

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

des Universitätsklinikums Würzburg

Direktor: Professor Dr. Chr. Reiners

„Prognosefaktoren des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms“

**Retrospektive Analyse bei 1174 Patienten des interdisziplinären
Tumorregisters der Universität Würzburg“**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Katrin Offenberger geb. Sturm

aus Erfurt

Würzburg, Dezember 2010

Referent: Prof. Dr. med. Christoph Reiners

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Fassnacht-Capeller

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28. September 2011

Die Promovendin ist Ärztin

Meinem Ehemann Wolfgang und meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Fragestellung und Zielsetzung	1
1.2	Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms	2
1.2.1	Inzidenz	2
1.2.2	Mortalität.....	3
1.2.3	Ätiologie.....	4
1.2.4	Histologie.....	5
1.3	Diagnostik, Therapie und Nachsorge.....	6
1.4	Verwendete Klassifikationen	9
1.4.1	WHO-Klassifikation.....	9
1.4.2	TNM-System.....	9
1.5	Dokumentation von Tumorerkrankungen.....	11
1.5.1	Inhalte und Ziele	11
1.5.2	Ablauf	12
1.5.3	Erfassung und Speicherung	13
1.6	Tumorregister der Universität Würzburg.....	13
1.6.2	Epidemiologisches Krebsregister	14
1.6.3	Erhebungsbögen	15
2	Methodik	16
2.1	Erfassung der Patientendaten	16
2.2.	Einschlusskriterien.....	16
2.3.	Ausschlusskriterien.....	17

2.4.	Statistische Verfahren	17
2.5.	Literatursuche	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Histologie.....	19
3.2	Tumorstadien	21
3.3	Lymphknotenbeteiligung	26
3.4	Fernmetastasen	31
3.5	Geschlecht.....	36
3.6	Altersverteilung.....	42
3.7	Disease-Free Survival (DFS)	44
3.7.1	Einschlusskriterien.....	44
3.7.2	Erfolgreiche Ablation	44
4	Diskussion	53
4.1	Wesentliche Ergebnisse dieser Studie im Vergleich mit anderen Studien.....	53
4.1.1	Inzidenz und Prognose des follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinoms.....	53
4.1.2	Verteilung der Tumorstadien im Patientengut.....	54
4.1.3	Lymphknotenbeteiligung.....	56
4.1.4	Fernmetastasierung.....	57
4.1.5	Geschlechterverteilung.....	58
4.1.6	Altersverteilung.....	58

4.1.7	Disease-free survival und Ausmaß der Ablation.....	59
4.2	Ausblick: Unbeantwortete Fragen und zukünftiger	
	Forschungsbedarf	63
4.2.1	Neue Diagnose- und Therapieverfahren sowie prognostische Marker	63
4.2.2	Modifizierte Klassifizierungen des Schilddrüsenkarzinoms.....	64
5	Zusammenfassung.....	65
6	Literaturverzeichnis	67
7	Anhang.....	81
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	81
7.2	Tabellenverzeichnis.....	83
7.3	Abkürzungsverzeichnis.....	83
7.4	Verwendete Fragebögen	84

Danksagung

Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Fragestellung und Zielsetzung

Im Jahr 2007 war gemäß Statistischem Bundesamt Deutschland bei 25,6% aller verstorbenen Frauen und Männer in Deutschland die Todesursache auf bösartige Neubildungen zurückzuführen¹ – somit stellen maligne Erkrankungen als Gruppe nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar.

Von 211.765 Verstorbenen verstarben 1102 aufgrund eines endokrinen Malignoms, wobei das Schilddrüsenkarzinom in dieser Gruppe dominiert; absolut betrachtet ist das Schilddrüsenkarzinom also sehr selten. Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms hat sich allerdings weltweit in den letzten 30-40 Jahren verdoppelt².

Um den Krankheitsverlauf des Schilddrüsenkarzinoms differenzierter betrachten zu können – im Sinne einer Risiko-Stratifizierung um so individuell das beste Therapieregime und Nachsorgeschema („Follow-Up“) festzulegen – müssen die Prognosefaktoren des Schilddrüsenkarzinoms diskutiert und anhand großer Patientenkollektive analysiert werden.

In der vorliegenden Dissertation sollen anhand des großen und gut dokumentierten Krankengutes der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg die wichtigsten Prognosefaktoren des Schilddrüsenkarzinoms – hier die Subtypen vom histologisch differenzierten Typ - und die sich daraus ergebenden Überlebensraten betrachtet werden. Die Untersuchung steht in der Kontinuität bereits vorliegender Studien der Klinik mit bis in die 80er Jahre zurückgehenden Beobachtungsintervallen.

Ebenso soll die Notwendigkeit einer primär erfolgreichen Ablation des Schilddrüsenkarzinoms und des Tumormarkers humanes Thyreoglobulin (hTg) in der Nachsorgebetreuung analysiert werden.

1.2 Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms

1.2.1 Inzidenz

Das Schilddrüsenkarzinom ist zwar eine eher seltene Erkrankung mit einem Anteil von insgesamt 0,5-1% aller bösartigen Tumoren³⁻⁵, stellt jedoch den größten Teil der malignen endokrinen Tumoren dar^{2, 6, 7}. In Deutschland gab es 2006 ca. 5280 Neuerkrankungen; hierbei ist eine stetige Zunahme bezüglich der Inzidenz zu beobachten (Frauen: 4,3/100.000 im Jahr 1980 vs. 8,7/100.000 im Jahr 2006; Männer: 1,8/100.000 im Jahr 1980 vs. 4,0/100.000 im Jahr 2006)⁵.

Das Verhältnis von papillären zu follikulären Schilddrüsenkarzinomen verschiebt sich stetig zu Gunsten des papillären Karzinoms^{2, 8}, wobei eine mangelnde Jodversorgung als einer der wichtigsten gesicherten Risikofaktoren zu nennen ist⁹⁻¹¹.

Im den ersten drei Lebensjahrzehnten stellt das Schilddrüsenkarzinom eine Seltenheit dar, wenngleich es bei Frauen unter 45 Jahren das dritthäufigste Karzinom ist. Mit zunehmendem Alter erhöht sich dessen Inzidenz jedoch deutlich. Bei Männern unter 65 Jahren liegt sie weltweit bei 20/Mio./Jahr, bei Frauen gar bei 60/Mio./Jahr. Im Alter von über 65 Jahren werden folgende Zahlen für die Neuerkrankungen genannt: Männer 71/Mio./Jahr und Frauen 94/Mio./Jahr^{2, 3, 6, 12}.

Für das Jahr 2006 nennt das Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin 3661 neu erkrankte Frauen und 1622 Männer⁵. Diese Zahlen zeigen also, dass Frauen einem höheren Risiko ausgesetzt sind, an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei ca. 55 Jahren, bei Männern bei etwas mehr als 56 Jahren und liegt damit deutlich unter dem Erkrankungsalter anderer Malignom-Arten².

Nicht unerwähnt bleiben soll die Tatsache, dass bei Autopsie-Untersuchungen die Prävalenz okkulten Schilddrüsenkarzinome in Abhängigkeit von der Intensität der Aufarbeitung mit bis zu 36% sehr hoch ist, sich jedoch nur etwa jedes 10.000. dieser so genannten Mikrokarzinome (Durchmesser <1 cm) klinisch manifestiert². Die weltweite Zunahme der Inzidenz des

Schilddrüsenkarzinoms könnte also auch zumindest teilweise auf eine verbesserte Diagnostik zurückzuführen sein.

1.2.2 Mortalität

Die Mortalität des Schilddrüsenkarzinoms hat sich im Laufe der vergangenen Jahre verringert. Dies ist wahrscheinlich sowohl auf die verbesserte Diagnostik, Therapie und Nachsorge zurück zu führen als auch auf den Rückgang der prognostisch ungünstigeren histologischen Unterformen des Schilddrüsenkarzinoms^{6, 13}. Die Mortalität in Deutschland beträgt gemäß RKI für das Jahr 2003 als rohe Mortalitätsrate über alle Altersgruppen gemittelt 1,22/100.000 Frauen und 0,79/100.00 Männer. Als Ausdruck der Altersabhängigkeit der Mortalität steigen diese Werte bei über 85-jährigen an auf 8,66/100.000 Frauen und 4,71/100.000 Männer⁵.

Die folgende Abbildung 1.1 aus einer Publikation des RKI von 1999 beschreibt beispielhaft die relativ gestiegene Inzidenz für das Saarland und die ehemalige Deutsche Demokratische Republik (DDR) bei relativ gesunkener Mortalität⁵:

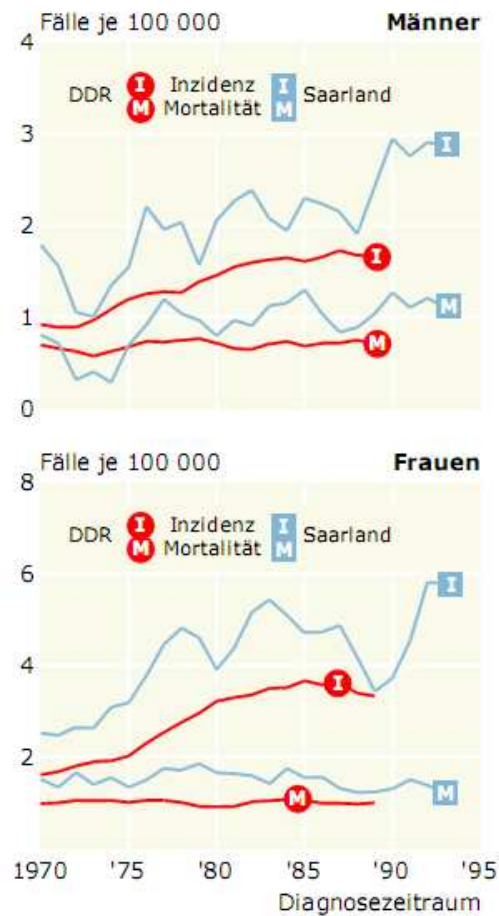


Abbildung 1.1: Steigende Inzidenz bei gesunkener Mortalität für das Schilddrüsen-Karzinom im Saarland und der DDR ¹⁴

1.2.3 Ätiologie

Bisher ist über die Ätiologie des sporadischen Schilddrüsenkarzinoms wenig bekannt. Eine Reihe von Risikofaktoren werden diskutiert, wobei die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung in der Kindheit an erster Stelle steht^{6, 15}; der Anstieg der Schilddrüsen-Karzinomraten in Weißrussland, der Ukraine und Teilen Russlands nach dem Unglück im Atomkraftwerk Tschernobyl ist hierfür ein Beweis¹⁶.

Darüber hinaus werden eine positive Familienanamnese hinsichtlich des Auftretens eines Schilddrüsenkarzinoms, Iodmangel (vor allem bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen von Bedeutung) und gutartige Schilddrüsenerkrankungen wie z.B. Strumen in der Vorgeschichte genannt⁶.

Eine etwas höhere Inzidenz für papilläre, geringer auch follikuläre Schilddrüsenkarzinome findet sich hamartomatösen und adenomatösen Polyposis-Syndromen wie dem Cowden-Syndrom (hier Inzidenz 7-10% der Patienten) oder Gardner-Syndrom¹⁷⁻¹⁹.

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom hingegen ist in 25-30% der Fälle familiär bedingt als autosomal-dominant vererbte Erkrankung und tritt dann als Sipple-Syndrom (Multiple Endokrine Neoplasie Typ IIa) oder Gorlin-Syndrom (Multiple Endokrine Neoplasie Typ IIb) auf²⁰.

1.2.4 Histologie

Schilddrüsenkarzinome werden zum Einen anhand des dominierenden histologischen Typs unterschieden in die aus den Thyreozyten hervorgehenden papillären, follikulären und anaplastischen Karzinome sowie in medulläre Karzinome, die von den parafollikulären C-Zellen ausgehen^{15, 21}.

Zum Anderen trennt man nach dem Grad der Differenzierung die gut differenzierten papillären und follikulären sowie Hürthle-Zell-Karzinome von den medullären weniger gut differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen.

Die relative Häufigkeit papillärer Schilddrüsenkarzinome liegt zwischen 50-80%, wohingegen das follikuläre Schilddrüsenkarzinom in 20-40% auftritt. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist mit 5-10% seltener zu finden und prognostisch ungünstiger; noch seltener ist mit 3% das anaplastische Schilddrüsenkarzinom, dessen Prognose infaust ist²².

Papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome, welche in der vorliegenden Arbeit näher betrachtet werden, weisen eine sehr gute Prognose auf. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt nach US-amerikanischen Statistiken für das papilläre Schilddrüsenkarzinom 95% und für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom 82%, wobei das initiale Tumorstadium die Prognose maßgeblich beeinflusst²³.

1.3 Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Oft werden Schilddrüsenknoten durch Palpation, Ultraschall, Computer-Tomographie (CT) und Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) zufällig entdeckt bzw. auch nebenbefundlich festgestellt.

Der Ultraschalluntersuchung kommt in der Schilddrüsendiagnostik eine entscheidende Rolle zu. Durch diese preiswerte und schnelle Methode können wichtige Befunde erhoben werden. Echoarme solide Herdbefunde mit unscharfem Randsaum und inhomogener Binnenstruktur sind beispielsweise ein Hinweis für Malignität⁶.

Nach entsprechender klinischer Untersuchung und Indikationsstellung folgt der Sonographie die Szintigraphie und, falls nötig, die Feinnadelpunktion, welche weiteren Aufschluss über die Dignität der Befunde geben^{6, 7, 22, 24}.

Besteht die Indikation zur operativen Entfernung des Tumors, wird eine totale Thyreoidektomie sowie Entfernung der Lymphknoten beider medialer Kompartimente unter Schonung des Stimmbandnervens und Erhaltung mindestens einer Nebenschilddrüse angestrebt^{3, 25-27}; in Einzelfällen mit besonders guter Prognose kommt eine subtotale oder partielle Thyreoidektomie zum Einsatz.

Das sich nach der Operation anschließende Tumorstaging folgt dem System der Union Internationale Contre le Cancer mit ihrer Tumor-Noduli-Metastasen-Klassifikation (UICC-TNM-Klassifikation, siehe Kapitel 1.4).

Die auf die totale Thyreoidektomie folgende Iod-131-Uptake-Messung entscheidet über den weiteren Verlauf der Therapie:

- Beläuft sich das Uptake auf $\geq 20\%$, wird eine Komplettierungs-Operation angestrebt.
- Bei einem Wert von $< 20\%$ erfolgt eine Radioiodtherapie (RIT) in einer nuklearmedizinischen Einrichtung^{28, 29}.

Die RIT wird ca. 4-6 Wochen postoperativ durchgeführt, Ausnahme ist das papilläre Mikrokarzinom im Stadium T1 N0 M0, bei dem ein solches Vorgehen nicht erforderlich ist^{7, 22, 30}. Ziel der RIT ist eine vollständige Entfernung des verbliebenen Schilddrüsengewebes³¹. Eine vollständige Ablation erleichtert die

Nachsorge der Patienten, weil Rezidive durch den Anstieg des Tumormarkers Thyreoglobulin (hTg) oder den Nachweis Radioiod-speichernden Gewebes in der Szintigraphie eher entdeckt werden können.

Um eine optimale Radioiodaufnahme zu gewährleisten, werden die Schilddrüsenhormone abgesetzt und eine endogene Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH)-Stimulation bis zu einem Wert von mehr als 30mU/l angestrebt^{22, 32}. Seit 2005 steht in Europa für diese Zielsetzung alternativ auch rekombinantes humanes TSH (rhTSH) zur Verfügung³³. In der Vorbereitungszeit auf die RIT sollten Patienten auf eine jodarme Ernährung achten³.

Sonographisch ist das eventuell nach Thyreoidektomie verbliebene Schilddrüsenrestgewebe oft nicht zufrieden stellend nachzuweisen, so dass nach RIT eine Iod-131-Ganzkörperszintigraphie (I-131-GKS) vorgenommen wird, auch zum Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Ist die Iod-131-GKS positiv, erfolgt eventuell ebenfalls eine Nachoperation^{6, 7} bzw. folgen weitere Radioiodtherapien bis das gewünschte Ziel einer vollständigen Ablation erreicht ist.

Ebenfalls soll das als Tumormarker eingesetzte Thyreoglobulin (hTg) unterhalb der Nachweisgrenze liegen⁶.

Bestehen bereits Fernmetastasen oder lokale Lymphknotenmetastasen, kann eventuell ein chirurgisches Vorgehen mit weiteren Radioiodtherapien kombiniert werden³⁴; auch eine externe Strahlentherapie kann dann indiziert sein³⁵.

Die Ergebnisse von adjuvanter Chemotherapie in fortgeschrittenen Tumorstadien waren bislang enttäuschend, in klinischen Studien werden derzeit neuere Strategien wie z.B. Multikinase-Inhibitoren (z.B. Sorafenib) getestet³⁶.

Auch wenn die 10-Jahres-Überlebensrate des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms mit ca. 90% sehr gut ist³⁷, ist eine konsequente und sorgfältige Nachsorge unverzichtbar. Diese sollte in spezialisierten Zentren erfolgen. In regelmäßigen Abständen werden ambulante Untersuchungen durchgeführt, die Anamnese, körperliche Untersuchung, Sonographie sowie

Messung der Schilddrüsenhormonparameter und des Thyreoglobulins beinhalten^{6, 38}.

Nach Abschluss der Primärtherapie wird eine Schilddrüsenhormonsubstitution eingeleitet, um die Hypothyreose nach Organentfernung auszugleichen und um eine Staging-abhängige Suppression des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons TSH zu erreichen³⁹. Erhöhte TSH-Spiegel können ein Wachstum von eventuell verbliebenen Schilddrüsenzellen induzieren^{6, 40}. Das in der Regel eingesetzte Schilddrüsenhormon Levothyroxin (T₄) ist gut verträglich und steuerbar⁴¹.

Wenn nach Therapie das Thyreoglobulin (hTg) stets unterhalb der Nachweisgrenze liegt sowie im Szintigramm keine Radioiodspeicherung zu erkennen ist, kann man in der Regel davon ausgehen, dass die Entfernung und vollständige Zerstörung des Schilddrüsenorgans gelungen ist. Das Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen ist ebenfalls weitgehend ausgeschlossen^{3, 41, 42}. Trotz der sehr guten Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sollten die Patienten nun bei einem Karzinom niedrigen Risikos (pT1-3, N0, M0) während der ersten zwei Jahre halbjährlich, dann jährlich zur Kontrolle einbestellt werden. Ähnliches gilt für Patienten mit einem Karzinom hohen Risikos (pT4, N0-1, M1), wobei die Kontrollen in einem engeren Zeitraum von statten gehen, das heißt halbjährliche Kontrollen über fünf Jahre, dann jährlich. Eine diagnostische Ganzkörperszintigraphie (GKS) wird bisher nach einem, drei und schließlich nach fünf Jahren empfohlen⁴³.

Die Prognose von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ist gut bis sehr gut, wenn die entsprechenden, nach Leitlinien festgelegten interdisziplinären Therapieschemata (Thyreoidektomie, RIT, TSH-suppressive Hormontherapie) angewendet werden⁴⁴.

Als prognostische Faktoren gelten: Alter, Geschlecht, Tumorgöße, extrathyreoidale Ausbreitung oder Fernmetastasierung, histologischer Typ und Tumorgrading^{23, 37}.

1.4 Verwendete Klassifikationen

1.4.1 WHO-Klassifikation

Die aktuell gängige histologische Einteilung des Schilddrüsentumoren erfolgt nach der World Health Organisation (WHO)-Klassifikation von 2004, in der die Schilddrüsenkarzinome (Typen: Papillär, Follikulär, gering differenziert, Anaplastisch, Plattenepithelial, Mukoepidermoid, Medullär, etc.) den Schilddrüsenadenomen und weiteren, selteneren Tumoren (z.B. Teratom, Lymphom etc.) gegenüber gestellt werden^{11, 45}. Diese Einteilung löste die seit 1988 verwendete 2. Auflage⁴⁶ dieser Tumor-Klassifikation ab. Eine um histopathologische Kriterien erweiterte Klassifikation findet sich bei Schmid et al⁴⁷.

1.4.2 TNM-System

Die Einteilung nach der Tumorgröße T, der Lymphknotenbeteiligung N und der Fernmetastasierung M erfolgt zumeist nach der TNM-Klassifikation der UICC von 2002^{11, 48}

Die Stadieneinteilung, welche auch das Patientenalter berücksichtigt, erfolgt postoperativ (vergleiche Tabelle 1.1).

TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms nach UICC⁴⁸

T - Primärtumor

- TX** Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0** Kein Anhalt für Primärtumor
- T1a** Tumor ≤ 1 cm, beschränkt auf Schilddrüse
- T1b** Tumor > 1 cm und ≤ 2 cm, beschränkt auf Schilddrüse
- T2** Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm, beschränkt auf Schilddrüse
- T3a** Tumor > 4 cm, beschränkt auf Schilddrüse
- T3b** Alle differenzierten Tumoren mit organüberschreitendem Wachstum in den M. sternocleidomastoideus u./o. das perithyreoidale Weichgewebe
- T4a** Tumorausdehnung über die Schilddrüsenkapsel mit Invasion der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens.

T4b Tumorinvasion in die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße, oder Einschluss der A. carotis.

N - Regionäre Lymphknotenbeteiligung

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen

N1 Regionale Lymphknotenmetastasen

N1a Metastasen prätracheal und paratracheal, inkl. präalaryngeal und Delphische Lymphknoten

N1b Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen/superioren mediastinalen Lymphknoten

M - Fernmetastasen

MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Stadiengruppierungen

	< 45 Jahre			≥ 45 Jahre		
Stadium I	jedes T	jedes N	M0	T1	N0 N0	M0 M0
Stadium II	jedes T	jedes N	M1	T2	N0	M0
Stadium III	-	-	-	T3 T1-3	N0 N1a	M0 M0
Stadium IVa	-	-	-	T4a T1-4a	N0-1a N1b	M0 M0
Stadium IVb	-	-	-	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVc	-	-	-	jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 1.1: Staging des Schilddrüsenkarzinoms anhand TNM-System und Alter⁴⁸

Neben der UICC-TNM-Klassifizierung werden eine Vielzahl von anderen Staging-Klassifizierungen für das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom in der Literatur beschrieben, so z.B. die der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); dennoch hat das UICC-TNM-System derzeit die weiteste Verbreitung⁴⁹⁻⁵¹.

1.5 Dokumentation von Tumorerkrankungen

1.5.1 Inhalte und Ziele

Die Ziele einer umfangreichen Tumordokumentation sind vielseitig.

Zum Ersten soll sie den individuellen Krankheitsverlauf in einer einheitlichen und vergleichbaren Form erfassen, so dass statistische Auswertungen möglich sind. Die medizinischen Daten zur Beschreibung der Erkrankung, der Therapieformen, des Verlaufs und des Abschlusses der Betreuung werden verschlüsselt und gespeichert.

