

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

**Behandlungsergebnisse beim primär metastasierten
Schilddrüsenkarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Sehring, Anna

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Ebinger

Tag der Disputation: 19.07.2019

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| Abbildungsverzeichnis | 7 |
| Tabellenverzeichnis | 9 |
| Abkürzungen | 10 |
| 1. Einleitung | 12 |
| 1.1 Behandlungsergebnisse bei häufigen soliden Tumoren | 12 |
| 1.2 Schilddrüsenkarzinom..... | 13 |
| 1.2.1 Epidemiologie..... | 13 |
| 1.2.2 Ätiologie | 14 |
| 1.2.3 Histologie | 14 |
| 1.2.4 Metastasierung..... | 15 |
| 1.2.5 Klassifikation | 16 |
| 1.2.6 Therapie | 19 |
| 1.2.7 Nachsorge..... | 21 |
| 1.2.8 Prognose..... | 22 |
| 1.3 Fragestellung und Zielsetzung..... | 22 |
| 2. Material und Methoden | 24 |
| 2.1 Erhebung der Patientendaten | 24 |
| 2.2 Einschlusskriterien..... | 24 |
| 2.3 Untersuchungsparameter | 25 |
| 2.4 Statistische Auswertung..... | 27 |
| 3. Ergebnisse | 28 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 28 |
| 3.1.1 Geschlechterverteilung..... | 28 |
| 3.1.2 Altersverteilung..... | 29 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2 Histopathologie | 30 |
| 3.2.1 Histologie | 30 |
| 3.2.2 Tumorstadium | 31 |
| 3.2.3 Tumorgröße und -ausdehnung..... | 32 |
| 3.3 Metastasierung | 33 |
| 3.3.1 Lymphknotenmetastasen | 33 |
| 3.3.2 Fernmetastasen | 35 |
| 3.4 Therapie..... | 38 |
| 3.4.1 Chirurgische Therapie | 38 |
| 3.4.2 Radioiodtherapie | 40 |
| 3.4.3 Hormontherapie..... | 43 |
| 3.4.4 Weitere Therapien..... | 44 |
| 3.5 Tumorstatus nach Primärtherapie..... | 45 |
| 3.5.1 Ansprechen der Primärtherapie | 45 |
| 3.5.2 Tumormarker..... | 46 |
| 3.6 Verlaufsdaten..... | 47 |
| 3.6.1 Allgemeines zur Nachsorge | 47 |
| 3.6.2 Nachbeobachtungszeit..... | 47 |
| 3.6.3 Tumorpersistenz..... | 47 |
| 3.6.4 Rezidive | 48 |
| 3.6.5 Tumorstatus und Vitalitätszustand am Ende des Beobachtungszeitraumes..... | 51 |
| 3.7 Gesamtüberleben | 53 |
| 3.8 Krankheitsspezifisches Überleben..... | 54 |
| 3.8.1 Krankheitsspezifisches Überleben in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv | 54 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.8.2 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht | 55 |
| 3.8.3 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Alter | 56 |
| 3.8.4 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium | 58 |
| 3.8.5 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie..... | 59 |
| 3.8.6 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium und der TumorgroÙe | 60 |
| 3.8.7 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Metastasierung..... | 61 |
| 3.8.8 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Iod-Speicherverhalten in der postoperativen ¹³¹ Iod-Ganzkörperszintigraphie . | 64 |
| 3.8.9 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Ansprechen der Primärtherapie | 65 |
| 3.8.10 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Höhe des Tumormarkers..... | 66 |
| 3.8.11 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Iodspeicherung der Metastasen | 68 |
| 3.8.12 Tabellarischer Überblick über das krankheitsspezifische Überleben | 69 |
| 3.8.13 Multivariate Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens | 71 |
| 3.9 Rezidivfreies Überleben..... | 72 |
| 3.10 Krankheitsfreies Überleben..... | 73 |
| 4. Diskussion | 74 |
| 4.1 Methoden..... | 74 |
| 4.2 Patientenkollektiv | 76 |
| 4.2.1 Geschlecht | 76 |
| 4.2.2 Alter..... | 77 |

| | |
|--------------------------------------------------------|------------|
| 4.3 Histopathologie | 77 |
| 4.3.1 Histologie | 77 |
| 4.3.2 Tumorstadien | 78 |
| 4.3.3 TumorgroÙe und -ausbreitung..... | 79 |
| 4.4 Metastasierung | 80 |
| 4.4.1 Lymphknotenmetastasen | 80 |
| 4.4.2 Fernmetastasen | 81 |
| 4.5 Therapie..... | 81 |
| 4.6 Tumorstatus..... | 83 |
| 4.7 Mortalität, überleben und Prognosefaktoren | 84 |
| 4.8 Rezidive | 91 |
| 4.9 Überblick und Ausblick..... | 92 |
| 5. Zusammenfassung..... | 94 |
| 6. Literaturverzeichnis | 96 |
| 7. Erklärung zum Eigenanteil | 107 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abb. 1: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose | 29 |
| Abb. 2: Alters- und Geschlechterverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose... | 30 |
| Abb. 3: Histologie- und Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose | 31 |
| Abb. 4: Ausdehnung des Primärtumors und Histologie | 32 |
| Abb. 5: Lymphknotenbefall und Tumorstadium | 34 |
| Abb. 6: Fernmetastasierung und Histologie..... | 36 |
| Abb. 7: Metastasierung und Tumorstadium..... | 37 |
| Abb. 8: Applizierte ¹³¹ Iod-Aktivität pro Radioiodtherapie im gesamten Patientenkollektiv | 42 |
| Abb. 9: Tägliche Dosis L-Thyroxin zur TSH-Suppression | 44 |
| Abb. 10: Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs | 53 |
| Abb. 11: Krankheitsspezifisches Überleben des gesamten Patientenkollektivs | 54 |
| Abb. 12: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht . | 55 |
| Abb. 13: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von einem Alter von unter und über 45 Jahren bei Erstdiagnose | 56 |
| Abb. 14: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose | 57 |
| Abb. 15: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Erstdiagnose..... | 58 |
| Abb. 16: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie..... | 59 |
| Abb. 17: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium) | 60 |
| Abb. 18: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der TumorgroÙe..... | 61 |
| Abb. 19: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Metastasierung..... | 62 |
| Abb. 20: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation der Fernmetastasen | 63 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abb. 21: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Iod-Speicherverhalten in der postoperativen ¹³¹ Iod-Ganzkörperszintigraphie | 64 |
| Abb. 22: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Ansprechen der Primärtherapie..... | 65 |
| Abb. 23: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Höhe des Thyreoglobulin-Wertes postoperativ zum Zeitpunkt der 1. Radioiodtherapie ... | 66 |
| Abb. 24: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Höhe des Thyreoglobulin-Wertes nach der Primärtherapie | 67 |
| Abb. 25: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Iodspeicherung der Metastasen | 68 |
| Abb. 26: Rezidivfreies Überleben | 72 |
| Abb. 27: Krankheitsfreies Überleben | 73 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tab. 1.1: TNM-Klassifikation[39] | 17 |
| Tab. 1.2: UICC-Stadieneinteilung[39]..... | 18 |
| Tab. 2: Art der 1. Operation..... | 38 |
| Tab. 3: Art der 2. Operation..... | 39 |
| Tab. 4: Applizierte ¹³¹ Iod-Aktivitäten..... | 43 |
| Tab. 5: Tumorstatus nach Primärtherapie | 45 |
| Tab. 6.1: Einzelfallbeschreibung der Patienten mit Rezidiv..... | 49 |
| Tab. 6.2: Einzelfallbeschreibung der Patienten mit Rezidiv..... | 50 |
| Tab. 7: Tumorbedingte Todesfälle und Mortalitätsraten für einzelne Kategorien | 52 |
| Tab. 8: Übersicht über das krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit von verschiedenen Variablen | 69 |
| Tab. 9: Multivariate Analyse statistisch signifikanter Einflussfaktoren auf das krankheitsspezifische Überleben..... | 71 |

Abkürzungen

| | |
|------------|-----------------------------------------------|
| μ | mikro |
| a. e. | am ehesten |
| Abb. | Abbildung |
| Bq | Becquerel |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | zirka |
| cm | Zentimeter |
| CT | Computertomographie |
| d. h. | das heißt |
| ED | Erstdiagnose |
| evtl. | eventuell |
| g | Gramm |
| GBq | Gigabecquerel |
| ggf. | gegebenenfalls |
| I | Iod |
| JÜR | Jahresüberlebensrate |
| KI | Konfidenzintervall |
| kum. | kumulativ |
| L-Thyroxin | Levothyroxin |
| LNE | Lymphonodektomie |
| M | Metastasen (TNM-Klassifikation) |
| M. | musculus (lateinisch für „Muskel“) |
| m | milli |
| MAP | mitogen-activated protein |
| MBq | Megabecquerel |
| N | Lymphknoten (engl. nodes, TNM-Klassifikation) |
| n | nano |
| o. a. | oben angegeben |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |

| | |
|-------|---------------------------------------------------------|
| RIT | Radioiodtherapie |
| s. | siehe |
| T | Tumor (TNM-Klassifikation) |
| T3 | Triiodthyronin |
| T4 | Thyroxin |
| Tab. | Tabelle |
| Tg | Thyreoglobulin |
| TSH | Thyreoid-stimulierendes Hormon |
| U | Unit |
| u. a. | unter anderem |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| WHO | World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation) |
| z. B. | zum Beispiel |
| z. T. | zum Teil |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

1. Einleitung

1.1 Behandlungsergebnisse bei häufigen soliden Tumoren

Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland knapp 478.000 Menschen an einer Krebserkrankung, ca. 222.000 Menschen verstarben an einer Krebserkrankung. Damit sind Krebserkrankungen nach Erkrankungen des Kreislaufsystems die zweithäufigste Todesursache in Deutschland.[1, 2]

Die häufigsten Tumorlokalisationen in Bezug auf alle Krebsneuerkrankungen waren bei Männern Prostata (63.710 Fälle), gefolgt von Lunge (34.490 Fälle) und Darm (33.740 Fälle), bei Frauen die Brustdrüse (69.550 Fälle), gefolgt von Darm (28.490 Fälle) und Lunge (18.030 Fälle)[2]. Ähnlich sieht es bei der Betrachtung der häufigsten Tumorentitäten in Bezug auf alle Krebssterbefälle aus: Bei Männern Lunge, gefolgt von Darm und Prostata, bei Frauen Brustdrüse, gefolgt von Lunge und Darm[2].

Das mittlere Erkrankungsalter lag bei diesen Tumorerkrankungen bei 61-75 Jahren[2].

Während beim Prostata- und Mammakarzinom bei Erstdiagnose in den meisten Fällen (bis zu 75 %) lokal begrenzte Tumore vorliegen, ist der Anteil an lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien beim kolorektalen Karzinom (ca. 70 %) und Lungenkarzinom (ca. 50 %) höher. Fasst man die Therapiemöglichkeiten sehr vereinfacht zusammen, stehen bei lokal begrenzten Tumoren meist operative Verfahren mit kurativer Zielsetzung im Vordergrund, während bei fortgeschrittener Tumorerkrankung oft nur noch Therapien in palliativer Absicht möglich sind, so z. B. die Chemo- oder Hormontherapie oder Bestrahlungen. Sowohl bei kurativer als auch bei palliativer Zielsetzung werden oft mehrere Therapien kombiniert.[2-11]

Betrachtet man Daten aus Deutschland, Europa und den USA, liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für das Prostatakarzinom insgesamt bei 84,9-99 %, für das Mammakarzinom zwischen 78,7 % und 89 %, beim

Lungenkarzinom zwischen 14,1 % und 21 % und für das kolorektale Karzinom bei 58-65 %. Besteht eine fortgeschrittene Tumorerkrankung mit Fernmetastasierung, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate beim Prostatakarzinom bei 28-53 %, beim Mammakarzinom bei 19-26 %, beim Lungenkarzinom zwischen 0 % und 5 % sowie für das kolorektale Karzinom bei 7-14,9 %.[2, 6, 8-10, 12-14]

1.2 Schilddrüsenkarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland 4390 Frauen und 1820 Männer am Schilddrüsenkarzinom, das entspricht einer standardisierten Erkrankungsrate von 9,3/100.000 Frauen und 3,8/100.000 Männern[2]. Weltweit liegen die standardisierten Erkrankungsrate zwischen 1,5 (Uganda) und 12,1 (Israel)/100.000 Frauen sowie zwischen 0,5 (Uganda) und 3,5 (Israel, USA)/100.000 Männern pro Jahr[15]. Das Schilddrüsenkarzinom macht demnach in Deutschland einen Anteil von 1,9 % bzw. 0,7 %, weltweit einen Anteil von 3 % bzw. 1 % aller Krebserkrankungen bei Frauen bzw. Männern aus und ist damit eine vergleichsweise sehr seltene Tumorerkrankung[2, 16].

Frauen sind ca. zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer. Das mittlere Erkrankungsalter ist im Vergleich zu den oben beschriebenen Tumorerkrankungen deutlich niedriger und lag 2012 in Deutschland für Frauen bei 51 und für Männer bei 56 Jahren.[2]

In den letzten vier Jahrzehnten ist weltweit eine Zunahme der Inzidenzraten sowohl bei Männern als auch bei Frauen um bis das Zwei- bis Dreifache zu verzeichnen. Genauer betrachtet handelt es sich in den meisten Fällen um die Zunahme papillärer Mikrokarzinome und kleiner Tumore (< 2 cm Durchmesser). Als Erklärung für die Zunahme der Inzidenzrate wird diskutiert, ob es sich um eine durch verbesserte Diagnostik oder evtl. durch vermehrte Risikofaktoren, wie z. B. Strahlenexposition, bedingte Zunahme handelt.[2, 15, 17-20]

Im Gegensatz zur Inzidenz ist in Bezug auf die Mortalität eine Abnahme innerhalb der letzten Jahre zu erkennen. Die standardisierte Sterberate für das Schilddrüsenkarzinom lag im Jahr 2012 in Deutschland bei 0,5/100.000 Frauen und 0,6/100.000 Männern[2]. Weltweit liegt sie zwischen 0,4 und 2,8/100.000 Frauen sowie zwischen 0,2 und 1,2/100.000 Männern[18]. Insgesamt ist das Schilddrüsenkarzinom für 0,3-0,4 % aller Krebstodesfälle verantwortlich[14, 18].

1.2.2 Ätiologie

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome treten in den meisten Fällen sporadisch auf. Ein Risikofaktor für die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms ist die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, vor allem im Kindesalter. Nach einer Bestrahlung im Halsbereich, aber auch in exponierten Gebieten nach Atombombentests (z. B. Marshall Islands) oder der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl, wurde ein deutlicher Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen bei Kindern beschrieben. Diagnostische oder therapeutische Gaben von radioaktivem Iod im Erwachsenenalter scheinen das Risiko der Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms nicht zu erhöhen.[21-24]

Der Höhe der Iodaufnahme wird kein Einfluss auf die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen zugeschrieben, jedoch scheint sie einen Einfluss auf den histologischen Typ der entstehenden Tumoren zu haben: In Gebieten mit verbesserter Iodzufuhr steigt die Inzidenz der papillären Karzinome, während in Iodmangelgebieten follikuläre Karzinome häufiger auftreten.[20, 25]

Bis zu 5 % der Schilddrüsenkarzinome werden einer familiären Prädisposition zugeschrieben, sie treten z. B. assoziiert mit der familiären adenomatösen Polyposis oder dem Cowden-Syndrom auf[26-28].

1.2.3 Histologie

Entsprechend der WHO-Klassifikation[29] werden histologisch bei den malignen epithelialen Schilddrüsentumoren Karzinome mit Follikelepithelzell-Differenzierung und Karzinome mit C-Zell-Differenzierung unterschieden. Zu

den ersteren zählen die differenzierten Karzinome (papillär, follikulär), die gering differenzierten Karzinome sowie das anaplastische (undifferenzierte) Karzinom. Ein Karzinom mit C-Zell-Differenzierung ist das medulläre Karzinom. In dieser Arbeit werden ausschließlich differenzierte Schilddrüsenkarzinome berücksichtigt: Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist mit einem Anteil von 60-85 % der häufigste maligne Schilddrüsentumor[18, 30]. In der weiteren histologischen Differenzierung werden neben dem konventionellen Typ (ca. 50 %) weitere 15 Varianten unterschieden, von denen die follikuläre und die großzellige Variante die häufigsten sind. Eine weitere Variante ist das papilläre Mikrokarzinom, ein uni- oder multifokaler Tumor mit einer maximalen Größe von 1 cm. Viele der Mikrokarzinome werden zufällig bei der Aufarbeitung von Schilddrüsenoperationspräparaten oder bei Autopsien gefunden, die Prävalenz für diese inzidentellen Mikrokarzinome wird mit bis zu 36 % angegeben.[30-33] Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom macht einen Anteil von 10-30 % aller Schilddrüsenkarzinome aus, hier wird eine minimal-invasive (gekapselte) von einer breit-invasiven Variante unterschieden, wobei erstere ca. 37-50 % aller follikulären Karzinome ausmacht[31, 32].

1.2.4 Metastasierung

Insgesamt werden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei bis zu 90 % aller Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom Lymphknotenmetastasen gefunden, bei 10-15 % Organmetastasen[34-36]. Dabei fällt ein deutlicher Unterschied zwischen den papillären und follikulären Karzinomen auf: Bei ersteren wird hauptsächlich eine Metastasierung in regionäre, zervikozentrale und ipsilaterale zervikolaterale Lymphknoten beschrieben, während Organmetastasen in weniger als 5 % der Fälle auftreten, meist erst im Krankheitsverlauf und bevorzugt in den Lungen[35, 37, 38]. Beim follikulären Karzinom dagegen findet man deutlich häufiger, je nach histologischer Variante in bis zu 70 % der Fälle, eine hämatogene Metastasierung in andere Organe. Häufige Lokalisationen sind Knochen, gefolgt von Lunge, vergleichsweise selten findet man Metastasen im Gehirn, in der Leber oder der Haut.

Lymphknotenmetastasen werden beim follikulären Karzinom seltener, in ca. 7-35 % der Fälle, gefunden.[30, 34, 36]

1.2.5 Klassifikation

Die Ausbreitung sowie die Stadieneinteilung der in der vorliegenden Arbeit betrachteten Schilddrüsenkarzinome richtet sich nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC[39]. Die TNM-Klassifikation berücksichtigt die Tumorausdehnung des Primärtumors T, das Vorhandensein oder Fehlen von regionären Lymphknotenmetastasen N sowie das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen M.

Tab. 1.1: TNM-Klassifikation[39]

T - Primärtumor

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Tumordurchmesser ≤ 2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
- T1a Tumordurchmesser ≤ 1 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
- T1b Tumordurchmesser mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm
- T2 Tumordurchmesser mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
- T3 Tumordurchmesser > 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse, oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichteilgewebe)
- T4a Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichteilgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, Nervus recurrens
- T4b Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die Arteria carotis

N - Lymphknotenstatus

- Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1a Metastasen in Lymphknoten des Levels VI (prä- und paratracheal, eingeschlossen prälaryngeale und Delphi-Lymphknoten)
- N1b Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten

M - Fernmetastasen

- Mx Fernmetastasen nicht zu beurteilen
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen vorhanden

Nach pathologischer Klassifikation, z. B. postoperativer histopathologischer Untersuchung, wird der jeweiligen Kategorie ein „p“ vorangestellt.

In die UICC-Stadieneinteilung[39] fließt auch das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose mit ein:

Tab. 1.2: UICC-Stadieneinteilung[39]

papilläres/follikuläres Karzinom (Alter ≥ 45 Jahre)

| | | | |
|-------------|------------|---------|----|
| Stadium I | T1a, T1b | N0 | M0 |
| Stadium II | T2 | N0 | M0 |
| Stadium III | T3 | N0 | M0 |
| | T1, T2, T3 | N1a | M0 |
| Stadium IVA | T1, T2, T3 | N1b | M0 |
| | T4a | N0, N1 | M0 |
| Stadium IVB | T4b | jedes N | M0 |
| Stadium IVC | jedes T | jedes N | M1 |

papilläres/follikuläres Karzinom (Alter < 45 Jahre)

| | | | |
|------------|---------|---------|----|
| Stadium I | jedes T | jedes N | M0 |
| Stadium II | jedes T | jedes N | M1 |

Für die genaue Lokalisation der operativ entnommenen Lymphknoten sowie die Beschreibung des Ausmaßes der operativen Lymphknotenentfernung gibt es unterschiedliche Klassifikationen, so z. B. die in Deutschland gebräuchliche Kompartiment-Klassifikation[40, 41] und die in den USA gebräuchliche Einteilung entsprechend der Level der Neck-Dissection[42, 43].

Es gibt viele weitere Klassifikationen von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, vor allem in Hinblick auf die Prognose, so z. B. „MACIS“[44] oder „Clinical Class“[45], doch wird in vergleichenden Studien von Verburg et al.[46] und Tanase et al.[47] die auch hier verwendete TNM-Klassifikation empfohlen.

1.2.6 Therapie

Die primäre Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist zunächst die **operative Entfernung** der Schilddrüse (Thyreoidektomie). Die einzige Ausnahme stellt das unifokale papilläre Mikrokarzinom ohne Hinweis für eine (Lymphknoten-)Metastasierung dar. Hier ist auch eine inkomplette bzw. Hemithyreoidektomie ausreichend. Bei prä- oder intraoperativ diagnostizierten Lymphknotenmetastasen wird die Thyreoidektomie um eine therapeutische Lymphknotenentfernung in den befallenen Kompartimenten ergänzt. Da der Vorteil einer prophylaktischen zentralen Kompartimentresektion hinsichtlich der Rezidiv- und Überlebenswahrscheinlichkeit nicht sicher belegt ist, wird diese kontrovers diskutiert und nicht generell empfohlen. Wird die Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms erst postoperativ nach z. B. Entfernung eines vermeintlich gutartigen Schilddrüsenknotens, einer Fernmetastase oder eines verdächtigen Lymphknotens gestellt, sollte eine Komplettierungsoperation im o. a. Sinne erfolgen.[40, 41] Bei Vorliegen von Fernmetastasen wird ebenfalls eine operative Entfernung der Schilddrüse empfohlen.[30, 34, 41, 48-52]

Im Sinne einer adjuvanten Therapie folgt auf die operative Therapie die ablative **Radioiodtherapie**, bei der eine gezielte Bestrahlung von iod-speicherndem Schilddrüsenrest- oder karzinomgewebe durch meist perorale Gabe von ^{131}I -Natriumiodid erreicht wird. Da das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) unter anderem die Iodaufnahme in die Schilddrüse steigert, wird vor Radioiodtherapie zur optimalen Iodaufnahme ein TSH-Spiegel von mindestens 30 mU/l gefordert. Dieser stellt sich 3-5 Wochen nach Thyreoidektomie spontan oder nach Absetzen einer Hormonsubstitution (Levothyroxin) für 4-6 Wochen ein. Alternativ ist auch die Gabe von rekombinantem humanem TSH vor der Radioiodtherapie möglich. Zur Therapie werden Standardaktivitäten von 2-3,7 GBq ^{131}I eingesetzt. Vor Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung erfolgt eine Ganzkörperszintigraphie unter Ausnutzung der von ^{131}I emittierten Gammastrahlung, durch die ggf. bis zu diesem Zeitpunkt unerkannte Lymphknoten- oder Fernmetastasen nachgewiesen werden können. Eine Radioiodtherapie ist auch zur kurativen oder palliativen Therapie

von Lymphknoten- oder Fernmetastasen, Schilddrüesentumorresten oder Lokalrezidiven einsetzbar. Voraussetzung ist eine ausreichende Iodspeicherung des Tumorgewebes. In diesem Fall werden mit 4-11 GBq ¹³¹Iod pro Therapie höhere Aktivitätsmengen eingesetzt.[53-55] Liegt keine ausreichende Iodspeicherung vor, spricht man auch von iodnegativem bzw. iodrefraktärem Tumorgewebe.

Nach Thyreoidektomie ist eine lebenslange **Hormontherapie** mit Levothyroxin (T₄) notwendig. Sie dient zum einen der Substitution des fehlenden Hormons, zum anderen zur Suppression der TSH-Inkretion durch die Hypophyse, da TSH das Wachstum von verbliebenen Schilddrüsen(karzinom)zellen stimulieren kann. Für Hochrisikopatienten und Patienten mit persistierender Erkrankung wird ein TSH-Wert < 0,1 mU/l angestrebt, für Patienten in Vollremission nach fünf Jahren ein TSH-Wert im unteren Normbereich.[30, 34, 56, 57]

Die adjuvante **perkutane Strahlentherapie** ist eine Behandlungsoption nach unvollständiger Tumorentfernung, falls keine erneute Operation möglich ist. Die perkutane Bestrahlung von Schilddrüsenkarzinomen im Stadium pT4 N0/1 M0 nach vollständiger Resektion wird dagegen nicht einheitlich empfohlen.[58] Die Strahlentherapie wird außerdem zur Therapie, ggf. auch zur Symptomkontrolle, bei Knochen- und ZNS-Metastasen eingesetzt[49].

Für Patienten mit radioiodrefraktärem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenzierten Schilddrüsenkarzinom gibt es systemische, medikamentöse Therapieoptionen: Für die Chemotherapie mit Doxorubicin wurde ein eher schlechtes Therapieansprechen mit hoher Nebenwirkungsrate beschrieben[59]. Als neue Therapieoptionen stehen Tyrosinkinaseinhibitoren zur Verfügung: Aufgrund eines verbesserten progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo erfolgte in den USA und in Europa die Zulassung von Sorafenib und Lenvatinib für fortgeschrittene, radioiodrefraktäre und progressive differenzierte Schilddrüsenkarzinome[56, 60, 61]. Weitere Tyrosinkinaseinhibitoren zeigten ein verbessertes progressionsfreies Überleben

in Phase-II- und Phase-III-Studien[62, 63]. Bei Patienten mit radioiodrefraktären Metastasen bewirkte zum Beispiel der MAP-Kinase-Inhibitor Selumetinib eine Zunahme der Iodaufnahme sowie -retention[64].

