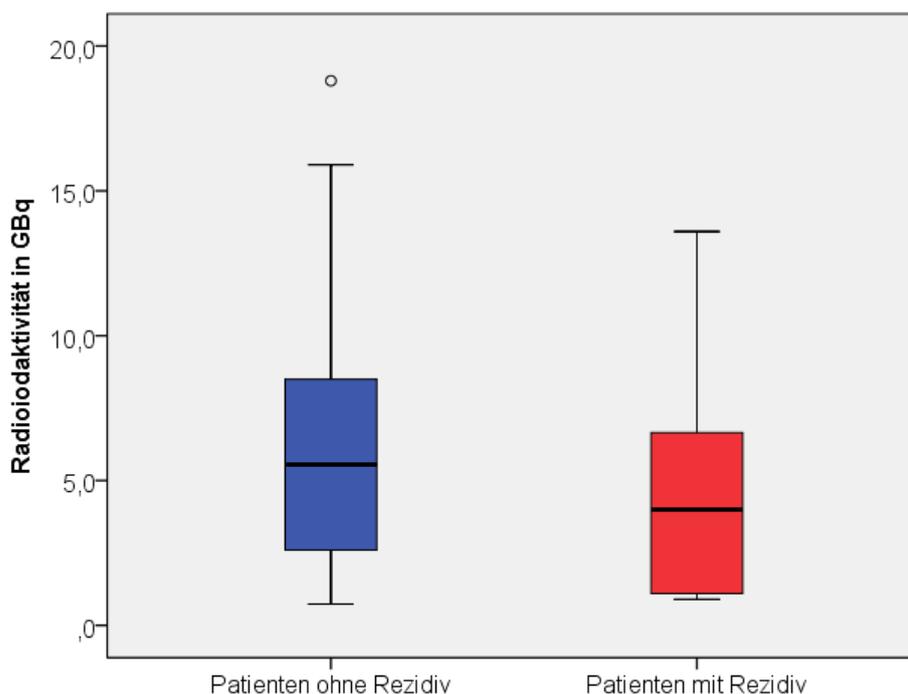
**Abbildung 11: hTg-Wert nach der ersten Radioiodbehandlung bei Patienten mit und ohne Rezidiv**

### 3.5.13 Kumulative Radioiodaktivität der Primärtherapie

Die kumulative Radioiodaktivität der Primärtherapie lag bei Patienten mit Rezidiv im Median bei 4GBq, das Minimum betrug 0,9GBq, das Maximum 13,6GBq. Bei rezidivfreien Patienten lag der Median bei 5,6GBq, das Minimum betrug 0,7GBq, das Maximum 18,8GBq.

Der Medianwert war somit bei Patienten mit Rezidiv um 5,2GBq höher als bei Patienten ohne Rezidiv. Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen p-Wert von 0,126. Somit besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der kumulativen Radioiodaktivitätsmenge der Primärtherapie bei Patienten mit bzw. ohne Rezidiv. Die Effektstärke nach Cohen liegt bei  $r=0,13$  und entspricht einem schwachen Effekt.

Der Vergleich der kumulativen Radioiodaktivitätsmenge der Primärtherapie bei Patienten mit und ohne Rezidiv ist in Abbildung 12 graphisch dargestellt.



**Abbildung 12: Kumulative Radioiodaktivitätsmenge der Primärtherapie bei Patienten mit und ohne Rezidiv**

#### 3.5.14 Zeitraum der Rezidiventstehung

Der Zeitraum von Erstdiagnose bis zum Auftreten des Rezidivs erstreckte sich von 14 Monaten bis zu 261 Monaten. Der Median-Wert beträgt 87 Monate.

Bei drei (27,3%) Patienten trat das Rezidiv in den ersten fünf Jahren der Nachbeobachtungszeit auf. Bei sechs (54,5%) Patienten geschah dies in einem Zeitraum von 5-10 Jahren nach Erstdiagnose und bei zwei (18,2%) nach über zehn Jahren.

#### 3.5.15 Art des Rezidivs

Bei sieben Patienten bestand das Rezidiv in einer Lymphknotenmetastasierung (63,6%), bei zwei Patienten in Form von Lungenmetastasen (18,2%). Ein Patient hatte sowohl eine pulmonale Metastasierung als auch eine Lymphknotenmetastase (9,1%), ein weiterer eine kombinierte hepatische, lymphogene, ossäre und pulmonale Metastasierung (9,1%).

#### 3.5.16 Diagnostik des Rezidivs

Bei sieben (63,6%) Patienten war der Tumormarker Thyreoglobulin (hTg) als erster Hinweis auf ein Rezidiv erhöht (siehe Kapitel 3.5 Tabelle 6). Bei vier (36,4%) Patienten zeigte sich ein auffälliger Knoten im Halsbereich.

In der nachfolgenden Tabelle sind

- Art des Rezidivs,
- Zeitpunkt des Rezidivs (Monate nach Erstdiagnose),
- Befund der Ganzkörperperiodszintigraphie zum Zeitpunkt des Rezidivs
- Sonographie-Befund und Befund der FDG-PET bzw. PET-CT zum Zeitpunkt des Rezidivs
- Rezidivtherapie
- Verlauf und Fazit nach Rezidivtherapie

für die einzelnen Patienten mit aufgetretenem Rezidiv dargestellt.

**Tabelle 7: Art des Rezidivs, Zeitpunkt des Rezidivs (Monate nach Erstdiagnose), Befund der Ganzkörperperiodszintigraphie, Sonographiebefund, Befund PET/CT, Rezidivtherapie, Verlauf**

Patient Nr.	Art des Rezidivs	Zeitpunkt des Rezidivs (Monate nach Erstdiagnose)	Befund Ganzkörperiod-szintigraphie	Sonographiebefund	PET/CT Befund	Therapie	Verlauf
1	Lymphknotenmetastase	164	iod-positives Tumorrezidiv	ohne pathologischen Befund	intensiv stoffwechsellaktive Metastase	Lymphknotenexstirpation	Vollremission
2	Lymphknotenmetastase	116	iod-negatives Tumorrezidiv	echoarmer Knoten	intensiv stoffwechsellaktive Metastase	Lymphknotenexstirpation	Vollremission
3	Lymphknotenmetastase	87	iod-negatives Tumorrezidiv	echoarmer Knoten	nicht durchgeführt	Lymphknotenexstirpation und RIT-Versuch	weitere Rezidive, verstorben: nicht tumorbedingt
4	Lymphknotenmetastase	70	iod-negatives Tumorrezidiv	echoarmer Knoten	nicht durchgeführt	Lymphknotenexstirpation	erst Vollremission, dann weitere Rezidive, weitere Daten fehlen
5	Lungenmetastase	88	iod-negatives Tumorrezidiv	ohne pathologischen Befund	intensiv stoffwechsellaktive Metastase	Resektion der Lungenmetastase	Teilremission, weitere Daten fehlen
6	Lymphknotenmetastase	102	iod-negatives Tumorrezidiv	echoarmer Knoten	intensiv stoffwechsellaktive Metastase	Lymphknotenexstirpation und RIT	weiteres Rezidiv, danach Teilremission, dann Progress, verstorben: tumorbedingt
7	hepatische, lymphogene, pulmonale und ossäre Metastasierung	14	iod-negatives Tumorrezidiv	ohne pathologischen Befund	pathologische Speicherherde in Leber und im Markraum der 8. Rippe	RIT, Lebersegmentresektion, Teilresektion der 8. Rippe	Teilremission, dann weitere Rezidive, verstorben: tumorbedingt
8	Lymphknotenmetastase	65	iod-positives Tumorrezidiv	keine Angaben	nicht durchgeführt	Lymphknotenexstirpation	weitere Rezidive, dann Vollremission
9	Lymphknotenmetastase und pulmonale Metastasierung	261	iod-positives Tumorrezidiv	echoarmer Knoten	intensiv stoffwechsellaktive Metastase zervikal und pulmonal	RIT	Progress, verstorben: tumorbedingt
10	Lungenmetastase	60	iod-negatives Tumorrezidiv	keine Angaben	keine Angaben	RIT	Progress, verstorben: tumorbedingt
11	Lymphknotenmetastase	40	ohne pathologischen Befund	ohne pathologischen Befund	ohne pathologischen Befund	primär keine Therapie, da unbekannte Lokalisation, dann RIT und operative Entfernung	Progress

### 3.5.17 Fazit nach Rezidivtherapie

Nach der Rezidivtherapie waren zwei (18,2%) Patienten innerhalb des kompletten Nachbeobachtungszeitraumes tumorfrei und es traten keine weiteren Rezidive auf. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bei dem einen Patient 66 Monate, beim anderen Patient 114 Monate. Fünf (45,5%) Patienten erkrankten erneut an Rezidiven. Der früheste Zeitpunkt bis zum Auftreten eines weiteren Rezidivs betrug 13 Monate, der späteste 52 Monate. Der Median lag bei 36 Monaten. Bei drei (27,3%) Patienten zeigte sich ein Tumorprogress, bei einem (9,1%) Patient eine Teilremission.