Zum Zweiten werden Ärzte, die die langfristige Betreuung der Patienten übernehmen, unterstützt, da die gesammelten Daten jederzeit verfügbar sind und somit auch Einfluss auf das weitere Therapie- und Nachsorgegeschehen haben. Die Register bieten eine Servicefunktion, um den behandelnden Arzt bei seiner Arbeit zu unterstützen⁵².

Zum Dritten erleichtert eine umfassende Tumordokumentation das Qualitätsmanagement einer Klinik. Sie ist Grundlage für interne Qualitätssicherungsmaßnahmen, z.B. durch Bestimmung von Remissions- und Rezidivraten, Überlebenszeiten oder anderen gezielten Fragestellungen. Sie ermöglicht zudem Untersuchungen der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen und erlaubt die Festlegung weiterer Nachsorgeregime.

Des Weiteren ist es möglich, einen Vergleich mit anderen externen Einrichtungen durchzuführen, um Behandlung und Nachsorge zu verbessern („externe Qualitätssicherung“)⁵³.

Zum Vierten steht die Basisdokumentation für deskriptive und analytische statistische Auswertungen zur Verfügung. Diese Funktion hat im Laufe der Zeit an Bedeutung gewonnen. Deskriptiv können Patientenkollektive nach Alter,

Geschlecht, Histologie, Tumorstadium, Therapie etc. verglichen werden. So sind multivariate Analyse möglich, um z.B. Überlebenskurven in Abhängigkeit mehrerer Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf zu erstellen⁵⁴.

Die Basisdokumentation enthält Datensätze zur Dokumentation von Diagnose, Therapie und Verlauf der Tumorerkrankung eines Patienten. Für jede Tumorart gibt es spezielle Vorgehensweisen der Dokumentation, z.B. organbezogene Fragebögen. Die von niedergelassenen Ärzten und angeschlossenen Kliniken ermittelten Daten werden in Tumorregistern erfasst.

Eine umfassende Tumordokumentation ist zeitaufwendig und verlangt große Sorgfalt. Bisher ist es noch nicht vollständig gelungen, alle beteiligten Interessengruppen von der Notwendigkeit des zusätzlichen Dokumentationsaufwandes zu überzeugen, denn dies ist erforderlich, um eine flächendeckende Erfassung zu garantieren^{54, 55}.

1.5.2 Ablauf

Bei allen Patienten, die aufgrund einer Tumorerkrankung behandelt werden bzw. sich während der Diagnosefindung, Therapie und Nachsorge in dokumentierenden Zentren befinden, werden Daten für die Basisdokumentation erhoben.

Am Anfang steht die Erfassung der so genannten Stammdaten, welche für die Identifikation und Beschreibung des Patienten erforderlich sind. Die weiteren Erkrankungs-bezogenen Informationen werden anschließend in der organspezifischen Tumordokumentation erfasst, wozu entsprechende Dokumentationsbögen zur Verfügung stehen. Diese erfassen Informationen über den Ausgangsbefund und die Erkrankung des Patienten sowie über die erfolgte Behandlung und deren Ergebnisse.

Im Folgenden werden Verlaufsdaten über den Krankheitszustand des Patienten gesammelt. Diese beziehen sich auf jede Wiedervorstellung, jede Änderung in der Therapie sowie die Entwicklung der Erkrankung in Hinblick auf Remission und Progression.

Die Abschlusserhebung wird durchgeführt, wenn der Patient aus der Betreuung des Zentrums ausscheidet. Dies kann verschiedene Gründe haben: der Patient ist verstorben; er ist nicht auffindbar, d.h. er ist verzogen und auch mit Hilfe des Einwohnermeldeamtes ist der neue Aufenthaltsort nicht bestimmbar; eine Betreuung ist nicht mehr notwendig oder der Patient ist andernorts in Betreuung bzw. der Patient verweigert die Nachsorge. Falls der Patient nicht todesbedingt ausscheidet, gelten die letzten im Verlaufsbogen erfassten Daten als Abschlussdaten des Patienten⁵⁴.

1.5.3 Erfassung und Speicherung

Die Art und Weise der Erfassung und Speicherung der Daten von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ist Klinik-spezifisch. In der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg werden die Erhebungsbögen von den behandelnden Ärzten ausgefüllt.

Außerdem erhalten die Mitarbeiter des klinischen Tumorregisters der Universität Würzburg Rückmeldungen von niedergelassenen Ärzten und anderen Kliniken, welche dann im Register erfasst werden.

1.6 Tumorregister der Universität Würzburg

Im Tumorregister der Universität Würzburg⁴⁴ werden sämtliche Datensätze erfasst, ausgewertet sowie kurzfristig aktualisiert, sollten neue Informationen über den Patienten zu Verfügung stehen.

Das Register ist eine Einrichtung des ehemaligen interdisziplinären Tumorzentrums der medizinischen Fakultät (mittlerweile „Comprehensive Cancer Center Mainfranken“ (CCC Mainfranken) an der Universität Würzburg⁵⁶). Die Aufgaben des Tumorregisters umfassen die Teilbereiche des klinischen Krebsregisters und des epidemiologischen Registers.

1.6.1 Klinisches Krebsregister

Im Klinischen Krebsregister werden Krankheitsverläufe festgehalten, um eine evidenzbasierte Qualitätskontrolle der Therapie und Nachsorge zu ermöglichen.

Die Dokumentation der Tumorpatienten erfolgt seit 1980 an der Universität Würzburg. Rechtliche Grundlage ist das bayerische Krankenhausgesetz (§ 27), das die Kliniken befugt „...Patientendaten zu nutzen, soweit dies im Rahmen des krankenhausesärztlichen Behandlungsverhältnisses zur Aus-, Fort- und Weiterbildung im Krankenhaus, zu Forschungszwecken im Krankenhaus oder im Forschungsinteresse des Krankenhauses erforderlich ist.“⁵⁷

Ebenfalls gelten für die Dokumentation die Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)⁵⁸, wodurch eine Normierung der Datenerfassung und Verschlüsselung erzielt wurde.

Dies macht es nun möglich, sowohl nationale als auch internationale Vergleichsbetrachtungen anzustellen und gemeinsam zu arbeiten bzw. zu forschen, erleichtert durch den vereinfachten Datenaustausch⁵⁶.

1.6.2 Epidemiologisches Krebsregister

In den letzten Jahrzehnten ist die Inzidenz der meisten Krebserkrankungen stetig gestiegen. Bösartige Erkrankungen sind als Gruppe die zweithäufigste Todesursache in Deutschland⁵.

Um diese Entwicklungen zu erfassen und zu verfolgen, wurden die epidemiologischen Register geschaffen, welche auf Länderebene organisiert sind. In diesen Krebsregistern werden die Daten bevölkerungsbezogen vermerkt und bewertet⁵⁵. Damit besteht die Möglichkeit, regionale und zeitliche Unterschiede von Neuerkrankungen aufzuzeigen, sowie eine stadienorientierte Betrachtung der Erkrankungen durchzuführen.

Diese Register sind wichtige Instrumente, um ätiologische Zusammenhänge zu verstehen und die Früherkennung zu optimieren. Sowohl Klinikärzte als auch niedergelassene Ärzte und Zahnärzte melden alle Tumorneuerkrankungen an das für sie zuständige epidemiologische Tumorregister. Die dort zusammenfließenden Informationen werden anonymisiert und weiter an das Robert Koch-Institut in Berlin geleitet⁴⁴. Das RKI ist die zentrale Einrichtung der Bundesregierung auf dem Gebiet der Krankheitsüberwachung und Prävention

und ist das Leitinstitut für den öffentlichen Gesundheitsdienst. Kernaufgaben des RKI sind die Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankheiten⁵⁹.

1.6.3 Erhebungsbögen

Für die Aufzeichnung der Informationen über die Patienten, ihre Erkrankung und Therapie werden unterschiedliche Dokumentationsbögen verwendet, die von der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg für die Verlaufsdokumentation des Schilddrüsenkarzinoms entwickelt wurden.

So genannte Erst-Erhebungsbögen (siehe Abbildung 7.4.1 im Anhang) werden bei der Erstvorstellung des Patienten von den Ärzten in der Klinik ausgefüllt. Darin werden folgende Angaben abgefragt: Erstsymptomatik, andere Erkrankungen des Patienten, prä- und postoperative Diagnose, Laborwerte, Primärtherapie sowie Operationsdaten mit Histologie.

Jede weitere Untersuchung wird in Folge-Erhebungsbögen (siehe Abbildung 7.4.2 im Anhang) erfasst. Diese dokumentieren sowohl den klinischen Verlauf als auch das diagnostische und therapeutische Vorgehen.

Falls über einen langen Zeitraum Tumorfreiheit bestand, werden Kurz-Erhebungsbögen (siehe Abbildung 7.4.3 im Anhang) verwendet.⁶⁰.

2 Methodik

2.1 Erfassung der Patientendaten

Die für die vorliegende Arbeit benötigten Daten über den Krankheitsverlauf der Patienten wurden retrospektiv ermittelt und betrachtet. Des Weiteren wurde ein kurzer Follow-Up-Bogen entworfen (siehe Abbildung 7.4.4 im Anhang), um eine Aktualisierung der Daten zu ermöglichen. Ziel war es, aktuelle Informationen über den Zustand der Patienten zu erhalten, die seit 2004 keinen Kontakt mehr zur Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg hatten.

Die Anzahl dieser Patienten betrug 288, so dass im Herbst 2004 320 briefliche Anfragen an Haus- und/ oder Fachärzte versendet wurden (bei 32 Patienten waren Anfragen an Haus- und Fachärzte nötig).

Erfragt wurde der Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes und Befunde der letzten Untersuchung mit entsprechenden Laborparametern. Falls der Patient bereits verstorben war, sollte dies ebenfalls vermerkt werden.

Neue Daten zum Krankheitsverlauf konnten für 247 von 288 Patienten ermittelt werden, was einer Rücklaufquote von 85,8% entspricht. 214 briefliche Anfragen wurden ausgefüllt zurück gesendet. Bei 83 Patienten konnte daraufhin unsererseits die Abschlussdokumentationen veranlasst werden (verstorben, unbekannt verzogen, Behandlung nicht mehr notwendig).

Von 33 Patienten erhielten wir mittels einer sich anschließenden Anfrage im entsprechenden Einwohnermeldeamt weiterführende Antworten hinsichtlich der Fragen ob der Patient verzogen sei, noch lebt bzw. ob der Patient verstorben sei, falls ja, zu welchem Zeitpunkt.

Diese aktualisierte Datenbank stand nun für die weitere Auswertung zur Verfügung.

2.2. Einschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten mit differenziertem, d.h. papillärem oder follikulärem Schilddrüsenkarzinom aufgenommen, die im Zeitraum vom 01.01.1980 bis 31.12.2004 an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg eine Behandlung erhielten bzw. betreut wurden.

Voraussetzung war, dass lückenlose Verlaufsinformationen (Follow-Up) vorhanden waren, um eine Aussage über das Überleben der Patienten machen zu können.

Es ergab sich ein Patientenkollektiv von 1327 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von $48,4 \pm 16,6$ Jahren. Das Betrachtungsintervall wurde so gewählt, da seit 1980 eine überarbeitete und konsequent durchgeführte Dokumentation erfolgt. Ebenfalls wurden die Sonographie des Halsbereiches und die Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin ab dieser Zeit als Standarddiagnostik durchgeführt.

2.3. Ausschlusskriterien

Anaplastische und medulläre Schilddrüsenkarzinome wurden bei dieser Arbeit auf Grund ihrer unterschiedlichen Tumorbiologie, Therapie und Nachsorge ausgeschlossen.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, zu denen keine Verlaufsdaten neben dem Ersterhebungsbogen vorlagen.

Um Überlebenskurven nach Kaplan-Meier zu erstellen, wurden Patienten mit Mehrfachkarzinomen nicht berücksichtigt, da diese die Kurven verändern würden. Unter Mehrfachkarzinomen wird das Auftreten eines Zweittumors oder weiterer Tumore neben einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom verstanden.

Insgesamt wurden somit unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien die Datensätze von 1174 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit einem Altersdurchschnitt von $46,8 \pm 16,6$ Jahren ausgewertet.

2.4. Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms „wsurv Survival Analysis“ Version 051220, welches von Dr. rer. nat. Uwe Mäder vom Tumorzentrum der Universität Würzburg zur Verfügung gestellt wurde.

Die Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach dem Verfahren von Kaplan Meier erstellt, zudem erfolgte eine univariate Analyse der Daten. Die Graphiken der Arbeit wurden mittels Microsoft Excel 2003 erarbeitet. Die allgemeine Ausarbeitung der Arbeit wurde mit dem Programm Microsoft Word 2003 durchgeführt.

2.5. Literatursuche

Für diese Diskussion wurde eine systematische Literatursuche in den Internet-Datenbanken PubMed⁶¹ und HighWire⁶² durchgeführt, über die Zeiträume 1950 bis November 2010. Hierbei wurden folgende Englischsprachigen Schlagwörter verwendet, einzeln oder in Kombination:

Thyroid, cancer, prognostic factors, well differentiated, thyroglobulin, follow up.

Aus den erhaltenen Suchergebnissen und in deren Literatur-Angaben wurden die Artikel auf ihre Relevanz ausgesucht und in diese Diskussion eingebracht. Die Struktur dieser Diskussion folgt im Wesentlichen der von Docherty et al. vorgeschlagenen Vorgehensweise⁶³.

3 Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit liefert einen Überblick über die aus den Registern erhobenen Daten und die Bedeutung der Prognosefaktoren (Histologie, Tumorstadien, Lymphknoten- und Fernmetastasierung, Geschlecht, Alter, Ausmaß der Ablation) und deren jeweiligen Einfluss auf die Rezidivraten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

Patienten mit Mehrfachkarzinomen werden nicht berücksichtigt, um einen möglichen Bias auszuschließen.

3.1 Histologie

Ausgehend von einem Gesamtkollektiv von 1174 Patienten, welche im Krebsregister die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, fand sich bei 26,6% (n=312) ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom, bei 73,4% der Patienten (n=862) wurde die Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms gestellt (vergleiche Abbildung 3.1).

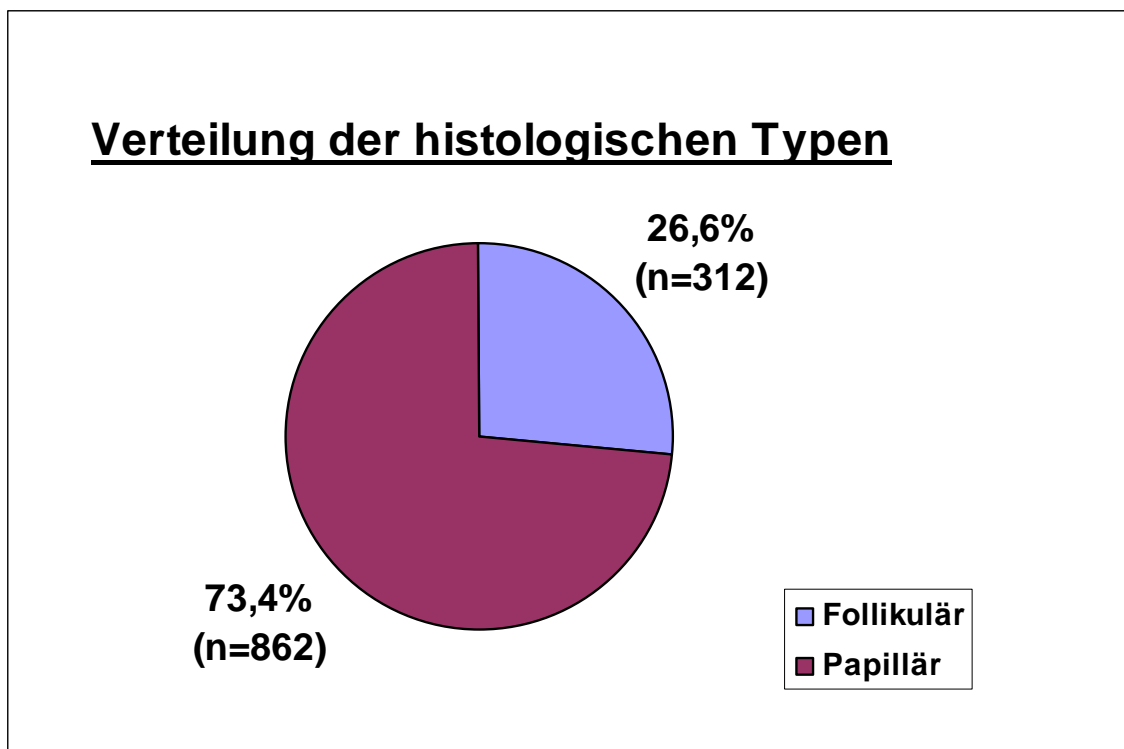


Abbildung 3.1: Verteilung der histologischen Typen im Gesamtpatientengut

Der prognostische Vergleich zwischen beiden histologischen Typen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zeigt, dass das follikuläre Karzinom mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 79,3% und einer 20-Jahres-Überlebensrate von 62,1% eine schlechtere Prognose aufweist, als das papilläre Schilddrüsenkarzinom mit Überlebensraten von 92,6% nach 10 Jahren und 79,1% nach 20 Jahren (vergleiche Abbildung 3.2).

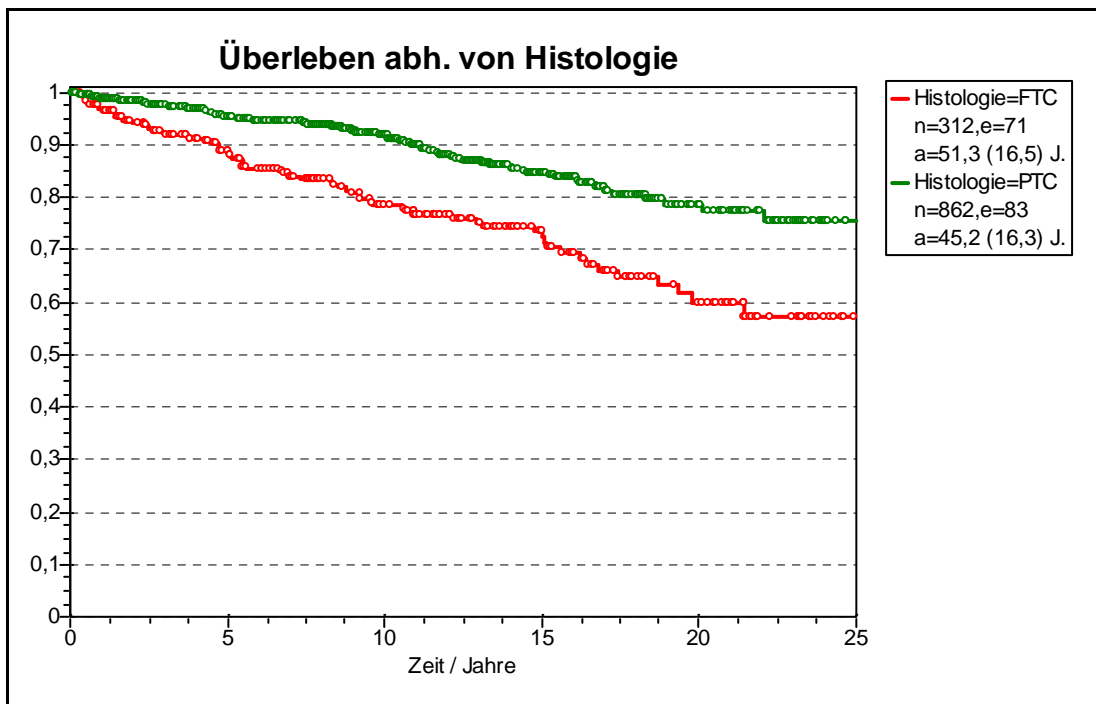


Abbildung 3.2: Überlebens-Raten in Abhängigkeit vom histologischen Typ
 FTC: follikuläres Schilddrüsenkarzinom; PTC: papilläres Schilddrüsenkarzinom.

Das mittlere Alter der Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose betrug $51,3 \pm 16$ Jahre. Diese Patienten waren ca. 6 Jahre älter als Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom, die im Durchschnitt mit $45,2 \pm 16$ Jahren erkrankten. Das mediane krankheitsfreie Überleben, das heißt die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, betrug beim follikulären Karzinom ca. 95 Monate und war somit nur unwesentlich kürzer als beim papillären Schilddrüsenkarzinom.

3.2 Tumorstadien

Die meisten Patienten wurden mit einem Tumor im Stadium pT2 diagnostiziert, zu 44,4% (n=521).

Bei 21,9% der Patienten (n=258) wurde der Tumor im Stadium pT1 erkannt, bei 13,2% (n=155) im Stadium pT3. Eine extrathyreoidale Ausbreitung des Tumors (Stadium pT4) zeigte sich bei 18,1% (n=213). Bei 2,4% (n=27) der Patienten war eine Zuordnung zu einem Tumorstadium nicht möglich (pNX), weil nähere Informationen, welche eine Einordnung in die anderen Tumorstadien erlauben, fehlten (vergleiche Abbildung 3.3).

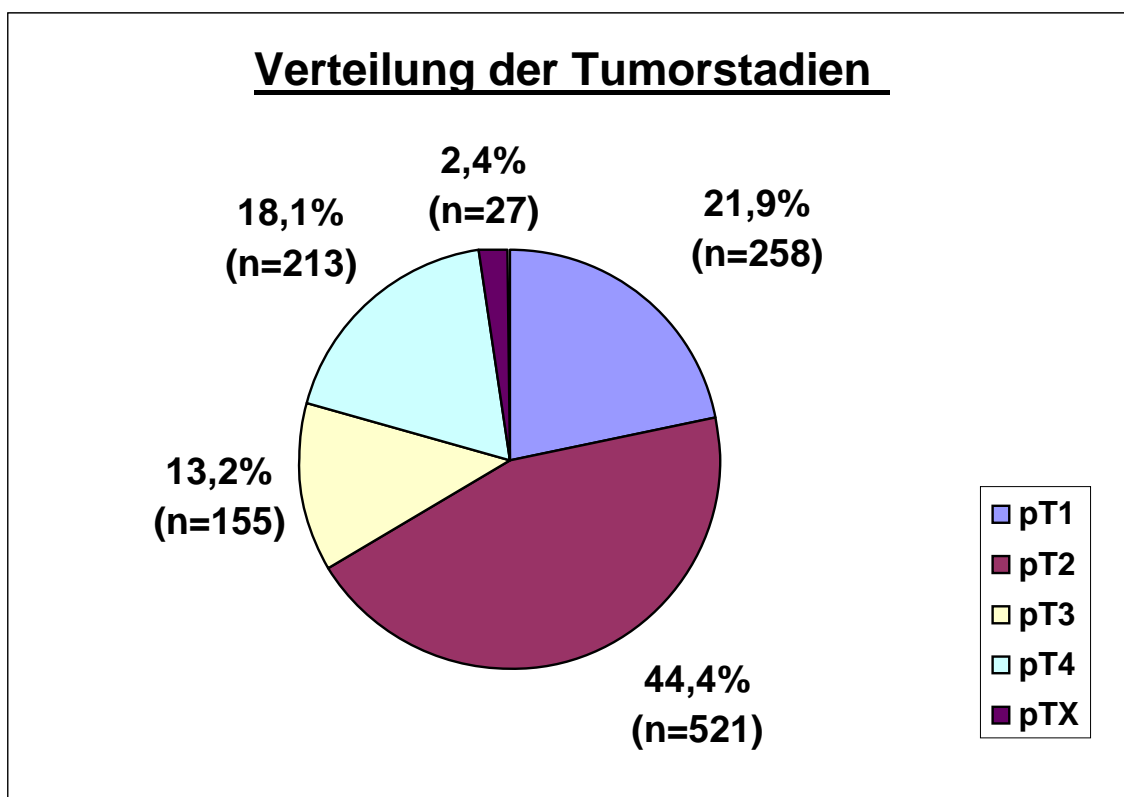


Abbildung 3.3: Verteilung der pT-Stadien im Patientengut

Die Tumorstadien pT1 und pT2 unterschieden sich bezüglich der Überlebenszeit minimal (vergleiche Abbildung 3.4). Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug bei beiden ca. 93%; nach 20 Jahren überlebten im Stadium pT2 von 521 Patienten noch mehr als 80% (n=416), bei den 258 Patienten im Stadium pT1 gar 85% (n=218).

