

Aus der Abteilung Nuklearmedizin

(Prof. Dr. med. J. Meller)

im Zentrum Radiologie

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms:
Eine Risikofaktoren-basierte Analyse der Göttinger Patienten seit 1990**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Johanna Berta Lemb

aus

Bremen

Göttingen 2010

D e k a n: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Meller

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Klassifikation der Schilddrüsentumoren	1
1.2. Die onkologischen Eigenschaften des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	2
1.2.1. Epidemiologie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	2
1.2.2. Ätiologie und Pathogenese des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.....	2
1.2.3. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom	4
1.2.4. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom.....	5
1.3. Die Diagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.....	6
1.4. Das Staging des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	7
1.5. Die Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	8
1.5.1. Die operative Therapie	8
1.5.2. Die Radioiodablation	10
1.5.3. Die Hormontherapie	11
1.6. Die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	11
1.7. Die Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	12
1.7.1. Die Bestimmung von Thyreoglobulin.....	13
1.7.2. Die Sonographie.....	15
1.7.3. Die Ganzkörperszintigraphie mit ¹³¹ Iod und ¹²³ Iod.....	15
1.7.4. Weitere bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	16
1.8. Ziele dieser Studie.....	17
2. Material und Methoden	18
2.1. Patienten	18
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.2. Die Datenbank.....	19
2.2.1. Datenstruktur	20
2.3. Erfasste Parameter	21
2.3.1. Alter und Geschlecht der Patienten.....	21
2.3.2. Die Histologie	21
2.3.3. Das Staging	22
2.3.4. Weitere Parameter	23
2.3.5. Kodierung und Bewertung.....	24

2.4.	Die statistische Auswertung der Daten	24
2.4.1.	Erster Teil: Charakterisierung der Göttinger Schilddrüsenkarzinompatienten.....	25
2.4.2.	Zweiter Teil: Identifikation der Risikofaktoren für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom	25
2.4.3.	Dritter Teil: Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Verfahren.....	26
2.5.	Die TSH-Bestimmung.....	28
2.6.	Die Bestimmung von Thyreoglobulin.....	28
2.7.	Die Bestimmung von Antikörpern gegen Thyreoglobulin	29
2.8.	Die Sonographie.....	30
2.9.	Die Szintigraphie	30
2.9.1.	Die Ganzkörperszintigraphie	30
2.9.2.	Die Einzelaufnahmen	31
2.10.	Die Emissionscomputertomographie.....	31
2.10.1.	Die Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT).....	31
2.10.2.	Die Positronen-Emissionscomputertomographie (PET).....	32
2.11.	Die Computertomographie (CT)	32
2.12.	Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)	32
2.13.	Die Radiopharmaka.....	33
2.13.1.	^{131}I od (^{131}I)	33
2.13.2.	^{123}I od (^{123}I)	33
2.13.3.	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(I)-Hexakis-2-Methoxyisoutyl-Isonitrit ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI)	34
2.13.4.	^{18}F -2-Fluoro-2-Desoxyglukose (^{18}F -FDG)	34
2.14.	Die Software.....	35
3.	Ergebnisse.....	36
3.1.	Charakterisierung der Göttinger Schilddrüsenkarzinompatienten	36
3.1.1.	Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms.....	36
3.1.2.	Operative Therapie.....	37
3.1.3.	Ablation mit ^{131}I	39
3.1.4.	Nachsorgeverlauf	41
3.1.5.	Metastasen und lokoregionäre Rezidive	43
3.1.6.	Operative Therapie der Metastasen und lokoregionären Rezidive	46
3.1.7.	Radioiodtherapie der Metastasen und lokoregionären Rezidive	47
3.1.8.	Thyreosuppressive versus thyreosubstituierende Therapie	49
3.2.	Identifikation der Risikofaktoren in der untersuchten Patientengruppe	49

3.2.1. Alter	50
3.2.2. Geschlecht.....	52
3.2.3. Tumorhistologie.....	54
3.2.4. Differenzierungsgrad des Tumors	55
3.2.5. Größe des Primärtumors.....	56
3.2.6. Initialer Lymphknotenbefall.....	58
3.2.7. Initiale (synchrone) Fernmetastasen	60
3.2.8. Einfluss des initialen Resektionsausmaßes auf die Entstehung lokoregionärer Rezidive.....	61
3.2.9. Einfluss der Durchführung einer Neck-dissection auf die Entstehung lokoregionärer Rezidive.....	63
3.2.10. Einfluss des Residualtumors auf die Entstehung lokoregionärer Rezidive	64
3.2.11. Prognostischer Wert des stimulierten Thyreoglobulinspiegels sechs Monate nach chirurgischer Therapie und Radioiodablation	65
3.3. Sensitivität und Spezifität diagnostischer Verfahren	67
3.3.1. Sensitivität und Spezifität der cervikalen Sonographie sowie der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie mit ¹³¹ I und ¹²³ I in der Diagnostik von lokoregionären Rezidiven und Metastasen bei Low-Risk-Patienten	67
3.3.2. Sensitivität und Spezifität der posttherapeutischen ¹³¹ I-Ganzkörperszintigraphie bei High-Risk-Patienten.....	69
3.3.3. Anwendung anderer bildgebender Verfahren in der Diagnostik von Metastasen und lokoregionären Rezidiven und ihre Sensitivität und Spezifität.....	69
4. Diskussion	72
4.1. Diagnostik und initiale Therapie der Göttinger Schilddrüsenkarzinompatienten	72
4.2. Diskussion der Risikofaktoren, die den Krankheitsverlauf sowie die Bildung von Metastasen und lokoregionären Rezidiven beeinflussen	77
4.3. Auftreten und Diagnostik von Metastasen und lokoregionären Rezidiven	80
4.4. Therapie von Metastasen und lokoregionären Rezidiven	83
4.5. Durchführung einer multimodalen Therapie und Nachsorge bei High-Risk-Patienten ..	85
4.6. Nachsorgefrequenz bei Low-Risk-Patienten	87
4.7. Diskussion der Methodik	88
5. Zusammenfassung	91

6. Anhang.....	93
6.1. Abbildungsverzeichnis.....	93
6.2. Tabellenverzeichnis.....	93
6.3. Diagrammverzeichnis.....	95
6.4. Formelverzeichnis	96
7. Literaturverzeichnis.....	97

Abkürzungsverzeichnis

AGES	Age, Grade, Extend, Size
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMES	Age, Metastases, Extend, Size
ATA	American Thyroid Association
β	Beta
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
ΔE	Energiedifferenz vom Photopeak
E	Energie
e⁻	Elektron
E.O.R.T.C.	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ETA	European Thyroid Association
¹⁸F-FDG	¹⁸ F-markierte 2-Fluoro-2-Desoxyglucose
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie
γ	Gamma
G	Grad der histologischen Differenzierung
⁶⁸Ga	⁶⁸ Gallium
GBq	Gigabecquerel
GKS	Ganzkörperszintigraphie
Glut	membranständiger Glucosetransporter
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Gy	Grey
HAMA	humane Anti-Maus-Antikörper
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
^{131/123}I	^{131/123} Iod
ISA	Iterative SPECT-Auswertung
K	Lymphknotenkompartiment
keV	Kilo-Elektronenvolt
l	Liter
LK	Lymphknoten
LRR	Lokoregionäres Rezidiv
LT4	Levothyroxin
μg/l	Mikrogramm pro Liter
μIU/l	Mikro-internationale Units pro Liter
MACIS	Metastases, Age, Completeness of Resection, Invasion, Size

mAs	Milli-Amper-Sekunde
MBq	Megabecquerel
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MSCT	Multi-Slice-Computer-Tomographie
mlU/l	Milli-internationale Units pro Liter
^{99m}Tc-MIBI	^{99m} Tc-(I)-Hexakis-2-Methoxyisobutyl-Isonitrit
n	Anzahl
ND-	Neck-dissection wurde nicht durchgeführt
ND+	Neck-dissection wurde durchgeführt
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NPV	Negativ prädiktiver Wert
¹⁸O	¹⁸ Sauerstoff
p(T,N,M)	Histopathologische Sicherung (im Rahmen der TNM-Klassifikation)
p	statistische Signifikanz
p⁺	Positron
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	kombinierter Positronenemissions- und Computertomograph
R	Residualtumor
R0	kein Residualtumor vorhanden
R1	mikroskopischer Residualtumor vorhanden
R2	makroskopischer Residualtumor vorhanden
Re-OP	Revisionsoperation
rhTSH	rekombinantes TSH
S.	Seite
Sono	cervikale Sonographie
SPECT	Single-Photon-Emission-Computed-Tomography
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
^{99m}Tc	Technetium
Tg	Thyreoglobulin
²⁰¹Tl	²⁰¹ Thallium
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
TSH_{basal}	TSH-Basalwert

U/ml	Units pro Milliliter
UICC	International Union against Cancer
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
%	Prozent
<	kleiner
>	größer
≤	kleiner gleich
≥	größer gleich
®	Eingetragenes Warenzeichen
°	Grad

1. Einleitung

1.1. Klassifikation der Schilddrüsentumoren

Die primären, von der Schilddrüse ausgehenden Tumoren werden nach der WHO-Klassifikation in epitheliale und nichtepitheliale Tumoren sowie maligne Lymphome und andere Tumoren eingeteilt. Weiterhin lassen sich die epithelialen Neubildungen in differenzierte und undifferenzierte Tumore unterteilen. Unter den differenzierten Tumoren finden sich das papilläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (Hedinger et al. 1989), welche mit mehr als 85% den größten Teil der Schilddrüsenkarzinome ausmachen. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom hat daran mit 60-80% den größten Anteil (Schlumberger und Pacini 2003). Differenzierte Schilddrüsenkarzinome zeichnen sich in 80-90% durch die Fähigkeit der Speicherung von Iod aus und sind somit der Radioiodtherapie mit ^{131}I zugänglich (Beierwaltes 1978).

Tabelle 1.1.: Histologische Klassifikation der epithelialen Schilddrüsentumoren gemäß World Health Organisation (WHO) (nach Hedinger et al. 1989, S. 909).

Epitheliale Tumoren	
Benigne	Maligne
1) Follikuläres Adenom	1) <u>Differenziert:</u>
2) Andere	a) Follikuläres Karzinom
	Minimal invasiv
	Grob invasiv
	Oxyphil/onkozytär
	Hellzellig
	b) Papilläres Karzinom
	Papilläres Mikrokarzinom
	Gekapselt
	Follikulär
	Diffus sklerosierend
	Oxyphil/onkozytär
	2) <u>Gering differenziert:</u>
	Insulinär
	Trabekulär
	3) <u>Undifferenziert:</u>
	Anaplastisches Karzinom
	4) <u>Sonstige</u>
	Medulläres (C-Zell) Karzinom
	Andere

1.2. Die onkologischen Eigenschaften des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde das Langzeitverhalten differenzierter Schilddrüsentumoren untersucht. Aus diesem Grund wird im Folgenden nur noch auf diese Tumor-entität eingegangen.

1.2.1. Epidemiologie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom macht etwa 1% aller Krebserkrankungen aus, wobei die Inzidenz dieses Malignoms seit 1980 um etwa das Dreifache angestiegen ist (Manganò 2009). Die jährliche Inzidenz liegt dabei bei Frauen mit 1-5% etwas höher als bei Männern (0,5-1%) (Sherman 2003).

Bezüglich der Inzidenz des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms lassen sich regionale Unterschiede beobachten. Die höchsten Inzidenzen finden sich in Island und auf Hawaii. Dabei wird ein Zusammenhang der Inzidenz mit der Iodaufnahme vermutet. So ist eine übermäßige Iodzufuhr ebenso wie ein Iodmangel mit einem leicht erhöhten Risiko für das Auftreten eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms verbunden (Nagataki und Nyström 2002; Maier et al. 2007; Yu et al. 2008). Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen der Iodaufnahme und dem Differenzierungsgrad des Tumors. So treten follikuläre und anaplastische Karzinome in Iodmangelgebieten häufiger auf als in Regionen mit einer ausreichenden Iodzufuhr (Feldt-Rasmussen 2001). Das papilläre Schilddrüsenkarzinom weist mit 98% die günstigste 10-Jahres-Überlebensrate auf, während diese beim follikulären Schilddrüsenkarzinom 92% beträgt (Gilliland et al. 1997). Bei beiden Entitäten sind das initiale Staging nach TNM sowie die histologischen Eigenschaften des Karzinoms wichtige unabhängige prognostische Faktoren (Gilliland et al. 1997).

Während die Inzidenz des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in den letzten Jahrzehnten leicht angestiegen ist, lässt sich, nicht zuletzt aufgrund der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten, im Falle einer Frühdiagnose der Krankheit eine abnehmende Mortalität beobachten (Fahey et al. 1995; Franceschi et al. 1996; Gilliland et al. 1997; Teppo et al. 1998).

1.2.2. Ätiologie und Pathogenese des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Die Schilddrüse ist ein strahlensensibles Organ (Ron et al. 1995; Meller J et al. 1998). Besonders in der Kindheit erhöht eine externe Bestrahlung, beispielsweise zur Behandlung von Hä-mangiomen, das Risiko für die spätere Entstehung eines Karzinoms (Tucker et al. 1991; De Vathaire et al. 1993; De Vathaire et al. 1999; Haddy et al. 2009). Auch eine Kombination aus externer Bestrahlung durch direkte Bestrahlung mit γ -Strahlung und Neutronen sowie eine in-

terne Bestrahlung nach Inkorporation von Radioisotopen, wie sie nach den Abwürfen der Atombomben in Hiroshima und Nagasaki sowie nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl vorkam, steigert die Inzidenz des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (Thompson et al. 1994).

Für den Gebrauch von ^{131}I in der Diagnostik und Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen konnte in zahlreichen großen Studien bisher kein Einfluss auf die Entstehung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nachgewiesen werden (Dobyns et al. 1974; Holm et al. 1989; Holm et al. 1991).

Die zweite große Gruppe der nicht strahleninduzierten differenzierten Schilddrüsenkarzinome entsteht durch spontane Genumlagerungen oder tritt aufgrund unspezifischer Keimbahnmutationen familiär gehäuft auf.

Sowohl Strahlen als auch Genumlagerungen als auslösende Faktoren haben eine gemeinsame Endstrecke der Entstehung, die auf molekulargenetischer Ebene in der Aktivierung von Onkogenen und der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen besteht.

Im Folgenden wird auf verschiedene Genveränderungen eingegangen, die die Entstehung differenzierter Schilddrüsenkarzinome fördern.

Durch Punktmutation im ras-Gen entstehen die Onkogene H-ras, K-ras und N-ras, die die Zellteilung bei gleichzeitiger Hemmung der Zelldifferenzierung stimulieren. Hierbei handelt es sich um die häufigste Genveränderung in Schilddrüsenkarzinomen (40%), die sich in papillären sowie in follikulären Karzinomen mit gleicher Frequenz findet (Vecchio und Santoro 2000).

Auf der Ebene des membranständigen Thyrosinkinase-Rezeptors, an den unter anderem Wachstumsfaktoren binden, findet sich das ret-Gen, aus dem durch somatische Umlagerungen die Onkogene Ret/PTC_{1,2} und ₃ entstehen. Diese führen dazu, dass der Thyrosinkinase-Rezeptor Wachstumsreize stärker an die Zelle vermittelt.

Die Ret/PTC Umlagerung findet sich nur in Schilddrüsenkarzinomen vom papillären Typ. In strahleninduzierten Tumoren ist besonders das Ret/PTC₁-Gen prädominant (Bounacer et al. 1997). In Schilddrüsenkarzinomen sporadischer Genese lassen sich ebenfalls Ret/PTC Umlagerungen nachweisen, wobei Ret/PTC₁ und Ret/PTC₃ hier am häufigsten sind (Fenton et al. 2000). Weitere Gene des Thyrosinkinase-Rezeptors und der intrazellulären Signaltransduktionskette spielen bei der Entstehung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms eine Rolle.

Eine Mutation im p53-Gen lässt sich in differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nicht beobachten, jedoch scheint eine inaktivierende Punktmutation eine entscheidende Rolle bei der Entdifferenzierung der Karzinomzellen und der damit verbundenen Entstehung anaplastischer Karzinome zu spielen (Vecchio und Santoro 2000).

1.2.3. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom macht mit einem Anteil von 60-80% den größten Teil der differenzierten Schilddrüsenkarzinome aus (Harness et al. 1992; Gilliland et al. 1997). Die Krankheit tritt am häufigsten zwischen dem 30. und dem 50. Lebensjahr auf und kommt bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern vor.

Histologisch weist das papilläre Schilddrüsenkarzinom folgende Charakteristika auf: Vom Follikel epithel ausgehend finden sich fingerförmige, häufig verzweigte papilläre Drüsenformationen, die von einer einschichtigen Lage neoplastischer Zellen bedeckt werden und in das Follikellumen hineinragen. Die Zellkerne sind auffallend groß, liegen dachziegelartig angeordnet und enthalten zytoplasmatische Einschlüsse sowie hypodenses Chromatin. Sie werden aufgrund dieser Eigenschaften auch als Milchglaskerne bezeichnet. Weiterhin finden sich sogenannte Psammonkörperchen, schollige Verkalkungen im Zytoplasma, die jedoch mit geringer Frequenz auch bei follikulären Karzinomen auftreten (Tscholl-Ducommun und Hedinger 1982; Carangiu et al. 1985).

Die follikuläre Variante des papillären Karzinoms, der sogenannte Lindsay-Tumor, zeigt zwar einen nahezu vollständig follikulären Aufbau, jedoch bleiben die für das papilläre Schilddrüsenkarzinom charakteristischen Kernstrukturen erhalten (Tscholl-Ducommun und Hedinger 1982; Rosai et al. 1983). Etwa 20% der papillären post-Tschernobyl-Karzinome bei Kindern und Jugendlichen wurden als Lindsay-Tumor klassifiziert (Furmanchuk et al. 1992).

Etwa 10% aller papillären Schilddrüsenkarzinome verfügen über eine Tumorkapsel. Diese Variante zeichnet sich durch eine gute Prognose aus (Evans 1987).

Das papilläre Mikrokarzinom, von der WHO als Tumor mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm definiert, zeichnet sich durch eine exzellente Prognose aus (Hedinger et al. 1989).

Bei der diffus-sklerosierenden Form und der „Tall Cell“-Variante handelt es sich um selten vorkommende Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms, die mit einem aggressiven Tumorstadium und einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert sind (Johnson et al. 1988; Sobrinho-Simoes et al. 1988; Carangiu und Bianchi 1989).

Eine weitere histologische Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms bildet das seltene onkozytäre Karzinom (Hedinger et al. 1989).

Metastasen finden sich beim papillären Schilddrüsenkarzinom in 35-60% der Fälle, bei Kindern häufiger. Dabei erfolgt die Metastasierung vorwiegend lymphogen über cervikale und mediastinale Lymphknoten. Fernmetastasen finden sich in etwa 6% der Fälle. Meistens ist die Lunge betroffen, seltener das Skelett (Ruegemer et al. 1988). In anderen Organsystemen treten Fernmetastasen kaum auf (Carangiu et al. 1985).

1.2.4. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom

20-40% aller differenzierten Schilddrüsenkarzinome sind follikulär differenziert. Histologisch leiten sich diese Tumoren ebenfalls von den Follikelepithelzellen ab, allerdings fehlen die typischen Zeichen einer papillären Differenzierung. Man unterscheidet eine minimal-invasive und eine grob-invasive Form (Hedinger et al. 1989). Die Abgrenzung zwischen den beiden Formen ist schwierig und basiert im Wesentlichen auf dem Nachweis einer Einsprossung von Blutgefäßen in den Tumor und/oder des Tumordurchbruchs durch die Kapsel (Sherman 2003). Diese beiden Eigenschaften sind nicht nur für die Klassifikation, sondern insbesondere hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufes von Bedeutung, da die Prognose des grob-invasiven Karzinoms deutlich schlechter als die der minimal-invasiven Form ist. Darüber hinaus dient der Nachweis einer Blutgefäßinvasion der Unterscheidung zwischen follikulärem Karzinom und follikulärem Adenom (Sherman 2003).

Ebenso wie beim papillären sind auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom histologische Varianten bekannt:

Die oxyphile oder onkozytäre Variante des follikulären Schilddrüsenkarzinoms (früher Hürthle-Zell-Tumor genannt) besitzt eine Tumorkapsel und tritt meist als singulärer Knoten auf. Das Zytoplasma ist typischerweise eosinophil und verfügt über eine große Anzahl an Mitochondrien (Nesland et al. 1985), die jedoch häufig in ihrer Funktion gestört sind (Canzian et al. 1998). Die Metastasierung erfolgt sowohl hämato- als auch lymphogen und ist insgesamt häufiger als beim nicht onkozytär differenzierten Schilddrüsenkarzinom, weshalb die Prognose ungünstiger ist (Carangiu et al. 1991).

Das hellzellige Karzinom, dessen mikroskopischer Aspekt durch Glykogenablagerungen im Zytoplasma oder durch eine Erweiterung des Endoplasmatischen Retikulums entsteht, kommt selten vor (Schröder und Böcker 1986).

In der jüngeren Vergangenheit wurde die Klassifikation der gering differenzierten, follikulären Schilddrüsenkarzinome eingeführt. In diese Kategorie, die eine Zwischenform zwischen differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen darstellt, lassen sich insulinäre und trabekuläre Karzinome einteilen. Diese zeichnen sich durch den häufigen Verlust der Fähigkeit zur Iodspeicherung sowie durch eine deutlich schlechtere Prognose gegenüber den gut differenzierten Schilddrüsenkarzinomen aus (Sanders et al. 2007; Bongiovanni et al. 2009).

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert hämatogen vorwiegend in die Lunge und das Skelett, selten in die Leber und das Gehirn. Fernmetastasen treten in 13% der Fälle auf und sind damit beim follikulären etwa doppelt so häufig wie beim papillären Schilddrüsenkarzinom (Simpson et al. 1987). Bei der onkozytären Variante sind Metastasen mit 25-30% bei der Erst-diagnose noch häufiger (Samaan et al. 1985; Ruegemer et al. 1988).

1.3. Die Diagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Schilddrüsenknoten werden, besonders in Iodmangelgebieten, häufig diagnostiziert. Mit steigendem Alter der Patienten lassen sich Schilddrüsenknoten bei bis zu 20% der erwachsenen Bevölkerung tasten. In der cervikalen Sonographie finden sich Schilddrüsenknoten in bis zu 70% der Untersuchungen (Baier et al. 2009). Da es nicht einfach ist, zwischen der Mehrheit der gutartigen und den im Vergleich dazu seltenen bösartigen Knoten zu unterscheiden (Mazzaferri 1992), ist eine sorgfältige Diagnostik notwendig.

In der Anamnese sollten unabhängige Risikofaktoren wie Alter (Coburn und Wanenbo 1995) und Geschlecht (Gilliland et al. 1997), eine frühere Strahlenexposition (De Vathaire et al. 1999), das Wachstumsverhalten des Knotens sowie andere mit dem Knoten assoziierte Beschwerden des Patienten, beispielsweise Heiserkeit, erfragt werden. In der körperlichen Untersuchung können durch Palpation des Halses durch den Arzt oder den Patienten Schilddrüsenknoten entdeckt werden. Dabei ist die Tastbarkeit in Abhängigkeit von der Konstitution des Patienten und der Erfahrung des Arztes sehr variabel (Schlumberger und Pacini 2003).

Es werden 41% aller Schilddrüsenknoten durch die cervikale Sonographie entdeckt (Reading et al. 2005). Schilddrüsenknoten können sonographisch ab einem Durchmesser von etwa 3 mm erkannt und hinsichtlich ihrer Dignität eingeschätzt werden (Schlumberger und Pacini 2003). Hinweisend auf ein malignes Verhalten des Knotens sind dabei folgende morphologische Eigenschaften: unscharfe Begrenzung, echoarme Darstellung, Mikroverkalkungen sowie eine zentrale Hyperperfusion in der dopplersonographischen Darstellung (Reading et al. 2005). Darüber hinaus können verdächtige Halslymphknoten ab einem Durchmesser von wenigen Millimetern erkannt werden (Pacini et al. 2006 b).

In Iodmangelgebieten mit einer relativ hohen Inzidenz an autonomen Schilddrüsenknoten ist eine Schilddrüsenszintigraphie bei jedem Herdbefund > 1 cm im Durchmesser indiziert. Der Nachweis einer Autonomie ist in den allermeisten Fällen gleichbedeutend mit der Identifizierung eines benignen Knotens. Knoten, die nicht autonom sind, müssen als „kalte“ Knoten klassifiziert werden (Pacini et al. 2004).

Präoperativer Goldstandard in der Differentialdiagnose der Schilddrüsenerkrankungen ist die Feinnadelaspirationszytologie sonographisch suspekter Knoten (Pacini et al. 2006 b). Diese Methode verfügt über eine Sensitivität und Spezifität von 65-100% (Gharib und Goellner 1993). Die Sensitivität der Methode ist dabei von der Erfahrung des punktierenden Arztes und des Zytologen abhängig (Čáp et al. 1999; Marquese et al. 2000). Die Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten, bei denen eine Feinnadelaspirationszytologie durchgeführt wurde, beträgt 9,2–13% (Frates et al. 2005). Durch die Etablierung dieser Methode konnten die chirurgischen Schilddrüseneingriffe um 25% gesenkt werden, dennoch verdoppelte sich die Zahl der malignen histologischen Befunde nach Thyreoidektomie (Schlumberger und Pacini 2003).

1.4. Das Staging des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Mit Hilfe von Staging-Systemen werden Patienten in Risikogruppen eingeteilt. Darauf basierend werden Intensität der Behandlung und Nachsorge dem individuellen Risiko der Patienten angepasst. Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich in den vergangenen Jahrzehnten mit der Entwicklung von Staging-Systemen beschäftigt (Byar et al. 1979; Cady und Rossi 1988; Hermanek und Sobin 1992; Hay et al. 1993; D'Avanzo et al. 2004). Das System, welches sich im klinischen Gebrauch weltweit etabliert hat, ist das TNM-System (Brierley et al. 1997). T steht dabei für den Primärtumor, N für den Lymphknotenstatus und M für die Fernmetastasen. Auch in dieser Arbeit findet die TNM-Klassifikation Anwendung.

Die TNM-Klassifikation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wurde im Jahr 2002 von der UICC geändert. Die zwei wichtigsten Änderungen sind dabei folgende: Tumoren mit einem größten Durchmesser von bis zu 2 cm gehören seit dem 1. Januar 2003 nicht mehr dem T2-Stadium an, sondern gelten noch als T1-Tumoren. Tumoren, die eine minimale extrathyreoidale Ausbreitung zeigen, werden nicht mehr, wie vor 2002, als T4 klassifiziert, sondern gehören als T3b den T3-Tumoren an (Wittekind et al. 2003). Die UICC-Klassifikation von 2002 ist in Tabelle 1.2. ersichtlich.

Tabelle 1.2.: TNM-Klassifikation maligner Schilddrüsentumoren (UICC 2002) (nach Wittekind et al. 2003, S. 138).

T	1	<2 cm
	2	>2 cm - <4 cm
	3a	>4cm
	3b	>4cm minimale Infiltration extrathyreoidalen Gewebes
	4a	Invasion des subkutanen Weichteilgewebes, Larynx, der Trachea, des Ösophagus, N. laryngeus recurrens, Resektabilität gegeben
	4b	Invasion der prävertebralen Faszie, mediastinalen Gefäße oder der A.carotis, keine Resektabilität gegeben
N	X	Lymphknotenstatus nicht erhoben (mindestens sechs Lymphknoten notwendig)
	0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
	1a	Beteiligung prätrachealer, paratrachealer, prälaryngealer oder der Delphi-Lymphknoten
	1b	uni-, bilaterale, kontralaterale zervikale, obere mediastinale Lymphknoten-Beteiligung
M	X	kein Status hinsichtlich Fernmetastasen erhoben
	0	keine Fernmetastasen
	1	Fernmetastasen

Basierend auf der TNM-Klassifikation von 2002 lassen sich Stadien für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom definieren. Diese sind im Folgenden dargestellt.

Tabelle 1.3.: Auf der TNM-Klassifikation 2002 basierende Tumorstadien (nach Cooper et al. 2006, S. 11).

		Patienten < 45 Jahre	Patienten ≥ 45 Jahre
Stadium	I	jedes T, jedes N, M0	T1, N0, M0
Stadium	II	jedes T, jedes N, M1	T2, N0, M0
Stadium	III		T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
Stadium	IVa		T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Stadium	IVb		T4b, jedes N, M0
Stadium	IVc		jedes T, jedes N, M1

In dieser Tabelle sind die auf der TNM-Klassifikation beruhenden Stadien des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms dargestellt. Dabei ist die Stadieneinteilung entscheidend vom Alter abhängig: Während Patienten < 45 Jahre mit Fernmetastasen als Stadium II klassifiziert werden, müssen Patienten > 45 Jahre dem Stadium IV c zugeordnet werden.

1.5. Die Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Die Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist multimodal und wird interdisziplinär zwischen Chirurgen, Nuklearmedizinern und Endokrinologen durchgeführt. Sie umfasst die Operation, die Radioiodtherapie und in seltenen Fällen auch weitere antineoplastisch wirksame medikamentöse Therapien.

1.5.1. Die operative Therapie

Die chirurgische Entfernung der gesamten Schilddrüse und damit einer möglichst großen Anzahl maligner Zellen bildet die therapeutische Basis bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Bei Patienten mit unterschiedlichem Risikoprofil werden Operationstechniken angewandt, die sich hinsichtlich ihrer Radikalität stark unterscheiden. Die Frage, welches Operationsausmaß dabei für welchen Patienten am sinnvollsten ist, war in der Vergangenheit immer wieder Auslö-

ser kontroverser Diskussionen (Samaan et al. 1992; Hay et al. 1993; Mazzaferri und Kloos 2001).

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie wird bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion durchgeführt. Abhängig vom intraoperativen Befund können zusätzlich die Lymphknoten des lateralen und mediastinalen Kompartiments reseziert werden. Lediglich das papilläre Mikrokarzinom mit einem Tumordurchmesser von weniger als 1 cm (Stadium T1a) kann durch eine Lobektomie oder Hemithyreoidektomie behandelt werden, wenn keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden (Mazzaferri und Kloos 2001; Deutsche Krebsgesellschaft 2004). Wegen der geringen Prävalenz von Lymphknotenmetastasen bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom wird in letzter Zeit der Verzicht auf eine Lymphknotendissektion bei dieser Tumorentität diskutiert (Dralle et al. 2009).

Zur Lokalisierung der Lymphknotenstationen unterscheidet die UICC zehn Halskompartimente. In der Praxis hat sich allerdings vielerorts die Einteilung der Lymphknoten nach Dralle etabliert, so auch in der UMG.

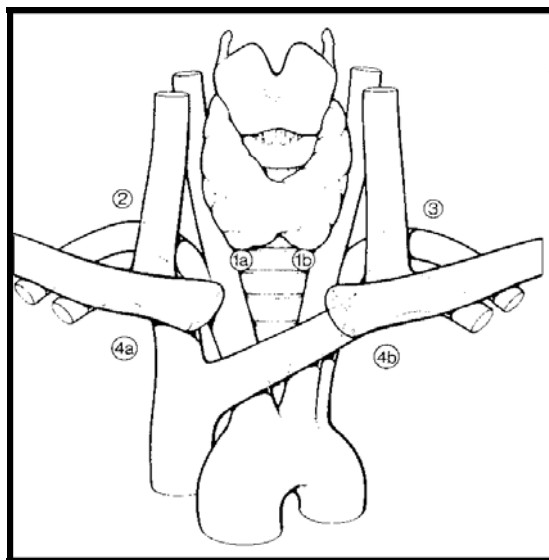


Abbildung 1.1.: Einteilung des cervikomedialen Lymphknotenkompartimentes (aus Dralle und Grimm 1996, S. 790; veröffentlicht mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags, Heidelberg).

Diese unterteilt die cervikalen Lymphknotenstationen nach der Häufigkeit ihres Befalls in vier Kompartimente (cervikozentrales Kompartiment (1a und 1b), zervikolaterales Kompartiment (2 und 3) sowie in zwei mediastinale Kompartimente (4a und 4b)) (Dralle und Grimm 1996).

1.5.2. Die Radioiodablation

Etwa sechs Wochen nach der chirurgischen Tumorentfernung wird eine Radioiodablation durchgeführt. Eine Ausnahme bildet hierbei wiederum das Mikrokarzinom, bei dem in der Regel auf eine Radioiodablation verzichtet wird (Dietlein et al. 2004). Ziel der ablativen Therapie ist die Elimination eventuell postoperativ verbliebenen Restgewebes sowie okkult Metastasen (Deutsche Krebsgesellschaft 2004). Dabei wird eine Standardaktivität von 1,1-5,5 GBq ^{131}I verwendet. Für eine erfolgreiche Therapie wird eine Herddosis von etwa 300 Gy benötigt (Bal et al. 1996; Bal et al. 2004; Rosario et al. 2004 a; Pacini et al. 2005). Das radioaktive Iod wird über den Natrium-Iodid-Symporter selektiv in verbliebenes Schilddrüsengewebe aufgenommen und reichert sich dort an. ^{131}I zerfällt mit einer Halbwertszeit von etwa acht Tagen. Die dabei freigesetzte β -Strahlung zerstört das verbliebene Schilddrüsengewebe und tritt mit einer mittleren Reichweite der β -Strahlung von 0,44 mm mit dem umliegenden Gewebe in Kontakt (Maxon et al. 1997). TSH stimuliert die Aufnahme von Iod in die Schilddrüsenzellen. Daher ist ein TSH-Spiegel von >30 mIU/l notwendige Voraussetzung für eine erfolgreiche Radioiodtherapie. Dieser Spiegel wird in den sechs Wochen zwischen Operation und Radioiodtherapie dadurch erreicht, dass die Patienten in einem hypothyreoten Zustand belassen werden (Pacini 2002; Deutsche Krebsgesellschaft 2004). In den letzten sechs Jahren wurde mit der Einführung des rekombinanten TSH (rhTSH) auch die Möglichkeit einer Ablation unter exogener Stimulation untersucht (Barbaro et al. 2003). In der Abteilung Nuklearmedizin der UMG findet diese Methode allerdings bisher keine breite Anwendung.

Durch die Ablation des Schilddrüsenrestes sowie eventueller Mikrometastasen wird das Überleben der an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom Erkrankten durch Senkung der Rezidivrate insbesondere bei Hochrisikopatienten deutlich gebessert (Taylor et al. 1998; Sawka et al. 2004). Das in den Karzinomzellen akkumulierte ^{131}I wird gleichzeitig verwendet, um frühestens 72 Stunden nach der Gabe ein Ganzkörperszintigramm anzufertigen. Die vollständige Ablation von Schilddrüsengewebe erhöht die Sensitivität dieser Methode sowie die Spezifität der Thyroglobulin-Bestimmung (Samaan et al. 1992).

Die Radioiodablation führt zu einer Verbesserung des Überlebens bei Hochrisiko-Patienten. Für Patienten mit einem sehr niedrigen individuellen Risiko für die Entwicklung von Metastasen und Lokalrezidiven konnte keine Verbesserung der Prognose durch Radioiodablation nachgewiesen werden, weshalb bei dieser Patientengruppe auf die Durchführung verzichtet werden sollte (Hay 2007).

1.5.3. Die Hormontherapie

Die Durchführung einer thyreosuppressiven Therapie mit Levothyroxin nach Beendigung der initialen Therapie bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom ist aus zweierlei Gründen unerlässlich. Einerseits wird durch die Gabe einer angemessenen Menge Levothyroxin die Hypothyreose behoben. Andererseits stimuliert TSH das Wachstum von Schilddrüsenkarzinomzellen, weshalb eine lebenslange, durch Levothyroxingaben erreichte Suppression des TSH unter 0,1 mIU/l empfohlen wird (Pacini et al. 2006 b). Bis zum Jahr 2000 wurde angenommen, dass diese Therapie allen Patienten ein längeres ereignisfreies Überleben ermöglichen würde (Pujol et al. 1996). Seither (in der UMG seit Juni 2000) wird bei Patienten mit einem geringen individuellen Risikoprofil (pT1- und pT2- Tumoren ohne Lymphknotenbefall) keine vollständige TSH-Suppression mehr durchgeführt (Cooper et al. 2006), wobei auf eine vollständige TSH-Suppression nur dann verzichtet wird, wenn nach Ablation mindestens einmalig ein unauffälliger Thyreoglobulinwert unter Stimulationsbedingungen gemessen wurde. Das Risiko für ein Rezidiv beträgt in dieser Patientengruppe weniger als 0,5% (Schlumberger et al. 2004 a), und eine vollständige TSH-Suppression hat in dieser Patientengruppe keinen positiven Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben (Cooper et al. 1998). Eine Reduktion der Levothyroxindosis ist daher bei diesen Patienten nach sechs bis zwölf Monaten möglich. Der angestrebte TSH-Wert liegt dann zwischen 0,1 und 0,5 µU/l (Cooper et al. 2006).

1.6. Die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom hat eine günstige Prognose. Die 10-Jahres-Überlebensraten betragen 98% beim papillären und 92% beim follikulären Schilddrüsenkarzinom (Gilliland et al. 1997; Teppo et al. 1998). Bei etwa 30% aller Patienten tritt, besonders in den ersten zehn Jahren nach Erkrankung, eine Lymphknotenmetastase oder ein Rezidiv auf (Mazzaferri und Kloos 2001). Fernmetastasen treten in etwa 6-13 % der Fälle auf (Simpson et al. 1987).

In zahlreichen Studien konnten in den letzten Jahren unabhängige Risikofaktoren bestimmt werden, die die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms beeinflussen. Einen besonders starken Einfluss hat dabei das Lebensalter der Patienten. Ein Erkrankungsalter von über 45 Jahren ist mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden (Tubiana et al. 1985; Coburn und Wanebo 1995; Showalter et al. 2008). Weitere prognostische Faktoren sind männliches Geschlecht, die Größe des Primärtumors, die histologischen Tumoreigenschaften, der

Grad der Differenzierung, eine Tumorausdehnung über die Schilddrüsenkapsel hinaus, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen, das Ausmaß der Schilddrüsen- und Lymphknotenresektion, der Thyreo-globulinspiegel vor Ablation, Antikörper gegen Thyreoglobulin sowie der Thyreoglobulinspiegel sechs Monate nach Therapie (Simpson et al. 1987; Grünwald et al. 1996; Gilliland et al. 1997; Kim TY et al. 2005).