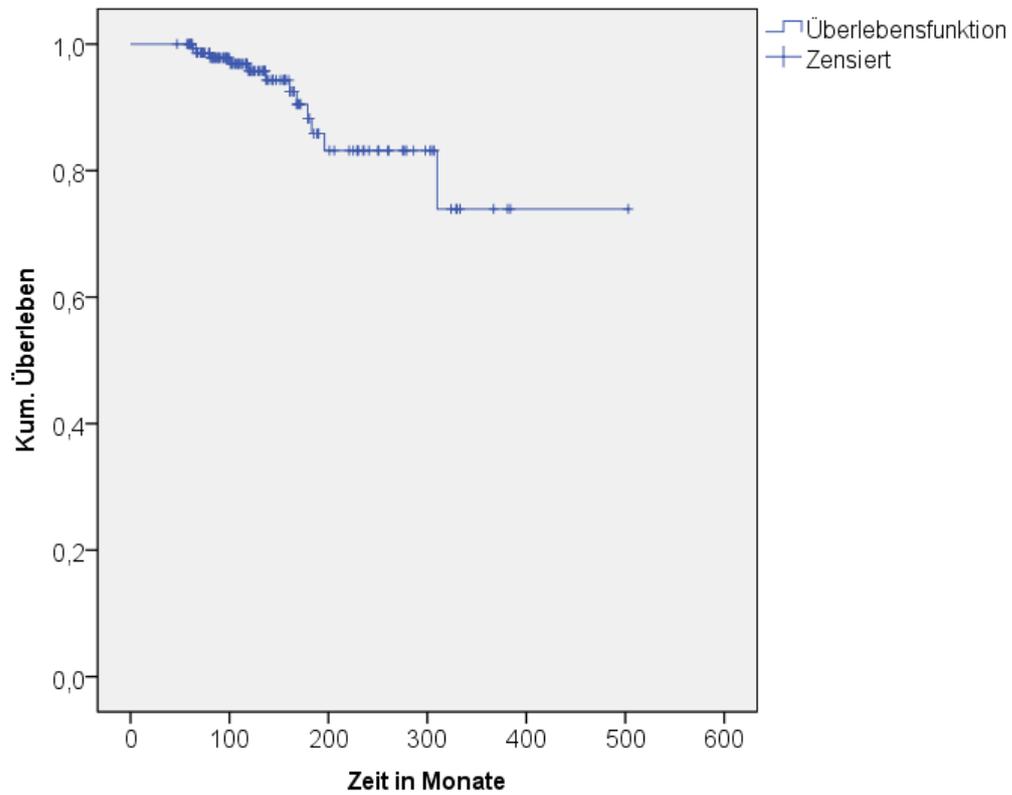
Vier (36,4%) der rezidierten Patienten verstarben tumorbedingt, ein (9,1%) weiterer aus anderer Ursache.

### 3.6 Überlebensstatus

Insgesamt sind 12 (7,7%) Patienten verstorben, sieben von ihnen nicht aufgrund des Schilddrüsenkarzinoms. Diese hatten auch kein Rezidiv. Ein Patient ist ebenfalls nicht aufgrund des Schilddrüsenkarzinoms verstorben, hatte aber ein Rezidiv. Vier (2,6%) Patienten verstarben tumorbedingt. 128 (82,6%) Patienten leben noch, 122 von ihnen rezidivfrei und sechs mit Rezidiv. Von den restlichen 15 (9,7%) Patienten fehlen die Angaben zum Überlebensstatus.

### 3.6.1 Gesamtüberleben (Overall-Survival)

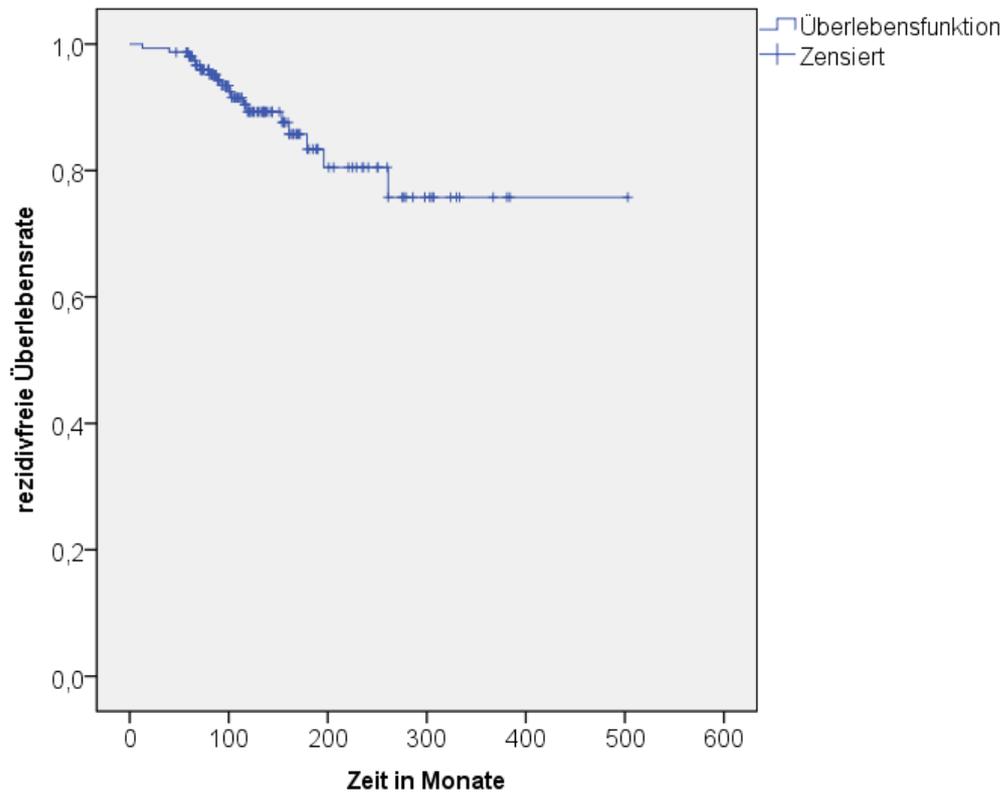
Das 5- Jahres Überleben betrug 100%. Das 10- Jahres Überleben 95,7%. Dies ist der Kaplan-Meier Kurve, die in Abbildung 13 dargestellt ist, zu entnehmen.



**Abbildung 13: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier (Overall-Survival)**

### 3.6.2 Rezidivfreies Überleben (Disease-Free-Survival)

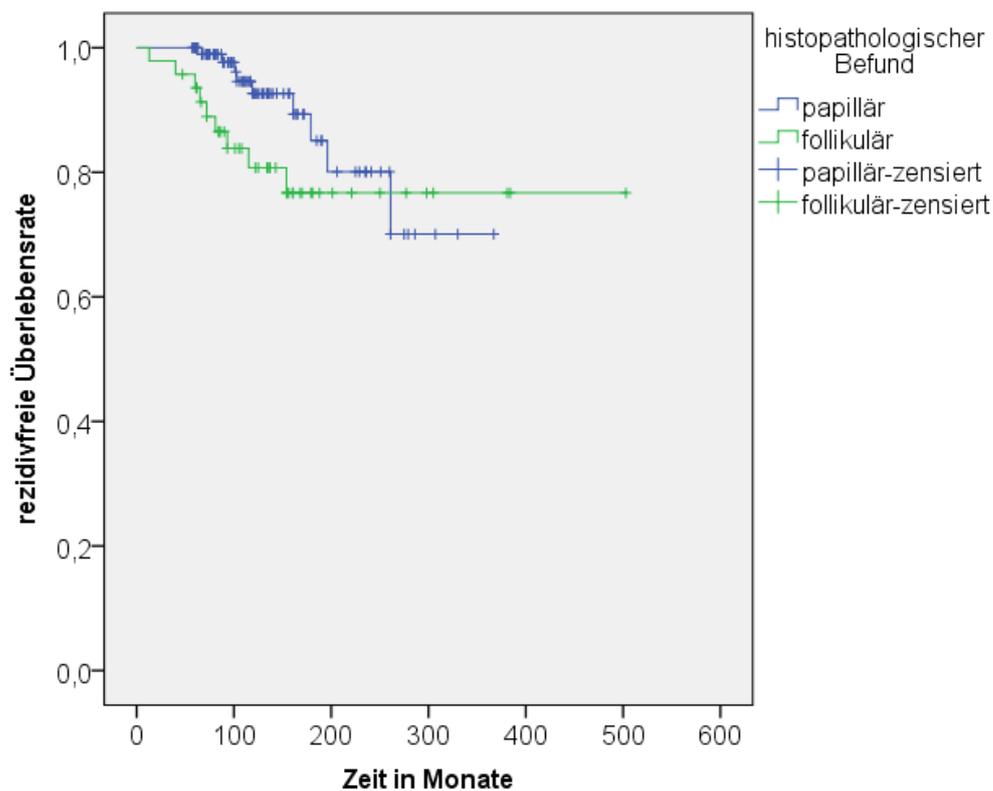
Die rezidivfreie Überlebensrate nach fünf Jahren betrug 98%, nach zehn Jahren 89,3%. Dies ist in Abbildung 14 dargestellt.