Es verstarben im Stadium pT1 7,7% der Patienten (n=20), davon tumorbedingt 1,9% (n=5) und im Stadium pT2 7,9% der Patienten (n=41), hiervon tumorbedingt 2,8% (n=15).

Ein deutlicher Unterschied in der Überlebensrate war erst ab dem Tumorstadium pT3 zu erkennen. Die 10-Jahres-Überlebensrate sank auf 81,1% und betrug nach 20 Jahren 59,6%.

Von 155 Patienten im Stadium pT3 sind im Verlauf unseres Beobachtungszeitraumes (1980-2004) 23,2% (n=36) verstorben, 10,3% (n=16) davon tumorbedingt.

In der Patientengruppe mit extrathyreoidal invasiv-wachsendem Schilddrüsenkarzinom (pT4), deren 10-Jahres-Überlebensrate 76,9% beträgt, verstarben 23,9% der Patienten (n=51), davon 17,0% (n=36) auf Grund des Schilddrüsenkarzinoms.

Nach 20 Jahren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit mit 57,6% nur etwas unterhalb des Wertes für Tumore im Stadium pT3.

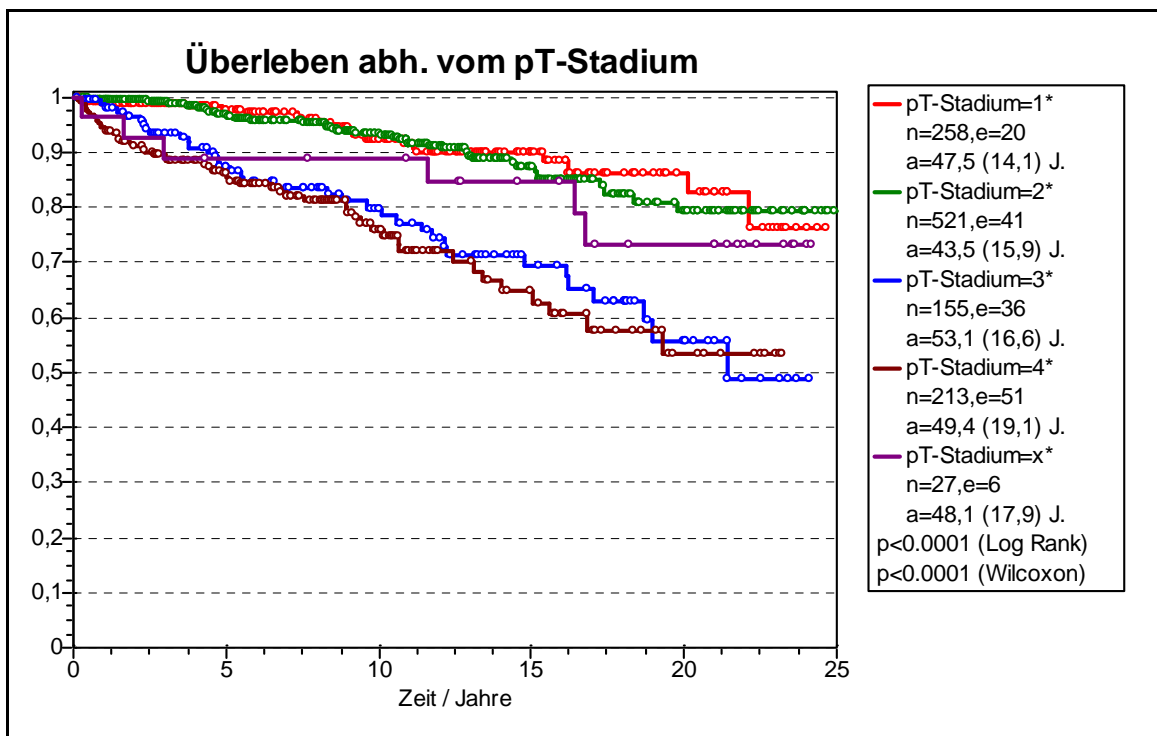


Abbildung 3.4: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pT-Stadium bei Diagnosestellung

Das Durchschnittsalter in den einzelnen Tumorstadien des Gesamtpatientengutes ist recht verschieden. Während Patienten mit Stadium pT1 bei Diagnosestellung durchschnittlich $47,5 \pm 14,3$ Jahre alt waren, lag das Durchschnittsalter der Patienten im Stadium pT2 bei $43,5 \pm 15,9$ Jahren.

Patienten mit Tumorstadium pT3 waren zum Diagnose-Zeitpunkt durchschnittlich 10 Jahre älter ($52 \pm 12,2$ Jahre).

Mit $48,5 \pm 18,2$ Jahren lag das durchschnittliche Alter bei Patienten mit extrathyreoidal invasiv-wachsenden Schilddrüsenkarzinomen ca. 4 Jahre unter demjenigen der Patienten mit Stadium pT3.

Im folgenden Teil werden die Verteilungen der Tumorstadien getrennt nach histologischem Typ betrachtet. Patienten mit Zweit-Karzinomen (sog. Mehrfach-Karzinome = MFCa) wurden nicht berücksichtigt. Hierbei war festzustellen, dass ein höherer Anteil an pT1-Tumoren beim papillären Schilddrüsenkarzinom auftrat, nämlich 26,8% (n=231).

Beim follikulären Karzinom wiesen nur 8,6% (n=27) der Patienten einen pT1-Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose auf.

Der Unterschied bezüglich des pT2-Stadiums war weniger eindeutig. Der Anteil an follikulären pT2-Tumoren betrug 47,7% (n=149) und an entsprechenden papillären Tumoren 43,2% (n=372).

Bei 8,9% (n=77) der Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinom wurde ein Tumor im Stadium pT3 diagnostiziert, während Patienten mit follikulärer Histologie des Tumors zu 25,0% (n=78) einen pT3-Tumor aufwiesen.

pT4-Tumore waren beim papillären Schilddrüsenkarzinom häufiger (19,7%, n=170) als beim follikulären Karzinom (13,7%, n=43).

4,0% (n=15) der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom und 1,4% (n=12) mit papillärem Schilddrüsenkarzinom mussten in die Gruppe pTX eingeordnet werden.

Die Abbildung 3.5 zeigt graphisch die pT-Verteilung für beide betrachteten differenzierten Schilddrüsenkarzinom-Histologien (DTC):

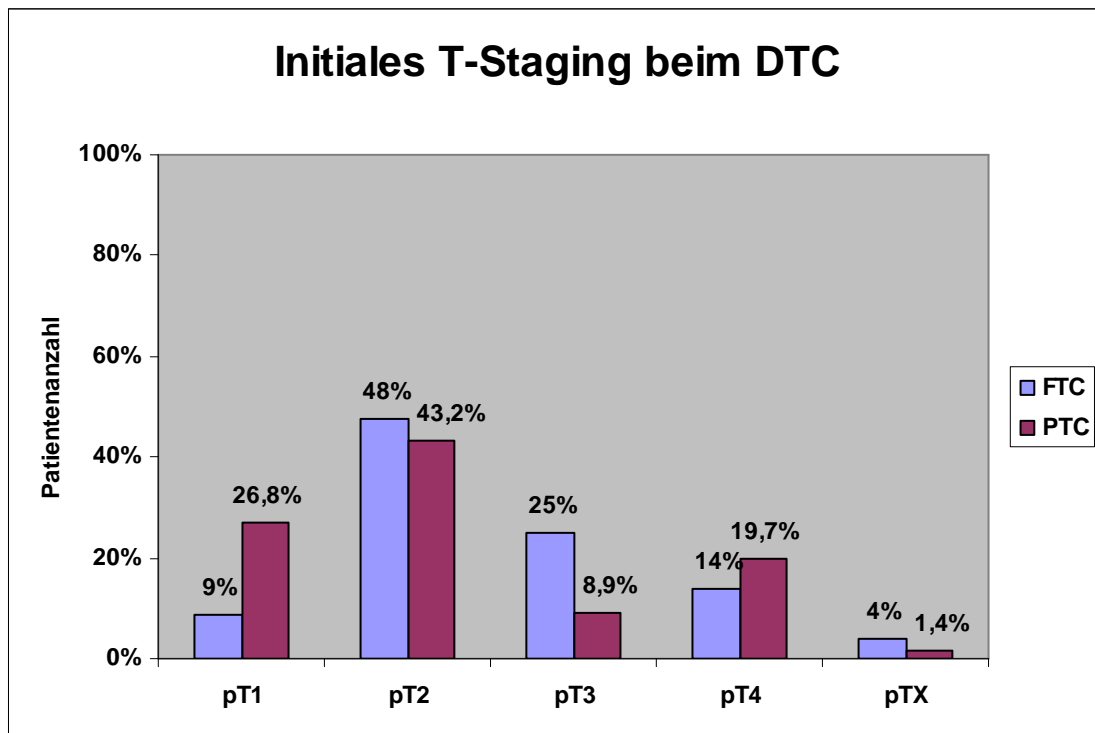


Abbildung 3.5: Initiales T-Staging beim DTC

Abbildung 3.6 zeigt eine 10-Jahre-Überlebensrate von 87% bei Patienten mit einem follikulären Tumor im Stadium pT1 und 90% im Stadium pT2. Wird bei Patienten zum Diagnosezeitpunkt bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium festgestellt, verschlechtert sich die Prognose deutlich. Nur noch 73% der Patienten im Stadium pT3 überleben die ersten 10 Jahre; wird die Diagnose erst im Stadium pT4 gestellt, verringert sich die 10-Jahre-Überlebensrate auf 45%.

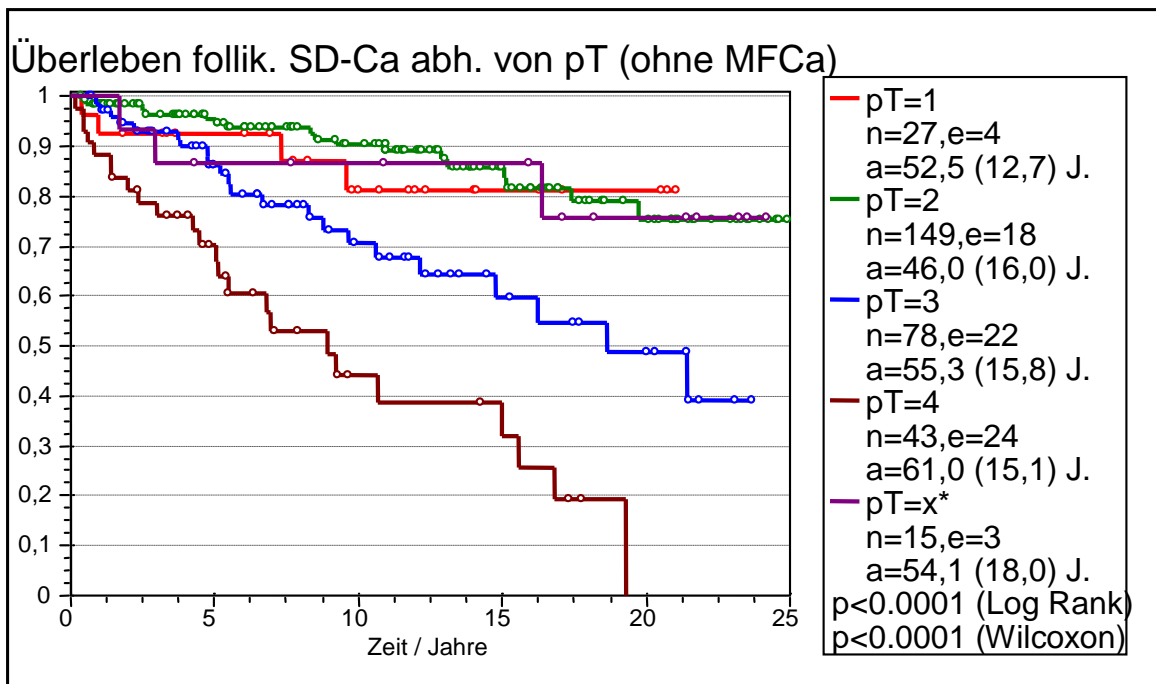


Abbildung 3.6: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pT-Stadium für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom

MFCa = Mehrfach-Karzinom

Beim papillären Schilddrüsenkarzinom ist die Prognose deutlich besser. Im Stadium pT1 und pT2 überleben 94% der Patienten die ersten 10 Jahre. Wird die Diagnose im Stadium pT3 gestellt, liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 90%. Das Überleben von Patienten im Stadium pT4 ist mit 85% deutlich höher als beim follikulären Schilddrüsenkarzinom, siehe folgende Abbildung 3.7:

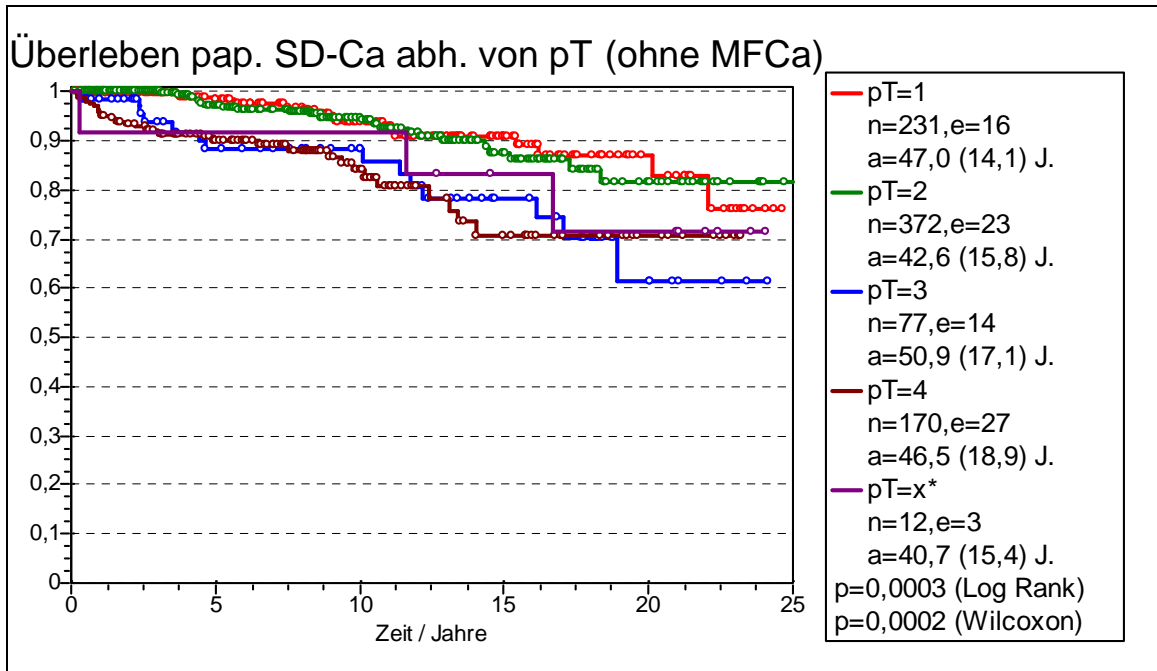


Abbildung 3.7: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pT-Stadium für das papilläre Schilddrüsenkarzinom
 MFCa = Mehrfach-Karzinom

3.3 Lymphknotenbeteiligung

Zum Zeitpunkt der Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wurden bei 19,8% (n=233) Patienten Lymphknotenmetastasen (pN1) festgestellt. Bei 70,6% (n=828) der Patienten des Gesamtpatientengutes konnte keine Beteiligung der Lymphknoten (pN0) festgestellt werden. In 9,6% (n=113) der Patienten war der Lymphknotenbefund nicht zuzuordnen und wurde mit pNX dokumentiert, weil näheren Informationen, welche eine Zuordnung zu den anderen Lymphknotenstadien erlauben, fehlten (siehe Abbildung 3.8).

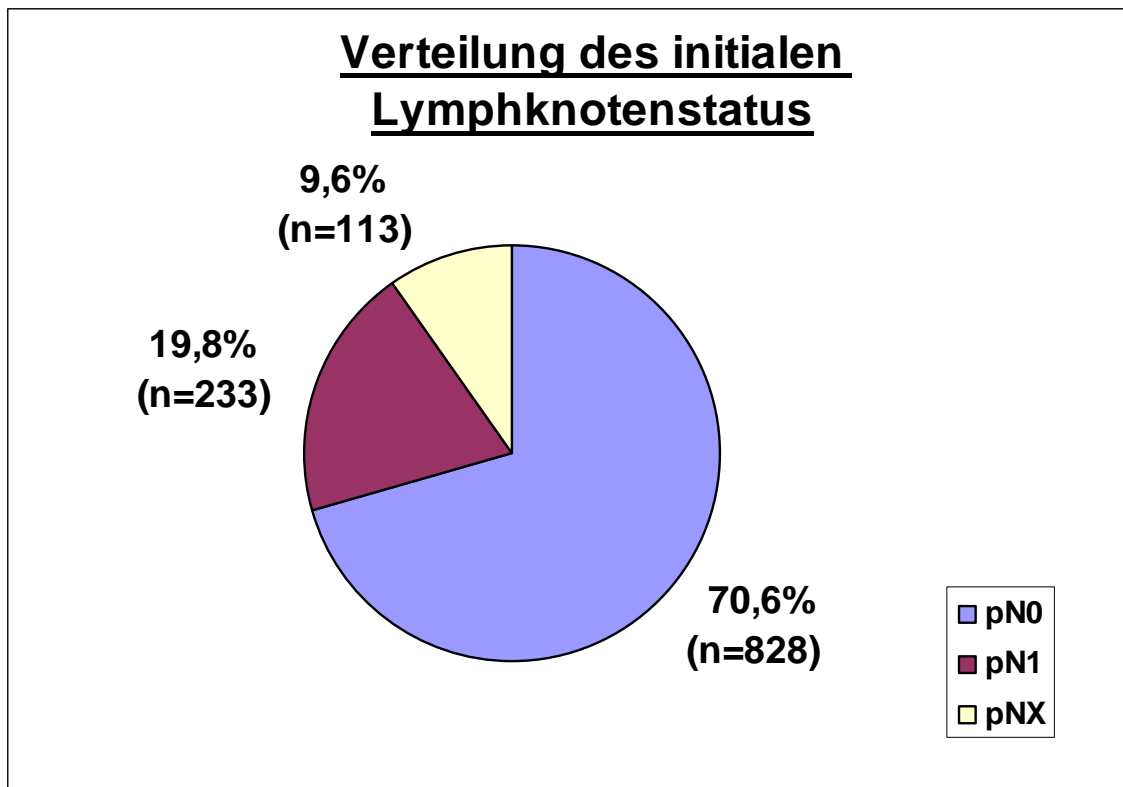


Abbildung 3.8: Initialer Lymphknoten-Status im Patientengut

Von den 233 Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen verstarben im Beobachtungszeitraum 17,2% (n=40) der Patienten, davon 11,6% (n=27) tumorbedingt. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit pN1 80,1% und lag nach 20 Jahren noch bei 72,9% (vergleiche Abbildung 3.9).

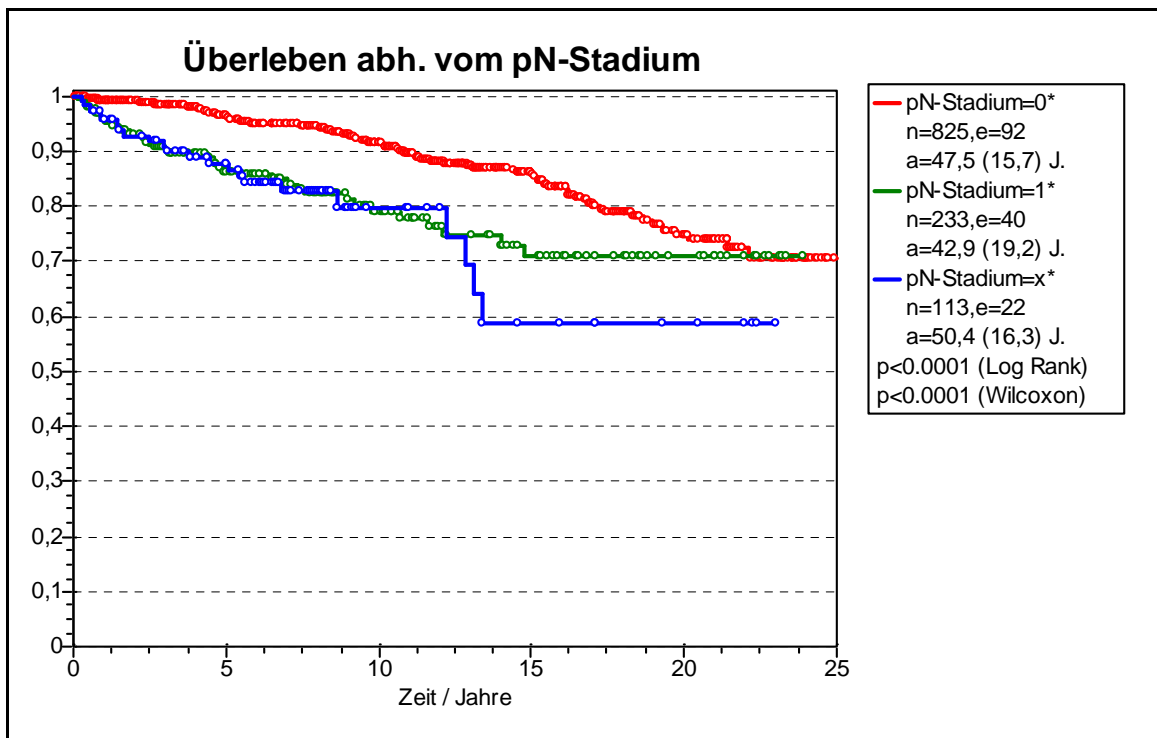


Abbildung 3.9: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pN-Stadium bei Diagnosestellung

Das Durchschnittsalter der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen betrug $47,5 \pm 15,7$ Jahre, während die Patienten mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose durchschnittlich $42,9 \pm 19,2$ Jahre alt waren.