Eine frühzeitige Diagnosestellung sowie die Durchführung einer adäquaten operativen und nuklearmedizinischen Therapie sind weitere Faktoren, die die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms beeinflussen (Mazzaferri 2000).

1.7. Die Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Die Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms muss lebenslang in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Die dabei angewandte Diagnostik besteht aus Anamneseerhebung, klinischer Untersuchung, Sonographie, Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels im Serum sowie der ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie. Diese Methoden ermöglichen eine frühe Erkennung von möglichen Rezidiven oder Metastasen (Franceschi et al. 1996; Pacini 2002).

Zur Anpassung der Nachsorgeintensität an das individuelle Risikoprofil der Patienten hat sich in den letzten Jahren eine Einteilung der Patienten in Risikogruppen etabliert.

Zur Low-Risk-Gruppe zählen Patienten mit einem Tumor pT1-pT2, die weder Lymphknoten- noch Fernmetastasen aufweisen. In die High-Risk-Gruppe gehen alle Patienten mit einem pathologisch gesicherten Tumorstadium 3 oder 4 ein, sowie alle anderen Stadien, sofern sie mit Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen einhergehen und die Patienten älter als 45 Jahre sind (Schlumberger et al. 2004 b; Cooper et al. 2006; Pacini et al. 2006 b). Außerdem umfasst diese Gruppe Patienten jeden Stagings, die an einem Karzinom insulinärer oder onkozytärer Differenzierung erkranken (Aksten und LiVolsi 2000).

Bezüglich des Nachsorgeablaufes hat sich das in Diagramm 1.1. aufgeführte Schema etabliert. Tumorrezidive und Fernmetastasen sollten zunächst operativ angegangen werden, bei Inoperabilität und der erhaltenen Fähigkeit zur Iodspeicherung folgt eine Radioiodtherapie (Deutsche Krebsgesellschaft 2004; Cooper et al. 2006).

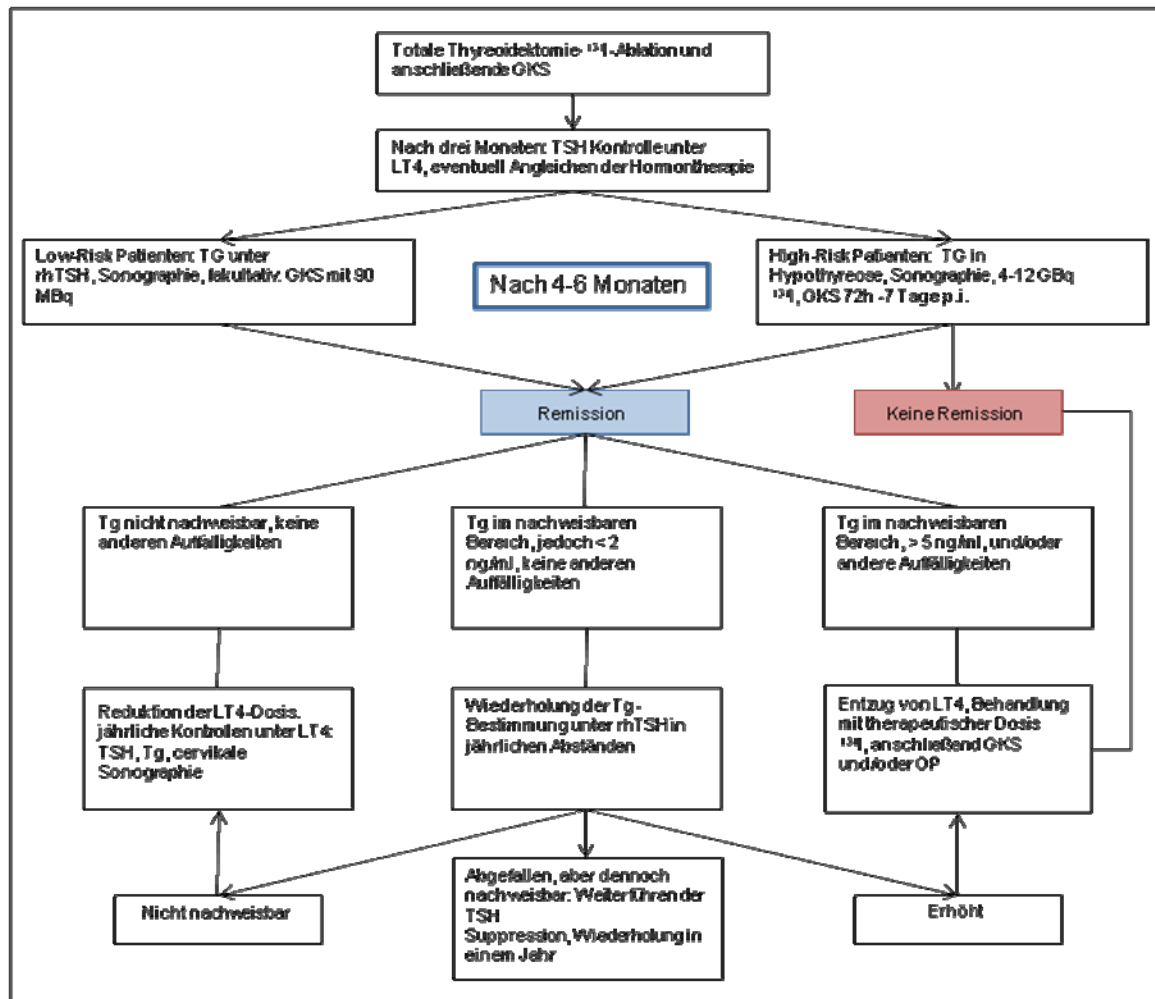


Diagramm 1.1.: Verlauf der Nachsorge bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom (nach Pacini et al. 2006 b, S. 797).

Nach Beendigung der initialen Therapie, die in den meisten Fällen aus totaler Thyreoidektomie und Radioiodablation besteht, werden die Patienten gemäß ihrem individuellen Risikoprofil weiterbehandelt. High-Risk-Patienten erhalten nach vier bis sechs Monaten eine erneute Radioiodtherapie mit 4-11 GBq in Hypothyreose mit posttherapeutischem Ganzkörperszintigramm (GKS). Außerdem wird der Thyreoglobulinspiegel (Tg) bestimmt. Bei Low-Risk-Patienten wird nach der gleichen Zeit eine cervikale Sonographie angefertigt und der Thyreoglobulinspiegel unter Stimulation mit rekombinantem TSH (rhTSH) bestimmt. Fakultativ wird ein diagnostisches Ganzkörperszintigramm angefertigt. Sowohl bei Low-Risk- als auch bei High-Risk-Patienten, die sich nach dieser Therapie in Remission befinden, wird im weiteren Verlauf der Thyreoglobulinspiegel in jährlichen Abständen unter Suppressionsbedingungen gemessen. Bei weiterhin negativem Thyreoglobulinspiegel erfolgt die Reduktion der Levothyroxin (LT4)-Dosis. Bei einem Thyreoglobulinspiegel > 5 ng/ml und/oder anderen Auffälligkeiten erfolgt eine erneute OP und/oder Radioiodtherapie.

1.7.1. Die Bestimmung von Thyreoglobulin

Thyreoglobulin ist ein Glykoprotein, das sowohl in gesundem als auch in malignem Schilddrüsengewebe als Vorstufe der schilddrüseneigenen Hormone Triiodthyronin und Thyroxin gebildet wird. Die Messung des Thyreoglobulins im Serum stellt den wichtigsten Monitoring-Parameter dar, um Rezidive oder Metastasen bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom festzustellen

(Spencer et al. 1999). Die Produktion dieses Tumormarkers ist abhängig von der Stimulation durch das hypophysäre Hormon TSH (Schlumberger et al. 1980). Da nach der chirurgischen Entfernung der Schilddrüse und der Ablation durch ^{131}I kein Schilddrüsengewebe mehr im Körper vorhanden sein sollte, stellt die Messung des Thyreoglobulins im Serum eine sensitive und spezifische Methode für den Nachweis von vitalem Tumorgewebe im Körper dar (Van Herle und Uller 1975; Spencer et al. 1999). Da die Sekretion von Thyreoglobulin von der Stimulation durch TSH abhängt, ist es sinnvoll, den Thyreoglobulinspiegel in regelmäßigen Abständen unter der Stimulation durch dieses Hormon zu messen. Eine Bestimmung des Thyreoglobulins unter Stimulationsbedingungen erhöht die Sensitivität der Messung (89%) im Gegensatz zur Messung unter hypothyreoten Bedingungen (53%) (Müller-Gärtner et al. 1986; Pacini et al. 2001). Der negativ-prädiktive Wert des rhTSH-stimulierten Thyreoglobulinwertes beträgt 98% (Kloos und Mazzaferri 2005). Insbesondere in Verbindung mit der cervikalen Sonographie beträgt die Sensitivität des stimulierten Thyreoglobulinwertes 96% (Pacini et al. 2003). Unter der Behandlung mit Levothyroxin ist das Thyreoglobulin bei 98% der Patienten in Remission nicht nachweisbar. Hingegen wird es bei nahezu allen Patienten mit ausgeprägten Metastasen positiv. Einen Grenzfall bildet das Vorhandensein isolierter Lymphknotenmetastasen sowie kleiner, nicht im Thorax-Röntgen nachweisbarer Lungenmetastasen. Hier ist das Thyreoglobulin in 5% beziehungsweise in 20% der Fälle bei Diagnosestellung unter Suppressionsbedingungen nicht erhöht. Bei 5% der Patienten mit isolierten Lymphknotenmetastasen sowie bei weniger als 1% der Patienten mit Fernmetastasen steigt es unter Stimulationsbedingungen nicht an (Schlumberger und Pacini 2003). Ein unter Suppressionsbedingungen nachweisbares Thyreoglobulin steigt unter Stimulationsbedingungen typischerweise um das 5-10-fache an (Demers und Spencer 2003).

Um einen Anstieg des TSH zu erreichen, gibt es zwei Möglichkeiten:

Durch ein Absetzen der Levothyroxin-Medikation 4-6 Wochen vor Messung gerät der Körper in eine hypothyreote Situation. Der Mangel an T3 und T4 im Blut regt über einen Rückkopplungsmechanismus die Hypophyse zur Produktion von TSH an (Haugen et al. 1999). Diese Methode war jahrelang das Standardverfahren zur Stimulation von Thyreoglobulin. Eine Hypothyreose stellt jedoch für den Patienten eine starke Belastungssituation dar, die eine erhebliche Minderung der Lebensqualität mit sich bringt (Schroeder et al. 2006). Auch konnten in zahlreichen Studien die negativen Auswirkungen der Hypothyreose auf den Verlauf neuropsychiatrischer Erkrankungen sowie auf das Herz-Kreislaufsystem belegt werden (Biondi et al. 1999; Fadel et al. 2000; Constant et al. 2001; Biondi et al. 2002; Botella-Carretero 2004; Shargorodsky et al. 2006; Duntas und Biondi 2007).

Im Jahr 2000 wurde auf dem deutschen Markt das Medikament Thyrogen zugelassen, rekombinant hergestelltes TSH, mit dessen Hilfe eine Stimulation des Thyreoglobulins ohne Absetzen des Levothyroxins möglich wurde. Nachdem in Studien die Gleichwertigkeit der Thyreoglobulin-

bestimmung unter rekombinantem TSH mit jener unter Hormonentzug belegt werden konnte (Haugen et al. 1999; Robbins et al. 2001), findet dieses Medikament heute breiten Einsatz in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Die Stimulation mit rhTSH verhindert nicht nur die negativen Auswirkungen der Hypothyreose auf den Organismus, sondern verbessert auch die Compliance der Patienten in der Nachsorge (Cohen et al. 2004).

1.7.2. Die Sonographie

Die cervikale Sonographie sollte in der Nachsorge bei krankheitsfreien Patienten regelmäßig alle 6-12 Monate durchgeführt werden (Cooper et al. 2006).

In der Diagnostik von lokalen Rezidiven weist die Sonographie des Halses mit 95,3 % die höchste Sensitivität auf (Frilling et al. 2000). Mit hochauflösenden Geräten lassen sich Schilddrüsenreste ab einem Volumen von 0,2 ml nachweisen (Franceschi et al. 1996).

Die sonographisch gesteuerte Feinnadelaspirationszytologie auffälliger Lymphadenopathien und Gewebevermehrungen im Schilddrüsenbett verfügt mit 95,3% über einen sehr hohen Anteil richtig-positiver Ergebnisse (Frilling et al. 2000).

Es ist also davon auszugehen, dass es sich bei der cervikalen Sonographie um die Methode der Wahl zur frühen Erkennung lokoregionärer Rezidive handelt (Simeone et al. 1987).

1.7.3. Die Ganzkörperszintigraphie mit ^{131}I und ^{123}I

Wenn im Rahmen der Diagnostik durch Ultraschall und Bestimmung des Thyreoglobulinwertes im Serum der Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv oder auf Fernmetastasen entsteht, so bietet die Ganzkörperszintigraphie mit ^{131}I oder ^{123}I die Möglichkeit der Lokalisationsdiagnostik (Sherman et al. 1994). Regulär sollte eine ^{131}I - oder ^{123}I - Ganzkörperszintigraphie bei Patienten, bei denen eine Radioiodablation durchgeführt wurde, einmalig nach drei bis sechs Monaten zur Erfolgskontrolle eingesetzt werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2004). Die verwendete Aktivität ist bei der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie deutlich geringer (100-400 MBq) (Deutsche Krebsgesellschaft 2004), als bei der posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie mit ^{131}I . Der Mechanismus der TSH-abhängigen Aufnahme des Radioiods in die Zelle ist jedoch derselbe. Für die Vorbereitung der Ganzkörperszintigraphie muss also der TSH-Spiegel im Serum steigen, um eine maximale Aufnahme der Radioaktivität in eventuell verbliebene Schilddrüsenzellen zu ermöglichen. Daher findet die Anwendung von rekombinantem TSH auch hier einen breiten Einsatz (Ladenson et al. 1997). In der Zelle zerfällt ^{131}I unter Emission von β - und γ - Strahlen, ^{123}I hingegen ist ein reiner γ -Strahler (Maxon et al. 1997). Die emittierten Strahlen werden zur Bilderzeugung genutzt. Dabei ist bei beiden Radiopharmaka die Sensitivität in der Darstellung

iodspeichernden Gewebes proportional zur applizierten Aktivität (Waxman et al. 1981). Darüber hinaus ergibt sich folgendes pathophysiologisches Problem: Höhere Aktivitäten (> 74 MBq) von ^{131}I erzeugen Bilder höherer Sensitivität. Jedoch tritt ab einer bestimmten Dosis ein sogenanntes „Stunning“ auf. Dabei sinkt die Aufnahmefähigkeit der Zelle für ^{131}I für eine gewisse Zeit. Als Grund wird eine, durch einen Zellzyklusarrest ausgelöste, verminderte Expression des Natrium-Iodid-Symporters angenommen (Meller B et al. 2008). Im Falle eines Vorhandenseins von Metastasen schließt sich der Ganzkörperszintigraphie nun jedoch eine therapeutische Gabe von ^{131}I unmittelbar an, die unter Umständen aufgrund des Stunnings der Schilddrüsenkarzinomzelle wirkungslos bleibt (Postgard et al. 2002). Es wird diesbezüglich kontrovers diskutiert, welche Aktivität Radioiod zu verwenden ist, um eine möglichst hohe Sensitivität der Bilderzeugung bei gleichzeitiger Vermeidung von Stunning zu ermöglichen (Leger et al. 1998; Cholewinski et al. 2000; Morris et al. 2001). In der Abteilung Nuklearmedizin der UMG werden aus diesem Grund die postablativen Ganzkörperszintigramme bei High-Risk-Patienten mit therapeutischen Aktivitäten ^{131}I durchgeführt (≥ 3.700 MBq). Die posttherapeutische ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie wird in der Regel drei bis sieben Tage nach Applikation des Radioiods angefertigt. Die Mechanismen der Bilderzeugung sind dabei dieselben wie bei der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie mit ^{131}I , jedoch lässt sich durch die Applikation einer höheren Aktivität (in der Regel 1850-11.100 MBq) eine höhere Sensitivität der Untersuchung erreichen (Fatourechhi et al. 2000, Rosario et al. 2004 b).

Bei Low-Risk-Patienten werden die postablativen Ganzkörperszintigramme in der Regel mit 370 MBq ^{123}I angefertigt, da dieses Radiopharmakon keinen „Stunning“-Effekt auslöst und aufgrund seiner Eigenschaft als reiner γ -Strahler eine bessere Bildqualität erzeugt (Thomas et al. 2009). Der Nachteil dieser Methode liegt dabei in der kurzen Halbwertszeit des Radiopharmakons, die eine intensive Anreicherung in eventuell vorhandenem Tumorgewebe erschwert.

1.7.4. Weitere bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Zur Lokalisationsdiagnostik bei Verdacht auf Metastasen oder lokoregionäre Rezidive sowie im Falle einer unauffälligen Standarddiagnostik in Verbindung mit einem erhöhten Thyreoglobulinspiegel ist die Durchführung weiterer bildgebender Diagnostik erforderlich. Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) des Halses werden besonders zur Bestimmung der Ausbreitung von lokoregionären Rezidiven verwendet, obwohl die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung als niedriger als diejenige der cervikalen Sonographie beschrieben wird (Kloos 2005). In der Diagnostik von Lungenmetastasen erbringt die native CT-Untersuchung genauere Resultate als die MRT-Untersuchung, welche sich besonders gut zur

Diagnostik von cervikalen und mediastinalen Lymphknotenmetastasen sowie zur Detektion von Lebermetastasen eignet (Kloos 2005).

Die Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET), besonders in Verbindung mit einem CT (FDG-PET/CT), hat in den letzten Jahren in der Diagnostik von Metastasen und lokoregionären Rezidiven an Bedeutung gewonnen. Sensitivität (82%) und Spezifität (64%) der Methode sind hoch (Esteva et al. 2009). Besonders in der Diagnostik von Patienten mit einem positiven Thyreoglobulinspiegel bei negativer Ganzkörperszintigraphie ist die Sensitivität (89%) und Spezifität (85%) der FDG-PET (/CT) hoch (Dong et al. 2009).

1.8. Ziele dieser Studie

Das Ziel dieser retrospektiven Studie soll zunächst eine möglichst vollständige Erfassung der im Zeitraum von 1990 bis 2008 in der UMG an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom therapierten und nachgesorgten Patienten sein. Zu diesem Zweck soll zunächst eine deskriptive Charakterisierung der Therapie und Nachsorge erfolgen. Es sollen für die Göttinger Schilddrüsenkarzinompatienten Risikofaktoren ermittelt werden, die das krankheitsfreie Überleben der Patienten beeinflussen. Vor dem Hintergrund der hohen Sensitivität und Spezifität der Bestimmung des stimulierten Thyreoglobulinwertes (als Goldstandard) sollen Sensitivität und Spezifität der Nachsorgemethoden Sonographie, diagnostische und posttherapeutische Ganzkörperszintigraphie sowie der weiteren bildgebender Diagnostik untersucht und ihre diagnostische Relevanz ermittelt werden.

Aus den Ergebnissen der Studie lassen sich eventuell mögliche Verbesserungen für die zukünftige Diagnostik und Tumornachsorge der Patienten herleiten.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

In der Abteilung Nuklearmedizin der UMG werden seit den 1980er Jahren nahezu alle Schilddrüsenkarzinom-Patienten des südniedersächsischen Raumes behandelt. Das Einzugsgebiet erstreckt sich von Einbeck im Norden und Bad Lauterberg am Harz im Osten bis nach Bad Sooden-Allendorf im Süden und Bodenfelde im Westen und umfasst die Landkreise Göttingen, Northeim, Osterode am Harz, Eichsfeld, Werra-Meißner-Kreis und teilweise Kassel.

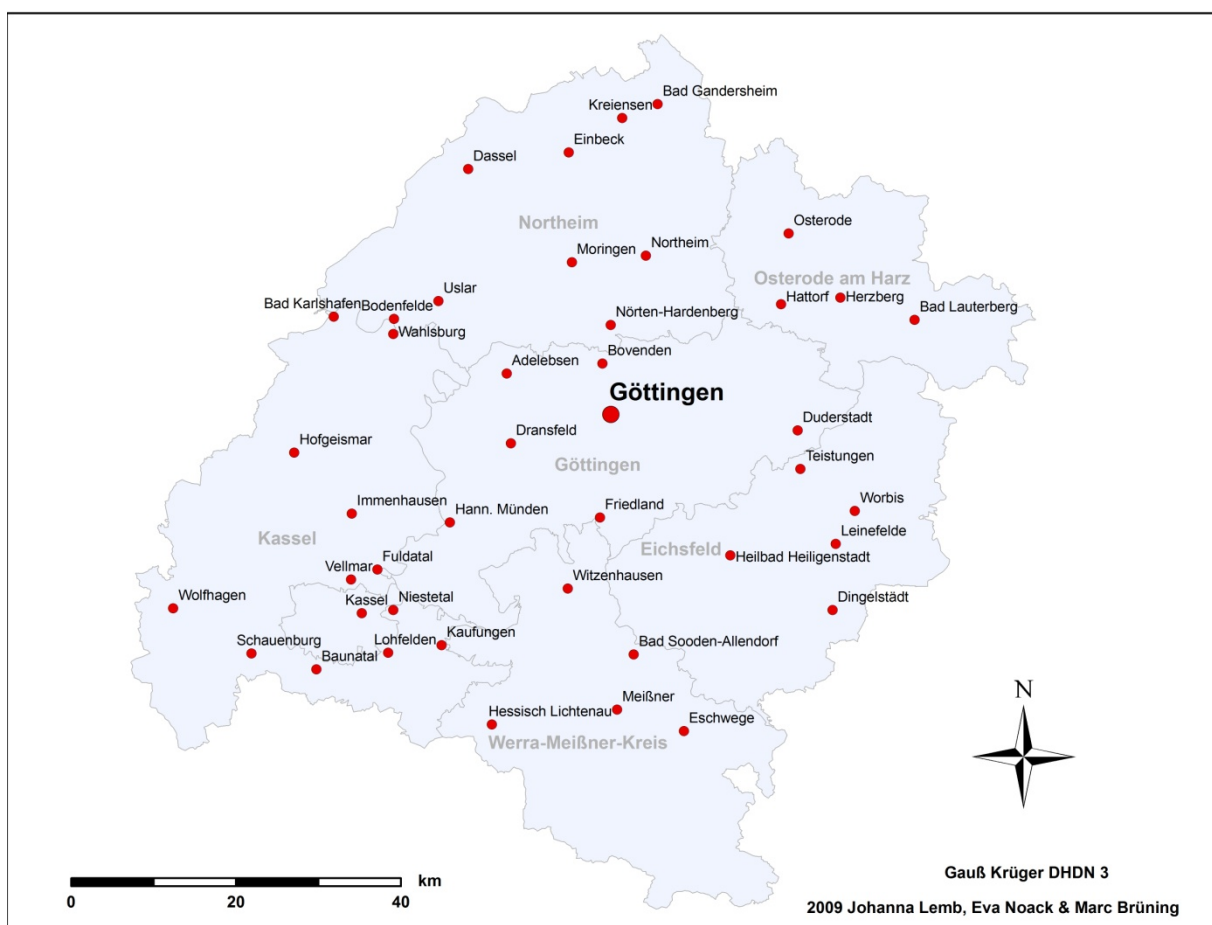


Abbildung 2.1.: Einzugsgebiet der Abteilung Nuklearmedizin im südniedersächsischen Raum für Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die archivierten Akten von 241 Patienten, die von 1990 bis heute in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG behandelt und nachgesorgt wurden, durchgesehen und relevante Informationen ermittelt. Anfangspunkt der Beobachtung war die Operation. Der Beginn der Nachsorge wurde definiert als der erste Patientenkontakt nach der Operation. Dieser erste Kontakt war bei 178 Patienten (88%) die Radioiodablation. 24 Patienten (12%) kamen im ersten Kontakt zu einer Kontrolle. Dies war der Fall bei Patienten, die aufgrund

ihres Stagings keiner Radioiodablation bedurften oder solchen, die aufgrund anderer Umstände erst später die Radioiodablation erhielten. Das Ende der Beobachtung war identisch mit dem Ende der Datenerhebung. In einigen Fällen wurde die Nachsorge von den Patienten vorzeitig, beispielsweise durch Änderung des Wohnortes, beendet.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten, die in diese Untersuchung aufgenommen wurden, mussten an einem malignen epithelialen Tumor der Schilddrüse erkrankt sein. Hierbei wurden nur die differenzierten Karzinome untersucht. Medulläre und anaplastische Karzinome wurden ausgeschlossen.

Es wurden insgesamt 202 Patienten erfasst, bei denen der Beginn der Nachsorge (definiert als Radioiodablation) seit dem Jahr 1990 erfolgt war. Patienten, bei denen der Beginn der Nachsorge weiter zurück lag, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Die Nachsorge der Patienten musste mindestens über einen Zeitraum von zwölf Monaten in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG erfolgt sein. Im Rahmen der initialen Datenerhebung wurden 39 Patienten miterfasst, bei denen sich später zeigte, dass sie den Mindestnachsorgezeitraum nicht erreichten. Diese Patienten wurden ausgeschlossen und die Daten nach Beendigung der Datenerhebung gelöscht.

2.2. Die Datenbank

Zur Erfassung der relevanten Parameter wurde eine Datenbank angelegt. In diese Datenbank wurden die Daten der 202 Patienten eingefügt. Jedem Patienten wurde dabei eine fortlaufende Identifikationsnummer zugeordnet, die keine Rückschlüsse auf Namen, Alter, Geschlecht sowie Art und Schwere der Erkrankung zuließ. Diese Nummer ersetzte im Weiteren den Namen der Patienten.

2.2.1. Datenstruktur

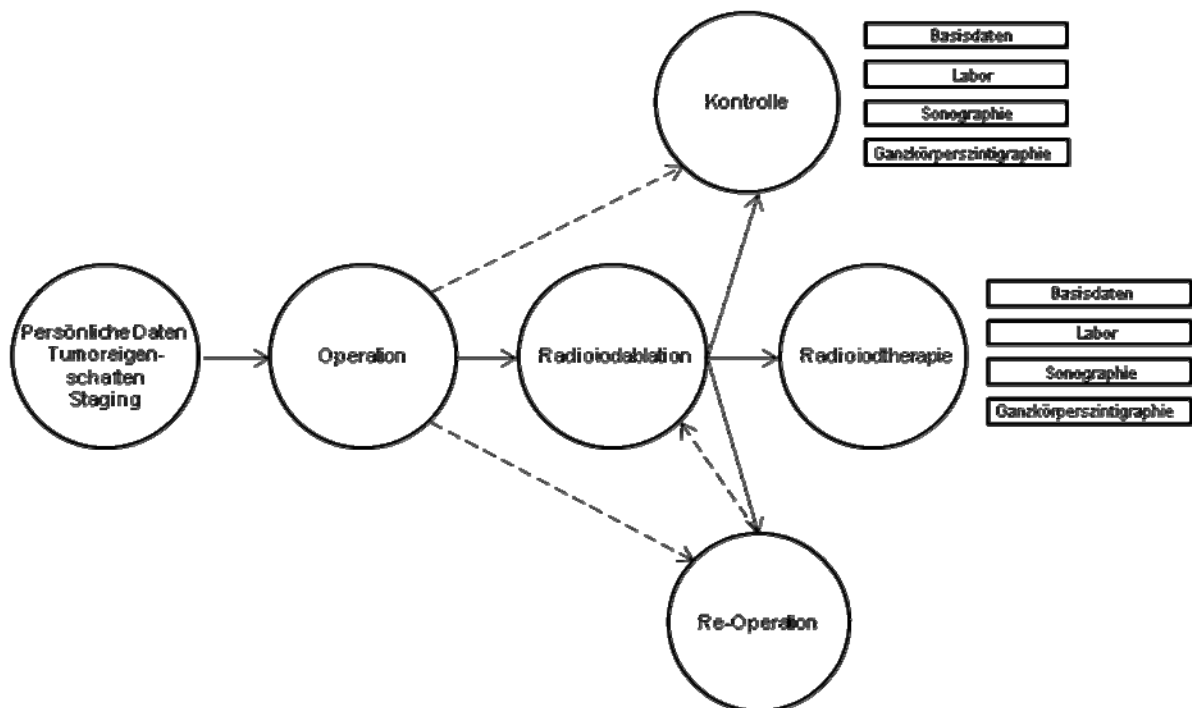


Diagramm 2.1.: Struktur der Patientenkontakte in Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

Alle Patienten wurden zunächst nach demselben Schema behandelt, für folgende Kontakte gab es drei unterschiedliche Möglichkeiten (Kontrolle, Radioiodtherapie oder Re-Operation). Mögliche Abweichungen von diesem Schema, beispielsweise bei frühem Tumorstadium, sind mit gestrichelten Pfeilen markiert.

Im Rahmen eines ersten Patientenkontaktes wurden für jeden Patienten drei Tabellen ausgefüllt, die persönliche Daten, Tumoreigenschaften und Staging umfassten. Anschließend fand bei allen Patienten die operative Therapie statt, an welche sich bei 188 Patienten die Radioiodablation anschloss. Bei 22 Patienten wurde aufgrund des Tumorstadiums keine Ablation durchgeführt, so dass sie nach der Operation direkt zu den Kontrollen der Nachsorge übergingen.

Die weitere Nachsorge wurde in drei mögliche Kontaktarten unterteilt. Kontrolle und Radioiodtherapie bestehen dabei aus jeweils vier Elementen: den Basisdaten, den Laborwerten, dem Sonographiebefund sowie der Ganzkörperszintigraphie. Der prinzipielle Unterschied zwischen diesen beiden Kontaktformen lag dabei in der verwendeten Aktivität. Während bei den Kontrollen keine oder diagnostische Mengen radioaktiven Iods angewandt wurden ($92\text{-}370\text{ MBq }^{131}\text{I}$ beziehungsweise $185\text{-}370\text{ MBq }^{123}\text{I}$), fand bei der Radioiodtherapie eine therapeutische Iodapplikation ($> 1850\text{ MBq}$) statt. Eine weitere Kontaktform, die nicht in der Abteilung Nuklearmedizin, sondern in der Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie stattfand, war die Revisionsoperation, die bei Verdacht auf Rezidive und Metastasen nach nuklearmedizinischer Diagnostik durchgeführt wurde.

Nach dem ersten Kontakt der Nachsorge konnte jeder Patient im Weiteren zwischen den Kontaktformen wechseln. Wie und über welchen Zeitraum dies geschah, hing von den individuellen Krankheitsverläufen ab und wurde aus einem Verweis am jeweiligen Ende der Tabelle ersichtlich.

2.3. Erfasste Parameter

Zu jedem Kontakt wurden Tabellen angelegt, welche die Details dieses Kontaktes abfragten. Im Weiteren werden die erfassten Parameter näher betrachtet und erläutert.

2.3.1. Alter und Geschlecht der Patienten

Insgesamt wurden 202 Patienten untersucht, von denen 143 Patienten weiblichen und 59 Patienten männlichen Geschlechts waren. Der jüngste Patient war zum Erkrankungszeitpunkt 14, der älteste 91 Jahre alt.

2.3.2. Die Histologie

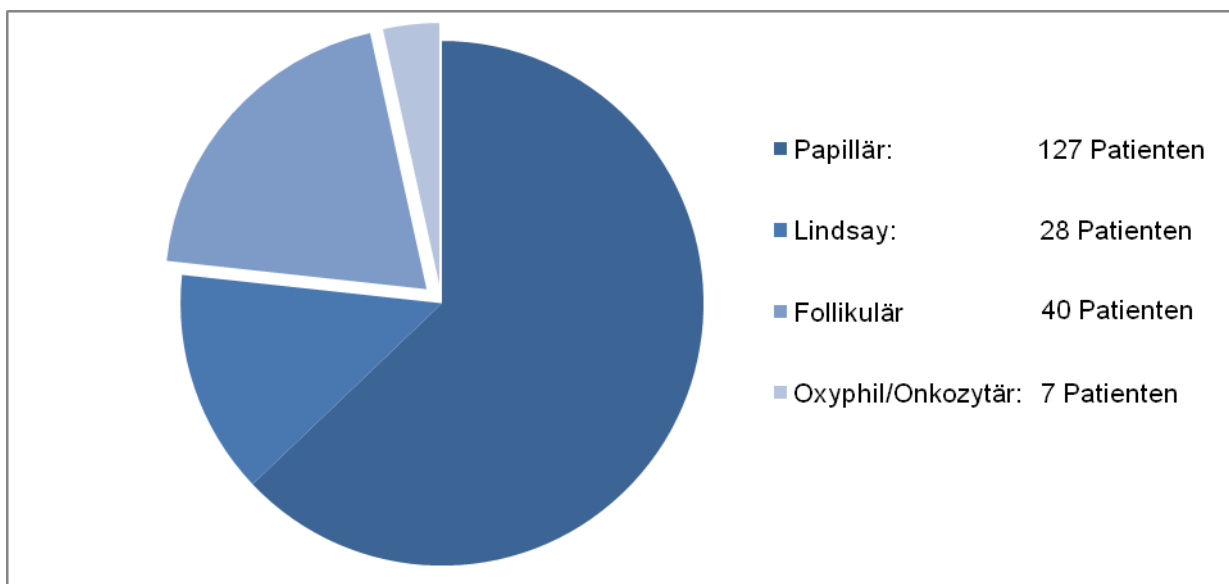


Diagramm 2.2.: Vorkommen unterschiedlicher Tumorhistologien in der Patientengruppe (n=202).

Dieses Diagramm zeigt das Vorkommen unterschiedlicher Tumorhistologien in der Patientengruppe. Papilläre und Lindsay-Tumoren wurden dabei aufgrund der ähnlichen histologischen Eigenschaften zusammengefasst.

Papilläre Tumoren traten in der untersuchten Gruppe mit 63% häufig auf. Dies entsprach in etwa den Angaben aus der Literatur (Harness et al. 1992; Gilliland et al. 1997). Seltener fanden sich die sogenannten Lindsay-Tumoren, papilläre Karzinome follikulärer Differenzierung, mit einem Anteil von 14%. Da Lindsay-Tumoren nach WHO-Definition zu den papillären Karzinomen gehören, sind sie in Diagramm 2.2. gemeinsam mit diesen aufgeführt. Rein papilläre Karzinome und Lindsay-Tumoren machten zusammen 77% aller Tumoren aus. Die follikulären Karzinome ergaben einen Anteil von 20%. Selten hingegen fanden sich onkozytäre und oxyphile Tumoren (3%).

2.3.3. Das Staging

Gemäß dem Stagingssystem TNM wurde jedem Patienten nach Untersuchung des Operationsresektates ein eindeutiges Tumorstadium zugewiesen. Die Einteilung erfolgte nach den Richtlinien der UICC. Nach Aktualisierung im Jahr 2002 wurde seit dem 01.01.2003 die neue Richtlinie verwendet. Auf die Unterschiede zwischen den beiden Versionen wird in Kapitel 1.4. eingegangen. Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Betrachtung handelt war es nicht in allen Fällen möglich, aus den vorhandenen Angaben eindeutig zu ersehen, welche der beiden UICC-Einteilungen Anwendung gefunden hatte. Aus diesem Grunde wurde ein System entwickelt, das es erlaubte, die Patienten unabhängig von genauen Angaben zum verwendeten UICC-System anhand der angegebenen Tumorgöße und -ausbreitung gruppieren zu können. Patienten mit pT 1- und 2-Tumoren wurden für die Auswertung zusammengefasst. In dieser Kategorie sind somit alle Patienten mit einem Tumordurchmesser bis 4 cm ohne extrathyreoidale Ausbreitung erfasst.

Das Stadium pT 3 wurde unterteilt in pT 3, intrathyreoidal und pT 3, extrathyreoidal. Hier sind somit auch Patienten erfasst, die aufgrund der geringgradigen extrathyreoidalen Tumorausbreitung nach UICC 1997 als pT 4 gegolten hätten, jedoch nach UICC 2002 als pT 3 klassifiziert wurden. Als pT 4 wurden Tumoren klassifiziert, die das subkutane Weichteilgewebe, die prävertebralen Faszie und/oder andere Halsorgane infiltrierte.

In Tabelle 2.1. wird ersichtlich, dass pT 1- und pT 2-Tumoren mit 66% am häufigsten vertreten waren. 14% aller Patienten erkrankten an einem pT 3- und 16% an einem pT 4-Tumor. Bei 2% der Patienten wurde der Primärtumor mit x bezeichnet. Keine Angaben zum Staging fanden sich bei 1% der Patienten. 56 Patienten (28%) hatten initiale Lymphknotenmetastasen. Bei 13 Patienten (6%) fanden sich bei Diagnosestellung Fernmetastasen.

Das Vorkommen der verschiedenen Tumorstadien wurde in Tabelle 2.1. nach histologischer Eigenschaft getrennt aufgeführt.

Tabelle 2.1.: Vorkommen verschiedener Tumorstadien in der untersuchten Patientengruppe (n=202)

p T	p N	p M	papillär	Lindsay	follikulär	onkozytär	Summe
1, 2	0	0	14	3	4	0	134
	0	x	20	4	4	2	
	x	x	30	9	9	3	
	1	x	22	3	2	0	
	0	1	0	0	1	0	
	x	1	1	0	1	0	
	1	1	1	0	1	0	
3, intrathyreoidal	0	0	1	0	1	1	24
	0	x	2	0	1	0	
	x	x	3	1	9	0	
	1	x	3	1	0	0	
	1	0	1	0	0	0	
3, extrathyreoidal	x	x	1	0	0	0	5
	1	x	3	0	0	0	
	1	0	1	0	0	0	
4	0	0	1	0	1	0	32
	0	x	1	0	0	0	
	x	x	5	1	2	1	
	1	x	10	3	0	0	
	x	1	1	1	0	0	
	1	1	2	0	0	0	
	1	0	3	0	0	0	
X	x	x	0	2	0	0	6
	x	1	0	0	4	0	
ohne Staging:			1	0	0	0	1
			127	28	40	7	202

2.3.4. Weitere Parameter

Die Datenbank erfasste alle bekannten Risikofaktoren, die das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben der Patienten beeinflussen. Die bekannten Risikofaktoren beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom sind das Alter, männliches Geschlecht, Größe des Tumors, Histologische Tumoreigenschaften (papillär vs. Lindsay vs. follikulär, onkozytär vs. nicht onkozytär), eine Tumorausdehnung über die Kapsel hinaus, Lymphknotenbefall, eventuell vorhandene Fernmetastasen, das Ausmaß der Schilddrüsenresektion (R0 vs. R1) und der Lymphknotenresektion, der Thyreoglobulinspiegel vor und sechs Monate nach Ablation sowie die Antikörper gegen Thyreoglobulin.