**Abbildung 14: rezidivfreie Überlebenskurve nach Kaplan-Meier (Disease-Free- Survival)**

### 3.6.3 Rezidivfreies Überleben (Disease-Free-Survival) der Patienten mit papillärem bzw. follikulärem Karzinom

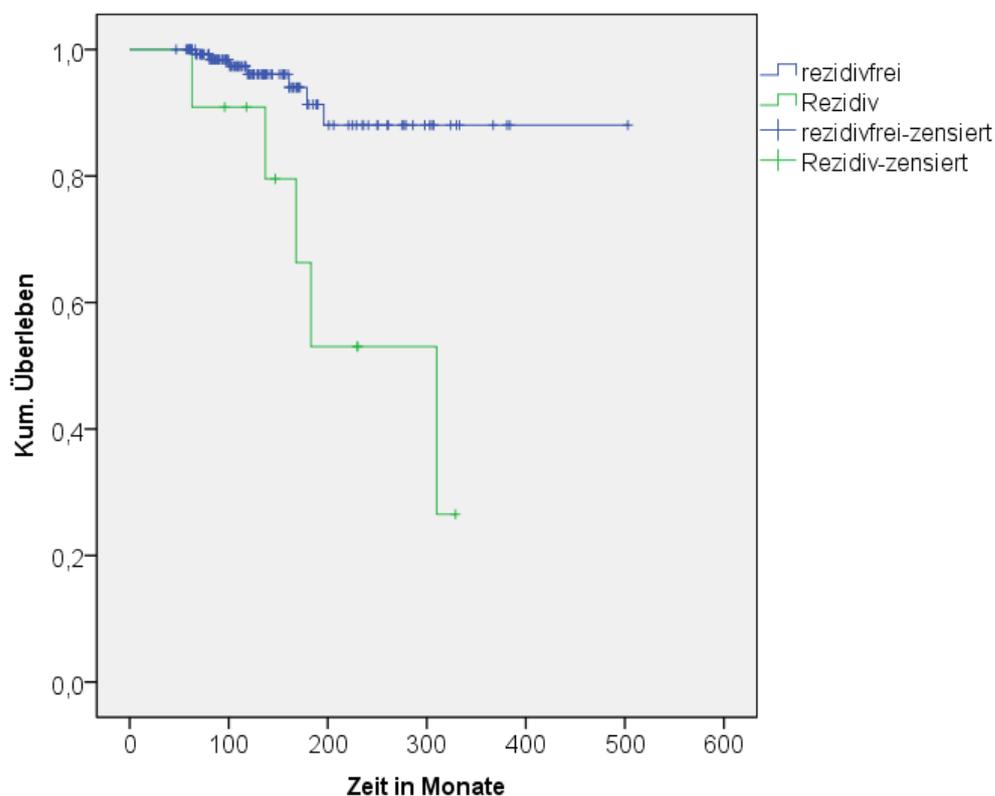
Die rezidivfreie Überlebensrate nach fünf Jahren betrug beim papillären Karzinom 100%, beim follikulären Karzinom 93,6%. Nach zehn Jahren lag das rezidivfreie Überleben beim papillären Karzinom bei 92,6% und beim follikulären Karzinom bei 80,7%. Damit haben Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom ein um 11,9% niedrigeres Disease-Free-Survival nach 10 Jahren, als Patienten mit einem papillären Karzinom. Dies ist in Abbildung 15 dargestellt.



**Abbildung 15: Kurven für das rezidivfreie Überleben nach Kaplan-Meier (Disease-Free-Survival) für Patienten mit papillärem bzw. follikulärem Schilddrüsenkarzinom**

### 3.6.4 Überlebensstatus/ Gesamtüberleben (Overall-Survival) der rezidivfreien Patienten im Vergleich zu den Patienten mit Rezidiv

Das 5-Jahres Überleben der rezidivfreien Patienten betrug 100%. Das 10-Jahres Überleben 96,1%. Das 5-Jahres-Überleben der Patienten mit Rezidiv betrug ebenfalls 100%, das 10-Jahres Überleben 90,9%. Dies ist in Abbildung 16 dargestellt. Initial sind die Ergebnisse sehr ähnlich, da die Rezidive meist erst spät auftraten (Median-Wert der Rezidiventstehung 87 Monate).



**Abbildung 16: Overall-Survival für rezidivfreie und rezidierte Patienten**

### 3.7 Vergleich der Subgruppe von Patienten mit der Erstdiagnose vor und nach 1995

Bei 43 (27,6%) Patienten trat das Schilddrüsenkarzinom vor dem Jahr 1995 (Gruppe 1) auf und bei 113 (72,4%) ab 1995 (Gruppe 2). Nachfolgend ist ein Vergleich dieser beiden Subgruppen dargestellt.

**Tabelle 8: Vergleich der Patientendaten der Gruppe 1 (Patienten mit Erstdiagnose vor 1995) und Gruppe 2 (Patienten mit Erstdiagnose ab 1995)**

	Patienten mit Erstdiagnose vor 1995 (Gruppe 1)	Patienten mit Erstdiagnose ab 1995 (Gruppe 2)
Anzahl	n= 42 (27,1%)	n= 113 (72,9%)
Geschlecht	weiblich n= 28 (66,7%) männlich n= 14 (33,3%)	weiblich n= 74 (65,5%) männlich n= 39 (34,5%)
Alter bei Erstdiagnose	Median n= 43,5 Jahre Minimum n= 19 Jahre Maximum n= 69 Jahre	Median= 50 Jahre Minimum= 16 Jahre Maximum= 77 Jahre
histopathologischer Befund	papillär n= 25 (59,5%) follikulär n= 13 (31%) papillär und follikulär n= 4 (9,5%)	papillär n= 79 (69,9%) follikulär n= 34 (30,1%)
pT-Stadium	pT1 n= 15 (35,7%) pT2 n= 10 (23,8%) pT3 n= 7 (16,7%) pT4a n= 3 (7,1%) unbekannt n= 7 (16,7%)	pT1 n= 38 (33,6%) pT2 n= 49 (43,4%) pT3 n= 14 (12,4%) pT4a n= 11 (9,7%) pT4b n= 1 (0,9%)
low-risk/ high-risk- Karzinome	low-risk n= 25 (59,5%) high-risk n= 10 (23,8%) unbekannt n= 7 (16,7%)	low-risk n= 87 (77%) high-risk n= 26 (23%)

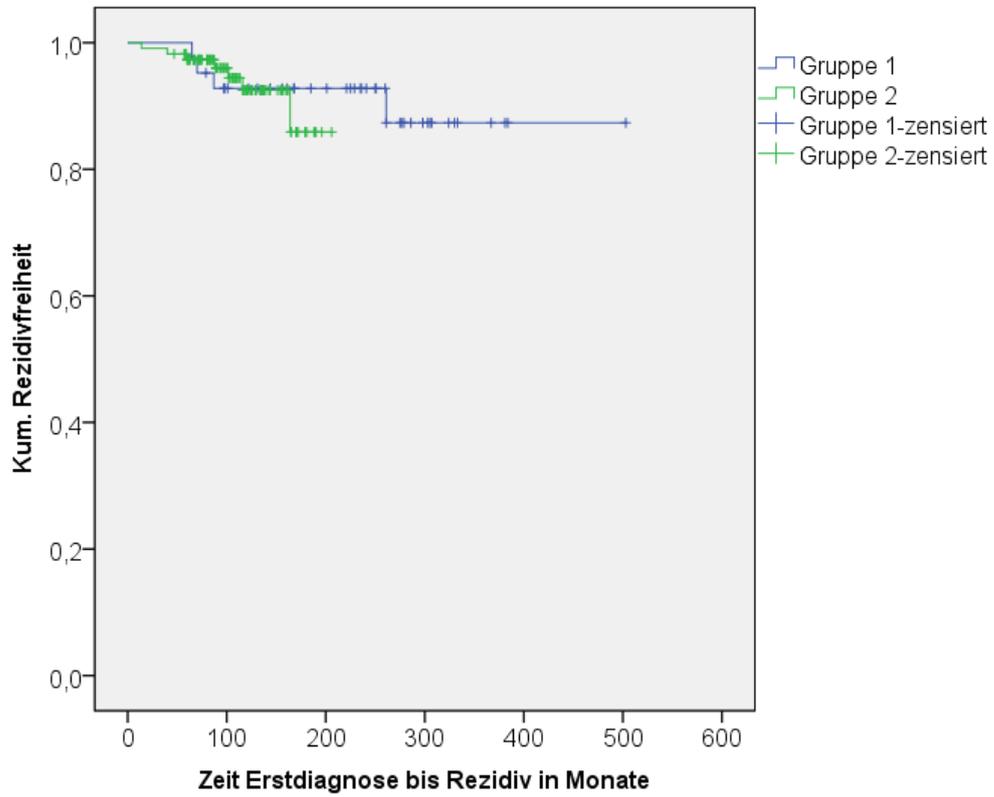
UICC-Stadium	I n= 26 (61,9%) II n= 4 (9,5%) III n= 5 (11,9%) Iva n= 1 (2,4%) Unbekannt n= 6 (14,3%)	I n= 67 (59,3%) II n= 26 (23%) III n= 12 (10,6%) Iva n=7 (6,2%) IVb n= 1 (0,9%)
Grading	G1 n= 19 (45,2%) G1/2 n= 1 (2,4%) G2 n= 10 (23,8%) unbekannt n= 12 (28,6%)	G1 n= 46 (40,7%) G1/2 n= 6 (5,3%) G2 n= 34 (30,1%) G3 n= 1 (0,9%) unbekannt n= 26 (23%)
Einbruch in Lymphgefäße	keine Invasion n= 31 (73,8%) Invasion n= 3 (7,1%) unbekannt n= 8 (19%)	keine Invasion n= 78 (69%) Invasion n= 7 (6,2%) Unbekannt n= 28 (24,8%)
Invasion in Venen	keine Invasion n= 25 (59,5%) mikroskopische Invasion n= 9 (21,4%) unbekannt n= 8 (19%)	keine Invasion n= 52 (46%) mikroskopische Invasion n= 32 (28,3%) unbekannt n= 29 (25,7%)
R-Status	R0 n= 34 (81%) unbekannt n= 8 (19%)	R0 n= 97 (85,8%) R1 n= 4 (3,5%) fraglicher Tumorrest n= 1 (0,9%) unbekannt n= 11 (9,7%)
Rezidive	rezidivfrei n= 38 (90,5%) Rezidiv n= 4 (9,5%)	rezidivfrei n= 106 (93,8%) Rezidiv n= 7 (6,2%)

Zeit Erstdiagnose bis Rezidiv	Median= 78,5 Monate	Median= 88 Monate
	Minimum= 65 Monate	Minimum= 14 Monate
	Maximum= 261 Monate	Maximum= 164 Monate

Bei vier (9,5%) Patienten in Gruppe 1 und bei sieben (6,2%) der Gruppe 2 kam es zum Rezidiv.