Bei papillären Karzinomen wiesen 23,4% (n=202) der Erkrankten Lymphknotenmetastasen auf, mehr als doppelt so viele wie beim follikulären Schilddrüsenkarzinom, wo nur bei 10,0% (n=31) der Patienten ein pN1-Stadium diagnostiziert wurde. 74% (n=230) der Patienten mit einem FTC waren initial im Stadium pN0 einzuordnen. Beim PTC waren es hingegen 68,9% (n=594). Der jeweilige Rest entfiel auf die Gruppe pNX, zu der keine Zuordnung gemacht werden konnte.

Der Unterschied in der Verteilung der einzelnen Stadien wird in der folgenden Abbildung 3.10 deutlich:

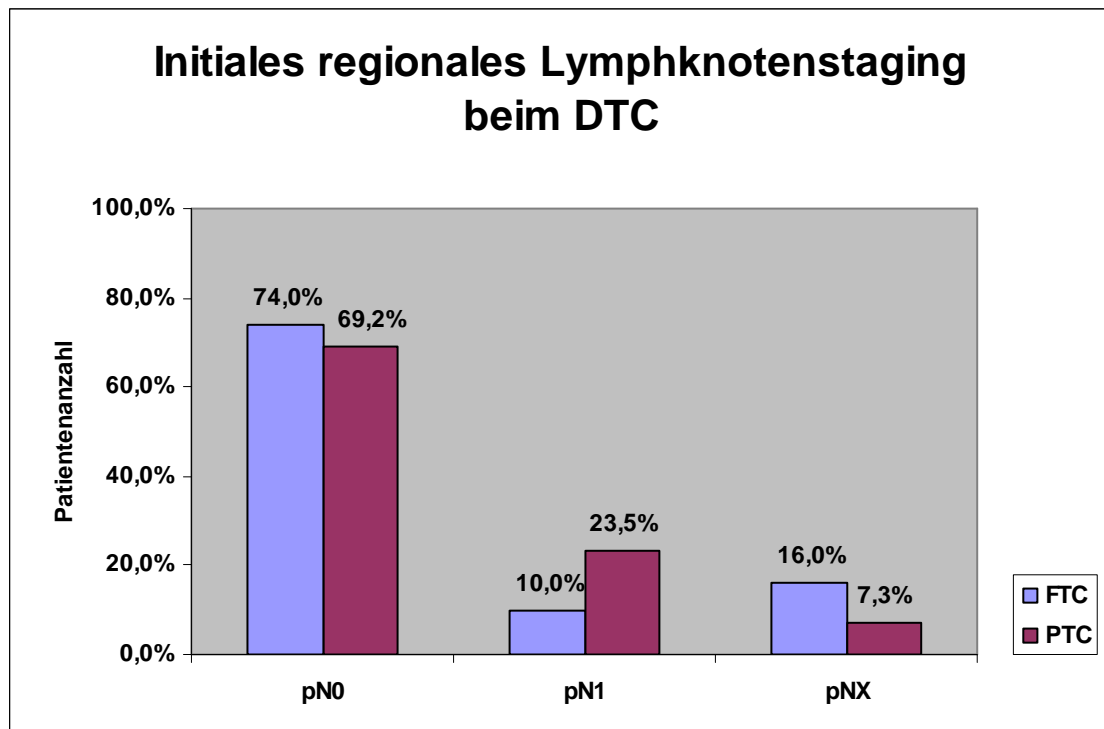


Abbildung 3.10: Initiales regionales Lymphknotenstaging beim DTC

Die Lebenserwartung für Patienten mit follikulärem und papillärem Schilddrüsenkarzinom war bei beiden Subtypen generell bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen reduziert.

Im direkten Vergleich wies das follikuläre Schilddrüsenkarzinom im Stadium pN1 eine schlechtere Prognose auf als das papilläre Schilddrüsenkarzinom.

Die 10-Jahres-Überlebensrate lag bei nur 54,7% und verringerte sich auf 47,8% nach 20 Jahren. Tumorbedingt verstarben in der Gruppe mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom und pN1 (31,3%; n=10) fast viermal so viele Patienten, wie im Stadium pN0 (8,6%; n=20) (siehe Abbildung 3.11).

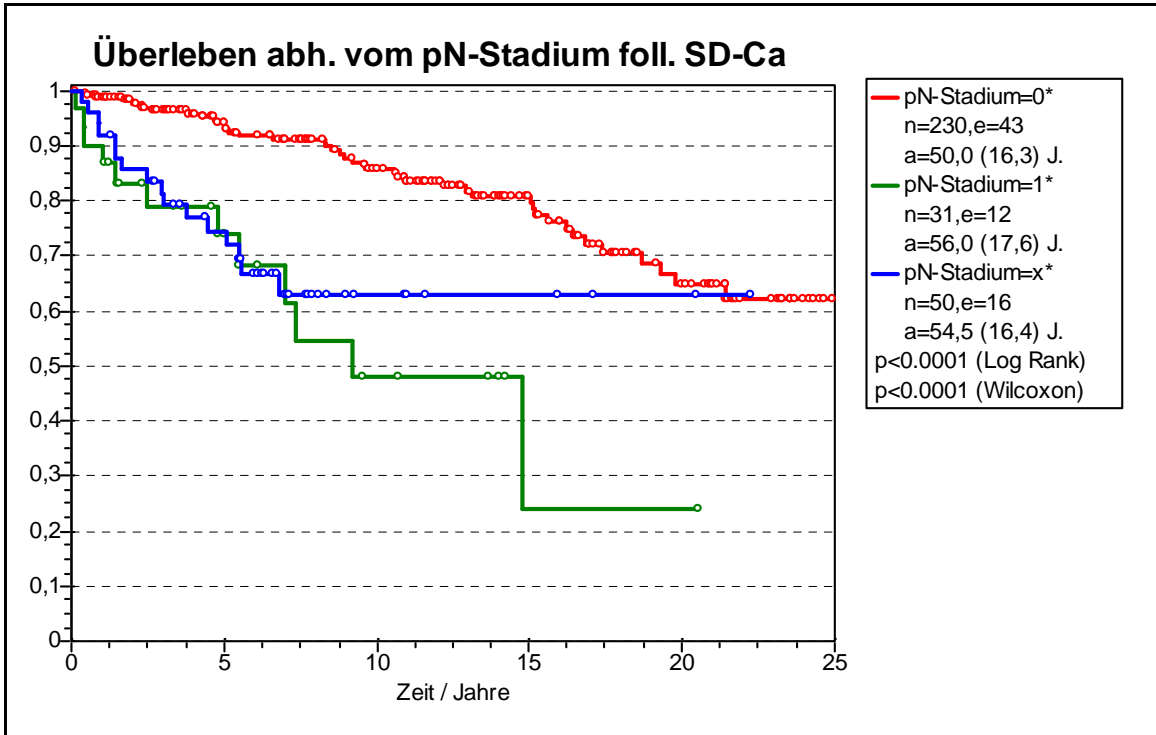


Abbildung 3.11: Überleben in Abhängigkeit vom pN-Stadium für das folliculäre Schilddrüsen-Karzinom

Im Gegensatz dazu steht das lymphonodulär metastasierte papilläre Schilddrüsenkarzinom mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 84,9%. Tumorbedingt verstarben im Stadium pN1 (8,4%; n=17) und somit ebenfalls fast viermal so viele Patienten, wie im Stadium pN0 (2,2%; n=13) (siehe Abbildung 3.12).

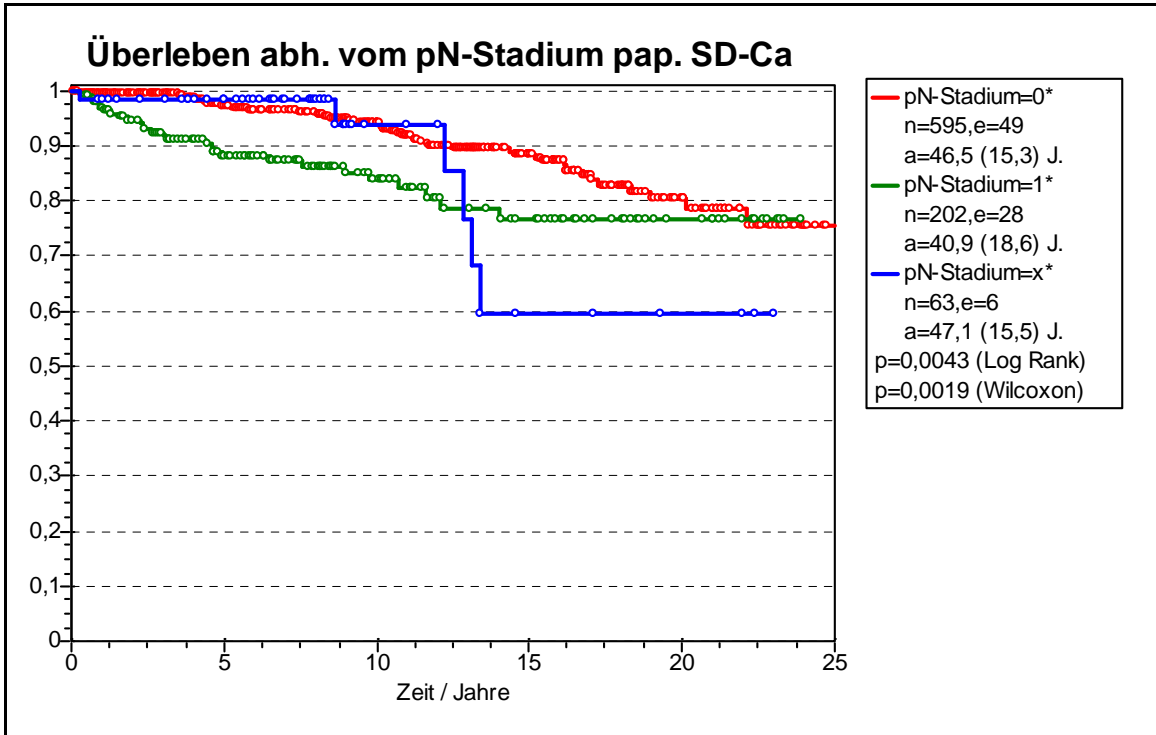


Abbildung 3.12: Überleben in Abhängigkeit vom pN-Stadium für das papilläre Schilddrüsen-Karzinom

Das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen lag beim follikulären Karzinom bei $56,2 \pm 17,5$ Jahren und beim papillären Schilddrüsenkarzinom bei $41,1 \pm 18,3$ Jahren.

3.4 Fernmetastasen

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren bei 9,4% (n=110) der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinom Fernmetastasen (pM1) nachweisbar. 88,9% (n=1044) waren frei von Fernmetastasen (pM0). 1,7% (n=20) der Patienten konnten keiner Gruppe zugeordnet werden und wurden mit pMX gekennzeichnet, weil näheren Informationen, welche eine Einordnung in pM0 und pM1 erlauben, fehlten (siehe Abbildung 3.13).

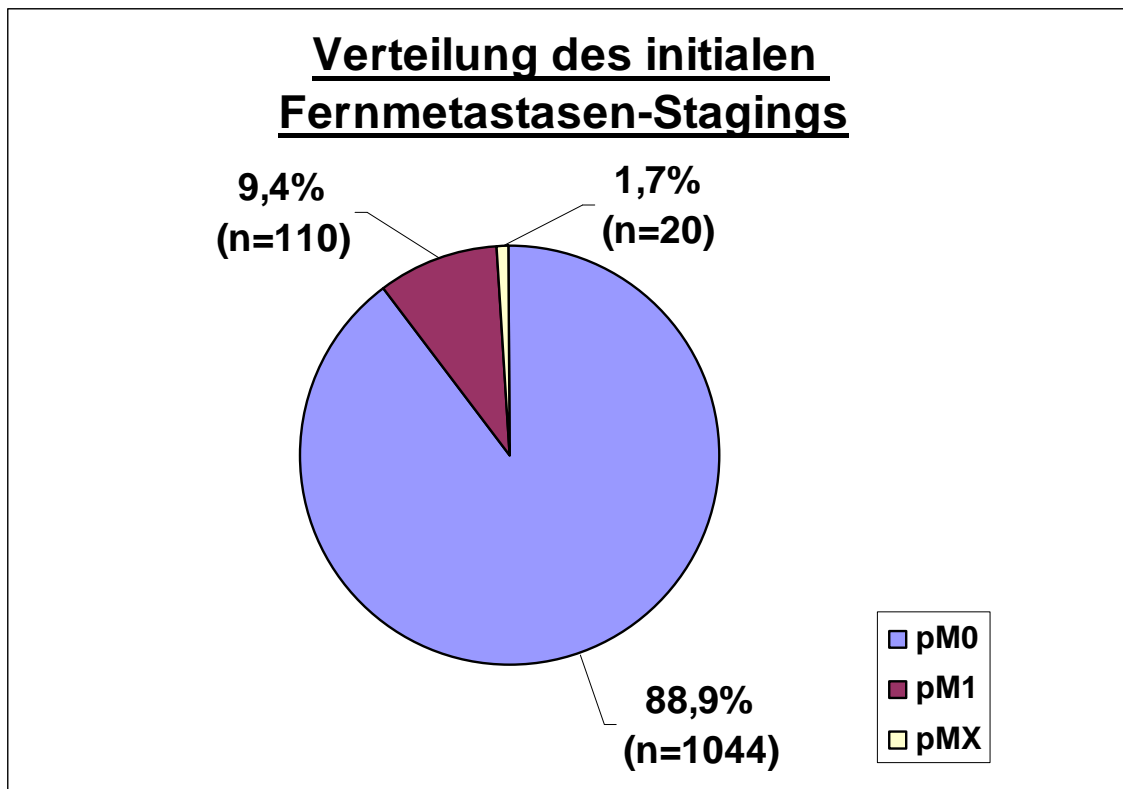


Abbildung 3.13: Verteilung des initialen Fernmetastasen-Stagings im Patientengut

Die 10-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Fernmetastasen war mit 57,9% deutlich reduziert, verglichen mit Patienten im Stadium M0 (92%).

Von 1044 Patienten ohne Fernmetastasen verstarben 9,6% (n=100) davon tumorbedingt 3,2% (n=33).

Bei Patienten im Stadium pM1 dagegen verstarben 43,6% (n=48), tumorbedingt 32,7% (n=36).

Die Letalität des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist bei Vorhandensein von Fernmetastasen als deutlich erhöht einzustufen (siehe Abbildung 3.14).

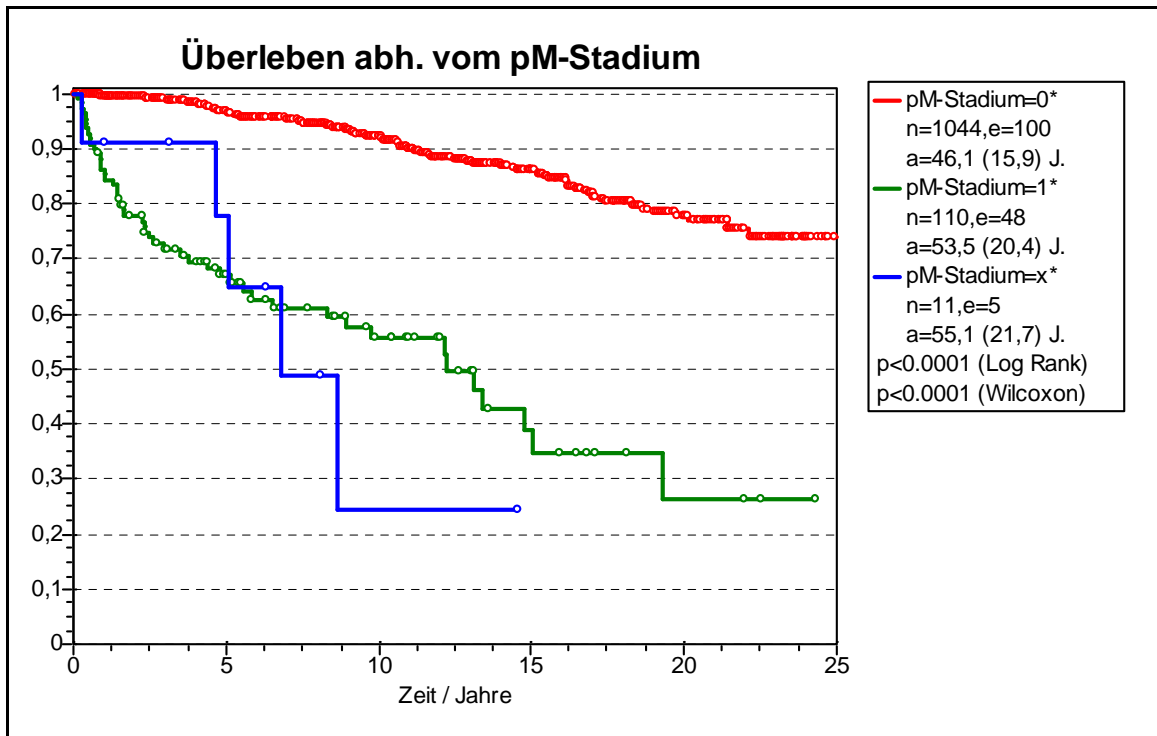


Abbildung 3.14: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pM-Stadium

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms mit bereits bestehender Fernmetastasierung betrug $53,5 \pm 20,3$ Jahre, wohingegen die Patienten ohne Fernmetastasierung $46,2 \pm 16,5$ Jahre alt waren.

Das krankheitsfreie Überleben betrug 103,2 Monate bei Patienten ohne Fernmetastasierung, dagegen lebten Patienten mit Fernmetastasierung 56,4 Monate.

Wie schon bei der Verteilung der Primärtumorstadien und der Lymphknotenbeteiligung gab es auch hinsichtlich der Fernmetastasierung Unterschiede zwischen beiden histologischen Typen. Beim follikulären Schilddrüsenkarzinom war bei 16,1% (n=50) der Patienten bereits eine Fernmetastasierung aufgetreten. Verglichen dazu wiesen nur 7,0% (n=60) der Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom Fernmetastasen auf. 82,6% (n=259) der Patienten mit einem follikulären Karzinom waren als pM0 diagnostiziert. Dagegen wurden 92% (n=793) der Patienten mit einem

papillären Schilddrüsenkarzinom ohne Fernmetastasen in die Daten aufgenommen. Der Rest der Patienten konnte bezüglich des initialen Fernmetastasen-Stagings nicht eingeordnet werden (siehe Abbildung 3.15).

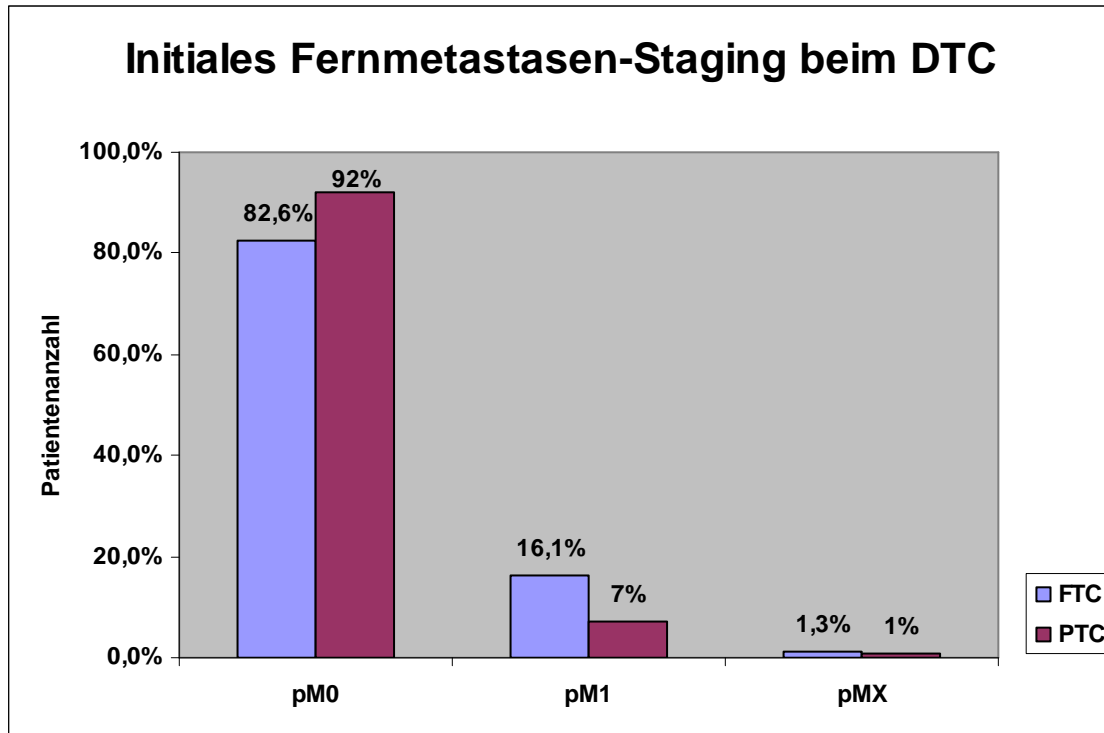


Abbildung 3.15: Verteilung des initialen Fernmetastasen-Status bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom

Die folgenden Abbildungen 3.16 und 3.17 zeigen die Überlebenskurven jeweils für das follikuläre und das papilläre Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom Fernmetastasen-Status.