1.2.7 Nachsorge

Die Routine-Nachsorge nach Primärtherapie umfasst, je nach Risikoprofil, Anamnese, klinische Untersuchung, Ultraschalluntersuchung des Halses, Überprüfung der Hormontherapie (laborchemische Bestimmung von TSH, freiem T3 und T4) und Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin (Tg) einschließlich Tg-Wiederfindung und Tg-Antikörper[34, 57, 65-67].

Die Leitlinien der European Thyroid Association[66] sehen eine vom TNM-Status abhängige Einteilung der Patienten in drei Risikogruppen vor:

- „very low risk“: unifokal, T1(< 1 cm)N0M0, keine Ausdehnung über die Schilddrüsenkapsel hinaus
- „low risk“: T1(> 1 cm)N0M0 oder T2N0M0 oder multifokal T1N0M0
- „high risk“: jedes T3 und T4 oder jedes N1 oder jedes M1

Die Empfehlung für die Frequenz und den Umfang der Nachsorgeuntersuchungen richtet sich nach diesem Risikoprofil. Bei fehlendem klinischen Hinweis, unauffälliger Bildgebung, Tg-Wert unterhalb der Nachweisgrenze sowie dem Fehlen von Tg-Antikörpern nach Thyreoidektomie und Radioiodtherapie gilt der Patient als krankheitsfrei[67]. Bei auffälligen Befunden ist eine weiterführende Diagnostik erforderlich, bei konkretem Tumornachweis eine gezielte Therapie.

Thyreoglobulin wird ausschließlich in Schilddrüsengewebe gebildet, so dass nach Thyreoidektomie und Radioiodtherapie die Thyreoglobulin-Bestimmung als Tumormarker zur Erkennung von Tumorpersistenz und Rezidiven sehr sensitiv und spezifisch ist. Bei der Bewertung ist zu beachten, dass die Thyreoglobulin-Sekretion TSH-abhängig ist. Die Bestimmung von Tg-Antikörpern, die falsch-negative Tg-Befunde verursachen können, sowie der

Tg-Wiederfindung zum Ausschluss von Interferenzen in der Analytik sind ein fester Bestandteil der Tumormarkerdiagnostik.[30, 65, 68]

1.2.8 Prognose

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom hat eine sehr gute Prognose: Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland bei 94 % für Frauen und 84 % für Männer[2], in Europa insgesamt bei 81,9 %[12]. Bei Vorliegen von Fernmetastasen werden 10-Jahres-Überlebensraten um 50 % beschrieben[18, 34, 54].

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Das Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Tumorerkrankung und macht nur einen sehr geringen Anteil an den krebsbedingten Todesfällen aus. Im Vergleich zu den sehr viel häufigeren Prostata-, Mamma-, Lungen-, und kolorektalen Karzinomen fällt eine bessere Prognose, insbesondere auch bei Patienten mit metastasierter Erkrankung, auf. Dies wird zum einen auf das unterschiedliche biologische Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zurückgeführt, zum anderen aber auch auf die Möglichkeit der gezielten Tumorbestrahlung durch Radioiod, so dass auch bei initial fortgeschrittenen Tumoren oftmals längere stabile oder sogar tumorfreie Krankheitsverläufe beobachtet werden können[69].

Die Seltenheit, die sehr gute Prognose sowie die Möglichkeit der Radioiodtherapie geben dem Schilddrüsenkarzinom damit eine besondere Stellung im Vergleich zu den anderen beschriebenen Krebserkrankungen.

Dennoch verstarben im Jahr 2012 in Deutschland ca. 750 Menschen am Schilddrüsenkarzinom[2]. Dies sollte Anlass sein, Risiken und Prognosefaktoren für einen schlechten Verlauf zu evaluieren und ggf. Möglichkeiten der Therapieoptimierung zu entwickeln.

Die bekannten Prognosefaktoren erlauben es, Subkollektive mit einer ungünstigeren Prognose zu definieren, sie sind jedoch nicht in der Lage, betroffene Patienten zu identifizieren. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie sollten die Behandlungsergebnisse bei einer prognostisch besonders ungünstigen Untergruppe der „high risk“ Patienten, die bereits bei Erstdiagnose metastasiert war, untersucht werden. Hierbei ging es speziell um die Frage,

- wie oft durch die Primärtherapie eine Vollremission erzielt werden konnte
- wie oft es nach Vollremission zu einem Tumorrezidiv kam
- ob sich Risikofaktoren für das Nicht-Erreichen einer Vollremission, das Auftreten eines Rezidivs bzw. einen ungünstigen Krankheitsverlauf identifizieren lassen
- ob sich für die Patienten mit ungünstigem klinischem Verlauf Ansätze für eine verbesserte Therapie erkennen lassen.

2. Material und Methoden

2.1 Erhebung der Patientendaten

Die für diese Arbeit benötigten Daten wurden anhand der Patientenakten des Universitätsklinikums Tübingen erhoben. Hier wurden vor allem Arztbriefe, Operationsberichte, pathologische Gutachten, radiologische Befunde sowie Laborbefunde gesichtet. Teils waren die Daten in Form digitaler Akten elektronisch zugänglich, teils mussten die Akten in Papierform aus dem Archiv angefordert werden. Die Dokumentation der erhobenen Patientendaten erfolgte in pseudonymisierter Form mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics Version 22 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

In einigen Fällen war die Erhebung aktueller Daten zum Vitalstatus nicht möglich, da der letzte Kontakt bzw. die letzte Nachsorgeuntersuchung bis zu mehrere Jahre zurücklag. In diesen Fällen wurde ein Fragenbogen an die entsprechenden Hausärzte verschickt, in dem um Angaben zum aktuellen Krankheitsstatus, evtl. Zeitpunkt des Todes und Todesursache des Patienten gebeten wurde. Von insgesamt 36 kontaktierten Hausärzten antworteten 30, dies entspricht einer Rücklaufquote von 83,3 %.

2.2 Einschlusskriterien

In den Datensatz wurden alle Patienten eingeschlossen, die während des Zeitraumes vom 01.01.1979 bis zum 31.12.2012 in der Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen behandelt und im Rahmen von Kontrolluntersuchungen betreut worden waren und

- bei denen ein histologisch gesichertes, differenziertes (papilläres oder follikuläres) Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert worden war
- bei denen eine primäre Metastasierung vorlag, d. h. histologisch oder mittels ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie zum Zeitpunkt der ersten ablativen Radioiodtherapie gesicherte Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen

- bei denen vor der ersten ablativen Radioiodtherapie eine teilweise oder vollständige operative Entfernung der Schilddrüse, befallener Lymphknoten oder Fernmetastasen durchgeführt worden war
- die in der Abteilung Nuklearmedizin der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen mindestens eine Radioiodtherapie erhalten hatten
- für die eine vollständige Dokumentation aller Behandlungsmaßnahmen vorlag
- bei denen der Nachsorgezeitraum mindestens zwei Jahre seit Erstdiagnose umfasste.

Unter Berücksichtigung dieser Einschlusskriterien ergab sich ein Patientenkollektiv von 95 Patienten.

2.3 Untersuchungsparameter

Für die Beschreibung des Patientenkollektivs wurden folgende Parameter erfasst:

- Patientenbezogene Daten (z. B. Geschlecht, Alter, Datum der Erstdiagnose)
- Daten zur Tumorcharakterisierung (z. B. Histologie, Tumorstadium, Tumorgröße, Metastasierung)
- Therapiebezogene Daten (z. B. Zeitpunkt, Anzahl und Art der Operationen, Zeitpunkt, Anzahl und Aktivität der Radioiodtherapien, Hormonersatztherapie, weitere Therapien)
- Daten zur Verlaufsbeurteilung (z. B. Tumormarker im Verlauf, bildgebende Diagnostik, Nachbeobachtungszeitraum insgesamt, Ergebnisse der letzten Nachsorgeuntersuchung)
- Daten zum Vitalstatus (z. B. Zeitpunkt des Todes, Ursache des Todes)
- Daten zu Rezidiven (z. B. Zeitpunkt, Art und Behandlung des Rezidivs)

Die in der weiteren statistischen Auswertung betrachteten Endgrößen waren: Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, rezidivfreies Überleben und krankheitsfreies Überleben. Als Einflussfaktoren auf das

krankheitsspezifische Überleben wurden Geschlecht, Alter, Tumorstadium, Histologie, Tumorgröße- und Ausdehnung, Metastasierung, Iod-Speicherverhalten in der postoperativen ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie, Iodspeicherung der Fernmetastasen, Ansprechen der Primärtherapie und Tumormarker untersucht.

Die Einteilung in die Tumorstadien bzw. die TNM-Klassifikation erfolgte entsprechend der 7. Auflage[39].

Das Ansprechen der Primärtherapie wurde mit „Tumorfreiheit“ oder „Tumorpersistenz“ bewertet. Tumorfreiheit beinhaltet eine fehlende Iodspeicherung in der ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie, einen Tumormarker-Wert (Thyreoglobulin, Tg) unter der Nachweisgrenze, einen fehlenden Nachweis von Tumorgewebe in der Sonographie und einen unauffälligen klinischen und sonstigen bildgebenden Untersuchungsbefund.

Tumorpersistenz lag bei einem Tumormarker-Wert (Tg) über der Nachweisgrenze und/oder einer morphologisch nachweisbaren Tumormanifestation vor.

Da der Wert des Tumormarkers Thyreoglobulin (Tg) durch die Höhe des TSH-Spiegels beeinflusst werden kann, wurden in der statistischen Auswertung nur in Hypothyreose unter TSH-Stimulation (TSH > 25 mU/l) gemessene Tg-Werte berücksichtigt.

Bei der Bewertung des Tumormarkers Tg ist zudem zu beachten, dass sich die laborchemischen Tests zur Tg-Bestimmung und damit auch die Sensitivität und der Normbereich im Laufe der Jahre verändert haben. Der Referenzbereich für Tumorfreiheit beim Test vor 1995 lag z.B. bei < 10 ng/ml, während der Referenzbereich der zuletzt zur Anwendung gekommenen Tests bei < 0,3 ng/ml lag. So kann es sein, dass Patienten in früheren Jahren mit einem Tg-Wert als tumorfrei eingestuft wurden, der in späteren Jahren als Tumorpersistenz gewertet worden wäre.

In dieser Arbeit wurde zunächst der in der Literatur[67] empfohlene unter TSH-Stimulation gemessene Tg-Wert < 1 ng/ml als Grenzwert für Tumorfreiheit festgelegt. Davon ausgenommen wurden 11 Patienten, bei denen der Tg-Wert nach Primärtherapie > 1 ng/ml, jedoch unter der Nachweisgrenze des verwendeten (älteren) Testsystems lag. Da alle anderen Kriterien (fehlende Iodspeicherung in der ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie, fehlender Nachweis von Tumorgewebe in der Sonographie und unauffälliger Befund bei der sonstigen klinischen und bildgebenden Diagnostik) erfüllt waren, wurden diese Patienten als „tumorfrei“ eingestuft. Alle 11 Patienten blieben zum letzten Zeitpunkt der Nachbeobachtung tumorfrei.

2.4 Statistische Auswertung

Die Aufarbeitung und statistische Auswertung der erhobenen und dokumentierten Daten erfolgte mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics Version 22 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Endgrößen Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches, rezidivfreies und krankheitsfreies Überleben wurden mittels der Methode nach Kaplan-Meier berechnet. Für die Endgröße krankheitsspezifisches Überleben erfolgte eine univariate Analyse der Einflussfaktoren mittels Log Rank-Test zum Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede. Für alle statistisch signifikanten Einflussfaktoren wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Identifikation unabhängiger Prognoseparameter durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert kleiner oder gleich 0,05 angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Geschlechterverteilung

Im Zeitraum von September 1979 bis Dezember 2012 wurden 95 den Einschlusskriterien entsprechende Patienten mit einem primär metastasierten, differenzierten Schilddrüsenkarzinom in der Abteilung Nuklearmedizin der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen behandelt und betreut. Von den 95 Patienten waren 55 weiblichen und 40 männlichen Geschlechts, dies entspricht einer Geschlechtsverteilung von 57,9 % Frauen und 42,1 % Männern.

3.1.2 Altersverteilung

Das mediane Alter aller 95 Patienten betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 46 Jahre (s. Abb. 1). Das mediane Alter der Frauen war 45 Jahre, das der Männer 48 Jahre. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 13 Jahre alt, der älteste Patient hatte ein Alter von 87 Jahren.

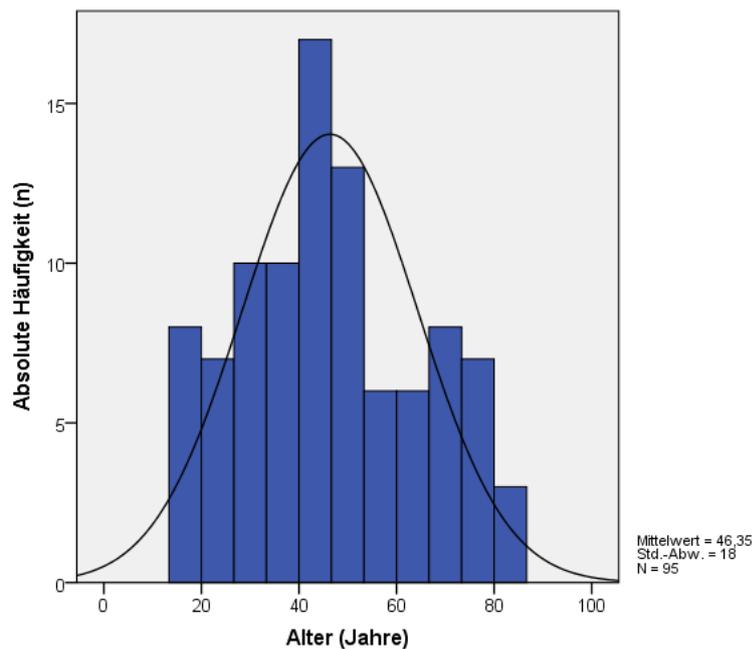


Abb. 1: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Teilt man die Patienten in zwei Altersgruppen ein, ≤ 45 Jahre und > 45 Jahre, befinden sich in ersterer 44 Patienten (46,3 %) und in letzterer 51 Patienten (53,7 %).

Bei der Altersverteilung zeigte sich für die männlichen Patienten ein Gipfel bei einem Erkrankungsalter zwischen 31 und 40 Jahren, bei den weiblichen Patienten lag dieser Gipfel bei einem Erkrankungsalter zwischen 41 und 50 Jahren (s. Abb. 2).

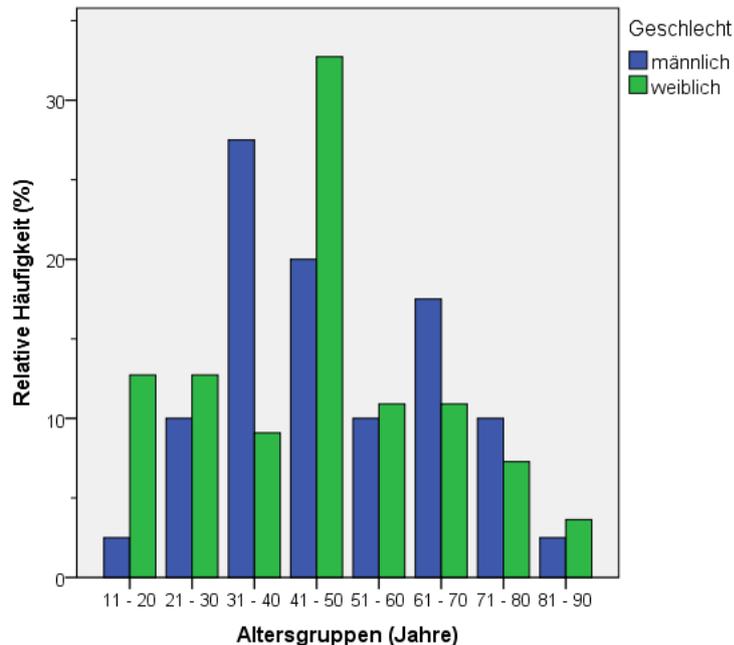


Abb. 2: Alters- und Geschlechterverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

3.2 Histopathologie

3.2.1 Histologie

Betrachtet man die Verteilung des histologischen Tumortyps im gesamten Patientenkollektiv, wurde bei 75 Patienten (78,9 %) ein papilläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert, bei 20 Patienten (21,1 %) handelte es sich um ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom. Dies entspricht einem Verhältnis von 3,8:1 für das papilläre Schilddrüsenkarzinom, das somit im betrachteten Patientenkollektiv wesentlich häufiger vertreten ist als der follikuläre Typ.

Bei den weiblichen Patienten waren es 44 (80 %) papilläre und 11 (20 %) follikuläre Schilddrüsenkarzinome, während sich die männlichen Patienten auf 31 (77,5 %) papilläre und 9 (22,5 %) follikuläre Karzinome verteilten.

Bei der Betrachtung der histologischen Differenzierung in Bezug auf die Altersgruppen (s. Abb. 3) fällt auf, dass in den jüngeren Altersgruppen zwischen 11 und 60 Jahren das papilläre Schilddrüsenkarzinom wesentlich häufiger vertreten war (90,7 % der papillären Karzinome), während in den älteren Altersgruppen zwischen 61 und 90 Jahren das follikuläre Karzinom wesentlich häufiger vorkam (85 % der follikulären Karzinome). Der Altersgipfel zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des papillären Schilddrüsenkarzinoms lag mit 33,3 % aller papillären Karzinome in der Altersgruppe 41 bis 50 Jahre. Bei der follikulären Variante lag der Altersgipfel mit 40 % der follikulären Karzinome in der Altersgruppe 61 bis 70 Jahre.

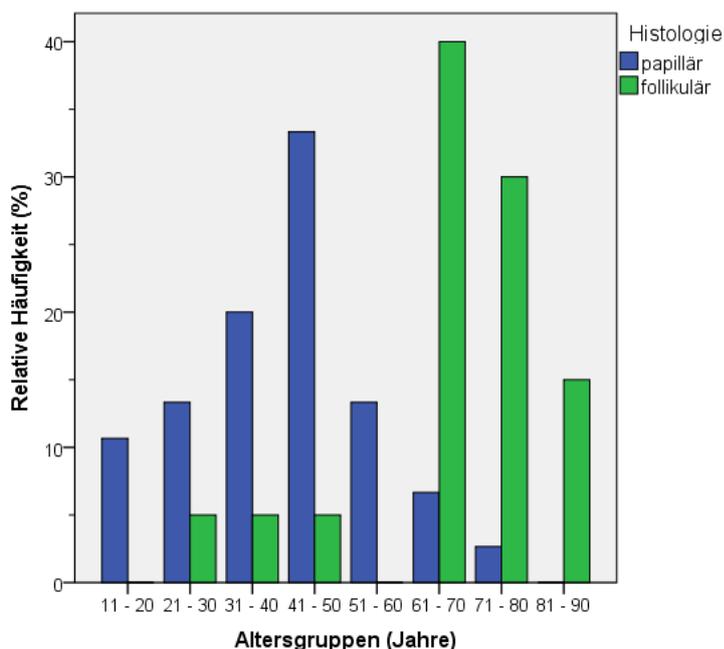


Abb. 3: Histologie- und Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

3.2.2 Tumorstadium

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 38 Patienten (40 %) das Tumorstadium I gemäß UICC[39] vor, bei 4 Patienten (4,2 %) das Tumorstadium II, 10 Patienten (10,5 %) befanden sich in Tumorstadium III und 43 Patienten (45,3 %) in Tumorstadium IV.

3.2.3 Tumorgröße und -ausdehnung

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose setzte sich das Patientengut aus 27 Patienten (28,4 %) im Tumorstadium pT1, 21 Patienten (22,1 %) im Tumorstadium pT2, 29 Patienten (30,5 %) im Tumorstadium pT3, 13 Patienten (13,7 %) im Tumorstadium pT4a und einem Patienten (1,1 %) im Stadium pT4b zusammen. Bei insgesamt 4 Patienten (4,2 %) konnte im Schilddrüsenresektat kein Tumor nachgewiesen werden. Die Diagnose „Schilddrüsenkarzinom“ wurde in diesen Fällen aus dem Gewebe von Lymphknoten- oder Fernmetastasen gestellt. Bei diesen Patienten lag somit das Tumorstadium pTx vor.

Aufgrund der geringen Fallzahl von Patienten in Tumorstadium pT4b werden die Stadien pT4a und pT4b im Folgenden zum Tumorstadium pT4 zusammengefasst. Insgesamt 14 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in diesem Tumorstadium.

Betrachtet man Tumorstadien und Histologie (s. Abb. 4), so findet man die meisten papillären Karzinome mit 34,7 % im Stadium pT1, gefolgt von 24 %, 22,7 % und 16 % in den Stadien pT2, pT3 und pT4.

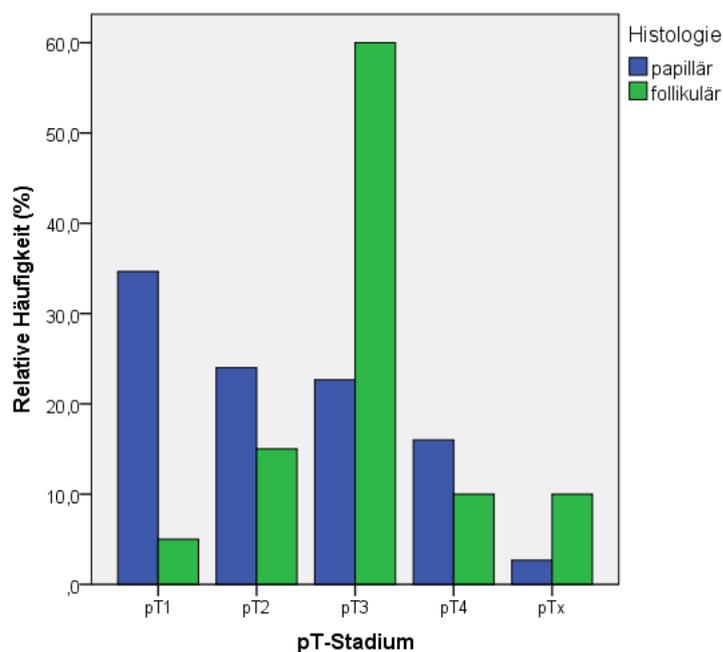


Abb. 4: Ausdehnung des Primärtumors und Histologie

Beim follikulären Typ war das Stadium pT3 mit 60 % aller follikulären Karzinome mit Abstand am häufigsten vertreten, während man bei 15 % Stadium pT2, bei 10 % Stadium pT4 und bei 5 % Stadium pT1 fand.

Angaben zur absoluten Tumorgröße in Zentimetern gab es in 83 Fällen. In den meisten Fällen (25; 30,1 %) war der Primärtumor über 4 cm groß, bei 23 Patienten (27,7 %) lag die Tumorgröße zwischen 2 und 4 cm, bei 18 Patienten (21,7 %) zwischen 1 und 2 cm und in 17 Fällen (20,5 %) unter 1 cm. Hierbei ist zu erwähnen, dass bei Multifokalität die Ausdehnung des größten Herdes in die Statistik aufgenommen wurde.

3.3 Metastasierung

3.3.1 Lymphknotenmetastasen

Im gesamten Patientenkollektiv fanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 12 Patienten (12,6 %) im Stadium pN0, d.h. die chirurgisch entfernten regionalen Lymphknoten waren bei der anschließenden pathologischen Untersuchung alle tumorfrei. Bei insgesamt 71 Patienten (74,7 %) wurde ein Tumorbefall der regionalen Lymphknoten festgestellt, davon waren 31 Patienten (32,6 %) im Stadium pN1a und 40 Patienten (42,1 %) im Stadium pN1b.

In 12,6 % der Fälle (12 Patienten) waren keine Lymphknoten entfernt bzw. histologisch untersucht worden, somit konnte hier keine Aussage über den Tumorbefall von Lymphknoten gemacht werden. Es lag der Lymphknotenstatus pNx vor.

Bei der Betrachtung des Lymphknotenbefalls in Bezug auf das Tumorstadium (s. Abb. 5) waren in Stadium pT1 die Lymphknotenstadien pN1a und pN1b mit jeweils 12 Fällen gleichermaßen vertreten. Während im Stadium pT2 noch das niedrigere Lymphknotenstadium pN1a mit einem Verhältnis von 1,8:1 überwog, trat in den höheren Tumorstadien pT3 und pT4 das höhere Lymphknotenstadium pN1b mit einem Verhältnis von 2,5:1 und 1,5:1 häufiger

auf. Die meisten Fälle von tumorfreien Lymphknoten (pN0) findet man mit 4 Fällen (33,3 % aller pN0) in Stadium pT3.

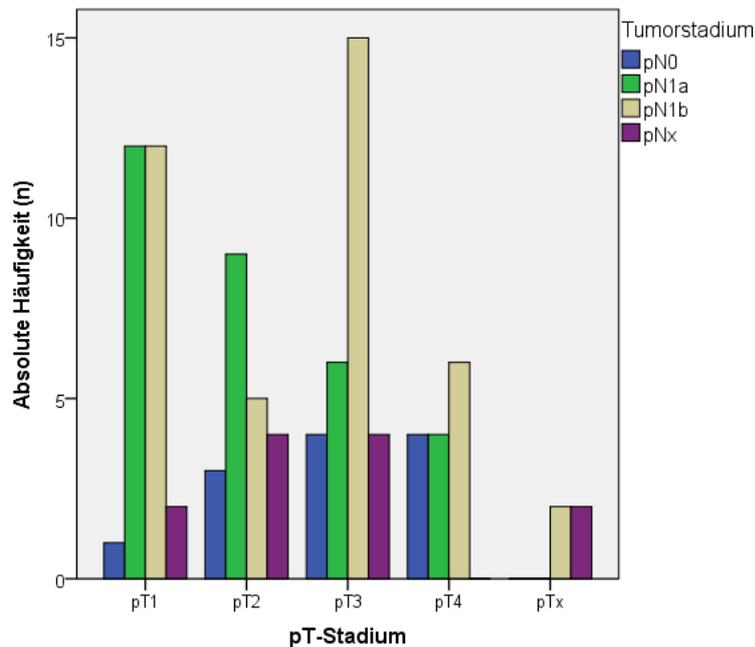


Abb. 5: Lymphknotenbefall und Tumorstadium

Im Folgenden wird die Verteilung der Lymphknotenstadien in Bezug auf die Histologie betrachtet: Bei den insgesamt nur wenigen follikulären Karzinomen war ein Lymphknotenbefall in den meisten Fällen unbekannt (pNx) oder in 35 % nicht vorhanden (pN0).