Wie in Abbildung 17 dargestellt, betrug die kumulative Rezidivfreiheit bei Patienten mit Erstdiagnose vor 1995 nach fünf Jahren 100% bei einer verbliebenden Fallzahl von 42 Patienten und nach zehn Jahren 92,8% bei einer Patientenzahl von 35 Patienten. Bei Patienten mit Erstdiagnose nach 1995 betrug die kumulative Rezidivfreiheit nach fünf Jahren 97,3% bei einer verbliebenen Patientenzahl von 106 Patienten und nach zehn Jahren 92,5% bei einer Patientenzahl von 41 Patienten.

Somit ist der prozentuale Rezidivanteil in Gruppe 1 um 3,3% höher als in Gruppe 2. Allerdings ist die kumulative Rezidivfreiheit der Gruppe 1 nach zehn Jahren geringfügig höher als bei Gruppe 2. Diese Unterschiede sind jedoch bei geringer Fallzahl nicht sicher verwertbar.



**Abbildung 17: kumulative Rezidivfreiheit bei Patienten mit Erstdiagnose vor und nach 1995 (Gruppe 1 und Gruppe 2)**

## 4. Diskussion

### 4.1 Patientengut

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der Patienten, die in der Abteilung für Nuklearmedizin der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen zwischen 08/1979 und 12/2007 aufgrund eines primär nicht metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms behandelt worden sind, erfasst und die klinischen Verläufe und Behandlungsergebnisse ausgewertet. Nach Prüfung der Einschlusskriterien konnten 155 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. Besonders wichtig war dabei, dass die Nachbeobachtungszeit mindestens fünf Jahre betrug. Die erreichte Nachbeobachtungszeit mit einem Medianwert von zehn Jahren ist höher als in anderen Studien, deren mediane Nachbeobachtungszeit meist zwischen sieben und acht Jahren ([17], [34], [35]) lag. Dies ist von großer Bedeutung, da die Rezidive oft erst sehr spät auftreten. Das späteste Rezidiv in dieser Studie trat nach 261 Monaten auf.

Eine weitere Besonderheit liegt in der differenzierten Analyse (nach T-Stadium) von ausschließlich nicht-metastasierten Karzinomen. Dies unterscheidet die vorgelegten Daten von den meisten Studien (zum Beispiel [18]), bei denen auch metastasierte Karzinome in die Auswertung einbezogen wurden.

Dass tatsächlich Metastasenfreiheit vorlag, wurde anhand der Histologie (pN0), der Ganzkörperperiodszintigraphie und Bestimmung des hTg-Wertes nach Radioiodtherapie sichergestellt. Die Validierung der Metastasenfreiheit, insbesondere der hTg-Cutoff beim abschließenden Radioiodtest (hTg unter Stimulation  $<1\text{ng/ml}$ ) wurde bewusst sehr streng gehandhabt, um Patienten mit bereits eingetretener Makrometastasierung auszuschließen und ausschließlich Rezidive, die aus okkultem Resttumor entstanden sind, beurteilen zu können. Dies ist das hypothetische Szenario, bei dem die adjuvante ablative Radioiodbehandlung ihre Wirkung entfalten soll. Eine randomisierte Studie aus Großbritannien [36] wählte demgegenüber einen hTg-Cutoff Wert von  $<2\text{ng/ml}$ . Patienten mit einer Lymphknotenmetastasierung werden hier mit in die Studie einbezogen. Die Vergleichbarkeit der vorgelegten Daten mit denen aus anderen Studien ist aus demselben Grunde allerdings problematisch.

Die Arbeit umfasst 155 Patienten mit primär nicht metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Davon waren 102 (65,8%) weiblich und 53 (34,2%) männlich. Diese Verteilung bestätigt die Angaben der Literatur, laut derer Frauen doppelt bis dreifach häufiger betroffen sind als Männer [1, 2, 5, 6, 37].

Ebenso ist das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose, welches bei 48 Jahren lag, mit der Literatur vergleichbar. Dort liegt das mittlere Erkrankungsalter zwischen 49 und 55 Jahren [1, 7, 9, 38].

Der histopathologische Befund teilte sich wie folgt auf: 104 (67,1%) Patienten hatten ein papilläres Karzinom, 47 (30,3%) ein follikuläres und vier (2,6%) ein NOS. Diese Werte entsprechen ebenfalls den Angaben aus der Literatur, nach denen das PTC mit einer Häufigkeit von 60-85% und das FTC mit einer Häufigkeit von 10-30% vorkommt [2, 37, 39].

Innerhalb des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes kam es bei 11 (7,1%) Patienten zum Auftreten eines Rezidivs. In der Literatur wird angegeben, dass die Rezidivhäufigkeit differenzierter Schilddrüsenkarzinome 8-23% beträgt [16, 25, 40]. Darunter fallen auch metastasierte Karzinome, welche bei dieser Studie ausgeschlossen wurden. Dies erklärt die niedrige Rezidivrate der ausgewählten Patientengruppe.

#### 4.2 Ergebnisbeurteilung

Ziel dieser Studie war es, Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs zu identifizieren. Daher sollte folgende Frage geklärt werden: „Spielen Alter, Geschlecht, histopathologischer Befund, T- oder UICC-Stadium als Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs eine Rolle?“

Der Medianwert des Alters bei Erstdiagnose war bei Patienten mit Rezidiv 57 Jahre und damit um 11 Jahre höher als bei rezidivfreien Patienten. Somit zeigt sich, dass das Alter als Prognosefaktor eine wichtige Rolle spielt. Der Zusammenhang zum Alter lässt sich zudem in der Literatur [18-22, 25, 39, 41-43] bestätigen. So haben Patienten, die im Alter unter 40-45 Jahren an einem Schilddrüsenkarzinom erkranken, eine deutlich bessere Prognose als Patienten, die bei Erstdiagnose über 40-45 Jahre alt sind. Mit über 55-60 Jahren verschlechtert sich die Prognose zunehmend. Dies spiegelt sich auch in der

UICC-Stadieneinteilung wieder. Aufgrund der sehr guten Prognose werden hier Patienten unter 45 Jahren in das UICC Stadium 1 eingestuft. Selbst beim Auftreten von Fernmetastasen erfolgt lediglich eine Einteilung ins Stadium 2 [3, 8]. Eine Studie von Orosco et al. [44] bestätigte ebenfalls, dass ältere Patienten eine schlechtere Überlebensprognose haben. Allerdings ließ sich hier kein Cutoff-Wert für das Alter ermitteln.

Bei der Analyse des UICC-Stadiums zeigte sich in dieser Studie ein signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidivhäufigkeit zwischen Patienten im Stadium 1 und 2 und Patienten im Stadium 3, 4a und 4b (Kapitel 3.5.6).

Bei der Analyse des Geschlechts ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidivhäufigkeit bei Männern bzw. bei Frauen (Kapitel 3.5.3). Dass Männer eine schlechtere Prognose haben als Frauen, ist in vielen Arbeiten angegeben [19-21, 24], wird aber auch in einigen Berichten kontrovers diskutiert [17, 34]. Laut einer Studie von H. Choi aus dem Jahr 2014 [18] hat sich die erhöhte Rezidivrate und die schlechtere Prognose in Bezug auf das Geschlecht im Laufe der Jahre verringert. Im Gegensatz dazu gelten Alter, Tumorgöße und extrathyroidale Ausbreitung weiterhin als negative Risikofaktoren [17, 18, 40].

Beim histopathologischen Befund zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit papillärem bzw. follikulärem Karzinom (Kapitel 3.5.4). Patienten mit einem follikulären Karzinom sind somit eher gefährdet, an einem Rezidiv zu erkranken. Allerdings ist die Prognose auch abhängig von der Invasionstiefe (Kapseldurchbruch) und der Gefäßinvasion des follikulären Karzinoms [17, 26, 27, 43]. Zudem haben Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom ein signifikant erniedrigtes Disease-Free Survival im Vergleich zu papillären Karzinomen (5-Jahres-Disease-Free Survival follikulär 93%; papillär 98%) [45]. Diese Zahlen sind mit den Ergebnissen der eigenen Auswertung nahezu identisch. So liegt in dieser Arbeit das 5-Jahres-Disease-Free Survival beim follikulären Karzinom bei 93,6% und beim papillären Karzinom bei 100%.

Bezogen auf die Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium) kam es lediglich bei 1,8% der Patienten mit Low-Risk Karzinom zum Auftreten eines Rezidivs, wohingegen es bei 22,2% der Patienten mit High-Risk Karzinom zum Auftreten

eines Rezidivs kam. Die Signifikanzprüfung ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich der Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit Low-Risk im Vergleich zu Patienten mit einem High-Risk Karzinom (Kapitel 3.5.5). Da in dieser Arbeit der primäre Tumorstatus cN0 cM0 oder pN0 cM0 und die Tumorgöße >1cm oder mindestens pT1 bifokal betragen musste, wurden gemäß der Risikobewertung nach ETA alle T3/T4 Tumoren als High-Risk Karzinome eingestuft. Gemäß der TNM-Klassifikation von 2009 [8] handelt es sich bei den High-Risk Karzinomen um Tumoren größer 4cm in größter Ausdehnung oder um Tumoren mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel. Somit haben Tumoren größer 4cm ein erhöhtes Rezidivrisiko. Dass das Rezidivrisiko mit zunehmender Tumorgöße erheblich steigt, ist auch in etlichen früheren Studien gezeigt worden [16-18, 20, 21, 23, 25, 40, 43, 46].