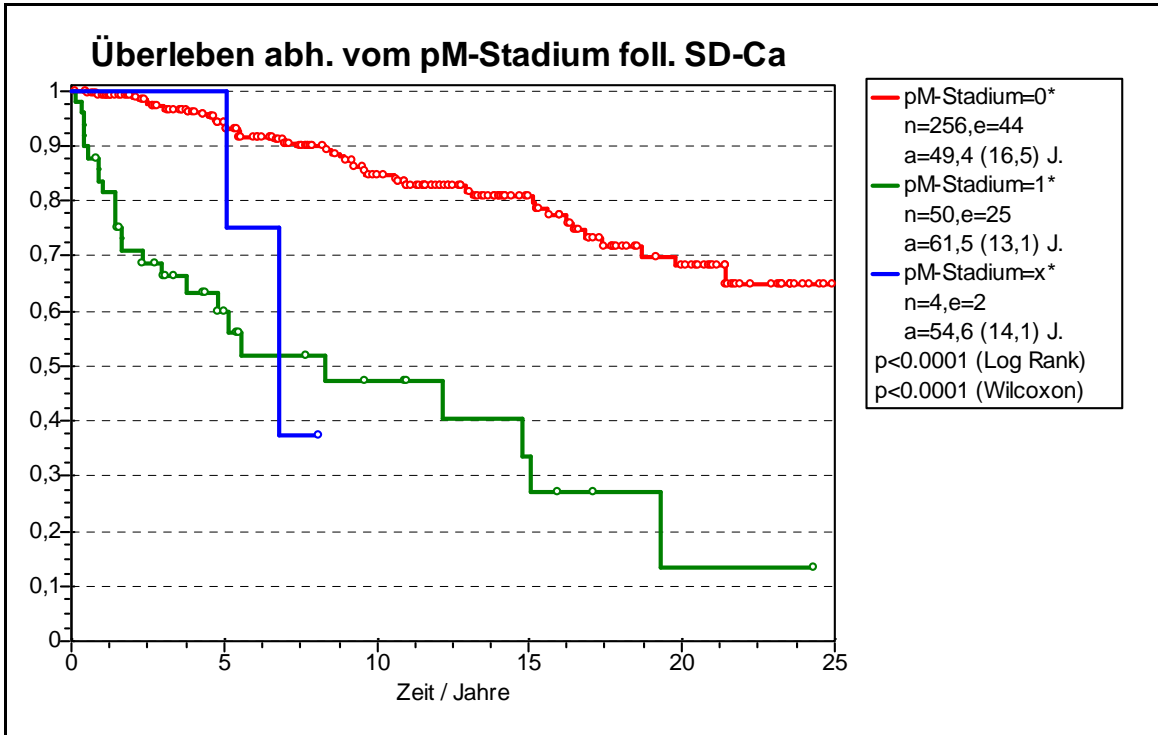


Abbildung 3.16: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pM-Stadium für das follikuläre Schilddrüsen-Karzinom

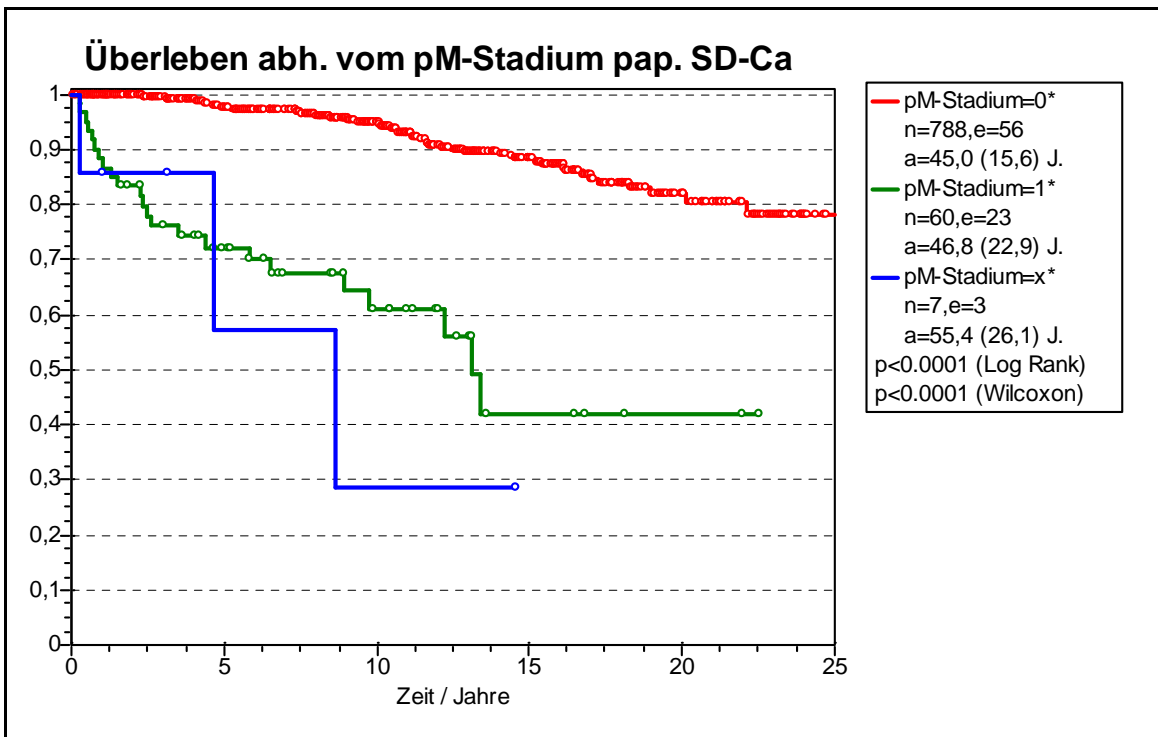


Abbildung 3.17: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pM-Stadium für das papilläre Schilddrüsenkarzinom

Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom 47,2% und für das papilläre Karzinom 62,1%.

Im Beobachtungszeitraum verstarben von 256 Patienten mit follikulärem Karzinom ohne Fernmetastasen 17,1% (n=44), davon tumorbedingt 7,4% (n=19). Bei Patienten mit Fernmetastasierung (n=50) verstarben 50% (n=25), tumorbedingt 38,3% (n=19).

Das Durchschnittsalter im Stadium pM0 betrug $49,1 \pm 16,4$ Jahre und lag damit 12 Jahre unter dem Wert des Stadiums pM1. Das krankheitsfreie Überleben bei Patienten ohne Fernmetastasen betrug 117 Monate, im Stadium pM1 lag es mit 39,6 Monaten niedriger.

3.5 Geschlecht

Von 1174 Patienten des Gesamtpatientengutes waren 69,5% (n=816) Frauen, 30,5% (n=358) waren Männer, so dass sich ein Verhältnis von 2,3:1 ergab (siehe Abbildung 3.18).

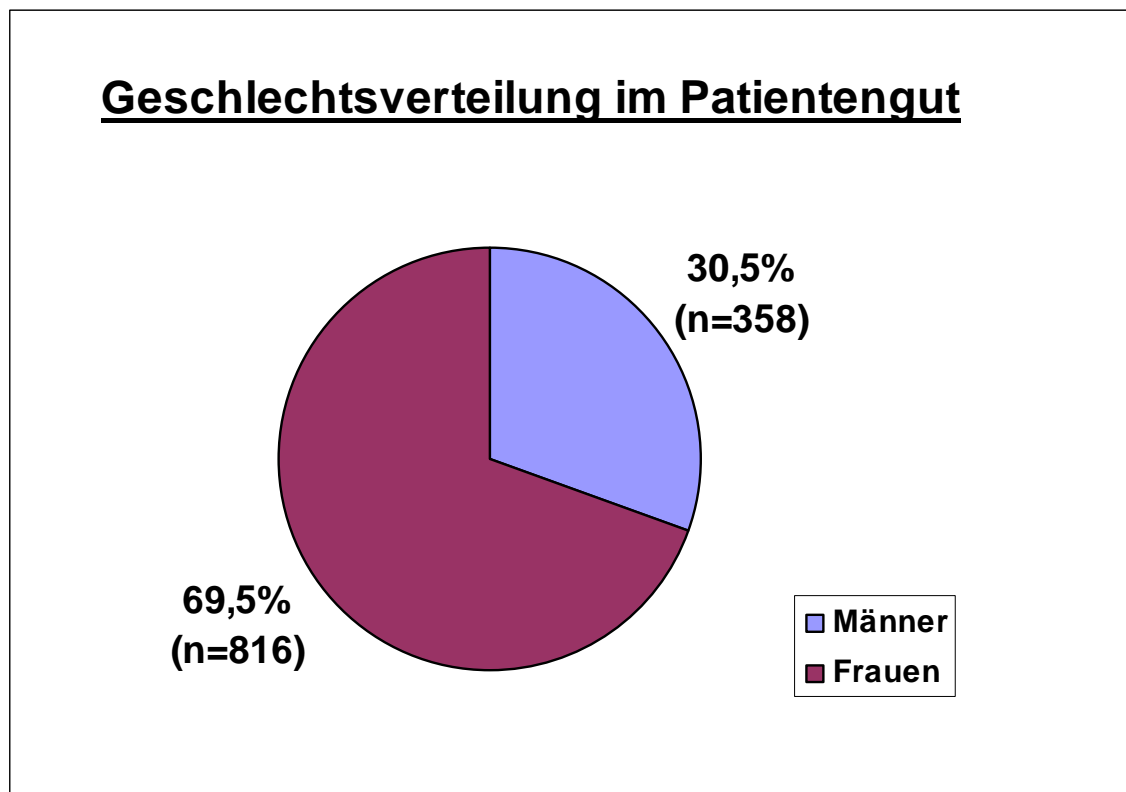


Abbildung 3.18: Geschlechtsverteilung im Patientengut

Betrachtet man das Geschlechterverhältnis Frauen zu Männern getrennt nach Histologien des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, so zeigt sich für follikuläre Karzinome ein Verhältnis von 2,6:1, hingegen für papilläre Karzinome ein Verhältnis von 1,7:1 (siehe Abbildungen 3.19 und 3.20).

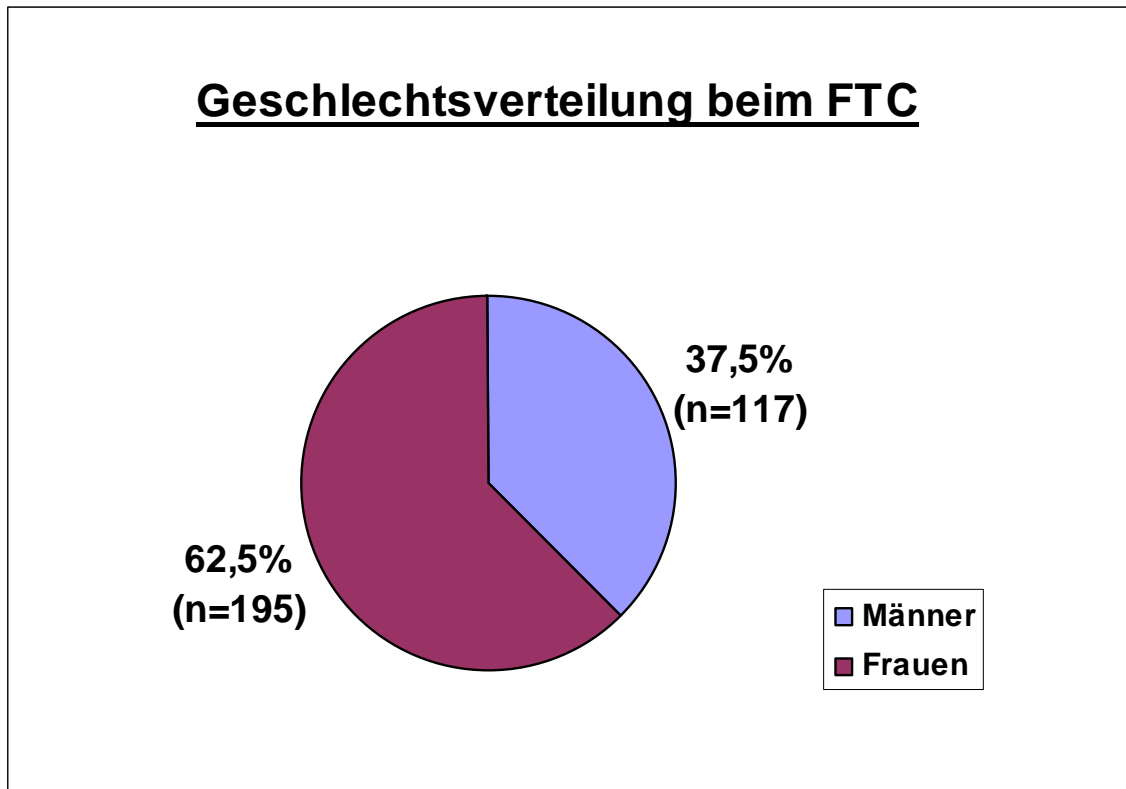


Abbildung 3.19: Geschlechtsverteilung beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

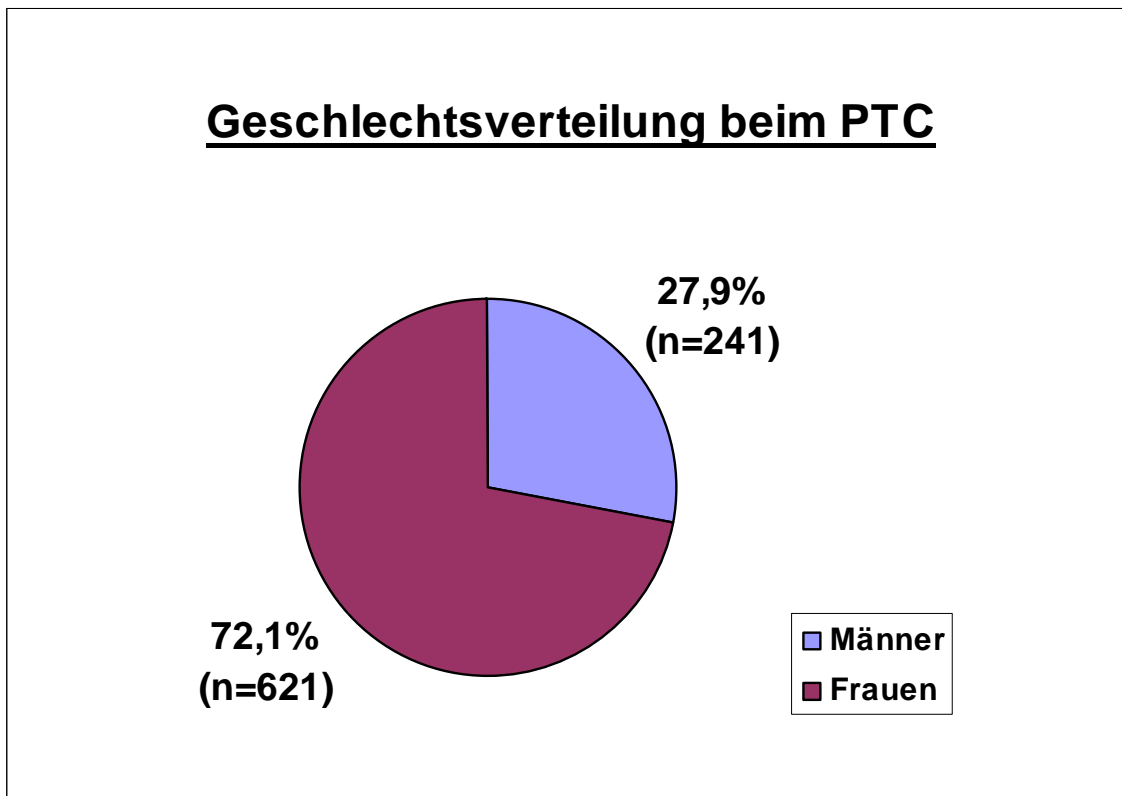


Abbildung 3.20: Geschlechtsverteilung beim papillären Schilddrüsenkarzinom

Im Gesamtpatientengut betrug die 10-Jahres-Überlebensrate für Frauen 91,0%, für Männer 82,2%.

Es verstarben 11,4% (n=93) der Frauen, davon tumorbedingt 5,0% (n=42). Die Sterblichkeit bei den Männern war höher. Es verstarben 17,0% (n=61) der Männer, tumorbedingt 8,9% (n=32) der männlichen Patienten.

Abbildung 3.21 zeigt die Überlebenskurven abhängig vom Geschlecht:

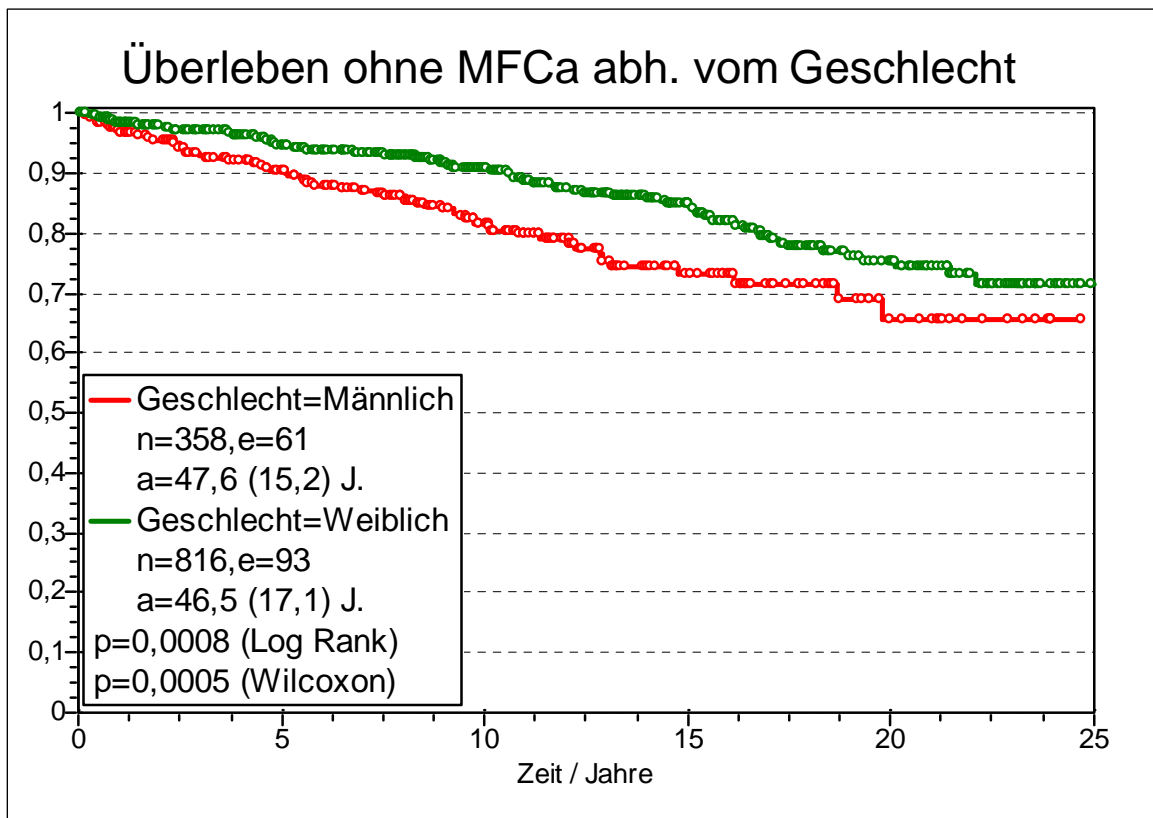


Abbildung 3.21: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Geschlecht

Hinsichtlich des Erkrankungsalters gab es keine entscheidenden Unterschiede. Bei Diagnosestellung waren Frauen durchschnittlich $46,3 \pm 17,0$ Jahre alt, Männer waren zum Zeitpunkt der Diagnose $47,6 \pm 15,2$ Jahre alt. Das krankheitsfreie Überleben betrug bei 100 Monaten bei Frauen und 92 Monaten bei Männern.

Vergleicht man nun die Tumorstadien miteinander, so war festzustellen, dass sich die prozentuale Verteilung des initialen T-Stagings für Frauen demjenigen für Männer annähernd entsprach. So wurde bei 24,5% (n=199) der Frauen ein Tumor im Stadium pT1 festgestellt, bei Männer bei 16,2% (n=58). Im Stadium pT2 wurden 44,6% (n=364) der Frauen und 43,9% (n=157) der Männer diagnostiziert. 11,6% (n=94) der Frauen und 16,8% (n=60) der Männer wiesen beim initialen T-Staging ein Tumor um Stadium pT3 auf. pT4-Tumoren waren bei 16,7% (n=136) der Frauen und 21,5% (n=77) der Männer Initialtumor nachzuweisen. Die verbliebene 2,6% (n=23) bei den Frauen und 1,6% (n=6)

der Männer konnten nicht weiter zugeordnet werden. (vergleiche Abbildung 3.22).

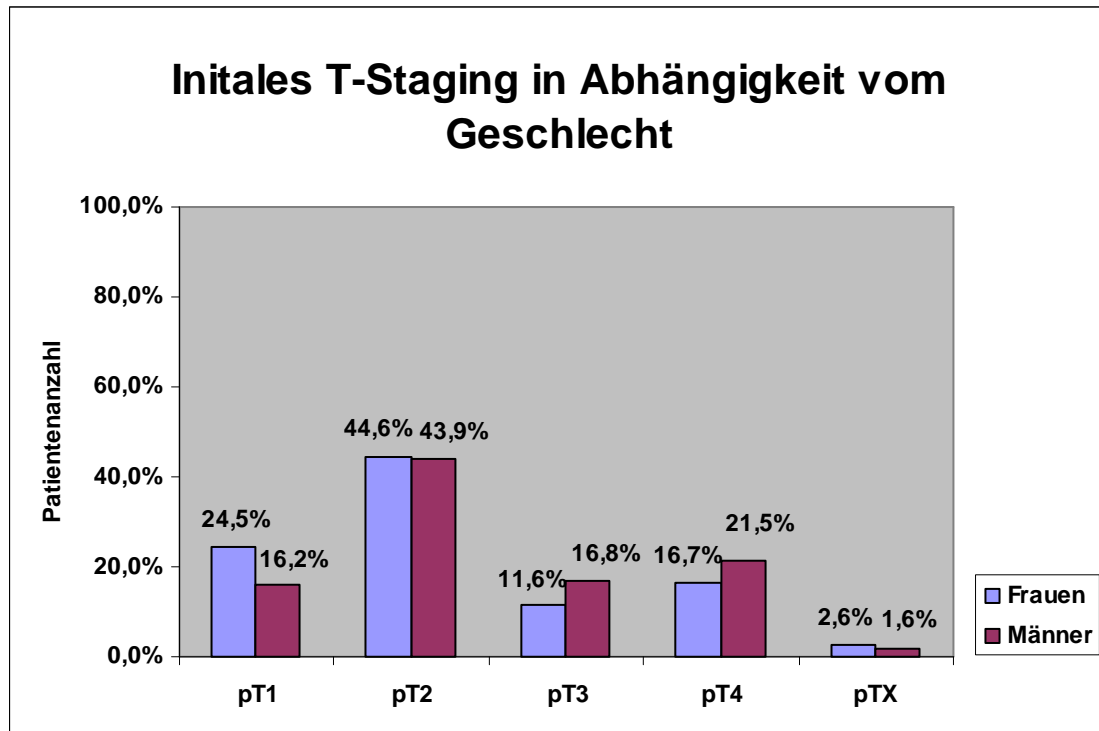


Abbildung 3.22: Initiales T-Staging in Abhängigkeit vom Geschlecht

Des Weiteren wurde deutlich, dass Männer mit 24,6% (n=88) etwas häufiger von Lymphknotenmetastasen betroffen waren als Frauen mit 17,8% (n=145). Im Stadium pN0 wurden 72,6% (n=592) der Frauen und 65,6% (n=235) der Männer initial eingeordnet. 9,6% (n=79) der Frauen und 9,8% (n=35) der Männer konnten nach Datenlage nur in die Gruppe pNX eingegliedert werden (vergleiche Abbildung 3.23).