Ein Lymphknotenbefall lag bei insgesamt 25 % aller follikulären Karzinome vor, mit einem Verhältnis von 1,5:1 war das Stadium pN1b häufiger vertreten als das Stadium pN1a. Bei insgesamt 66 (88 %) der papillären Karzinome gab es einen Tumorbefall der Lymphknoten, dabei kam das Stadium pN1b 1,3-mal häufiger vor als das Stadium pN1a. Bei nur 6,7 % der papillären Karzinome waren die Lymphknoten tumorfrei (pN0), bei 5,3 % lag das Stadium pNx vor. Das häufigere Vorkommen von Lymphknotenmetastasen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen im Vergleich zu follikulären Karzinomen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Die Lokalisation der befallenen Lymphknoten wurde den Kompartimenten K1a: zervikozentral rechts, K1b: zervikozentral links, K2: zervikolateral rechts, K3: zervikolateral links, K4a: oberes infrabrachiocephales Mediastinum rechts und K4b: oberes infrabrachiocephales Mediastinum links zugeteilt. Informationen über die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen lagen in insgesamt 70 Fällen vor. In den meisten Fällen (28; 40 %) waren mehrere Kompartimente befallen, hierbei handelte es sich in 17 Fällen um einen einseitigen sowie in 11 Fällen um einen beidseitigen Befall. Ein isolierter Befall einer Lymphknotenstation war mit 20 Fällen (21,1 %) am häufigsten in Kompartiment K1a. Im Weiteren zeigten sich in 9 Fällen (9,5 %) Lymphknotenmetastasen in Kompartiment K1b, in 7 Fällen (7,4 %) in Kompartiment K2, in 5 Fällen (5,3 %) Kompartiment K3 und in einem Fall (1,1 %) in Kompartiment K4b. Kompartiment K4a war in keinem Fall isoliert betroffen.

3.3.2 Fernmetastasen

Bei 29 Patienten (30,5 %) des gesamten Patientenguts wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen diagnostiziert. 64 Patienten (67,4 %) hatten zu diesem Zeitpunkt keine Fernmetastasen, bei 2 Patienten (2,1 %) konnte über die Fernmetastasierung keine Aussage gemacht werden.

Die häufigste Lokalisation der Fernmetastasen war mit 16 Fällen (55,2 % aller M1) in der Lunge. Knochenmetastasen traten in 8 Fällen (27,6 % aller M1) auf, in 5 Fällen (17,2 % aller M1) wurden Metastasen in der Lunge und im Knochen festgestellt. Weitere Lokalisationen von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose traten in diesem Patientengut nicht auf.

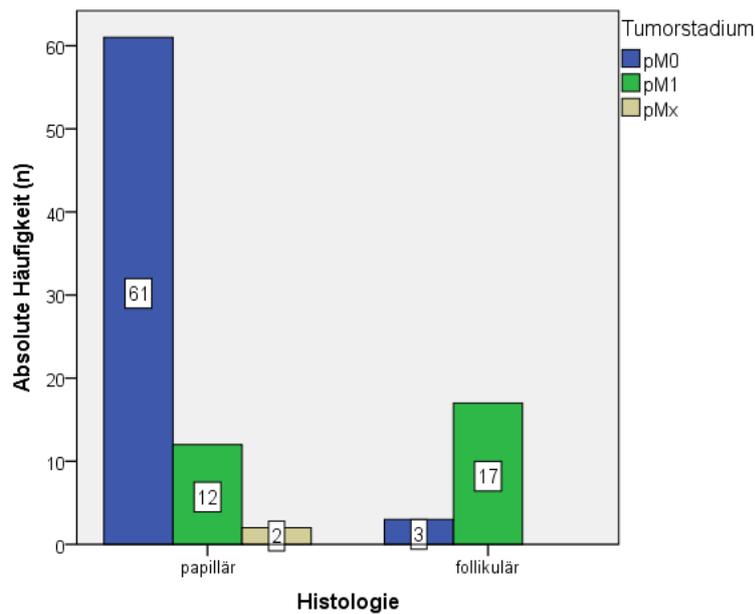


Abb. 6: Fernmetastasierung und Histologie

Wie in Abbildung 6 zu erkennen ist, lag in 81,3 % (61 Fälle) aller papillären Karzinome das Stadium M0 vor, während in 16 % (12 Fälle) Fernmetastasen festgestellt wurden. Bei den follikulären Karzinomen dagegen lag in 85 % (17 Fälle) eine Fernmetastasierung vor, während sich 15 % (3 Fälle) im Stadium M0 befanden. Das häufigere Vorkommen von Fernmetastasen bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen im Vergleich zu papillären Karzinomen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

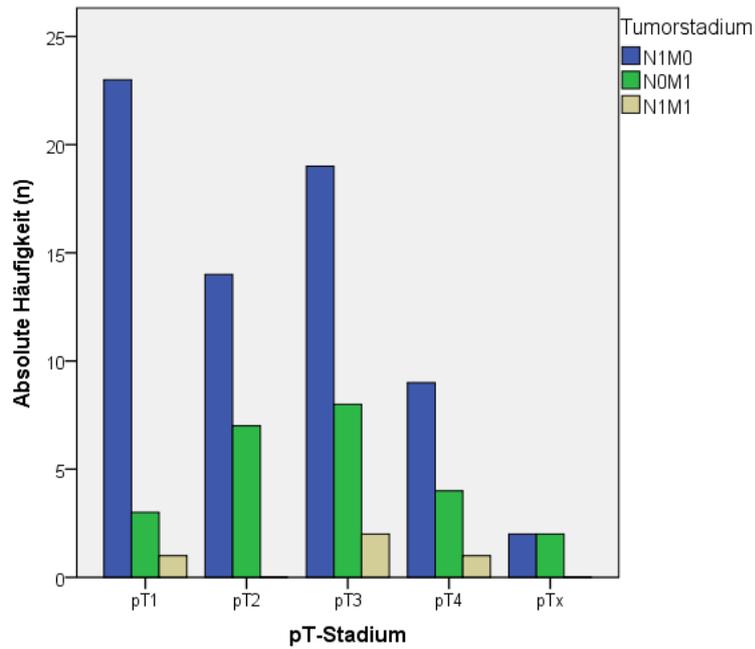


Abb. 7: Metastasierung und Tumorstadium

Bei der Betrachtung von Metastasierung und Tumorstadien (s. Abb. 7) fällt auf, dass die meisten Fälle von Lymphknotenmetastasierung im pT1-Stadium vorlagen, die wenigsten im pT4-Stadium. Fernmetastasen traten im Gegensatz hierzu häufiger in den höheren T-Stadien auf. Die höchste Anzahl von Patienten mit Lymphknoten- und Fernmetastasen befand sich im Tumorstadium pT3.

3.4 Therapie

3.4.1 Chirurgische Therapie

Bei allen 95 Patienten wurden eine Operation zur Entfernung von Schilddrüse, Teilen der Schilddrüse, Lymphknoten oder Fernmetastasen durchgeführt. Eine Übersicht über die jeweils erste Operation jedes Patienten bietet Tabelle 2:

Tab. 2: Art der 1. Operation

| | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Thyreoidektomie | 8 | 8,4 |
| Thyreoidektomie mit radikaler Neck-Dissection | 9 | 9,5 |
| Thyreoidektomie mit LNE bzw. funktioneller Neck-Dissection | 7 | 7,4 |
| Thyreoidektomie mit selektiver LNE/Neck-Dissection | 18 | 18,9 |
| Hemithyreoidektomie | 15 | 15,8 |
| Subtotale Strumaresektion | 10 | 10,5 |
| Lymphknotenexstirpation zervikal | 15 | 15,8 |
| Osteosynthese | 2 | 2,1 |
| Entfernung ossärer Metastase | 4 | 4,2 |
| Lobektomie Lunge | 2 | 2,1 |
| Hemithyreoidektomie und subtotale Schilddrüsen-Resektion kontralateral | 4 | 4,2 |
| Modifiziert-radikale Neck-Dissection | 1 | 1,1 |
| Gesamt | 95 | 100 |

In insgesamt 42 Fällen (44,2 %) wurde die Schilddrüse schon bei der ersten Operation komplett entfernt (Thyreoidektomie), in 9 Fällen davon in Kombination mit einer radikalen Neck-Dissection, in 7 Fällen mit funktioneller Neck-Dissection bzw. Lymphonodektomie (LNE) der zentralen und lateralen Kompartimente und in 18 Fällen mit selektiver Neck-Dissection einzelner Levels bzw. selektiver LNE einzelner Kompartimente. Bei 15,8 % aller Patienten wurde zunächst eine Hemithyreoidektomie durchgeführt, bei 10,8 % eine subtotale

Strumaresektion. Bei 4 Patienten erfolgte die Kombination einer Hemithyreoidektomie mit einer subtotalen Schilddrüsenresektion kontralateral. In 15,8 % aller Fälle bestand die erste Operation in der Entfernung eines oder mehrerer Lymphknoten, in einem Fall erfolgte eine modifiziert-radikale Neck-Dissection aufgrund eines Halstumors. Bei insgesamt 8 Patienten wurde zunächst eine Fernmetastase des Schilddrüsenkarzinoms diagnostiziert und operativ versorgt - in 4 Fällen konnte eine ossäre Metastase entfernt oder teilweise entfernt werden, bei 2 Patienten erfolgte eine Osteosynthese bei pathologischer Fraktur aufgrund von ossären Metastasen und bei 2 Patienten mit Lungenmetastasen wurde eine Lobektomie durchgeführt.

Bei insgesamt 57 Patienten (60 %) folgte auf die erste noch eine zweite Operation (s. Tab. 3). Der Zeitraum zwischen erster und zweiter Operation lag bei einem Tag bis sieben Monaten, durchschnittlich waren es 32 Tage.

Tab. 3: Art der 2. Operation

| | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Thyreoidektomie | 22 | 38,6 |
| Thyreoidektomie mit radikaler Neck-Dissection | 6 | 10,5 |
| Thyreoidektomie mit LNE bzw. funktioneller Neck-Dissection | 6 | 10,5 |
| Thyreoidektomie mit selektiver LNE/Neck-Dissection | 19 | 33,3 |
| LNE | 4 | 7,0 |
| Gesamt | 57 | 100 |

In 27 Fällen (47,4 %) handelte es sich bei der zweiten Operation um eine Komplettierung der in der ersten Operation teilweise entfernten Schilddrüse zu einer Thyreoidektomie, in einigen Fällen kombiniert mit der Resektion von Lymphknoten. Bei 26 Patienten (45,6 %) wurden in der ersten Operation Lymphknoten oder Fernmetastasen entfernt, hier erfolgte bei der zweiten

Operation die Thyreoidektomie mit oder ohne weitere Lymphknotenresektion. In 4 Fällen (7 %) wurde die Thyreoidektomie in der ersten Operation um eine Lymphonodektomie in der zweiten Operation erweitert.

3.4.2 Radioiodtherapie

Bei allen 95 Patienten erfolgte im Anschluss an die operative Therapie mindestens eine Radioiodtherapie. Die Zeitspanne zwischen der operativen Therapie und der ersten Radioiodtherapie reichte von minimal 17 Tagen bis zu maximal drei Jahren, der Median lag allerdings bei 36 Tagen. Hier ist zu erwähnen, dass in dem Fall mit dreijährigem Abstand zunächst eine Ablehnung der Radioiodtherapie durch den Patienten vorlag.

Die im Rahmen der ersten Radioiodtherapie durchgeführte ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie zeigte in allen 95 Fällen eine Mehranreicherung, wobei zwischen postoperativ verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe, Tumorgewebe im Bereich des Schilddrüsenbettes, Lymphknoten- oder Fernmetastasen unterschieden werden muss. Bei 3 Patienten (3,2 %) konnte mittels ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie und ergänzender PET/CT ein Tumorrest im Bereich der Schilddrüsenloge nachgewiesen werden, während sich bei 92 Patienten (96,8 %) eine Mehranreicherung im Sinne von physiologischem Schilddrüsenrestgewebe zeigte.

Bei 28 von 71 Patienten (39,4 %) mit Lymphknotenmetastasierung war die ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie positiv im Sinne von postoperativ verbliebenen Lymphknotenmetastasen. In einem Fall handelte es sich um die Erstdiagnose von Lymphknotenmetastasen bei bereits bekannter Fernmetastasierung, es erfolgte jedoch keine erneute operative Therapie. In fünf Fällen wurden mittels ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie zusätzliche Lymphknotenmetastasen diagnostiziert, es erfolgten daraufhin operative Lymphknotenentfernungen.

In 13 von insgesamt 16 Fällen von pulmonaler Fernmetastasierung zeigte sich eine entsprechende Mehranreicherung im Bereich der Lunge, während in einem Fall die vorhandene Lungenmetastase kein ¹³¹Iod anreicherte. In 2 weiteren

Fällen war das Speicherverhalten in der ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie nicht beurteilbar, da die Metastasen zuvor durch Resektion eines Lungenflügels entfernt werden konnten. Von den 8 Fällen mit ossärer Metastasierung waren 6 iodpositiv und 2 iodnegativ. Bei den 5 Patienten mit ossärer und pulmonaler Metastasierung zeigte sich eine Mehranreicherung von radioaktivem Iod im Bereich der bekannten Metastasen. In einem Fall änderte sich das initiale Staging durch das Ergebnis der postoperativen ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie: Zusätzlich zu bekannten pulmonalen Fernmetastasen wurden multiple ossäre Mehranreicherungen im Sinne von Skelettmetastasen detektiert.

Bei 42 Patienten (44,2 %) wurde im Rahmen der Primärtherapie eine einzige Radioiodtherapie durchgeführt. Drei Monate nach der ersten Radioiodtherapie erfolgte eine ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie und bei Nachweis von persistierendem iod-speicherndem Schilddrüsenrest- oder Tumorgewebe weitere Radioiodtherapien. In 53 Fällen bestand die Primärtherapie aus mehreren aufeinanderfolgenden Radioiodtherapien: Bei 27 Patienten (28,4 %) waren es 2, in 15 Fällen (15,8 %) 3, in 4 Fällen (4,2 %) 4, bei 5 Patienten (5,3 %) 5 Radioiodtherapien. 2 Patienten (2,1 %) erhielten sogar 6 Radioiodtherapien. Die mediane Anzahl an Radioiodbehandlungen lag bei 2 pro Patient.

Betrachtet man alle durchgeführten Radioiodtherapien im gesamten Patientenkollektiv, betrug die mittlere applizierte ^{131}I -Aktivität pro Therapie 5389 MBq (s. Abb. 8). Die kleinste verwendete Aktivitätsmenge betrug 1100 MBq, die größte 8550 MBq.

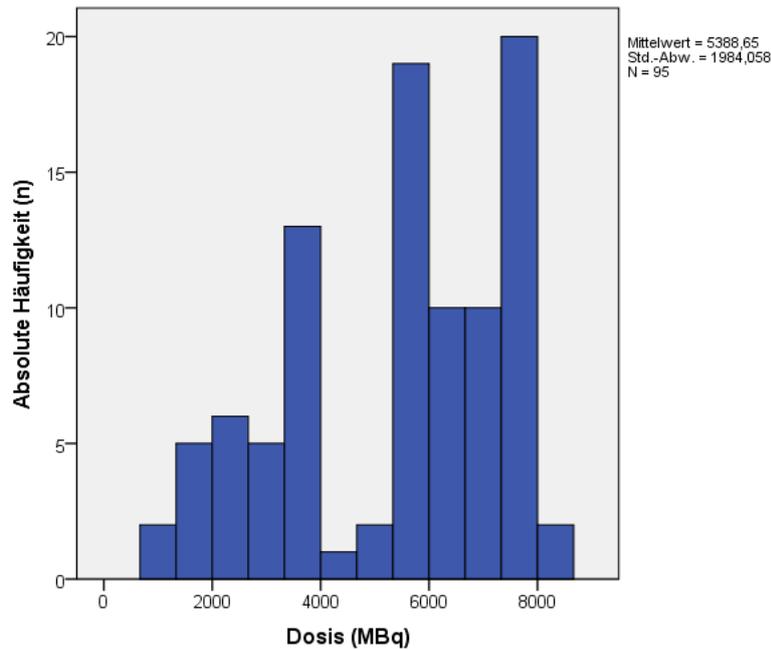


Abb. 8: Applizierte ^{131}I -Aktivität pro Radioiodtherapie im gesamten Patientenkollektiv

Bei Patienten mit nur einer Radioiodtherapie lag die mittlere applizierte ^{131}I -Aktivität bei 4253 MBq mit einem Minimum von 1100 MBq und einem Maximum von 7700 MBq.

Betrachtet man ausschließlich die Patienten mit mehr als einer Radioiodtherapie, betrug die mittlere applizierte ^{131}I -Aktivität pro Therapie 6289 MBq. Die kleinste verwendete Aktivitätsmenge lag bei 2700 MBq, die größte bei 8550 MBq.

Die Summe der applizierten ^{131}I -Aktivitäten aller Radioiodtherapien bei Patienten mit mehr als einer Radioiodtherapie lag zwischen 5400 MBq und 49 GBq.

In den Fällen, bei denen mittels ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie lediglich Restgewebe in der Schilddrüsenloge, aber kein Tumorgewebe mehr nachgewiesen werden konnte, lag die mittlere applizierte ^{131}I -Aktivität zur Ablation des Restgewebes bei 4632 MBq pro Therapie, minimal waren es 1100 MBq, maximal 7700 MBq pro Therapie.

Handelte es sich bei der Radioiodtherapie um die Ablation von Tumorgewebe im Schilddrüsenbereich oder von Metastasen, betrug die mittlere applizierte

¹³¹Iod-Aktivität 6161 MBq pro Therapie, minimal waren es 1900 MBq, maximal 8550 MBq. Die gesamte applizierte ¹³¹Iod-Aktivität zur Tumorthherapie lag im Mittel bei 17,6 GBq, minimal wurden 1900 MBq, maximal 49 GBq appliziert (s. Tab. 4).

Tab. 4: Applizierte ¹³¹Iod-Aktivitäten

| | | applizierte ¹³¹ Iod- Gesamtaktivität in allen RIT pro Patient in GBq | mittlere ¹³¹ Iod- Aktivität pro RIT in MBq |
|------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Mittelwert | Ablation | 7,0 | 4632 |
| | Restgewebe | | |
| | Tumorthherapie | 17,6 | 6161 |
| Minimum | Ablation | 1,1 | 1100 |
| | Restgewebe | | |
| | Tumorthherapie | 1,9 | 1900 |
| Maximum | Ablation | 30,5 | 7700 |
| | Restgewebe | | |
| | Tumorthherapie | 49,0 | 8550 |

3.4.3 Hormontherapie

Bei allen 95 Patienten erfolgte im Anschluss an die Radioiodtherapie eine Suppressionstherapie mit L-Thyroxin (89 Patienten) bzw. Triiodthyronin (6 Patienten). Das Ziel der Hormontherapie war in allen Fällen zunächst die Suppression des TSH-Wertes auf < 0,1 µU/ml. Bei 13 Patienten konnte der Zielwert im Laufe der Nachbeobachtungsperiode auf 0,1-0,4 µU/ml erhöht werden, da sie nach Primärtherapie tumorfrei und seit fünf oder mehr Jahren rezidivfrei waren.

Die zur angestrebten TSH-Suppression notwendigen Dosen von L-Thyroxin lagen zwischen 75 und 350 µg, im Durchschnitt bei 172 µg täglich (s. Abb. 9). Bei Einnahme von Triiodthyronin wurde eine Dosis zwischen 20 und 60 µg

täglich zum Erreichen des Ziel-TSH-Wertes benötigt, der Mittelwert lag hier bei 46 µg.

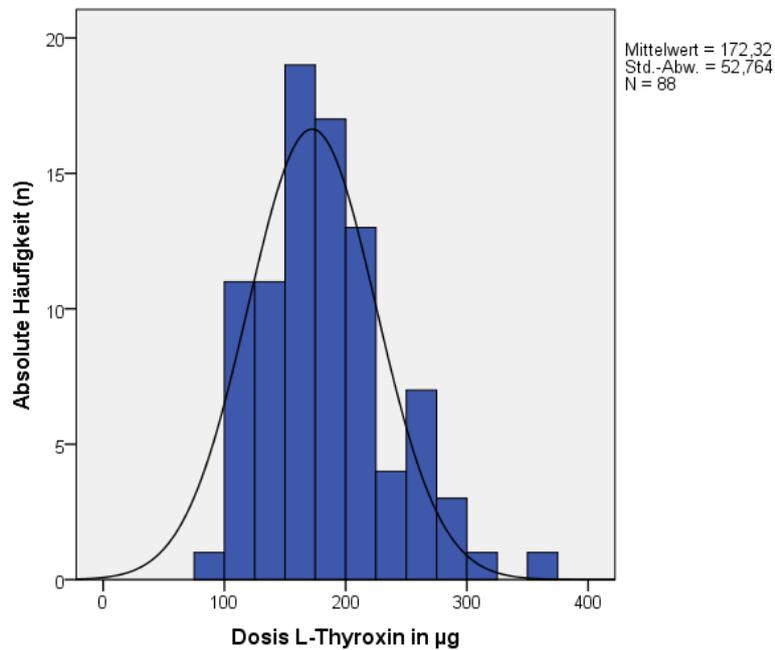


Abb. 9: Tägliche Dosis L-Thyroxin zur TSH-Suppression

3.4.4 Weitere Therapien

Bei insgesamt 6 Patienten mit ossären Metastasen wurde zusätzlich eine perkutane Bestrahlung der entsprechenden Knochen durchgeführt. In einem Fall einer progredienten Tumorerkrankung mit Lymphknotenmetastasen erfolgte eine Bestrahlung des Resttumors sowie des regionären Lymphabflusses einschließlich des oberen Mediastinums. Bei einem Patienten mit progredienter Tumorerkrankung und im Verlauf auch zerebraler Metastasierung erfolgte eine palliative Bestrahlung des Gehirns.

3.5 Tumorstatus nach Primärtherapie

3.5.1 Ansprechen der Primärtherapie

Im Folgenden wird das Ansprechen der Primärtherapie, bestehend aus Operation und einer oder mehrerer Radioiodtherapien, betrachtet. Hierbei können die Patienten grob in zwei Gruppen eingeteilt werden: 69 Patienten (72,6 %) waren nach Abschluss der Therapiemaßnahmen tumorfrei im Sinne von fehlender Iodspeicherung in der ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie, einem Tumormarker-Wert (Thyreoglobulin, Tg) unter der Nachweisgrenze, fehlendem Nachweis von Tumorgewebe in der Sonographie und einem unauffälligen klinischen und sonstigen bildgebenden Untersuchungsbefund.

In der zweiten Gruppe (26 Patienten; 27,4 %) lag nach Primärtherapie eine Tumorpersistenz vor, d. h. ein Tumormarker-Wert (Tg) über der Nachweisgrenze und/oder morphologisch nachweisbare Tumormanifestationen.

Insgesamt fällt auf, dass die meisten Fälle (63 von 69, entsprechend 91,3 %) der „tumorfremen“ Gruppe ursprünglich Lymphknoten-, aber keine Fernmetastasen hatten, während bei den meisten Fällen (22 von 26, entsprechend 84,6 %) der Gruppe mit Tumorpersistenz bereits Fernmetastasen vorlagen (s. Tab. 5).

Tab. 5: Tumorstatus nach Primärtherapie

| | | Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen | | | Gesamt | |
|----------|-----------------|-----------------------------------------|------|------|--------|----|
| | | N1M0 | N0M1 | N1M1 | | |
| Status | Tumorfreiheit | Anzahl | 63 | 5 | 1 | 69 |
| nach | | | | | | |
| Primär- | Tumorpersistenz | Anzahl | 4 | 19 | 3 | 26 |
| therapie | | | | | | |
| Gesamt | | Anzahl | 67 | 24 | 4 | 95 |

Betrachtet man mögliche Prognosefaktoren, so hatten Patienten mit einem Alter > 45 Jahre ($p < 0,0001$), einem follikulären Karzinom ($p < 0,0001$), im UICC-Stadium IV ($p < 0,0001$), mit Fernmetastasen ($p < 0,0001$), einem Tg-Wert > 2 ng/ml vor der ersten Radioiodtherapie ($p = 0,002$) und Resttumor in der ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie ($p < 0,0001$) eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für Tumorpersistenz nach Primärtherapie. Keinen statistisch signifikanten Einfluss hatten das Geschlecht ($p = 0,624$), eine Tumorgöße > 4 cm ($p = 0,012$) oder das Stadium pT4 ($p = 0,494$).

3.5.2 Tumormarker

Die Werte des Tumormarkers Thyreoglobulin (Tg) wurden vor und nach der Primärtherapie sowie im weiteren Verlauf erfasst. Postoperativ zum Zeitpunkt der ersten Radioiodtherapie lagen die Tg-Werte zwischen 0 und 212.728 ng/ml, der Median war 9,4 ng/ml. Nach der Primärtherapie konnten Tg-Werte zwischen 0 und 18.020 ng/ml gemessen werden, der Median lag bei 0,7 ng/ml.

Bei 19 von 75 Patienten (25,3 %) lag der postoperativ zum Zeitpunkt der ersten Radioiodtherapie unter TSH-Stimulation gemessene Tg-Wert unter oder gleich 2 ng/ml und bei 56 Patienten (74,7 %) darüber. Von 5 Patienten sind die Tg-Werte nicht bekannt, bei 15 lag keine ausreichende TSH-Stimulation oder sogar eine Suppression ($\text{TSH} < 0,1 \text{ mU/l}$) vor. Diese Patienten wurden aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit bei den weiteren Analysen nicht berücksichtigt.