Des weiteren wurden für jeden Patientenkontakt in der Tabelle „Basisdaten“ die aktuellen Dosierungen von Thyroxin, Calcium und Vitamin D3, eventuell weiterführende Diagnostik bei Rezi-

div- oder Metastasenverdacht sowie die Verwendung von rekombinantem TSH, das subjektive Befinden der Patienten sowie den Krankheitsverlauf betreffende Ereignisse (Metastasen, Rezidive, Tod oder Zweiterkrankungen) erfasst.

Die Tabelle „Labor“ erfasste jeweils die aktuellen Laborparameter (TSH, Thyreoglobulin, Thyreoglobulin-Wiederfindung, Antikörper gegen Thyreoglobulin, Calcium, Phosphat, Parathormon und Iod im Urin).

In der Tabelle „Sonographie“ wurde der aktuelle Sonographiebefund mit folgenden Parametern erfasst: Vorhandensein und Größe eines Schilddrüsenrestes, auf Malignität verdächtige cervikale Lymphknoten und deren Lokalisation, echoarme Raumforderungen und deren Lokalisation sowie Angaben über eine eventuell stattgehabte Feinnadelaspirationszytologie und deren Befund.

Die Tabelle „Szintigraphie“ erfasste die Menge der applizierten Radioaktivität, das verwendete Radiopharmakon (^{131}I oder ^{123}I), die Lokalisation der Speicherungen, den Aufnahmemodus, welcher entweder planar oder als SPECT (Single-Photon-Emission-Computed-Tomography) durchgeführt wurde, die Dauer des stationären Aufenthaltes, die Dauer des vorangegangenen Entzugs von Schilddrüsenhormon sowie die Verwendung von rekombinantem TSH.

2.3.5. Kodierung und Bewertung

Um die erfassten Parameter in eine Form zu bringen, die eine statistische Auswertung erlaubt, wurde nach Beendigung der Datenerfassung ein Schlüssel entwickelt, der Informationen durch Zahlen kodiert. Dabei wurde nach folgendem Prinzip verfahren:

Gab es für einen Parameter pro Patient eine Variable, so wurden die unterschiedlichen Möglichkeiten mit Zahlen versehen und eingefügt.

Beispiel: Tumorhistologie

1=papillärer Tumor, 2=follikulärer Tumor, 3=Lindsay-Tumor, 4=onkozytärer/oxyphtiler Tumor.

Existierten für einen Parameter mehrere Variablen, so wurden mehrere Spalten mit den entsprechenden Variablen angefertigt und als Normalwert Null eingetragen. Bei Vorkommen einer Variablen bei einem Patienten wurde an der entsprechenden Stelle eine Eins eingetragen.

Nach diesem System wurde mit allen Tabellen und in allen Patientenkontakten verfahren.

2.4. Die statistische Auswertung der Daten

An die Eingabe der Patientendaten in die Datenbank schloss sich die statistische Auswertung der Daten an, auf die im Folgenden eingegangen wird.

2.4.1. **Erster Teil: Charakterisierung der Göttinger Schilddrüsenkarzinompatienten**

Dieser Teil der Ergebnisse beruhte alleine auf deskriptiver Statistik. Ausgehend von den in der Datenbank enthaltenen Patientendaten wurden die benötigten Angaben extrahiert und in tabellarischer Form ausgewertet. Da dieser Teil der Auswertung eine Charakterisierung der Göttinger Schilddrüsenkarzinompatienten darstellen soll, wurde auf die Durchführung statistischer Tests verzichtet.

2.4.2. **Zweiter Teil: Identifikation der Risikofaktoren für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom**

Der zweite Teil der Auswertung befasste sich mit der Identifikation von Risikofaktoren in der untersuchten Patientengruppe. Es wurden folgende Risikofaktoren bezüglich ihres Einflusses auf den Krankheitsverlauf untersucht: Alter, Geschlecht, Histologie, Differenzierungsgrad, Größe des Primärtumors, initialer Lymphknotenbefall, initiale Fernmetastasen, Ausmaß der Schilddrüsen- und der Lymphknotenresektion, Residualtumorklassifikation sowie der Thyreoglobulinwert im Serum nach chirurgischer Therapie und Radioiodablation. Die Patienten wurden hinsichtlich jedes dieser Risikofaktoren zu drei Zeitpunkten beobachtet: nach sechs, zwölf und 36 Monaten. Es wurde für jeden Zeitpunkt eine Einteilung der Patienten in die zwei Gruppen tumornegative (derzeit kein Tumor nachweisbar) und tumorpositive (derzeit Tumor nachweisbar) Patienten vorgenommen. Für eine Einteilung in die Gruppe der tumornegativen Patienten mussten folgende Bedingungen erfüllt sein: Ein negativer Thyreoglobulinwert im Serum ($\leq 0,3$ ng/ml) unter endogener oder exogener Stimulation durch TSH, verbunden mit einer unauffälligen Bildgebung durch cervikale Sonographie und/oder Ganzkörperszintigraphie. Der Nachweis eines Schilddrüsenrestes mit im Verlauf negativem Thyreoglobulinwerten führte ebenfalls zu einer Zuteilung in die tumornegative Gruppe.

Patienten der tumorpositiven Gruppe erfüllten die folgenden Kriterien: ein unter Suppressions- oder Stimulationsbedingungen positiver Thyreoglobulinwert ($\geq 2,0$ ng/ml) ohne den Nachweis eines Schilddrüsenrestes und/oder den bildgebenden und/oder histologischen Nachweis von lokoregionären Rezidiven oder Metastasen. Auch ein dauerhaft steigender Thyreoglobulinwert ohne den Nachweis eines morphologischen Korrelats bedeutete eine Zuordnung in die tumorpositive Gruppe.

Patienten mit einem Thyreoglobulinwert zwischen 0,4 und 1,9 ng/ml wurden aufgrund des weiteren Verlaufs beurteilt. Entwickelten diese Patienten innerhalb der nächsten drei Monate eine nachweisbare Metastase oder ein lokoregionäres Rezidiv oder stieg der Thyreoglobulinwert auf über 2,0 ng/ml bei weiterhin fehlendem morphologischem Korrelat, so wurden diese Patienten

der tumorpositiven Gruppe zugeordnet. Bei Ausbleiben dieser Entwicklung wurden die Patienten für den Moment der tumornegativen Gruppe zugeordnet.

Diese Einteilung wurde für die drei Zeitpunkte sechs, zwölf und 36 Monate vorgenommen und die Patienten mit den Nummern 0=tumornegativ und 1=tumorpositiv bewertet.

Einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf hatte ein Risikofaktor demnach, wenn der Patient im Verlauf der 36 Monate eine Metastase oder ein lokoregionäres Rezidiv entwickelte. Bei allen Patienten, die an den Folgen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms verstarben, trat der Tod später als 36 Monate nach Therapiebeginn ein.

Anhand dieser Einteilung konnte nun jeder der oben genannten Risikofaktoren mit den zu den drei Zeitpunkten tumornegativen und tumorpositiven Patienten korreliert werden. Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, des Mann-Whitney-U-Tests und des Mc-Nemar-Tests bestimmt.

Formel 2.1.: Chi-Quadrat-Test

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^m \frac{(n_i - n_{i0})^2}{n_{i0}}$$

Formel 2.2.: Mann-Whitney-U-Test

$$U = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n S(X_i, Y_j)$$

Formel 2.3.: Mc-Nemar-Test

$$\hat{\chi}^2 = \frac{(b - c - 0,5)^2}{b + c}$$

2.4.3. Dritter Teil: Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Verfahren

In diesem Teil der statistischen Auswertung wurde eine Analyse der diagnostischen Methoden hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität durchgeführt. Zunächst wurden die standarddiagnostischen Untersuchungsmethoden cervikale Sonographie, diagnostische Ganzkörperszintigraphie mit Aktivitäten von 92,5-370 MBq ^{131}I oder ^{123}I beurteilt. Es wurden zu dieser Auswertung 77 Patienten herangezogen, bei denen im ersten postablativen Kontakt (drei bis sechs Monate nach Ablation) beide Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Patienten wurden wiederum

nach den in 2.4.2. genannten Kriterien in die zwei Gruppen tumornegative und tumorpositive Patienten eingeteilt. Anschließend wurden anhand dieser Angaben Vierfeldertafeln für beide Untersuchungsmethoden angefertigt, anhand derer nach den untenstehenden Formeln Sensitivität und Spezifität der Methode ermittelt wurden.

Formel 2.4.: Berechnung der Sensitivität

$$p = \frac{\text{Anzahl der richtig Positiven}}{\text{Anzahl der richtig Positiven} + \text{Anzahl der falsch Negativen}}$$

Formel 2.5.: Berechnung der Spezifität

$$p = \frac{\text{Anzahl der richtig Negativen}}{\text{Anzahl der richtig Negativen} + \text{Anzahl der falsch Positiven}}$$

Nach der gleichen Vorgehensweise wurde die Sensitivität und Spezifität der posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie mit 3.700-11.100 MBq ^{131}I drei bis sechs Monate nach initialer Therapie an 61 Patienten bestimmt. Sodann wurden Sensitivität und Spezifität bei mehr als sechs durchgeführten Untersuchungen nach demselben Verfahren auch für die anderen in der Diagnostik von Metastasen und lokoregionären Rezidiven verwendeten bildgebenden Verfahren (wie CT und MRT) ermittelt. Ein bildgebendes Verfahren galt als positiv, wenn es eine Metastase oder ein lokoregionäres Rezidiv detektiert hatte, die sich durch einen histologische Nachweis des tumorösen Geschehens nach operativer Entfernung der Metastase oder des lokoregionären Rezidivs beweisen ließ (Goldstandard). In den Fällen, in denen keine Resektion durchgeführt wurde, galten ein positiver Thyreoglobulinspiegel und/oder eine Darstellung in der cervikalen Sonographie oder der Ganzkörperszintigraphie als beweisend. Zeigte das bildgebende Verfahren ein tumoröses Geschehen an, das sich durch keine der oben genannten Methoden und auch nicht im weiteren Verlauf verifizieren ließ, galt das Ergebnis als negativ. Aufgrund der geringen Stichprobengröße, die sich durch die Vielzahl der angewandten Untersuchungsmethoden sowie des relativ seltenen Einsatzes der meisten dieser Untersuchungsmethoden ergab, wurde zu jeder bildgebenden Methode das 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Formel 2.6.: Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls

$$p = \left[\bar{x} - z \left(1 - \frac{\alpha}{2}\right) \frac{\sigma}{\sqrt{n}} ; \bar{x} + z \left(1 - \frac{\alpha}{2}\right) \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \right]$$

2.5. Die TSH-Bestimmung

Die in-vitro Bestimmung des TSH-Spiegels beruht auf dem Prinzip der Sandwichmethode mit Direkter-Chemilumineszenz-Technologie. Es werden hierbei konstante Mengen zweier Antikörper eingesetzt. Dabei handelt es sich einerseits um einen monoklonalen Maus-Anti-TSH-Antikörper, markiert mit einem Acridiumester und andererseits um einen polyklonalen Schaf-Anti-TSH-Antikörper, der kovalent an paramagnetische Partikel in der festen Phase des Assays gebunden ist. Nach Zugabe des Plasmas bindet TSH an den polyklonalen Antikörper. Anschließend bindet der sich im Lite-Reagenz befindliche monoklonale Antikörper auf der anderen Seite an das TSH. Durch Reaktion dieses Antikörpers mit einem Chromogen entsteht eine messbare Lichtreaktion, deren Intensität direkt proportional zur vorhandenen Menge an TSH ist. Bis Juni 1993 wurde zur Bestimmung des TSH das Chemilumineszenz System ACS:180 TSH der Firma Chiron Diagnostics, Fernwald verwendet. Von 1993-2007 wurde das System Advia Centaur der Firma Bayer Diagnostics, Fernwald verwendet. Seit dem Jahr 2007 wird die Bestimmung des TSH-Spiegels durch das Zentrallabor der UMG vorgenommen. Hier wird der TSH Elecsys Assay der Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, eingesetzt. Dieser Assay arbeitet mit einem monoklonalen Maus-Antikörper sowie einem chimären Antikörper aus humanen- und Maus-Anteilen in der festen Phase. So werden Störeinflüsse durch humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) weitgehend unterbunden und eine höhere analytische Sensitivität erzielt. Die analytische Sensitivität des ACS:180 liegt bei 0,011 mIU/l, die des Advia Centaur wird mit 0,010 mIU/l beschrieben. Die analytische Sensitivität des TSH Elecsys Assays liegt bei 0,005 mIU/l.

Der Referenzbereich für TSH_{basal} liegt zwischen 0,45 mIU/l und 3,2 mIU/l, während man bei Werten $< 0,1$ mIU/l definitionsgemäß von einem supprimierten TSH_{basal} spricht. Ein erniedrigter TSH_{basal} liegt vor, wenn sich die Werte im Bereich zwischen 0,1 mIU/l und 0,45 mIU/l befinden.

2.6. Die Bestimmung von Thyreoglobulin

Zur Bestimmung des endogenen Thyreoglobulins im Serum wurden immunradiometrische Assays verwendet. Diese basieren auf der Technologie des Coated-tube-Systems, das an der Teströhrcheninnenwand fixierte Antikörper gegen Thyreoglobulin enthält. Durch Zugabe von ^{125}I -markierten Anti-Tg-Antikörpern im Überschuss als Tracer bilden sich Sandwichkomplexe, die an die feste Phase des Assays gebunden sind. Das von diesen Komplexen ausgesandte radioaktive Signal verhält sich dabei proportional zur endogenen Konzentration an Thyreoglobulin. Bis zum Jahr 2002 wurde die Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin mit dem Assay Tg-IRMA (SELco[®]Tg-Assay) der Firma Medipan GmbH, Berlin bestimmt. In der festen Phase dieses Assays befindet sich ein monoklonaler Maus-Antikörper. Bei dem zur Inkubation über

Nach hinzugefügten Tracer handelt es sich ebenfalls um einen monoklonaler Maus-Antikörper. Die funktionelle Sensitivität des Assays beträgt 0,5-1,0 ng/ml. Von 2002 bis 2007 wurde in der nuklearmedizinischen Abteilung ein Assay der 3. Generation, 3-G-IRMA; Dynotest[®]Tg-plus, Firma Brahms, Henningsdorf verwendet. Dieser Assay unterscheidet sich insofern vom SelcoTg-Assay, als dass die feste Phase mit einem polyklonalen Kaninchen-Antikörper bestückt ist, der auch atypische Thyreoglobulin-Moleküle erfassen soll, außerdem ist die Inkubationszeit bei diesem Assay länger. Allerdings konnten in durchgeführten Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Assays gemessen werden (Mikosch et al. 1999; Sahlmann et al. 2003). Die funktionelle Sensitivität dieses Assays wird vom Hersteller mit 0,2 ng/ml angegeben. Seit dem Jahr 2007 wird auch dieser Assay durch das Zentrallabor der UMG durchgeführt. Seither wird der Tg Elecsys Assay der Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim verwendet. Dieser wiederum verwendet zwei monoklonale Maus-Antikörper. Die funktionelle Sensitivität dieses Assays beträgt nach Angaben des Herstellers < 0,2 ng/ml. Als Suchtest auf unspezifische Interferenzen (zum Beispiel humane Anti-Maus-Antikörper (HAMAS)), die zu falsch-negativen Ergebnissen in der Bestimmung von Thyreoglobulin führen können, wird die Bestimmung der Wiederfindung (Recovery) empfohlen. Für die Wiederfindung der drei Assays empfehlen die Hersteller einen Referenzbereich >70 % bis 130 %.

In der vorliegenden Arbeit wurde jeder Thyreoglobulinwert $\geq 0,3$ ng/ml als pathologisch gewertet. Zwar liegt die vom Hersteller angegebene funktionelle Sensitivität des Assays bei < 0,2 ng/ml, jedoch zeigt sich in der Praxis ein höherer Wert von 0,3 ng/ml.

2.7. Die Bestimmung von Antikörpern gegen Thyreoglobulin

Die Bestimmung von Antikörpern gegen Thyreoglobulin wurde in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG seit dem Jahr 2001 serienmäßig durchgeführt. Sie erfolgte bis zum Jahr 2007 mit dem ADVIA Centaur anti-Tg-Test der Firma Bayer Vital GmbH, Fernwald. Dieser Assay arbeitet auf der Grundlage des oben erklärten direkten Chemilumineszenzverfahrens, bei dem humane Anti-Tg-Antikörper mit festphasenfixierten polyklonalen von der Ziege gebildeten Anti-Human-Antikörpern um AE-markiertes Humanthyreoglobulin konkurrieren. Die funktionelle Sensitivität dieses Tests wird vom Hersteller mit 30 U/ml angegeben. Seit dem Jahr 2007 findet im Zentrallabor der UMG der Assay Elecsys Anti-TG Assay der Firma Roche Diagnostics, Mannheim, Verwendung. Dieser Test beruht ebenfalls auf dem Prinzip des direkten Chemilumineszenzverfahrens, verwendet jedoch ausschließlich humane Antikörper. Die analytische Sensitivität dieses Test beträgt laut Hersteller < 10 U/ml. Der Referenzbereich liegt bei Werten <60 U/ml. Die Bestimmung ist von Bedeutung, da Antikörper gegen Thyreoglobulin zu falsch-negativen Ergebnissen in der Bestimmung von Thyreoglobulin führen können (Spencer et al. 1998). Zu-

sammen mit der oben erwähnten Bestimmung der Wiederfindung minimiert dieser Assay das Risiko solcher falsch-negativen Ergebnisse (Zöphel et al. 2001).

2.8. Die Sonographie

Die Ultraschalldiagnostik des Halses wurde mit dem Bildsystem EUB-420 der Firma Hitachi (Ecosan Vertriebs GmbH, Wiesbaden) durchgeführt. Die Standardsoftware beinhaltet ein vollständiges Betriebssystem mit werksseitig festgelegten Systemeinstellungen. Es wurden Schallköpfe der Frequenzen 7,5 MHz und 10 MHz verwendet.

Das Ergebnis der cervikalen Sonographie galt als positiv, wenn maligne Lymphknoten oder ein lokoregionäres Rezidiv detektiert wurden. Maligne Lymphknoten erfüllten die folgenden sonomorphologischen Kriterien: runde, eventuell unregelmäßig begrenzte und klar von der Schilddrüsenloge abgrenzbare, echoarme Raumforderungen mit Mikroverkalkungen oder zystischen Komponenten. Lokalrezidive erfüllten folgende Kriterien: echoarme, zum ursprünglichen Tumor ipsilaterale echoarme Raumforderungen in der Schilddrüsenloge. Die Befunde wurden durch zytologische oder histologische Verifizierung bestätigt. War dies nicht möglich, so galt ein gleichzeitig positiver Thyreoglobulinspiegel als beweisend.

2.9. Die Szintigraphie

Bei der Szintigraphie handelt es sich um eine in der Nuklearmedizin gebräuchliche Untersuchung, die in verschiedenen Varianten durchgeführt werden kann. Auf die für diese Arbeit wichtigen Szintigraphieformen wird im Folgenden eingegangen.

2.9.1. Die Ganzkörperszintigraphie

Alle Ganzkörperszintigramme wurden an einer Prism 2000 S Doppelkopf-Gamma-Kamera der Firma Philips, Hamburg, mit einem „field of view“ (51 cm x 38 cm) von ventral und dorsal angefertigt. Für die ^{131}I - und ^{123}I -Szintigramme wurde eine 256 x 1024 Bild-Matrix und hochenergetische Paralleloch-Kollimatoren (Firma Philips, Hamburg) verwendet. Nach üblicherweise 48 und 72 Stunden beziehungsweise nach 24 Stunden erfolgte die Aufzeichnung des planaren Bildes bei einem Energiefenster von 364 keV \pm 20% vom Fotoppeak (ΔE 20%). Für die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigramme wurden dieselbe Bild-Matrix sowie nieder-energetische Kollimatoren (Low Energy Ultra High Resolution (LEUHR), Firma Philips, Hamburg) verwendet. Die Aufzeichnung des planaren Bildes für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI erfolgte nach 60-90 Minuten bei 140 keV (ΔE 15%).

2.9.2. Die Einzelaufnahmen

Einzelaufnahmen von Hals und Thorax wurden mit derselben Kamera wie die Ganzkörperszintigramme (Prism 2000 S, Firma Philips, Hamburg) angefertigt und von jeweils ventral und dorsal aufgenommen. Es wurden eine 256 x 256 Matrix und hochenergetische Kollimatoren bei ^{131}I , beziehungsweise niederenergetische Kollimatoren (alle Philips, Hamburg), bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI verwendet. Die Aufnahme wurde nach Akquisition von 400.000 Counts beendet.

2.10. Die Emissionscomputertomographie

Das Prinzip der Emissionscomputertomographie beruht auf der schichtweisen Aufnahme von Radionuklidverteilungen durch einen Computer. Hierbei unterscheidet man je nach den Radionukliden die Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), die mit den üblichen Einzel-Photonen aussendenden Radionukliden wie ^{123}I , ^{201}Tl oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI durchgeführt wird, von der Positronen-Emissionstomographie (PET), die mit Radionukliden durchgeführt werden, welche Positronen emittieren, beispielsweise ^{18}F .

2.10.1. Die Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT)

Mit Hilfe der Doppelkopfkamera Prism 2000 S der Firma Philips, Hamburg, wurden die Rohdaten für die SPECT erfasst. Es wurde dabei für ^{131}I eine Akquisition von drei Grad pro Winkelschritt in 60 Winkelschritten pro Kamerakopf gewählt. Je Winkelschritt betrug die Aufnahmezeit 30 Sekunden. Es wurde eine 128 x 128 Bildmatrix sowie ein hochenergetischer Kollimator (HEGAP-PAR (High Energy All Purpose – Parallel Hole) Philips, Hamburg) verwendet. Für ^{123}I wurde eine Akquisition von drei Grad pro Winkelschritt in 60 Winkelschritten pro Kamerakopf gewählt. Für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ wurde eine Akquisition von sechs Grad pro Winkelschritt in 30 Winkelschritten pro Kamerakopf gewählt. Je Winkelschritt betrug die Aufnahmezeit bei beiden Isotopen 30 Sekunden. Sowohl für ^{123}I als auch für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ wurden eine 128 x 128 Bildmatrix sowie ein niederenergetischer Kollimator mit hoher Ortsauflösung (LEUHR Philips, Hamburg) verwendet. Mittels iterativer SPECT-Auswertung (ISA) durch schrittweise rechnerische Annäherung an die Objektverteilung wurden die Rohdaten rekonstruiert, wozu insgesamt sieben Iterationsschritte durchgeführt wurden.

2.10.2. Die Positronen-Emissionscomputertomographie (PET)

Bis zum Jahr 2001 wurden die Positronen-Emissionscomputertomogramme in der nuklearmedizinischen Abteilung der Medizinischen Hochschule Hannover an zwei Geräten der Firma CTI Siemens, Knoxville, Tennessee, USA (ECAT-Exact 922 Scanner und ECAT-591-Scanner) durchgeführt. Seit dem Jahr 2002 werden sämtliche PET-Untersuchungen an einem Siemens ECAT Exact HR+ (Siemens, CTI Co., Knoxville, Tennessee, USA) in der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt.

Die Messung der Emission begann dabei in beiden Zentren jeweils eine Stunde nach Applikation des Tracers. Es wurde je nach Größe des Patienten in sechs bis acht Bettposition die Aktivitätsverteilung von der orbito-meatalen Linie bis zur Mitte des Oberschenkels erfasst. Die Aufnahmen erfolgten im zweidimensionalen Modus und wurden mittels Transmissionsaufnahmen aus zwei rotierenden ^{68}Ga -Quellen absorptionskorrigiert.

Die Rekonstruktion der Bilder erfolgte jeweils durch den OSEM-Algorithmus, einem iterativen Verfahren, wobei jeweils insgesamt 16 Iterationsschritte eines Daten-Subsets nötig waren.

2.11. Die Computertomographie (CT)

Die CT-Untersuchungen wurden an einem General Electric LightSpeed Ultra device Multi-Slice-CT (MSCT) der Firma GE Medical Systems Milwaukee, Wisconsin, USA durchgeführt. Dabei wurden CT Untersuchungen des Thorax in maximaler Inspiration in kaudo-kranialer Aufnahme-richtung bei auf dem Rücken liegenden Patienten durchgeführt (8 x 1,25 mm Kollimator, pitch 1,35 mm, 120 kV, 350 mAs). Bei sämtlichen CT-Untersuchung wurde auf die Injektion von Kontrastmittel verzichtet, um eine Iodkontamination der Patienten zu verhindern. Die Rekonstruktion der Daten geschah unter Verwendung eines Lungenfensters von W 1700/L -500 sowie eines mediastinalen Fensters von W 350/L 35. Es wurden 5 mm dicke Schichten in beiden Fenstern auf Filmen dokumentiert.

2.12. Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Für die Durchführung der MRTs wurden die zwei 1,5 Tesla Magnetome der Firma Siemens (Sonata und Symphony) verwendet. Die Aufnahmen des Halses und des Thorax wurden in den üblichen standardisierten Sequenzen durchgeführt.

2.13. Die Radiopharmaka

In der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie kommen verschiedene Radiopharmaka zum Einsatz. Im Folgenden wird auf Radioisotope, die für Diagnostik und Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms von Bedeutung sind, eingegangen.

2.13.1. ^{131}I (^{131}I)

Die Herstellung von ^{131}I erfolgt im Kernreaktor durch die Bestrahlung von ^{130}Te mit Neutronen oder kann durch die Extraktion von ^{235}U -Spaltprodukten gewonnen werden. Mit einer Halbwertszeit von 8,1 Tagen zerfällt das so gewonnene ^{131}I zu ^{131}Xe . Dabei werden β - und γ -Strahlen ausgesandt. Halbwertszeit ist physikalisch definiert als der Zeitraum, in dem die Zahl der Atome eines Nuklids durch radioaktiven Zerfall auf die Hälfte absinkt. 90% des ^{131}I zerfallen dabei unter Abgabe von γ -Strahlen zum 364 keV (γ_1)-, 7% zum 637 keV (γ_2)- und 2% zum 723 keV (γ_3)-angeregten Zustand von ^{131}Xe . Alle Kerne im 637 keV- und 723 keV-Zustand wiederum zerfallen unter Abgabe von γ -Strahlen ($\gamma_2 + \gamma_3$) direkt in den Grundzustand, während die Kerne des 364 keV-Levels über das 80 keV-Level (γ_4) und (γ_5) in den Grundzustand zerfallen. Wird ^{131}I dem Patienten appliziert, so wird es von der Schilddrüse über einen membranständigen Natrium-Iodid-Symporter in die Schilddrüsenzellen aufgenommen und anschließend organifiziert. Dabei werden die β -Strahlen mit einer durchschnittlichen Reichweite von 0,44 mm im Gewebe emittiert. Diese β -Partikel machen dabei mehr als 90% der Gewebedosis aus. Die anfallenden γ -Strahlen werden zur Bildgebung genutzt (Meller J et al. 2002).

Das für die szintigraphischen Aufnahmen genutzte ^{131}I wurde von der Firma Nycomed Amersham Buchler GmbH & Co. KG, Braunschweig, bezogen.

2.13.2. ^{123}I (^{123}I)

Das Radionuklid ^{123}I wird genau wie das ^{131}I über den Natrium-Iodid-Symporter in die Zelle aufgenommen und dort organifiziert (Meller J et al. 2002). ^{123}I wird im Zyklotron gewonnen und zerfällt unter Emission von γ -Strahlen mit einer physikalischen Halbwertszeit von 13,2 Stunden zu stabilem ^{123}Te . Die dabei emittierten Gammaquanten haben Energien von 159 keV (Zerfallswahrscheinlichkeit: 83,4%), 440 keV (0,4%) und 529 keV (1,4%).

Bei dem für die ^{123}I -Szintigramme genutzte Radionuklid handelt es sich um das Diagnostikum Amersham [^{123}I] Natrium Iodide Injection der Firma Nycomed Amersham Buchler GmbH & Co. KG, Braunschweig.

2.13.3. ^{99m}Tc-(I)-Hexakis-2-Methoxyisoutyl-Isonitril (^{99m}Tc-MIBI)

^{99m}Tc-MIBI ist ein positiv geladenes Komplexmolekül mit lipophilen Eigenschaften. Seine Herstellung erfolgte unter Verwendung eines speziellen Kits (Cardiolite-Kit, Du Pont, Bad Homburg) durch Rekonstruktion mit Natrium-Per technetat-Lösung. Zur Herstellung der Lösung kam ein Elumatic-III-Generator der Firma CIS Diagnostik GmbH, Dreieich, zum Einsatz. ^{99m}Tc entsteht durch radioaktiven Zerfall des Mutternuklids Spaltnmolybdän. Es wird mit einer Elutionslösung (0,9% Natriumchlorid und 0,005% Natriumnitrat) versetzt und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer Hauptenergie von 140 keV und einer physikalischen Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu ⁹⁹Tc. Dieses hat eine sehr lange Halbwertszeit und wird daher als quasi stabil angesehen. Der Aufnahmemechanismus von ^{99m}Tc-MIBI in die Karzinomzellen erfolgt über einen Ladungsausgleich. Das positiv geladene ^{99m}Tc-MIBI tritt per Diffusion und im Bestreben der Zelle nach Ladungsausgleich in die negativ geladenen Karzinomzellen ein. Besonders negativ ist das Membranpotenzial in deren Mitochondrien, in denen sich das ^{99m}Tc-MIBI stark anreichert (Delmon-Moingeon et al. 1990; Elgazzar et al. 1993). Da die intrazelluläre Retention abhängig von der Anzahl der intrazellulären Mitochondrien ist, reichert es sich besonders gut in Hürthle-Zell-Karzinomen an (Yen et al. 1994)

2.13.4. ¹⁸F-2-Fluoro-2-Desoxyglukose (¹⁸F-FDG)

Schilddrüsentumorzellen steigern, ebenso wie viele andere Tumore, ihren Glukosestoffwechsel zur Deckung ihres erhöhten Energiebedarfes. Diese Tatsache wird bei der PET durch den Einsatz ¹⁸F-markierter 2-Fluoro-2-Desoxyglucose ausgenutzt. Diese bildet ein strukturelles Analogon zu 2-Desoxyglucose und wird daher über erleichterte Diffusion mithilfe derselben Glucose-transporter (Glut 1- Glut 10) vom Blut in die Zelle aufgenommen. Dort wird sie zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert, welches ein ungünstiges Substrat für die weiteren Enzyme der Glykolyse darstellt. Somit wird das FDG-6-Phosphat in der Zelle gefangen (sog. Trapping). Das in der Zelle befindliche FDG-6-Phosphat wird jedoch im Gegensatz zur normalen D-Glucose nicht weiter metabolisiert. Zwar kann es durch die Glucose-6-Phosphatase zu FDG dephosphoryliert werden, jedoch läuft diese Reaktion besonders in Tumorzellen sehr langsam ab, da diese für gewöhnlich einen Mangel an diesem Enzym aufweisen (Gallagher et al. 1978). Beim Zerfall des Zyklotronproduktes ¹⁸F zu radioaktivem Sauerstoff (¹⁸O), der mit einer physikalischen Halbwertszeit von 109,7 min stattfindet, werden Positronen (97%) emittiert. Diese treten in Wechselwirkung mit körpereigenen Elektronen. So entsteht kurzfristig ein Positronium aus e⁻ und p⁺, dessen Masse anschließend vollständig nach dem Gesetz der Äquivalenz von Masse und Energie in Energie umgewandelt wird.

Formel 2.7.: Äquivalenz von Masse und Energie

$$E = mc^2$$

Es entstehen zwei 511 keV Quanten, die im 180° Winkel auseinanderfliegen. Der Positronenemissionstomograph verfügt über eine Vielzahl von ringförmig angeordneten Detektoren, die vielfach die Koinzidenz diametral auftreffender Gammaquanten messen. Die zeitliche und räumliche Verteilung dieser Ereignisse lässt einen Rückschluss über die Lokalisation des ^{18}F -FDG im Körper zu.

Bei den durchgeführten PET-Untersuchungen wurde bis zum Jahr 2001 das Radionuklididiagnostikum MHH-FDG mit dem Wirkstoff ^{18}F -FDG, hergestellt in der Medizinischen Hochschule Hannover, eingesetzt. Seit 2001 wird das Radionuklididiagnostikum ^{18}F -FDG aus Bad Berka verwendet.

2.14. Die Software

Für die Erstellung der Datenbank sowie die Extraktion der Daten wurden die Programme Microsoft Access und Microsoft Excel (Microsoft Cooperation, Redmont, USA) verwendet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit den Programmen Statistica (StatSoft, Tulsa, USA) und R (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

Die Erstellung der Graphiken erfolgte mit den bereits oben genannten Programmen Microsoft Excel und Statistica

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Göttinger Schilddrüsenkarzinompatienten

Im ersten Abschnitt der Ergebnisse wird die Gruppe der an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten hinsichtlich Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Metastasen beziehungsweise Rezidiventwicklung beschrieben. In die Auswertung gingen 202 Patienten ein.

3.1.1. Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms

Die Diagnosestellung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms erfolgte in fast 80% der Fälle durch die histologische Untersuchung eines Schilddrüsenresektates oder die diagnostische Durchführung einer FNAC (Feinnadelaspirationszytologie) aus einem Schilddrüsenknoten. Weitere diagnostische Methoden und die Häufigkeit ihrer Anwendung sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 3.1.: Diagnostische Methoden, die zur definitiven Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms führten.

Diagnostik	Absolut	Prozent
Postoperative Histologie	109	54%
FNAC	50	25%
Schnellschnitt	21	10%
Exstirpation einer Lymphknotenmetastase	8	4%
Histologischer oder bildgebender Nachweis von Fernmetastasen	7	3%
nicht bekannt	7	3%
Gesamt	202	100%

Die Frequenz der jährlich durchgeführten FNAC Untersuchungen hat aufgrund der sich stetig verbessernden Qualität der Ultraschallgeräte seit 1990 abgenommen. Wurden bis zum Jahr 1999 noch jährlich durchschnittlich 450 FNACs suspekter Schilddrüsenknoten durchgeführt, waren es seit dem Jahr 2000 noch etwa 100 Punktionen jährlich. 20 der insgesamt 50 durch FNAC diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome wurden bis 1999 diagnostiziert, was einer Diagnosefrequenz von etwa 0,004% entspricht. Seit dem Jahr 2000 sank zwar die Anzahl der Punktionen, jedoch stieg die Frequenz der durch Punktion diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome an (4%). Einschränkend ist anzumerken, dass es sich bei den angegebenen Prozentzahlen sicher nur um eine Annäherung an die tatsächlichen Zahlen handelt.

3.1.2. Operative Therapie

Bei allen 202 Patienten wurde der Primärtumor operativ entfernt. Da bei einem Patienten das primäre Staging nicht bekannt war, konnte er in den unten aufgeführten Tabellen nicht aufgeführt werden. Bei diesem Patienten wurde eine totale Thyreoidektomie mit zentraler und lateraler Neck-dissection durchgeführt.

In Tabelle 3.2. ist die operative Therapie in Abhängigkeit vom initialen Primärtumor- und Lymphknotenstatus aufgetragen. 63% aller Patienten erhielten eine totale Thyreoidektomie mit Neck-dissection. 24% erhielten eine totale Thyreoidektomie ohne Neck-dissection. Eine subtotale Thyreoidektomie wurde bei 10% aller Patienten durchgeführt, eine Hemithyreoidektomie lediglich bei 2% aller Patienten.

Tabelle 3.2.: Ausmaß der initialen chirurgischen Resektion.

Staging	totale Thyreoidektomie		subtotale Thyreoidektomie		Hemithyreoidektomie		Gesamt
	ND +	ND -	ND +	ND -	ND +	ND -	
pT 1,2, Nx	19	22	0	11	0	1	52
pT 1,2, N0	35	8	1	5	1	1	52
pT 1,2, N1	25	4	1	0	0	0	30
pT3, Nx	9	3	0	1	0	0	14
pT3, N0	6	0	0	0	0	0	6
pT3, N1	8	0	0	1	0	0	9
pT4, Nx	3	8	0	0	0	1	11
pT4, N0	2	2	0	0	0	0	3
pT4, N1	17	1	0	0	0	0	18
pTx, Nx	3	1	0	1	0	0	6
Gesamt	127 (63%)	49 (24%)	2 (1%)	19 (9 %)	1 (0%)	3 (2%)	201 (100%)

In dieser Tabelle ist das Ausmaß der initialen chirurgischen Therapie in Abhängigkeit vom Primärtumor- (pT) und Lymphknotenstatus (pN) der Patienten aufgetragen. ND + bedeutet dabei, dass eine Neck-dissection durchgeführt wurde, ND - hingegen, dass keine modifizierte Neck-dissection durchgeführt wurde.

Wie aus Tabelle 3.2. ersichtlich ist, wurde bei 129 von 201 Patienten eine modifizierte Neck-dissection durchgeführt. Welche Kompartimente dabei wie häufig reseziert wurden, wird aus Tabelle 3.3. und Tabelle 3.4. ersichtlich. Während 43 Patienten eine zentrale Neck-dissection erhielten, wurde bei 81 Patienten eine zentrale und laterale Neck-dissection durchgeführt. Bei sieben Patienten, die eine totale Thyreoidektomie erhalten hatten, wurde zusätzlich zur zentralen und lateralen Neck-dissection das mediastinale Kompartiment chirurgisch behandelt.

Tabelle 3.3.: Ausmaß der Neck-dissection bei Patienten, die eine totale Thyreoidektomie erhielten.