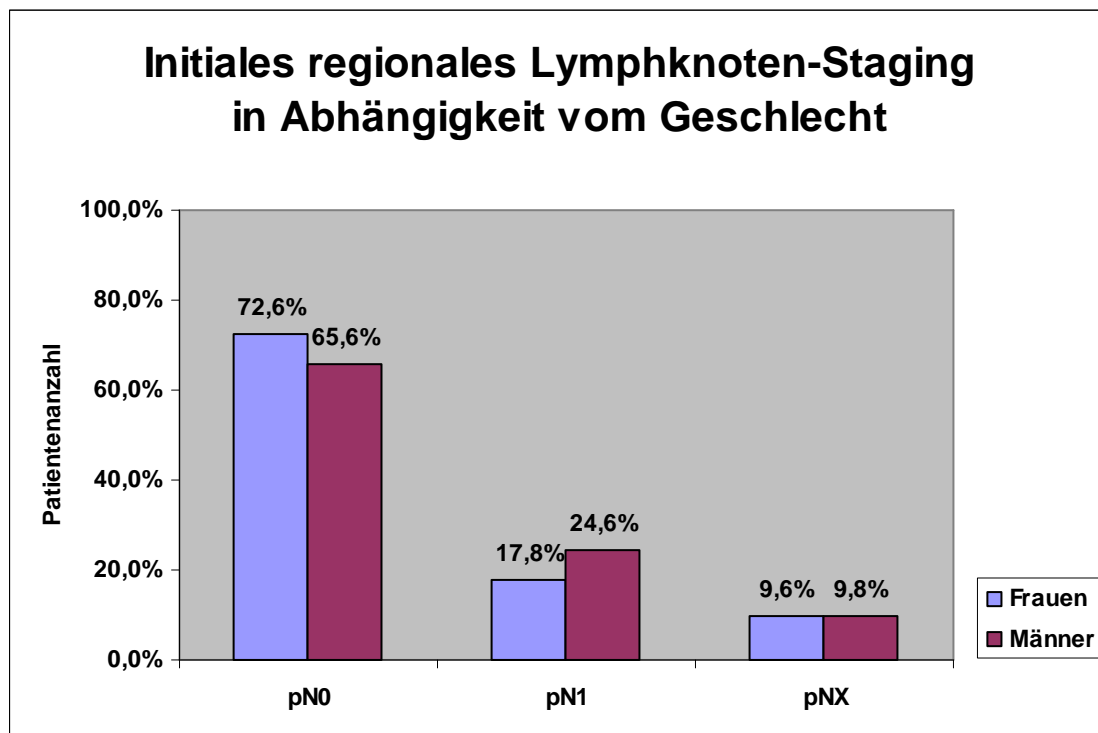


Abbildung 3.23: Initiales regionales Lymphknoten-Staging in Abhängigkeit vom Geschlecht

Schließlich ließ sich zeigen, dass bei 11,9% (n=42) der Männer bereits eine Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose vorlag, im Gegensatz zu 8,3% (n=68) bei den weiblichen Patienten. Im primären Staging als pM0 eingeordnet wurden 90,8% (n=736) der Frauen und 87,0% (n=308) der Männer. Bei 0,9% (n=12) der Frauen und 1,1% (n=8) der Männer konnte keine Angabe bezüglich des initialen Fernmetastasen-Stagings gemacht werden (vergleiche Abbildung 3.24).

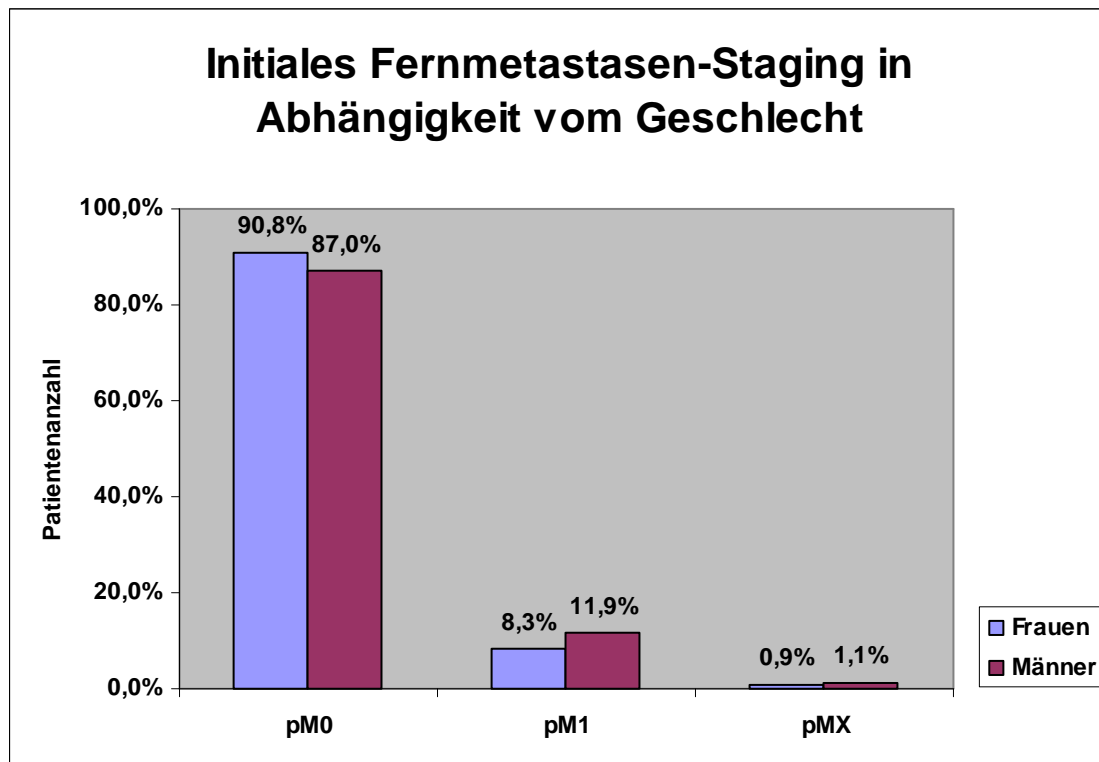


Abbildung 3.24: Initiales Fernmetastasen-Staging in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.6 Altersverteilung

Betrachtet man die Altersverteilung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, erkennt man deutliche Unterschiede zwischen dem follikulärem und papillärem Schilddrüsenkarzinom.

So lag beim follikulären Schilddrüsenkarzinom der Altersgipfel zum Zeitpunkt der Diagnose bei 55 Jahren, während beim papillären Karzinom die Mehrzahl der Patienten bei Diagnosestellung ca. 35 Jahre alt war. Ebenso wurden mehr Patienten im Kindesalter mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert.

Die Abbildung 3.25 zeigt dies graphisch:

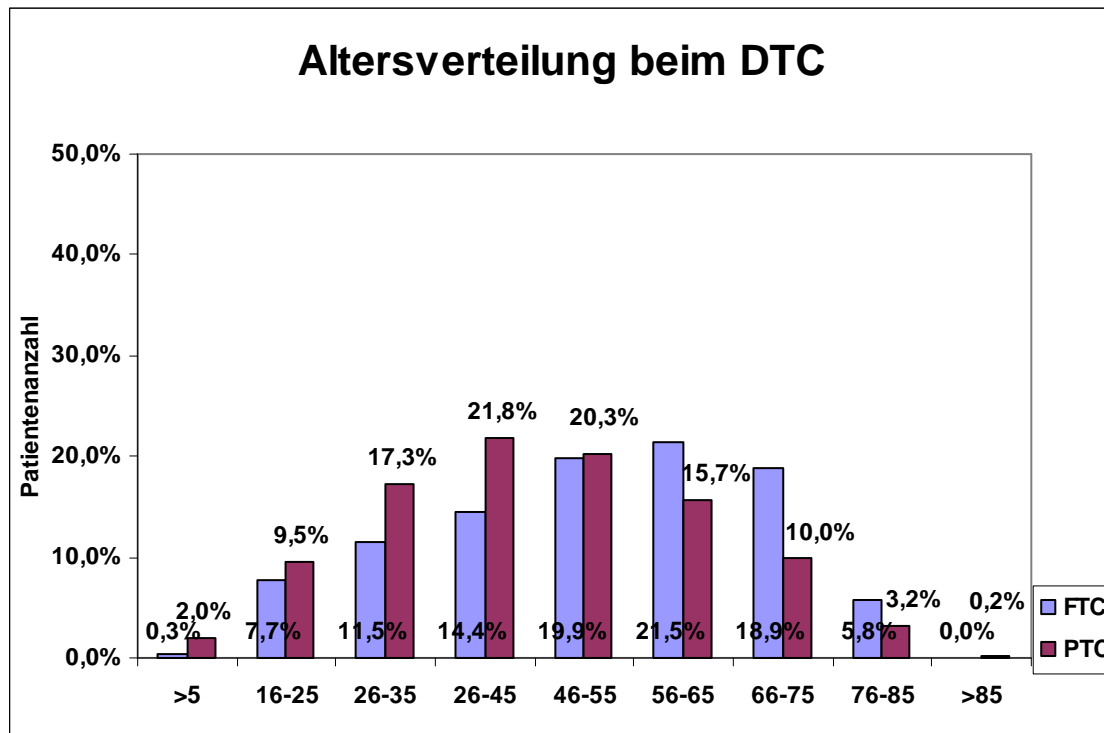


Abbildung 3.25: Altersverteilung der Patienten beim DTC

Betrachtet man den Altersgipfel in Zusammenhang mit dem Geschlecht, ist festzustellen, dass der Altersgipfel bei Frauen mit einem folliculären Schilddrüsenkarzinom im 65. Lebensjahr ist, bei Männern hingegen im 55. Lebensjahr. Beim papillären Schilddrüsenkarzinom liegt der Altersgipfel bedeutend früher, bei Frauen im Alter von 35 Jahren, bei Männern im Alter von 35-45 Jahren.

3.7 Disease-Free Survival (DFS)

3.7.1 Einschlusskriterien

Für diese Analyse wurden Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom ohne Mehrfachkarzinome eingeschlossen, dokumentiert in den Jahren 1980 bis 2004, mit Lymphknotenmetastasen, aber ohne Fernmetastasen oder nicht zuzuordnendem Befund (pNX) und nach erster stattgehabter ablativer Radioiodtherapie (RIT).

3.7.2 Erfolgreiche Ablation

Als vollständig abladiert gelten jene Patienten, bei denen kein humanes Thyreoglobulin (hTg) nachweisbar ist bzw. unterhalb der Nachweisgrenze liegt. Zudem wird ein Szintigramm ohne Hinweise auf Speicherung in Schilddrüsengewebe oder Metastasen gefordert.

Die genannten Kriterien erfüllten 521 Patienten im Alter von $45,6 \pm 15,6$ Jahren; somit erfüllen 653 aus dem Gesamtpatientengut nicht diese Kriterien.

Bei 28,3% (n=147) der Patienten wurde ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert, bei 71,7% (n=374) ein papilläres Karzinom. Das Geschlechterverhältnis betrug 2,3:1. Es verstarben 8,3% (n=43) der Patienten, 2,9% (n=15) davon tumorbedingt.

Das krankheitsfreie Überleben betrug 107 Monate für vollständig abladierte Patienten. War die ablative Radioiodtherapie nicht erfolgreich, so lag das mediane Überleben bei 58 Monaten.

Bei 76,3% (n=397) der Patienten konnte laut Dokumentationsregister kein Schilddrüsenrest nachgewiesen werden, diese waren somit als vollständig abladiert einzustufen.

23,7% (n=123) waren zum Zeitpunkt der Dokumentation nicht vollständig abladiert, festgestellt entweder durch einen erhöhten hTg-Wert oder durch ein auffälliges Szintigramm nach Radioiodtherapie in der Kontrolluntersuchung.

„Disease-free survival“ (im Folgenden „DFS“) ist definiert⁶⁴ als diejenige Zeitdauer nach einer spezifischen Therapie, welche ein Patient ohne Anzeichen

der zu behandelnden Erkrankung überlebt; sie endet bei Auftreten eines Rezidivs oder durch den Tod des Patienten.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv von 521 Menschen ist das DFS nach 10 Jahren bei vollständig abladierten Patienten 88% und nach 20 Jahren 78%.

Bei nicht vollständig abladierten Patienten ergab sich ein DFS von 69% nach 10 Jahren, welches nach 20 Jahren um weitere 9% auf 60% sinkt (vergleiche Abbildung 3.26).

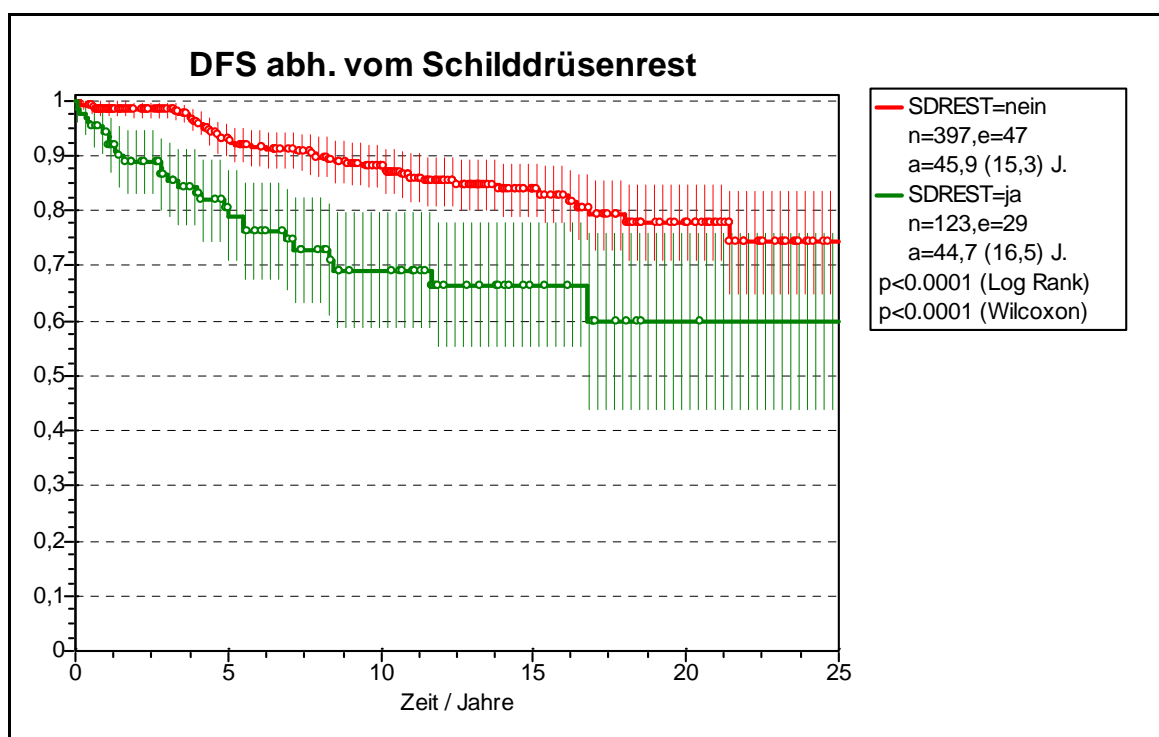


Abbildung 3.26: Disease-free survival in Abhängigkeit von verbliebenem Schilddrüsen-Gewebe

SDREST = restliches Schilddrüsen-Gewebe

Es erfolgte eine Unterteilung des Beobachtungszeitraumes von 1980 bis 2004, in eine erste Periode von 1980-1989 und ein Zweite von 1990-2004. Grundlage dieser Einteilung war die Neufestlegung des hTg-Referenzwertes von $<5\mu\text{g/l}$ bis 1989 auf $<0.3\mu\text{g/l}$ ab 1990.

Die Gruppe im ersten Zeitintervall besteht aus 135 Patienten (13,5 Patienten/Jahr), während die zweite Gruppe 386 Patienten (25,7 Patienten/Jahr) einschließt.

Es findet sich im zeitlichen Verlauf eine steigende Inzidenz des papillären Karzinoms. Im Zeitraum 1980-1989 betrug der Anteil der papilläre Tumoren 63,7% und der Anteil der follikuläre Karzinome 36,3%. Vergleicht man den Zeitraum 1990-2004, wird deutlich, dass das papilläre Karzinom anteilig auf 74,6% gestiegen ist, während das follikuläre Karzinom auf 25,4% abnahm.

Betrachtet man nun die Gruppen „vollständig abladiert“ und „nicht vollständig abladiert“, ist zu erkennen, dass im Zeitraum 1980-1989 83,7% vollständig abladiert waren. Seit 1990 dagegen wurden 73,6% als vollständig abladiert dokumentiert.

Für die einzelnen Gruppen zeigt sich folgender Unterschied: Im Zeitraum 1980-1989 lag die Lebenserwartung nach 10 Jahren bei vollständig abladierten Patienten bei 93,6%, bei nicht vollständig abladierten Patienten bei 86,3% (vergleiche Abbildung 3.27).

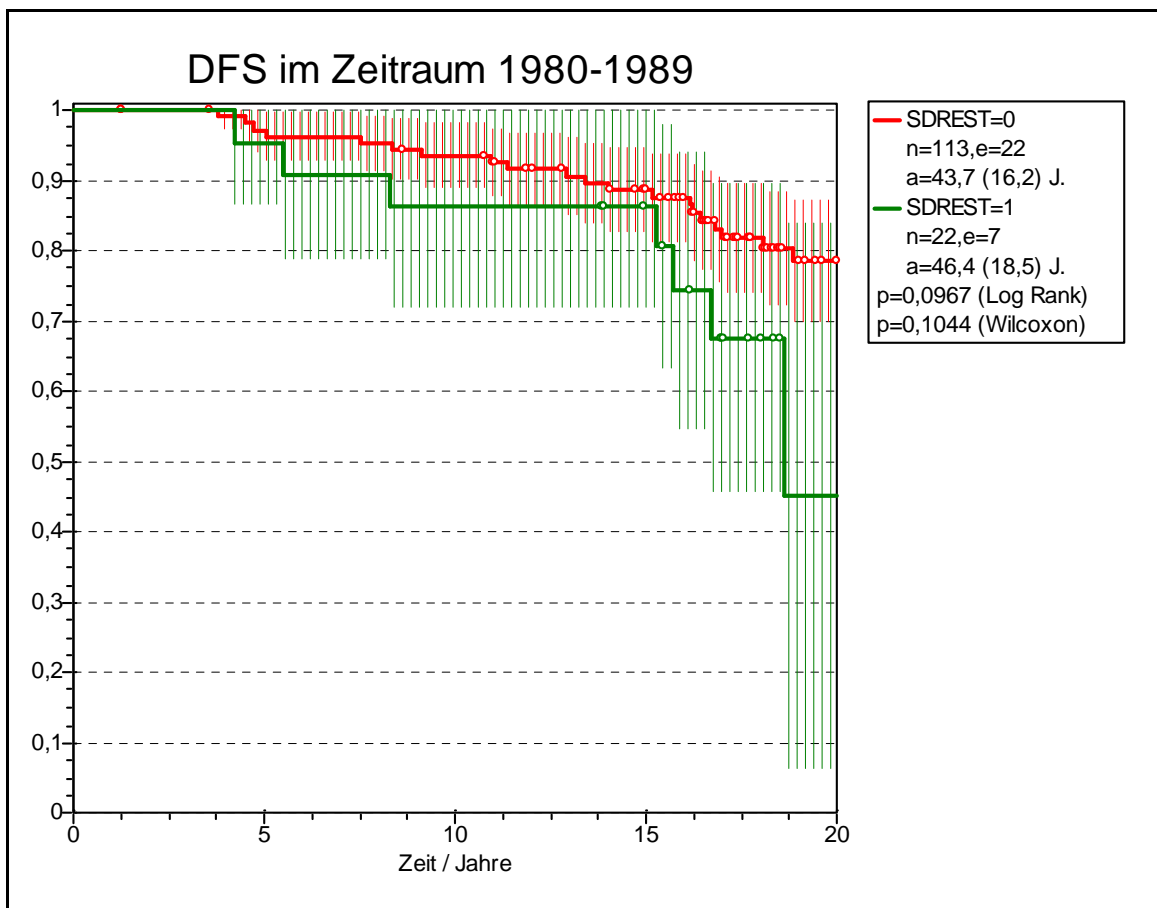


Abbildung 3.27: Disease-free survival in Abhängigkeit vom Ablations-Status zwischen 1980 und 1989

SDREST = restliches Schilddrüsen-Gewebe; rote Kurve: keine Rest; grüne Kurve: Rest vorhanden.

Anders zeigt sich der Verlauf im Zeitraum 1990 bis 2004 (siehe Abbildung 3.28).

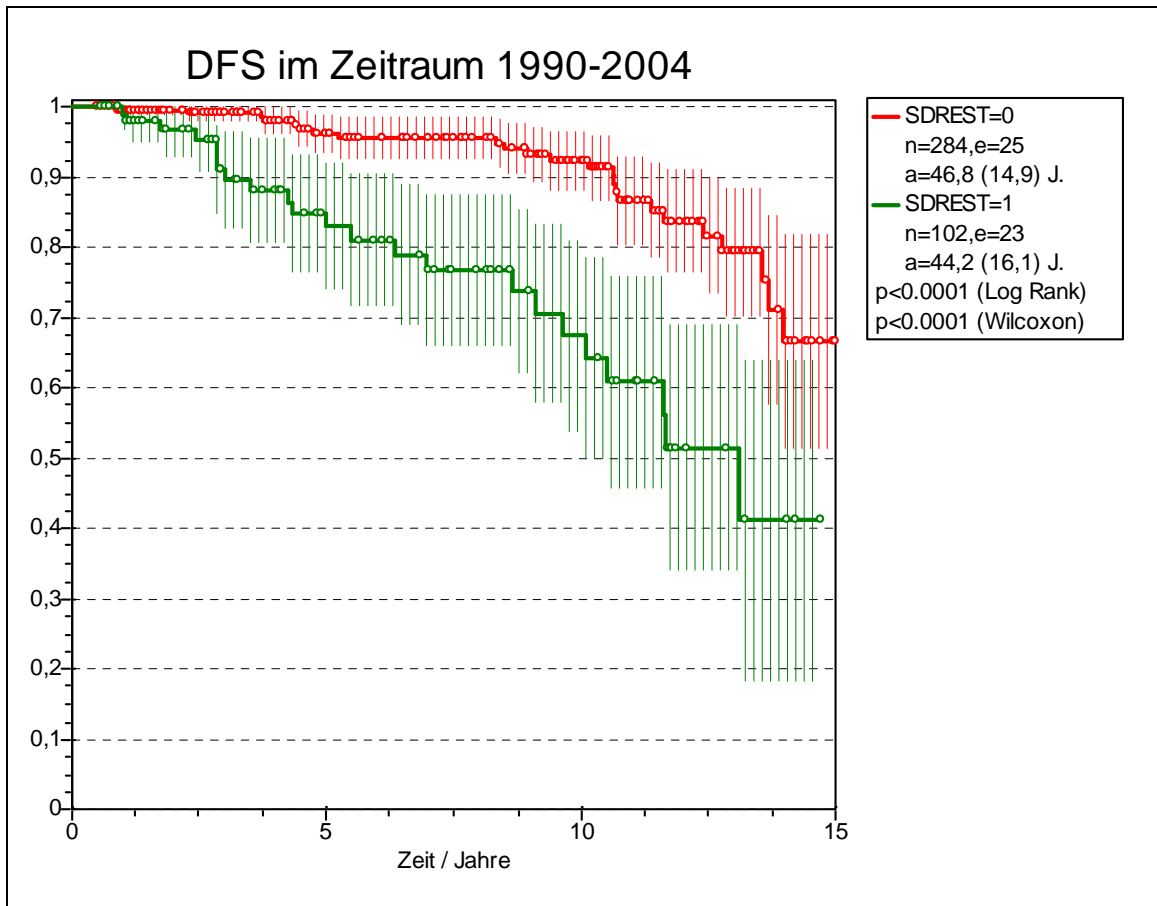


Abbildung 3.28: Disease-free survival in Abhängigkeit vom Ablations-Status zwischen 1990 und 2004

SDREST = restliches Schilddrüsen-Gewebe; rote Kurve: keine Rest; grüne Kurve: Rest vorhanden.