Für den Zeitpunkt nach der Primärtherapie wird gemäß der Leitlinie der American Thyroid Association ein unter TSH-Stimulation gemessener Tg-Wert < 1 ng/ml als Kriterium für eine krankheitsfreie Prognose vorgeschlagen[67].

In diesem Kollektiv lag der nach Primärtherapie unter TSH-Stimulation gemessene Tg-Wert bei 47 von 81 Patienten (58,0 %) unter oder gleich 1 ng/ml, während der Wert bei 34 Patienten (42,0 %) darüber lag. Von 6 Patienten sind die Werte nicht bekannt, in 8 Fällen lag zu diesem Zeitpunkt keine ausreichende TSH-Stimulation vor.

3.6 Verlaufsdaten

3.6.1 Allgemeines zur Nachsorge

Nach Erstdiagnose und Primärtherapie erfolgte bei allen 95 Patienten eine weitere medizinische Versorgung entsprechend des Tumorstatus: Bei tumorfreien Patienten wurden regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt, bei Patienten mit Tumorresiduen oder fortschreitender Erkrankung eine ergänzende Therapie eingeleitet. Im Rahmen dieser Nachsorge konnten im weiteren Krankheitsverlauf Daten erhoben und im Folgenden ausgewertet werden.

3.6.2 Nachbeobachtungszeit

Der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und dem letzten Patientenkontakt bzw. Versterben des Patienten lag im Median bei 75 Monaten mit einer minimalen bzw. maximalen Nachbeobachtungszeit von 12 bzw. 334 Monaten.

3.6.3 Tumorpersistenz

Nach Primärtherapie lag bei 26 Patienten eine Tumorpersistenz vor. Die Diskrepanz zu der Zahl von 34 Patienten mit einem Tumormarker Tg von > 1 ng/ml nach der Primärtherapie kommt durch die im Verlauf veränderte Sensitivität/Nachweisgrenze der verwendeten Tg-Tests zustande. Lag der Tg-Wert unter der Nachweisgrenze des verwendeten Testsystems, wurde der Patient unabhängig von der absoluten Höhe des Tg-Werts als „tumorfrei“ eingestuft.

Bei 4 der 26 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur Lymphknotenmetastasen bekannt, bei den restlichen 22 Patienten lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen bzw. Lymphknoten- und Fernmetastasen vor.

Interessant im Rahmen der Tumorpersistenz ist vor allem die ^{131}I -Speicherung in den Verlaufs-Ganzkörperzintigraphien: In 3 von 4 Fällen, in

denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wurden, konnte man im Verlauf einen Krankheitsprogress mit Nachweis von iodnegativen Fernmetastasen (in zwei Fällen pulmonal, in einem Fall pulmonal und ossär) beobachten. Bei zwei Patienten lagen bei Erstdiagnose iod-speichernde pulmonale Metastasen vor, die im Verlauf der Krankheitsprogression kein Iod mehr aufnahmen. In einem Fall wurden zunächst iodpositive ossäre Metastasen diagnostiziert, nach initial rückläufiger Tumorerkrankung entwickelte sich im Verlauf ein Progress mit Nachweis von neuen, iodnegativen ossären und pulmonalen Metastasen. Weiterhin wurden bei einem Patienten bei Erstdiagnose iod-speichernde pulmonale Metastasen festgestellt, im Verlauf kam es zu einem Krankheitsprogress mit zusätzlichem Nachweis von iodnegativen Lymphknotenmetastasen. Insgesamt entwickelten sich also bei insgesamt 7 Patienten aus bzw. zusätzlich zu primär iodpositiven im Verlauf iodnegative Tumormanifestationen.

In 6 der verbliebenen 19 Fälle zeigte sich die Tumorerkrankung stabil (konstant erhöhter Tumormarker Tg und/oder konstante Tumordarstellung in ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie oder PET/CT) oder sogar rückläufig (im Verlauf fallender, aber dennoch immer über der Nachweisgrenze liegender Tumormarker Tg und/oder rückläufiger, aber dennoch immer darstellbarer Befund in ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie oder PET/CT).

In 13 Fällen mit persistierend iodpositiven Fernmetastasen war ein Progress (steigender Tumormarker, größenprogredienter Tumor und/oder neue Tumormanifestationen) zu beobachten.

3.6.4 Rezidive

Von 69 Patienten, die nach der Primärtherapie tumorfrei waren, erlitten im Laufe der Nachbeobachtungszeit 7 Patienten ein Rezidiv. Die mediane Zeitspanne zwischen erster Radioiodtherapie und Auftreten des Rezidivs lag bei 110 Monaten, minimal waren es 22 und maximal 299 Monate.

Einzelheiten zu den Patienten mit Rezidiv sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tab. 6.1: Einzelfallbeschreibung der Patienten mit Rezidiv

| Fall | Geschlecht | Alter bei ED | UICC- Sta- dium bei ED | Metasta- sierung bei ED | Histologie | Lokalisation |
|------|------------|-----------------|---------------------------------|-------------------------------|------------|------------------|
| 1 | weiblich | 41 | I | N1M0 | papillär | Lymphknoten |
| 2 | weiblich | 70 | IV | N0M1 | follikulär | nicht bekannt |
| 3 | männlich | 46 | IV | N1M0 | papillär | Lymphknoten |
| 4 | männlich | 62 | IV | N1M0 | follikulär | Lunge |
| 5 | weiblich | 43 | I | N1M0 | papillär | Lokalrezidiv |
| 6 | männlich | 45 | IV | N1M0 | papillär | Gehirn, Lunge |
| 7 | männlich | 62 | IV | N1M0 | papillär | Lymphknoten |

Tab. 6.2: Einzelfallbeschreibung der Patienten mit Rezidiv

| Fall | Zeitspanne* | ¹³¹ Iod-Speicherung | Therapie | tumorfrei nach Therapie |
|------|-------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 1 | 299 | nicht bekannt | Neck-Dissection | ja |
| 2 | 116 | nein | keine | nein |
| 3 | 110 | ja | Neck-Dissection | ja |
| 4 | 92 | nein | Lungen-teilresektion | ja |
| 5 | 168 | ja | RIT | ja |
| 6 | 87/80 | nein | Resektion zerebrale Metastase | nein |
| 7 | 22 | ja | Lymphknoten-exstirpation und RIT | ja |

*Zeitspanne zwischen 1. RIT und Rezidiv in Monaten/Zeitspanne zwischen Abschluss der Primärtherapie und Rezidiv in Monaten, falls die Therapie aus mehr als einer RIT bestand.

In Fall 2 wurde zum Zeitpunkt des Rezidivs erstmalig nach Primärtherapie ein Tg-Anstieg (1,58 ng/ml) gemessen, in der darauffolgenden Diagnostik mit Sonographie, ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie und PET/CT konnte morphologisch kein Tumor nachgewiesen werden. Es erfolgte keine spezifische

Therapie. Bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes wurde ein konstant erhöhtes Tg zwischen 1,37 und 5,1 ng/ml gemessen, weiterhin ohne bildmorphologisches Korrelat.

Der Nachbeobachtungszeitraum zwischen Auftreten des Rezidivs und dem letzten Patientenkontakt bzw. Versterben des Patienten lag im Median bei 51 Monaten, minimal bei 14 Tagen und maximal bei 171 Monaten. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 5 der 7 Patienten am Leben, ein Patient verstarb tumorunabhängig (Fall 2 aus Tabelle 6) und von einem Patienten ist der Vitalitätszustand nicht bekannt (Fall 1 aus Tabelle 6). Klammert man diesen unbekannteren Fall aus, lag die allgemeine Mortalitätsrate für Patienten mit einem Rezidiv bei 16,7 %, die krankheitsspezifische Mortalitätsrate war dagegen 0 %.

Vergleicht man die Charakteristika der Patienten mit Rezidiv mit denen ohne Rezidiv, sind aufgrund der sehr geringen Anzahl von Rezidiven statistisch abgesicherte Aussagen nicht möglich. Es kann jedoch festgestellt werden, dass im Gegensatz zum Gesamtkollektiv Männer unter den Rezidiv-Patienten häufiger vertreten waren als Frauen, die Rezidivpatienten häufiger > 45 Jahre alt waren und häufiger ein UICC-Stadium IV aufwiesen. Auch waren unter den Rezidivpatienten die follikulären Karzinome häufiger vertreten.

3.6.5 Tumorstatus und Vitalitätszustand am Ende des Beobachtungszeitraumes

Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung waren 66 Patienten (69,5 %) tumorfrei, bei 11 Patienten (11,6 %) lag eine persistierende Tumorerkrankung vor und 18 Patienten (18,9 %) waren verstorben.

Von diesen 18 Patienten verstarben 13 aufgrund des Schilddrüsenkarzinoms, 4 Patienten tumorunabhängig und einer aus unbekannter Ursache. Die Mortalitätsrate für das Schilddrüsenkarzinom bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv lag somit bei 13,7 %. Einzelheiten zu den tumorbedingten Todesfällen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tab. 7: Tumorbedingte Todesfälle und Mortalitätsraten für einzelne Kategorien

| Variable | Kategorie | Anzahl der tumorbedingten Todesfälle | Mortalitätsrate für die Kategorie (%) |
|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| alle tumorbedingten Todesfälle | gesamtes Patientenkollektiv | 13 | 13,7 |
| Geschlecht | männlich | 8 | 20,0 |
| | weiblich | 5 | 9,0 |
| Alter bei Erstdiagnose | ≤ 45 Jahre | 0 | |
| | > 45 Jahre | 13 | 25,0 |
| Histologie | papillär | 4 | 5,3 |
| | follikulär | 9 | 45,0 |
| UICC-Stadium | I | 0 | |
| | II | 0 | |
| | III | 0 | |
| | IV | 13 | 30,2 |
| Tumorstatus nach Primärtherapie | Tumorfreiheit | 0 | |
| | Tumorpersistenz | 13 | 50 |
| Metastasierung | N1M0 | 1 | 1,6 |
| | N0M1 | 11 | 55 |
| | N1M1 | 1 | 33 |

Alle 13 tumorbedingten Todesfälle ereigneten sich bei Patienten mit einem Alter von > 45 Jahren und UICC-Stadium IV bei Erstdiagnose, 61,5 % der tumorbedingten Todesfälle bei Patienten männlichen Geschlechts, 69,2 % bei Fällen mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom und 92 % bei Patienten mit Fernmetastasen.

Vergleicht man auch hier wieder die Gruppe „Tumorfreiheit“ mit der Gruppe „Tumorpersistenz“ nach Primärtherapie, fällt auf, dass sich in der tumorfreien

Gruppe kein tumorbedingter Todesfall ereignete, während die Gruppe mit Tumorpersistenz alle 13 tumorbedingten Todesfälle zu verzeichnen hatte.

3.7 Gesamtüberleben

Bei der Analyse des Gesamtüberlebens wurden alle Todesfälle ungeachtet der Todesursache als Ereignis definiert und die Überlebenswahrscheinlichkeit mit Hilfe der Methode nach Kaplan Meier bestimmt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs betrug 87,9 %, 80,3 % und 54,4 % nach 5, 10 und 20 Jahren (s. Abb. 10).

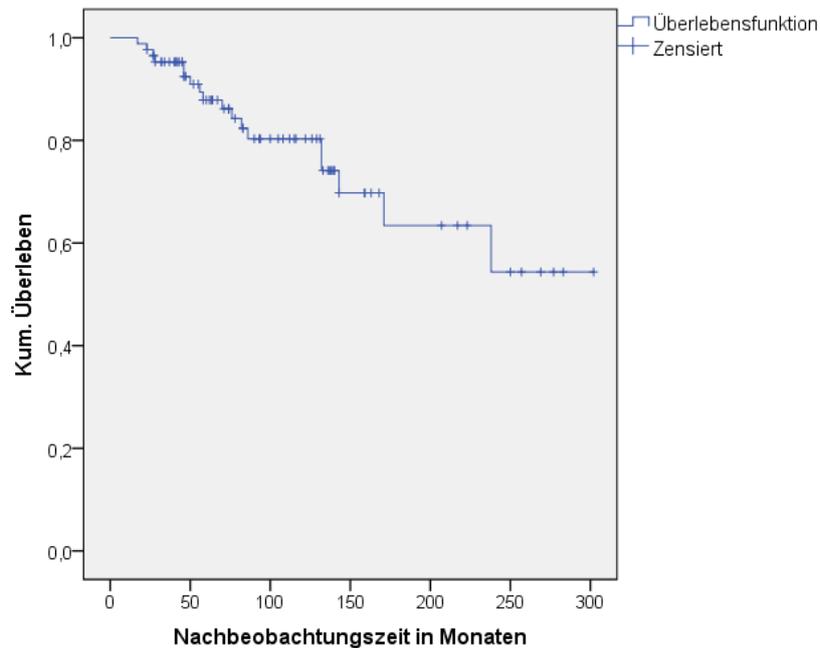


Abb. 10: Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs

3.8 Krankheitsspezifisches Überleben

Bei der Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens wurden im Gegensatz zum Gesamtüberleben nur die Todesfälle als Ereignis definiert, die auf das Schilddrüsenkarzinom zurückzuführen waren. Im Folgenden wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten mit Hilfe der Methode nach Kaplan Meier dargestellt und verschiedene mögliche Einflussfaktoren mittels Log Rank-Test auf statistische Signifikanz hinsichtlich des Überlebens untersucht.

3.8.1 Krankheitsspezifisches Überleben in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv

Die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs betrug 90,4 %, 82,6 % und 74,8 % nach 5, 10 und 20 Jahren (s. Abb. 11).

Die mediane Überlebenszeit der am Schilddrüsenkarzinom verstorbenen Patienten betrug 58 Monate. Nach 143 Monaten waren alle verstorben.

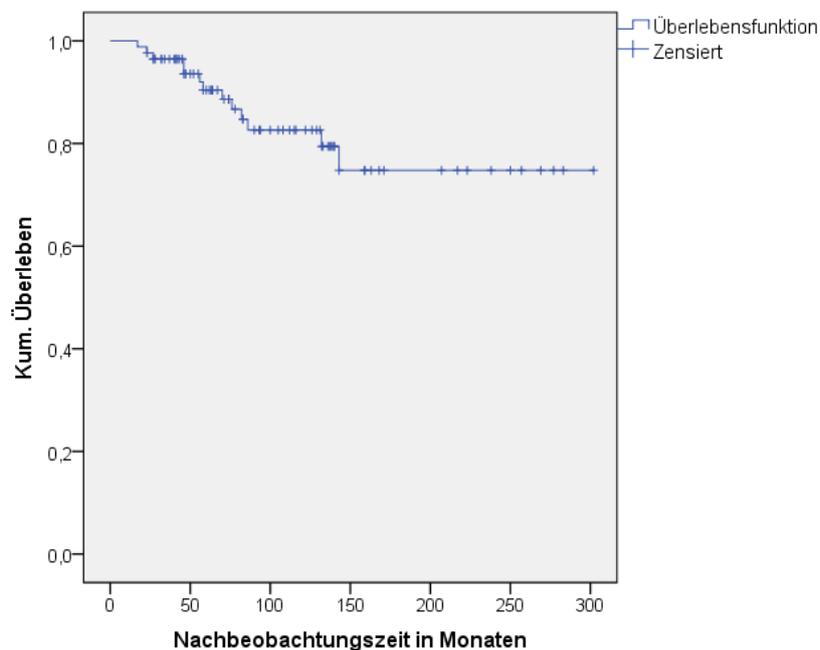


Abb. 11: Krankheitsspezifisches Überleben des gesamten Patientenkollektivs

3.8.2 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten weiblichen und männlichen Geschlechts konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,088$). Bei Frauen war die Überlebensrate mit 95,2 %, 85,7 % und 85,7 % nach 5, 10 und 20 Jahren jedoch tendenziell besser als die der Männer mit 83,6 %, 78,4 % und 59,4 % nach 5, 10 und 20 Jahren (s. Abb. 12).

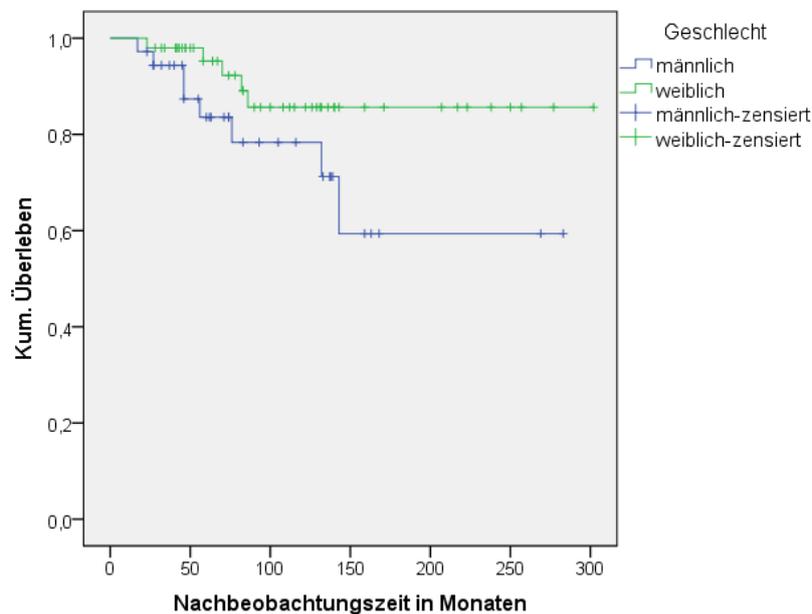


Abb. 12: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.8.3 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Für die Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose wurden die Patienten zunächst in zwei Gruppen, ≤ 45 Jahre und > 45 Jahre, eingeteilt. Zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten der beiden Gruppen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der jüngeren Patienten festgestellt werden ($p < 0,0001$): Für die Gruppe mit Patienten ≤ 45 Jahren lag die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit durchgehend bei 100 %, während sie für die Gruppe mit Patienten > 45 Jahren bei 82,6 %, 69,5 % und 50 % nach 5, 10 und 20 Jahren lag (s. Abb. 13).

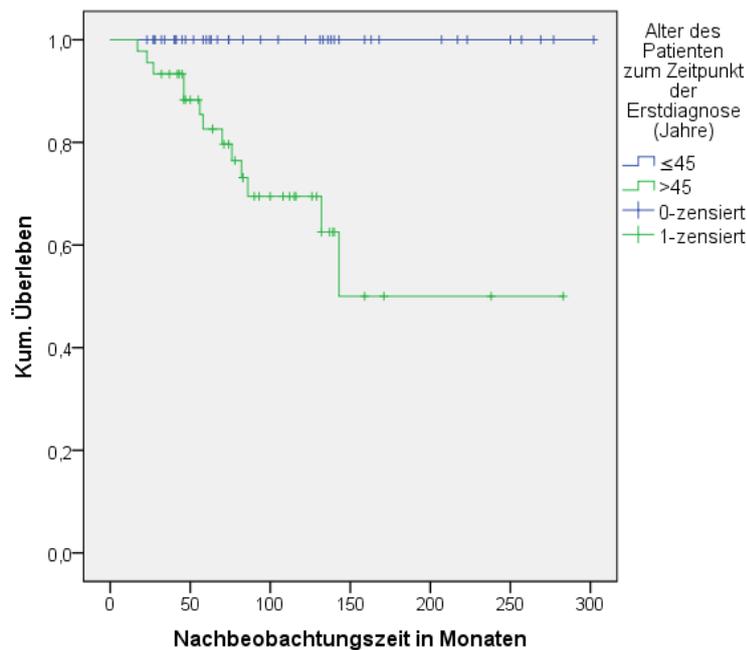


Abb. 13: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von einem Alter von unter und über 45 Jahren bei Erstdiagnose

Da sich alle krankheitsbedingten Todesfälle bei Patienten ereigneten, deren Alter bei Erstdiagnose mehr als 50 Jahre betrug, wurden im Folgenden die entsprechenden Altersgruppen genauer betrachtet:

Zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. In der

Tendenz sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit jedoch mit zunehmendem Alter: Nach 5 und 10 Jahren lag sie bei 100 % und 83,3 % für die Altersgruppe 51-60, bei 62,5 % und 50,0 % für die 61-70-Jährigen, bei 60,0 % und 30,0 % für die 71-80-Jährigen und bei jeweils 50 % für die Altersgruppe 81-90 (s. Abb. 14).

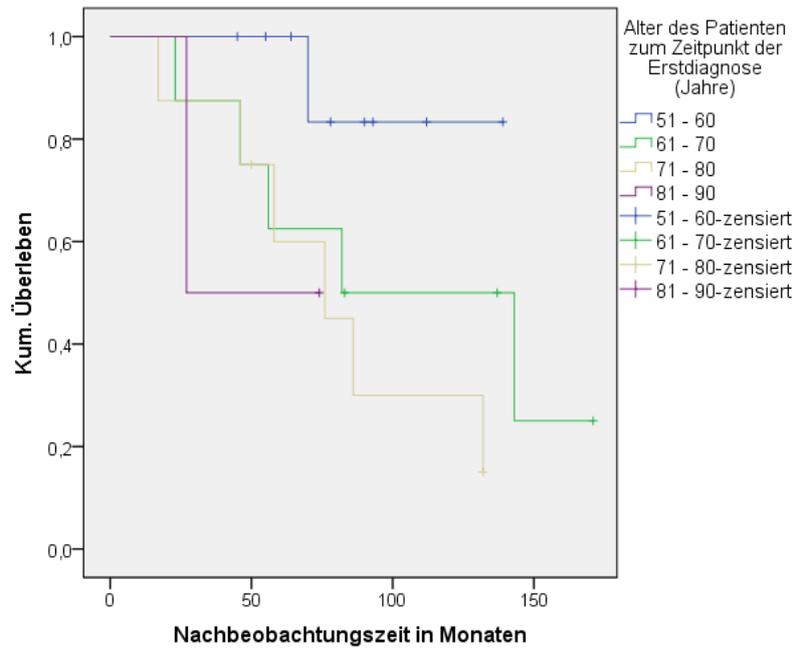


Abb. 14: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose

3.8.4 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) in der krankheitsspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Tumorstadien I, II und III und dem Tumorstadium IV, in dem sich alle tumorbezogenen Todesfälle ereigneten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Tumorstadium IV gemäß UICC konnte mit 78,4 %, 62,4 % und 40,9 % nach 5, 10 und 20 Jahren berechnet werden. Für die Stadien I-III lag sie durchgängig bei 100 % (s. Abb. 15).

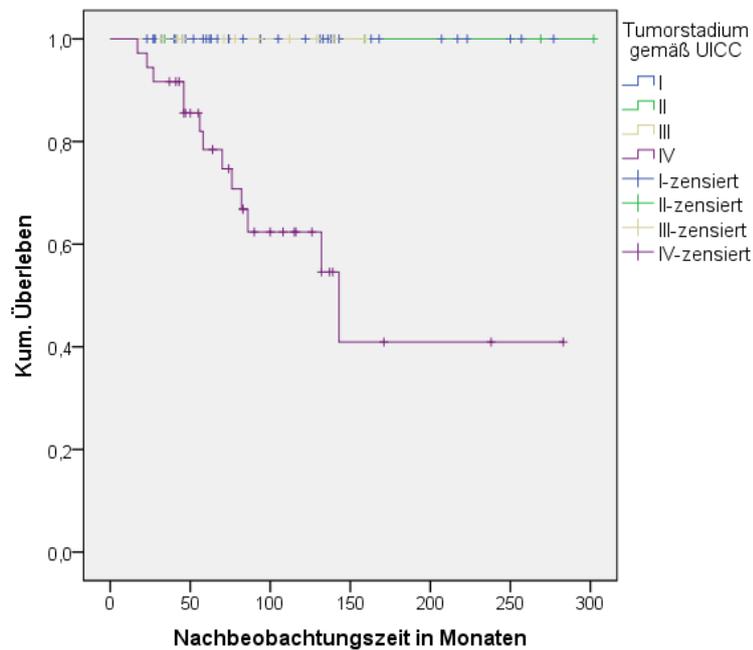


Abb. 15: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Erstdiagnose

3.8.5 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

Das krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit von der Histologie zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit papillärem und Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom ($p < 0,001$). Für Patienten mit papillärem Karzinom war die Überlebensrate 97,7 %, 90,4 % und 83,9 % nach 5, 10 und 20 Jahren, während sie für Patienten mit follikulärem Karzinom bei 55,7 %, 39,8 % und 39,8 % nach 5 und 10 bzw. 20 Jahren lag (s. Abb. 16).

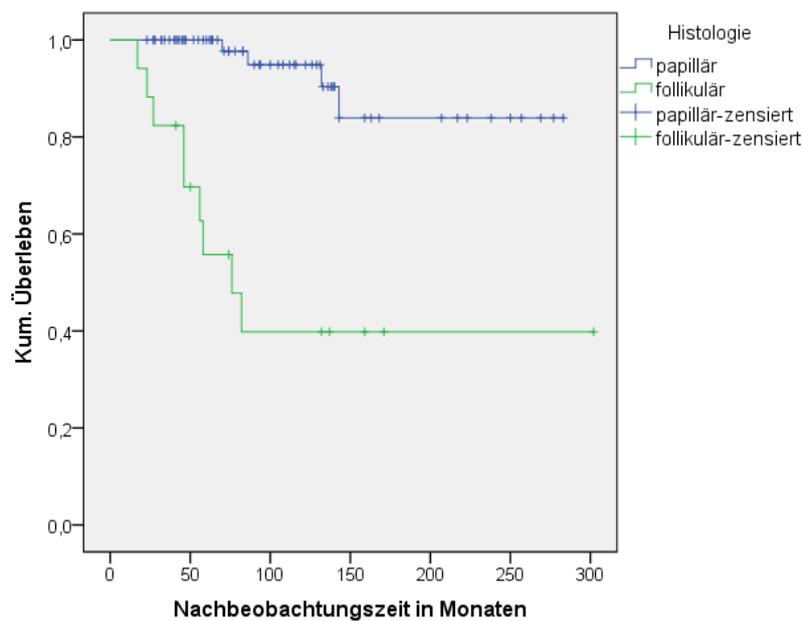


Abb. 16: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

3.8.6 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium und der Tumorgröße

Betrachtet man das krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Primärtumors entsprechend der TNM-Klassifikation, gab es zwischen den einzelnen pT-Gruppen keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenschance. Tendenziell sank die Überlebenschance jedoch mit steigendem pT: Nach 5, 10 und 20 Jahren lag sie für pT1 bei 96 %, 96 % und 76,8 %, für pT2 bei 93,8 %, 93,8 % und 80,4 %, für pT3 bei 85,0 %, 74,4 % und 74,4 % und für pT4 bei 83,9 %, 66,1 % und 66,1 % (s. Abb. 17).