Nun stellt sich die Frage, ob die Art der Primäroperation eine Auswirkung auf das Auftreten eines Rezidivs hatte.

Bei 5,3% der Patienten, bei denen als Primäroperation eine totale Thyreoidektomie erfolgte, kam es zum Auftreten eines Rezidivs. Im Vergleich dazu kam es bei 8,3% der Patienten, bei denen eine Hemithyreoidektomie der einen und eine subtotale Thyreoidektomie der anderen Seite erfolgt war, sowie bei 11,1% der Patienten nach subtotaler Strumektomie zu einem Rezidiv. Diese Ergebnisse deuten auf höhere Rezidivraten nach unvollständiger Operation. Diese Unterschiede sind jedoch bei geringer Fallzahl nicht sicher verwertbar.

In der Literatur wird angegeben, dass es bei einer Hemithyreoidektomie als Primäroperation bei 5-10% der Patienten zu Rezidiven auf der gegenüberliegenden Seite kommt, die Rezidivrate steigt und in der Folge vermehrt Lungenmetastasen auftreten [43]. In einer weiteren Studie von H. Fürst wird dies ebenfalls bestätigt. Hier steigt das Rezidivrisiko bei Patienten mit Hemithyreoidektomie und einer Tumorgöße zwischen 1-2cm auf 24%. Das Risiko, tumorbedingt zu versterben, steigt sogar um 49% [47]. Somit belegen diese Studien, dass das Rezidivrisiko durch eine totale Thyreoidektomie deutlich gesenkt wird und nach wie vor die Thyreoidektomie zu empfehlen ist.

Allerdings wird das radikale Vorgehen auch in vielen Studien aufgrund der vermehrten Risiken wie die Gefahr der Recurrensparese oder Hypocalcämie

kritisch betrachtet [40]. So wird in einer anderen Studie gezeigt, dass bei Patienten mit einem papillären Karzinom und einer Tumorgöße zwischen 1-4cm die Prognose davon unabhängig ist, ob eine totale Thyreoidektomie oder eine Hemithyreoidektomie erfolgte [24, 48]. Die Entscheidung über die Ausdehnung der Primäroperation sollte nicht nur abhängig von der Tumorgöße, sondern auch von den oben genannten Risikofaktoren interdisziplinär und gemeinsam mit dem Patienten getroffen und Vor- und Nachteile gut abgewogen werden [35, 47-50]. Dies setzt allerdings voraus, dass bereits präoperativ (vor Histologie) die genannten Faktoren bekannt sind. Klinisch trifft das allerdings oft nicht zu und ist somit schwer umzusetzen.

Ein weiterer wichtiger Faktor, um eine Tumorpersistenz nach Primärtherapie auszuschließen und Rezidive frühzeitig zu erkennen, stellt die Überwachung des Tumormarkers hTg dar. Die Nachweisbarkeit des Tumormarkers hängt zum einen von der Menge des verbliebenen Schilddrüsen- bzw. Tumorgewebes und zum anderen von der unteren Nachweisgrenze des verwendeten Assays ab. Die diagnostische Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität liegt zudem bei TSH-Stimulation deutlich höher [32]. In dieser Arbeit wurden die Krankheitsverläufe von Patienten untersucht, die von 08/1979 bis 12/2007 in der Abteilung für Nuklearmedizin in Tübingen aufgrund eines nicht metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms behandelt worden sind. Allerdings war im Laufe der Jahre der eingesetzte hTg-Test und damit auch die Sensitivität und der Normbereich des Tests nicht einheitlich. Des Weiteren war vor 1995 kein PET bzw. PET/CT möglich. Auch die Qualität der szintigraphischen und sonographischen Untersuchungsmöglichkeiten war schlechter [31]. Aus diesem Grund wurden zwei Subgruppen von Patienten gebildet, deren Erstdiagnose vor und nach 1995 gestellt worden war. Es wurde der Frage nachgegangen, ob bei weniger sensibler Diagnostik eine Tumorpersistenz häufiger übersehen wurde und es damit zu früheren und häufigeren Rezidiven kam.

In Gruppe 1 (Patienten mit Erstdiagnose vor 1995) kam es bei vier (9,5%), in Gruppe 2 (Patienten mit Erstdiagnose nach 1995) bei sieben (6,2%) Patienten zum Auftreten eines Rezidivs. Der Medianwert von 78,5 Monaten bis zum Auftreten eines Rezidivs nach Erstdiagnose bei Gruppe 1 und 88 Monaten bei

Gruppe 2 zeigt, dass es bei Patienten mit Erstdiagnose vor 1995 9,5 Monate früher zum Rezidiv kam als bei Patienten mit Erstdiagnose nach 1995 (Kapitel 3.7).

Die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 sind zwar nicht groß, weisen aber gleichsinnig auf häufigere und frühere Rezidive in Gruppe 1 hin.

Diese Ergebnisse bestätigen die Angaben der vorhandenen Literatur. So wurden durch die Möglichkeit der verbesserten hTg-Bestimmung, der Halssonographie und Radioiodtherapie Tumorrezidive nach 1995 deutlich früher detektiert [18, 51]. Vergleicht man den Medianwert des Tumormarkers hTg vor der ersten Radioiodtherapie bei Patienten mit Rezidiv mit dem von Patienten ohne Rezidiv, so stellt man fest, dass bei Patienten mit Rezidiv der Medianwert des Tumormarkers hTg vor der ersten Radioiodtherapie um 2,8ng/ml höher als bei den rezidivfreien Patienten war. Nach der ersten Radioiodtherapie war er lediglich um 0,2ng/ml höher als bei Patienten ohne Rezidiv (Kapitel 3.5.12). Bei der Signifikanzprüfung zeigte sich beim Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv kein signifikanter Unterschied bezüglich des hTg-Wertes, weder vor noch nach Radioiodtherapie. Aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten mit Rezidiv ist hier jedoch die Effektstärke des Tests schwach und die Aussagekraft damit eingeschränkt.

Das nahezu gleiche und sehr niedrige Ergebnis nach Therapieabschluss zeigt, dass alle eingeschlossenen Patienten formal erfolgreich behandelt worden waren und somit in beiden Gruppen kein konkreter Anhalt für Tumorpersistenz bestand. Nach den Kriterien dieser Arbeit (hTg-Cutoff beim abschließenden Radioiodtest <1ng/ml) wurden somit die Patienten aus beiden Gruppen (High- und Low-Risk) erfolgreich und vollständig behandelt. Dies konnte jedoch das Auftreten von Rezidiven nicht vermeiden, deren Verteilung den bekannten Risikofaktoren entsprach. Dies wurde von der RIT nicht beeinflusst und schließt damit eine günstige Wirkung der RIT zwar nicht aus, zeigt aber, dass diese limitiert ist.

Das unterschiedlich häufige Auftreten der Rezidive in der Low- und High-Risk Gruppe deutet an, dass zum einen die Abschlussdiagnostik nicht empfindlich genug ist, um Tumorpersistenz nachzuweisen und zum anderen die Radioiodtherapie das Auftreten von Tumorrezidiven gemäß der Verteilung der

bekanntem Risikofaktoren nicht beeinflussen konnte. Daher stellt sich die Frage, welche Wirkung die Radioiodtherapie in diesem Szenario hatte. Hierbei ist zu beachten, dass auch durch Anwendung der gesamten Diagnostik nicht entschieden werden kann, ob und wie häufig durch die Radioiodtherapie tatsächlich okkultes Tumorgewebe zerstört wurde.

Die hohe Rezidivrate bei T3/4 Tumoren (22,2%) deutet auf eine limitierte Effektivität der Radioiodtherapie hin. Die Ursache könnte zum einen daran liegen, dass es sich bei den Rezidiven um primär Iod-negative Tumoren handelt. So sind drei der 11 Rezidive oxyphil und sieben der Tumorzidive Iod-negativ. Es erscheint denkbar, dass nach der Operation Iod-negative Tumorrreste verblieben sind, welche durch die Radioiodtherapie nicht eliminiert werden konnten und so zum Tumorzidiv führten.

Eine weitere Ursache könnte sein, dass bei Patienten mit Rezidiv die Tumordosis der Radioiodtherapie geringer war als bei Patienten ohne Rezidiv. So war die mediane Ablationsaktivität bei Patienten ohne Rezidiv um 1,6GBq höher als bei rezidivierten Patienten (Kapitel 3.5.13). Bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko könnte daher eine höher dosierte Therapie in Erwägung gezogen werden. Bei der Signifikanzprüfung zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der kumulativen Radioiodaktivitätsmenge der Primärtherapie bei Patienten mit bzw. ohne Rezidiv. Allerdings ist aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten mit Rezidiv die Effektstärke des Tests schwach und die Aussagekraft eingeschränkt. Hierzu sind weitere Studien mit größerer Patientenzahl nötig.