Staging	totale Thyreoidektomie			Gesamt
	K 1a, 1b	K 2, 3	Beide	
pT 1,2, Nx	6	0	13	19
pT 1,2, N0	15	2	18	35
pT 1,2, N1	9	3	13	25
pT3, Nx	0	0	9	9
pT3, N0	3	0	3	6
pT3, N1	5	1	2	8
pT4, Nx	2	0	1	3
pT4, N0	1	0	1	2
pT4, N1	0	1	16	17
pTx, Nx	2	0	1	3
Gesamt	43 (34%)	7 (6%)	77 (61%)	127 (100%)

Diese Tabelle zeigt das Ausmaß der Neck-dissection bei Patienten mit totaler Thyreoidektomie in Abhängigkeit vom Primärtumor- (pT) und Lymphknotenstatus (pN). K bezeichnet das resezierte Kompartiment.

Tabelle 3.4.: Ausmaß der Neck-dissection in Abhängigkeit vom Primärtumor (pT)- und Lymphknotenstatus (pN) bei Patienten, die eine subtotale Thyreoidektomie erhielten.

Staging	subtotale Thyreoidektomie			Gesamt
	K 1a, 1b	K 2, 3	Beide	
pT 1,2, Nx	0	0	0	0
pT 1,2, N0	0	0	1	1
pT 1,2, N1	0	0	2	2
pT3, Nx	0	0	0	0
pT3, N0	0	0	0	0
pT3, N1	0	0	0	0
pT4, Nx	0	0	0	0
pT4, N0	0	0	0	0
pT4, N1	0	0	0	0
pTx, Nx	0	0	1	1
Gesamt	0	0	4	4

Diese Tabelle zeigt das Ausmaß der Neck-dissection bei Patienten mit subtotaler Thyreoidektomie in Abhängigkeit vom Primärtumor- (pT) und Lymphknotenstatus (pN). K bezeichnet das resezierte Kompartiment.

Unter histologischen Gesichtspunkten waren die 129 durchgeführten Neck-dissections folgendermaßen verteilt: 100 Patienten litten an einem papillären oder einem Lindsay-Tumor, 26 Patienten waren an einem follikulären Tumor erkrankt und bei drei Patienten war ein onkozytäres Karzinom diagnostiziert worden. Da in der untersuchten Patientengruppe 155 Patienten an ei-

nem papillär differenzierten Tumor erkrankt waren, wurde also in dieser Gruppe bei 55 Patienten keine Neck-dissection durchgeführt.

Im Mittel wurden pro Neck-dissection 13 Lymphknoten entnommen. Durchschnittlich waren 17% der entnommenen Lymphknoten durch den Tumor befallen. Eine Neck-dissection mit Entnahme von weniger als sechs Lymphknoten führte automatisch zum Staging Nx, was das Auftreten von Nx Patienten mit durchgeführter Neck-dissection in Tabelle 3.3. und 3.4. erklärt.

Iatrogene Komplikationen (mechanisch oder entzündlich) traten bei 52 Patienten (26%) auf. Bei 41 von 202 Patienten (20%) persistierte nach zwölf Monaten eine iatrogen bedingte Hypocalcämie. Diese wurde wahlweise mit einem Calciumpräparat, Vitamin D3 oder mit beiden Wirkstoffen zusammen behandelt.

Es wurden sechs Recurrenzlähmungen berichtet (zwei davon beidseitig), von denen jedoch vier vollständig reversibel waren. Es traten also bei 0,02% von 202 Patienten reversible und bei 0,01% aller Patienten persistierende Recurrenzlähmungen auf. Bei zwei Patienten traten postoperative Wundinfektionen auf. Es wurden weiterhin eine iatrogene Ösophagusperforation mit nachfolgender Mediastinitis sowie eine intraoperative Verletzung des Ringknorpels berichtet.

3.1.3. Ablation mit ¹³¹I

Bei 180 Patienten wurde eine Ablation des Schilddrüsenrestes mit ¹³¹I durchgeführt. Bei den anderen 22 Patienten war eine Radioiodablation aufgrund des Tumorstadiums nicht indiziert. Diese 22 Patienten blieben sämtlich über den gesamten Nachsorgeverlauf tumorfrei. Die mittlere Dauer zwischen chirurgischer Therapie und Ablation betrug sechs Wochen.

Die mittlere Aktivität, die zur Ablation appliziert wurde betrug 4.200 MBq. Die geringste applizierte Aktivität lag bei 1.850 MBq, die höchste bei 11.100 MBq. Von 180 abladierten Patienten erhielten 133 Patienten (74%) Aktivitäten zwischen 3.500 und 4.000 MBq. 44 Patienten (24%) erhielten höhere Aktivitäten bis 11.100 MBq bei drei Patienten (2%) wurden niedrigere Aktivitäten verwendet.

Bei 177 Patienten wurde die Radioiodablation unter endogener TSH-Stimulation durchgeführt. In drei Fällen wurde zur Vorbereitung auf die Radioiodablation rekombinantes TSH verwendet. Zum Zeitpunkt der Therapie lagen bei sieben Patienten TSH-Werte unter 30 mIU/l vor, alle anderen Patienten wiesen höhere TSH-Werte auf. Der höchste Wert lag bei 301,00 mIU/l (siehe Tabelle 3.5.).

Tabelle 3.5.: TSH-Werte in der untersuchten Patientengruppe vor der Radioiodablation.

TSH in mIU/l	Patienten
0,08-10,0	4
10,1-20,0	5
20,1-30,0	7
30,1-40,0	28
40,1-50,0	19
50,1-60,0	19
60,1-70,0	24
70,1-80,0	13
80,1-90,0	11
90,1-100,0	9
>100,1	35
Unbekannt	6
Gesamt	180

Der stimulierte Thyreoglobulinwert lag bei 21 Patienten vor der Radioiodablation $\leq 0,3$ ng/ml. Bei allen anderen Patienten war der Thyreoglobulinspiegel pathologisch erhöht. Die Thyreoglobulinwerte vor Ablation sind in Tabelle 3.6. ersichtlich:

Tabelle 3.6.: Thyreoglobulin-Werte in der untersuchten Patientengruppe vor der Radioiodablation.

Thyreoglobulin in ng/ml	Patienten
unbekannt	17
0,0-0,3	21
0,4-1,0	23
1,1-5,0	46
5,1-10,0	31
10,1-50,0	18
50,1-100,0	10
100,1-1000,0	12
>1000	2
Gesamt	180

Die Antikörper gegen Thyreoglobulin waren bei drei von 180 Patienten erhöht.

Eine cervikale Sonographie wurde bei 98 von 180 Patienten (54%) zum Zeitpunkt der Ablation durchgeführt.

Die Spätaufnahmen der Ganzkörperszintigraphie wurden bei 58 Patienten nach 72 Stunden durchgeführt, bei 36 Patienten nach 96 Stunden, bei 60 Patienten nach 120 bis 168 Stunden und bei zehn Patienten nach mehr als 168 Stunden. Bei 16 Patienten war der Zeitpunkt der posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie nicht bekannt.

Bei 159 von 180 Patienten (88%) fanden sich Speicherungen im Bereich des Schilddrüsenbettes. Speicherungen in den Halsweichteilen, jedoch außerhalb der Schilddrüsenloge fanden sich bei 27 von 180 Patienten (15%). Eine mediastinale Speicherung lag bei acht von 180 Patienten (4%) vor.

Pulmonale Anreicherungen fanden sich bei zehn Patienten (6%), bei neun Patienten lagen osäre Speicherherde vor (5%). Da bei einigen Patienten mehrere simultane Speicherungen vorlagen, ergibt die Summe der oben gemachten Angaben mehr als 100%.

Bei allen Patienten wurden die szintigraphischen Aufnahmen planar von ventral und dorsal sowie als Einzelaufnahmen des Halses und des oberen Thorax (links und rechts lateral) angefertigt, fakultativ erfolgten außerdem SPECT-Aufnahmen. Durchschnittlich blieben die Patienten fünf Tage auf der Therapiestation.

3.1.4. Nachsorgeverlauf

In diesem Kapitel wird deskriptiv auf den Verlauf der Nachsorge bei den beobachteten Patienten eingegangen. 202 Patienten wurden über einen Mindestzeitraum von zwölf Monaten beobachtet, wobei der mittlere Nachsorgezeitraum 76 Monate (6,4 Jahre) betrug (siehe Tabelle 3.7.). Metastasen wurden in zwei Kategorien eingeteilt. Synchrone Metastasen waren entweder bereits bei Diagnosestellung nachweisbar oder wurden erst nach einem variablen Zeitraum entdeckt, jedoch ohne einen zuvor negativen Thyreoglobulinwert im Serum. Metachrone Metastasen entstanden bei zuvor tumorfreien Patienten mit nicht nachweisbarem Tumormarker Thyreoglobulin. Im Verlauf stieg der Tumormarker wieder an und es entwickelte sich eine durch Bildgebung oder Histologie nachweisbare Metastase.

Tabelle 3.7.: Aufstellung der Nachsorgezeiträume in der untersuchten Patientengruppe

Zeitraum in Jahren	Patienten
1,0	9
1,1-2,0	25
2,1-3,0	18
3,1-4,0	14
4,1-5,0	12
5,1-6,0	15
6,1-7,0	24
7,1-8,0	17
8,1-9,0	14
9,1-10,0	17
> 10,1	37
Gesamt	202

Hinsichtlich des Verhaltens des Tumors im Nachsorgeverlauf ließen sich die Patienten in zwei Gruppen einteilen. Patienten aus Gruppe 1 (84% aller Patienten), darunter auch solche mit bei Diagnosestellung vorhandenen Metastasen, befanden sich nach initialer Therapie mit sich gegebenenfalls daran anschließenden ein bis zwei weiteren therapeutischen Radioiodgaben in kompletter Remission, während Patienten aus Gruppe 2 (16% aller Patienten) nach Beendigung der initialen Therapie Metastasen und lokoregionäre Rezidive entwickelten.

Tabelle 3.8.: Patienten aus Gruppe 1

Histologie	Anzahl Patienten	pT1,2			pT3		pT4		pTx		
		pN0/x, pM0/x	pN1, pM0/x	pN1, pM1	pN0/x, pM0/x	pN1, pM0/x	pN0/x, pM0/x	pN1, pM0/x	pN0/x, pM0/x	pN0/x, pM1	pNx/pMx
Papillär	111	59	23	0	6	7	6	9	0	0	1
Lindsay	23	14	2	0	1	1	0	3	2	0	0
Follikulär	31	16	2	1	8	0	2	0	0	2	0
Onkozytär	4	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Gesamt	169	92	27	1	16	8	8	12	2	2	1

In Gruppe 1 (Tabelle 3.8.) waren 79% der Patienten an einem Tumor papillärer Differenzierung (papillär und Lindsay-Tumor) erkrankt, 18% an einem follikulären und 2% an einem onkozytären Tumor. 47 Patienten aus dieser Gruppe (28%) hatten initiale Lymphknotenmetastasen, drei Patienten (2%) hatten initiale Fernmetastasen (Lunge und Knochen), die jedoch nach chirurgischer und mehrmaliger radioiodtherapeutischer Therapie nicht mehr nachweisbar waren.

In Gruppe 2 (n=33 Patienten) wurden Patienten zusammengefasst (Tabelle 3.9.), die zu keinem Zeitpunkt in laborchemischer oder klinischer Remission waren (27 Patienten) oder die nach einer kurzen Phase der Remission metachrone Metastasen bildeten (6 Patienten).

Tabelle 3.9.: Patienten aus Gruppe 2

Histologie	Anzahl Patienten	pT1,2			pT3	pT4			pTx		
		pN0/x, pM0/x	pN1, pM0/x	pNx, pM1	pN0/x, pM0/x	pN0/x, pM0/x	pN1, pM0/x	pNx, pM1	pN1, pM1	pN0/x, pM1	pN0/x, pMx
Papillär	15	3	1	1	1	1	5	1	2	0	0
Lindsay	6	2	1	0	0	1	0	1	0	0	1
Follikulär	9	1	0	2	3	1	0	0	0	2	0
Onkozytär	3	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Gesamt	33	8	2	3	4	4	5	2	2	2	1

In Gruppe 2 waren 64% der Patienten an einem Tumor papillärer Differenzierung erkrankt, 27% an einem follikulären und 9% an einem onkozytären Tumor. Ein Vergleich mit den Zahlen in Gruppe 1 zeigt, dass follikuläre und onkozytäre Tumoren in Gruppe 2 anteilig häufiger vorka-

men, während papilläre Tumoren (papilläre und Lindsay-Tumoren) in Gruppe 1 anteilig häufiger auftraten.

Bei Patienten aus Gruppe 1 (n=169) traten nach Beendigung der Therapie keine weiteren Ereignisse im Sinne von Metastasen und lokoregionären Rezidiven mehr auf. Diese 169 Patienten wurden nach Beendigung der initialen Therapie im Durchschnitt 6,3 Jahre beobachtet. In dieser Zeit wurde jeder Patient durchschnittlich alle sechs Monate zur ambulanten Nachsorge in der Schilddrüsenambulanz der UMG vorstellig. Im Rahmen dieser Nachsorge wurden bei 123 der 168 Patienten insgesamt 158 diagnostische Ganzkörperszintigramme durchgeführt. Für 23 dieser Szintigramme wurden 74-92,5 MBq verwendet, fünf Szintigramme wurden mit 185 MBq, und die restlichen 130 Szintigramme mit 370 MBq ^{131}I oder ^{123}I durchgeführt.

In Gruppe 2 hatten sieben von 33 Patienten initiale Lymphknotenmetastasen und neun von 33 Patienten bereits initial Fernmetastasen. Alle sechs metachronen Metastasen traten innerhalb der ersten zehn Jahre nach Diagnosestellung auf. Bei drei Patienten mit metachronen Metastasen ließ sich nach Beendigung der Therapie eine komplette Remission erreichen. Bei drei Patienten, die zu keinem Zeitpunkt in Remission waren, fand sich für den erhöhten Thyreoglobulinwert kein morphologisches Korrelat. Zwei Patienten mit synchronen Metastasen entwickelten im Verlauf zusätzlich ein lokoregionäres Rezidiv, während fünf Patienten mit synchronen Lymphknotenmetastasen im Verlauf zusätzliche Fernmetastasen entwickelten.

Während der gesamten Nachsorge verstarben vier von 202 Patienten. Zwei dieser Patienten litten an cervikalen Lymphknotenmetastasen und ein Patient an multiplen Fernmetastasen. Bei dem vierten Patienten handelte es sich um einen Jugendlichen, der nach mehrmaliger hochdosierter Radioiodtherapie eine Akute Myeloische Leukämie entwickelte.

3.1.5. Metastasen und lokoregionäre Rezidive

Insgesamt entwickelten 86 Patienten Metastasen oder lokoregionäre Rezidive, sieben Patienten davon zeigten im Verlauf eine Zweitmanifestation, so dass insgesamt 93 Metastasen oder lokoregionäre Rezidive auftraten. In unten stehender Tabelle sind die 93 Metastasen der 86 Patienten nach Manifestationsort aufgelistet. 88% aller recurrenten Ereignisse im Bereich des Halses betrafen die Lymphknoten, bei 12% handelte es sich um lokale Rezidive. Von den Fernmetastasen waren 48% in der Lunge, 28% ossär und 24% multipel lokalisiert. Multipel bezeichnet dabei zwei oder mehr gleichzeitige Manifestationsorte.

Tabelle 3.10.: Übersicht über das Vorkommen von Metastasen und lokoregionären Rezidiven in der untersuchten Patientengruppe

Metastase	Modus	Patienten
LK	Synchron	57
	Metachron	3
Pulmo	Synchron	9
	Metachron	3
Os	Synchron	7
Multipel	Synchron	6
Rezidiv	Synchron	8
Gesamt		93

In dieser Tabelle sind die Manifestationsorte der vorkommenden Metastasen und lokoregionären Rezidive mit Metastasierungsmodus und der jeweils zugehörigen Anzahl betroffener Patienten aufgeführt. Es traten in der untersuchten Gruppe Lymphknotenmetastasen (LK), Lungenmetastasen (Pulmo), Knochenmetastasen (Os) sowie Metastasen mit zwei oder mehr verschiedenen gleichzeitigen Manifestationsorten (Multipel) (Lymphknoten, Lunge, Knochen, Pleura) auf.

Im Folgenden soll auf die Metastasen nach histologischer Grundeigenschaft des Tumors getrennt eingegangen werden. In Tabelle 3.11. bis 3.14. sind die Metastasen sowie die diagnostischen Methoden, mit welchen die Metastasen jeweils zuerst diagnostiziert wurden, nach histologischen Eigenschaften getrennt aufgeführt. Die Diagnostik erfolgte bei einigen Metastasen durch mehrere Methoden gleichzeitig, so dass die Summe der diagnostischen Methoden größer ist als die Anzahl der Metastasen.

Tabelle 3.11.: Von papillären Tumoren ausgehende Metastasen und lokoregionäre Rezidive

		Meta- stasen gesamt	pT			Sono	Szintigraphie		Bildgebung			Histo- logie	Tg Mittel- wert in ng/ml
			1,2	3	4		¹³¹ I	^{99m} Tc	CT	MRT	FDG -PET		
LK	Synchron	49	25	8	14	2	2	0	0	0	0	44	19,57
	Metachron		2	0	0	2	1	0	0	0	0	0	166,40
Pulmo	Synchron	5	1	1	2	0	2	0	2	0	0	0	10,5
	Metachron		0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	5,00
Os	Synchron	3	2	0	1	0	0	0	1	0	0	1	14,7
Multipel	Synchron	2	0	0	2	0	1	0	1	0	0	2	125,90
Rezidiv	Synchron	3	0	1	2	3	1	0	0	1	0	0	7,4
Gesamt	-	62	30	10	22	7	8	0	4	1	0	47	-

In dieser Tabelle sind die von papillären Tumoren ausgehenden Metastasen und lokoregionären Rezidive (n=56) in ihrer Gänze (Spalte „Metastasen gesamt“) sowie in Abhängigkeit vom Primärtumorstaging (pT) aufgeführt. Es traten Lymphknotenmetastasen (LK), Lungenmetastasen (Pulmo), Knochenmetastasen (Os), Metastasen mit zwei oder mehr gleichzeitigen Manifestationsorten (Multipel) (Lymphknoten, Lunge, Knochen, Pleura) sowie Rezidive auf. Im rechten Teil der Tabelle sind die diagnostischen Verfahren, die die Diagnose herbeiführten, sowie der mittlere Thyreoglobulinwert (Tg) der Patienten bei Diagnosestellung (in ng/ml) aufgeführt.

Von den 127 an einem Tumor papillärer Differenzierung erkrankten Patienten (Tabelle 3.11.) entwickelten 56 Patienten (44%) Metastasen und lokoregionäre Rezidive, sechs Patienten davon zeigten im weiteren Verlauf eine Zweitmanifestation. Von den 127 Patienten entwickelten 49 Patienten (39%) Lymphknotenmetastasen und zehn Patienten (8%) Fernmetastasen. Drei Patienten (2%) entwickelten lokoregionäre Rezidive, die sämtlich in der Sonographie sichtbar waren.

Tabelle 3.12.: Von Lindsay-Tumoren ausgehende Metastasen und lokoregionäre Rezidive.

		Meta- stasen gesamt	pT			Sono	Szintigraphie		Bildgebung			Histo- logie	Tg Mittel- wert in ng/ml
			1,2	3	4		¹³¹ I	^{99m} Tc	CT	MRT	FDG- PET		
LK	Synchron	7	3	1	3	0	0	0	0	0	0	7	11,83
Multipel	Synchron	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	5000
Rezidiv	Synchron	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	99,9
Gesamt	-	9	3	1	5	1	2	0	0	0	0	7	-

Erläuterungen siehe Tabelle 3.11.

Neun von 28 an einem Lindsay-Tumor erkrankten Patienten (32%) entwickelten Metastasen und lokoregionäre Rezidive (Tabelle 3.12.). Sieben der 28 Patienten entwickelten Lymphknotenmetastasen, ein Patient entwickelte Metastasen in Lymphknoten, Lunge und Pleura gleichzeitig. Ein Patient entwickelte ein lokoregionäres Rezidiv, welches in der cervikalen Sonographie sichtbar war.

Da rein papilläre und Lindsay-Tumoren nach dem gleichen Modus metastasieren, lässt sich zusammenfassen, dass von den 155 Patienten, die an diesen Tumorarten erkrankt waren, 36% Lymphknoten- und 7% Fernmetastasen entwickelten. 3% der 155 Patienten entwickelten ein lokoregionäres Rezidiv.

Tabelle 3.13.: Von follikulären Tumoren ausgehende Metastasen und lokoregionäre Rezidive.

		Meta- stasen gesamt	pT				Sono	Szintigraphie		Bildgebung			Histologie	Tg Mittel- wert in ng/ml
			x	1,2	3	4		¹³¹ I	^{99m} Tc	CT	MRT	FDG- PET		
LK	Synchron	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	2	4,23
Pulmo	Synchron	4	0	2	2	0	0	0	0	1	0	1	1	372,56
	Metachron	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	9,00
Os	Synchron	4	3	0	1	0	0	0	1	1	1	0	2	923,38
Multipel	Synchron	3	1	2	0	0	0	1	0	3	0	0	1	208,17
Rezidiv	Synchron	4	0	1	2	1	3	3	0	1	0	1	1	126,65
Gesamt	-	19	4	8	5	2	3	5	1	5	1	3	7	-

Erläuterungen siehe Tabelle 3.11.

Von den 40 an einem follikulären Tumor erkrankten Patienten (Tabelle 3.13.) entwickelten 15 Patienten Metastasen (35%). Zwölf der 40 Patienten (30%) entwickelten Fernmetastasen und drei Patienten (8%) entwickelten Lymphknotenmetastasen. Vier Patienten (10%) entwickelten lokoregionäre Rezidive, von denen drei sonographisch sichtbar waren.

Tabelle 3.14.: Von onkozytären Tumoren ausgehende Metastasen und lokoregionäre Rezidive.

		Meta- stasen gesamt	pT			Sono	Szintigraphie		Bildgebung			Zytolo- gie	Tg Mittel- wert in ng/ml
			1,2	3	4		¹³¹ I	^{99m} Tc	CT	MRT	FDG -PET		
LK	Metachron	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	6,90
Pulmo	Synchron	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0,10
	Metachron	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	12,70
Gesamt	-	3	2	0	1	1	0	1	1	0	0	1	-

Erläuterungen siehe Tabelle 3.11.

Drei von sieben an einem onkozytären Tumor erkrankten Patienten entwickelten Metastasen in den Lymphknoten und der Lunge (Tabelle 3.14). Bei der durchgeführten Zytologie handelte es sich um eine Feinnadelaspirationszytologie, deren Ergebnis positiv ausfiel.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass papilläre und Lindsay-Tumoren vorrangig lymphogen metastasierten, während follikuläre Tumoren vor allem hämatogen in die Lunge und den Knochen metastasierten.

3.1.6. Operative Therapie der Metastasen und lokoregionären Rezidive

Von den 93 nachgewiesenen Metastasen und lokoregionären Rezidiven wurden insgesamt 70 (75%) operativ entfernt. Drei Patienten wurden selektiv chirurgisch behandelt und erhielten im Anschluss keine Radioiodtherapie. In der unten stehenden Tabelle sind die operativ entfernten Metastasen und lokoregionären Rezidive aufgetragen.

Tabelle 3.15.: Metastasen und lokoregionäre Rezidive, die einer chirurgischen Therapie zugänglich waren.

		Metastasen gesamt	Metastasen reseziert	OP					
				Initial	1. Re- OP	2. Re- OP	6. Re- OP	1. Re-OP frustran	2. Re-OP frustran
LK	Synchron	57	53	40	5	2	0	5	1
	Metachron	3	2	1	0	1	0	0	0
Pulmo	Synchron	9	2	2	0	0	0	0	0
	Metachron	3	1	0	1	0	0	0	0
Os	Synchron	7	1	1	0	0	0	0	0
Multipel	Synchron	6	4	2	0	1	1	0	0
Rezidiv	Synchron	8	7	2	3	1	1	0	0
Gesamt		93	70	47	10	5	2	5	1

In dieser Tabelle sind die Metastasen und lokoregionären Rezidive, die einer chirurgischen Therapie zugänglich waren („Metastasen reseziert“) aufgeführt (n=68). Zum Vergleich finden sich in der Spalte „Metastasen gesamt“ alle diagnostizierten Metastasen. Reseziert wurden Lymphknotenmetastasen (LK), Lungenmetastasen (Pulmo), Knochenmetastasen (Os), Rezidive sowie Metastasen mit zwei oder mehr gleichzeitigen Lokalisationen (Multipel). Re-OP=Revisionsoperation

Von 60 Lymphknotenmetastasen konnten 55 (92%) reseziert werden, 41 davon in der initialen Operation. Bei acht von 25 Patienten (32%) mit Fernmetastasen konnten diese operativ entfernt werden, jedoch in vier Fällen erst im Rahmen der ersten Revision, bei einem Patienten erst im Rahmen der sechsten Revision. Bei sechs Patienten war eine Resektion der Metastasen nicht möglich. Während von den neun isolierten pulmonalen Metastasen drei operativ entfernt werden konnten, war dies bei den drei isolierten Knochenmetastasen in nur einem Fall möglich. Von den acht lokoregionären Rezidiven waren sieben einer operativen Therapie zugänglich, jedoch konnte bei einem Patienten auch durch multiple Revisionsoperationen der Tumor nicht vollständig reseziert werden. Insgesamt waren also 62 von 68 (91%) cervikalen Metastasen oder Rezidiven sowie acht von 25 (32%) Fernmetastasen resektabel.

3.1.7. Radioiodtherapie der Metastasen und lokoregionären Rezidive

Von 86 an Metastasen oder lokoregionären Rezidiven erkrankten Patienten wurden 83 radioiodtherapeutisch behandelt. Dabei wurden 93% aller lokoregionären Rezidive sowie 80% aller Fernmetastasen einer Radioiodtherapie zugeführt (Tabelle 3.16.). Die zur Durchführung der Radioiodtherapie notwendige TSH-Stimulation wurde in 77 von 83 Fällen (93%) durch den Entzug des Schilddrüsenhormons erreicht. Sechs Patienten (7%) wurden durch eine intramuskuläre Gabe von rhTSH stimuliert.

Tabelle 3.16.: Metastasen und lokoregionäre Rezidive, die radioiodtherapeutisch behandelt wurden.

		Metastasen gesamt	Metastasen RIT	durchschnittlich pro RIT applizierte Aktivität		durchschnittliche kumulative Aktivität in MBq
				bis 3.700 MBq	> 3.701 MBq	
LK	Synchron	57	56	36	20	15.045
	Metachron	3	3	1	2	
Pulmo	Synchron	9	6	1	5	45.430
	Metachron	3	3	0	3	
Os	Synchron	7	5	1	4	45.288
Multipel	Synchron	6	6	4	2	32.320
Rezidiv	Synchron	8	4	1	3	24.019
Gesamt		93	83	44	39	162.102

In dieser Tabelle sind die Metastasen und lokoregionären Rezidive aufgeführt, die radioiodtherapeutisch (RIT) behandelt wurden (n=83). Weiterhin sind die durchschnittlich pro Radioiodtherapie applizierte Radioaktivität sowie die durchschnittliche kumulative Aktivität, die die Patienten erhielten, in Megabecquerel (MBq) aufgeführt. Es handelte sich um Lymphknotenmetastasen (LK), Lungenmetastasen (Pulmo), Knochenmetastasen (Os), Metastasen mit zwei oder mehr gleichzeitigen Lokalisationen (Multipel) sowie Rezidive. Unter Metastasen gesamt sind zum Vergleich die insgesamt aufgetretenen Metastasen und Rezidive aufgeführt.

Pro Radioiodtherapie erhielten 44 Patienten durchschnittlich therapeutische Aktivitäten ¹³¹Iod bis 3.700 MBq. Während 63% der 59 Patienten mit syn- oder metachronen Lymphknotenmetastasen diese Aktivität bekamen, erhielten 37% der an syn- oder metachronen Lymphknotenmetastasen erkrankten Patienten höhere Aktivitäten von mehr als 3.700 MBq. Bei den Fernmetastasen kehrte sich dieses Verhältnis um. Während 30% der 20 an Fernmetastasen erkrankten Patienten durchschnittlich Aktivitäten von 3.700 MBq oder weniger pro Therapie erhielten, wurde 70% dieser Patienten mit Aktivitäten von durchschnittlich mehr als 3.700 MBq therapiert. Zwei lokale Rezidive hatten die Fähigkeit zur Iodspeicherung verloren, während sich bei allen 25 Fernmetastasen eine Radioiodspeicherung erkennen ließ.

Die durchschnittlich pro Patient applizierte kumulative Aktivität variierte stark in Abhängigkeit vom Metastasentyp. Patienten mit lokoregionären Rezidiven erhielten deutlich geringere kumulative Aktivitäten als Patienten mit Lungen- und Knochenmetastasen.

Zum Erfolg der multimodalen Therapie von Metastasen und lokoregionären Rezidiven lässt sich festhalten, dass sich von den 68 an einem lokoregionären Rezidiv erkrankten Patienten 54 (80%) nach Beendigung der Therapie in kompletter Remission befanden. Diese Patienten hatten Thyreoglobulinwerte < 0,3 ng/ml und zeigten in bildgebenden Verfahren keinen Anhalt mehr für das Vorhandensein von Tumorgewebe. Von den 25 Patienten, die an Fernmetastasen erkrankt waren konnte bei 18 (72%) keine komplette Remission erreicht werden. Obwohl acht

Fernmetastasen in Lymphknoten, Lunge, Knochen und Pleura einer operativen Sanierung zugänglich waren und alle Patienten mehrfach hochdosierte Radioiodtherapien erhielten, blieben die Thyreoglobulinspiegel dieser Patienten erhöht.

3.1.8. Thyreosuppressive versus thyreosubstituierende Therapie

Bei 50 Patienten wurde im Verlauf der Nachsorge die hormonelle Therapie verändert. Anstelle eines thyreosuppressiven Regimes (TSH $<0,1$ mIU/l) wurde nur noch so viel Levothyroxin verordnet, dass der TSH-Wert im niedrig-normalen Bereich (0,2-0,4 mIU/l) lag. Diese Patienten waren bei Umstellung des Regimes durchschnittlich 7,6 Jahre nachgesorgt worden. Von diesen 50 Patienten waren 32 an einem papillären, acht an einem Linsay, sieben an einem follikulären und zwei an einem onkozytären Karzinom erkrankt. Bei 44 der 50 Patienten lag initial ein pT1, 2-Tumor vor. Bei vier Patienten lautete das Primärstadium pT3. Vier Patienten mit einem pT1, 2-Tumor hatten initial befallene Lymphknoten, kein Patient hatte Fernmetastasen. Ein Patient war initial an einem pT4-Tumor erkrankt, jedoch ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen zu entwickeln. Nach 11,6 Jahren Beobachtungszeit, in der kein Ereignis eingetreten war, wurde die Medikation bei diesem Patienten umgestellt. Bei der letzten Beobachtung vor Umstellung des hormonellen Regimes waren sämtliche Patienten sowohl klinisch als auch laborchemisch tumorfrei.

Da die Beobachtungsdauer nach Umstellung der hormonellen Therapie durchschnittlich zwischen einem und zwei Jahren betrug, lässt sich über das Langzeitergebnis der thyreosubstituierenden Therapie keine Aussage treffen. Allerdings trat in dem betrachteten Zeitraum bei keinem der beobachteten Patienten ein Ereignis im Sinne einer Metastasierung oder der Bildung eines lokoregionären Rezidivs auf.

3.2. Identifikation der Risikofaktoren in der untersuchten Patientengruppe

Im zweiten Teil der statistischen Auswertung wurden die bekannten unabhängigen Risikofaktoren hinsichtlich ihrer statistischen Relevanz in Bezug auf die Göttinger Schilddrüsenkarzinompatienten untersucht.

3.2.1. Alter

Die Altersverteilung in der untersuchten Patientengruppe (n=202) entsprach in etwa einer Gauss'schen Normalverteilungskurve (Diagramm 3.1.). Es waren 67 Patienten jünger als 45 Jahre.

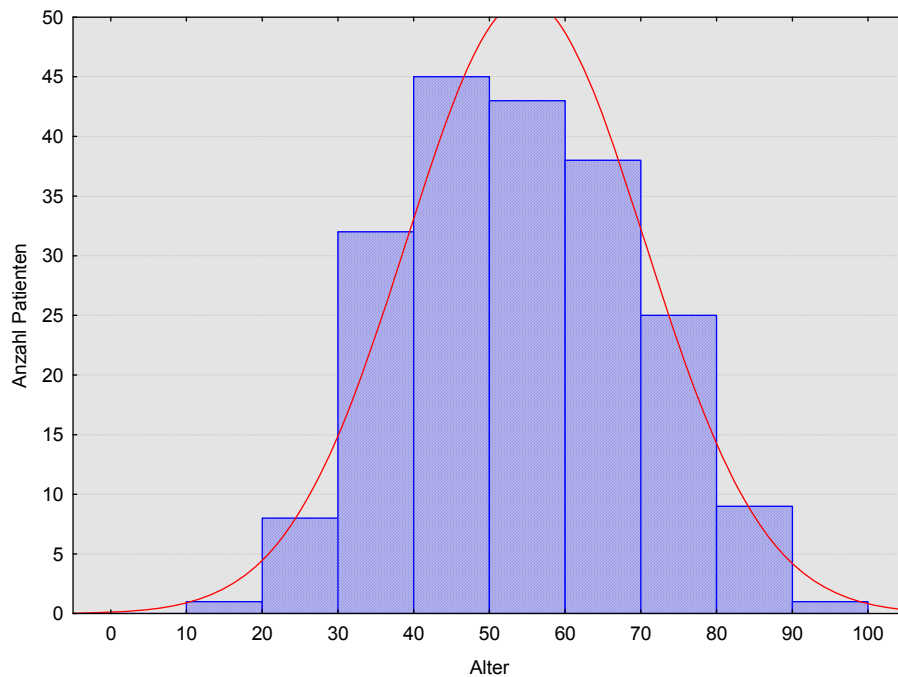


Diagramm 3.1.: Verteilung der Altershäufigkeiten in der untersuchten Patientengruppe.

Das Alter der Patienten hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf, jedoch ließ sich ein Trend beobachten, nachdem sich der Krankheitsverlauf bei Patienten über 45 Jahre häufig komplizierter gestaltete als bei jüngeren Patienten. Dieser Trend zeigte sich in der Beobachtung nach zwölf Monaten an den leicht verschobenen 25-75%-Boxen (Diagramm 3.2.).

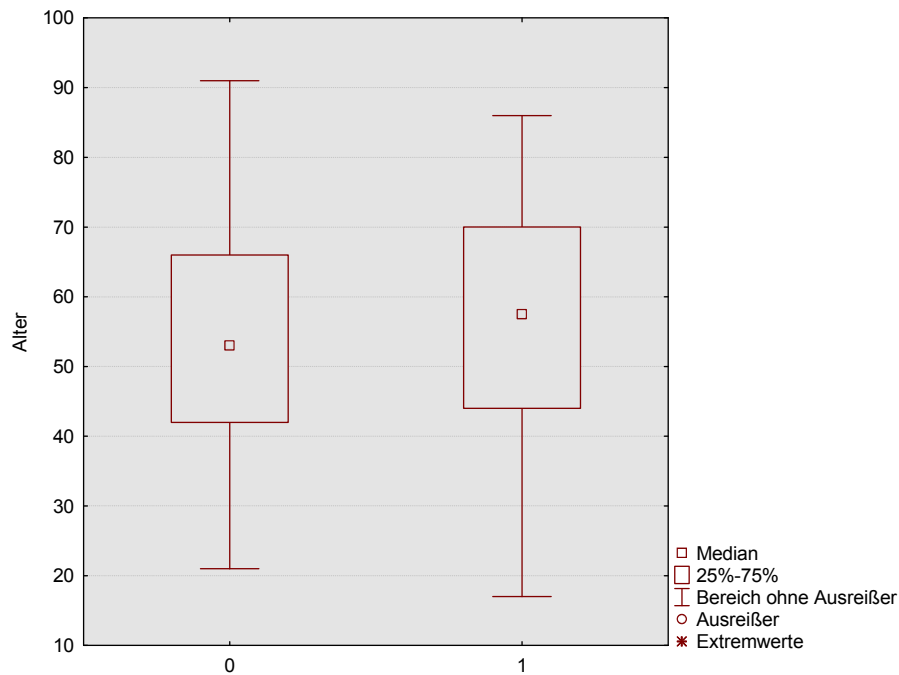


Diagramm 3.2.: Einfluss des Patientenalters bei Erstdiagnose auf das Verhalten des Tumors nach zwölf Monaten.

0=komplette Remission und 1=partielle oder keine Remission

Der Trend verstärkte sich noch in der Beobachtung nach 36 Monaten (Diagramm 3.3.). Patienten, bei denen zu diesem Zeitpunkt ein Tumor nachweisbar war, waren durchschnittlich älter als Patienten, bei denen nach dieser Zeit kein Tumor nachgewiesen werden konnte. Dies wird aus Diagramm 3.3. ersichtlich.

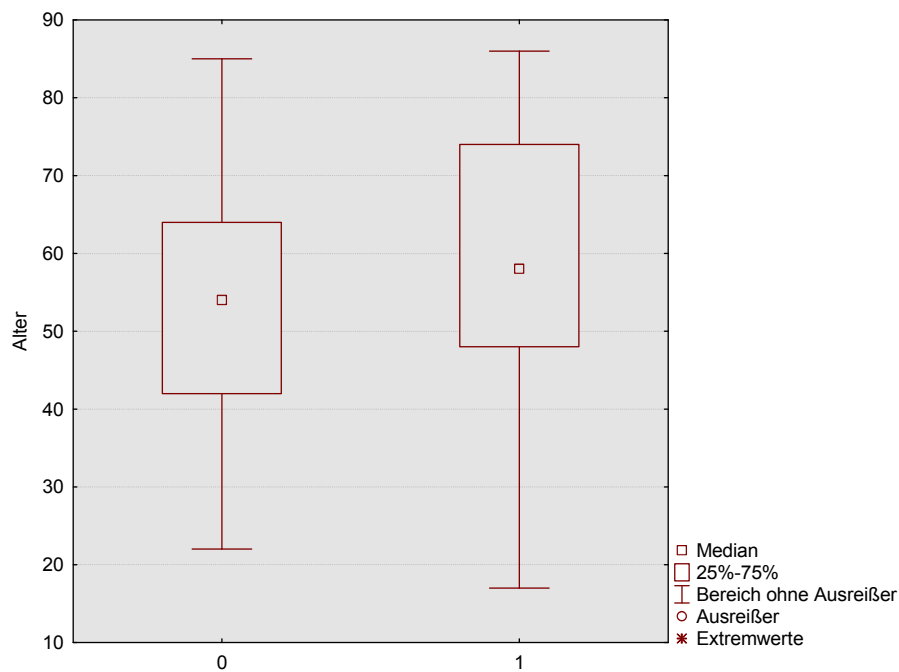


Diagramm 3.3.: Einfluss des Patientenalters bei Erstdiagnose auf das Verhalten des Tumors nach 36 Monaten.