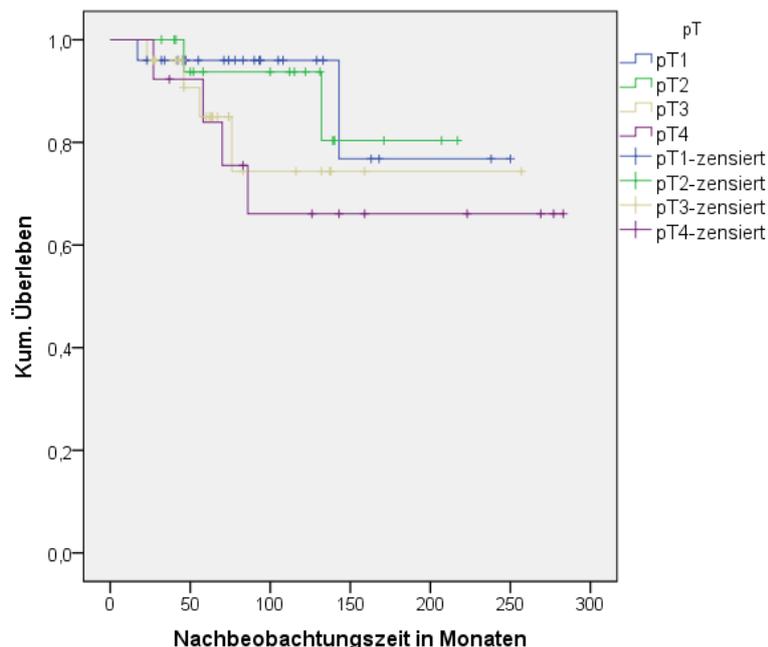


Abb. 17: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium)

Auch bei der Überlebenschance in Bezug auf die Tumorgröße konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden, jedoch bestand bei kleiner Tumorgröße tendenziell eine höhere Überlebenschance als bei großer Tumorgröße: Nach 5, 10 und 20 Jahren lag sie für Patienten mit einem Tumor unter 1 cm Größe jeweils

bei 93,3 %, für einem Tumor von 1-2 cm Größe bei 93,8 %, 93,8 % und 62,5 %, für eine Tumorgöße von 2-4 cm bei 94,7 %, 94,7 % und 84,2 % und für Patienten mit einem Tumor über 4 cm Größe bei 76,3 % und jeweils 55,5 % (s. Abb. 18).

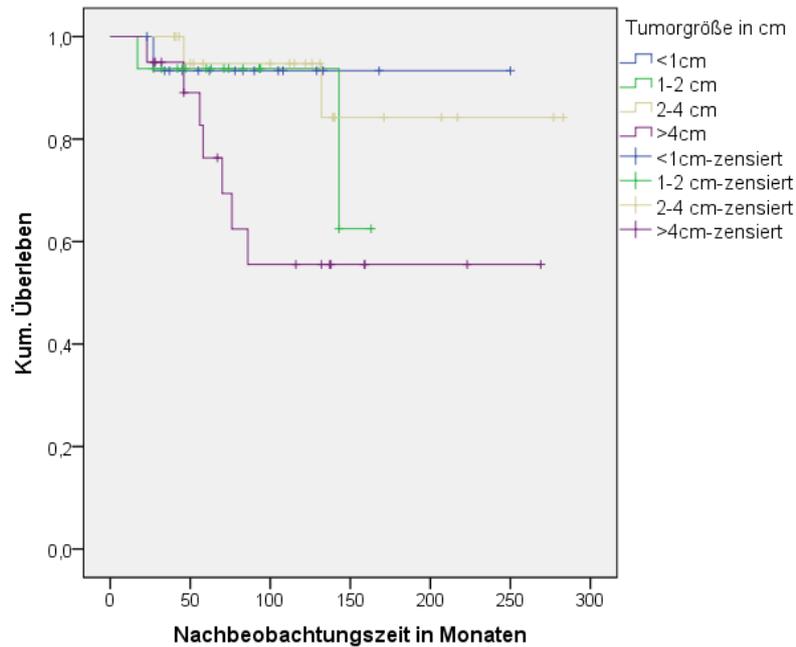


Abb. 18: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgöße

3.8.7 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Metastasierung

Da bei allen Patienten des untersuchten Patientenkollektivs Metastasen vorlagen (Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen oder beides), wurden die Patienten für die statistische Auswertung entsprechend der TNM-Klassifikation in drei Gruppen eingeteilt: „N1M0“ bedeutet Lymphknotenmetastasen, aber keine Fernmetastasen, „N0M1“ bedeutet keine Lymphknotenmetastasen, aber Fernmetastasen und „N1M1“ bedeutet sowohl Lymphknoten- als auch Fernmetastasen. Prinzipiell kann man sagen, dass zwischen der Gruppe ohne Fernmetastasen und den beiden Gruppen mit Fernmetastasen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) in der krankheitsspezifischen Überlebenschance vorlag. Für die Gruppe mit Lymphknoten-, aber

ohne Fernmetastasen „N1M0“ lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 100 % und jeweils 96,8 % nach 5, 10 und 20 Jahren, während die Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Gruppe ohne Lymphknoten-, aber mit Fernmetastasen mit 69,3 %, 50,8 % und 32,7 % und für die Gruppe mit Lymphknoten- und Fernmetastasen mit jeweils 50 % nach 5, 10 und 20 Jahren deutlich niedriger war (s. Abb. 19).

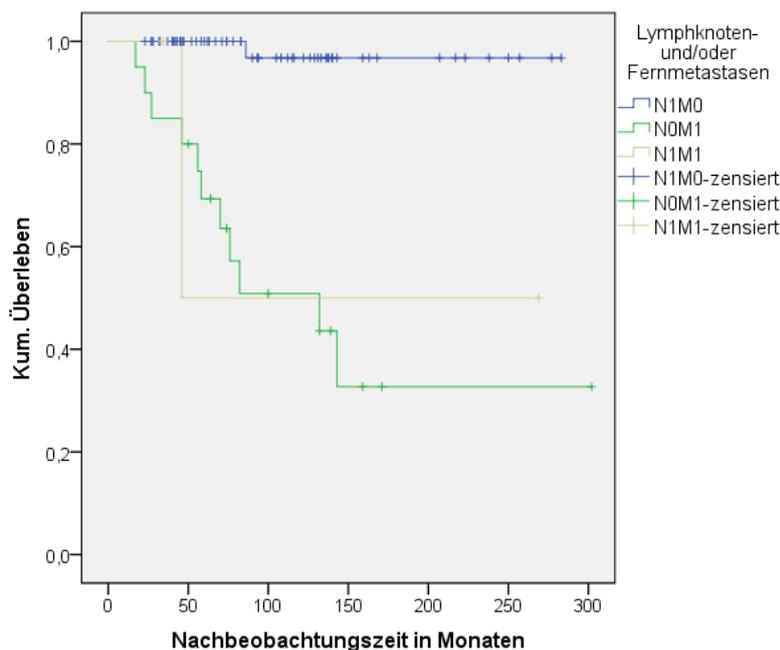


Abb. 19: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Metastasierung

Betrachtet man die unterschiedlichen Lokalisationen der Fernmetastasen, ist die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit Fernmetastasen in nur einem Organ statistisch signifikant besser ($p < 0,0001$) als für Patienten mit Fernmetastasen in mehreren Organen. Zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten für auf ein Organ beschränkten Metastasen, pulmonal oder ossär, gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Für Patienten mit pulmonalen Fernmetastasen betrug die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit 90,9 %, 79,5 % und 49,7 % nach 5, 10 und 20 Jahren und für Patienten mit ossären Fernmetastasen waren es 60,0 % und jeweils 40,0 %, während die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit

sowohl pulmonalen als auch ossären Metastasen bei 20,0 % und jeweils 0 % nach 5, 10 und 20 Jahren lag (s. Abb. 20).

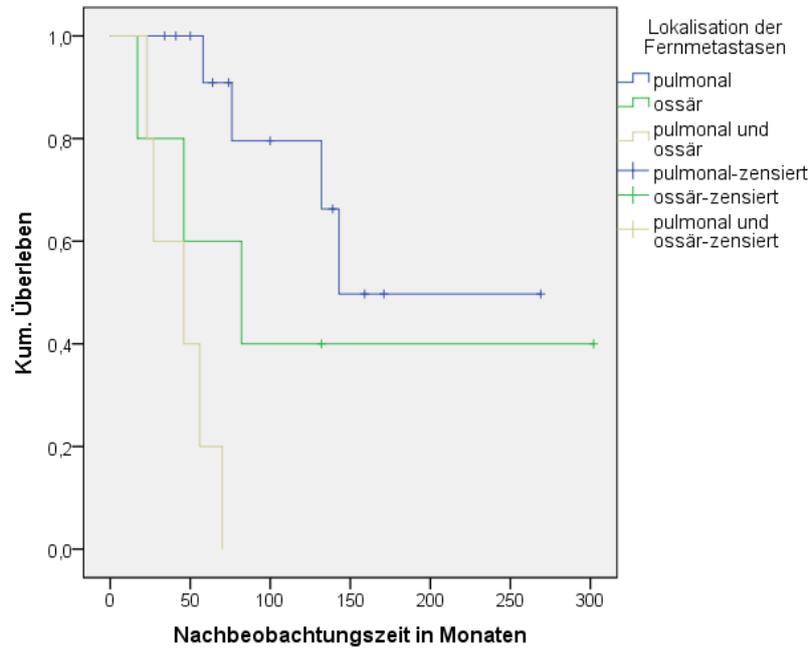


Abb. 20: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation der Fernmetastasen

3.8.8 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Iod-Speicherverhalten in der postoperativen ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie

In der nach der operativen Therapie durchgeführten ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie zeigte sich entweder eine pathologische Iod-Anreicherung im Sinne von Schilddrüsenresttumor, Lymphknoten- oder Fernmetastasen, oder eine fehlende oder physiologische Mehranreicherung. Die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit Resttumor in der ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie war statistisch signifikant schlechter ($p < 0,0001$) als für Patienten ohne Nachweis eines Resttumors und lag bei 80,5 %, 64,4 % und 48,3 % gegenüber durchgehend 100 % nach 5, 10 und 20 Jahren (s. Abb. 21).

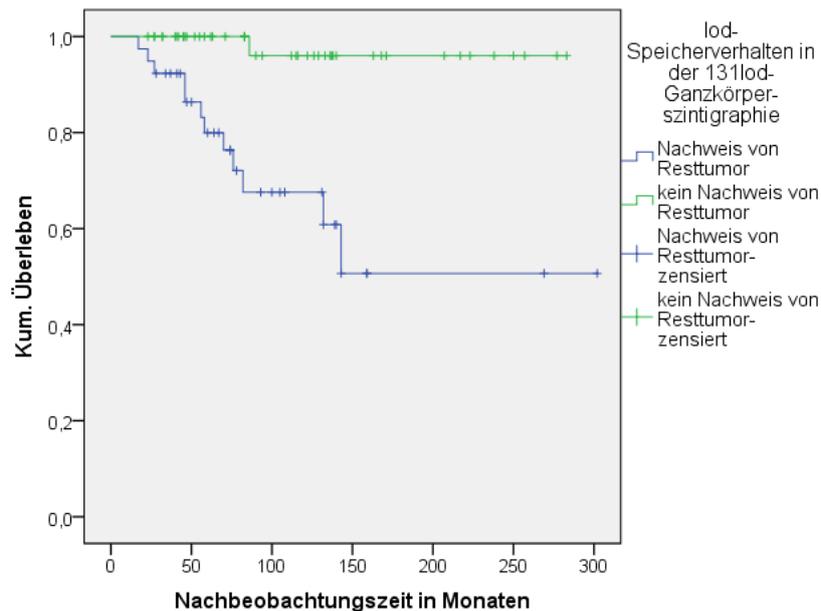


Abb. 21: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Iod-Speicherverhalten in der postoperativen ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie

3.8.9 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Ansprechen der Primärtherapie

Zwischen den Patienten mit Tumorfreiheit nach Primärtherapie sowie den Patienten mit Tumorpersistenz nach Primärtherapie bestand ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) im krankheitsspezifischen Überleben. Bei Tumorfreiheit lag die krankheitsspezifische Überlebenschance bei jeweils 100 %, während sie bei Tumorpersistenz bei 66,5 %, 42,7 % und 25,6 % nach 5, 10 und 20 Jahren lag (s. Abb. 22).

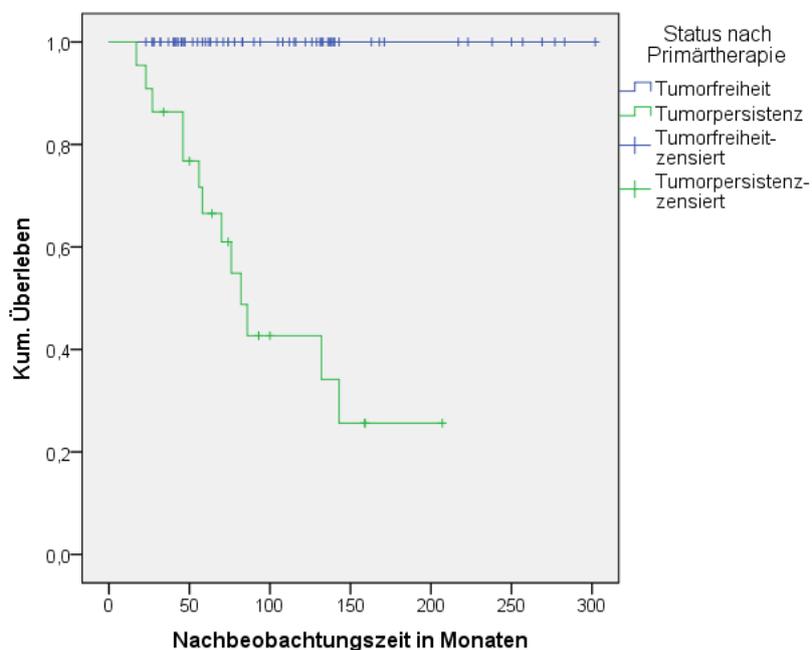


Abb. 22: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Ansprechen der Primärtherapie

3.8.10 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Höhe des Tumormarkers

Betrachtet man die krankheitsspezifische Überlebenschancen in Abhängigkeit von der Höhe des in Hypothyreose gemessenen Tumormarkers Thyreoglobulin postoperativ zum Zeitpunkt der ersten Radioiodtherapie, war die Überlebenschancen für Patienten mit einem Wert unter oder gleich 2 ng/ml mit durchgehend 100 % nach 5, 10 und 20 Jahren besser als die für Patienten mit einem Wert über 2 ng/ml mit 93,0 %, 89,4 % und 80,5 % nach 5, 10 und 20 Jahren (s. Abb. 23). Eine Berechnung der statistischen Signifikanz ist hier nicht sinnvoll möglich, da zu viele Fälle zensiert waren, d. h. schon vor Ende des gesamten Zeitraumes aus der Beobachtung ausschieden (z. B. aufgrund eines nur kurzen Nachbeobachtungszeitraumes, fehlender Werte oder Versterbens aufgrund einer anderen Todesursache).

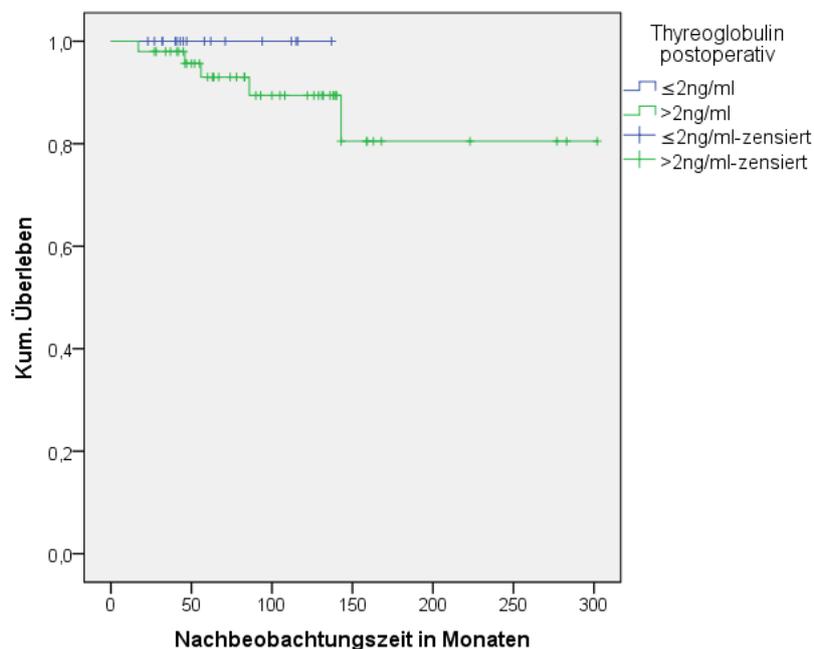


Abb. 23: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Höhe des Thyreoglobulin-Wertes postoperativ zum Zeitpunkt der 1. Radioiodtherapie

Betrachtet man die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Höhe des in Hypothyreose gemessenen Tumormarkers Thyreoglobulin nach der Primärtherapie, gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) zwischen Patienten mit einem Wert unter oder gleich 1 ng/ml und Patienten mit einem Wert über 1 ng/ml. Für letztere beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5, 10 und 20 Jahren 75,6 %, 59,0 % und 44,2 %, während sie bei Patienten mit einem Wert unter oder gleich 1 ng/ml durchweg bei 100 % lag (s. Abb. 24).

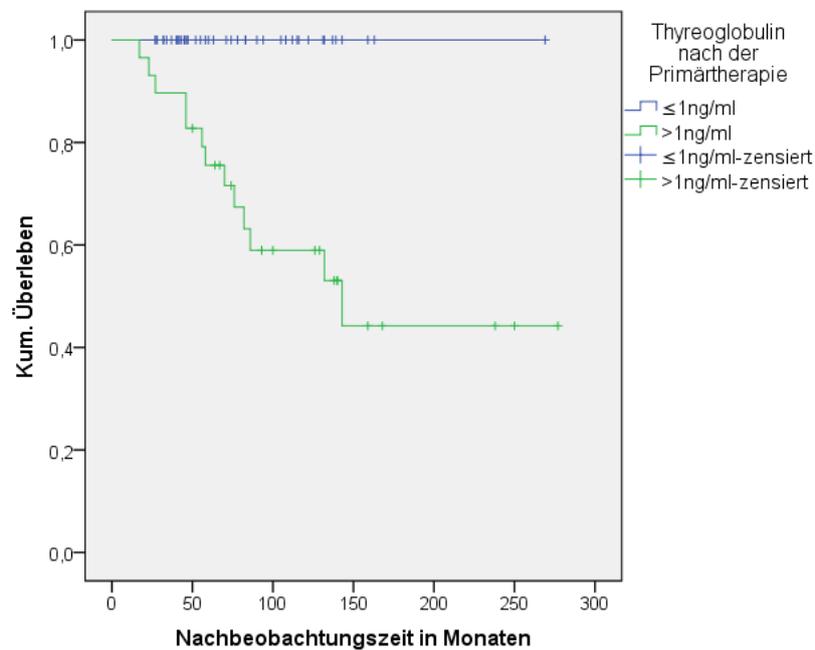


Abb. 24: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Höhe des Thyreoglobulin-Wertes nach der Primärtherapie

3.8.11 Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Iodspeicherung der Metastasen

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lagen nur bei 3 Patienten iodnegative Metastasen vor, aufgrund der sehr kleinen Fallzahl sind hier sinnvolle statistische Berechnungen nicht möglich.

Im Rahmen einer Tumorprogression oder eines –rezidivs konnten bei 10 Patienten neue iodnegative Metastasen festgestellt werden, daher sind auch die folgenden Werte unter Vorbehalt der geringen Fallzahl zu bewerten: Betrachtet man die krankheitsspezifische Überlebenschance in Abhängigkeit vom Iodspeicherverhalten der Metastasen im Progress/Rezidiv, gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,628$) zwischen Patienten mit iodnegativen und iodpositiven Metastasen. Bei Vorliegen von iod-speichernden Metastasen lag die Überlebenschance bei 88,7 %, 81,9 % und 81,9 % nach 5, 10 und 20 Jahren, bei Vorliegen von iodnegativen Metastasen bei 100 %, 88,9 % und 55,6 %.

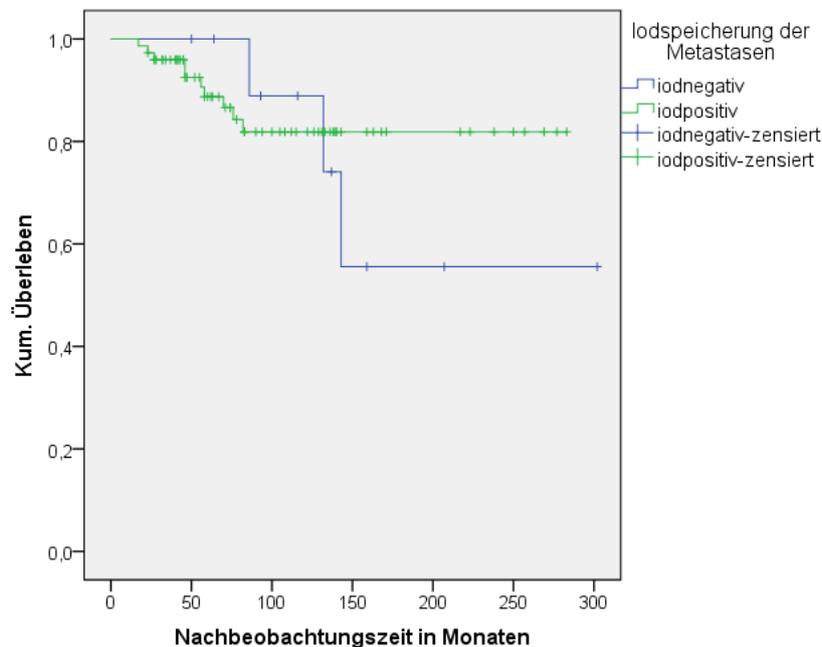


Abb. 25: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Iodspeicherung der Metastasen

3.8.12 Tabellarischer Überblick über das krankheitsspezifische Überleben

Tab. 8: Übersicht über das krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit von verschiedenen Variablen

| Variable | Kategorie | Anzahl der Fälle | Anzahl der Ereignisse | Medianes Überleben in Monaten (95%-KI) | Krankheitsspezifische | | | p-Wert |
|-------------------|------------|------------------|-----------------------|----------------------------------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | | | 5-JÜR in % | 10-JÜR in % | 20-JÜR in % | |
| Geschlecht | männlich | 36 | 8 | | 83,6 | 78,4 | 59,4 | 0,088 |
| | weiblich | 49 | 5 | | 95,2 | 85,7 | 85,7 | |
| Alter (in Jahren) | ≤ 45 | 40 | 0 | | 100 | 100 | 100 | < 0,0001 |
| | > 45 | 45 | 13 | | 82,6 | 69,5 | 50 | |
| Alter (in Jahren) | 51-60 | 9 | 1 | - | 100 | 83,3 | 83,3 | 0,177 |
| | 61-70 | 8 | 5 | 82 (1,6 – 162,4) | 62,5 | 50 | 25 | |
| | 71-80 | 8 | 6 | 76 (31,7 – 120,3) | 60 | 30 | 15 | |
| | 81-90 | 2 | 1 | - | 50 | 50 | 50 | |
| Tumorstadium | UICC I | 35 | 0 | | 100 | 100 | 100 | < 0,0001 |
| | UICC II | 4 | 0 | | 100 | 100 | 100 | |
| | UICC III | 10 | 0 | | 100 | 100 | 100 | |
| | UICC IV | 36 | 13 | | 78,4 | 62,4 | 40,9 | |
| Histologie | papillär | 68 | 4 | | 97,7 | 90,4 | 83,9 | < 0,0001 |
| | follikulär | 17 | 9 | 76 (37,3 - 114,8) | 55,7 | 39,8 | 39,8 | |
| T-Stadium | T1 | 25 | 2 | | 96 | 96 | 76,8 | 0,633 |
| | T2 | 19 | 2 | | 93,8 | 93,8 | 80,4 | |
| | T3 | 25 | 4 | | 85 | 74,4 | 74,4 | |
| | T4 | 19 | 4 | | 83,9 | 66,1 | 66,1 | |

| Variable | Kategorie | Anzahl der Fälle | Anzahl der Ereig- nisse | Medianes Über- leben in Monaten (95%-KI) | Krankheits- spezifische | | | p-Wert |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| | | | | | 5- JÜR in % | 10- JÜR in % | 20- JÜR in % | |
| Tumor- größe | < 1 cm | 16 | 1 | | 93,3 | 93,3 | 93,3 | 0,104 |
| | 1-2 cm | 16 | 2 | | 93,8 | 93,8 | 62,5 | |
| | 2-4 cm | 22 | 2 | | 94,7 | 94,7 | 84,2 | |
| | > 4 cm | 20 | 7 | | 76,3 | 55,5 | 55,5 | |
| Metasta- sierung | N1M0 | 62 | 1 | | 100 | 96,8 | 96,8 | < 0,0001 |
| | N0M1 | 20 | 11 | 132 (33,2- 230,8) | 69,3 | 50,8 | 32,7 | |
| | N1M1 | 3 | 1 | 46 | 50 | 50 | 50 | |
| Lokali- sation Metas- tasen | pulmonal | 14 | 4 | 143 | 90,9 | 79,5 | 49,7 | < 0,0001 |
| | ossär | 5 | 3 | 82 (4,7- 159,3) | 60 | 40 | 40 | |
| | pulmonal + ossär | 5 | 5 | 46 (5,2- 86,8) | 20 | 0 | 0 | |
| ¹³¹ Iod- Ganz- körper- szinti- graphie | kein Resttumor | 45 | 0 | | 100 | 100 | 100 | < 0,0001 |
| | Resttumor | 40 | 13 | | 80,5 | 64,4 | 48,3 | |
| Status nach Primär- therapie | Tumor- freiheit | 63 | 0 | | 100 | 100 | 100 | < 0,0001 |
| | Tumor- persistenz | 22 | 13 | | 66,5 | 42,7 | 25,6 | |
| Tg postop. | ≤ 2 ng/ml | 17 | 0 | | 100 | 100 | 100 | - |
| | > 2 ng/ml | 50 | 5 | | 93,0 | 89,4 | 80,5 | |
| Tg nach Primär- therapie | ≤ 1 ng/ml | 43 | 0 | | 100 | 100 | 100 | < 0,0001 |
| | > 1 ng/ml | 29 | 13 | | 75,6 | 59,0 | 44,2 | |

3.8.13 Multivariate Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens

Mit allen Variablen, die in der univariaten Analyse eine statistische Signifikanz (p-Wert kleiner oder gleich 0,05) für das krankheitsspezifische Überleben zeigten, wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Identifikation unabhängiger Prognosefaktoren durchgeführt. Ein Überblick wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tab. 9: Multivariate Analyse statistisch signifikanter Einflussfaktoren auf das krankheitsspezifische Überleben

| Variable | p-Wert |
|----------------------------------------------------------------------|--------|
| Alter (≤ 45 oder > 45 Jahre) | 0,978 |
| Tumorstadium (UICC IV oder I/II/III) | 0,980 |
| Histologie (papillär oder follikulär) | 0,012 |
| Metastasierung (N1M0 oder N0M1/N1M1) | 0,993 |
| Lokalisation Metastasen (uni- oder multifokal) | 0,011 |
| Tumorstatus nach Primärtherapie (Tumorfreiheit oder Tumorpersistenz) | 1,000 |
| Tg nach Primärtherapie (≤ 1 ng/ml oder > 1 ng/ml) | 0,967 |

In der multivariaten Analyse sind das follikuläre Karzinom sowie multifokale (ossäre und pulmonale) Fernmetastasen unabhängige Einflussfaktoren auf eine statistisch signifikant geringere krankheitsspezifische Überlebenschance.