In diesem Zeitraum zeigt sich, dass vollständig abladierte Patienten ein DFS nach 10 Jahren von 92,3% haben, im Gegensatz zu denjenigen, die nicht vollständig abladiert waren und somit ein DFS von 67,4% nach 10 Jahren aufwiesen.

Betrachtet man die Gruppen der nicht vollständig abladierten Patienten bezüglich des Geschlechtes, war festzustellen, dass der Anteil der Männer im Patientengut 33.8% betrug, der Anteil der Frauen 66.2% (Geschlechterverhältnis 1:1,95).

In der Gruppe der vollständig abladierten Patienten, sind 29.5% der Patienten Männer, 70.5% Frauen (Geschlechterverhältnis 1:2,39). Dies zeigt, dass der Anteil der Männer in der nicht vollständig abladierten Patientengruppe im Verhältnis um 4.3% größer war.

Der Anteil an papillären Karzinomen in der Gruppe der nicht vollständig abladierten Patienten betrug 77.2%, bei 22,8% der Patienten wurde ein follikuläres Karzinom diagnostiziert. Bei Patienten mit vollständiger Ablation entfielen 69.8% auf das papilläre Karzinom, 30,2% der Patienten auf das follikuläre Karzinom.

Sowohl das männliche Geschlecht, als auch das papilläre Karzinom waren anteilig etwas höher in der Gruppe der nicht vollständig abladierten Patienten zu finden, welches ein geringeres krankheitsfreies Überleben zur Folge hat.

Eine weitere Betrachtung ist die Unterscheidung in Zeiträume abgesehen von dem Kriterium abladiert versus nicht abladiert und deren Unterschiede bezüglich der pTNM-Klassifikation. Im pT1-Stadium wurden initial 16,0% (n=19) der Patienten im Zeitraum 1980-89 und 12,7% (n=51) im Zeitraum 1990-04 diagnostiziert. 45,4% (n=54) der Patienten im Zeitraum 1980-89 und 56,0% (n=225) der Patienten im Zeitraum 1990-04 wurden im pT2 Stadium erfasst. Im Stadium pT3 wurden 19,3% (n=23) der Patienten im Zeitraum 1980-89 gelistet, dagegen 12,7% (n=51) der Patienten im späteren Zeitraum. pT4-Tumoren waren zu 11,8% (n=14) bei Patienten im Zeitraum 1980-89 anteilig, 18,2% (n=73) der Patienten im Zeitraum ab 1990 bis 2004. Der Rest kann auf Grund von fehlenden Daten nicht zugeordnet werden(siehe Abbildung 3.29).

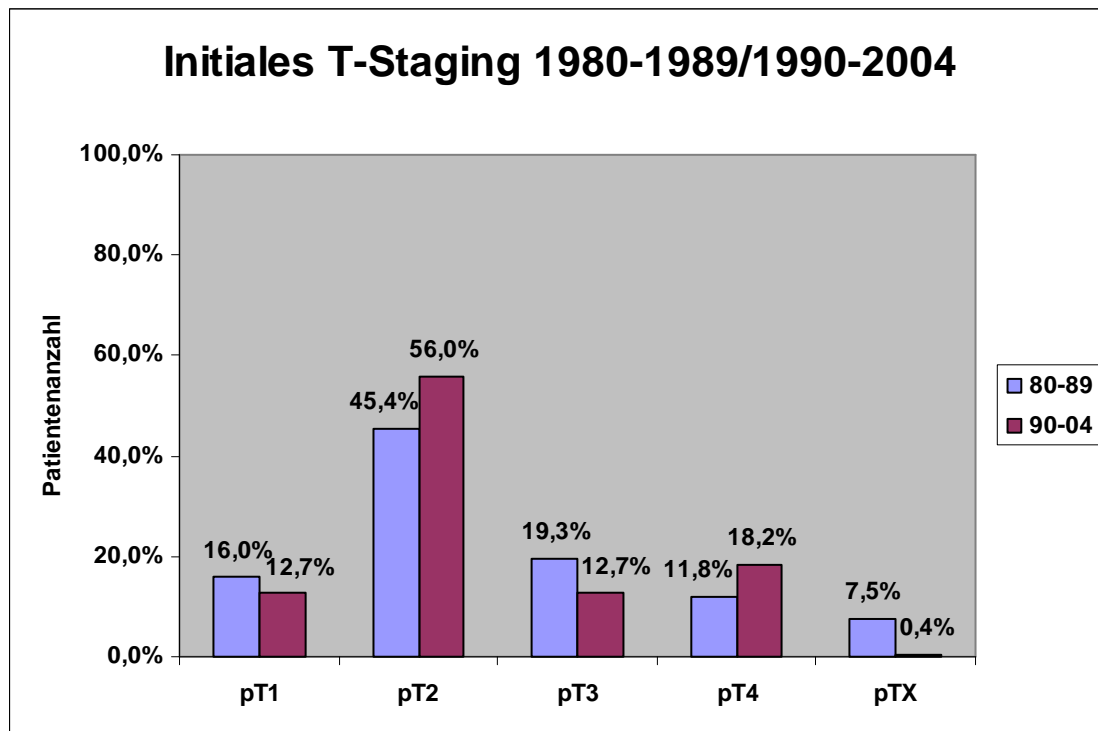


Abbildung 3.29: Initiales T-Staging bei Erstdiagnose zwischen 1980 und 1989 / 1990 und 2004

Bezüglich der lokalen Lymphknotenmetastasen lagen folgende Unterschiede in den beiden Abschnitten vor. Die Anzahl der Patienten, bei denen initial keine lokalen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden konnten und somit als pN0 eingeordnet werden konnten, betrug im Zeitraum von 1980-89 83,2% (n=99) und im Zeitraum von 1990-2004 74,1 % (n=298). Mit einem Lymphknotenstadium pN1 wurde in der Zeitpanne 1980-89 14,3% (n=17) und im Zeitraum von 1990-2004 19,4% (n=78) diagnostiziert. Der Rest der Patienten kann wiederum nicht eindeutig zugeordnet werden und entfällt somit auf die Gruppe pNX (siehe Abbildung 3.30)

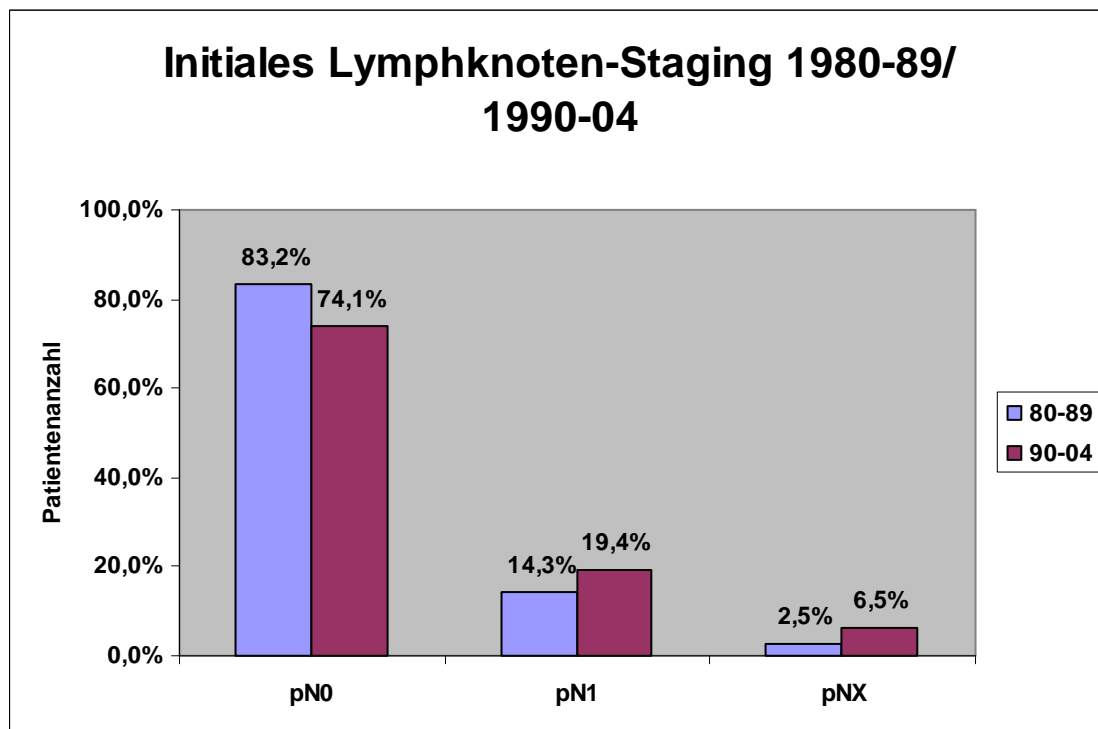


Abbildung 3.30: Initiales Lymphknoten-Staging bei Erstdiagnose zwischen 1980 und 1989 / 1990 und 2004

Da das Kriterium der Fernmetastasierung für das Patientengut des DFS ausgeschlossen wurde, entfällt eine Darstellung des pM-Stadiums.

In der folgenden Betrachtung wurde das Patientengut der Abladierten (n=521) versus der nicht vollständig Abladierten in die Gruppen < 45 Jahre und ≥ 45 Jahre eingeteilt, um den Einfluss des Erkrankungsalters als prognostischen Faktor näher zu beleuchten.

Hier war zu erkennen, dass die Prognose günstiger war, wenn ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom vor dem 45. Lebensjahr diagnostiziert wurde.

Bei Patienten jünger als 45 Jahren, sowohl bei vollständig abladierten als auch bei nicht vollständig abladierten Patienten ist das DFS mit 87,6% nach 10 Jahren als gut zu betrachten (siehe Abbildung 3.31).

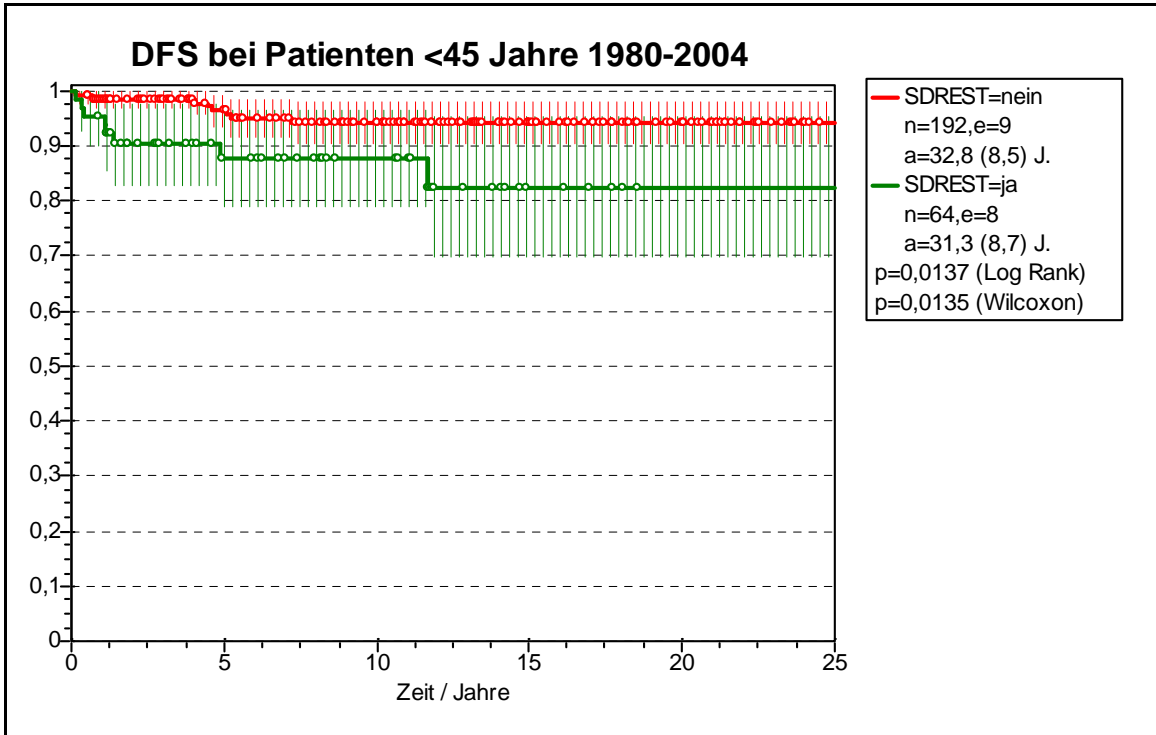


Abbildung 3.31: Disease-free survival im Patientengut unter 45 Jahren zwischen 1980 und 2004

SDREST = restliches Schilddrüsen-Gewebe.

Patienten, die 45 Jahre oder älter zum Zeitpunkt der Diagnose waren, hatten deutlich schlechtere Überlebensraten (siehe Abbildung 3.32). Das DFS nach 10 Jahren betrug bei vollständig abladierten Patienten 81,9%, bei nicht vollständig abladierten betrug das DFS nach 10 Jahren nur 40,2%. Fiel der Unterschied zwischen vollständiger und unvollständiger Ablation bei Patienten < 45 Jahre bei Diagnose bezüglich des Überlebens kaum ins Gewicht, so war es doch bei Diagnosestellung im Alter ≥ 45 Jahre ausschlaggebend.

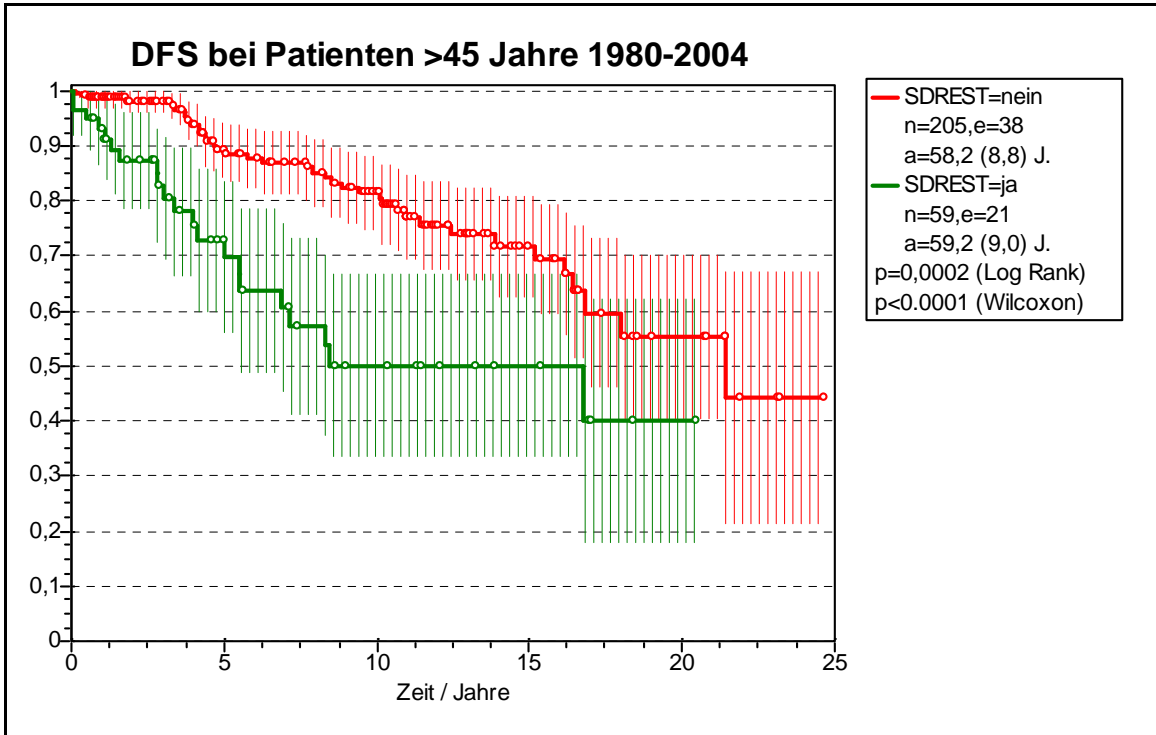


Abbildung 3.32: Disease-free survival im Patientengut über 45 Jahren zwischen 1980 und 2004

SDREST = restliches Schilddrüsen-Gewebe.

Die Zahl der abladierten Patienten in den beiden Teilgruppen ergab keinen deutlichen Unterschied. Bei beiden Gruppen lag die Rate an nicht vollständig abladierten Patienten im Durchschnitt bei 23,8%. In beiden Altersklassen zeigte sich auch ein konstantes Verhältnis von Frauen zu Männern von ca. 2,1:1.

Eine Zunahme der follikulären Karzinome von 22,6% auf 33,7% im Patientengut war zu verzeichnen und daher eine altersabhängige Abnahme des papillären Schilddrüsenkarzinoms.

4 Diskussion

4.1 Wesentliche Ergebnisse dieser Studie im Vergleich mit anderen Studien

Diese Promotion zieht seine Stärke aus einer sorgfältigen Analyse einer umfassenden Dokumentation eines großen Patientenkollektivs. Die in der vorliegenden Arbeit zunächst betrachteten Prognosefaktoren Histologie, Tumorstadien, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung, Geschlecht und Erkrankungsalter bestätigen die Ergebnisse der neueren wissenschaftlichen Literatur, die in den letzten Jahren erschienen ist.

4.1.1 Inzidenz und Prognose des follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinoms

Ausgehend von einem Patientengut von 1174 im Tumorregister der Universität Würzburg über einen Zeitraum von 1980-2004 erfassten Patienten wiesen 26,6% der Patienten histologisch ein follikuläres Karzinom auf und 73,4% ein papilläres Karzinom. Dies entspricht etwa den Daten aus der Arbeit von Scheiden et al.⁶⁵, in der sogar ein noch höherer Prozentsatz von bis zu 80% an papillären Karzinomen berichtet wird. Allerdings ist das Verhältnis der beiden histologischen Subtypen international betrachtet zum Teil sehr unterschiedlich. Beispielsweise macht das follikuläre Karzinom in den USA nur 14% aus¹¹.

In den letzten Jahren bzw. Jahrzehnten ist es zu einer relativen Zunahme der Anzahl an papillären und zu einer relativen Abnahme der Anzahl an follikulären Karzinomen gekommen^{66, 67}.

Mit der Verbesserung der Jodversorgung der Bevölkerung in Deutschland nahm die relative Inzidenz des follikulären Schilddrüsenkarzinoms ab. Ähnliche Daten finden sich für Regionen mit höherer Jodversorgung, wie Japan und die USA^{8, 28, 68}.

Die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit papillären Karzinomen wird mit 85-93% angegeben^{23, 54, 69}, dies konnte auch an unserem Patientengut bestätigt

werden. Wir ermittelten eine 10-Jahres-Überlebensrate von 92,6% und eine 20-Jahres-Überlebensrate von 79,1%.

Das follikuläre Karzinom hingegen weist insgesamt eine schlechtere Prognose auf. 10 Jahre nach Diagnosestellung leben noch 79,3% der Patienten, 62,1% nach 20 Jahren. Diese Zahlen werden durch die Literatur bestätigt, Gulcelik et al. ermittelten z.B. eine 10-Jahres-Überlebensrate von 72%^{6, 25, 54, 70}.

Korrelierend mit der schlechteren Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms zeigt sich in dieser Arbeit eine deutlich höhere Fernmetastasierungsrate verglichen mit dem Patientenkollektiv mit papillärem Schilddrüsenkarzinom. Ebenso werden ein höheres Erkrankungsalter diskutiert, wobei hier eher das fortgeschrittene Tumorstadium im Vordergrund steht⁷¹⁻⁷³.

In einer aktuellen Untersuchung von Verburg et al.⁷⁴ wird diskutiert, ob die Histologie in Kombination mit den Faktoren Alter, Tumorgröße, invasives Wachstum und Metastasen überhaupt noch eine prognostische Aussage zulässt, sondern die Prognose vielmehr allein vom initialen TNM-Status abhängt.

Einschränkend zur pathologischen Beurteilung ist auf die Arbeit von Eszlinger et al. aus 2008 zu verweisen, in der die Autoren auf die beträchtliche Inter-Observer-Variabilität bei der histologischen Beurteilung von epithelialen Schilddrüsentumoren verweisen⁷⁵.

4.1.2 Verteilung der Tumorstadien im Patientengut

Das Tumorstadium ist als eines der wichtigsten Prognosefaktoren zu bewerten. Im Patientengut des Tumorregisters der Universität Würzburg sind 22% der Patienten mit einem Tumor im Stadium T1 erfasst, 44,4%, 13,2% und 18,2% lassen sich jeweils im pT2-, pT3- und pT4-Stadium klassifizieren.

Mit erhöhtem Tumorstadium verschlechterte sich die individuelle Prognose der Patienten. Das Stadium pT1 unterscheidet sich mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 93% nicht vom Stadium pT2. Im Stadium pT3 beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 81,1%, nach 20 Jahren leben nur noch knapp 60% der Patienten mit einem initialen pT3-Stadium. Ist die Diagnose im Stadium pT4

gestellt wurden und damit der Tumor extrathyreoidal-invasiv gewachsen, so verringert sich die 10-Jahres-Überlebensrate auf 76,9%. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit zahlreichen Publikationen der letzten Jahre^{23, 31, 76, 77}. Häufig erschweren jedoch Veränderungen der TNM-Klassifikation der Tumoren einen direkten Vergleich.

Die schon erwähnte deutlich bessere Prognose des papillären Schilddrüsenkarzinoms ist unter anderem wohl damit zu erklären, dass - getrennt nach Histologien und neben der Tumorbiologie - die Anzahl von pT1 Tumoren beim papillären Karzinom höher liegt. 26,8% der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnose einen Tumor im Stadium pT1 auf, bei dem die 10-Jahres-Überlebensrate bei ca. 93,0% liegt.

Beim follikulären Schilddrüsenkarzinom hingegen werden nur 8,6% der Patienten mit einem Tumor im Stadium pT1 diagnostiziert. Das Stadium pT2 ist in etwa gleich verteilt (FTC: 47,7%, PTC: 43,2%). Bei 25% der Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom wird die Erkrankung im Stadium pT3 festgestellt, bei Patienten mit papillären Karzinom sind es nur 8,9%.

Viele der so genannten Mikrokarzinome (<1cm) werden häufig als Zufallsbefund bei Schilddrüsenoperationen aufgrund anderer Indikationen gefunden und haben eine hervorragende Prognose^{22, 78}.