Konnte nun die Rezidivrate durch die erfolgte Radioiodtherapie vermindert werden? Da bei allen in diese Auswertung eingeschlossenen Patienten das Behandlungsziel (kein Anhalt für residuelles Schilddrüsen- oder Tumorgewebe) formal erreicht worden war, kann die Frage anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. Da es sich bei den Rezidiven nicht um de novo entstandene Tumoren handelt, muss jeweils von Tumorresten ausgegangen werden, die der Diagnostik bei Therapieabschluss entgangen waren und im weiteren Verlauf eine Größe erreicht hatten, die einen Nachweis zuließ. Es ist möglich, dass weitere postoperativ verbliebene Tumorrreste durch die Radioiodbehandlung zerstört

wurden, die jedoch zu keinem Zeitpunkt erkannt worden sind. Eine eindeutige Aussage über die Effektivität der Radioiodbehandlung wird daher erst durch prospektive Studien erzielt werden können, die die Rezidivhäufigkeit von Patienten mit oder ohne postoperativer ablativer Radioiodbehandlung miteinander vergleichen.

Umfangreiche retrospektive Studien von E. Mazzaferri und N. Samaan [46, 52] konnten eine signifikante Reduktion der tumorbedingten Mortalität sowie der lokoregionären Rezidivrate nach ablativer Radioiodtherapie belegen. Zudem wird das Auftreten einer Fernmetastasierung im Vergleich zu Patienten ohne Radioiodtherapie signifikant um 2% reduziert [28, 53]. In diesen Arbeiten wird allgemein der Wert der Radioiodtherapie belegt, nicht jedoch getrennt für unterschiedliche Risikokonstellationen. So gibt es keine Studien, die den Nutzen der Radioiodtherapie für das in dieser Arbeit ausgewählte Patientengut beweisen. Belegt ist lediglich der Nutzen, wenn Iod-positive Tumoren vorhanden sind, die behandelt werden konnten. Dies war in dieser Arbeit aufgrund der eingesetzten Auswahlkriterien jedoch nicht der Fall.

In der eigenen Studie kam es bei High-Risk Patienten (pT3 und pT4) signifikant häufiger zum Auftreten eines Rezidivs als bei Patienten mit Low-Risk Karzinomen (pT1 und pT2), sodass für letztere bei fehlenden Hinweisen auf eine Metastasierung die Notwendigkeit einer obligaten Radioiodtherapie fraglich erscheint. Waren die Low-Risk Patienten durch die Operation vollständig saniert? War die Radioiodtherapie in dieser Gruppe wirklich nötig?

Die Leitlinien zur Indikation der Radioiodtherapie sind bei den verschiedenen Gesellschaften wie der American Thyroid Association (ATA), der European Thyroid Association (ETA) und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) nicht einheitlich. Konsens besteht lediglich darüber, dass bei nicht-metastasierten papillären Mikrokarzinomen einer Größe  $\leq 1\text{cm}$ , sofern keine weiteren Risikofaktoren vorhanden sind (z.B. Multifokalität, gering differenzierte Subtypen und Kapselinfiltration), eine Radioiodtherapie nicht erforderlich ist [31, 53]. Des Weiteren werden minimal invasive follikuläre Schilddrüsenkarzinome ohne Angioinvasion mit einer besonders günstigen Prognose assoziiert. Weder eine Thyreoidektomie, noch eine ablative Radioiodtherapie sind hier obligat [53].

Eine ablativ Radioiodtherapie wird bei allen übrigen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, das heißt bei Karzinomen der Low-Risk Gruppe (pT1b-2, cN0, pN0, M0), papillären Mikrokarzinomen  $\leq 1$ cm mit weiteren Risikofaktoren und bei Karzinomen der High-Risk Gruppe (pT3-4, N1, M1) empfohlen [53].

Aufgrund der sehr guten Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, die nur ein geringes Potential für weitere Verbesserungen bietet, wird derzeit eine Verringerung der Therapieintensität zur Verminderung der Therapie-assoziierten Morbidität angestrebt [31, 54, 55]. Hierzu gehört auch das in einigen Arbeiten diskutierte Risiko, an einem Zweitmalignom zu erkranken [40]. A. Bockisch betrachtet den Trend der Therapiereduzierung jedoch kritisch, da die Radioiodtherapie maßgeblich am günstigen Verlauf des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms beteiligt sei [31]. Ebenfalls konnte eine umfangreiche Studie zeigen, dass bei Verzicht einer adjuvanten Radioiodtherapie das Risiko, krankheitsbedingt zu versterben um den Faktor 1,3 höher ist [44, 53]. Hier wurden allerdings alle Stadien zusammen betrachtet. Gilt dieser Benefit auch für die Low-Risk Gruppe?

In der Literatur gibt es für Low-Risk Patienten mit einer Tumorgröße zwischen 1-4cm und fehlenden Risikofaktoren noch keine Übereinstimmung bezüglich der Anwendung einer Radioiodtherapie [56, 57]. Allerdings konnte in einzelnen Studien kein besseres Overall- beziehungsweise Disease-Free Survival bei Low-Risk Patienten mit postoperativer Radioiodtherapie aufgezeigt werden [38, 58]. So auch bei der Studie von C. Schwartz. Sie untersuchte das Overall-Survival bei Low-Risk Patienten mit und ohne Radioiodtherapie nach vorangegangener chirurgischer Therapie. Eine verbesserte Überlebensprognose in Abhängigkeit davon, ob eine Radioiodtherapie stattfand oder nicht, konnte sie nicht feststellen [56].

Laut der Ergebnisse von A. Sawka [59] konnte bei Low-Risk Patienten weder eine verminderte Rezidiv-, noch Mortalitätsrate aufgrund der Durchführung einer Radioiodbehandlung definitiv belegt werden. Dafür sind weitere randomisierte Studien mit ausreichend langer Nachbeobachtungszeit nötig.

Die Liste der Konstellationen, bei denen die Radioiodtherapie verzichtbar erscheint, wird immer länger, da immer mehr Konstellationen als Low-Risk

angesehen werden. So auch bei der neuen Klassifikation der ATA, bei der auch papilläre Schilddrüsenkarzinome mit  $\leq 5$  Mikrolymphknotenmetastasen und minimal-invasive follikuläre Schilddrüsenkarzinome mit  $< 4$  Gefäßeinbrüchen als Low-Risk Karzinome eingestuft werden. Der Begriff Low-Risk Karzinom muss somit erst eindeutig definiert werden, bevor eine generelle Empfehlung zum Weglassen einer postoperativen Radioiodtherapie beim Low-Risk Karzinom ausgesprochen werden kann [55]. Das Vorgehen sollte in solchen Fällen interdisziplinär besprochen und Vor- und Nachteile mit dem Patienten abgewogen werden [55]. Momentan bleiben die etablierten Low-Risk Kriterien (pT1b, pT2, cN0, pN0, M0) weiterhin gültig [53].

Da es sich in dieser Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, bei der es keine Vergleichsgruppe von Patienten ohne erfolgter Radioiodtherapie gibt, kann der klinische Nutzen der Radioiodtherapie bei Patienten mit Low-Risk Karzinomen anhand der vorgelegten Daten nicht zuverlässig ermittelt werden. Hierzu wäre eine prospektive Studie, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Rezidivrate der Patienten mit Low-Risk Karzinomen miteinbezieht, erforderlich [56, 57]. Allerdings ist aufgrund des im Median späten Zeitpunkts der Rezidive hierzu eine Nachbeobachtungszeit von mindestens zehn Jahren erforderlich. Dies umzusetzen erscheint schwierig, da es durch die derzeit schnelle Entwicklung neuer therapeutischer und diagnostischer Verfahren dazu kommen könnte, dass eine derart langfristig angelegte prospektive Studie vom wissenschaftlichen Fortschritt überholt wird. Zudem sind voraussichtlich sehr große Patientenzahlen nötig, um statistisch relevante Aussagen treffen zu können [31, 57].

Anschließend stellt sich die Frage, wie die Therapieergebnisse bei Patienten mit eingetretenem Rezidiv sind. Beeinflusst das Auftreten eines Rezidivs die Lebenserwartungen der Betroffenen gegenüber rezidivfreien Patienten?

Zwei (18,2%) der Patienten mit Rezidiv waren nach Rezidivtherapie tumorfrei und es traten bei ihnen im gesamten Nachbeobachtungszeitraum keine weiteren Rezidive auf. Fünf Patienten (45,5%) erkrankten erneut an Rezidiven, bei drei (27,3%) zeigte sich ein Tumorprogress und bei einem Patienten (9,1%) zeigte sich eine Teilremission. Vier (36,4%) Patienten verstarben tumorbedingt und ein

Patient (9,1%) verstarb aus anderer Ursache. Diese Behandlungsergebnisse entsprechen den Angaben der Literatur, laut der die Sterblichkeitsrate beim rezidierten Schilddrüsenkarzinom zwischen 38-69% liegt [25, 60].

Generell ist die Überlebensprognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms jedoch als sehr gut einzustufen. So ergab sich ein Overall-Survival nach fünf Jahren Nachbeobachtung von 100% und nach zehn Jahren von 95,7%. Das 10-Jahres-Überleben der rezidivfreien Patienten beträgt 96,1%, das der rezidierten Patienten 90,9%. Somit ist das 10-Jahres-Überleben der rezidivfreien Patienten um 5,2% höher als das der rezidierten Patienten. Auch in der Literatur wird die Überlebensprognose des Schilddrüsenkarzinoms als sehr gut eingestuft. Bei Patienten in den Stadien pT1-pT3 sowie ohne Metastasierung liegt die Lebenserwartung statistisch gesehen genauso hoch wie bei der übrigen Bevölkerung [5] .