3.9 Rezidivfreies Überleben

Bei der Auswertung des rezidivfreien Überlebens wurde das Auftreten eines Rezidivs nach vorheriger Tumorfreiheit als Ereignis definiert. Das zugrunde gelegte Patientenkollektiv besteht somit aus Patienten, die nach Primärtherapie tumorfrei waren. Die statistische Wahrscheinlichkeit für Rezidivfreiheit lag für dieses Patientenkollektiv bei 98,4 %, 85,0 % und 75,6 % nach 5, 10 und 20 Jahren (s. Abb. 26).

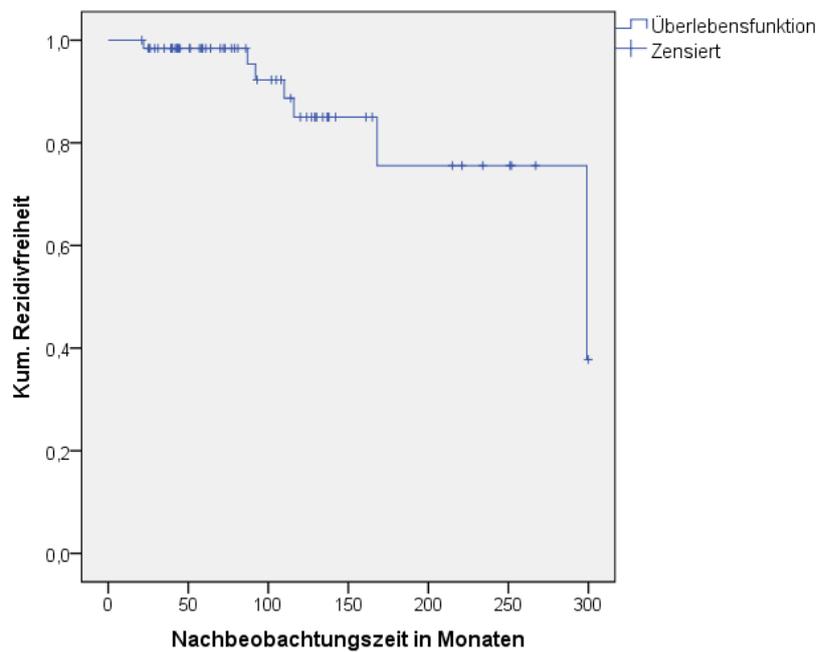


Abb. 26: Rezidivfreies Überleben

3.10 Krankheitsfreies Überleben

Bei Betrachtung des krankheitsfreien Überlebens wurde das Auftreten eines Rezidivs oder das Eintreten des Todes nach vorheriger Tumorfreiheit als Ereignis definiert. Auch hier besteht das Patientenkollektiv aus den Patienten, die nach Primärtherapie tumorfrei waren.

Die Wahrscheinlichkeit für Krankheitsfreiheit für diese Patienten lag bei 98,4 %, 85,0 % und 59,7 % nach 5, 10 und 20 Jahren (s. Abb. 27).

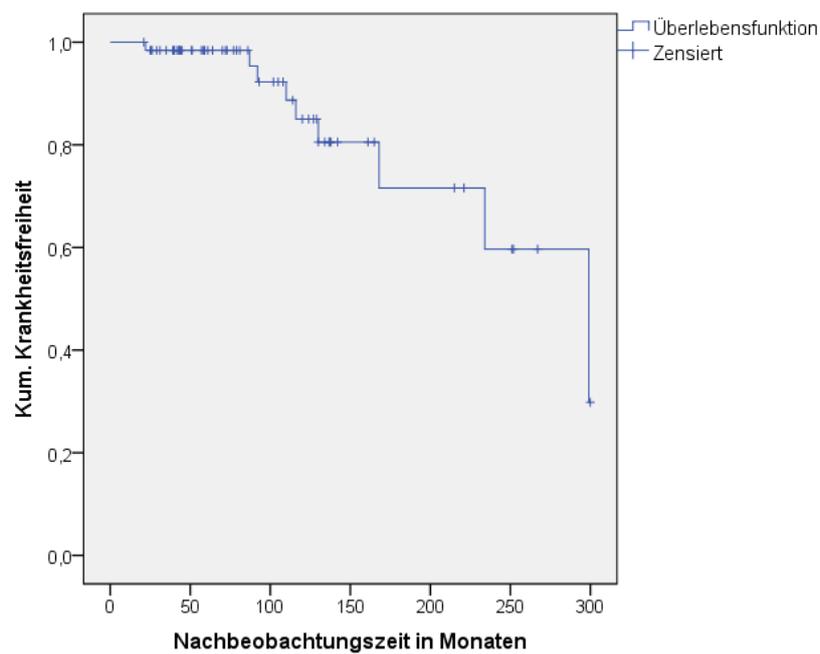


Abb. 27: Krankheitsfreies Überleben

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Charakteristika, den Krankheitsverlauf sowie die Behandlungsergebnisse von Patienten mit primär metastasiertem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom zu sichten und hinsichtlich möglicher Risikofaktoren für einen schlechten Krankheitsverlauf auszuwerten. Hierzu wurden die Daten von 95 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1979 bis zum 31.12.2012 in der Abteilung Nuklearmedizin behandelt und betreut worden waren, erfasst. Weiterhin erfolgten ein Vergleich mit den Ergebnissen nationaler und internationaler Studien sowie Daten aus Tumorregistern und eine kritische Bewertung der eigenen Ergebnisse.

4.1 Methoden

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden ausnahmslos retrospektiv durch Einsicht in Patientenakten erhoben. Dies hat den Nachteil, dass trotz sorgfältiger Recherche einige Daten fehlen, entweder, weil sie nicht erhoben wurden, oder weil sie (z. T. nach Jahrzehnten) nicht mehr nachvollziehbar sind. Dies betrifft z. B. Angaben zur Tumorklassifikation, bei denen eine histologische Begutachtung scheinbar nicht möglich war: Bei 4,2 % der Patienten musste damit das Stadium pTx festgelegt werden, bei sogar 12,6 % das Stadium pNx und bei 2 % das Stadium Mx. Weiterhin fehlen in einigen Fällen genauere Angaben zum exakten Ausmaß der operativen Therapie sowie Labordaten. Zudem änderten sich im Laufe der Zeit die angewendeten Testsysteme, z. B. für die Thyreoglobulin-Bestimmung. Dies schränkt die Aussagekraft der statistischen Auswertung deutlich ein.

Bei der Erhebung des Vitalstatus fehlten ebenfalls oft aktuelle Daten, da Patienten durch Umzug oder andere Gründe ihre Nachsorgetermine nicht mehr wahrgenommen hatten. Um hier mehr Informationen zu erlangen, wurden die entsprechenden Hausärzte kontaktiert. In ca. 80 % der Fälle konnten die fehlenden Daten dadurch noch erhoben werden. Dennoch war bei 9 Patienten,

immerhin fast 10 % des gesamten Kollektivs, der Vitalstatus unklar. Bei einem der 18 verstorbenen Patienten fehlte die Angabe zur Todesursache.

Diese fehlenden Angaben sind mögliche Fehlerquellen und schränken die Aussagekraft der Überlebensstatistiken ein.

Auch gibt es bei einer retrospektiven Studie in aller Regel kein standardisiertes Therapie- und Nachsorgeprotokoll, so dass die Vergleichbarkeit der Patienten im Gesamtkollektiv und somit natürlich auch die Beurteilbarkeit der Behandlungsergebnisse eingeschränkt sind. Allerdings gab es sowohl bezüglich Therapie als auch Nachsorge ein standardisiertes Vorgehen, das sich im Verlauf von mehr als 30 Jahren nur in Details geändert hat.

Alle gesichteten, vergleichbaren Studien über Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, beispielsweise [70-80], sind ebenfalls retrospektive Datenanalysen. Eutstatia-Rutten et al. stellten im Jahre 2006 in ihrer Übersicht über Publikationen zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom fest, dass in nur 2 von 28 Studien eine initial standardisierte Therapie beschrieben wird[81].

Somit weisen die mit dieser Arbeit vergleichbaren Studien ähnliche Qualitätsmängel hinsichtlich der Datenerhebung auf. Prospektive, randomisierte Studien sind vermutlich aufgrund der relativ geringen Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms und der erforderlichen langen Nachbeobachtungszeiträume nur schwer zu realisieren.

Der in dieser Arbeit erreichte Beobachtungszeitraum von bis zu 33 Jahren ist sehr vorteilhaft, da viele, erst im längeren Krankheitsverlauf auftretende Ereignisse erfasst werden konnten. Gerade aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom und des vergleichsweise guten Krankheitsverlaufs ist ein langer Studienzeitraum notwendig, um eine im Sinne der Statistik ausreichende Anzahl an Patienten und Ereignissen zu erreichen. Bei vergleichbaren Publikationen über Patienten mit metastasiertem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom werden meist ähnlich lange oder sogar längere Beobachtungszeiträume zwischen 10 und 59 Jahren angegeben[70-74, 78, 80, 82-88]. Nachteil eines solch langen Studienzeitraumes sind die im Laufe der Jahre und Jahrzehnte veränderten Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten.

Weiterhin wurde zum Beispiel auch die TNM-Klassifikation im Laufe der letzten Jahrzehnte mehrfach geändert, so dass eine direkte Vergleichbarkeit oft gar nicht möglich ist. In der vorliegenden Arbeit wurde die TNM-Klassifikation zur Vereinheitlichung an die 7. Auflage angepasst.

Wie bei den oben genannten Studien (Ausnahme: Publikation von Goffredo et al. aus dem Jahre 2013 auf der Grundlage eines Krebsregisters[78]) wurden auch in dieser Arbeit nur Daten aus einer Klinik erfasst, was zur Problematik der Stichprobenverzerrung und einer insgesamt geringeren Patientenzahl geführt hat. Vorteil gegenüber einer multizentrischen oder populationsbasierten Studie ist die einheitlichere Therapie sowie Nachsorge bei Patienten einer Klinik.

In Hinblick auf den Vergleich mit anderen Studien ist zum Abschluss noch zu sagen, dass die zitierten Studien entweder Patienten mit Fernmetastasen (primär, primär und sekundär), Patienten mit Lymphknotenmetastasen oder alle Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom umfassen. Ein wie in dieser Arbeit betrachtetes Patientenkollektiv mit Lymphknoten und/oder Fernmetastasen wurde in der Literatur nicht gefunden. Somit ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt, in Hinblick auf Untergruppen aber gut möglich.

4.2 Patientenkollektiv

4.2.1 Geschlecht

Mit knapp 58 % aller Patienten waren Frauen in diesem Kollektiv etwas häufiger betroffen als Männer. Betrachtet man die Inzidenz für alle Schilddrüsenkarzinome 2012 in Deutschland[2], ist das Geschlechterverhältnis zugunsten der Frauen mit einem Anteil von knapp 71 % sogar noch deutlich stärker ausgeprägt. In vergleichbaren Veröffentlichungen über Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom machen Frauen ebenfalls mit 59 % bis 76 %[70, 71, 74, 78, 82-89] den größeren Anteil der Patienten aus, lediglich in zwei bekannten Studien liegt ihr Anteil bei 42 % bzw. 47 %[73, 80]. Damit ist

das Geschlechterverhältnis in dieser Arbeit weniger ausgeprägt, aber in der Tendenz ähnlich wie in vergleichbaren Patientenkollektiven. Dazu passt, dass bei den metastasierten Karzinomen Männer gegenüber der Gesamtgruppe relativ häufiger vertreten sind. Eine Erklärung für die Geschlechterverteilung ist das östrogen-abhängige Wachstum von Schilddrüsenkarzinomzellen, je nach histologischer Differenzierung werden unterschiedliche Rezeptoren und Signalwege diskutiert[90-94].

4.2.2 Alter

Mit einem medianen Erkrankungsalter von 46 Jahren liegt der Altersdurchschnitt der Patienten in dieser Arbeit deutlich unter dem anderer Studien mit Patienten mit primär (fern-)metastasiertem Schilddrüsenkarzinom, hier 56 bis 68 Jahre[71, 74, 80]. Auffällig ist, dass in Studien, die alle Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom umfassen, das mediane Erkrankungsalter mit 42 bis 48 Jahren beschrieben wird[75-77, 79, 81, 95, 96]. Die hier größere Übereinstimmung mit dieser Arbeit ist eventuell damit zu erklären, dass nicht nur Patienten mit Fern-, sondern auch mit Lymphknotenmetastasen eingeschlossen wurden.

Im Vergleich zu den in der Einleitung beschriebenen häufigen Tumorerkrankungen haben Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ein auffällig junges Erkrankungsalter und sind bei Erstdiagnose im median bis zu knapp 30 Jahre jünger als zum Beispiel Patienten mit einem kolorektalen Karzinom.

4.3 Histopathologie

4.3.1 Histologie

79 % der in dieser Arbeit betrachteten Patienten haben ein papilläres, 21 % ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom, damit kommen papilläre Karzinome fast viermal häufiger vor. Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch in vergleichbaren Publikationen finden[76, 79-81, 87, 88, 97]. Auffällig ist, dass das Verhältnis von

papillären zu follikulären Karzinomen auch einen Zusammenhang mit der Art der Metastasierung aufweist: In der vorliegenden Arbeit liegt ein Anteil von ca. 70 % von Patienten mit Lymphknoten-, aber ohne Fernmetastasen vor. Den oben zitierten Studien liegt in den meisten Fällen ein Patientenkollektiv aus allen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen oder mit Lymphknotenmetastasen zugrunde. Betrachtet man Studien, in denen ausschließlich Patienten mit Fernmetastasen untersucht wurden, findet man teilweise auch ausgeglichene oder zugunsten der follikulären Karzinome verschobene Verhältnisse[70, 74, 83]. Insgesamt zeigt sich also, dass Patienten mit einem papillären Karzinom deutlich häufiger Lymphknoten- als Fernmetastasen haben, bei follikulären Karzinomen findet man dagegen deutlich häufiger Fern- als Lymphknotenmetastasen[34, 36, 98]. Dies wird bedingt durch ein unterschiedliches Invasionsverhalten, entweder Lymph- oder Blutgefäße, vermutlich auf dem Hintergrund einer unterschiedlichen Molekulargenetik[36]. Liegt eine Fernmetastasierung vor, so findet man in unserem Patientenkollektiv bei papillären Karzinomen häufiger Lungenmetastasen, bei follikulären Karzinomen häufiger Knochenmetastasen oder eine multiple Organmetastasierung in Lunge und Knochen. Diese Tendenz wird auch in vergleichbaren Studien beschrieben[84, 87]. Ebenfalls übereinstimmend mit Literaturangaben[79, 80, 87] sind vom papillären Schilddrüsenkarzinom eher jüngere Patienten betroffen als vom follikulären Karzinom: Das mittlere Erkrankungsalter für papilläre Karzinome liegt in dieser Arbeit mit 41 Jahren 26 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für follikuläre Karzinome (67 Jahre). Weiterhin ist bei papillären Karzinomen häufiger ein kleiner Primärtumor (knapp 60 % T1 und T2) zu finden als bei follikulären Karzinomen (70 % T3 und T4).

4.3.2 Tumorstadien

Betrachtet man das Patientenkollektiv hinsichtlich der Verteilung auf die Tumorstadien nach UICC, scheint das Ergebnis auf den ersten Blick verwunderlich: 40 % aller Patienten konnten in Stadium I eingeteilt werden,

obwohl ausschließlich Patienten mit Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen eingeschlossen wurden. Patienten mit einem Prostata-, Mamma-, Lungen- oder kolorektalen Karzinom, die eine Fernmetastasierung aufweisen, werden demgegenüber grundsätzlich in das Stadium IV eingeteilt, bei Lymphknotenmetastasierung liegt, je nach Tumorentität und Ausmaß der Lymphknotenmetastasen, Stadium II bis IV vor. Für Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und einem Alter unter 45 Jahren sind jedoch nur die Stadien I und II, letzteres bei Fernmetastasen vorgesehen. Der im vorliegenden Kollektiv hohe Anteil von Patienten mit einem Erkrankungsalter unter 45 Jahren erklärt damit auch den hohen Anteil und überhaupt das Vorkommen der niedrigen Tumorstadien.

4.3.3 Tumorgröße und -ausbreitung

In dem hier betrachteten Kollektiv von Patienten mit fortgeschrittener, metastasierter Tumorerkrankung liegen, wie zu erwarten, in über der Hälfte aller Fälle größere Primärtumoren über 2 cm Durchmesser, in 30 % sogar über 4 cm Durchmesser, und in einigen Fällen (15 %) auch extrathyreoidales Wachstum vor. Erneut erscheint der hohe Anteil an Patienten mit einem kleineren Primärtumor, in gut 20 % der Fälle sogar unter 1 cm Durchmesser, zunächst erstaunlich. Bei diesen Tumoren handelt es sich bis auf eine Ausnahme um papilläre Karzinome, man findet in 2 (knapp 12 %) dieser Fälle Fernmetastasen, in den restlichen Fällen Lymphknotenmetastasen. Ähnliche Befunde werden auch in der Literatur beschrieben: In einer Studie von Pellegriti et al. über papilläre Schilddrüsenkarzinome unter 1,5 cm Durchmesser[96] fanden sich bei Erstdiagnose 30 % Lymphknoten- und knapp 3 % Fernmetastasen. Bonnet et al.[99] beschreiben sogar bei knapp 42 % aller Patienten durch prophylaktische Neck-Dissection detektierte Lymphknotenmetastasen bei initialer T1N0-Klassifikation. Sogar bei Patienten mit papillärem Mikrokarzinom konnten Chow et al.[100] in 5 % Lymphknoten- und in 2,5 % Fernmetastasen nachweisen. Benbassat et al.[84] fanden in ihrer Studie über Patienten mit differenziertem, fernmetastasierten Schilddrüsenkarzinom 6 Patienten mit einer

Primärtumorgröße kleiner oder gleich 1 cm Durchmesser. Eine mögliche Erklärung sind günstige Wachstumsbedingungen für papilläre Karzinomzellen in Lymphknoten sowie das Vorkommen von Lymphozyten in oder in der Umgebung von papillären Karzinomen als Ausdruck einer biologischen Wechselwirkung[36]. Eine weitere mögliche Erklärung ist eine Tumorlokalisierung am Schilddrüsenrand, bei der auch im Falle kleiner Tumore ein Durchbruch der Schilddrüsenkapsel vorliegen kann. Auch könnte ein sehr ungünstiges biologisches Verhalten zugrunde liegen, hier fehlen jedoch noch entsprechende molekulargenetische Daten.

4.4 Metastasierung

4.4.1 Lymphknotenmetastasen

Bei 74,7 % der in dieser Arbeit betrachteten Patienten wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen festgestellt. Da eine bewusste Selektion von Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom erfolgte, ist die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in einem Gesamtkollektiv von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nicht feststellbar und somit auch in diesem Sinne kein Vergleich mit nationalen und internationalen Daten möglich. Auf den Zusammenhang zwischen Metastasierung und Histologie wurde in Kapitel 4.3.1 schon eingegangen.

Für die Lokalisierung der Lymphknotenmetastasen wurde in dieser Arbeit die in Deutschland übliche Kompartiment-Klassifikation[41] verwendet. Dies macht die Vergleichbarkeit mit Studien, in denen die Einteilung entsprechend der Neck-Dissection[42] verwendet wird, schwieriger. Die meisten Lymphknotenmetastasen im untersuchten Patientenkollektiv lagen im zervikozentralen Kompartiment (30,6 %), gefolgt vom zervikolateralen Kompartiment (12,7 %). Weiterhin fanden sich die meisten befallenen Lymphknoten ipsilateral in Bezug auf den Primärtumor (61 %). Seltener fand man mediastinale und kontralaterale Lymphknotenmetastasen. Letzteres wird auch in Publikationen über Lymphknotenmetastasen[35, 37] bestätigt, es wird jedoch im Unterschied eine

annähernd gleiche Häufigkeit von befallenen Lymphknoten im zervikozentralen und -lateralen Kompartiment beschrieben. Dies könnte jedoch auch durch die Operationsstrategie (Ausmaß der geplanten Lymphknotenentfernung) bedingt sein, die in dieser Arbeit nicht einheitlich war.

4.4.2 Fernmetastasen

Bei 29 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen festgestellt. Die häufigste Lokalisation war mit 55,2 % aller Fernmetastasen die Lunge, gefolgt von 27,6 % Knochenmetastasen. In 17,2 % lag eine multiple Organmetastasierung in Knochen und Lunge vor. Ähnliche Verteilungen findet man auch in vergleichbaren Studien[70, 71, 73, 83, 88]. Seltener werden in diesen Studien auch Metastasen in Gehirn, Haut, Leber, Auge, Pleura und Weichteilgewebe beschrieben. Da diese nur selten vorkommen, mag das Fehlen in der vorliegenden Arbeit auf der geringen Fallzahl beruhen.

4.5 Therapie

Die operative Therapie erfolgte leitliniengerecht. Zusammenfassend erhielten alle Patienten eine Thyreoidektomie, 72 % einseitig und 28 % zweiseitig. In anderen Studien über metastasierte Schilddrüsenkarzinome liegt die Rate der erfolgten Thyreoidektomien bei 56-95 %[71, 74, 78, 80, 89, 97, 101]. Auffällig ist, dass bei nur 42 % der Patienten die Thyreoidektomie im Rahmen der ersten Operation erfolgte, während bei den restlichen zunächst eine Teilresektion der Schilddrüse oder die operative Entfernung/Versorgung von Lymphknoten oder Fernmetastasen durchgeführt wurde. Dies lässt vermuten, dass selbst bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung oftmals präoperativ die Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms nicht gesichert war oder als Zufallsbefund gestellt wurde. Um Patienten unnötige Operationen ersparen zu können, wird heute eine präoperative Diagnosesicherung durch Feinnadelaspiration von Tumorzellen oder durch Biopsie verdächtiger Strukturen angestrebt.

Einschlusskriterium für Patienten in diese Arbeit war die Durchführung von mindestens einer Radioiodtherapie in der Abteilung Nuklearmedizin der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen. In den bereits oben zitierten Publikationen[71, 74, 78, 80, 89, 97, 101] lag die Rate an erfolgten Radioiodtherapien bei 13-100 %. Die teilweise niedrige Rate dürfte u.a. darauf zurückzuführen sein, dass die Beobachtungszeiträume der genannten Studien teilweise bis in die 1940er Jahre zurückgehen und die therapeutische Radioiodanwendung in dieser Zeit noch nicht allgemein etabliert bzw. noch gar nicht verfügbar war.

Bei insgesamt 7 Patienten änderte sich nach zusätzlich detektierten Lymphknoten- oder Fernmetastasen in der postoperativen ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie das initiale Staging, bei 5 dieser Patienten erfolgte daraufhin eine erneute operative Therapie. Dies unterstreicht die Wertigkeit der ¹³¹Iod -Ganzkörperszintigraphie für das postoperative Staging. In diesem Sinne beschreiben auch Sciuto et al.[75] ein „Upstaging“ durch die ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie: Bei 25 % der Patienten wurde postoperativ noch Resttumor detektiert, die Nachweisrate von Lymphknotenmetastasen stieg durch die ¹³¹Iod-Szintigraphie von 19,8 % auf 30,1 %, die der Fernmetastasen von 2,1 % auf 10,4 %. Bei über 7 % der initial dem UICC-Stadium I zugeordneten Patienten und 8 % der Patienten mit pT1-Tumoren wurden in der ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie Fernmetastasen diagnostiziert. Laut Leitlinien zur operativen Therapie von Schilddrüsenkarzinomen[41] wird eine prophylaktische Lymphknotenentfernung bei präoperativ fehlendem Anhalt für auffällige Lymphknoten nicht empfohlen. Die in dieser Arbeit erst in der ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie diagnostizierten Lymphknotenmetastasen mit Konsequenz einer zweiten Operation stellen die Richtigkeit dieser Empfehlung im ersten Moment in Frage. Jedoch handelt es sich zum einen mit 5 von 95 Fällen (5,3 %) nur um kleinen Anteil des gesamten Kollektivs. Zum anderen wird die Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms mit ihren Konsequenzen oft erst intra- oder postoperativ histologisch gesichert, so dass eine differenzierte präoperative Planung ohne sichere histologische Diagnose nur schwer möglich

ist. Die Frage nach dem Ausmaß der operativen Lymphknotenentfernung wurde bereits in diversen Publikationen[40, 41, 99, 102-105], z. B. auch unter dem Aspekt der Rezidiv- und Überlebenswahrscheinlichkeit sowie der Komplikationen und Nebenwirkungen, kontrovers diskutiert und lässt sich anhand der Daten dieser Arbeit nicht abschließend beantworten.