0=komplette Remission und 1=inkomplette oder keine Remission

Das höhere Alter der tumorpositiven Patienten stellte jedoch keinen statistisch signifikanten Risikofaktor für den Krankheitsverlauf dar. Im Mann-Whitney-U-Test überstiegen sämtliche Signifikanzniveaus die 5% Marke (Tabelle 3.17.), allerdings sanken die p-Werte mit steigender Beobachtungszeit. Es ist daher nicht auszuschließen, dass bei einer längeren Beobachtung der Patienten das Alter einen signifikanten prognostischen Faktor ergeben hätte.

Tabelle 3.17.: Mann-Whitney-U-Test für das Alter der Patienten

Zeit	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Gesamt	p
6 Monate	128	64%	73	40%	201	0,129
12 Monate	138	73%	52	30%	190	0,109
36 Monate	127	82%	27	20%	154	0,086

3.2.2. Geschlecht

Ein männliches Geschlecht war mit einem statistisch hochsignifikant verstärkten Risiko für einen ungünstigen Tumorverlauf verbunden (Tabelle 3.18.-3.20.). Während sich nach sechs Monaten bei 72% der Frauen kein Tumor fand, waren bei den Männern lediglich 42% der Patienten tumorfrei. Dieser Trend setzte sich auch nach zwölf Monaten fort, jedoch stieg die Zahl der tumorfreien Männer prozentual stärker an (+19%) als die der tumorfreien Frauen (+8%). Die Zahl der Patienten, bei denen nach zwölf Monaten noch oder wieder ein Tumor nachgewiesen werden konnte, sank bei den Frauen gegenüber der Beobachtung nach sechs Monaten um 8%, bei den Männern um 19%. Die im Chi-Quadrat-Test ermittelten p-Werte für diese beiden Zeitpunkte lagen deutlich unter 5%, so dass von einer statistischen Signifikanz der Zahlen gesprochen werden kann. Nach 36 Monaten stieg die Zahl der tumorfreien Frauen (+5%) und der tumorfreien Männer (+15%) erneut gegenüber der Beobachtung nach zwölf Monaten an, während die Zahlen der insgesamt Tumor-positiven Patienten sanken (Frauen -5%, Männer -15%). Jedoch waren hier die Unterschiede zwischen den Geschlechtern und innerhalb der Geschlechtergruppen nicht mehr so deutlich wie zu den beiden früheren Beobachtungszeitpunkten, was sich auch im p-Wert von 21% ausdrückt. Das Geschlecht scheint sich also mit zunehmender Beobachtungszeit, wahrscheinlich aufgrund der Effekte der ergriffenen therapeutischen Maßnahmen, in seiner Eigenschaft als prognostischer Faktor zwischen Frauen und Männern anzugleichen.

Tabelle 3.18.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten (nach sechs Monaten).

Geschlecht	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
------------	------------	---------	-------	---------	-------	---

weiblich	103	72%	40	28%	143	<0,0001
männlich	25	42%	34	58%	59	
Gesamt	128	63%	74	37%	202	

Tabelle 3.19.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten (nach zwölf Monaten).

Geschlecht	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
weiblich	114	80%	29	20%	143	0,0057
männlich	36	61%	23	39%	59	
Gesamt	150	74%	52	26%	202	

Tabelle 3.20.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten (nach 36 Monaten).

Geschlecht	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
weiblich	95	85%	17	15%	112	0,2097
männlich	32	76%	10	42%	42	
Gesamt	127	82%	27	18%	154	

3.2.3. Tumorphistologie

Der Krankheitsverlauf in den ersten 36 Monaten der Nachsorge wurde ganz wesentlich durch den histologischen Subtyp des Tumors beeinflusst.

Im zeitlichen Verlauf wurde deutlich, dass sich onkozytäre und follikuläre Tumoren signifikant aggressiver verhielten als papilläre und Lindsay-Tumoren (Tabelle 3.21.-3.23.). Während nach 36 Monaten noch 32% der follikulären und onkozytären Tumore der tumorpositiven Gruppe zuzuordnen waren, waren es bei den papillären und Lindsay-Tumoren nur noch 12%.

Bei onkozytären Tumoren könnte diese Entwicklung in einer mangelnden Wirksamkeit von ¹³¹I liegen. Bei follikulären Tumoren könnte der Grund für den schlechteren Verlauf in der frühen Entwicklung von Fernmetastasen begründet sein.

Tabelle 3.21.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der Tumorphistologie (nach sechs Monaten).

Histologie	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
papillär	83	65%	44	35%	127	0,4199
Lindsay	19	68%	9	32%	28	
follikulär	21	53%	19	48%	40	
onkozytär	5	71%	2	29%	7	
Gesamt	128	63%	74	37%	202	

Tabelle 3.22.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der Tumorphistologie (nach zwölf Monaten).

Histologie	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
papillär	99	78%	28	22%	127	0,4158
Lindsay	20	71%	8	29%	28	
follikulär	26	65%	14	35%	40	
onkozytär	5	71%	2	29%	7	
Gesamt	150	74%	52	26%	202	

Tabelle 3.23.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der Tumorphistologie (nach 36 Monaten).

Histologie	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
papillär	83	86%	13	14%	96	0,0336
Lindsay	18	90%	2	10%	20	
follikulär	23	72%	9	28%	32	
onkozytär	3	50%	3	50%	6	

Gesamt	127	82%	27	18%	154	
---------------	------------	------------	-----------	------------	------------	--

3.2.4. Differenzierungsgrad des Tumors

Der Differenzierungsgrad (Grading) des Tumors hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Patienten. Sämtliche im Chi-Quadrat Test ermittelte p-Werte lagen über 5% (Tabelle 3.24.-3.26.). Die Auswertung wurde an den Angaben von 76 Patienten erhoben, für alle anderen Patienten lagen keine Aussagen zum Grading vor. Insgesamt war die Stichprobengröße also gering. In Zusammenschau der drei Beobachtungszeitpunkte ließ sich kein Trend ausmachen, so dass eine Korrelation zwischen einem höherer Differenzierungsgrad des Tumors mit einer günstigeren Prognose unwahrscheinlich ist.

Tabelle 3.24.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Grading (nach sechs Monaten).

Grading	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
0	1	100%	0	0%	1	0,1832
1	22	65%	12	3%	34	
2	20	49%	21	51%	41	
Gesamt	43	57%	33	43%	76	

Tabelle 3.25.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Grading (nach zwölf Monaten).

Grading	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
0	1	100%	0	0%	1	0,5904
1	25	74%	9	26%	34	
2	28	68%	13	32%	41	
Gesamt	54	71%	22	29%	76	

Tabelle 3.26.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Grading (nach 36 Monaten).

Grading	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
0	1	100%	0	0%	1	0,7294
1	23	85%	4	15%	27	
2	23	82%	5	18%	28	
Gesamt	47	84%	9	16%	56	

3.2.5. Größe des Primärtumors

Ein Primärtumor von > 4 cm im Durchmesser, die Infiltration der Schilddrüsenkapsel sowie die Infiltration der Halsweichteile hatte eine hochsignifikante Auswirkung auf den Krankheitsverlauf der Patienten (Tabelle 3.27.-3.29). Ein größerer Tumordurchmesser korrelierte demzufolge mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen ungünstigen Krankheitsverlauf.

Während nach 36 Monaten noch 32% der initial an einem pT3- oder 4-Tumor erkrankten Patienten der tumorpositiven Gruppe zuzuordnen waren, waren es bei den pT1- und 2-Tumoren nur noch 12%

Sämtliche für den Einfluss der Tumorgröße auf den Krankheitsverlauf ermittelte Ergebnisse im Chi-Quadrat Test brachten statistisch hochsignifikante Ergebnisse mit p-Werten unter 5%. Somit ist von einem Einfluss dieses Parameters auf den Krankheitsverlauf auszugehen.

Tabelle 3.27.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Primärtumor (nach sechs Monaten).

Primärtumorstatus	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
pT x	2	33%	4	67%	6	0,00032
pT 1, 2	98	73%	36	27%	134	
pT 3, intrathyreoidal	13	54%	11	46%	24	
pT 3, extrathyreoidal	4	80%	1	20%	5	
pT 4	11	34%	21	66%	32	
Gesamt	128	64%	73	36%	201	

Tabelle 3.28.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Primärtumor (nach zwölf Monaten).

Primärtumorstatus	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
pT x	2	33%	4	67%	6	0,00311
pT 1, 2	110	82%	24	18%	134	
pT 3, intrathyreoidal	16	67%	8	33%	24	
pT 3, extrathyreoidal	4	80%	1	20%	5	
pT 4	18	56%	14	44%	32	
Gesamt	150	75%	51	25%	201	

Tabelle 3.29.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Primärtumor (nach 36 Monaten).

Primärtumorstatus	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
pT x	3	50%	3	50%	6	0,00423
pT 1, 2	96	90%	11	10%	107	
pT 3, intrathyreoidal	11	73%	4	27%	15	
pT 3, extrathyreoidal	1	100%	0	0%	1	
pT 4	16	64%	9	36%	25	
Gesamt	127	82%	27	18%	154	

Da bei einem Patienten das initiale Staging im Ausland vorgenommen wurde und nicht bekannt war, wurden zu den Beobachtungszeitpunkten sechs und zwölf Monate nur 201 anstatt 202 Patienten beobachtet.

In Diagramm 3.4. wird die Bedeutung der Primärtumorgröße für den Krankheitsverlauf der Patienten graphisch aufgetragen. Es wird noch einmal deutlich, dass Patienten, bei denen nach zwölf Monaten kein Tumor nachweisbar war, durchschnittlich eine geringere initiale Tumorgröße hatten als solche Patienten, die nach zwölf Monaten nicht tumorfrei waren.

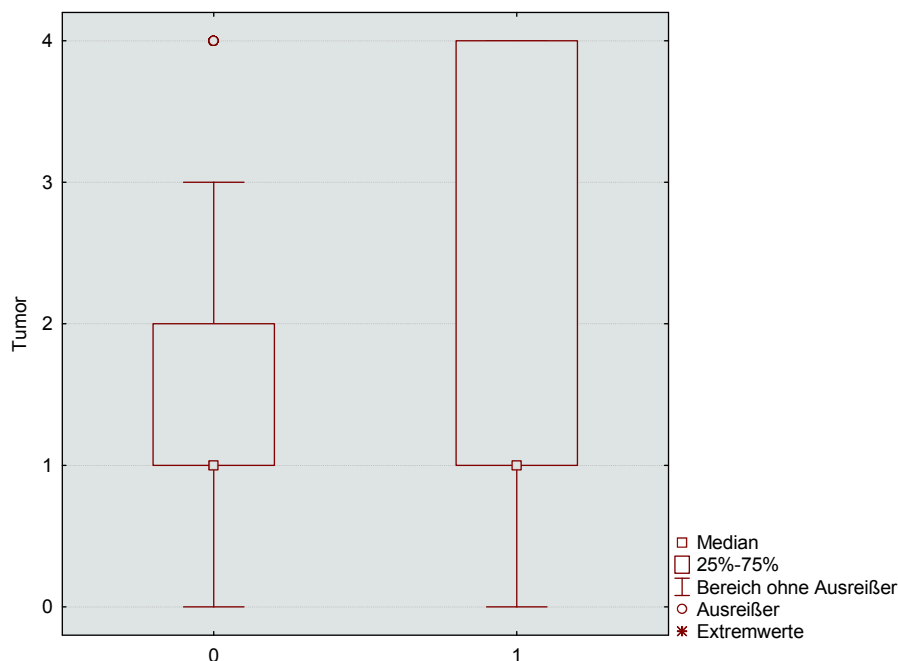


Diagramm 3.4.: Einfluss der Primärtumorgröße auf das Verhalten des Tumors nach zwölf Monaten.

In Diagramm 3.4. ist das Vorkommen unterschiedlicher Primärtumorstadien in den Gruppen 0=komplette Remission nach 36 Monaten und 1=inkomplette oder keine Remission nach 36 Monaten aufgetragen. Dabei finden sich die Gruppen auf der x-Achse und die Tumorstadien auf der y-Achse (0=pTx, 1=pT1,2, 2=pT3 (intrathyreoidal), 3=pT3 (extrathyreoidal), 4=pT4).

3.2.6. Initialer Lymphknotenbefall

Ein initialer Lymphknotenbefall war mit einem statistisch signifikant höheren Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf verbunden (Tabelle 3.30-3.32.). Patienten mit einem initial negativen Lymphknotenstatus hatten eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit initial durch den Tumor befallenen Lymphknoten. So konnten nach 36 Monaten noch 28% aller Patienten mit initial befallenen Lymphknoten der tumorpositiven Gruppe zugeordnet werden, während es bei den Patienten mit einem initial negativen Lymphknotenstatus nur noch 12% waren. Die Signifikanz des prognostischen Unterschieds wurde an den im Chi-Quadrat Test ermittelten p-Werten ersichtlich. Da Patienten, deren Lymphknotenstatus nicht bestimmt wurde (Nx), nicht in die Auswertung mit einbezogen wurden, belief sich die Gesamtpatientenzahl auf 118.

Tabelle 3.30.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Lymphknotenbefall (nach sechs Monaten).

Lymphknotenstatus	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
pN 0	48	80%	13	21%	61	0,00016
pN 1	8	32%	17	68%	25	
pN 1a	11	52%	10	48%	21	
pN 1b	4	36%	7	64%	11	
Gesamt	71	60%	47	40%	118	

Tabelle 3.31.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Lymphknotenbefall (nach zwölf Monaten).

Lymphknotenstatus	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
pN 0	50	82%	11	18%	61	0,01128
pN 1	16	64%	9	36%	25	
pN 1a	16	76%	5	24%	21	
pN 1b	4	36%	7	64%	11	
Gesamt	86	73%	32	27%	118	

Tabelle 3.32.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Lymphknotenbefall (nach 36 Monaten).

Lymphknotenstatus	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
pN 0	46	88%	6	12%	52	0,05700
pN 1	15	75%	5	25%	20	
pN 1a	10	83%	2	17%	12	
pN 1b	4	50%	4	50%	8	
Alle	75	82%	17	18%	92	

Das Signifikanzniveau der initial befallenen Lymphknoten als Risikofaktor schwächte sich nach 36 Monaten ab, was möglicherweise dem Erfolg der ergriffenen therapeutischen Maßnahmen zuzuschreiben ist.

In Diagramm 3.5. wird ersichtlich, dass Patienten mit einem initial negativen Lymphknotenstatus nach zwölf Monaten vermehrt tumornegativ waren. Patienten mit positiven Lymphknoten (2, 3 und 4) fanden sich hingegen signifikant häufiger in der Gruppe der nach zwölf Monaten tumorpositiven Patienten.

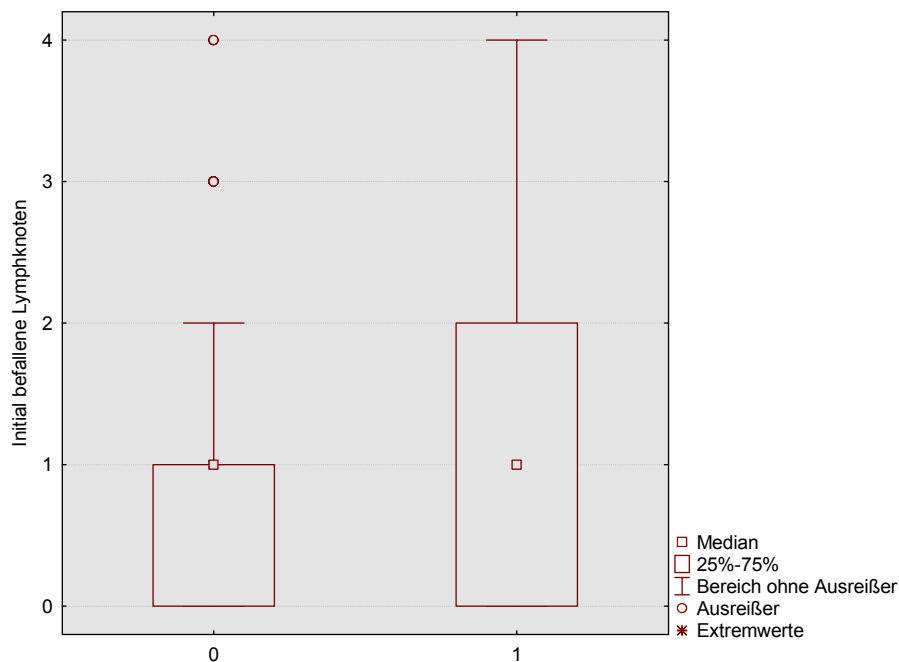


Diagramm 3.5.: Einfluss des initialen Lymphknotenbefalls auf das Verhalten des Tumors nach zwölf Monaten.

In Diagramm 3.5. ist das Vorkommen unterschiedlicher Primärtumorstadien in den Gruppen 0=komplette Remission nach zwölf Monaten und 1=inkomplette oder keine Remission nach zwölf Monaten aufgetragen. Dabei finden sich die Gruppen auf der x-Achse und die Tumorstadien auf der y-Achse (0=Nx, 1=N0, 2=N1, 3=N1a, 4=N1b)

3.2.7. Initiale (synchrone) Fernmetastasen

Das Vorhandensein einer Fernmetastase bei Diagnosestellung war mit einem deutlich ungünstigeren Krankheitsverlauf verbunden (Tabelle 3.33.-3.35.). Die statistische Signifikanz dieses Ergebnisses wird an den gegen Null gehenden Werten im Chi-Quadrat-Test deutlich.

Tabelle 3.33.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Fernmetastasenstatus (nach sechs Monaten).

Fernmetastasen	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
Mx	105	67%	52	33%	157	<0,0001
M0	22	71%	9	29%	31	
M1	1	8%	12	92%	13	
Gesamt	128	64%	73	36%	201	

Tabelle 3.34.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Fernmetastasenstatus (nach zwölf Monaten).

Fernmetastasen	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
Mx	126	80%	31	20 %	157	<0,0001
M0	23	74 %	8	26%	31	
M1	1	8%	12	92%	13	
Gesamt	150	75%	51	25%	201	

Tabelle 3.35.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Fernmetastasenstatus (nach 36 Monaten).

Fernmetastasen	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
Mx	105	89%	13	11%	118	<0,0001
M0	20	77%	6	23%	26	
M1	2	20%	8	80%	10	
Gesamt	127	82%	27	18 %	154	

Dabei ist jedoch aufgrund der geringen Anzahl der Patienten, die bei Diagnosestellung Fernmetastasen aufwiesen (13 Patienten), eine Betrachtung der prozentualen Anteile wenig aufschlussreich. Es ist auffällig, dass nach sechs Monaten lediglich ein Patient, bei dem initial Fernmetastasen nachgewiesen wurden, tumorfrei war. Nach 36 Monaten waren zwei M1 Pati-

enten tumorfrei. 87% der Patienten ohne initiale Fernmetastasen (M0) oder nicht erhobenem Fernmetastasenstatus (Mx) waren nach 36 Monaten tumorfrei. Es zeigt sich also, dass ein negativer Fernmetastasenstatus bei Diagnosestellung mit hoher Wahrscheinlichkeit ein später tumorfreies Leben ermöglicht.

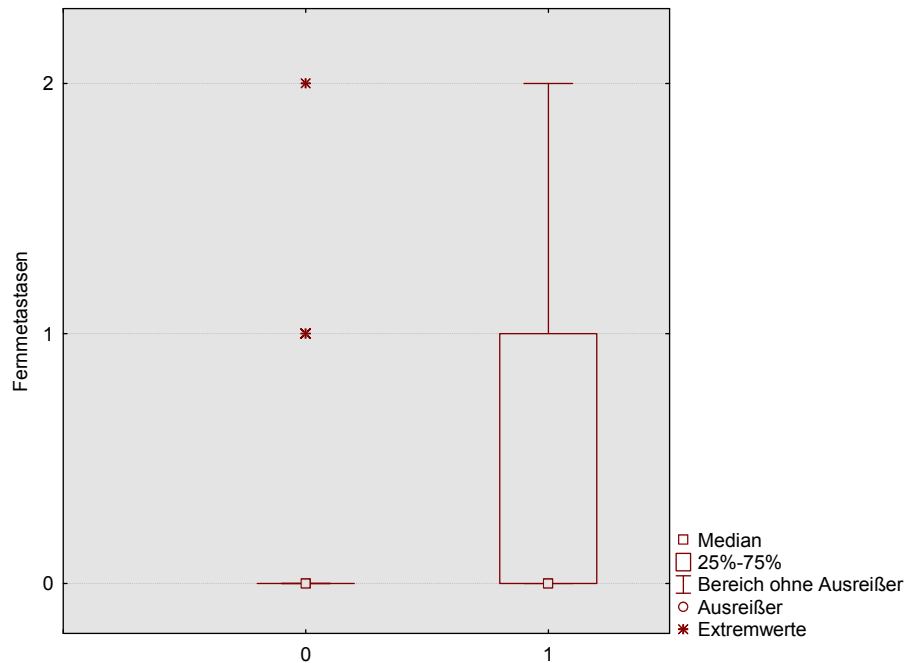


Diagramm 3.6.: Einfluss initialer Fernmetastasen auf das Verhalten des Tumors nach zwölf Monaten.

In Diagramm 3.6. ist das Vorkommen unterschiedlicher Primärtumorstadien in den Gruppen 0=komplette Remission nach zwölf Monaten und 1=inkomplette oder keine Remission nach zwölf Monaten aufgetragen. Dabei finden sich die Gruppen auf der x-Achse und Tumorstadien auf der y-Achse (0=Mx, 1=M0, 2=M1)

Diagramm 3.6. visualisiert den Zusammenhang zwischen initialem Staging und Krankheitsverlauf anhand der Fernmetastasen. Patienten, die nach zwölf Monaten tumorfrei waren, hatten so häufig das initiale Staging Mx, dass der Median bei Null zu liegen kam und sich keine 25%-75% Box ergab. Das Vorhandensein von Fernmetastasen wurde lediglich als Extremwert registriert. In der Gruppe der tumorpositiven Patienten hingegen fanden sich auch solche Patienten, die initial keine Fernmetastasen gehabt hatten.

3.2.8. Einfluss des initialen Resektionsausmaßes auf die Entstehung lokoregionärer Rezidive

Das Ausmaß der initialen Operation zur Resektion des Primärtumors hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die spätere Entstehung lokoregionärer Rezidive (Tabelle 3.36.-3.38.).

Es schien hinsichtlich des Langzeitverhaltens des Tumors keinen signifikanten Unterschied zu machen, ob Patienten initial eine totale Thyreoidektomie oder eine subtotale, beziehungsweise Hemi-Thyreoidektomie erhalten hatten. Es ließ sich auch kein Trend erkennen, der darauf schließen ließe, dass eine radikalere Resektion des Primärtumors mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein späteres tumorfreies Leben verbunden sein könnte. Sämtliche, im Chi-Quadrat-Test ermittelte p-Werte lagen über 5%. Allerdings ist hinsichtlich dieses Ergebnisses sicherlich die Vorauswahl zu bedenken, die durch den Operateur getroffen wird. Patienten, bei denen eine Subtotale, oder eine Hemi-Thyreoidektomie durchgeführt wurde, hatten grundsätzlich eine bessere Prognose als Patienten, bei denen eine radikalere Operationstechnik angewendet wurde.

Tabelle 3.36.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Resektionsausmaß (nach sechs Monaten).

OP-Technik	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
TTE	163	93%	13	7%	176	0,16
STE, HTE	25	100%	0	0%	25	
Gesamt	188	94%	13	6%	201	

TTE=totale Thyreoidektomie, STE=subtotale Thyreoidektomie, THE=Hemithyreoidektomie

Tabelle 3.37.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Resektionsausmaß (nach zwölf Monaten).

OP-Technik	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
TTE	164	93%	12	7%	176	0,1782
STE, HTE	25	100%	0	0%	25	
Gesamt	189	94%	12	6%	201	

TTE=totale Thyreoidektomie, STE=subtotale Thyreoidektomie, THE=Hemithyreoidektomie

Tabelle 3.38.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Resektionsausmaß (nach 36 Monaten).

OP-Technik	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
TTE	125	95%	7	5%	132	0,2689
STE, HTE	22	100%	0	0%	22	
Gesamt	147	95%	7	5%	154	

TTE=totale Thyreoidektomie, STE=subtotale Thyreoidektomie, THE=Hemithyreoidektomie

3.2.9. Einfluss der Durchführung einer Neck-dissection auf die Entstehung lokoregionärer Rezidive

Die Durchführung einer Neck-dissection hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung lokoregionärer Rezidive. Es ließ sich nicht ausmachen, dass Patienten, bei denen initial eine Neck-dissection durchgeführt worden war, im Verlauf signifikant häufiger in die Gruppe tumorfreier Patienten eingeordnet werden konnten als solche Patienten, bei denen initial eine Neck-dissection durchgeführt worden war (Tabelle 3.39.-3-41.). Alle im Chi-Quadrat Test ermittelten p-Werte lagen über 5%. Allerdings ist hinsichtlich dieses Ergebnisses sicherlich die Vorauswahl zu bedenken, die durch den Operateur getroffen wird, der durch die Durchführung einer präoperativen Diagnostik die Entscheidung für oder gegen eine Neck-dissection trifft und somit bei Patienten, bei denen keine Neck-dissection durchgeführt wurde, grundsätzlich mit einer besseren Prognose zu rechnen ist.

Tabelle 3.39.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung einer Neck-dissection (nach sechs Monaten).

Neck-dissection	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
ND +	69	97%	2	3%	71	0,01632
ND -	120	92%	10	8%	130	
Gesamt	189	94%	12	6%	201	

ND- = eine Neck-dissection wurde nicht durchgeführt. ND+ = eine Neck-dissection wurde durchgeführt

Tabelle 3.40.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung einer Neck-dissection (nach zwölf Monaten).

Neck-dissection	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
ND +	69	97%	2	3%	71	0,2212
ND -	121	93%	9	7%	130	
Gesamt	190	95%	11	5%	201	

ND- = eine Neck-dissection wurde nicht durchgeführt. ND+ = eine Neck-dissection wurde durchgeführt

Tabelle 3.41.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung einer Neck-dissection (nach 36 Monaten).

Neck-dissection	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
ND +	46	82%	10	18%	56	0,8885
ND -	81	83%	17	17%	98	
Gesamt	127	82%	27	18%	154	

ND- = eine Neck-dissection wurde nicht durchgeführt. ND+ = eine Neck-dissection wurde durchgeführt

3.2.10. Einfluss des Residualtumors auf die Entstehung lokoregionärer Rezidive

Das Vorhandensein eines Residualtumors war ein statistisch hochsignifikanter Risikofaktor für die Entstehung lokoregionärer Rezidive im Krankheitsverlauf. Patienten mit einem mikroskopischen (R1) oder makroskopischen (R2) Residuum hatten demnach ein deutlich erhöhtes Risiko, im Verlauf ein lokoregionäres Rezidiv zu entwickeln als Patienten ohne Residualtumor (R0) (Tabelle 3.42-3-44.). Besonders in der Beobachtung nach sechs Monaten zeigte sich, dass mehr als die Hälfte der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt in die tumorpositive Gruppe eingeordnet wurden ein R1- oder R2- Residuum hatten, während in der Gruppe tumornegativer Patienten nur etwa 10% einen Residualtumor aufwiesen. Sämtliche im Chi-Quadrat Test ermittelte p-Werte lagen deutlich unter 5%.

Tabelle 3.42.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Residualtumor (nach sechs Monaten).

Residualtumor	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
R0	98	95%	5	5%	103	< 0,0001
R1	8	53%	7	47%	15	
R2	3	75%	1	25%	4	
Gesamt	109	89%	13	11%	122	

Tabelle 3.43.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Residualtumor (nach zwölf Monaten).

Residualtumor	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
R0	97	94%	6	6%	103	0,0021
R1	10	67%	5	33%	15	
R2	3	75%	1	25%	4	
Gesamt	110	90%	12	10%	122	

Tabelle 3.44.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Residualtumor (nach 36 Monaten).

Residualtumor	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p
R0	74	96%	3	4%	77	0,0013
R1	8	67%	4	33%	12	
R2	4	100%	0	0%	4	
Gesamt	86	92%	7	8%	93	

Da Patienten mit bei Diagnosestellung bekannten Lymphknotenmetastasen von der Auswertung ausgenommen wurden und die Residualtumorklassifikation bei nur 161 Patienten bekannt war, wurde die Auswertung nur an 122 Patienten vorgenommen.

Wie auch in Diagramm 3.7. ersichtlich, war demnach eine R0 Resektion mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein weiteres tumorfreies Leben verbunden. Allerdings wird auch deutlich, dass 67% der R1-resezierten und 75% der R2-resezierten Patienten trotz des Vorhandenseins eines Residuums kein lokoregionäres Rezidiv entwickelten.

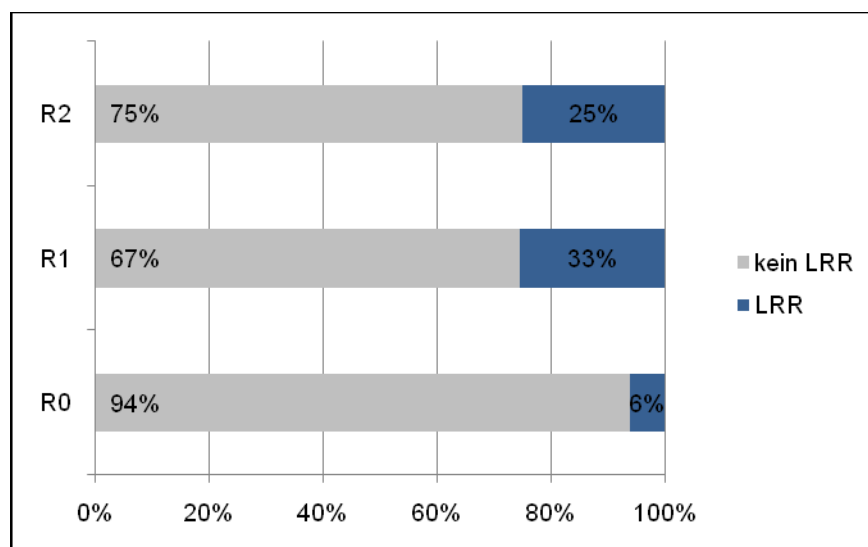


Diagramm 3.7.: Einfluss eines Residualtumors auf die Entwicklung eines lokoregionären Rezidivs (LRR) (nach zwölf Monaten).

Dieses Diagramm zeigt den Einfluss eines Residualtumors nach chirurgischer Therapie auf die Entwicklung eines lokoregionären Rezidivs (n=122). R0=kein Residualtumor, R1=mikroskopischer Residualtumor, R2=makroskopischer Residualtumor. 6% aller Patienten ohne Residualtumor (R0) entwickelten ein lokoregionäres Rezidiv, während dies bei Patienten mit einem R1 oder R2 Residuum in 33% beziehungsweise 25% der Fall war.

3.2.11. Prognostischer Wert des stimulierten Thyreoglobulinspiegels sechs Monate nach chirurgischer Therapie und Radioiodablation

Der stimulierte Thyreoglobulinwert sechs Monate nach chirurgischer Therapie und Radioiodablation hatte einen hochsignifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Patienten (Tabelle 3.45.) Bei 169 Patienten, die sowohl eine chirurgische als auch eine nuklearmedizinische Therapie erhalten hatten, wurde acht Wochen bis sechs Monate nach Radioiodablation der Thyreoglobulinwert gemessen. Bei 23 von insgesamt 169 untersuchten Patienten (14%) wurde der Thyreoglobulinwert unter exogener Stimulation mit rekombinantem TSH gemessen, bei den übrigen 146 Patienten (86%) erfolgte die Messung unter endogener Stimulation nach Entzug von Levothyroxin. Dieser Wert wurde mit dem Tumorstatus der Patienten nach 36 Monaten kor-

reliert. Zu diesem Zeitpunkt waren 99% der Patienten mit einem initial unter 0,3 ng/ml gelegenen Thyreoglobulinwert in der tumornegativen Gruppe zu finden, während 71% der Patienten, deren initialer Thyreoglobulinwert ≥ 50 ng/ml gelegen hatte, in der tumorpositiven Gruppe zu finden waren. Auch der Mann-Whitney-U-Test war für diesen Zeitpunkt hochsignifikant.

Tabelle 3.45.: Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom stimulierten Thyreoglobulinspiegel sechs Monate nach Therapie (nach 36 Monaten).

Tg in ng/ml	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total	p (Chi-Quadrat)
$\leq 0,3$	68	99%	1	1%	69	< 0,0001
0,4-1,0	17	81%	4	19%	21	
1,1-5,0	11	73%	4	27%	15	
5,1-20,0	5	42%	7	58%	12	
20,1-50,0	3	50%	3	50%	6	
50,1-100,0	0	0%	1	100%	1	
> 100,1	2	33%	4	67%	6	
Gesamt	106	82%	24	18%	130	

Mann-Whitney-U-Test (Gruppe 1: 106, Gruppe 2: 24, $p < 0,0001$)

Ein negativer stimulierter Thyreoglobulinwert nach Therapie ist aufgrund dieser Daten ein verlässlicher Prädiktor dafür, dass der Patient auch in Zukunft tumorfrei bleiben wird. Dies zeigt sich auch an dem hohen negativ-prädiktiven Wert, der nach 36 Monaten 99% betrug.

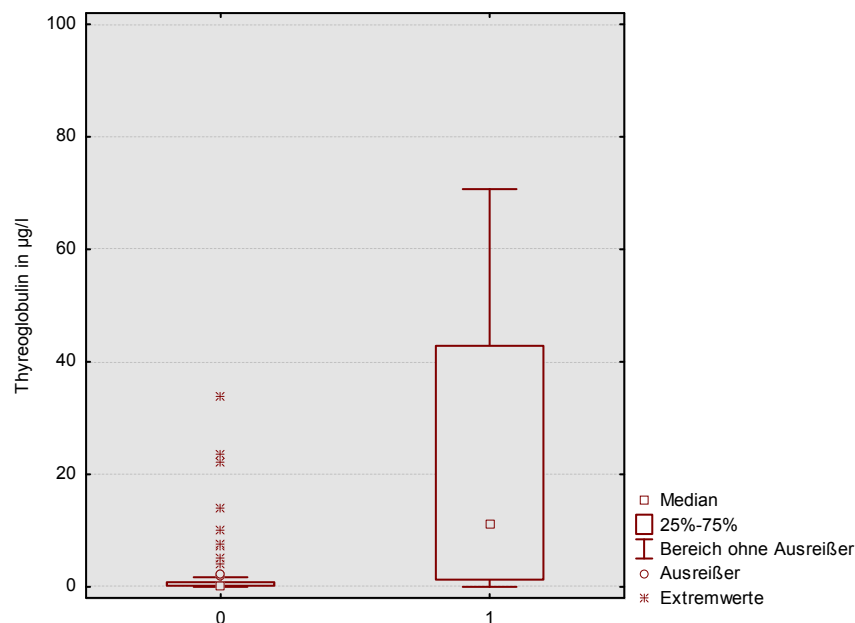


Diagramm 3.8.: Einfluss des stimulierten Thyreoglobulinspiegels sechs Monate nach Therapie auf das Verhalten des Tumors nach 36 Monaten.

In Diagramm 3.8. ist die Verteilung des stimulierten Thyreoglobulinwertes nach Therapie in den Gruppen 0=komplette Remission und 1=inkomplette oder keine Remission nach zwölf Monaten aufgetragen ($n=124$). Acht Patienten mit Werten ≥ 100 ng/ml sind nicht aufgeführt.

Eine Betrachtung des Thyreoglobulinwertes nach chirurgischer und vor ablativer Therapie erbrachte kein statistisch signifikantes Ergebnis zur Vorhersage des Tumorverlaufes nach 36 Monaten. Der im Chi-Quadrat-Test ermittelte p-Wert lag mit 55% weit über dem 5% Niveau. Dieses Ergebnis erscheint unter Berücksichtigung der nach Operation häufig noch vorhandenen minimalen Schilddrüsenreste, die Thyreoglobulin sezernierten und die erst im Rahmen der Ablation eliminiert wurden, logisch. Der Thyreoglobulinwert scheint also nur bei vollständiger Abwesenheit von Schilddüsen-gewebe ein verlässlicher Prädiktor für den Tumorverlauf zu sein.

3.3. Sensitivität und Spezifität diagnostischer Verfahren

Im dritten Teil der Auswertung wurde die Bedeutung bestimmter diagnostischer Verfahren zur Identifikation von Metastasen und lokoregionären Rezidiven anhand der Bestimmung ihrer Sensitivität und Spezifität ausgewertet. Dabei wurde insbesondere auf die Verfahren cervikale Sonographie und diagnostische Ganzkörperszintigraphie sowie auf die posttherapeutische Ganzkörperszintigraphie eingegangen.

3.3.1. Sensitivität und Spezifität der cervikalen Sonographie sowie der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie mit ^{131}I und ^{123}I in der Diagnostik von lokoregionären Rezidiven und Metastasen bei Low-Risk-Patienten

Untersucht wurden die Standardverfahren zur Diagnostik von lokoregionären Rezidiven und Metastasen, die cervikale Sonographie sowie die Ganzkörperszintigraphie mit ^{131}I und ^{123}I . In die Beobachtung wurden 77 Patienten eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde die Beobachtung anhand des ersten postablativen Kontaktes vorgenommen, in dem sowohl eine cervikale Sonographie als auch ein Kontrollszintigramm angefertigt wurden.