#### **Schlussfolgerung:**

Nach Vollremission kommt es bei T1/2-Tumoren extrem selten zum Rezidiv, sodass bei fehlenden Hinweisen auf eine Metastasierung die Notwendigkeit einer obligaten Radioiodtherapie fraglich erscheint.

Die hohe Rezidivrate bei T3/4 Tumoren deutet demgegenüber auf eine limitierte Effektivität der Radioiodtherapie hin. Dies könnte durch primär Iod-negative Tumoren (drei von 11 Rezidiven waren oxyphil), durch Selektion Iod-negativer Tumoranteile (vier von acht nicht oxyphilen Rezidiven waren Iod-negativ), durch eine geringe Tumordosis der Radioiodtherapie (mediane Ablationsaktivität mit Rezidiv 4GBq und ohne Rezidiv 5,6GBq) oder eine Kombination aus diesen Faktoren bedingt sein.

## 5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Daten von 155 Patienten, die in der Abteilung für Nuklearmedizin der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen aufgrund eines primär nicht metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms behandelt worden sind, erfasst und in Form einer retrospektiven Analyse ausgewertet. Um als „primär nicht metastasiert“ eingestuft zu werden, mussten folgende Kriterien vorliegen:

- pN0 (soweit vorhanden)
- kein Anhalt für iod-speicherndes Karzinomgewebe im Radioiodscan bei der postoperativen Radioiodtherapie und bei der ersten Nachkontrolle
- kein suspekter sonographischer Befund
- hTg unter Nachweisgrenze nach Therapie

Ziel dieser Arbeit war es, die Häufigkeit von Tumorrezidiven und das Langzeitüberleben nach Thyreoidektomie und Radioiodtherapie zu ermitteln.

Das Patientengut setzte sich aus 155 Patienten zusammen. Low-Risk Karzinome mit dem Tumorstadium pT1b und pT2 lagen bei 112 (72,3%) Patienten vor und High-Risk Karzinome mit dem Tumorstadium pT3 und 4 bei 36 (23,2%). Bei sieben (4,5%) Patienten fehlten die Angaben zum T-Stadium.

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median zehn Jahre, das Minimum lag bei fünf Jahren und das Maximum bei 42 Jahren.

Innerhalb der gesamten Nachbeobachtungszeit kam es bei 11 (7,1%) Patienten zum Auftreten eines Rezidivs. Der Rezidivzeitpunkt lag im Median bei 87 Monaten nach Erstdiagnose. Das früheste Rezidiv trat nach 14 Monaten auf, das späteste nach 261 Monaten.

Bei sieben Patienten trat das Rezidiv in Form einer Lymphknotenmetastase auf, bei zwei traten Lymphknotenmetastasen kombiniert mit Fernmetastasen auf und bei zwei weiteren Patienten trat das Rezidiv in Form von isolierten Lungenfiliae auf.

Drei der Rezidivpatienten hatten ein papilläres Karzinom, acht ein follikuläres und drei davon waren oxyphil.

Es fiel auf, dass es in der Gruppe der Low-Risk Karzinome signifikant ( $p < 0,05$ ) seltener zu einem Tumorrezidiv kam als bei Patienten der High-Risk Gruppe. So

kam es in der Low-Risk Gruppe lediglich bei zwei (1,8%) Patienten zum Auftreten eines Rezidivs. In der High-Risk Gruppe erkrankten hingegen acht (22,2%) Patienten an einem Rezidiv.

Bei sechs Patienten wurde das Rezidiv in kurativer Intention operativ entfernt. Eine dauerhafte Rezidivfreiheit zeigte sich bei zwei Patienten. Eine palliative Operation wurde bei zwei Patienten durchgeführt, hier kam es im weiteren Verlauf zum Tumorprogress. Bei einem Patienten mit pathologischem hTg-Anstieg fand primär keine Therapie aufgrund unbekannter Rezidivlokalisierung statt. Vier Jahre später wurde dann ein lokoregionäres Rezidiv diagnostiziert, woraufhin eine Radioiodtherapie und die operative Entfernung folgte, beides war jedoch nicht kurativ, sodass ein späterer Progress eintrat. Bei zwei Patienten wurde eine erneute Radioiodtherapie durchgeführt, allerdings ohne objektives Ansprechen.

Das Overall-Survival betrug nach fünf Jahren 100% und nach zehn Jahren 95,7%. Das 10-Jahres Überleben betrug für Patienten mit Rezidiv 90,9%, bei Patienten ohne Rezidiv 96,1%.

Es waren insgesamt vier (2,6%) tumorassoziierte Todesfälle im Langzeitverlauf zu verzeichnen.

Da es bei T1/2-Tumoren extrem selten zum Rezidiv kommt, erscheint bei fehlenden Hinweisen auf eine Metastasierung die Notwendigkeit einer Radioiodtherapie diskussionswürdig. Die hohe Rezidivrate bei High-Risk Karzinomen deutet demgegenüber auf eine limitierte Effektivität der Radioiodtherapie.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Reiners, C., Geling, M., Luster, M., Farahati, J., and Mäder, U., *Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms*. Der Onkologe, 2005. **11**(1): p. 11-19.
2. Tiedje, V., Schmid, K.W., Weber, F., Bockisch, A., and Führer, D., *Differenzierte Schilddrüsenkarzinome*. Der Internist, 2015. **56**(2): p. 153-168.
3. Paschke, R., Lincke, T., Müller, S.P., Kreissl, M.C., Dralle, H., and Fassnacht, M., *Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms*. Dtsch Arztebl International, 2015. **112**(26): p. 452-8.
4. Weber, T., *Update zu differenzierten Schilddrüsenkarzinomen*. Im Focus Onkologie, 2015. **18**(9): p. 48-53.
5. Pfestroff, A., Dietlein, M., and Luster, M., *Nuklearmedizinische Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms*. Der Onkologe, 2015. **21**(7): p. 597-610.
6. *Krebs in Deutschland 2013/2014*. 2017, Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin. p. 112-116.
7. Zechmann, C.M. and Haufe, S., *Radiologic and nuclear medicine diagnosis and therapy of thyroid disorders*. Der Radiologe, 2012. **52**(8): p. 761-774.
8. Thiel, B., *Schilddrüsenkarzinom*. DoctorConsult-The Journal. Wissen für Klinik und Praxis, 2011. **2**(4): p. e202-e207, <https://doi.org/10.1016/j.dcjwkp.2011.10.012> (Zugriff: 09.08.2018)
9. Voigt, W., Lorenz, K., and Schmoll, H.-J., *Schilddrüsenkarzinom*. best practice onkologie, 2009. **4**(1): p. 20-33.
10. Schmid, K.W., *Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen*. Der Onkologe, 2010. **16**(7): p. 644-656.
11. Schmid, K.W., Sheu, S.-Y., Görges, R., Ensinger, C., and Tötsch, M., *Tumoren der Schilddrüse*. Der Pathologe, 2003. **24**(5): p. 357-372.
12. Bucsky, P., Brauckhoff, M., and Reiners, C., *Endokrine Tumoren*, in *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*, Gadner, H., Gaedicke, G., Niemeyer, C., and Ritter, J., Editors. 2006, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 939-949.
13. Dietrich, C.F. and Bojunga, J., *Die Bedeutung der Sonografie bei der Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen*. Laryngo-Rhino-Otol, 2016. **95**(02): p. 87-104.
14. Horvath, E., Majlis, S., Rossi, R., Franco, C., Niedmann, J.P., Castro, A., and Dominguez, M., *An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1748-51.
15. Malle, P., Kohlfürst, S., Matschnig, S., Sorschag, M., Gomez-Segovia, I., Gallowitsch, H., and Lind, P., *Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom: Grundlegende Aspekte der Diagnose, Therapie und Nachsorge aus nuklearmedizinischer Sicht*. Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel-Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2012. **5**(1): p. 11-18.
16. Haane, C. and Colombo-Benkmann, M., *Bedeutung der PET für die Chirurgie des Schilddrüsenkarzinomrezidivs*. Der Chirurg, 2014. **85**(6): p. 481-486.
17. Gulcelik, M.A., Gulcelik, N.E., Kuru, B., Camlibel, M., and Alagol, H., *Prognostic factors determining survival in differentiated thyroid cancer*. Journal of surgical oncology, 2007. **96**(7): p. 598-604.
18. Choi, H., Lim, J.A., Ahn, H.Y., Cho, S.W., Lee, K.E., Kim, K.W., Yi, K.H., Sung, M.-W., Youn, Y.-K., and Chung, J.-K., *Secular trends in the prognostic factors for papillary thyroid cancer*. European Journal of Endocrinology, 2014. **171**(5): p. 667-675.