Die Patienten des vorgestellten Kollektivs erhielten im Median zwei Radioiodbehandlungen, das sind weniger als die durchschnittlich 3,2-3,3 durchgeführten Radioiodbehandlungen pro Patient in vergleichbaren Studien[84, 89]. Dies liegt vermutlich daran, dass in den beiden Studien ausschließlich Patienten mit Fernmetastasen berücksichtigt wurden, die eine intensivere Therapie benötigen als Patienten mit Lymphknotenmetastasen.

Die applizierte ¹³¹I-Gesamtaktivität pro Patient lag für Ablation von Restgewebe mit einem Mittelwert von 7 GBq (1,1-30,5 GBq) deutlich unter dem Mittelwert von 17,6 GBq (1,9-49 GBq) für die Tumortherapie. Diese Angaben decken sich mit den verwendeten Aktivitäten in vergleichbaren Studien[70, 80, 83, 84, 87-89, 96].

Bei 3 von 29 Patienten (10 %) mit Fernmetastasierung lagen bei Erstdiagnose iodnegative Fernmetastasen vor (1x Lunge, 2x Knochen). In Studien über primär metastasierte Schilddrüsenkarzinome werden ähnliche oder sogar niedrigere Raten zwischen 4,2 % und 6,8 % angegeben[84, 87, 89], während in Patientenkollektiven mit erst im Verlauf bzw. primär oder im Verlauf aufgetretenen Fernmetastasen diese in 14,6-33,2 % iodnegativ waren[70, 85, 87, 88]. Dies legt die Vermutung nahe, dass bei Erstdiagnose vorhandene Fernmetastasen häufiger iodpositiv und damit einer Radioiodtherapie auch besser zugänglich sind als später auftretende Fernmetastasen.

4.6 Tumorstatus

Nach Primärtherapie waren 72,6 % der Patienten tumorfrei, bei 27,4 % lag ein Resttumor vor. Da zum Status nach Primärtherapie keine direkt vergleichbaren

Daten gefunden wurden, ist hier ein Vergleich mit anderen Studien nur schwer möglich. Chopra et al.[89] beschreiben für Patienten mit Lungenmetastasen einen Tumorstatus im Laufe der Nachbeobachtung, hier waren 38 % der Patienten in Remission, während 62 % eine persistierende Tumorerkrankung aufwiesen. Der wesentlich günstigere Status in der vorliegenden Arbeit liegt vermutlich an der hohen Anzahl von Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu einer Studie mit ausschließlich Lungenmetastasen. Ähnlich wie bei Chopra et al. sind Alter > 45 Jahre und follikulärer Tumortyp statistisch signifikante Risikofaktoren für Tumorpersistenz.

Auch zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung findet sich im vorliegenden Patientenkollektiv eine sehr gute Remissionsrate von 71,6 %. Diese ist lediglich vergleichbar mit einer von Eustatia-Rutten et al.[81] beschriebenen Remissionsrate von 69 % bei allen Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Remissionsraten in Studien über metastasierte Schilddrüsenkarzinome liegen mit 4 % bis 29 % deutlich darunter[71, 74, 78, 82, 84-87, 106]. Dies dürfte durch den hohen Anteil an Patienten ohne Fernmetastasierung im eigenen Kollektiv und die deutlich bessere Prognose von Lymphknotenmetastasen zu erklären sein, denn die Remissionsrate für Patienten mit Fernmetastasen ist mit 6,3 % auch im eigenen Kollektiv gering.

4.7 Mortalität, Überleben und Prognosefaktoren

Die krankheitsspezifische Mortalitätsrate von 13,7 % für das gesamte hier vorgestellte Patientenkollektiv erscheint auf den ersten Blick relativ niedrig für eine metastasierte Tumorerkrankung. Einschränkend muss jedoch nochmals erwähnt werden, dass bei 10 % der Patienten der Vitalitätszustand nicht bekannt ist. In anderen Studien, die alle Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, teilweise populationsbasiert, betrachteten, wurden Mortalitätsraten zwischen 1,3 % und 7,8 % beschrieben[75, 95, 101, 107-110]. Differenziert man das Patientenkollektiv weiter, so lag die Mortalitätsrate für Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei 1,4 % (ein tumorbedingter Todesfall), während sie für Patienten mit Fernmetastasen bei 44,8 % lag.

Andere Autoren fanden ähnliche tumorbedingte Mortalitätsraten zwischen 0 % und 1 % für Lymphknotenmetastasen[100, 105, 111] und zwischen 41 % und 58 % für Fernmetastasen, die bereits bei Erstdiagnose vorlagen [71, 72, 74, 80].

Für das gesamte Patientenkollektiv lag die 5-Jahres-Überlebensrate in Bezug auf alle Todesursachen bei 80,3 %, in Bezug auf durch das Schilddrüsenkarzinom bedingte Todesfälle bei 82,6 %. Da keine Publikation mit einem direkt vergleichbaren Patientenkollektiv gefunden wurde, muss die Überlebenswahrscheinlichkeit zur besseren Vergleichbarkeit für einzelne Untergruppen betrachtet werden.

Im Krebsregister des Robert-Koch-Institutes wird die relative 5-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom mit 85 % für Männer und 94 % für Frauen angegeben[2]. Im vorliegenden Patientenkollektiv finden sich mit 83,6 % für Männer und 95,2 % für Frauen nahezu identische Werte, obwohl hier nur Patienten mit metastasierter Erkrankung betrachtet wurden. Dies ist eventuell dadurch zu erklären, dass zwar in die Gesamtheit aller Schilddrüsenkarzinome in Deutschland mehrheitlich differenzierte Karzinome ohne Metastasierung eingehen, aber auch z.B. undifferenzierte Karzinome mit deutlich schlechterer Prognose.

Der Geschlechterunterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ist statistisch nicht signifikant. Dies deckt sich mit wenigen Ausnahmen[75, 83, 95] mit den Angaben vergleichbarer Studien[70, 72-74, 78, 80, 82, 84-89, 106, 112]. Frauen sind also etwas häufiger betroffen als Männer und haben eine tendenziell bessere Überlebenswahrscheinlichkeit, das Geschlecht stellt jedoch keinen statistisch signifikanten Prognosefaktor dar.

Ein statistisch signifikanter Prognosefaktor für eine schlechtere krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit ist in dieser Arbeit ein Alter über 45 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Ein höheres Alter wurde auch in allen zum Vergleich herangezogenen Publikationen als negativer Prognosefaktor gefunden[70, 71, 73-76, 78-83, 85-89, 95, 96, 112]. Weiterhin

das UICC-Stadium IV, so auch bei Sciuto et al.[75], Huang et al.[87] sowie Verburg et al.[76], und eine follikuläre Tumorphistologie, die auch in vielen anderen Studien als signifikant negativer Prognosefaktor identifiziert wurden[70, 74-76, 78, 80, 81, 87-89]. Die schlechtere Prognose von follikulären Karzinomen ist vermutlich mit einer aggressiveren Tumorbilogie, der damit verbundenen Neigung zur hämatogenen Streuung und höheren Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung zu erklären.

Ein weiterer negativer Prognosefaktor ist das Vorliegen von Fernmetastasen. Hier lag die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren bei 68,5 %, nach 10 und 20 Jahren jedoch nur noch bei 51,7 % und 36,2 %. Patienten mit Fernmetastasen überlebten im Median 132 Monate, Patienten mit Fern- und Lymphknotenmetastasen nur 46 Monate, wobei die Aussagekraft des letztgenannten Wertes aufgrund von insgesamt nur 3 vorhandenen Fällen eingeschränkt ist. Auch andere Autoren fanden bei Patienten mit primärer Fernmetastasierung eine deutliche Einschränkung der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen 36 % und 73 %[71, 74, 78, 80, 89] im Gegensatz zur insgesamt sehr guten Prognose des Schilddrüsenkarzinoms. Dennoch ist sie im Vergleich zu den in Deutschland häufigsten soliden Tumoren eindrucklich besser: Liegen Fernmetastasen vor, liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beim Prostatakarzinom zwischen 28-53 %, beim Mammakarzinom zwischen 19-26 %, beim kolorektalen Karzinom bei 7-14,9 % und beim Lungenkarzinom sogar nur bei 0-5 %. Dies mag zum einen an dem unterschiedlichen biologischen Verhalten der einzelnen Tumorentitäten liegen, sicherlich aber auch an den Therapieoptionen.

Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen geht mit einer exzellenten Prognose einher. So wurde hier nur eine leicht eingeschränkte krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit von 96,8 % nach 10 und 20 Jahren festgestellt. Es fand sich nur ein tumorbedingter Todesfall bei einem bei Erstdiagnose 74 Jahre alten Patientin mit papillärem Karzinom im Stadium pT4apN1a(1/4)M0 (UICC IV). Die Lymphknotenmetastase war im ipsilateralen zervikozentralen Kompartiment lokalisiert, die Therapie bestand aus einer einzeitigen Thyreoidektomie mit Lymphknotenentfernung. Aufgrund des

Nachweises von Schilddrüsen-Resttumor in der ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie erfolgten insgesamt drei Radioiodtherapien. Bei persistierendem Tumor sowie weiterhin erhöhtem Tg-Wert wurde schließlich noch eine Radiotherapie der Tumorregion durchgeführt. Dennoch kam es zu einem lokalen Tumorprogress mit Trachealinfiltration und letztendlich auch Verdacht auf pulmonale Metastasen. Die Patientin verstarb 86 Monate nach Erstdiagnose. Hier scheint also letztendlich eher der nicht kurativ resezierte Primärtumor als die Lymphknotenmetastasierung ausschlaggebend für das tumorbedingte Versterben gewesen zu sein, da schon bei Erstdiagnose das Stadium pT4 vorlag und es im Verlauf zu einem lokalen Tumorprogress kam, zusätzliche Lymphknotenmetastasen sind hingegen nicht mehr aufgetreten.

Andere Autoren beschreiben ebenfalls gute bis exzellente Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten mit Lymphknotenmetastasen, so z. B. 99 % nach 10 Jahren bei Leboulleux et al.[105] und 100 % (N1a) bzw. 91 % (N1b) nach fünf Jahren bei Nixon et al.[113]. Insgesamt wird der Prognosefaktor „Lymphknotenmetastasen“ jedoch kontrovers diskutiert: Hughes et al.[97], Zaydfudim et al.[79] und Farahati et al.[114] fanden keine Verschlechterung gegenüber Patienten ohne Lymphknotenmetastasen, während Podnos et al.[115], Adam et al.[101] und Verburg et al.[76] (für laterale Lymphknoten) Lymphknotenmetastasen als negativen Prognosefaktor identifizieren konnten. Wie oben schon erwähnt führt dies zur Diskussion über das notwendige Ausmaß der Therapie von Lymphknotenmetastasen, zu deren Klärung prospektive Studien mit ausreichend langer Nachbeobachtungszeit erforderlich sein dürften.

Patienten mit ossären Metastasen hatten ein zwar tendenziell, aber nicht statistisch signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu Patienten mit pulmonalen Metastasen (Median: 82 Monate im Vergleich zu 143 Monaten). Die ungünstigsten Ergebnisse fanden sich bei Patienten mit multiplen Organmetastasen in Knochen und Lunge. Das mittlere Überleben betrug hier lediglich 46 Monate, nach 86,8 Monaten waren alle Patienten verstorben. Die

krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 20 % im Vergleich zu 60 % bei Knochen- und 90,9 % bei Lungenmetastasen. Multiple Organmetastasen als signifikanter negativer Prognosefaktor bei primärer Metastasierung wurden auch von Haq et al.[71], Sampson et al.[74] und Chopra et al.[89] beschrieben.

Weitere statistisch signifikante Prognosefaktoren für ein schlechteres Überleben waren der Nachweis von Resttumor in der postoperativen ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie sowie Tumorpersistenz nach Primärtherapie. Dies unterstreicht die Wichtigkeit des Erreichens einer Vollremission im Rahmen der Primärtherapie, für die eine vollständige operative Resektion und eine konsequente, ggf. auch mehrfach wiederholte Radioiodtherapie erforderlich erscheinen. Ähnliches wurde auch von Goffredo et al.[78], Samaan et al.[112] und Haq et al.[71] postuliert, die bei Patienten ohne vollständige operative oder Radioiodtherapie eine signifikant schlechtere Überlebenschance beschrieben.

Lee et al. fanden in ihrer Studie aus dem Jahre 2012[116] einen postoperativen, TSH-stimulierten Thyreoglobulin-Wert < 2 ng/ml als relevante Grenze im Sinne eines Prognosefaktors für die angestrebte Krankheitsfreiheit. Da sich in Deutschland noch kein postoperativer Tg-Cut-off-Wert etabliert hat, wurde für die statistische Auswertung im Rahmen dieser Arbeit ein Thyreoglobulin-Grenzwert ≤ 2 ng/ml verwendet. Es ist jedoch in Frage zu stellen, ob sich der Tg-Cut-off-Wert von Lee et al. überhaupt sinnvoll auf das hier untersuchte Patientenkollektiv übertragen lässt. Generell kann man davon ausgehen, dass das postoperativ verbliebene Restgewebe entscheidend zur Höhe des Tg-Spiegels beiträgt. In der Studie von Lee et al. wurden alle Patienten von einem einzigen Chirurgen operiert, somit dürfe auf das Ausmaß des belassenen Restgewebes relativ einheitlich gewesen sein. In dieser Arbeit dagegen wurden die Patienten in verschiedenen Kliniken von einer Vielzahl von Chirurgen operiert, so dass hier unterschiedliche Voraussetzungen vorliegen dürften.

Nichtsdestotrotz ergab sich für Patienten mit einem postoperativ in Hypothyreose gemessenen Tg-Wert ≤ 2 ng/ml eine höhere

Überlebenswahrscheinlichkeit. Geht man davon aus, dass der zu diesem Zeitpunkt gemessene Tg-Wert die Menge des Restgewebes und des evtl. noch vorhandenen Resttumors reflektiert, könnte man das Ergebnis so interpretieren, dass bei einem Tg-Wert ≤ 2 ng/ml mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Resttumor mehr vorhanden ist. Daraus resultiert dann eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit.

Interessant wäre die Etablierung eines postoperativen Tg-Cut-off-Wertes für die eigene Klinik, anhand dessen evtl. zuverlässigere Prognosen über den Krankheitsverlauf möglich wären.

Nach Primärtherapie schlägt die American Thyroid Association einen in Hypothyreose unter TSH-Stimulation gemessenen Tg-Wert < 1 ng/ml als Kriterium für eine krankheitsfreie Prognose vor[67]. Ähnlich bestätigt sich dies auch im hier untersuchten Patientenkollektiv: Bei einem nach Primärtherapie in Hypothyreose unter TSH-Stimulation gemessenen Tg-Wert ≤ 1 ng/ml lag die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit auch nach 20 Jahren bei 100% und war statistisch signifikant höher als bei einem Tg-Wert > 1 ng/ml.

In einigen Publikationen wurde die fehlende ^{131}I -Aufnahme von Metastasen als negativer Prognosefaktor für das Überleben beschrieben[74, 75, 83, 85, 87, 88, 112]. Da im vorliegenden Patientenkollektiv jedoch nur 3 Fälle (3,2 %) primär iodnegativer Metastasen existieren, ist eine sinnvolle statistische Auswertung nicht möglich. Interessant ist, dass in 10 Fällen (10,5 %) im Krankheitsverlauf eine fehlende Iodspeicherung neuer (8 Fälle) oder bekannter, vormals iodpositiver (2 Fälle) Metastasen nachgewiesen werden konnte. Dies geschah bei 8 Patienten im Rahmen einer Tumorprogression und bei 2 Patienten im Rahmen eines Tumorrezidivs. Für die Betroffenen ergab sich zwar keine signifikant schlechtere krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit, jedoch ist bei nur kleiner Fallzahl die statistische Berechnung nur von eingeschränkter Aussagekraft. Es fällt jedoch eine 20-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 55,6 % für Patienten mit verspätet aufgetretenen iodnegativen Metastasen auf. In zwei vergleichbaren

Studien von Huang et al.[87] und Lee et al.[85] wurden ebenfalls häufiger sekundäre iodnegative Metastasen nachgewiesen (20,5 % bzw. 28 % des gesamten Patientenkollektivs im Vergleich zu 6,8 % bzw. 4,2 % primär iodnegativer Metastasen). Bezüglich der Ursachen wird in der Literatur diskutiert, ob ¹³¹Iod-empfindliche Tumorzellen durch vorangegangene Radioiodtherapien Resistenzen entwickeln oder aber eliminiert werden, so dass es zu einer Selektion ¹³¹Iod-resistenter Tumorzellen kommt[87].

Keine statistische Signifikanz als negative Prognosefaktoren hatten, wie in anderen Studien beschrieben[76, 78, 81, 89, 95, 96], die Tumorgröße bzw. Ausdehnung (Tumordurchmesser > 4 cm, T4). Dies mag daran liegen, dass die tumorbedingte Überlebenswahrscheinlichkeit vor allem durch die Fernmetastasierung bestimmt war und Fernmetastasen, wie oben bereits diskutiert, auch bei kleineren Primärtumoren auftreten können.

Zusammenfassend fällt auf, dass Patienten mit einem Alter ≤ 45 Jahren bei Erstdiagnose, einem papillären Karzinom, im UICC-Stadium I-III, ohne Fernmetastasen, ohne Tumornachweis in der postoperativen ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie und mit einem Thyreoglobulin-Wert ≤ 2 ng/ml postoperativ signifikant häufiger nach Primärtherapie eine Remission erreichten als Patienten, für die dies nicht zutrifft. Keiner dieser Patienten verstarb während des Beobachtungszeitraumes. Bis auf eine Ausnahme blieben diese Patienten auch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes in Remission. Sie haben somit eine exzellente Prognose mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 100 %.

In der univariaten Analyse lag für Patienten > 45 Jahren bei Erstdiagnose, einem follikulären Karzinom, im UICC-Stadium IV, mit (multifokalen) Fernmetastasen, Resttumor in der postoperativen ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie, Tumorpersistenz nach Primärtherapie sowie einem Thyreoglobulin-Wert > 1 ng/ml nach Primärtherapie eine statistisch signifikant schlechtere krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit vor. Es ist

anzunehmen, dass diese Prognosefaktoren nicht alle unabhängig voneinander sind. So lagen zum Beispiel im UICC-Stadium IV oder bei Resttumor in der postoperativen ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie meist Fernmetastasen vor, bei Fernmetastasen meist ein follikuläres Karzinom. Auch waren Patienten mit einem Alter > 45 Jahren bei Erstdiagnose häufiger Männer und bei Männern lag häufiger ein follikuläres Karzinom vor.

Aufgrund der geringen Fallzahl hat eine multivariate Cox-Regressionsanalyse eine eingeschränkte Aussagekraft. Führt man sie dennoch durch, stellen sich das follikuläre Karzinom sowie multifokale Fernmetastasen als unabhängige Prognosefaktoren für eine signifikant schlechtere tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit heraus.

4.8 Rezidive

Die Rezidivrate der nach Primärtherapie in Remission befindlichen Patienten liegt in dieser Arbeit bei 10,1 % und damit im Rahmen der Rezidivraten in vergleichbaren Studien zwischen 5 % und 21 %[81, 89, 95, 97, 100, 105, 113], wobei in diesen Studien teilweise auch Patienten mit nicht-metastasiertem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen wurden. Da nur bei 7 Patienten ein Rezidiv auftrat, sind statistische Auswertungen nicht sinnvoll. Insgesamt fällt auf, dass die Rezidive am häufigsten als Lymphknotenmetastasen, gefolgt von Lungenmetastasen und gelegentlich auch lokal im Schilddrüsenbett auftraten. Eine höhere Rezidivrate für Patienten mit Lymphknotenmetastasen wird allgemein beobachtet[97, 100, 105, 113], eventuell durch vorab nicht detektierbare Mikrometastasen in Lymphknoten. Dass die Rezidive im Mittel erst nach 9 Jahren, im längsten Fall sogar nach 27 Jahren, auftraten, verdeutlicht die Wichtigkeit einer lebenslangen und gründlichen Tumornachsorge. Liegt ein Rezidiv vor, lohnt sich eine konsequente Therapie, hier Lymphknotenentfernung, ggf. Fernmetastasen-Resektion und Radioiodtherapie, teils auch in Kombination: Bis auf zwei Fälle konnte nach

Therapie erneut eine Remission erreicht werden, kein Patient verstarb tumorbedingt.

4.9 Überblick und Ausblick

Bei Erreichen der Remission nach Primärtherapie besitzt das differenzierte Schilddrüsenkarzinom, auch bei Metastasierung, eine exzellente Prognose. Hier scheint die etablierte Standardtherapie aus Thyreoidektomie, Lymphadenektomie und Radioiodtherapie völlig ausreichend zu sein. Eventuell könnte bei Patienten mit sehr guten Prognosefaktoren, wie zum Beispiel junge Patienten, sogar eine Deeskalation der Therapieintensität zugunsten geringerer möglicher Folgeschäden, wie z. B. Zweitkarzinome[117-119], diskutiert werden. Auch im Rezidivfall ist, bei adäquater Therapie, die Prognose sehr gut. Aufgrund der teils erst spät im Langzeitverlauf auftretenden Rezidive ist bei allen Patienten die bereits etablierte lebenslange Tumornachsorge erforderlich.

Bei Tumorpersistenz nach Primärtherapie, meist Patienten mit Fernmetastasen, besteht eine vergleichsweise schlechte Prognose mit hoher Mortalität, die eine Therapieeskalation rechtfertigen würde. Hierzu bietet sich bei Patienten mit iod-speichernden Fernmetastasen eine Dosisanpassung der Radioiodtherapie nach individueller Dosimetrie an. Bei solitären Fernmetastasen ist ggf. eine operative Therapie, z. B. Resektion von iodnegativen Lungenmetastasen[50, 120] oder radiooperative Verfahren bei spinalen/zerebralen Metastasen[121, 122], möglich. Bei progredienter multifokaler Metastasierung stehen inzwischen Multikinase-Inhibitoren zur Verfügung[60, 61, 63, 123]. Die genannten Verfahren können ggf. auch kombiniert angewendet werden. Ob sich hierdurch eine relevante Verlängerung des Überlebens bei akzeptabler Lebensqualität erzielen lässt, ist bei limitierter Datenlage derzeit noch ungewiss[124].

Noch unsicherer ist die Situation bei Patienten ohne gesicherten Resttumor, jedoch mit prognostisch ungünstigen Risikofaktoren, wie zum Beispiel hohem Alter oder follikulärem Karzinom. Die adjuvante Bestrahlung der Halsorgane führte hier zu keiner signifikanten Verbesserung der Ergebnisse[125], über eine

adjuvante Gabe von Multikinase-Inhibitoren liegen noch keine Daten vor. Die Tatsache, dass es auch über viele Jahre stabile Krankheitsverläufe trotz Tumorpersistenz gibt, deutet auf den Einfluss weiterer, z.B. molekularbiologischer Einflussfaktoren hin. Die Identifizierung dieser Faktoren sowie deren routinemäßige Bestimmung bei metastasierten Tumoren könnte eine individualisierte und damit effektivere und zugleich nebenwirkungsärmere Tumorthherapie ermöglichen.

Die engmaschige Betreuung und Nachsorge durch ein spezialisiertes Zentrum könnte zu einer verbesserten Therapieadhärenz führen.

Aufgrund der geringen Inzidenz des metastasierten Schilddrüsenkarzinoms sind zur Beantwortung der noch offenen Fragen bzw. ungelösten Probleme multizentrische Studien mit ausreichend langer Nachbeobachtungszeit (mindestens 5, besser 10 Jahre) erforderlich.

5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Identifizierung von Risikofaktoren für einen ungünstigen Krankheitsverlauf von Patienten mit primär metastasiertem Schilddrüsenkarzinom, um Verbesserungsansätze für die Therapie und Nachsorge ableiten zu können.

Durch retrospektive Akteneinsicht wurden Daten von 95 Patienten mit primär lymphogen und/oder hämatogen metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, die in der Abteilung Nuklearmedizin der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen zwischen 1979 und 2012 mit mindestens einer Radioiodtherapie behandelt worden waren, zusammengestellt und analysiert.

71 Patienten (74,7 %) hatten Lymphknotenmetastasen, 29 Patienten (30,5 %) Fernmetastasen. Die Primärtherapie bestand in allen Fällen mindestens aus einer Thyreoidektomie (ein-/zweizeitig), und im Durchschnitt zwei Radioiodtherapien (1-6) mit einer Aktivität von 5,4 GBq/Zyklus (1,1-8,5 GBq). Die Nachbeobachtungszeit lag im Mittel bei 75 Monaten (12-334 Monate).

Nach Primärtherapie lag bei 69 Patienten (72,6 %), meist TxN1M0, eine Remission vor, bei den restlichen 27,4 %, meist TxN0M1, Tumorpersistenz. Bei 7 Patienten (10,1 %) kam es nach erreichter Remission im Verlauf zum Rezidiv, am Ende der Nachbeobachtungszeit waren 13 Patienten (13,7 %) tumorbedingt verstorben.