Von den 77 untersuchten Patienten ließ sich bei 67 Patienten weder durch einen erhöhten Thyreoglobulinwert noch durch weitere Untersuchungen im Verlauf ein Tumorbefall nachweisen. Neun Patienten zeigten erhöhte Thyreoglobulinwerte mit nachweisbarem morphologischem Korrelat. Bei einem Patienten war der Thyreoglobulinwert erhöht, ohne dass sich durch die standarddiagnostischen Methoden ein Korrelat darstellen ließ. Die Verteilung der Metastasen und lokoregionären Rezidive ist aus der unten stehenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 3.46.: Manifestationsorte von Metastasen und lokoregionären Rezidiven in der untersuchten Patientengruppe.

Lokalisation	Patienten
Rezidiv	2
cervikale LK	3
Lunge	2
Knochen	1
cervikale LK + Knochen	1
unklar	1
Gesamt	10

In dieser Tabelle sind die Manifestationsorte der Metastasen und lokoregionären Rezidive mit der jeweils zugehörigen Anzahl betroffener Patienten aufgeführt. LK=Lymphknoten

Bei allen 77 Patienten wurde eine diagnostische Ganzkörperszintigraphie durchgeführt. Dabei wurde das Szintigramm bei 72 Patienten mit diagnostischen Aktivitäten ^{131}Iod (74-370 MBq) und bei fünf Patienten mit diagnostischen Aktivitäten ^{123}Iod (185-370 MBq) durchgeführt. Die Spezifität der cervikalen Sonographie war, wie aus der untenstehenden Tabelle ersichtlich, mit 96% hoch. Die Sensitivität betrug 86%. Die Auswertung wurde an 74 Patienten vorgenommen, da die drei Patienten mit Lungen- und Knochenmetastasen aus dieser Berechnung ausgeschlossen wurden.

Tabelle 3.47.: Sensitivität und Spezifität der cervikalen Sonographie

	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total
Sono negativ	64	96%	3	4%	67
Sono positiv	1	14%	6	86%	7
Gesamt	67	91%	7	9%	74

In dieser Tabelle sind Sensitivität und Spezifität der cervikalen Sonographie (Sono) in der ersten postablativen Untersuchung aufgeführt. Alle nachweisbaren Tumoren waren im Hals lokalisiert.

Für die diagnostische Ganzkörperszintigraphie konnte in der untersuchten Gruppe eine hohe Spezifität (96%) ermittelt werden, während die Sensitivität mit 30% als gering einzuschätzen war (Tabelle 3.48.). Zu beachten ist hier jedoch die geringe Anzahl erkrankter Patienten (insgesamt 10) die als Stichprobe klein ist.

Tabelle 3.48.: Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie.

	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total
GKS negativ	64	96%	3	4%	67
GKS positiv	7	70%	3	30%	10
Gesamt	71	92%	6	8%	77

In dieser Tabelle sind Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie (GKS) mit 74-370 MBq in der ersten postablativen Untersuchung aufgeführt.

3.3.2. Sensitivität und Spezifität der posttherapeutischen ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie bei High-Risk-Patienten

Die Auswertung der Sensitivität und Spezifität der Ganzkörperszintigraphie nach therapeutischer Applikation von ¹³¹I erfolgte an 61 Patienten, die aufgrund ihres initialen Stagings 2-6 Monate nach Radioiodablation eine weitere therapeutische Radioiodgabe erhielten. In unten stehender Tabelle sind die therapeutisch applizierten Aktivitäten Radioiod aufgezeichnet, mit denen die Ganzkörperszintigramme angefertigt wurden.

Tabelle 3.49.: Applizierte Aktivitäten Radioiod zur posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie

Aktivität in MBq	Patienten
3.700	23
3800-5600	16
7400-8500	14
>11.100	8
Gesamt	61

In dieser Tabelle sind die Aktivitäten ¹³¹I, die zur Erstellung der Ganzkörperszintigraphie verwendet wurden, aufgetragen. MBq=Megabecquerel.

Die posttherapeutische Ganzkörperszintigraphie zeichnete sich durch eine hohe Sensitivität (91%) und Spezifität (67%) aus. Die Aufnahmen wurden 3-7 Tage nach der Iodgabe angefertigt.

Tabelle 3.50.: Sensitivität und Spezifität der posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie

	kein Tumor	Prozent	Tumor	Prozent	Total
GKS negativ	18	67%	9	33%	27
GKS positiv	3	9%	31	91%	34
Gesamt	21	34%	40	66%	61

Diese Tabelle stellt die Sensitivität und die Spezifität der Ganzkörperszintigraphie (GKS) nach therapeutischer Gabe von Radioiod dar.

3.3.3. Anwendung anderer bildgebender Verfahren in der Diagnostik von Metastasen und lokoregionären Rezidiven und ihre Sensitivität und Spezifität

Die in Tabelle 3.51. aufgeführten bildgebenden Verfahren wurden neben der nuklearmedizinischen Standarddiagnostik angewendet um Fernmetastasen und lokoregionäre Rezidive zu di-

agnostizieren. Wurde eine Methode bei einem Patienten mehrmals angewendet, so wurde grundsätzlich nur die erste Diagnostik betrachtet. Verschiedene diagnostische Verfahren bei einem Patienten wurden jedoch gewertet. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen wurden Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Verfahren mit dem zugehörigen Konfidenzintervall ab einer Stichprobengröße von mehr als sechs durchgeführten Untersuchungen angegeben und auf weitere statistische Tests verzichtet. Exemplarisch soll an dieser Stelle auf einige Untersuchungen genauer eingegangen werden:

In der Diagnostik sowohl lokoregionärer Rezidive und cervikaler Lymphknotenmetastasen als auch Fernmetastasen erbrachte die Positronenemissionstomographie (FDG-PET) die höchste Sensitivität (92%), bei einer Spezifität von (71%). Die ^{99m}Tc-MIBI Szintigraphie, die häufig zur unspezifischen Tumorsuche verwendet wurde, zeichnete sich durch eine hohe Spezifität von 96 % aus, wies jedoch eine geringe Sensitivität von 36 % auf.

Das CT des Halses erbrachte in der Diagnostik von lokoregionären Rezidiven und cervikalen Lymphknoten mit 73 % Spezifität und 100 % Sensitivität genauere Ergebnisse als das MRT des Halses mit einer Spezifität von 88 % bei einer Sensitivität von 57 %.

Eine relativ hohe Sensitivität (79 %) in der Diagnostik von Lungenmetastasen bot das CT des Thorax, das sich auch durch eine gute Spezifität auszeichnete (86 %).

In der Diagnostik von Knochenmetastasen erbrachten sowohl die Röntgenuntersuchung des Skeletts (Sensitivität: 85 %) als auch die Skelettszintigraphie (Sensitivität: 80 % Spezifität: 100 %) zufriedenstellende Resultate.

Tabelle 3.51.: Weitere bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Metastasen und lokoregionären Rezidiven und ihre Sensitivität und Spezifität.

Verfahren	Anzahl	Sensitivität	95% Konfidenzintervall	Spezifität	95% Konfidenzintervall
Röntgen Thorax	26	75%	10 - 82%	91%	32 - 64%
Röntgen Skelett	14	86%	15 - 75%	86%	15 - 75%
CT Hals	31	73%	20 - 67%	100%	34 - 66%
CT Thorax	50	79%	24 - 65%	86%	34 - 59%
CT Abdomen	7	100%	1 - 99%	100%	21 - 79%
CT Skelett	6				
MRT Hals	24	57%	11 - 69%	88%	29 - 65%
MRT Thorax	4				
MRT Abdomen	1				
MRT Skelett	1				
^{99m} Tc MIBI	35	36%	8 - 55%	96%	34 - 64%
Thallium Szintigraphie	4				
FDG-PET	27	92%	28 - 69%	71%	6 - 48%
Skelettszintigraphie	11	100%	21 - 79%	80%	14 - 79%
MRT Schädel	8	100%	1 - 99%	100%	23 - 77%
MRT Wirbelsäule	2				

Schilddrüsenszintigraphie	18	100%	7 - 93%	100%	32 - 68%
---------------------------	----	------	---------	------	----------

In dieser Tabelle sind (bei mehr als sechs angefertigten Untersuchungen) die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung in Prozent mit dem zugehörigen Konfidenzintervall angegeben.

4. Diskussion

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome zeichnen sich durch eine exzellente Prognose aus. Die 10-Jahres-Überlebensraten sowohl der papillär als auch der follikulär differenzierten Karzinome sind mit 98% beziehungsweise 92% hoch (Gilliland et al. 1997). Dennoch treten auch unter den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen immer wieder Tumoren mit ungünstigen Verläufen auf, die zellulär entdifferenzieren, die Fähigkeit zur ^{131}I -Speicherung verlieren oder zu Knochen-, beziehungsweise Hirnmetastasen führen (Schlumberger und Pacini 2003). Die optimale Behandlung der Patienten ist bis heute Gegenstand kontroverser Diskussionen, die insbesondere durch das weitgehende Fehlen prospektiver Studien begründet sind. Es ist jedoch schwierig, eine solche Studie mit dem Endpunkt Mortalität durchzuführen, da dazu die Anzahl der Ereignisse dieser in der Mehrheit der Fälle unkompliziert verlaufenden Erkrankung zu gering ist (Mazzaferri 2004). Es ist daher auch in Zukunft nicht mit der Durchführung einer Studie zu rechnen, die die Frage nach der optimalen Therapie endgültig beantwortet (Mazzaferri und Kloos 2001). In der Vergangenheit sind in großen Patientenserien unabhängige Risikofaktoren bestimmt worden, deren Vorliegen mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert ist (Tubiana et al. 1985; Simpson et al. 1987; Coburn und Wanebo 1995; Grünwald et al. 1996; Gilliland et al. 1997; Kim TY et al. 2005). Darüber hinaus sind Nachsorgestrategien entwickelt worden, die zum Ziel haben, Patienten mit ungünstigen Krankheitsverläufen mit Hilfe bestimmter diagnostischer Methoden zu erfassen und dabei die Mehrheit der tumorfreien Patienten in einem möglichst geringen Maße durch Radioisotope zu belasten und ihre Lebensqualität zu optimieren (Pacini et al. 2006 b).

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war, in einem ersten Schritt die Göttinger Patientengruppe möglichst vollständig zu erfassen und insbesondere hinsichtlich der Krankheitsverläufe in der Nachsorge zu charakterisieren. Es wurden dann die bekannten Risikofaktoren in Bezug auf die Göttinger Patientengruppe analysiert und ihre Relevanz für die Krankheitsverläufe der Patienten statistisch ermittelt. Des Weiteren wurden die gebräuchlichen diagnostischen Methoden zur Diagnostik von Metastasen und lokoregionären Rezidiven hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität untersucht.

4.1. Diagnostik und initiale Therapie der Göttinger Schilddrüsenkarzinompatienten

In der untersuchten Gruppe von 202 Patienten waren papilläre Tumoren mit 63% Anteil am häufigsten vertreten. Lindsay-Tumoren traten in 14%, follikuläre Tumoren in 20% und onkozytäre Karzinome in 3% der Fälle auf. Ähnliche Zahlen fanden auch Gilliland et al. 1997 in ihrer an 16.000 Patienten durchgeführten SEERS-Studie.

In der untersuchten Gruppe kamen weibliche Patienten mit 71% (143 von 202 Patienten) mehr als doppelt so häufig vor wie männliche Patienten mit 29% (59 von 202 Patienten). Sherman (2003) sowie Schlumberger und Pacini (2003) gaben in ihren jeweiligen Publikationen ebenfalls eine deutlich höhere Inzidenz des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bei Frauen (1-5%) als bei Männern (0,5%) an.

Präoperativ erfolgte eine definitive Diagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms durch zytologischen Tumornachweis in 25% der Fälle über die Durchführung einer FNAC. 4% der seit dem Jahr 2000 in der Schilddrüsenprechstunde der UMG durchgeführten FNACs erbrachten einen malignen Befund, was der Prävalenz entspricht, die in mehreren großen Studien erhoben wurden (Haugen et al. 2002; Schlumberger und Pacini 2003). Vor dem Jahr 2000 war die Rate der richtig diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome bei höherer Punktionsfrequenz geringer. Die Zunahme der Malignitätsrate bei punktierten Schilddrüsenknoten seit dem Jahr 2000 spricht für eine bessere Selektion des punktionwürdigen Knotens, die sicher nicht zuletzt auf die seit dieser Zeit existierenden abteilungsinternen Leitlinien zurück zu führen ist.

Eine primär chirurgische Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms fand bei allen Patienten statt. Dabei erhielten 87% aller Patienten eine totale Thyreoidektomie, bei den verbleibenden 13% der Patienten wurde eine subtotale- oder eine Hemi-Thyreoidektomie vorgenommen. Diese Vorgehensweise ist nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie bei solitären papillären oder follikulären Karzinomen mit einem größten Durchmesser von 1 cm angemessen, wenn kein Hinweis auf eine nodale Beteiligung besteht. Katoh et al. (1992) zeigten in einer Studie, in der Schilddrüsenresektate nach Thyreoidektomie pathologisch aufgearbeitet wurden, dass bis zu 60 % der papillären Schilddrüsenkarzinome eine Beteiligung des zweiten Schilddrüsenlappens durch weitere kleine Tumorfoci zeigen. Dennoch hatte in der vorliegenden Arbeit das Ausmaß der initialen chirurgischen Resektion keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf der Patienten. Da jedoch das Vorhandensein eines Schilddrüsenrestes die gängigen Nachsorgemethoden Thyreoglobulinmessung, cervikalen Ultraschall und Ganzkörperszintigraphie in ihrer Sensitivität einschränkt, diskutieren verschiedene Autoren eine vollständige Thyreoidektomie auch bei Patienten mit kleinen Tumoren < 1 cm (Mazzaferri und Kloos 2001; Elaraj und Sturgeon 2009). Auf die Mortalität der Patienten hingegen scheint das Ausmaß der Schilddrüsenresektion keinen entscheidenden Einfluss zu haben (Haigh et al. 2005).

Eine modifizierte Neck-dissection wurde in 129 Fällen durchgeführt. 55 Patienten mit papillären Karzinomen erhielten keine Neck-dissection. Der Grund hierfür war in den allermeisten Fällen das Vorliegen eines Mikrokarzinoms ohne nodale Beteiligung, welches nach den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2004 keine Lymphknotendissektion erfordert. Die Durchführung einer routinemäßigen Neck-dissection bei papillären Karzinomen ist dabei nach wie vor Gegenstand einer kontroversen Diskussion. Während in Europa und den USA Einigkeit darüber

besteht, dass eine laterale Neck-dissection nur bei sonographischem, makroskopischem oder bioptischem Verdacht auf einen nodalem Befall durchgeführt werden sollte (Elaraj und Sturgeon 2009), herrscht Uneinigkeit über die prophylaktische Durchführung einer zentralen Neck-dissection bei papillärem Karzinom. Befürworter einer prophylaktischen zentralen Lymphadenektomie argumentieren mit der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei papillärem Schilddrüsenkarzinom, eine in mehreren Studien beobachtete erhöhte Rezidivrate bei nodalem Befall und die damit verbundene höhere Karzinom-spezifische Mortalität (Pereira et al. 2005; Shindo et al. 2006). Gegner dieser Vorgehensweise hingegen berufen sich auf die fehlende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Durchführung einer prophylaktischen zentralen Neck-dissection und dem Gesamtüberleben der Patienten. Darüber hinaus weisen sie auf die erhöhte Morbidität nach Lymphadenektomie im Sinne des Hypoparathyreoidismus und der Parese des Nervus recurrens hin (Elaraj und Sturgeon 2009; Rosenbaum und McHenry 2009). Pacini und De Groot (2009) empfehlen daher die routinemäßige Durchführung einer zentralen Neck-dissection ab einem Krankheitsstadium III. Im Stadium II sollte eine Neck-dissection nur bei bioptisch oder intraoperativ diagnostiziertem nodalem Befall durchgeführt werden. Tatsächlich wird der Lymphknotenstatus in vielen Staging-Systemen zur Risikoabschätzung, wie dem EORTC, AGES, AMES oder dem MACIS-System nicht verwendet (Byar et al. 1979; Hay et al. 1987; Cady und Rossi 1988; Hay et al. 1993). Die gebräuchliche TNM-Klassifikation berücksichtigt ihn zwar, klassifiziert jedoch alle Patienten, die 45 Jahre und jünger sind, unabhängig vom Lymphknotenstatus als Stadium I, was für diese Patienten eine exzellente Prognose bedeutet (Cooper et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit stellte das Vorhandensein initialer Lymphknotenmetastasen einen statistisch hochsignifikanten Risikofaktor für den Krankheitsverlauf der Patienten dar, allerdings ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Neck-dissection und dem Krankheitsverlauf darstellen.

Von 40 an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten wurde bei 65% eine modifizierte Neck-dissection durchgeführt. Die Notwendigkeit der Durchführung einer Neck-dissection bei Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom ist dabei jedoch besonders in der jüngeren Vergangenheit aufgrund der vorwiegend hämatogenen Metastasierungseigenschaften dieses Tumors kontrovers diskutiert worden. Während in den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie maligner Schilddrüsentumoren (Deutsche Krebsgesellschaft 2004) die standardmäßige Durchführung einer Lymphknotendissection bei allen Schilddrüsentumoren unabhängig von der Histologie und dem initialen Lymphknotenstatus empfohlen wurde, sprachen sich Dralle et al. (2009) für eine nur noch befallsorientierte Neck-dissection bei sonographischem, makroskopischem oder bioptischem Verdacht auf einen nodalen Befall bei follikulärem Karzinom aus. Für die an einem follikulären Karzinom erkrankten Göttinger Patienten hätte diese Vorgehensweise eine Neck-dissection in lediglich 7,5% der Fälle bedeutet.

Die erhobene chirurgische Komplikationsrate war relativ hoch. 20% der Patienten zeigten noch zwölf Monate nach dem chirurgischen Eingriff eine substituitionsbedürftige Hypocalcämie. Die Inzidenz des persistierenden Hypoparathyreoidismus nach initialer Schilddrüsenchirurgie wird mit etwa 2% beschrieben (Pacini et al. 2006 b). Andererseits ist jedoch in jüngeren Studien eine Zunahme des persistierenden Hypoparathyreoidismus nach Revisionsoperationen des zentralen Schilddrüsenkompartiments beschrieben worden (Ondik et al. 2009), was die erhöhten Hypoparathyreoidismusraten in der vorliegenden Arbeit teilweise erklären könnte.

Vier nach der Operation aufgetretene Recurrenslähmungen waren vollständig reversibel. Dies entspricht bei 202 beobachteten Patienten einer Rate von 0,02%. Bei zwei von 202 Patienten (0,01%) persistierte die Recurrenslähmung. Die in der Literatur angegebenen Zahlen bezüglich der Recurrenslähmung gehen von transienten Lähmungen in 0-7% sowie persistenten Lähmung in 0-11% der Fälle aus (Chiang et al. 2005; Dralle et al. 2008). Die Zahl der Nervenschädigungen in der untersuchten Gruppe lag also deutlich im unteren durchschnittlichen Bereich.

Die Indikation zur Durchführung einer Radioiodablation nach chirurgischer Therapie wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Die European Thyroid Association (ETA) (Pacini et al. 2006 b) und die American Thyroid Association (ATA) (Cooper et al. 2006) publizierten jeweils im Jahr 2006 Leitlinien für die Radioiodablation, in denen sich geringe Unterschiede erkennen lassen (Ambrosetti et al. 2009). Diese sind in Tabelle 4.1. aufgetragen.

Tabelle 4.1.: Gegenüberstellung der Empfehlungen der ETA und ATA zur Radioiodablation nach chirurgischer Therapie.

	ETA	ATA
Indikation (High-Risk)	T3/4, N0, M0 jedes T, N1 oder M1 R1, R2	T3/4, N0, M0 jedes T, N1 oder M1
fragliche Indikation (Low-Risk)	T1 ≥ 1 cm, T2, N0, M0 Alter ≤ 18 Jahre keine totale Thyreoidektomie oder Neckdissection	T2, N0, M0 ≥ 45 Jahre T1, jedes N, M0, multifokal, N+, ungünstige Histologie
keine Indikation (Very-low-Risk)	T ≤ 1cm, N0, M0, R0, günstige Histologie	T1, N0, M0, solitär

Es zeigt sich, dass sowohl ETA als auch ATA eine sehr ähnliche Hochrisikogruppe definieren, in der die Durchführung einer Radioiodablation indiziert ist, die bei diesen Patienten nachgewiesenermaßen zu einer Senkung der Rezidiv- und Mortalitätsrate führt (Sawka et al. 2004). Beide Gesellschaften definieren des Weiteren eine Very-low-Risk-Gruppe, in der die Durchführung einer Radioiodablation keinen nachweisbaren Vorteil für das Überleben der Patienten bringt (Cooper et al. 2006). Während die ETA in diese Gruppe nur Patienten mit einem Tumorstadium T1 ≤ 1cm Durchmesser einschließt, sind es bei der ATA sämtliche Patienten mit einem solitären

Tumor T1 (bis 2 cm). Des Weiteren existiert sowohl bei der ETA als auch bei der ATA eine Gruppe von Low-Risk-Patienten, für die die Vorteile einer Radioiodablation bislang nicht eindeutig bewiesen werden konnten (Kim S et al. 2004; Sawka et al. 2004). Sowohl die Indikation zur Radioiodablation als auch die hierzu applizierte Aktivität in dieser Gruppe sind nicht klar definiert. Während Mazzaferri (2007) sich in einer Metaanalyse der ETA- und der ATA- Empfehlungen für eine Radioiodablation aller Tumoren außer solitärer Mikrokarzinome von weniger als 1cm im Durchmesser aussprach, empfahl Hay (2007) eine selektive Verwendung von Radioiod bei Low-Risk-Patienten. Während Mazzaferri als Hauptargument die Möglichkeit der Risikominimierung für Low-Risk-Patienten durch die Durchführung einer Radioiodablation anführte, bezeichnete Hay das Rezidivrisiko in der Low-Risk-Gruppe als bereits außerordentlich gering und daher schwer optimierbar. Sicher ist in diesem Zusammenhang auch an die Nachsorge zu denken, die bei völliger Abwesenheit von Schilddrüsengewebe einfacher durchzuführen ist und bei Athyreose nach Ablation ein Rezidiv früher erkennen lässt. Problematisch ist, dass zu diesem Thema nur retrospektive Studien existieren, mit deren Hilfe es schwierig sein wird, diese Frage eindeutig zu beantworten (Mazzaferri 2004). In der vorliegenden Studie erfolgte eine Radioiodablation in 180 von 202 Fällen. Die 22 Patienten, die keine Radioiodablation erhielten, sind aufgrund ihres frühen Tumorstadiums selektiv chirurgisch behandelt worden. Sie blieben sämtlich im weiteren Verlauf tumorfrei.

Auch die zur Radioiodablation applizierte Aktivität ^{131}I od ist nach wie vor Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. In der untersuchten Patientengruppe wurden 74% der Ablationen mit 3500-4000 MBq durchgeführt, was der Dosis entspricht, die nach Rosario et al. (2004 a) mit 92,5% die höchste Ablationsrate sowie den besten adjuvanten Erfolg erbringt. In mehreren großen Studien wurde die Möglichkeit einer Radioiodablation mit geringeren Aktivitäten untersucht, jedoch liegen bisher keine Daten vor, die eine Gleichwertigkeit dieses Vorgehens im Vergleich zur Applikation von Standardaktivitäten belegen (Pacini et al. 2005; Hackshaw et al. 2007).

In der UMG wurden aus logistischen und abrechnungstechnischen Gründen lediglich drei Ablationen unter exogener Stimulation mit rhTSH durchgeführt. In einer klinischen, randomisierten Studie konnten vergleichbare Erfolgsraten für die Ablation exogen und endogen stimulierter Patienten (96% der exogen und 86% der endogen stimulierten Patienten hatten acht Monate nach Ablation einen Thyreoglobulinwert $< 2 \mu\text{g/ml}$) belegt werden (Luster et al. 2005; Pacini et al. 2006 a). Auch die Rezidivraten im Langzeitverlauf der Nachsorge von Patienten, bei denen die Radioiodablation unter exogener Stimulation mit rhTSH erfolgte, sind vergleichbar mit denen endogen stimulierter Patienten, wie in einer jüngeren Studie belegt wurde (Elisei et al. 2009). Aufgrund dieser Daten ist anzunehmen, dass sich in der Zukunft Änderungen bezüglich des ablativen Managements ergeben werden, die den Patienten eine sechswöchige hypothyreote Situation ersparen.

4.2. Diskussion der Risikofaktoren, die den Krankheitsverlauf sowie die Bildung von Metastasen und lokoregionären Rezidiven beeinflussen

Das Vorliegen bestimmter, unabhängiger Risikofaktoren hat einen ungünstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die bekannten Risikofaktoren in Bezug auf die Göttinger Schilddrüsenkarzinompatienten hinsichtlich ihrer Aussagekraft für den weiteren Krankheitsverlauf untersucht.

Ein Alter > 45 Jahre stellte keinen statistisch signifikanten prognostischen Faktor für den Krankheitsverlauf bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom dar. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Beobachtungen, die in mehreren großen Studien gemacht wurden (Tubiana et al. 1985; Coburn und Wanabe 1995). Showalter et al. 2008 sahen im Alter der Patienten sogar den wichtigsten unabhängigen Risikofaktor. In der untersuchten Patientengruppe ließ sich jedoch folgendes erkennen: Patienten, die zu den drei Beobachtungszeitpunkten in die tumorpositive Gruppe eingeteilt wurden, waren durchschnittlich älter als solche Patienten, die zu denselben Zeitpunkten keinen Tumor aufwiesen. Die Signifikanzniveaus sanken über die Zeit gesehen ab. Es zeigt sich also über den gesamten Beobachtungszeitraum ein Trend hin zu einem Einfluss des Alters auf den Krankheitsverlauf, was den Angaben der Literatur entspricht.

Statistisch hochsignifikant für den Krankheitsverlauf hingegen war ein männliches Geschlecht der Patienten. Zwar waren Frauen in der untersuchten Patientengruppe mehr als doppelt so häufig von differenziertem Schilddrüsenkarzinom betroffen wie Männer, dennoch zeigten diese zu allen Beobachtungspunkten einen deutlich komplizierteren Krankheitsverlauf als weibliche Patienten. Dieses Ergebnis deckt sich mit mehreren großen Studien, die in der Vergangenheit durchgeführt wurden (Simpson et al. 1987). Differenzierte Schilddrüsenkarzinome werden bei Männern später und in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert als bei Frauen. Das Risiko für Fernmetastasen ist bei Männern bei Diagnosestellung doppelt so hoch wie bei Frauen (Mazzaferri 2004). Der Grund hierfür ist nicht bekannt, angenommen wird jedoch, dass die stärkere Teilnahme von Frauen an Vorsorgeuntersuchungen einen wichtigen Faktor darstellt (Mazzaferri 2004).

Der Krankheitsverlauf in den ersten 36 Monaten der Nachsorge wurde ganz wesentlich durch den histologischen Subtyp des Tumors beeinflusst. So zeigte sich, dass sich follikuläre und onkozytäre Tumoren zu allen Beobachtungszeitpunkten signifikant aggressiver verhielten als papilläre Tumoren. Patienten mit follikulären Tumoren sind bei Diagnosestellung häufig über 45 Jahre alt und zeigen initial fortgeschrittenere Tumorstadien, was die Prognose ungünstig beeinflusst (Schlumberger und Pacini 2003). Des Weiteren zeigen follikuläre Karzinome frühe Gefäßinsprossungen sowie Kapseldurchbrüche, die zu einer höheren Metastasierungsfrequenz führen (Sherman 2003). Die ungünstigere Prognose onkozytärer Karzinome könnte im schlechten Ansprechen dieses Tumors auf Radioiod, welches durch die geringe Fähigkeit zur Iodaufnahme

und Hormonsynthese der onkozytären Zellen bedingt ist, begründet sein (Maximo und Sobrinho-Simoes 2000). Auch Gilliland et al. (1997) sowie Duntas und Grab-Duntas (2006) sahen im histologischen Subtyp des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms einen starken prognostischen Faktor. Rein papilläre und papilläre Tumoren follikulärer Differenzierung verhielten sich hingegen hinsichtlich des Krankheitsverlaufes ähnlich. Dieses Ergebnis findet sich auch bei Lang et al. (2006) bestätigt.

Das Grading differenzierter Schilddrüsenkarzinome ist in der Vergangenheit in mehreren Studien als starker unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert worden (Akslen und LiVolsi 2000; Mazzaferri und Kloss 2001; Duntas und Grab-Duntas 2006). In der untersuchten Patientengruppe konnte der Differenzierungsgrad jedoch nicht als Risikofaktor von statistischer Signifikanz identifiziert werden. Es ließ sich auch kein Trend erkennen, der eine höhere Signifikanz bei längerer Beobachtungsdauer wahrscheinlich gemacht hätte.

Die Größe des Primärtumors, der initiale Lymphknotenbefall und der initiale Fernmetastasenstatus waren allesamt hochsignifikante Prädiktoren für den Krankheitsverlauf mit p-Werten weit unter dem 5%-Niveau. Dabei waren eine initiale Tumorgröße von > 4 cm, ein initialer Befall cervical oder mediastinaler Lymphknoten sowie ein initiales Auftreten von Fernmetastasen mit einer schlechteren Prognose verbunden. Besonders in Zusammenhang mit einem extrathyreoidalen Befall ist ein Tumor von > 4 cm im Durchmesser dabei mit einem erhöhten Risiko für Rezidive und Metastasen sowie mit einer höheren Tumor-assoziierten Mortalitätsrate verbunden (Schlumberger und Pacini 2003). Das Auftreten initialer Fernmetastasen machte in der untersuchten Patientengruppe eine spätere Tumorfreiheit unwahrscheinlich. Ähnliches fanden auch Gilliland et al. (1997) sowie Mazzaferri und Kloos (2001). Die Bedeutung des prognostischen Faktors Lymphknoten- und Fernmetastasen scheint dabei jedoch stark vom Alter der Patienten abhängig zu sein. Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) klassifiziert Patienten ≤ 45 Jahre mit initialen Lymphknotenmetastasen als Stadium I mit einer exzellenten Prognose, während Patienten ≥ 45 Jahre mit nodaler Beteiligung als Stadium III klassifiziert werden. Patienten ≤ 45 Jahre mit initialen Fernmetastasen werden als Stadium II klassifiziert, während Patienten ≥ 45 Jahre mit gleichem Fernmetastasenstatus dem Stadium IV C zugeordnet werden (Cooper et al. 2006).

Keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hatten in der untersuchten Patientengruppe das Ausmaß der Schilddrüsenresektion sowie die Durchführung einer Neck-dissection. Der Einfluss dieser beiden Parameter auf den Krankheitsverlauf ist dabei nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen und wurde bereits in Kapitel 4.1. abgehandelt.

Das Vorhandensein eines mikroskopischen oder makroskopischen Residuums hatte einen statistisch hochsignifikanten Einfluss auf die spätere Entwicklung eines lokoregionären Rezidivs. Während 33% aller R1- und 25% aller R2-resezierten Patienten ein lokoregionäres Rezidiv entwickelten, waren es bei den R0-resezierten Patienten nur 6%. Im Umkehrschluss bedeutet die-

ses Ergebnis jedoch auch, dass 67% beziehungsweise 75% aller R1- und R2-resezierten Patienten trotz des Vorhandenseins eines Residualtumors im weiteren Verlauf kein lokoregionäres Rezidiv entwickelten. Schlumberger und Pacini (2003) empfehlen für alle Patienten mit makroskopischen Residuen außer solchen mit einem Mikrokarzinom die Durchführung einer Revisionsoperation, da bewiesen werden konnte, dass ein makroskopischer Residualtumor, sogar bei jungen Patienten mit einer schlechten Prognose verbunden ist (Newman et al. 1998). Darüber hinaus verringert das Vorhandensein eines Residualtumors die Sensitivität der diagnostischen Methoden in der Nachsorge (Mazzaferri et al. 2001), wie in 4.1. erörtert wurde.

Keinen Einfluss auf den Verlauf der Nachsorge hatte die Technik der initialen Operation. Ein Grund hierfür ist sicher, dass auch eine totale Thyreoidektomie in einigen Fällen keine vollständig Entfernung des Tumors erlaubte. Darüber hinaus wurde die Radikalität der Resektion durch das Wissen des Chirurgen bezüglich des Tumorstadiums beeinflusst. So wurden Tumoren eines geringeren initialen Stagings weniger radikal reseziert als ausgedehntere Tumoren mit einem höheren Risiko für die Bildung lokoregionärer Rezidive.

Der stimulierte Thyreoglobulinwert sechs Monate nach chirurgischer Therapie und Radioiodablation war in der Göttinger Patientengruppe ein statistisch signifikanter Prädiktor für den Krankheitsstatus nach 36 Monaten. Nicht nur das im Mann-Whitney-U-Test ermittelte Ergebnis war hochsignifikant, auch der ermittelte negativ-prädiktive Wert lag bei etwa 99% und damit in einem Bereich, der darauf schließen lässt, dass ein negativer stimulierter Thyreoglobulinwert sechs Monate nach Therapie ein verlässlicher Prädiktor dafür ist, dass der Patient auch in Zukunft tumorfrei bleiben wird. Dabei schien es keinen Unterschied zu machen, ob der Thyreoglobulinwert im Serum unter endogener oder unter exogener Stimulation gemessen wurde. Beide Methoden führten zu verlässlichen Ergebnissen. Dies steht in Übereinstimmung mit jüngst publizierten Daten anderer Arbeitsgruppen. So liegt bei unauffälligem cervikalem Ultraschall und nicht nachweisbarem Thyreoglobulinwert im Serum sechs bis zwölf Monate nach Therapie die Rezidiv- und Metastasenwahrscheinlichkeit in den nächsten zehn Jahren bei 0,5% (Schlumberger et al. 2004 a; Kloos und Mazzaferri 2005). In zahlreichen Arbeiten wurde der Thyreoglobulinwert nach operativer und vor ablativer Therapie als prognostischer Faktor für den Krankheitsverlauf der Patienten untersucht (Grünwald et al. 1996; Lin et al. 2002; Kim TY et al. 2005) und als statistisch hochsignifikanter Risikofaktor bewertet. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde der Thyreoglobulinwert vor Radioiodablation mit dem Tumorstatus nach 36 Monaten korreliert. Hier konnte sich weder eine statistische Signifikanz noch ein Trend nachweisen lassen. Dieses Ergebnis kann folgendermaßen erklärt werden: In der Radioiodablation fanden sich bei 88% der Patienten Speicherungen im Schilddrüsenbett, die verbliebenen Thyreozyten entsprachen. Es ist also davon auszugehen, dass in der Mehrheit der Fälle selbst eine vollständige chirurgische Resektion nicht alle Schilddrüsenzellen zu beseitigen vermag. Da diese Zellen jedoch Thyreoglobulin sezernieren, scheint es sinnvoller, den Thyreoglobulinwert nach Radioiodablation,

also nach Beseitigung aller potenziell Thyreoglobulin-sezernierenden Zellen als Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf zu verwenden.

4.3. Auftreten und Diagnostik von Metastasen und lokoregionären Rezidiven

Papilläre und Lindsay-Tumoren metastasieren vorwiegend lymphogen. Ein nodaler Befall findet sich in 35-60% der Fälle, während Fernmetastasen nur in 6% der Fälle auftreten. Diese betreffen in der Regel die Lunge oder das Skelett (Ruegamer 1988). In der Göttinger Patientengruppe entwickelten 36% der 155 an einem papillären oder Lindsay-Tumor erkrankten Patienten Lymphknotenmetastasen, von denen die überwiegende Mehrheit bereits bei Diagnosestellung vorhanden war. 7% der Patienten entwickelten Fernmetastasen.

Follikuläre und onkozytäre Schilddrüsenkarzinome metastasieren vorwiegend hämatogen. Hauptmanifestationsorte sind dabei die Lunge und das Skelett (Simpson et al. 1987). Dabei sind Fernmetastasen bei den follikulären Karzinomen mit 13% deutlich seltener zu finden als bei den onkozytären Karzinomen, die in 25-30% der Fälle bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen zeigen (Samaan et al. 1985; Ruegamer et al. 1988). In der Göttinger Patientengruppe lagen die Metastasierungsraten etwas höher. Während 30% der an einem follikulären Karzinom erkrankten Patienten Fernmetastasen entwickelten, erkrankten zwei von sieben Patienten mit onkozytärem Karzinom (28%) an Fernmetastasen. Sicher ist dabei einschränkend anzufügen, dass die Gruppe der an einem onkozytären Karzinom Erkrankten mit sieben Patienten sehr klein war.

4% aller 202 untersuchten Patienten entwickelten ein Rezidiv. Dies entsprach einer etwas geringeren Rate als sie in der Literatur beschrieben ist. So beobachteten Mazzaferri und Kloos (2001) in einer an 1500 Patienten durchgeführten Studie eine Lokalrezidivrate von etwa 24%. Schlumberger (1998) hingegen gab eine lokoregionäre Rezidivrate von 5-20% an.

Sowohl bei follikulären als auch bei papillären Tumoren entwickelte sich die überwiegende Mehrheit der Metastasen auf synchrone Weise. Metachrone Metastasen traten bei nur sechs von 202 Patienten (3%) auf. Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung war also bei sich in kompletter Remission befindlichen Patienten in jedem Tumorstadium außerordentlich gering. Die sechs metachronen Metastasen traten allesamt innerhalb der ersten zehn Jahre nach Diagnosestellung auf. Schlumberger und Pacini (2003) beschrieben ebenfalls, dass die überwiegende Mehrheit der Metastasen und Rezidive in den ersten Jahren nach initialer Therapie auftritt.

In Kapitel 3.3. wurde die diagnostische Relevanz der cervikalen Sonographie, der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie, der Ganzkörperszintigraphie nach therapeutischer Applikation von Radioiod sowie der CT und FDG-PET in der Tumornachsorge untersucht.