19. Sipos, J. and Mazzaferri, E., *Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables*. Clinical oncology, 2010. **22**(6): p. 395-404.
20. Ito, Y., Higashiyama, T., Takamura, Y., Miya, A., Kobayashi, K., Matsuzuka, F., Kuma, K., and Miyauchi, A., *Risk Factors for Recurrence to the Lymph Node in Papillary Thyroid Carcinoma Patients without Preoperatively Detectable Lateral Node Metastasis: Validity of Prophylactic Modified Radical Neck Dissection*. World Journal of Surgery, 2007. **31**(11): p. 2085-2091.
21. Ito, Y., Kudo, T., Kobayashi, K., Miya, A., Ichihara, K., and Miyauchi, A., *Prognostic Factors for Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in the Lymph Nodes, Lung, and Bone: Analysis of 5,768 Patients with Average 10-year Follow-up*. World Journal of Surgery, 2012. **36**(6): p. 1274-1278.
22. Hassan, A., Razi, M., Riaz, S., Khalid, M., Nawaz, M.K., Syed, A.A., and Bashir, H., *Survival analysis of papillary thyroid carcinoma in relation to stage and recurrence risk: a 20-year experience in Pakistan*. Clinical nuclear medicine, 2016. **41**(8): p. 606-613.
23. Lang, B.H.-H., Lo, C.-Y., Chan, W.-F., Lam, K.-Y., and Wan, K.-Y., *Prognostic Factors in Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Their Implications for Cancer Staging*. Annals of Surgical Oncology, 2007. **14**(2): p. 730-738.
24. Passler, C., Scheuba, C., Prager, G., Kaczirek, K., Kaserer, K., Zettinig, G., and Niederle, B., *Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region*. Endocrine-Related Cancer, 2004. **11**(1): p. 131-139.
25. Kim, K.-M., Park, J.-B., Bae, K.-S., and Kang, S.-J., *Analysis of prognostic factors in patients with multiple recurrences of papillary thyroid carcinoma*. Surgical oncology, 2012. **21**(3): p. 185-190.
26. Lundgren, C.I., Hall, P., Dickman, P.W., and Zedenius, J., *Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma*. Cancer, 2006. **106**(3): p. 524-531.
27. Hermann, M., Tonninger, K., Kober, F., Furtlehner, E.-M., Schultheis, A., and Neuhold, N., *Minimally invasive follicular thyroid carcinoma*. Der Chirurg, 2010. **81**(7): p. 627-635.
28. Dietlein, M., Luster, M., and Reiners, C., *Nuklearmedizinische Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms: Status quo*. Der Onkologe, 2010. **16**(7): p. 678-689.
29. Dralle, H., *First randomized study on prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma*. Der Chirurg, 2015. **86**(10): p. 989-989.
30. Steinert, H.C. and Aberle, S., *CME: Radiojodbehandlung des Schilddrüsenkarzinoms*. PRAXIS, 2015. **104**(23): p. 1235-1245.
31. Bockisch, A., Görges, R., Freudenberg, L., and Rosenbaum-Krumme, S., *Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom*. Der Nuklearmediziner, 2012. **35**(01): p. 43-52.
32. Görges, R., Hartung, V., Herrmann, B., Bockisch, A., and Freudenberg, L., *Tumormarker für Schilddrüsenkarzinome*. TumorDiagnostik & Therapie, 2010. **31**(01): p. 29-38.
33. Görges, R., Brandt-Mainz, K., Freudenberg, L., Frilling, A., Grimm, W., and Bockisch, A., *Kontinuierliche Sensitivitätssteigerung in der Schilddrüsenkarzinom-Nachsorge im Verlauf dreier Thyreoglobulin-IMA-Generationen*. Nuklearmedizin Archiv, 2003. **42**(4): p. 157-166.
34. Verburg, F.A., Mäder, U., Tanase, K., Thies, E.-D., Diessl, S., Buck, A.K., Luster, M., and Reiners, C., *Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients  $\geq$  45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **98**(1): p. 172-180.

35. Adam, M.A., Pura, J., Gu, L., Dinan, M.A., Tyler, D.S., Reed, S.D., Roman, S.A., and Sosa, J.A., *Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients*. *Annals of surgery*, 2014. **260**(4): p. 601-607.
36. Mallick, U., Harmer, C., Yap, B., Wadsley, J., Clarke, S., Moss, L., Nicol, A., Clark, P.M., Farnell, K., and McCready, R., *Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2012. **366**(18): p. 1674-1685.
37. Enewold, L., Zhu, K., Ron, E., Marrogi, A.J., Stojadinovic, A., Peoples, G.E., and Devesa, S.S., *Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(3): p. 784-91.
38. Binz, K., Haldemann, A., and Meier, C.A., *Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom - das Wichtigste für die Praxis*. *Therapeutische Umschau*, 2011. **68**(6): p. 291-295.
39. Dionigi, G., Kraimps, J.-L., Schmid, K.W., Hermann, M., Sheu-Grabellus, S.-Y., De Wailly, P., Beaulieu, A., Tanda, M.L., and Sessa, F., *Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES)*. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2014. **399**(2): p. 165-184.
40. Clement, S., Kremer, L., Links, T., Mulder, R., Ronckers, C., van Eck-Smit, B., van Rijn, R., Van Der Pal, H.J., Tissing, W., and Janssens, G., *Is outcome of differentiated thyroid carcinoma influenced by tumor stage at diagnosis?* *Cancer treatment reviews*, 2015. **41**(1): p. 9-16.
41. Cushing, S.L., Palme, C.E., Audet, N., Eski, S., Walfish, P.G., and Freeman, J.L., *Prognostic factors in well-differentiated thyroid carcinoma*. *The Laryngoscope*, 2004. **114**(12): p. 2110-2115.
42. Mazzaferri, M., MACP, Ernest L., *Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy*. *Endocrine Practice*, 2000. **6**(6): p. 469-476.
43. Mazzaferri, E.L. and Kloos, R.T., *Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. **86**(4): p. 1447-1463.
44. Orosco, R.K., Hussain, T., Brumund, K.T., Oh, D.K., Chang, D.C., and Bouvet, M., *Analysis of age and disease status as predictors of thyroid cancer-specific mortality using the surveillance, epidemiology, and end results database*. *Thyroid*, 2015. **25**(1): p. 125-132.
45. Schütt, P., Müller, S., Matuszczyk, A., Schmid, K., Bockisch, A., Schuler, M., and Mann, K., *Zielgerichtete Therapie für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom*. *TumorDiagnostik & Therapie*, 2011. **32**(05): p. 269-276.
46. Mazzaferri, E.L. and Jhiang, S.M., *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. *The American journal of medicine*, 1994. **97**(5): p. 418-428.
47. Fürst, H., *Surgical treatment of differentiated and medullary thyroid cancers according to international guidelines*. *Der Onkologe*, 2015. **21**(7): p. 577-583.
48. Adam, M.A., Pura, J., Goffredo, P., Dinan, M.A., Hyslop, T., Reed, S.D., Scheri, R.P., Roman, S.A., and Sosa, J.A., *Impact of Extent of Surgery on Survival for Papillary Thyroid Cancer Patients Younger Than 45 Years*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015. **100**(1): p. 115-121.
49. Asimakopoulos, P. and Nixon, I.J., *Surgical management of primary thyroid tumours*. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.015> (Zugriff 03.03.2018)

50. Shaha, A.R., *Lobectomy vs total thyroidectomy – Have we resolved the debate?* International Journal of Surgery, 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.12.011> (Zugriff 03.03.2018)
51. Cooper, D.S., Doherty, G.M., Haugen, B.R., Kloos, R.T., Lee, S.L., Mandel, S.J., Mazzaferri, E.L., McIver, B., Pacini, F., and Schlumberger, M., *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1167-1214.
52. Samaan, N.A., Schultz, P.N., Hickey, R.C., Goepfert, H., Haynie, T.P., Johnston, D.A., and Ordonez, N.G., *The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1992. **75**(3): p. 714-720.
53. Dietlein, M., Eschner, W., Grünwald, F., Lassmann, M., Verburg, F.A., and Luster, M., *Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Verfahrensanweisung – Version 4 (Stand 30.10.2015)*. Nuklearmedizin, 2016. **55**(3): p. 77-89.
54. Vaisman, F., Shaha, A., Fish, S., and Michael Tuttle, R., *Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer*. Clinical endocrinology, 2011. **75**(1): p. 112-119.
55. Dralle, H., *Total thyroidectomy without radioiodine ablation for low-risk thyroid cancer*. Der Chirurg, 2016. **87**(8): p. 698-698.
56. Schwartz, C., Bonnetain, F., Dabakuyo, S., Gauthier, M., Cueff, A., Fieffe, S., Pochart, J.-M., Cochet, I., Crevisy, E., and Dalac, A., *Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(5): p. 1526-1535.
57. Schwaiger, M., Scheidhauer, K., and Bamberg, M., *Multidisciplinary overview of the diagnosis and treatment of thyroid cancer*. Der Onkologe, 2015. **21**(7): p. 574-576.
58. Sacks, W., Fung, C.H., Chang, J.T., Waxman, A., and Braunstein, G.D., *The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008*. Thyroid, 2010. **20**(11): p. 1235-1245.
59. Sawka, A.M., Thephamongkhol, K., Brouwers, M., Thabane, L., Browman, G., and Gerstein, H.C., *A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(8): p. 3668-3676.
60. Mazzaferri, E.L., *An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma*. Thyroid, 1999. **9**(5): p. 421-7.

## **7. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung der radiologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Roland Bares durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares.

Die Datenerhebung erfolgte eigenständig auf Grundlage der zur Verfügung stehenden Patientendaten aus der Datenbank der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung von Frau Dipl.-Statistikerin Aline Naumann und Frau Inka Rösel aus dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

München, den 24. Juli 2018

---

Isabelle Greune

## **Danksagung**

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares für die hervorragende Betreuung, die Geduld und die vielen hilfreichen Ratschläge und Denkanstöße während der gesamten Erstellung dieser Arbeit.

Außerdem danke ich Herrn Martin Böckle für die Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei technischen Fragen.

Besonderer Dank gilt auch Frau Dipl.-Statistikerin Aline Naumann und Frau Inka Rösel vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen für die statistische Beratung.

Vielen Dank an meinen Ehemann und meine Eltern für die liebevolle und geduldige Unterstützung in all den Jahren.