Die krankheitsspezifische Überlebensrate lag nach 5, 10 und 20 Jahren bei 90,4 %, 82,6 % und 74,8 %. In der univariaten Analyse ergaben sich als statistisch signifikante Faktoren für eine geringere krankheitsspezifische Überlebensrate: Alter > 45 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, UICC-Stadium IV, follikuläre Karzinome, Fernmetastasierung, multiple Organmetastasen, Nachweis von Resttumor in der postoperativen ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie, Tumorpersistenz nach Primärtherapie sowie ein Tg-Wert > 1 ng/ml nach Primärtherapie. Unabhängige Faktoren für eine statistisch signifikant geringere krankheitsspezifische Überlebensrate waren in der

multivariaten Analyse das follikuläre Karzinom sowie die multifokale Fernmetastasierung.

Bei Erreichen einer Remission und ausschließlich lymphogener Metastasierung hat das metastasierte differenzierte Schilddrüsenkarzinom mit einer krankheitsspezifischen Mortalitätsrate von 0 % im betrachteten Patientenkollektiv eine exzellente Prognose, die sich auch im Rezidivfall nicht verschlechtert.

Bei Tumorpersistenz und dem Vorliegen von Fernmetastasen ist die Prognose mit einer in dieser Studie ermittelten krankheitsspezifischen Mortalitätsrate von 13,7 % vergleichsweise schlecht. Hier sollte versucht werden, die standardisierte Therapie zu individualisieren und (soweit möglich) zu eskalieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Todesursachenstatistik Deutschland [Internet]. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2016. [Abgerufen am 11.03.2016]. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=7203C2D7C5942169B866EC6BF29F9FBA.tomcat_GO_1_2?operation=previous&levelindex=3&levelid=1457730207976&step=3
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 10. Auflage. Berlin; 2015.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*, Langversion 4.1, AWMF Registrierungsnummer: 032 – 045OL, verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am 23.01.2019).
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*, Langversion 5.0, AWMF Registrierungsnummer: 043/022OL, verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am 23.01.2019).
5. Wedding U., Budach W., Huland H., Höffken K. *Prostatakarzinom*. In: Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K. (Hrsg.). *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006: 5019-5061.
6. Possinger K., Schmid P., Schmoll H. J., Höffken K., Kreienberg R., Dunst J. *Mammakarzinom der Frau*. In: Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K. (Hrsg.). *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006: 4215-4331.
7. Adamietz I., Niederle N. *Lungenkarzinom*. *Der Onkologe*. 2010; 16(6):615-628.
8. Niederle N., Weidmann B., Stuschke M., Schirren J. *Kleinzelliges Lungenkarzinom*. In: Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K. (Hrsg.). *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006: 3585-3625.
9. Wolf M., Schneider P., Budach V., Thomas M. *Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom*. In: Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K. (Hrsg.).

Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006: 3467-3584.

10. Majek O., Gondos A., Jansen L., Emrich K., Holleczeck B., Katalinic A., et al. *Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century*. Br J Cancer. 2012; 106(11):1875-1880.

11. Schmoll H. J., Arnold D. *Kolorektales Karzinom*. In: Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K. (Hrsg.). Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006: 3787-3937.

12. Brenner H., Francisci S., de Angelis R., Marcos-Gragera R., Verdecchia A., Gatta G., et al. *Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000–2002*. European Journal of Cancer. 2009; 45(6):1028-1041.

13. Gloeckler Ries L. A., Reichman M. E., Lewis D. R., Hankey B. F., Edwards B. K. *Cancer Survival and Incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program*. The Oncologist. 2003; 8(6):541-552.

14. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. *Cancer statistics, 2016*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2016; 66(1):7-30.

15. Kilfoy B., Zheng T., Holford T., Han X., Ward M., Sjodin A., et al. *International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002*. Cancer Causes and Control. 2009; 20(5):525-531.

16. Wartofsky L. *Increasing world incidence of thyroid cancer: Increased detection or higher radiation exposure?* HORMONES. 2010; 9(2):103-108.

17. Davies L., Welch H. *Increasing incidence of thyroid cancer in the united states, 1973-2002*. JAMA. 2006; 295(18):2164-2167.

18. Reiners C., Geling M., Luster M., Farahati J., Mäder U. *Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms*. Der Onkologe. 2005; 11(1):11-19.

19. Sipos J. A., Mazzaferri E. L. *Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables*. Clinical Oncology. 2010; 22(6):395-404.

20. Farahati J., Geling M., Mäder U., Mörtl M., Luster M., Müller J. G., et al. *Changing Trends of Incidence and Prognosis of Thyroid Carcinoma in Lower Franconia, Germany, from 1981–1995*. Thyroid. 2004; 14(2):141-147.

21. Baverstock K., Egloff B., Pinchera A., Ruchti C., Williams D. *Thyroid cancer after Chernobyl*. Nature. 1992; 359(6390):21-22.

22. Ron E., Lubin J. H., Shore R. E., Mabuchi K., Modan B., Pottern L. M., et al. *Thyroid Cancer after Exposure to External Radiation: A Pooled Analysis of Seven Studies*. Radiation Research. 1995; 141(3):259-277.

23. Takahashi T., Schoemaker M., Trott K., Simon S., Fujimori K., Nakashima N., et al. *The Relationship of Thyroid Cancer with Radiation Exposure from Nuclear Weapon Testing in the Marshall Islands*. Journal of Epidemiology. 2003; 13(2):99-107.
24. Robbins J., Schneider A. B. *Thyroid Cancer Following Exposure to Radioactive Iodine*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2000; 1(3):197-203.
25. Feldt-Rasmussen U. *Iodine and Cancer*. Thyroid. 2001; 11(5):483-486.
26. Malchoff C. D., Malchoff D. M. *Familial nonmedullary thyroid carcinoma*. Seminars in Surgical Oncology. 1999; 16(1):16-18.
27. Körber C., Geling M., Werner E., Mörtl M., Mäder U., Reiners C., et al. *Incidence of the Familial Non-medullary Thyroid Carcinoma in the Patient Register of the Clinic and Policlinic of Nuclear Medicine, University of Würzburg*. Nuklearmedizin Archiv. 2000; 39(1):16-21.
28. Herraiz M., Barbesino G., Faquin W., Chan-Smutko G., Patel D., Shannon K. M., et al. *Prevalence of Thyroid Cancer in Familial Adenomatous Polyposis Syndrome and the Role of Screening Ultrasound Examinations*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007; 5(3):367-373.
29. DeLellis R., Lloyd R., Heitz P., Eng C. (Hrsg.). *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press; 2004.
30. Tiedje V., Schmid K. W., Weber F., Bockisch A., Führer D. *Differenzierte Schilddrüsenkarzinome*. Der Internist. 2015; 56(2):153-168.
31. Schmid K. W. *Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen*. Der Onkologe. 2010; 16(7):644-656.
32. Schmid K. W., Sheu S.-Y., Görges R., Ensinger C., Tötsch M. *Tumoren der Schilddrüse*. Der Pathologe. 2003; 24(5):357-372.
33. Harach H. R., Franssila K. O., Wasenius V.-M. *Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in finland. A systematic autopsy study*. Cancer. 1985; 56(3):531-538.
34. Schlumberger M. J. *Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma*. New England Journal of Medicine. 1998; 338(5):297-306.
35. Gimm O., Rath F. W., Dralle H. *Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma*. British Journal of Surgery. 1998; 85(2):252-254.
36. Schmid K. W. *Lymphknoten- und Organmetastasen des Schilddrüsenkarzinoms*. Der Pathologe. 2015:1-5.

37. Machens M. D. A., Hinze M. D. R., Thomusch M. D. O., Dralle M. D. H. *Pattern of Nodal Metastasis for Primary and Reoperative Thyroid Cancer*. World Journal of Surgery. 2001; 26(1):22-28.
38. Sivanandan R., Soo K. C. *Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid*. British Journal of Surgery. 2001; 88(9):1241-1244.
39. Wittekind C., Sobin L., Gospodarowicz M. (Hrsg.). *TNM classification of malignant tumors*. 7. Auflage. Oxford: Blackwell; 2009.
40. Dralle H., Machens A., Brauckhoff M., Ukkat J., Sekulla C., Nguyen-Thanh P., et al. *Surgery for thyroid cancer*. Der Onkologe. 2005; 11(1):58-69.
41. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV): Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen [Internet], AWMF Registrierungsnummer: 088/002, verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-002l_S2k_Maligne_Schilddr%C3%BCsenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf (abgerufen am 10.03.2016).
42. Robbins K., Clayman G., Levine P. A., et al. *Neck dissection classification update: Revisions proposed by the american head and neck society and the american academy of otolaryngology–head and neck surgery*. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2002; 128(7):751-758.
43. Robbins K., Shaha A. R., Medina J. E., et al. *Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection*. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2008; 134(5):536-538.
44. Hay I. D., Bergstralh E. J., Goellner J. R., Ebersold J. R., Grant C. S. *Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989*. Surgery. 1993; 114(6):1050-1058.
45. DeGroot L., Kaplan E., McCormick M., Straus F. *Natural History, Treatment, and Course of Papillary Thyroid Carcinoma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1990; 71(2):414-424.
46. Verburg F. A., Mäder U., Kruitwagen C. L. J. J., Luster M., Reiners C. *A comparison of prognostic classification systems for differentiated thyroid carcinoma*. Clinical Endocrinology. 2010; 72(6):830-838.
47. Tanase K., Thies E.-D., Mäder U., Reiners C., Verburg F. A. *The TNM system (version 7) is the most accurate staging system for the prediction of loss of life expectancy in differentiated thyroid cancer*. Clinical Endocrinology. 2016; 84(2):284-291.
48. Bernier M.-O., Leenhardt L., Hoang C., Aurengo A., Mary J.-Y., Menegaux F., et al. *Survival and Therapeutic Modalities in Patients with Bone*

Metastases of Differentiated Thyroid Carcinomas. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001; 86(4):1568-1573.

49. Dietlein M., Luster M., Reiners C. *Nuclear medicine therapy of differentiated thyroid cancer: status quo*. Der Onkologe. 2010; 16(7):678-689.

50. Protopapas A. D., Nicholson A. G., Vini L., Harmer C. L., Goldstraw P. *Thoracic metastasectomy in thyroid malignancies*. The Annals of Thoracic Surgery. 2001; 72(6):1906-1908.

51. McWilliams R. R., Giannini C., Hay I. D., Atkinson J. L., Stafford S. L., Buckner J. C. *Management of brain metastases from thyroid carcinoma*. Cancer. 2003; 98(2):356-362.

52. Zettinig G., Fueger B. J., Passler C., Kaserer K., Pirich C., Dudczak R., et al. *Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma – surgery or conventional therapy?* Clinical Endocrinology. 2002; 56(3):377-382.

53. Biermann M., Pixberg M. K., Riemann B., Schuck A., Willich N., Schober O. *Radioiodine therapy of thyroid cancer*. Der Onkologe. 2005; 11(1):70-77.

54. Dietlein M., Dressler J., Eschner W., Grünwald F., Lassmann M., Leisner B., et al. *Verfahrensweisung zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 3)*. Nuklearmedizin. 2007; 46(5):213-219.

55. Silberstein E. B., Alavi A., Balon H. R., Clarke S. E. M., Divgi C., Gelfand M. J., et al. *The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with 131I 3.0*. Journal of Nuclear Medicine. 2012; 53(10):1633-1651.

56. Schlumberger M., Leboulleux S., et al. *Treatment of distant metastases from follicular cell-derived thyroid cancer*. F1000Prime Reports. 2015; 7:22.

57. Pfestroff A., Dietlein M., Luster M. *Nuclear medicine diagnostic procedures, treatment, and follow-up of thyroid carcinoma*. Der Onkologe. 2015; 21(7):597-610.

58. Schuck A., Biermann M., Schober O., Willich N. *Radiotherapy for thyroid cancer*. Der Onkologe. 2005; 11(1):87-92.

59. Sherman S. I. *Cytotoxic Chemotherapy for Differentiated Thyroid Carcinoma*. Clinical Oncology. 2010; 22(6):464-468.

60. Brose M. S., Nutting C. M., Jarzab B., Elisei R., Siena S., Bastholt L., et al. *Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial*. The Lancet. 2014; 384(9940):319-328.

61. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L. J., Robinson B., Brose M. S., Elisei R., et al. *Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer*. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(7):621-630.
62. Leboulleux S., Bastholt L., Krause T., de la Fouchardiere C., Tennvall J., Awada A., et al. *Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial*. *The Lancet Oncology*. 2012; 13(9):897-905.
63. Naoum G. E., Morkos M., Kim B., Arafat W. *Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers*. *Molecular Cancer*. 2018; 17:51.
64. Ho A. L., Grewal R. K., Leboeuf R., Sherman E. J., Pfister D. G., Deandreis D., et al. *Selumetinib-Enhanced Radioiodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer*. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(7):623-632.
65. Keil I., Hesse J., Höffken K. *Nachsorge von malignen Schilddrüsentumoren nach abgeschlossener Primärtherapie*. *Der Onkologe*. 1997; 3(1):59-63.
66. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Smit J. W. A., Wiersinga W., et al. *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium*. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 154(6):787-803.
67. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C., Doherty G. M., Mandel S. J., Nikiforov Y. E., et al. *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid*. 2015; 26(1):1-133.
68. Pacini F., Elisei R., Fugazzola L., Cetani F., Romei C., Mancusi F., et al. *Post-surgical follow-up of differentiated thyroid cancer*. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014; 18(2):165-166.
69. Kwong N., Marqusee E., Gordon M. S., Larsen P. R., Garber J. R., Kim M. I., et al. *Long-term, treatment-free survival in select patients with distant metastatic papillary thyroid cancer*. *Endocrine Connections*. 2014; 3(4):207-214.
70. Schlumberger M., Tubiana M., de Vathaire F., Hill C., Gardet P., Travagli J.-P., et al. *Long-Term Results of Treatment of 283 Patients with Lung and Bone Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986; 63(4):960-967.
71. Haq M., Harmer C. *Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome*. *Clinical Endocrinology*. 2005; 63(1):87-93.

72. Shaha A. R., Shah J. P., Loree T. R. *Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis*. The American Journal of Surgery. 1997; 174(5):474-476.
73. Ruegamer J. J., Hay I. E., Bergstralh E. J., Ryan J. J., Offord K. P., Gorman C. A. *Distant Metastases in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Multivariate Analysis of Prognostic Variables*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1988; 67(3):501-508.
74. Sampson E., Brierley J. D., Le L. W., Rotstein L., Tsang R. W. *Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis*. Cancer. 2007; 110(7):1451-1456.
75. Sciuto R., Romano L., Rea S., Marandino F., Sperduti I., Maini C. L. *Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution*. Annals of Oncology. 2009; 20(10):1728-1735.
76. Verburg F., Mäder U., Tanase K., Thies E., Diessl S., Buck A., et al. *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. 2013; 98(1):172-180.
77. Verburg F. A., Mäder U., Luster M., Reiners C. *Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumour diameter, invasive growth and metastases*. European Journal of Endocrinology. 2009; 160(4):619-624.
78. Goffredo P., Sosa J., Roman S. *Differentiated Thyroid Cancer Presenting with Distant Metastases: A Population Analysis Over Two Decades*. World Journal of Surgery. 2013; 37(7):1599-1605.
79. Zaydfudim V., Feuer I. D., Griffin M. R., Phay J. E. *The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma*. Surgery. 2008; 144(6):1070-1078.
80. Nixon I. J., Witcher M. M., Palmer F. L., Tuttle R. M., Shaha A. R., Shah J. P., et al. *The Impact of Distant Metastases at Presentation on Prognosis in Patients with Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland*. Thyroid. 2012; 22(9):884-889.
81. Eustatia-Rutten C., Corssmit E., Biermasz N., Pereira A., Romijn J., Smit J. *Survival and Death Causes in Differentiated Thyroid Carcinoma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 91(1):313-319.
82. Shoup M., Stojadinovic A., Nissan A., Ghossein R. A., Freedman S., Brennan M. F., et al. *Prognostic indicators of outcomes in patients with distant*

metastases from differentiated thyroid carcinoma. Journal of the American College of Surgeons. 2003; 197(2):191-197.

83. Durante C., Haddy N., Baudin E., Leboulleux S., Hartl D., Travagli J. P., et al. *Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 91(8):2892-2899.

84. Benbassat C., Mechlis-Frish S., Hirsch D. *Clinicopathological Characteristics and Long-term Outcome in Patients with Distant Metastases from Differentiated Thyroid Cancer*. World Journal of Surgery. 2006; 30(6):1088-1095.

85. Lee J., Soh E. *Differentiated Thyroid Carcinoma Presenting With Distant Metastasis at Initial Diagnosis: Clinical Outcomes and Prognostic Factors*. Annals of Surgery. 2010; 251(1):114-119.

86. Mihailovic J. M., Stefanovic L. J., Malesevic M. D., Erak M. D., Tesanovic D. D. *Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinical management and outcome of disease in patients with initial and late distant metastases*. Nuclear Medicine Communications. 2009; 30(7):558-564.

87. Huang I. C., Chou F.-F., Liu R.-T., Tung S.-C., Chen J.-F., Kuo M.-C., et al. *Long-term outcomes of distant metastasis from differentiated thyroid carcinoma*. Clinical Endocrinology. 2012; 76(3):439-447.

88. Kim H., Lee J., Kim N., Min Y.-K., Kim S., Chung J. *Prognostic Implications of Radioiodine Avidity and Serum Thyroglobulin in Differentiated Thyroid Carcinoma with Distant Metastasis*. World Journal of Surgery. 2013; 37(12):2845-2852.

89. Chopra S., Garg A., Ballal S., Bal C. S. *Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors related to remission and disease-free survival*. Clinical Endocrinology. 2015; 82(3):445-452.

90. Sungwalee W., Vatanasapt P., Kamsa-Ard S., Suwanrungruang K., Promthet S. *Reproductive risk factors for thyroid cancer: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand*. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14(9).

91. Rahbari R., Zhang L., Kebebew E. *Thyroid cancer gender disparity*. Future oncology. 2010; 6(11):1771-1779.

92. Kumar A., Klinge C., Goldstein R. E. *Estradiol-induced proliferation of papillary and follicular thyroid cancer cells is mediated by estrogen receptors α and β* . International Journal of Oncology. 2010; 36(5):1067-1080.

93. George G. C., Alexander C. V., Qiang Z., van Hasselt C. A. *Regulation of Cell Growth by Estrogen Signaling and Potential Targets in Thyroid Cancer*. Current Cancer Drug Targets. 2008; 8(5):367-377.

94. Zeng Q., Chen G. G., Vlantis A. C., van Hasselt C. A. *Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor – ERK pathway*. *Cell Proliferation*. 2007; 40(6):921-935.
95. Choi H., Lim J. A., Ahn H. Y., Cho S. W., Lee K. E., Kim K. W., et al. *Secular trends in the prognostic factors for papillary thyroid cancer*. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 171(5):667-675.
96. Pellegriti G., Scollo C., Lumera G., Regalbutto C., Vigneri R., Belfiore A. *Clinical Behavior and Outcome of Papillary Thyroid Cancers Smaller than 1.5 cm in Diameter: Study of 299 Cases*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89(8):3713-3720.
97. Hughes C. J., Shaha A. R., Shah J. P., Loree T. R. *Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: A matched-pair analysis*. *Head and Neck*. 1996; 18(2):127-132.
98. Chow S.-M., Law S. C. K., Au S.-K., Leung T.-W., Chan P. T. M., Mendenhall W. M., et al. *Differentiated thyroid carcinoma: Comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute*. *Head and Neck*. 2002; 24(7):670-677.
99. Bonnet S., Hartl D., Leboulleux S., Baudin E., Lumbroso J. D., Ghuzlan A. A., et al. *Prophylactic Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Cancer Less Than 2 cm: Implications for Radioiodine Treatment*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94(4):1162-1167.
100. Chow S.-M., Law S. C. K., Chan J. K. C., Au S.-K., Yau S., Lau W.-H. *Papillary microcarcinoma of the thyroid—Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality*. *Cancer*. 2003; 98(1):31-40.
101. Adam M. A., Pura J., Goffredo P., Dinan M. A., Reed S. D., Scheri R. P., et al. *Presence and Number of Lymph Node Metastases Are Associated With Compromised Survival for Patients Younger Than Age 45 Years With Papillary Thyroid Cancer*. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(21):2370-2375.
102. Scheumann G. F. W., Gimm O., Wegener G., Hundeshagen H., Dralle H. *Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer*. *World Journal of Surgery*. 1994; 18(4):559-567.
103. Tisell L.-E., Nilsson B., Mölne J., Hansson G., Fjälling M., Jansson S., et al. *Improved Survival of Patients with Papillary Thyroid Cancer after Surgical Microdissection*. *World Journal of Surgery*. 1996; 20(7):854-859.
104. Lee S.-H., Lee S.-S., Jin S.-M., Kim J.-H., Rho Y.-S. *Predictive Factors for Central Compartment Lymph Node Metastasis in Thyroid Papillary Microcarcinoma*. *The Laryngoscope*. 2008; 118(4):659-662.

105. Leboulleux S., Rubino C., Baudin E., Caillou B., Hartl D. M., Bidart J.-M., et al. *Prognostic Factors for Persistent or Recurrent Disease of Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastases and/or Tumor Extension beyond the Thyroid Capsule at Initial Diagnosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005; 90(10):5723-5729.
106. Høie J., Stenwig A. E., Kullmann G., Lindegaard M. *Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients*. Cancer. 1988; 61(1):1-6.
107. Elisei R., Molinaro E., Agate L., Bottici V., Masserini L., Ceccarelli C., et al. *Are the Clinical and Pathological Features of Differentiated Thyroid Carcinoma Really Changed over the Last 35 Years? Study on 4187 Patients from a Single Italian Institution to Answer this Question*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010; 95(4):1516-1527.
108. Eichhorn W., Tabler H., Lippold R., Lochmann M., Schreckenberger M., Bartenstein P. *Prognostic Factors Determining Long-Term Survival in Well-Differentiated Thyroid Cancer: An Analysis of Four Hundred Eighty-Four Patients Undergoing Therapy and Aftercare at the Same Institution*. Thyroid. 2003; 13(10):949-958.
109. Yipintsoi T., Premprabha T., Geater A., Thientunyakij T., Thongmak S. *Mortality-Related Factors in 1056 Radioiodine-Treated Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer in Southern Thailand*. World Journal of Surgery. 2009; 34(2):230-236.
110. Cushing S. L., Palme C. E., Audet N., Eski S., Walfish P. G., Freeman J. L. *Prognostic Factors in Well-Differentiated Thyroid Carcinoma*. The Laryngoscope. 2004; 114(12):2110-2115.
111. Hirokawa M., Ito Y., Kuma S., Takamura Y., Miya A., Kobayashi K., et al. *Nodal metastasis in well-differentiated follicular carcinoma of the thyroid: Its incidence and clinical significance*. Oncology Letters. 2010; 1(5):873-876.
112. Samaan N., Schultz P., Haynie T., Ordonez N. *Pulmonary Metastasis of Differentiated Thyroid Carcinoma: Treatment Results in 101 Patients*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1985; 60(2):376-380.
113. Nixon I. J., Wang L. Y., Palmer F. L., Tuttle R. M., Shaha A. R., Shah J. P., et al. *The impact of nodal status on outcome in older patients with papillary thyroid cancer*. Surgery. 2014; 156(1):137-146.
114. Farahati J., Mörtl M., Reiners C. *Die Bedeutung des Lymphknotenstatus beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom für den Nuklearmediziner*. Zentralblatt für Chirurgie. 2000; 125(10):830-834.
115. Podnos Y. D., Smith D., Wagman L. D., Ellenhorn J. D. I. *The Implication of Lymph Node Metastasis on Survival in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer*. The American Surgeon. 2005; 71(9):731-734.

116. Lee J. I., Chung Y. J., Cho B. Y., Chong S., Seok J. W., Park S. J. *Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of 131I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma.* Surgery. 2013; 153(6):828-835.
117. Rubino C., de Vathaire F., Dottorini M. E., Hall P., Schwartz C., Couette J. E., et al. *Second primary malignancies in thyroid cancer patients.* British Journal of Cancer. 2003; 89(9):1638-1644.
118. Subramanian S., Goldstein D. P., Parlea L., Thabane L., Ezzat S., Ibrahim-Zada I., et al. *Second Primary Malignancy Risk in Thyroid Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Thyroid. 2007; 17(12):1277-1288.
119. Brown A. P., Chen J., Hitchcock Y. J., Szabo A., Shrieve D. C., Tward J. D. *The Risk of Second Primary Malignancies up to Three Decades after the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008; 93(2):504-515.
120. Moneke I., Kaifi J. T., Kloeser R., Samson P., Haager B., Wiesemann S., et al. *Pulmonary metastasectomy for thyroid cancer as salvage therapy for radioactive iodine-refractory metastases.* European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2018; 53(3):625-630.
121. Bernstein M. B., Chang E. L., Amini B., Pan H., Cabanillas M., Wang X. A., et al. *Spine Stereotactic Radiosurgery for Patients with Metastatic Thyroid Cancer: Secondary Analysis of Phase I/II Trials.* Thyroid. 2016; 26(9):1269-1275.
122. Kim I.-Y., Kondziolka D., Niranjana A., Flickinger J. C., Lunsford L. D. *Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from thyroid cancer.* Journal of Neuro-Oncology. 2009; 93(3):355.
123. Yeung K. T., Cohen E. E. W. *Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine-Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma.* Clinical Cancer Research. 2015; 21(24):5420-5426.
124. Laursen R., Wehland M., Kopp S., Pietsch J., Infanger M., Grosse J., et al. *Effects and Role of Multikinase Inhibitors in Thyroid Cancer.* Current Pharmaceutical Design. 2016; 22(39):5915-5926.
125. Tam S., Amit M., Boonsripitayanon M., Cabanillas M. E., Busaidy N. L., Gunn G. B., et al. *Adjuvant External Beam Radiotherapy in Locally Advanced Differentiated Thyroid Cancer.* JAMA otolaryngology-head & neck surgery. 2017; 143(12):1244-1251.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Roland Bares durchgeführt.

Sämtliche Daten wurden nach kurzer Einführung in die entsprechenden Computerprogramme durch Herrn Dipl. Ing. (FH) Böckle und Herrn Dipl. Phys. Kupferschläger von mir eigenständig erhoben.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie der Universität Tübingen eigenständig durch mich.

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

Böblingen, den 04.02.2019

Anna Sehring