Die cervikale Sonographie hatte in der untersuchten Patientengruppe eine Sensitivität von 86%. Dieser Wert steht in Übereinstimmung mit der publizierten Literatur (Frilling et al. 2000). Es ist in diesem Zusammenhang allerdings zu bedenken, dass die Gruppe der Patienten mit einem loko-

regionären Rezidiv nur sieben Personen umfasste, von denen sechs durch die cervikale Sonographie korrekt identifiziert wurden. Der Patient mit dem falsch-negativen Ergebnis zeigte in der FDG-PET-Untersuchung einen malignen Lymphknoten, der im Übergangsbereich zwischen dem Hals und dem oberen Mediastinum lag und der auch in der CT-Untersuchung des Halses und des Thorax nicht zu erkennen war. Die cervikale Sonographie bietet also eine sensitive Methode zum Nachweis des lokoregionären Rezidivs. Insbesondere in Kombination mit der Messung des stimulierten Thyreoglobulins liegt ihre Sensitivität bei 96% (Pacini et al. 2003). Allerdings sind auch dieser Methode Grenzen gesetzt: Tiefliegende Lymphknoten oder paravertebrale Raumforderungen werden häufig nicht erkannt, wie an oben angeführtem Beispiel verdeutlicht wird. In solchen Fällen ist die Durchführung einer cervikalen CT oder FDG-PET/CT-Untersuchung unerlässlich.

Die Spezifität der cervikalen Sonographie lag bei 96%. Bei zwei Patienten mit einem falsch-positiven Befund war ein Schilddrüsenrest als maligne bewertet worden, bei einem dritten Patienten wurde eine suspektere Raumforderung gesehen, die sich in einer HNO-ärztlichen Untersuchung dann als mediale Halszyste herausstellte.

Die Sensitivität der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie lag in der vorliegenden Arbeit bei 30%. Dieser geringe Wert findet sich in Publikationen anderer Arbeitsgruppen bestätigt (Franceschi et al. 1996; Cailleux et al. 2000; Pacini et al. 2002; Torlontano et al. 2003). Dabei wird die Sensitivität dieser Untersuchung zum einen durch den histologischen Differenzierungsgrad des Tumors, der die Fähigkeit der Tumorzelle zur Iodspeicherung bestimmt, beeinflusst. Zum anderen spielt die applizierte Aktivität an ^{131}I oder ^{123}I eine große Rolle für die Sensitivität der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie (Waxmann et al. 1981). Es werden dabei in der Regel Aktivitäten von 92-370 MBq ^{131}I oder 185-370 MBq ^{123}I verwendet, wobei die Applikation einer höheren Aktivität mit einer höheren Sensitivität verbunden ist. Die Mehrheit der für die Auswertungen in der vorliegenden Arbeit herangezogenen diagnostischen Ganzkörperszintigramme wurde mit einer Aktivität von 370 MBq ^{123}I oder ^{131}I durchgeführt. Die Applikation einer höheren Aktivität als 370 MBq zur Durchführung einer diagnostischen Ganzkörperszintigraphie ist dabei aus zweierlei Gründen kontraindiziert: Zum einen ist bekannt, dass bei höheren Aktivitäten ^{131}I ein „Stunning“ der Schilddrüsenzellen einsetzt, welches eine eventuell nachfolgende therapeutische Radioiodgabe behindert (Meller B et al. 2008), zum anderen ist aus strahlenhygienischen Gründen die Applikation einer möglichst geringen Aktivität anzustreben. Dabei wurde in den letzten Jahren in der UMG vermehrt ^{123}I eingesetzt. Dieses Radiopharmakon bietet gegenüber ^{131}I Vorteile, da es keinen „Stunning“-Effekt auslöst. Darüber hinaus resultiert die reine γ -Strahlung in einer besseren Bildqualität (Thomas et al. 2009). In Anbetracht der trotz Applikation relativ hoher Aktivitäten geringen Sensitivität der Untersuchung ist fraglich, wie wichtig die Durchführung einer diagnostischen Ganzkörperszintigraphie sechs bis zwölf Monate nach Therapie für eine adäquate Nachsorge bei Low-Risk-Patienten noch ist. Zwar lag die Spezifität die-

ser Untersuchung bei 96%, jedoch lassen sich Patienten, die sich in kompletter Remission befinden, bereits durch den Nachweis eines negativen stimulierten Thyreoglobulinwertes mit einer hohen Wahrscheinlichkeit identifizieren. Insbesondere in Verbindung mit dem cervikalen Ultraschall lassen sich außerdem lokoregionäre Rezidive und Metastasen mit einer hohen Sensitivität nachweisen. Pacini et al. (2002), Torlontano et al. (2003) sowie Verburg et al. (2009) empfehlen sogar, bei Low-Risk-Patienten mit einem stimulierten Thyreoglobulinwert < 2 ng/ml nach sechs bis zwölf Monaten ganz auf eine diagnostische Ganzkörperszintigraphie zu verzichten, da bei diesen Patienten durch die Durchführung dieser Untersuchung keine relevanten Zusatzinformationen gewonnen werden konnten. In der UMG wird die diagnostische Ganzkörperszintigraphie aufgrund dieser Überlegungen bei Low-Risk-Patienten mit abnehmender Frequenz durchgeführt.

Anders verhält es sich mit dem diagnostischen Wert der posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie (in der UMG > 3.700 MBq). Für diese Untersuchungsmethode ließ sich in der vorliegenden Arbeit eine Sensitivität von 91% bei einer Spezifität von 67% nachweisen. Dabei wird die Sensitivität dieser Untersuchung entscheidend durch den Uptake des Schilddrüsenrestes beeinflusst. Ein hoher Uptake (> 1 -2%) verursacht einen sogenannten „Starburst“-Effekt, der die Diagnostik von Metastasen weitestgehend unterbindet (Schlumberger und Pacini 2003). Es ist in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit einer vollständigen Entfernung der Schilddrüse bei geplanter Radioiodablation anzusprechen, durch die ein „Starburst“-Effekt verhindert werden kann.

Unter den weiteren bildgebenden Verfahren zur Diagnostik von Metastasen und lokoregionären Rezidiven fand die Computertomographie des Halses und des Thorax den breitesten Einsatz. Die CT des Thorax hatte eine befriedigende Sensitivität (79%) und Spezifität (86%) und stellte trotz nativer Technik die einzige sensitive Methode zur Erfassung makronodulärer Metastasen dar. In der Diagnostik lokoregionärer Rezidive wurden CT-Untersuchungen des Halses ohne Kontrastmittel 31 Mal eingesetzt. Diese zeigten eine hohe Spezifität von 100%, während die Sensitivität mit 73% relativ gering war. Es ist zu bedenken, dass die CT-Untersuchungen sowohl des Halses als auch des Thorax generell ohne Kontrastmittel durchgeführt wurden, um eine Iodkontamination der Patienten zu vermeiden. In einer Studie von Choi et al. (2009), ließ sich für cervikale CT-Untersuchungen, die mit Kontrastmittel in einem Multislice-CT durchgeführt wurden, eine höhere Sensitivität in der Diagnostik cervikaler Lymphknotenmetastasen nachweisen als für die Sonographie. Ein Vorteil der CT-Untersuchung gegenüber dem cervikalen Ultraschall ist dabei sicher die Unabhängigkeit des Ergebnisses vom Untersucher, der in der cervikalen Sonographie großen Einfluss auf die Sensitivität hat. Die CT-Untersuchung sowohl des Halses als auch des Thorax scheint also, insbesondere im Hinblick auf die geringe Sensitivität der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie, bei Patienten mit erhöhten Thyreoglobulin-

spiegeln selbst in Nativtechnik eine gute Alternative in der Lokalisationsdiagnostik von Metastasen zu sein.

Eine hohe Sensitivität von 92% bei einer relativ geringen Spezifität (71%) zeichnete die FDG-PET aus. Sensitivität und Spezifität der dieser Untersuchung waren Gegenstand zahlreicher Studien, die Sensitivitäten von 47-100% beschrieben (Iagaru et al. 2007). In den meisten dieser Studien lag die Sensitivität dabei deutlich über 75%. In anderen Arbeiten ließ sich dabei eine höhere Sensitivität und Spezifität der gekoppelten FDG-PET/CT-Untersuchung als der getrennten FDG-PET- und CT-Untersuchung nachweisen (Palmedo et al. 2006; Iagaru et al. 2007). Ein großer Vorteil dieser Untersuchung gegenüber der CT-Untersuchung ist die Erfassung des gesamten Körpers, welches die FDG-PET zur Metastasensuche prädestiniert. Auch nicht vergrößerte Lymphknoten aller relevanten Abflussgebiete lassen sich darstellen. Darüber hinaus wird die Stoffwechselaktivität und somit die Vitalität von Metastasen abgebildet. Insbesondere bei Patienten mit positiven Thyreoglobulinspiegeln und negativem ^{131}I - und ^{123}I -Ganzkörperzintigramm ist die Durchführung einer FDG-PET-Untersuchung von großem diagnostischem Wert. Es wird vermutet, dass bei Metastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome ein inverser Zusammenhang zwischen der Fähigkeit zur Speicherung von Radioiod und ^{18}F -FDG besteht. Dieses als „flip-flop“ bekannte Phänomen tritt besonders in Zusammenhang mit einem Verlust der Zelldifferenzierung von Metastasen auf (Wang et al. 1999). Dieser geht mit einer verminderten Fähigkeit zur Iodmetabolisierung einher, welche sich in einer geringeren Expression des Natrium-Iodid-Symporters ausdrückt. Gleichzeitig steigt der Glucosebedarf der Zelle, was zu einer Überexpression des Glucosetransporters Glut-1 führt (Mian et al. 2008). Insbesondere im Hinblick auf dieses Phänomen wird die Durchführung der kombinierten FDG-PET/CT-Untersuchung bei Patienten mit auffälligen Thyreoglobulin-Werten bei negativem Ganzkörperzintigramm mittlerweile als Methode der ersten Wahl angesehen (Shammas et al. 2007; Kim SJ et al. 2009).

4.4. Therapie von Metastasen und lokoregionären Rezidiven

In der untersuchten Patientengruppe waren 75% aller Metastasen einer operativen Therapie zugänglich. Die Resektion von Metastasen geschieht häufig im Rahmen eines kurativen Therapiekonzeptes, da Patienten, insbesondere wenn sie jünger als 45 Jahre sind, auch bei Vorliegen von Fernmetastasen eine gute Prognose haben (Cooper et al. 2006). Nach den Leitlinien der American Thyroid Association sollte daher jede einer chirurgischen Therapie zugängliche Metastase reseziert werden (Cooper et al. 2006). Für die im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Daten ist dabei jedoch die hohe Rate an Patienten, bei denen die postoperative Histologie erst nach der zweiten oder dritten Revision malignes Gewebe zeigte, erwähnenswert. Die anatomischen Verhältnisse im Hals sind aufgrund der Vielfältigkeit und geringen Größe der Struktu-

ren sehr komplex. Besonders in einem voroperierten Situs ist die Resektion malignen Gewebes deutlich erschwert. Ein weiterer Grund für mehrfache Revisionsoperationen ist sicher auch die relativ geringe räumliche Auflösung der Szintigraphie, die keine besonders präzise Lokalisationsdiagnostik erlaubt. Aufgrund dieser Tatsache gibt es Versuche, mit Hilfe von radioaktiven und Ultraschall gesteuerten Markern eine verbesserte intraoperative Lokalisation von lokoregionären Rezidiven zu ermöglichen (Meller B et al. 2005; Bitencourt et al. 2009; Kang et al. 2009). Die Radioiodtherapie der Metastasen und lokoregionären Rezidive wurde in der Mehrheit der Fälle mit einer Standardaktivität von 3.700 MBq durchgeführt. Die adäquate Aktivität zur Behandlung von Metastasen ist bis heute Gegenstand der Forschung, wobei auch hier gilt, dass die Nichtdurchführbarkeit einer randomisiert prospektiven Studie eine endgültige Antwort auf diese Frage unwahrscheinlich macht (Cooper et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit wurden zur Behandlung von Lymphknoten- und Fernmetastasen leitliniengerecht unterschiedliche Aktivitäten appliziert. Während regionale Lymphknotenmetastasen zumeist mit 3.700 MBq ^{131}I oder weniger behandelt wurden, wurde für Fernmetastasen in der Mehrheit der Fälle eine Aktivität von ≥ 3.700 MBq pro Therapie verwendet. Dieses Vorgehen wird in der Literatur empfohlen (Sherman 2003). Dabei ist bei Lymphknotenmetastasen eine Aktivität von bis zu 5555 MBq ausreichend, während Lungenmetastasen mit 5555-6480 MBq und Knochenmetastasen mit 7400 MBq behandelt werden sollten. Pacini et al. (2006 b) empfehlen in den ersten zwei Jahren der Metastasentherapie eine Applikation der Radioaktivität alle 4-8 Monate und danach in größeren Abständen. In der untersuchten Gruppe war die kumulative applizierte Aktivität in Abhängigkeit von der Metastase variabel. Während Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen durchschnittliche kumulative Aktivitäten von etwa 15.000 MBq erhielten, wurden Lungen- und Knochenmetastasen mit durchschnittlichen kumulativen Aktivitäten von 45.000 MBq behandelt. Eine festgelegte Obergrenze für die applizierte kumulative Aktivität gibt es nicht. Allerdings werden die meisten Remissionen mit Aktivitäten bis 22 GBq erreicht. Bei Persistenz der Metastasen darüber hinaus sollten andere therapeutische Optionen in Erwägung gezogen werden (Pacini et al. 2006 b).

Die zur Durchführung der Radioiodtherapie notwendige TSH-Stimulation wurde bei 93% der Patienten durch einen Entzug des Schilddrüsenhormons und bei 7% der Patienten durch die intramuskuläre Injektion von rhTSH erreicht. Ob rhTSH zur Vorbereitung auf eine Radioiodtherapie bei Vorhandensein von Metastasen geeignet ist, ist bisher nicht definitiv geklärt. Die American Thyroid Association und die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin empfehlen die Verwendung von rhTSH in der Therapie von Metastasen bislang nur in ausgesuchten Fällen, in denen aufgrund des Vorliegens von Komorbiditäten eine hypothyreote Situation nicht tolerabel ist (Cooper et al. 2006; Dietlein et al. 2007). Grund für diese Haltung ist eine dosimetrische Überlegung: Eine hypothyreote Stoffwechsellage führt im Gegensatz zu einer euthyreoten Stoffwechsellage zu einer verminderten renalen Iod-Clearance, die wiederum eine längere Ver-

weildauer des Radioiods im Blut bedingt. Somit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor über eine ausreichend lange Zeit ^{131}I akkumulieren kann. Da durch den Einsatz von rhTSH jedoch die euthyreote Situation bestehen bleibt, wurde bisher angenommen, dass sich die Wirkung der Radioiodtherapie aufgrund einer normalen Iod-Clearance bei Gebrauch von rhTSH verringern würde. Diese Vermutung ließ sich in mehreren dosimetrischen Studien jedoch nicht bestätigen. Es zeigte sich im Gegenteil, dass die lokale Strahlendosis bei der Ablation von Schilddrüsenresten bei hypothyreoten und mit rhTSH behandelten euthyreoten Patienten äquivalent ist. Der Grund für dieses Phänomen ist bisher nicht bekannt (Luster et al. 2003; Luster 2006; Freudenberg et al. 2009) Es ist jedoch aufgrund dieser Ergebnisse anzunehmen, dass die Iodclearance nicht die einzige Determinante ist, die die Strahlendosis bei der Radioiodtherapie von Metastasen beeinflusst. Mögliche Einflussfaktoren könnten außerdem die Expression des Natrium-Iodid-Symporters in der Metastase sowie das Ausmaß der Stimulation der Iodaufnahme durch rhTSH sein. Darüber hinaus ist allerdings zu hinterfragen, inwieweit sich die Ergebnisse der Studien von Luster und Freudenberg, bei denen die lokale Strahlendosis in Schilddrüsenresten gemessen wurde, auf Metastasen extrapolieren lassen, in denen die Expression des Natrium-Iodid-Symporters gegenüber dem Primärtumor vermindert sein kann (Schmitz et al. 2005). In der Abteilung Nuklearmedizin der UMG wurde in der jüngeren Vergangenheit ein zweiwöchiger Hormonentzug in Verbindung mit der Applikation von rhTSH zur Vorbereitung der Patienten auf die Radioiodtherapie praktiziert. Langzeitergebnisse zu diesem Vorgehen liegen bisher noch nicht vor. Es ist davon auszugehen, dass rhTSH in der Zukunft eine noch größere Rolle sowohl in der Behandlung von Metastasen als auch in der primären Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome spielen wird.

4.5. Durchführung einer multimodalen Therapie und Nachsorge bei High-Risk-Patienten

Es waren 65% aller Metastasen in den cervikalen Lymphknoten lokalisiert. Schlumberger und Pacini (2003) gaben an, dass cervikale Lymphknotenmetastasen 60-75% aller rekurrenten Ereignisse im Bereich des Halses ausmachen. Von 202 Patienten entwickelten acht ein lokales Rezidiv. Eine chirurgische Therapie der lokoregionären Rezidive war bei sieben dieser Patienten möglich, sechs Patienten erhielten zusätzlich eine Radioiodtherapie. Dabei hatten in zwei Fällen die Rezidive die Fähigkeit zur Iodspeicherung verloren. Die zur Radioiodtherapie verwendete Standardaktivität betrug in mehr als 50% der Fälle 3.700 MBq. Der Erfolg der multimodalen Therapie bei lokoregionären Rezidiven war hoch: 80% der Patienten waren nach Beendigung der Therapie in kompletter oder partieller Remission. Von den Patienten, bei denen keine Remission eintrat, entwickelten fünf eine zweite Metastase. Zwei Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen verstarben im Verlauf an differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Tubi-

ana et al. beschrieben 1985 eine 10-Jahres-Überlebensrate von 62% nach lokoregionärem Rezidiv.

Von den 25 Patienten, die an Fernmetastasen erkrankten, konnte bei 18 (72%) trotz der Durchführung einer multimodalen Therapie keine komplette Remission erreicht werden. Bei fünf dieser Patienten war die Fernmetastase erst die zweite Metastasenmanifestation. Bei vier dieser Patienten wurden die Lungen- und Knochenmetastasen vor Durchführung der Radioiodtherapien operativ entfernt, wobei die operative Sanierung pulmonaler Metastasen nach Schlumberger und Pacini (2003) keine sehr hohe Erfolgsrate aufweisen soll. Eine Radioiodtherapie wurde bei allen Patienten durchgeführt, eine Speicherung war in allen Fernmetastasen erkennbar. Es ist bekannt, dass in der Regel nur etwa 2/3 aller Fernmetastasen Radioiod speichern, wobei kleinere Metastasen in der Regel ein besseres Therapieansprechen zeigen als größere Metastasen (Schlumberger et al. 1996). Eine externe Strahlentherapie oder eine Chemotherapie mit Doxorubicin wurden bei keinem der Patienten durchgeführt. Die Überlebensraten bei Vorliegen von Fernmetastasen sind von unterschiedlichen Faktoren abhängig (Speicherungsfähigkeit und Größe der Metastasen sowie Alter der Patienten), die Remissionsrate wird mit 30-50% beschrieben (Samaan et al. 1985; Schlumberger und Pacini 2003; Durante et al. 2006). Die Rate der Patienten, die nach Therapiebeendigung in der Göttinger Gruppe in kompletter Remission waren, lag bei 28%. Zwei Patienten mit Fernmetastasen (8%) verstarben im Verlauf. Bei einem dieser Patienten handelte es sich um einen Jugendlichen, der nach mehrmaliger hochdosierter Radioiodtherapie mit Applikation von insgesamt 23 GBq ^{131}I eine Akute Myeloische Leukämie entwickelte. Die Inzidenz für Leukämien nach Radioiodtherapie mit mehr als 22 GBq liegt bei etwa 1-2% (Dietlein et al. 2007) und wurde erstmalig in den 1970er Jahren beschrieben (Brincker et al. 1973). Sie ist abhängig von der applizierten Aktivität. So traten die meisten in der Literatur angeführten Leukämiefälle nach Applikation von mehr als 30 GBq auf (Focosi et al. 2007), jedoch wurden auch Fälle von Leukämie bei geringeren Aktivitäten berichtet. Es wird vermutet, dass durch die höhere Iodclearance bei Einsatz von rhTSH in der Vorbereitung auf die Radioiodtherapie der schädigende Effekt des Radioiods auf das Knochenmark verringert werden kann, so dass eine Anwendung dieses Medikaments bei Kindern empfohlen wird (Kumagai et al. 2007). Dennoch stellt die Radioiodtherapie bei Kindern bei sorgfältiger Nachsorge eine sichere und in der Regel nebenwirkungsarme Therapiemethode dar (Dottorini et al. 1997; Poggio et al. 2003; Kumagai et al. 2007). Auch bei Kindern, die aufgrund interner Bestrahlung durch Inkorporation von Radioisotopen in Folge des Reaktorunfalls von Tschernobyl ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom entwickelten, ist die Radioiodtherapie das Mittel der Wahl (Kumagai et al. 2007).

4.6. Nachsorgefrequenz bei Low-Risk-Patienten

Von den 202 beobachteten Patienten befanden sich 169 (84%) nach chirurgischer und nuklearmedizinischer Therapie sowie in 40 Fällen nach einer bis zwei anschließenden Radioiodtherapien in kompletter Remission. Keiner der 169 Patienten entwickelte im gesamten Nachsorgeverlauf (durchschnittlich 6,3 Jahre) weitere Ereignisse im Sinne von Metastasen, lokoregionären Rezidiven oder steigenden Thyreoglobulinspiegeln. Dennoch wurden sie durchschnittlich alle sechs Monate kontrolliert. Im Rahmen dieser Nachsorgeuntersuchungen wurden bei insgesamt 123 Patienten diagnostische Ganzkörperszintigramme angefertigt. Patienten, bei denen in der untersuchten Gruppe auf die Durchführung eines diagnostischen Ganzkörperszintigramms verzichtet wurde, hatten in der Regel zuvor eine therapeutische Radioiodgabe mit nachfolgend unauffälligem Ganzkörperszintigramm erhalten. Eine diagnostische Ganzkörperszintigraphie sollte einmalig drei bis sechs Monate nach Radioiodablation durchgeführt werden (Pacini et al. 2006 b). Sind in dieser Untersuchung keine Auffälligkeiten zu erkennen, so beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein krankheitsfreies Überleben in den nächsten zehn Jahren mehr als 90% (Sherman 2003). Der Wert des stimulierten Serum-Thyreoglobulins ist ein zuverlässiger Prädiktor für das Vorhandensein von malignem Gewebe (Pacini 2002; Kloos und Mazzaferri 2005; Pacini et al. 2006 b). Insbesondere bei Patienten mit einem unter Suppressionsbedingungen negativen Thyreoglobulinwert führt eine Stimulation mit rhTSH bei Vorhandensein von Schilddrüsengewebe zu einem verlässlichen Anstieg des Thyreoglobulins (Pacini et al. 2001). Ein negatives Ergebnis beider diagnostischer Methoden bedeutet also für den Patienten ein minimales Risiko, innerhalb der nächsten zehn Jahre an einer Metastase oder einem lokoregionären Rezidiv zu erkranken. Es ist, insbesondere in Anbetracht der geringen Anzahl metachroner Metastasen (6 Patienten) bei 93% synchronen Metastasierungseigenschaften sowie dem Vorhandensein statistisch signifikanter Risikofaktoren zur Vorhersage des Krankheitsverlaufes kritisch zu hinterfragen, ob eine sechsmonatige Nachsorgefrequenz bei einer Krankheit mit einem so gut kalkulierbaren Metastasierungsrisiko tatsächlich gerechtfertigt ist. Die neuesten Leitlinien der ETA und ATA (Cooper et al. 2006, Pacini et al. 2006 b) empfehlen eine einmalige Bestimmung des Thyreoglobulinwertes unter Stimulation mit rhTSH neun bis zwölf Monate nach Therapie. Im Falle eines negativen Thyreoglobulinwertes und eines unauffälligen cervikalen Ultraschall zu diesem Zeitpunkt sollten weitere Thyreoglobulinmessungen jährlich unter Suppressionsbedingungen erfolgen. Aufgrund der hohen Sensitivität der Assays zur Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels unter Suppressionsbedingungen sowie der hohen Sensitivität der cervikalen Sonographie verfügt diese gekoppelte Nachsorgemethode über einen so hohen negativ-prädiktiven Wert (99%), dass weitere Bestimmungen des stimulierten Thyreoglobulinspiegels bei diesen Patienten nicht indiziert erscheinen (Rosario et al. 2005). Aufgrund der sehr unauffälligen Verläufe in der Low-Risk-Gruppe wäre sogar ein zweijährlicher Kontrollabstand denkbar.

Diese Vorgehensweise würde eine effiziente Nachsorge bei minimaler Belastung der Patienten bedeuten.

Auch die Umstellung der hormonellen Therapie von einem streng thyreosuppressiven hin zu einem thyreosubstituierenden Regime bietet noch Optimierungsmöglichkeiten. In der untersuchten Patientengruppe wurde bei 50 Patienten die Hormontherapie nach einer mittleren Beobachtungszeit von 7,6 Jahren umgestellt. In ihrem „European Consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium“ empfahlen Pacini et al. (2006 b) jedoch, das Therapieregime bei Patienten mit unter Stimulationsbedingungen nicht nachweisbarem Thyreoglobulin und unauffälligem Ganzkörperszintigramm bereits nach etwa zwölf Monaten auf eine rein substituierende Hormongabe umzustellen. Dies ist von besonderer Bedeutung, seitdem bekannt ist, dass eine thyreosuppressive Therapie, die in der Regel mit einer leichten Hyperthyreose einhergeht, vielfältige Auswirkungen auf die Gesundheit der Patienten hat. So kann es langfristig zu einer Abnahme der Gefäßelastizität sowie einer Hypertrophie des linken Ventrikels kommen (Fadel et al. 2000; Botella-Carretero et al. 2004; Shargorodsky et al. 2006). Eine latente Hyperthyreose erhöht daher das Risiko für eine arterielle Hypertonie (Fadel et al. 2000) und führt zu einem fünffach erhöhten Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern besonders bei älteren Patienten (Auer et al. 2001). Die körperliche Belastbarkeit von Patienten mit latenter Hyperthyreose ist deutlich eingeschränkt und die Ejektionsfraktion unter Belastung reduziert (Biondi et al. 1999). Des Weiteren scheint eine subklinische Hyperthyreose die Knochendichte insbesondere bei postmenopausalen Frauen zu verringern und kann auf diese Weise eine Osteoporose bedingen (Greenspan und Greenspan 1999; Bauer et al. 2001), allerdings ist die Datenlage diesbezüglich aufgrund variierender Studienkonzepte und Messmethoden komplex. Es ist also für Patienten mit einem niedrigen Rezidivrisiko von außerordentlicher Wichtigkeit, das hormonelle Regime so schonend wie möglich zu gestalten.

4.7. Diskussion der Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Erfassung. Diese Art der Studie stellt in der Forschung über Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, in der kaum prospektiv randomisierte Studien existieren, die verbreitetste Art der Datenerhebung dar. Es gibt dafür zwei prinzipielle Gründe: Zum einen ist die Durchführung einer prospektiven Studie schwierig, da die Anzahl der Ereignisse bei dieser Krankheit gering ist, was die Definition eines Endpunktes erschwert. Der zweite Grund ist, dass sich durch die interdisziplinäre Therapie aus Chirurgie, Radioiod- und Hormontherapie ein so exzellentes Ergebnis für die Patienten erzielen lässt, dass eine Änderung des Regimes im Rahmen einer randomisierten Studie, die für die Patienten eine Verschlechterung ihrer Prognose bedeuten könnte, ethisch nicht vertretbar wäre. Retrospektive Studien beinhalten dabei jedoch immer einen Bias, der die

Ergebnisse verändert. Bias bedeutet die Verzerrung von Ergebnissen durch eine fehlerhafte Datenerhebung. Dabei kann ein Bias auf mehrere Arten entstehen. Relevant für die vorliegende Untersuchung waren dabei die folgenden Verzerrungsarten:

- „Spectrum bias“ bezieht sich auf Fehler in der Auswahl der Gruppe, an der die Untersuchung erhoben wird
- „Selection bias“ bezeichnet die Bewertung von Sensitivität und Spezifität einer diagnostischen Methode anhand einer durch die Auswahl verzerrten Gruppe von Patienten, was wiederum zu fehlerhaften Ergebnissen führt
- „Data-snooping bias“ bezieht sich auf die Fehler, die in der Kodierung von Daten unterlaufen
- „Systematic bias“ meint äußere Einflüsse, die die Genauigkeit einer statistischen Auswertung verzerren können.

In der vorliegenden Arbeit gab es mehrere Prozessebenen, auf denen diese potenziellen Verzerrungsarten stattfinden konnten (Diagramm 4.1.).

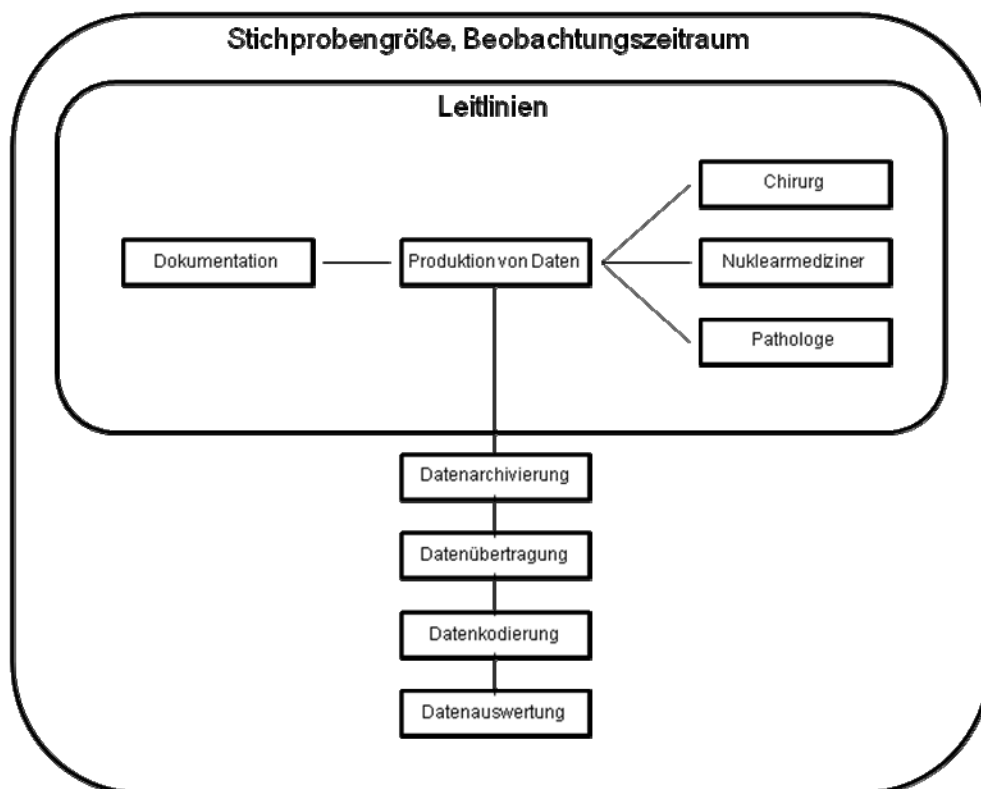


Diagramm 4.1.: Die verschiedenen Ebenen möglicher Fehlerquellen in der Entstehung der vorliegenden Arbeit.

Die Auswahl der Gruppe, anhand der die Untersuchung erhoben wurde, war entscheidend durch das Erkrankungsdatum der Patienten bestimmt. So wurden Patienten, die vor 1990 erkrankten, nicht in die Untersuchung mit einbezogen. Diese Auswahl schloss einige Patienten

mit komplizierten Krankheitsverläufen aus und verzerrte somit sicher die Ergebnisse der Studie (Spectrum bias). Die zeitlich erste potentielle Fehlerquelle lag in der Produktion der verwendeten Daten, also bei den Ärzten und den mit der Dokumentation der ärztlichen Tätigkeit beschäftigten Personen. Fehler können durch alle involvierten Ärzte entstehen und betreffen die Durchführung von Eingriffen, die Erhebung und Interpretation von Befunden sowie die klinische Einschätzung des Patienten. Diese Prozesse sind wiederum abhängig von der Erfahrung des Arztes und seinem Ausbildungsstand. Die Dokumentation der Daten kann durch fehlerhafte Diktate, Lesbarkeit von Befunden, falsches Zuordnen derselben oder ähnliches fehlerbehaftet sein. Die Fehler in der Datenproduktion fallen unter den Oberbegriff Systematic bias.

Die ärztliche Tätigkeit ist bestimmt von den Leitlinien, nach denen die Behandlung der Patienten stattfindet. Diese basieren, wie bereits erwähnt, zu einem großen Teil ebenfalls auf retrospektiven Studien, die wiederum einen Bias enthalten (Systematic bias).

Auf der Ebene der Datenarchivierung birgt das gängige Aktensystem zahlreiche Fehlerquellen. Akten oder einzelne Befunde können verloren gehen oder falsch eingeordnet werden (Systematic bias). Die Datenübertragung aus der Akte in die Datenbank birgt Quellen für Flüchtigkeitsfehler oder die falsche Zuordnung von Daten. Diese wiederholen sich in der Kodierung der Daten (data-snooping bias).

Für die statistische Auswertung der Risikofaktoren wurden die Patienten nach bestimmten Kriterien in einer tumornegativen und einer tumorpositiven Gruppe zugeordnet, die zu jeweils drei Zeitpunkten mit dem untersuchten Risikofaktor korreliert wurden. Für die Auswertung der Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Verfahren wurde nur ein Teil der Patienten herangezogen, bei denen die fraglichen Untersuchungen auch durchgeführt worden waren. Diese Vorgehensweise beinhaltet einen Selection bias.

Über all diesen möglichen Fehlerquellen steht das Design der Studie mit einer definierten Stichprobengröße und einem definierten Beobachtungszeitraum. Sicher hätten sich einige Aussagen mit einer größeren Gruppe und einem längeren Beobachtungszeitraum genauer treffen lassen können, was einen möglichen systematischen Bias schafft.

Abschließend sollen in diesem Kapitel die Faktoren erwähnt werden, die die Qualität der Studie positiv beeinflussten und die nicht zuletzt einen positiven Einfluss auf die Patientenversorgung haben. So wurden die Untersuchungen an einer Universitätsklinik mit hohen Ausbildungsstandards durch erfahrene Chirurgen und Nuklearmediziner durchgeführt. Weniger erfahrene Ärzte wurden regelmäßig oberärztlich kontrolliert und angeleitet.

Die Nachsorge der Patienten erfolgte auf standardisierte Weise und basierte auf klinikinternen Leitlinien, die in Anlehnung an die Leitlinien der ETA und der ATA erstellt wurden.

5. Zusammenfassung

Fragestellung: In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden die Therapie und die Nachsorgeverläufe von 202 Schilddrüsenkarzinompatienten, die in der Abteilung Nuklearmedizin in der UMG seit 1990 behandelt wurden, untersucht. Es wurde die statistische Signifikanz bekannter, unabhängiger Risikofaktoren, deren Vorliegen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen komplizierten Krankheitsverlauf verbunden ist, für diese Gruppe analysiert. Außerdem wurden die Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Verfahren, die in der Nachsorge zur Identifikation von Metastasen und lokoregionären Rezidiven zum Einsatz kamen (cervikale Sonographie, diagnostische und posttherapeutische ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie sowie andere bildgebende Verfahren), bestimmt.

Material und Methoden: Es wurde mit dem Programm Microsoft Access eine Datenbank angelegt, in die sämtliche Patientendaten der 202 Patienten eingefügt wurden. Anschließend wurde mit den Programmen Statsoft Statistica, Microsoft Excel und dem Open-Source Programm R eine statistische Analyse der Daten durchgeführt. Therapie und Nachsorgeverläufe wurden deskriptiv ausgewertet. Die Signifikanzniveaus für die Risikofaktoren wurden mit dem Chi-Quadrat-Test, dem McNemar-Test und dem Mann-Whitney-U-Test bestimmt. Ein p-Wert $< 5\%$ wurde dabei als statistisch signifikant bewertet. Für die diagnostischen Verfahren wurden die Sensitivität und Spezifität sowie die 95%-Konfidenzintervalle errechnet.

Ergebnisse: Die Arbeit zeigt, dass Therapie und Nachsorge in der Göttinger Patientengruppe leitliniengerecht durchgeführt wurden. Aufgrund des prognostisch günstigen Stagings wurde bei 25 Patienten auf die Durchführung einer radikalen chirurgischen Therapie und bei 22 Patienten auf die Durchführung einer Radioiodablation verzichtet. 84% aller Patienten waren nach initialer Therapie dauerhaft in kompletter Remission. Diese Patienten wurden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 6,3 Jahren im Schnitt alle sechs Monate ambulant kontrolliert.

16% aller Patienten (33 von 202) entwickelten Metastasen oder lokoregionäre Rezidive im Verlauf der Nachsorge. Synchroner Metastasen traten dabei deutlich häufiger auf (27 von 202 Patienten) als metachrone Metastasen (6 von 202 Patienten). Metastasen wurden nach Möglichkeit zunächst operativ angegangen. Während 91% der lokoregionären Rezidive einer chirurgischen Therapie zugänglich waren, war die Resektion nur bei 32% aller Fernmetastasen möglich. Zur Radioiodtherapie der Metastasen wurden leitliniengerecht durchschnittlich höhere Aktivitäten für pulmonale und ossäre ($> 3.700 \text{ MBq}$) Metastasen als für Lymphknotenmetastasen (3.700 MBq) verwendet. Die Vorbereitung der Patienten geschah in 7% durch den Einsatz von rhTSH.

Das Vorliegen folgender unabhängiger Risikofaktoren führte in der untersuchten Gruppe zu einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen komplizierten Krankheitsverlauf: männliches Geschlecht, das Vorliegen eines follikulären oder onkozytären Tumors, das Vorliegen eines Primärtumors $> 4 \text{ cm}$ im Durchmesser, ein initialer Lymphknotenbefall, das Vorhandensein

initialer Fernmetastasen, das Vorhandensein eines mikroskopischen oder makroskopischen Residualtumors sowie ein positiver stimulierter Serumthyreoglobulinwert nach chirurgischer und nuklearmedizinischer Therapie. Für die Risikofaktoren Alter, Grading, OP-Technik, Durchführung einer Lymphknotendisektion sowie den stimulierten Thyreoglobulinwert im Serum zum Zeitpunkt der Radioiodablation ließ sich kein statistischer Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf nachweisen.

In der Diagnostik von lokoregionären Rezidiven zeigte die Sonographie des Halses eine hohe Sensitivität (86%) und Spezifität (96%), war jedoch nicht verlässlich in der Diagnostik tiefliegender und prävertebraler Raumforderungen. Die diagnostische Ganzkörperszintigraphie mit 92-370 MBq ^{131}I oder ^{123}I hatte eine geringe Sensitivität von 30% bei einer hohen Spezifität von 96%. Die posttherapeutische Ganzkörperszintigraphie mit ^{131}I hatte eine hohe Sensitivität (91%) bei einer Spezifität von 67%. Die CT-Untersuchung des Halses hatte eine Sensitivität von 73% bei einer Spezifität von 100%. Für die CT-Untersuchung des Thorax ließ sich eine Sensitivität von 79% bei einer Spezifität von 86% nachweisen. Die FDG-PET-Untersuchung zeigte eine Sensitivität von 92% bei einer Spezifität von 71%.

Schlussfolgerung:

1. Bei Low-Risk-Patienten sollte sechs bis zwölf Monate nach Therapie der stimulierte Thyreoglobulinwert bestimmt werden. Liegt dieser $< 0,3$ ng/ml, sollte die Hormongabe auf ein substituierendes Regime umgestellt werden und weitere Kontrollen in zweijährlichen Abständen unter Bestimmung des supprimierten Thyreoglobulinspiegels sowie der Durchführung einer cervikalen Sonographie erfolgen.
2. Bei High-Risk-Patienten sollte eine Nachsorgefrequenz von sechs Monaten beibehalten werden. Die Diagnostik lokoregionärer Rezidive und Metastasen sollte durch die cervikale Sonographie, die Anfertigung von Ganzkörperszintigrammen nach therapeutischer Gabe von ^{131}I , sowie die FDG-PET/CT erfolgen.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1.: Einteilung des cervikomediastinalen Lymphknotenkompartimentes.	9
Abbildung 2.1.: Einzugsgebiet der Abteilung Nuklearmedizin im süd-niedersächsischen Raum für Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen.	18

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1.: Histologische Klassifikation der epithelialen Schilddrüsentumoren gemäß World Health Organisation (WHO).....	1
Tabelle 1.2.: TNM-Klassifikation maligner Schilddrüsentumoren (UICC 2002).....	7
Tabelle 1.3.: Auf der TNM-Klassifikation 2002 basierende Tumorstadien.....	8
Tabelle 2.1.: Vorkommen verschiedener Tumorstadien in der untersuchten Patientengruppe (n=202)	23
Tabelle 3.1.: Diagnostische Methoden, die zur definitiven Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms führten.....	36
Tabelle 3.2.: Ausmaß der initialen chirurgischen Resektion.....	37
Tabelle 3.3.: Ausmaß der Neck-dissection bei Patienten, die eine totale Thyreoidektomie erhielten.	38
Tabelle 3.4.: Ausmaß der Neck-dissection in Abhängigkeit vom Primärtumor (pT)- und Lymphknotenstatus (pN) bei Patienten, die eine subtotale Thyreoidektomie erhielten.	38
Tabelle 3.5.: TSH-Werte in der untersuchten Patientengruppe vor der Radioiodablation.....	40
Tabelle 3.6.: Thyreoglobulin-Werte in der untersuchten Patientengruppe vor der Radioiodablation.	40
Tabelle 3.7.: Aufstellung der Nachsorgezeiträume in der untersuchten Patientengruppe.....	41
Tabelle 3.8.: Patienten aus Gruppe 1	42
Tabelle 3.9.: Patienten aus Gruppe 2	42
Tabelle 3.10.: Übersicht über das Vorkommen von Metastasen und lokoregionären Rezidiven in der untersuchten Patientengruppe.....	44
Tabelle 3.11.: Von papillären Tumoren ausgehende Metastasen und lokoregionäre Rezidive .	44
Tabelle 3.12.: Von Lindsay-Tumoren ausgehende Metastasen und lokoregionäre Rezidive..	45
Tabelle 3.13.: Von follikulären Tumoren ausgehende Metastasen und lokoregionäre Rezidive.	45
Tabelle 3.14.: Von onkozytären Tumoren ausgehende Metastasen und lokoregionäre Rezidive.	46

Tabelle 3.15.:	Metastasen und lokoregionäre Rezidive, die einer chirurgischen Therapie zugänglich waren.....	47
Tabelle 3.16.:	Metastasen und lokoregionäre Rezidive, die radioiodtherapeutisch behandelt wurden.	48
Tabelle 3.17.:	Mann-Whitney-U-Test für das Alter der Patienten	52
Tabelle 3.18.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten (nach sechs Monaten).....	52
Tabelle 3.19.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten (nach zwölf Monaten).	53
Tabelle 3.20.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten (nach 36 Monaten).	53
Tabelle 3.21.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der Tumorphistologie (nach sechs Monaten).....	54
Tabelle 3.22.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der Tumorphistologie (nach zwölf Monaten).....	54
Tabelle 3.23.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der Tumorphistologie (nach 36 Monaten).	54
Tabelle 3.24.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Grading (nach sechs Monaten).....	55
Tabelle 3.25.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Grading (nach zwölf Monaten).....	55
Tabelle 3.26.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Grading (nach 36 Monaten).	55
Tabelle 3.27.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Primärtumor (nach sechs Monaten).....	56
Tabelle 3.28.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Primärtumor (nach zwölf Monaten).....	56
Tabelle 3.29.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Primärtumor (nach 36 Monaten).	57
Tabelle 3.30.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Lymphknotenbefall (nach sechs Monaten).	58
Tabelle 3.31.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Lymphknotenbefall (nach zwölf Monaten).	58
Tabelle 3.32.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Lymphknotenbefall (nach 36 Monaten).	58
Tabelle 3.33.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Fernmetastasenstatus (nach sechs Monaten).....	60
Tabelle 3.34.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Fernmetastasenstatus (nach zwölf Monaten).....	60
Tabelle 3.35.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Fernmetastasenstatus (nach 36 Monaten).	60
Tabelle 3.36.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Resektionsausmaß (nach sechs Monaten).	62

Tabelle 3.37.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Resektionsausmaß (nach zwölf Monaten).....	62
Tabelle 3.38.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen Resektionsausmaß (nach 36 Monaten).....	62
Tabelle 3.39.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung einer Neck-dissection (nach sechs Monaten).	63
Tabelle 3.40.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung einer Neck-dissection (nach zwölf Monaten).	63
Tabelle 3.41.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung einer Neck-dissection (nach 36 Monaten).....	63
Tabelle 3.42.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Residualtumor (nach sechs Monaten).	64
Tabelle 3.43.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Residualtumor (nach zwölf Monaten).	64
Tabelle 3.44.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Residualtumor (nach 36 Monaten).....	64
Tabelle 3.45.:	Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom stimulierten Thyreoglobulinspiegel sechs Monate nach Therapie (nach 36 Monaten).....	66
Tabelle 3.46.:	Manifestationsorte von Metastasen und lokoregionären Rezidiven in der untersuchten Patientengruppe.....	68
Tabelle 3.47.:	Sensitivität und Spezifität der cervikalen Sonographie	68
Tabelle 3.48.:	Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Ganzkörperszintigraphie.....	68
Tabelle 3.49.:	Applizierte Aktivitäten Radioiod zur posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie	69
Tabelle 3.50.:	Sensitivität und Spezifität der posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie ..	69
Tabelle 3.51.:	Weitere bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Metastasen und lokoregionären Rezidiven und ihre Sensitivität und Spezifität.	70
Tabelle 4.1.:	Gegenüberstellung der Empfehlungen der ETA und ATA zur Radioiodablation nach chirurgischer Therapie.	75

6.3. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1.1.:	Verlauf der Nachsorge bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom	13
Diagramm 2.1.:	Struktur der Patientenkontakte in Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.....	20
Diagramm 2.2.:	Vorkommen unterschiedlicher Tumorhistologien in der Patientengruppe (n=202).	21
Diagramm 3.1.:	Verteilung der Altershäufigkeiten in der untersuchten Patientengruppe.....	50
Diagramm 3.2.:	Einfluss des Patientenalters bei Erstdiagnose auf das Verhalten des Tumors nach zwölf Monaten.	51

Diagramm 3.3.: Einfluss des Patientenalters bei Erstdiagnose auf das Verhalten des Tumors nach 36 Monaten.	51
Diagramm 3.4.: Einfluss der Primärtumorgröße auf das Verhalten des Tumors nach zwölf Monaten.	57
Diagramm 3.5.: Einfluss des initialen Lymphknotenbefalls auf das Verhalten des Tumors nach zwölf Monaten.	59
Diagramm 3.6.: Einfluss initialer Fernmetastasen auf das Verhalten des Tumors nach zwölf Monaten.	61
Diagramm 3.7.: Einfluss eines Residualtumors auf die Entwicklung eines lokoregionären Rezidivs (LRR) (nach zwölf Monaten).	65
Diagramm 3.8.: Einfluss des stimulierten Thyreoglobulinspiegels sechs Monate nach Therapie auf das Verhalten des Tumors nach 36 Monaten.	66
Diagramm 4.1.: Die verschiedenen Ebenen möglicher Fehlerquellen in der Entstehung der vorliegenden Arbeit.	89

6.4. Formelverzeichnis

Formel 2.1.: Chi-Quadrat-Test	26
Formel 2.2.: Mann-Whitney-U-Test.....	26
Formel 2.3.: Mc-Nemar-Test.....	26
Formel 2.4.: Berechnung der Sensitivität.....	27
Formel 2.5.: Berechnung der Spezifität	27
Formel 2.6.: Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls	27
Formel 2.7.: Äquivalenz von Masse und Energie.....	35

7. Literaturverzeichnis

Akslen LA, LiVolsi VA (2000):

Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 88, 1902-1908

Ambrosetti MC, Colato C, Dardano A, Monzani F, Ferdeghini M (2009):

Radioiodine ablation: when and how. *Q J Nucl Med Mol Imag* 53, 473-481

Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B (2001):

Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 142, 338-342

Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, Samir A, Halpern EF, Mueller PR, Harisinghani MG (2009):

Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *Am J Roentgenol* 193, 1175-1179

Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS, Basu AK (1996):

Prospective randomized trial to evaluate the optimal dose of ¹³¹I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 77, 2574-2580

Bal CS, Kumar A, Pant GS (2004):

Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 1666-1673

Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, Pasquini C, Piazza F, Caciagli M, Mariani G (2003):

Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 4110-4115

Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL (2001):

Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 134, 561-568

Beierwaltes W (1978):

The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. *Semin Nucl Med* 8, 79-94

Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Tremalaterra R, Angellotti G, Bonè F, Riccio G, Cittadini A, Lombardi G, Saccà L (1999):

Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function. *Cardiologia* 44, 443-449

Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S (2002):

Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 137, 904-914

Bitencourt AG, Lima EN, Pinto PN, Martins EB, Choiniak R (2009):

New applications of radioguided surgery in oncology. *Clinics (Sao Paulo)* 64, 397-402

Bongiovanni M, Bloom L, Krane JF, Baloch ZW, Powers CN, Hintermann S, Pache JC, Faquin WC (2009):

Cytomorphologic features of poorly differentiated thyroid carcinoma. A multi-institutional analysis of 40 cases. *Cancer Cytopathol* 25, 185-194

Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Barrios V, Caballero C, García-Robles R, Sancho J, Escobar-Morreale HF (2004):

Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and short-term overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Related Cancer* 11, 345-356

Bounacer A, Wicker R, Caillou B, Cailleux AF, Sarasin A, Schlumberger M, Suárez HG (1997):

High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene* 15, 1263-1273

Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B (1997):

A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 79, 2414-2423

Brincker H, Hansen HS, Andersen AP (1973):

Induction of leukaemia by ¹³¹I treatment of thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 28, 232-237

Byar DP, Green SB, Dor E, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, Van Glabbeke MV (1979):

A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. thyroid cancer cooperative group. *Eur J Cancer* 15, 1033-1041

Cady B, Rossi R (1988):

An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 104, 947-953

Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M (2000):

Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 85, 175-178

Canzian F, Amati P, Harach HR, Kraimps J-L, Lesueur F, Barbier J, Levillain P, Romeo G, Bonneau D (1998):

A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet* 63, 1743-1748

Čáp J, Ryška A, Řehořková P, Hovorková E, Kerekes Z, Pohnětalová D (1999): Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol* 51, 509-515

Carangiu ML, Bianchi S (1989):

Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 13, 1041-1049

Carangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J (1985):

Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 55, 805-828

Carangiu MI, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J (1991):

Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 68, 1944-1953

Chiang FY, Wang LF, Huang YF, Lee KW, Kuo WR (2005):

Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery* 137, 342-347

Choi SJ, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK (2009):

Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *Am J Roentgenol* 193, 871-878

Cholewinski SP, Yoo KS, Klieger PS, O'Mara RE (2000):

Absence of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq ¹³¹I. *J Nucl Med* 47, 1198-1202

Coburn MC, Wanebo HJ (1995):

Age correlates with increased frequency of high risk factors in elderly patients with thyroid cancer. *Am J Surg* 170, 471-475

Cohen O, Dabhi S, Karasik A, Zwas SZ (2004):

Compliance with follow-up and the informative value of diagnostic whole-body scan in patients with differentiated thyroid carcinoma given recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol Metab* 150, 285-290

Constant EL, De Volder AG, Ivanoiu A, Bol A, Labar D, Seghers A, Cosnard G, Melin J, Daumierie C (2001):

Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a Positron Emission Tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 3864-3870

Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR (1998):

Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 8, 737-744

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM (2006):

Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16, 1-33

D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH (2004):

Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid* 14, 453-459

Delmon-Moingeon LI, Piwnica-Worms D, Van de Abbeele AD, Holman BL, Davison A, Jones AG (1990):

Uptake of the Cation Hexakis(2-methoxyisobutylisonitrile)-Technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res* 50, 2198-2202

Demers LM, Spencer CA (2003):

Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13, 4-126

Deutsche Krebsgesellschaft:

Maligne Schilddrüsentumoren; in: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2004, Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen; 4. Auflage; W.Zuckschwerdt Verlag, München 2004, 86-98 (=Internet: www.krebsgesellschaft.de)

De Vathaire F, Fragu P, Francois P, Benhamou S, Ward P, Benhamou E, Avril M-F, Grimaud E, Sancho-Garnier H, Parmentier C (1993):

Long-term effects on the thyroid of irradiation for skin angiomas in childhood. *Radiat Res* 133, 381-386

De Vathaire F, Fragu P, François P, Benhamou S, Ward P, Benhamou E, Avril MF, Grimaud E, Sancho-Garnier H, Parmentier C (1999):

Long-term effects on the thyroid of irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 159, 2713-2719

Dietlein M, Schober O, Schicha H (2004):

Overtherapy or undertherapy for papillary thyroid microcarcinoma? *Nuklearmedizin* 43, 107-114

Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O (2007):

Verfahrensweisung zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 3). *Nuklearmedizin* 46, 213-219

Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV (1974):

Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 38, 976-998

Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, Ruan LX, Wang GL, Yang SY, Sun F, Luo XG (2009):

Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: A meta-analysis. *Nucl Med Commun* 30, 639-650

Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L (1997):

Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 38, 669-675

Dralle H, Grimm O (1996):

Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 67, 788-806

Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A (2008):

Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg* 32, 1358-1366

Dralle H, Lorenz K, Machens A (2009):

Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome. *Chirurg* 80, 1069-1083

Duntas L, Grab-Duntas BM (2006):

Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. *Hell J Nucl Med* 9, 156-162

Duntas L, Biondi B (2007):

Short-term hypothyroidism after levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. *Eur J Endocrinol* 156, 13-19

Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M (2006):

Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 2892-2899

Elaraj DM, Sturgeon C (2009):

Adequate surgery for papillary thyroid cancer. *Surgeon* 7, 286-289

Elgazzar AH, Fernandez-Ulloa M, Silberstein EB (1993):

201TI as a tumor-localizing agent: current status and future considerations. *Nucl Med Commun* 14, 96-103

Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, Reiners C, Kloos RT, Sherman SI, Haugen B, Corone C, Molinario E, Grasso L, Leboulleux S, Rachinsky I, Luster M, Lassmann M, Busaidy NL, Wahl RL, Pacini F, Cho SY, Magner J, Pinchera A, Ladenson PW (2009): Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 4171-4179

Esteva D, Muros MA, Llamas-Elvira JM, Jiménez Alonso J, Villar JM, López de la Torre M, Muros T (2009):

Clinical and pathological factors related to 18F-FDG-PET positivity in the diagnosis of recurrence and/or metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 16, 2006-2013

Evans HL (1987):

Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid. A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. *Am J Surg Pathol* 11, 592-597

Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, Lindsay J, Wartofsky L, Burman KD (2000):

Review: hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol* 23: 402-408

Fahey TJ, Reeve TS, Delbridge L (1995):

Increasing incidence and changing presentation of thyroid cancer over a 30-year period. *Br J Surg* 82, 518-520

Fatourechhi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourechhi GZ, Thorson LM, Gorman CA (2000):

Techniques in thyroidology: are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 10, 573-577

Feldt-Rasmussen U (2001):

Iodine and Cancer. *Thyroid* 11, 483-486

Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D, Dinaur CA, Francis GL, Truttle RM (2000):

The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 1170-1175

Focosi D, Galimberti S, Petrini M (2007):

Acute myeloid leukaemia and follicular lymphoma after very low dose radioiodine therapy for thyroid diseases. *Haematologica* 92, e96-e97

Franceschi M, Kusić Z, Franceschi D, Lukinac L, Rončević S (1996):

Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37, 446-451

Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN (2005):

Management of thyroid nodules detected at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 237, 794-800

Freudenberg LS, Frömke C, Petrich T, Marlowe RJ, Koska WW, Brandau W, Eising EG, Knust EJ, Bockisch A, Jentzen W (2009):

Thyroid remnant dose: 124I-PET/CT dosimetric comparison of rhTSH versus thyroid hormone withholding before radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* Oct 2009. Epub ahead of print.

Frilling A, Görges R, Tecklenborg K, Gaßmann P, Bockhorn M, Clausen M, Broelsch CE (2000):

Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. *Surgery* 128, 1067-1074

Furmanchuk AW, Averkin JI, Egloff B, Ruchti C, Abelin T, Schappi W, Korotkevich EA (1992):

Pathomorphological findings in thyroid cancers of children from the Republic of Belarus: a study of 86 cases occurring between 1986 (post Chernobyl) and 1991. *Histopathology* 21, 401-408

Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP (1978):

Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [¹⁸F] 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose. *J Nucl Med* 19, 1154-1161

Gharib H, Goellner JR (1993):

Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 118, 282-289

Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR (1997):

Prognostic factors for thyroid carcinoma: a population-based study of 15.698 from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 79, 564-573

Greenspan SL, Greenspan FS (1999):

The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 130, 750-758

Grünwald F, Menzel C, Fimmers R, Zamora PO, Biersack HJ (1996):

Prognostic value of thyroglobulin after thyroidectomy before ablative radioiodine therapy in thyroid cancer. *J Nucl Med* 37, 1962-1964

Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA (2007):

Review: 131I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 28-38

Haddy N, Andriamboavonjy T, Paoletti C, Dondon MG, Mousannif A, Shamsaldin A, Doyon F, Labbé M, Robert C, Avril MF, Fragu P, Eschwege F, Chavaudra J, Schvartz C, Lefkopoulos D, Schlumberger M, Diallo I, de Vathaire F (2009):

Thyroid adenomas and carcinomas following radiotherapy for a hemangioma during infancy. *Radiother Oncol* 93, 377-382

Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE (2005):

Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 12, 81-89

Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Pasiaka JL, Fukuuchi A (1992):

Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World J Surg* 16, 547-554

Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC (1999):

A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 3877-3885

Haugen BR, Woodmansee WW, McDermott MT (2002):

Towards improving the utility of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of thyroid tumors. *Clin Endocrinol* 56, 281-290

Hay ID (2007):

Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocr Practice* 13, 521-533

Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM (1987):

Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 102, 1088-1095

Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS (1993):

Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system on a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 114, 1050-1058

Hedinger C, Williams ED, Sobin LH (1989):

The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 63, 908-911

Hermanek P, Sobin LH:

Thyroid Gland (ICD-O C73); in: TNM classification of malignant tumours/UICC, International Union against Cancer; 4. Auflage, 2. Revision; Springer-Verlag, Berlin 1992, 35-37

Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE, Bergman NA, Bjelkengren G, Ericsson UBC, Cederquist ME, Lidberg ME, Lindberg RS, Wicklund HV, Boice JD (1989):

Cancer risk in population examined with diagnostic doses of ¹³¹I. *J Natl Cancer Inst* 81, 302-306

Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, Cederquist E, Ericsson UB, Hallquist A, Larsson LG, Lidberg M, Lindberg S, Tennvall J, Wicklund H, Boice JD (1991):

Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 83, 1072-1077

Iagaru A, Kalinyak JE, McDougall IR (2007):

F-18 FDG PET/CT in the management of thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 32, 690-695

Johnson TL, Ricardo V, Lloyd V, Thompson NW, Beieswaltes WH, Sisson JC (1988):

Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 12, 22-27

Kang TW, Shin JH, Han BK, Ko EY, Kang SS, Hahn SY, Kim JS, Oh YL (2009):

Preoperative ultrasound-guided tattooing localization of recurrence after thyroidectomy: safety and effectiveness. *Ann Surg Oncol* 16, 1655-1659

Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Iida Y, Kawaoi A (1992):

Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma: a clinicopathological study of 105 consecutive patients. *Cancer* 70, 1585-1590

Kim S, Wei JP, Braveman JM, Brauns DM (2004):

Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 139, 390-394

Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK (2005):

Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 1440-1445

Kim SJ, Lee TH, Kim IJ, Kim YK (2009):

Clinical implication of F-18FDG PET/CT for differentiated thyroid cancer in patients with negative diagnostic iodine-123 scan and elevated thyroglobulin. *Eur J Radiol* 70, 17-24

Kloos RT (2005):

Papillary thyroid cancer: Medical management and follow-up. *Curr Treat Opt Oncol* 6, 323-338

Kloos RT, Mazzaferri EL (2005):

A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 5047-5057

Kumagai A, Reiners C, Drozd V, Yamashita S (2007):

Childhood thyroid cancers and radioactive iodine therapy: Necessity of precautionous radiation health risk management. *Endocr J* 54, 839-847

Ladenson PW, Braberman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, Wondisford FE, Davies TR, DeGroot LJ, Daniels GH, Ross DS, Weintraub BD (1997):

Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 337, 888-896

Lang BHH, Lo CY, Chan WF, Lam AKY, Wan KY (2006):

Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term outcome. *World J Surg* 30, 752-758

Leger FA, Izembart M, Dagousset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier A, Clerc J (1998):

Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 25, 242-246

Lemb J, Noack E, Brüning M (2009):

Einzugsgebiet der Abteilung Nuklearmedizin im südniedersächsischen Raum für Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen. Unveröffentlichte Abbildung

Lin JD, Huang MJ, Hsu BRS, Chau TC, Hsueh C, Liu FH, Liou MJ, Weng HF (2002):

Significance of postoperative serum thyroglobulin levels in patients with papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Surg Oncol* 80, 45-51

Luster M (2006):

Present status of the use of recombinant human TSH in thyroid cancer management. *Acta Oncol* 45, 1018-1030

Luster M, Sherman SI, Skarulis MC, Reynolds JR, Lassmann M, Hänscheid H, Reiners C (2003):

Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30, 1371-1377

Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F (2005):

rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive view. *Endocr Related Cancer* 12, 49-64

Maier J, van Steeg H, van Oostrom C, Paschke R, Weiss RE, Krohn K (2007):

Iodine deficiency activates antioxidant genes and causes DNA damage in the thyroid gland of rats and mice. *Biochem Biophys Acta* 6, 990-999

Mangano JJ (2009):

Geographic variation in U.S. thyroid cancer incidence and a cluster near nuclear reactors in New Jersey, New York, and Pennsylvania. *Int J Health Serv* 39, 643-661

Marquese E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ (2000):

Usefulness of ultrasound in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 133, 696-700

Máximo V, Sobinho-Simões M (2000):

Hürthle cell tumours of the thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. *Virchows Arch* 437, 107-115

Maxon HR, Thomas SR, Samaritunga RC (1997):

Dosimetric considerations in the radioiodine treatment of macrometastases and micrometastases from differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 7, 183-187

Mazzaferri EL (1992):

Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in the haystack. *Am J Med* 93, 359-362

Mazzaferri EL (2000):

Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. Effect of therapy. *Endocr Practice* 6, 469 – 476

Mazzaferri EL (2004):

A randomized trial of remnant ablation – In search of an impossible dream? *J Clin Endocrinol Metab* 89, 3662-3664

Mazzaferri EL (2007):

Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Practice* 13, 498-512

Mazzaferri EL, Kloos RT (2001):

Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 1447-1463

Meller B, Sahlmann C, Horstmann O, Gerl J, Baehre M, Meller J (2005): Conventional gamma and high energy probe for radioguided dissection of metastases in a patient with recurrent thyroid carcinoma with (99m)Tc-MIBI and (18)F-FDG. *Nuklearmedizin* 44, N23-25

Meller B, Gaspar E, Deisting W, Czarnocka B, Baehre M, Wenzel BE (2008):

Decreased radioiodine uptake of FRTL-5 cells after ^{131}I incubation in vitro: molecular biological investigations indicate a cell cycle-dependent pathway. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35, 1204-1212

Meller J, Conrad G, Behr T, Gratz S, Becker W (1998):

Differentiated thyroid gland carcinoma in children and adolescents. *Klin Paediatr* 210, 373-378

Meller J, Sahlmann CO, Becker W (2002):

Radioiodine-treatment (RIT) of functional thyroidal autonomy. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 5, 1-10

Mian C, Barollo S, Pennelli G, Pavan N, Ruggie M, Pelizzo MR, Mazzarotto R, Casara D, Nacamulli D, Mantero F, Opocher G, Busnardo B, Girelli ME (2008):

Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no ^{131}I uptake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68, 108-116

Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Unterweger O, Gomez I, Lind P (1999): Comparison of two thyroglobulin immunoradiometric assays on the basis of comprehensive imaging in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 9, 933-941

Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD (2001):

The nonimpact of thyroid stunning: remnant ablation rates in ^{131}I -scanned and non-scanned individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 3507-3511

Müller-Gärtner HW, Schneider C, Tempel MT (1986):

Serum thyroglobulin in the diagnosis of metastases of differentiated thyroid cancer. Effect of suppressive thyroid hormone substitution on the diagnostic accuracy of thyroglobulin values. *Nuklearmedizin* 25, 194-200

Nagataki S, Nyström E (2002):

Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid* 12, 889-896

Nesland JM, Sobrinho-Simões MA, Holm R, Sambade MC, Johannessen JV (1985):

Hürthle-cell lesions of the thyroid: a combined study using transmission electron microscopy, scanning electron microscopy, and immunocytochemistry. *Ultrastruct Pathol* 8, 269-290

Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, Sklar C, Vlamis V, Haase G, La Quaglia MP (1998):

Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients < 21 years of age at diagnosis: a report from the surgical discipline committee of the children's cancer group. *Ann Surg* 227, 533-541

Ondik MP, Dezfoli S, Lipinski L, Ruggiero F, Goldenberg D (2009):

Secondary central compartment surgery for thyroid cancer. *Laryngoscope* 119, 1947-1950

Pacini F (2002):

Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 29 (suppl. 2), 492-496

Pacini F, De Groot LJ (2009):

Thyroid cancer; in: www.thyroidmanager.org; Endocrine education Inc, South Dartmouth, MA 02748.

Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, Taddei D, Elisei R, Capezzone M, Pinchera A (2001):

Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 5686-5690

Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A (2002):

Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 1499-1501

Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A (2003):

Thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 3668-3673

Pacini F, Burroni L, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E (2004):

Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31, 1443-1449

Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Sanchez Franco F, Smit J, Wiersinga W (2005):

Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 153, 651-659

Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Moninaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulleux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NL, Delpassand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C (2006 a):

Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: Results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 926-932

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce (2006 b):

European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154, 787-803

Palmedo H, Brucerius J, Joe A, Strunk H, Hortling N, Meyka S, Roedel R, Wolff M, Wardelmann E, Biersack HJ, Jaeger U (2006):

Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 47, 616-624

Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munné A, Sancho JJ, Sitges-Serra A (2005):

Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 138, 1095-1101

Poggio M, Curto LM, Ferrer MD, Viña J, Caro RM, Martínez T, Almarza G (2003):

Follow-up of children and young adults with differentiated thyroid cancer treated with radioiodine. *Rev Esp Med Nuclear* 22, 316-326

Postgard P, Himmelmann J, Lindencrona U, Bhogal N, Wiberg D, Berg G, Jansson S, Nyström E, Forssell-Aronsson E, Nilsson M (2002):

Stunning of iodide transport by 131I irradiation in cultured thyroid epithelial cells. *J Nucl Med* 43, 828-834

Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C (1996):

Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 4318-4323

Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ (2005):

Sonography of thyroid nodules. A "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q* 21, 157-165

Robbins RJ, Tuttle M, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, Smith A, Drucker WD (2001):

Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 619-625

Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern L, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD (1995):

Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 141, 259-277

Rosai J, Zampi G, Carangiu ML (1983):

Papillary carcinoma of the thyroid: a discussion of its several morphologic expressions with particular emphasis on the follicular variant. *Am J Surg Pathol* 7, 809-817

Rosario PWS, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrão, Fagundes TA (2004 a):

Efficacy of low and high ¹³¹I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 25, 2574-2580

Rosario PWS, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA, Penna GC, Purisch S (2004 b):

Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 29, 795-798

Rosario PWS, Borges MAR, Fagundes TA, Franco ACHM, Purisch S (2005):

Is stimulation of thyroglobulin (Tg) useful in low-risk patients with thyroid carcinoma and undetectable Tg on thyroxin and negative neck ultrasound? *Clin Endocrinol* 62, 121-125

Rosenbaum MA, McHenry CR (2009):

Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135, 1092-1097

Ruegger JJ, Hay ID, Bergstrahl EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA (1988):

Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 67, 501-508

Sahlmann CO, Schreivogel I, Angerstein C, Siefker U, Lehmann K, Altenvoerde G, Hüfner M, Meller J (2003):

Clinical evaluation of a new thyroglobulin immunoradiometric assay in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin* 42, 71-77

Samaan NA, Schultz PM, Haynie TP, Ordonez NG (1985):

Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 60, 376-380

Samaan NA, Schultz PM, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG (1992):

The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 75, 714-720

Sanders EM, LiVolsi VA, Brierley J, Shin J, Randolph GW (2007):

An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 31, 934-945

Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC (2004):

A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 3668-3676

Schlumberger M (1998):

Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 338, 297-306

Schlumberger M, Pacini F:

Thyroid Tumors; 2. Auflage; Éditions Nucléon Paris 2003

Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, Lumbroso J, Parmentier C, Tubiana M (1980):

Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 51, 513-519

Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C (1996):

Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37, 596-605

Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sánchez Franco F, Toft A, Wiersinga WM (2004 a):

Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 150, 105-112

Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JWA, Sanchez Franco F, Lind P, Limbert E, Jarzab B, Jamar F, Duntas L, Cohen O, Berg G (2004 b):

Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 151, 539-548

Schmitz G, Füzesi L, Struck J, Siefker U, Hamann A, Sahlmann CO, Hüfner M, Meller J (2005):

Expression of the sodium iodide symporter in differentiated thyroid cancer: clinical evidence. *Nuklearmedizin* 44, 86-93

Schröder S, Böcker W (1986):

Clear cell carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 13 cases. *Histopathology* 10, 75-89

Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Sherman SI, Cooper DS, Schuff KG, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Weintraub BD, Ridgway EC, Ladenson PW (2006):

A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 878-884

Shammas A, Degirmenci B, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Bencherif BB, Joyce JM, Carty SE, Kuffner HA, Avril N (2007):

18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 48, 221-226

Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R (2006):

Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 16, 381-386

Sherman SI (2003):

Thyroid carcinoma. *Lancet* 361, 501-511

Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD, Ladenson PW (1994):

Clinical utility of posttreatment radiiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78, 629-634

Shindo M, Wu JC, Park EE, Tanzella F (2006):

The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132, 650-654

Showalter TN, Siegel BA, Moley JF, Baranski TJ, Grigsby TW (2008):

Prognostic factors in patients with well-differentiated thyroid cancer presenting with pulmonary metastasis. *Cancer Biother Radiopharm* 23, 655-659

Simeone JF, Daniels GH, Hall DA, McCarthy K, Kopans DB, Butch RJ, Mueller PR, Stark DD, Ferrucci JT, Wang CA (1987):

Sonography in the follow-up of 100 patients with thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol* 148, 45-49

Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T (1987):

Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1.578 patients. *Am J Med* 83, 479-488

Sobin LH, Wittekind C:

TNM classification of malignant tumours. 6th Edition Wiley-Liss, New York 2002: 52-56

Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Johannessen JV (1988):

Columnar-cell carcinoma: Another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 89, 264-267

Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicoloff JT (1998):

Serum thyroglobulin antibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurements, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 1121-1127

Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S; Nicoloff JT (1999):

Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid* 9, 435-441

Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, Bigos T, Brierley J, Cooper D, Haugen B, Hay I, Hertzberg V, Klein I, Klein H, Ladenson P, Nishiyama R, Ross D, Sherman S, Maxon HR (1998):

Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 129, 622-627

Teppo L, Hakulinen T and the Eurocare Working Group (1998):

Variation in survival of adult patients with thyroid cancer in Europe. *Eur J Cancer* 34, 2248-2252

Thomas DL, Menda Y, Bushnell D (2009):

A comparison between diagnostic I-123 and posttherapy I-131 scans in the detection of remnant and locoregional thyroid disease. *Clin Nucl Med* 34, 745-748

Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, Preston DL (1994):

Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 137, S17-S67

Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonlitto N, Di Giorgio A, Modoni S, Valle G, Frusciante V, Bisceglia M, Filetti S, Schlumberger M, Trischitta V (2003):

Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 148, 19-24

Tscholl-Ducommun J, Hedinger CE (1982):

Papillary thyroid carcinoma. Morphology and prognosis. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 396, 19-39

Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C (1985):

Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 55, 794-804

Tucker MA, Morris Jones PH, Boice JD, Jr Robinson LL, Stone BJ, Stovall M, Jenkin RDT, Lubin JH, Baum ES, Siegel SE, Meadows AT, Hoover RN, Fraumeni JF (1991):

Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 51, 2885-2888

Van Herle AJ, Uller RP (1975):

Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 56, 272-276

Vecchio G, Santoro M (2000):

Oncogenes and thyroid cancer. *Clin Chem Lab Med* 38, 113-116

Verburg FA, de Keizer B, de Klerk JMH, Lentjes EGWM, Lips CJM, van Isselt JW (2009):

Value of diagnostic radioiodine scintigraphy and thyroglobulin measurements after rhTSH injection. *Nuklearmedizin* 48, 26-29

Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SDJ, Akhurst T, Finn RD, Rosai J, Robbins RJ (1999):

[18F]-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 2291-2302

Waxman A, Ramanna L, Chapman N, Brachman M, Tanasescu D, Berman D, Catz B, Braunstein G (1981):

The significance of I-131 scan dose in patients with thyroid cancer: determination of ablation: concise communication. *J Nucl Med* 22, 861-865

Wittekind C, Greene FL, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH:

TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use. 3rd edn. Wiley-Liss, New York 2003: 138

Yen TC, Lin HD, Lee CH, Chang SL, Yeh SH (1994):

The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans in diagnosing metastatic Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. *Eur J Nucl Med* 21, 980-983

Yu X, Fan C, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F, Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang W, Gao T, Li C, Teng W (2008):

A five-year follow-up study of goiter and thyroid nodules in three regions with different iodine intakes in China. *J Endocrinol Invest* 31, 243-250

Zöphel K, Wunderlich G, Liepach U, Koch R, Bredow J, Franke WG (2001):

Recovery-test or radioimmunochemical measurement of anti-thyroglobulin autoantibodies for interpretation of thyroglobulin determination in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin* 40, 155-163

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. J. Meller für die Überlassung des interessanten Themas, die engagierte Betreuung der Arbeit sowie die zahlreichen spannenden und konstruktiven Diskussionen.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. C.-O. Sahlmann für die Betreuung und die Anteilnahme am Fortgang der Arbeit.

Ich danke außerdem Herrn Prof. Dr. Edgar Brunner und Frau Dipl. Math. Katharina Lange sowie den Mitarbeitern der Abteilung für Medizinische Statistik für die intensive Betreuung der statistischen Auswertung.

Danken möchte ich auch allen Mitarbeitern der Abteilung Nuklearmedizin, insbesondere Frau O. Gerke und Frau S. Kreisch für ihre bedingungslose, stets zugewandte Unterstützung und Anteilnahme.

Lebenslauf

Am 21. Januar 1984 wurde ich, Johanna Berta Lemb, als zweite Tochter der Eheleute Dres. med. Elke Kriegs-Lemb (geb. Kriegs) und Michael Lemb in Bremen geboren.

Von 1990 bis 1996 besuchte ich die Grundschule Bexhövede sowie die Orientierungsstufe Loxstedt, beides im Landkreis Cuxhaven. Ab 1996 war ich Schülerin am Gymnasium Wesermünde im Landkreis Cuxhaven, das ich im Januar 2000 mit Erhalt der Mittleren Reife verließ. Ich übersprang eine Klassenstufe und besuchte bis zum Erreichen der Allgemeinen Hochschulreife im Juni 2002 das Oberstufenzentrum Geschwister Scholl in Bremerhaven.

Von Juli 2002 bis Juni 2003 war ich als Teaching Assistant für Deutsch als Fremdsprache an der Academia Europea in Guatemala City, Guatemala tätig.

Im Oktober 2003 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Zum Ende des Sommersemesters 2005 absolvierte ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Nach einem Semester an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau kehrte ich ab April 2006 an die Georg-August-Universität Göttingen zurück. Von Juli 2006 bis Februar 2007 verbrachte ich ein Semester an der Universidad de Concepción in Chile.

Im Frühjahr 2007 begann ich mit der Doktorarbeit im Zentrum Radiologie, Abteilung Nuklearmedizin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. J. Meller über Risikofaktoren, Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

Im August 2008 trat ich in das Praktische Jahr ein, welches ich anteilig in der Klinik Lippoldsborg, dem Hospital Gustavo Fricke der Universität Valparaíso in Viña del Mar in Chile sowie an der Universitätsmedizin Göttingen verbrachte.