Verburg et al. bewerten in einer letztlich erschienen Studie⁷⁹ auf der Basis der Daten des Krebsregister der Nuklearmedizin der Universität Würzburg die aktuelle TNM-Klassifizierung und fragen, ob Karzinome mit Durchmesser des Primärtumors von 10-20 mm überhaupt in die Gruppe der T1-Tumoren zugeordnet werden sollten. Grund dafür ist die Beobachtung, dass das Risiko für eine lokoregionäre Lymphknotenbeteiligung bzw. Fernmetastasierung schon ab 1 cm Durchmesser des Primärtumors deutlich zunimmt.

Eine Einschränkung der vorliegenden Studie ist, dass das TNM-System in der Zwischenzeit modifiziert wurde⁴⁸; in unserer Studie erfolgte die Eingruppierung der Patienten noch anhand der 5. Auflage des TNM-Systems.

4.1.3 Lymphknotenbeteiligung

Über die prognostische Relevanz der regionalen Lymphknotenbeteiligung besteht in der Literatur weitgehende Einigkeit, aber das Ausmaß einer chirurgischen Intervention wird gelegentlich kontrovers diskutiert.

Seiler et al. befürworten das Konzept der „radikalen“ Erstoperation, welche alle onko-chirurgischen Kriterien erfüllt, weil im Langzeitverlauf eine erhöhte Mortalität durch das Auftreten von Lymphknotenmetastasen besteht, wenn die Entfernung der uni- und ipsilateralen Lymphknoten unterbleibt⁸⁰.

Die Lymphadenektomie sollte immer systematisch Kompartiment-orientiert durchgeführt werden, weil sich Lymphknotenmetastasen aufgrund ihrer geringen Größe oft erst histologisch nachweisen lassen, wie Gimm und Dralle betonen⁸¹.

Der Einfluss auf die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus wird, im Gegensatz zu Shaha et al. vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, durch unsere Daten herausgestellt^{6, 7, 23, 31, 82, 83}.

Noguchi et al. sprechen sich gegen eine „uniforme Operation“ aus und schlagen eine abgestufte Vorgehensweise je nach Histologie bzw. dem biologischen Verhalten vor^{84, 85}.

In unserer Studie wiesen 20,4% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Lymphknotenmetastasen auf. Die Verteilung der Lymphknotenstadien, getrennt nach histologischem Typ des Schilddrüsenkarzinoms betrachtet, zeigt, dass die lymphogene Metastasierung beim papillären Schilddrüsenkarzinom überwiegt. Dies entspricht der vorherrschenden Lehrmeinung. Ein Stadium pN1 zeigt sich nur bei 10% der Patienten mit einem follikulären Karzinom, dagegen bei 23% der Patienten mit einem papillären Karzinom.

Die Betrachtung der 10- bzw. 20-Jahres-Überlebensrate beider Histologietypen ergibt eine Verringerung der Überlebenszeit bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Die 10-Jahre-Überlebensrate im Stadium pN1 des follikulären Karzinoms liegt bei 54,7%, dahingegen beim papillären Schilddrüsenkarzinom bei 84,9%. Festzustellen ist, dass zwar beim papillären

Karzinom mehr Patienten mit Lymphknotenmetastasen zu finden sind, dies aber einen geringeren Einfluss auf das Überleben hat als beim follikulären Karzinom.

Zum Diagnosezeitpunkt der Lymphknotenmetastasen waren die Patienten mit einem follikulären Karzinom ca. 15 Jahre älter als Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom.

Kitajiri et al. demonstrieren einen ungünstigen prognostischen Einfluss zervikaler Lymphknotenmetastasen größer 3 cm Durchmesser beim papillären Schilddrüsenkarzinom hin, unabhängig vom pT-Stadium⁸⁶.

4.1.4 Fernmetastasierung

Eine weitere unabhängige Einflussgröße auf die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Patientengut des Tumorregisters der Universität Würzburg stellt die Fernmetastasierung dar.

Zum Zeitpunkt der Diagnose wurden bei 88% der Patienten keine Fernmetastasen festgestellt; ein Stadium pM1 lag bei 9,4% der Patienten vor. Diese Patienten haben eine 10-Jahres-Überlebensrate von 57,9%, waren aber auch zum Zeitpunkt der Diagnose etwa 13 Jahre älter als Patienten im Stadium pM0. Die verbliebenen 2,6% entfallen auf die Gruppe der Patienten, bei denen die Zuordnung zu einem entsprechenden Tumorstadium auf Grund unvollständiger Dokumentation nicht erfolgen konnte. Ein ebenso höherer Anteil an Fernmetastasen besteht in der Patientengruppe mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom. 16,0% der Erkrankten wiesen Fernmetastasen auf versus 6,9% der Patienten mit einem papillären Tumor. Nur 47,1% der Patienten mit einem metastasierten follikulären Schilddrüsenkarzinom überleben die ersten 10 Jahre, gegenüber 62,1% der an einem papillären Karzinom erkrankten Patienten.

Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit der publizierten Literatur^{7, 22, 23}. Lee J et al beispielsweise publizierten in einer Studie 2010 erneut, dass das Überleben der Patienten signifikant vom Vorhandensein von Fernmetastasen ist und stellen somit die Fernmetastasierung als einen der wichtigsten

prognostischen Faktoren heraus^{6, 8, 87}. Mihailovic et al stellen heraus, dass kein Unterschied bezüglich des Überlebens besteht, wenn Fernmetastasen initial auftreten, wie vor allem beim follikulären Schilddrüsenkarzinom oder es erst im Verlauf der Erkrankung zu einer Fernmetastasierung kommt, wie vermehrt beim papillären Schilddrüsenkarzinom beobachtet^{88, 89}.

4.1.5 Geschlechterverteilung

Wir konnten bezüglich der Geschlechterverteilung ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1:2,3 ermitteln, was sich mit anderen Publikationen deckt²².

Es konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die tumorassoziierte Sterblichkeit bei Frauen niedriger ist als bei Männern. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Frauen 91% im Gegensatz zu 82,2% bei Männern.

Mögliche Ursachen der geringeren Lebenserwartung bei Männern ist das vermehrte Auftreten von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen verglichen mit den Zahlen die Frauen betreffend.

Die Diskussion hinsichtlich des Geschlechts als prognostischem Faktor bleibt kontrovers. Sarda et al. sehen so z.B. das Geschlecht weder beim papillären noch beim follikulärem Schilddrüsenkarzinom als prognostisch relevant an⁹⁰.

Alle Tumorstadien sind bei Frauen und Männern bei Erstdiagnose im Wesentlichen ähnlich verteilt. Es liegt allerdings eine Tendenz zur vermehrten lokoregionären Metastasierung und Fernmetastasierung bei den Männern vor, was das männliche Geschlecht im Zusammenhang mit der Metastasierungsrate als einen prognostisch ungünstigeren Faktor darstellt^{6, 7, 91}.

4.1.6 Altersverteilung

Eine Reihe von Autoren betonen die Bedeutung des negativen prognostischen Wertes eines Patienten-Alters von ≥ 45 Jahren und zunehmenden Alters⁹²⁻⁹⁵.

Hingegen ist im Kollektiv von Sarda et al. das Alter ohne prognostische Relevanz beim follikulären Schilddrüsenkarzinom, im Gegensatz zu Gilliland et al., die das Erkrankungsalter gerade beim follikulären Schilddrüsenkarzinom als prognostisch wichtig erachten^{90, 92}.

Zwei Arbeitsgruppen aus Italien zeigten anhand großer Studienpopulation beim papillärem Schilddrüsenkarzinom auf, dass für diesen histologischen Typ das Erkrankungsalter einer der wichtigsten, unabhängigen prognostischen Parameter sei^{96, 97}. Mihailovic et al. äußern sich auch dahingehend, dass das Überleben vor allem im Zusammenhang mit der Fernmetastasierung mit zunehmendem Alter abnimmt^{88, 89}.

Selbst bei pulmonal und zervikal metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom belegen Showalter et al. anhand Daten von 40 Patienten das Alter als wesentlichen Prognosemarker; so weisen in ihrer Studie Patienten ≤40 Jahre eine 10-Jahres-Überlebensrate von 100% auf, verglichen mit nur 36% bei Patienten >40 Jahre⁹⁸.

In anderen Untersuchungen hingegen wird diskutiert, dass das Alter an sich keinen unabhängigen Parameter darstellt, da prognostisch ungünstige Formen des Schilddrüsenkarzinoms bei älteren Patienten häufiger zu finden sind¹¹.

4.1.7 Disease-free survival und Rate der Ablation

Angelehnt an die Studie von Verburg et al. aus dem Jahr 2005⁹⁹ betrachteten wir den prognostischen Einfluss der initial erfolgreichen Ablation beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Als vollständig abladiert gelten jene Patienten, bei denen kein humanes Thyreoglobulin (hTg) nachweisbar ist bzw. dieses unterhalb der Nachweisgrenzen liegt. Zudem wird von einigen Autoren ein diagnostisches Radioiod-Szintigramm ohne Hinweise auf pathologische Speicherung gefordert. Es erfolgte die Unterteilung des Beobachtungszeitraums von 1980-2004 in zwei Perioden von 1980-1889 und 1990-2004. Grundlage war die Neufestlegung des Referenzbereiches des hTgs von <5µg/l auf <0,3µg/l. Der Vergleich der beiden Zeiträume, die unterschiedlich lang sind, wird durch die unterschiedlichen Nachweis- und Behandlungsmethoden verzerrt (Bias).

Wir beobachteten, dass 76,3% der Patienten im Zeitraum von 1989-2004 als vollständig abladiert galten. 23,7% wiesen dagegen entweder einen erhöhten hTg-Wert auf, oder fielen durch eine pathologische Szintigraphie auf und konnten somit in die Gruppe nicht vollständig abladiert eingeordnet wurden.

In der Untersuchung von Verburg et al. wurden 61% der Patienten als vollständig abladiert eingestuft, 39% als nicht vollständig abladiert⁹⁹.

Wie bereits erwähnt unterteilten wir auf Grund der Nachweisgrenzen den gewählten Zeitraum noch einmal in die Abschnitte 1980-1989 und 1990-2004. Es ließ sich feststellen, dass der Anteil der nach der Operation und erster Radioiodtherapie als vollständig abladiert einzuordnenden Patienten im Zeitraum 1990-2004 mit 73,6% geringer war als in den vorherigen 10 Jahren mit 83,7%.

Dieser Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Nachweismethoden verbessert wurden und somit Restgewebe besser detektiert wird. Das Absenken der hTg-Nachweisgrenze lässt zu, dass Patienten eher als nicht vollständig abladiert gelten, aber im Follow-up einer genaueren Kontrolle unterliegen und mögliche Rezidive schneller erfasst werden.

Rosario et al. betont in der Arbeit vom Oktober 2010 erneut die hohe Aussagekraft der Ultraschalluntersuchung und der Erfassung des Thyreoglobulins im Follow-Up¹⁰⁰.

Unter der Annahme, es wäre 1989/90 nicht zu einer Änderung des Grenzwertes des Thyreoglobulins von $<5\mu\text{g/l}$ auf $<0.3\mu\text{g/l}$ gekommen, würde die Rate der vollständigen Ablation 92,3% betragen. Dies entspricht den zurzeit aktuellen Ergebnissen von Ablationsraten, welche von anderen Gruppen genannt werden, wie z.B. der Arbeitsgruppe um Kukulska et al., Lee J et al. aus Korea, Fish et al. aus Philadelphia und Wang TS et al. aus Connecticut, USA. Diese geben neben anderen Arbeitsgruppen Ablationsraten von ca. 90% an¹⁰¹⁻¹⁰⁵. Dies zeigt, dass sich stetig in den letzten Jahren die diagnostischen Möglichkeiten für die Tumordiagnostik und Follow-Up gebessert haben. Tumoren werden früher und in früheren Stadien entdeckt und können so schneller und wirkungsvoller therapiert werden.

Die 10-Jahres-Überlebensrate der vollständig abladierten Patienten betrug in unserem Kollektiv 88% versus 87% in der Studie von Verburg et al.⁹⁹ Ein

deutlich schlechteres Outcome hatten die Patienten, die als nicht vollständig abladiert eingestuft wurden. So sank die Anzahl der Überlebenden auf 69.0%⁹⁹. Auch Lundgren et al. beschreiben eine höhere Mortalität für Patienten mit inkompletter chirurgischer Tumorexzision, gerade für das Tumorstadium I¹⁰⁶. Betrachtet man die 10-Jahres-Überlebensrate noch einmal in den beiden Zeitabschnitten getrennt voneinander, dann ist festzustellen, dass im Zeitraum 1980-89 kein Unterschied bezüglich des Überlebens vorliegt, ob die Patienten vollständig abladiert sind oder nicht. Eine mögliche Erklärung wäre die zu dieser Gruppe gehörende zu geringe Patientenzahl.

Deutlicher tritt dieser Effekt im Zeitraum von 1990-2004 zu Tage. Die 10-Jahres-Überlebensrate der vollständig abladierten Patienten betrug 92,3%, die der nicht vollständig abladierten Patienten dagegen nur 67,4%. Das sind etwa 20% weniger als im Zeitraum von 1980-1989. Wie schon erwähnt war die Patientenzahl diesem Zeitraum sehr klein und daher möglicherweise weniger aussagekräftig.

Darüber hinaus betrachteten wir das DFS hinsichtlich des Erkrankungsalters, d.h. ob die Erkrankung vor oder nach dem 45. Lebensjahr auftrat. Dabei konnten wir die in der Literatur bestehende Meinung bekräftigen, dass mit steigendem Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt die Prognose umso schlechter ist. So ließ sich im Alter <45 Jahre ein sehr geringer Unterschied für das DFS nach 10 Jahren zwischen den Gruppen mit oder ohne Restgewebe (87,6% gegen 94,3%) herausarbeiten. Sind die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 45 Jahre divergieren die Überlebenskurven eindeutig. So leben nach 10 Jahren noch 81,9% der vollständig abladierten Patienten. Waren die Patienten nach der OP und der ersten Radioiodtherapie nicht vollständig abladiert und älter als 45 Jahre, dann war das DFS nach 10 Jahren nur noch mit 40,2% anzugeben.

Unsere Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit früheren Studien, die belegen, dass die erfolgreiche Radioiodtherapie nach einer operativen Versorgung ausschlaggebend ist für das Krankheitsfreie Überleben⁹⁹. Dies zeigten neben Verburg et al. auch Mazzaferri et al. und andere^{4, 23, 77, 98, 107, 108}.

Hinzuweisen ist auf die unterschiedliche Weise der Dokumentation und der Definition einer vollständigen Ablation. Bei allen Definitionen wird ein unauffälliges diagnostisches I-131-Szintigramm gefordert und eine bestimmte Nachweisgrenze für Thyreoglobulin festgelegt. Diese Nachweisgrenze differiert je nach Autor. Beispielsweise liegt der Cut-off-Wert des Thyreoglobulin-Spiegels bei Haugen 1999 unter <10ng/ml, Schlumberger nennt 2007 einen Wert <1ng/ml, Pacini 2006 nimmt Werte an, welche <2ng/ml liegen. Wir definierten die vollständige Ablation mit einem Grenzwerten des h-Thyreoglobulins von <5µg/l bis 1989 auf <0.3µg/l ab 1990.

Falls Patienten erst nach mehreren RIT tumorfrei sind, steigt die Rezidivwahrscheinlichkeit deutlich⁹⁹. Der Thyreoglobulin-Spiegel als Parameter ist für die erfolgreiche Ablation entscheidend¹⁰⁹⁻¹¹¹. Dies unterstützen auch Schlumberger et al. und zeigten nochmals, dass das Serum-Thyreoglobulin sich am besten für das Follow-Up eines Patienten eignet^{12, 112}.

Eine Gruppe um Park et al. aus Südkorea postuliert hingegen, dass der Spiegel des Thyreoglobulins als Kontrollmarker allein nicht ausreicht und immer eine Szintigraphie auch bei unauffälligem hTg-Spiegel erfolgen sollte¹¹³. Die Forscher um Wong J. et al. bestätigen wiederum die These, dass das hTg ganz entscheidend in der Nachsorge ist¹¹⁴. Raef et al. beschränken sich auf die Funktion des Thyreoglobulins als Marker postoperativ und postablativ, nicht aber als Kontrollmarker im Follow-Up¹¹⁵.

Der Stellenwert des Thyreoglobulins als prädiktiver Wert und Kontrollmarker ist Inhalt der aktuellen Empfehlungen. Letzten Endes ist eine vollständige Ablation nach erfolgter Operation und erster Radioiodtherapie anzustreben, um so das bestmögliche Outcome für die Patienten zu erlangen.

In einer aktuellen Studie von Verburg et al. aus Würzburg, wird außerdem gezeigt, dass alle Tumorstadien, egal ob initial bei Diagnosestellung als low-risk oder high-risk klassifizierte Tumoren, nach erfolgreicher Ablation die gleichen Überlebenschancen aufweisen¹¹⁶.

Ein Teil der Daten dieser nun vorgestellten Arbeit konnte im April 2006 beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin in Berlin vorgestellt werden; der Abstract wurde in die engere Auswahl der „Best-of Präsentation“ gewählt.

4.2 Ausblick: Unbeantwortete Fragen und zukünftiger Forschungsbedarf

4.2.1 Neue Diagnose- und Therapieverfahren sowie prognostische Marker

Spezielle Mausmodelle werden in Zukunft ein besseres Verständnis der Entwicklung differenzierter Schilddrüsenkarzinome erlauben¹¹⁷; das fortschreitende Wissen über molekularbiologische Veränderungen könnte schon bald an der Pathogenese des Schilddrüsenkarzinoms beteiligte Onkoproteine aufdecken, welche sich als „target“ für eine hochselektive medikamentöse Therapie eignen könnten¹¹⁸; teilweise befinden sich solche Substanzen bereits in klinischen Studien^{119, 120}. Auch Gen-therapeutische Ansätze als Teil eines multimodalen Behandlungskonzeptes erscheinen sehr vielversprechend¹²¹.

Bildgebende Verfahren wie MRT und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder kombinierten PET/CT-Scanner könnten in Zukunft im routinemäßigen Einsatz ein noch besseres Staging sowie Überwachung auf Rezidive ermöglichen¹²².

Radioiodtherapien in Verbindung mit pharmakologischen Ansätzen zur Reinduktion schilddrüsenspezifischer Transportproteine nach stattgehabter Dedifferenzierung könnten in Zukunft das Outcome bei metastasiertem Schilddrüsenkarzinom deutlich verbessern^{11, 123}.

In der Literatur werden neuere prognostische Marker genannt – im Gegensatz zu den in dieser Arbeit diskutierten klinischen Faktoren wie TNM-Stadium, Alter

und Geschlecht etc.: Hier werden z.B. biologische Marker untersucht wie p53- oder nm23-H1-Färbungs-Verhalten und DNA-Gehalt im Tumorgewebe, Fibroblast Growth Factor-2, Pituitary Tumor Transforming Gene (PTTG), N-ras-Mutation, p21-Ras-Protein etc.^{72, 93, 124-128}

Diese neueren Marker sollen eine bessere Vorhersage der Rezidivwahrscheinlichkeit und Gesamtprognose erlauben, die Diagnose von Fernmetastasen oder Rezidiven erleichtern oder aber Therapie-Effekte berücksichtigen. Eszlinger et al. beschreiben die Möglichkeit, anhand der Diagnostik moderner molekularbiologischer Parameter wie somatischen Punktmutationen, Genexpressions-Signaturen durch Microarray-Analysen, mikro-RNA-Profilierung etc. zukünftig Niedrig- und Hoch-Risiko-Patientenkollektive zu definieren, solchermaßen zu einem integrierten histologischen und molekularem Profil zu gelangen und die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms weiter zu evaluieren und zu verbessern⁷⁵.

Noch allerdings müssen all diese Parameter sich in großen Kohortenstudien bestätigen, bevor sie zum breit gefächerten Einsatz im klinischen Alltag kommen.

4.2.2 Modifizierte Klassifizierungen des Schilddrüsenkarzinoms

Salvesen et al. fordern, prognostische Marker wie Geschlecht und Alter für eine modifizierte und somit besser prädiktive pTNM-Klassifizierung zu verwenden⁹¹ Gleichsam fordern auch Onitilo et al. eine modifizierte „qTNM-Klassifizierung“ (q = quantitative), welche mittels eines Punktesystems die Faktoren Alter < oder ≥45 Jahre, Vorhandensein von zervikalen Metastasen, Tumorgöße >4 cm, extrathyreoidales Wachstum, sowie papillärer Subtyp stärker gewichtet und quantifiziert; sie ermitteln anhand dieses Systems sogar eine bessere prognostische Vorhersagekraft als das konventionelle TNM-System¹²⁹.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde ein Patientenkollektiv von 1174 Patienten mit einem differenziertem Schilddrüsenkarzinom untersucht, die im Zeitraum von 01.01.1980 bis 31.12.2004 an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg eine Behandlung erhielten bzw. betreut wurden.

Analysiert wurden sowohl tumorbezogene Prognosefaktoren wie Histologie, Tumorstadien, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung, zudem patientenspezifische Faktoren wie Alter und Geschlecht. Bezüglich dieser Prognosefaktoren konnten wir die Daten früherer Jahre am Patientengut der Würzburger nuklearmedizinischen Klinik bestätigen. Außerdem wurde die Auswirkung auf das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit der postoperativen Tumorfreiheit und nach einer erfolgten Radioiodtherapie untersucht.

Papilläres Schilddrüsenkarzinom

Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz des papillären Schilddrüsenkarzinoms über die letzten Jahrzehnte stetig zugenommen hat.

Außerdem konnte bestätigt werden, dass das Primärtumorstadium sowie die Fernmetastasierung von prognostischer Relevanz sind. Der Einfluss eines Befalls der Lymphknoten bezüglich des Überlebens der Patienten ist nicht so deutlich wie der Einfluss des pT-Stadiums und der Fernmetastasierung. Die Prognose des papillären Schilddrüsenkarzinoms ist mit einer 10-jahres-Überlebensrate von 92,6% als sehr gut zu bewerten.

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

Die relative Inzidenz des follikulären Schilddrüsenkarzinoms nimmt stetig ab, was u.a. auf die verbesserte Jodversorgung der Bevölkerung zurückgeführt wird.

Wichtige Prognosefaktoren beim follikulären Karzinom sind das Tumorstadium und die Fernmetastasierung. In Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung sinkt die 10-Jahres-Überlebensrate auf 69% und

beeinflusst damit das Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom deutlicher als beim papillären Karzinom. Bezüglich des Geschlechtes ist der Anteil der Männer um 10% größer als beim papillären Karzinom. Da das follikuläre Schilddrüsenkarzinom verglichen mit dem papillären Schilddrüsenkarzinom bevorzugt im höheren Lebensalter vorkommt, hat es schon allein deswegen eine schlechtere Prognose.

Disease-free survival

Es wurde das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach erfolgreicher Ablation betrachtet. Als vollständig abladiert gelten jene Patienten, bei denen kein humanes Thyreoglobulin (hTg) nachweisbar ist bzw. dieses unterhalb der Nachweisgrenzen liegt. Zudem wird ein Radioiod-Szintigramm ohne Hinweise auf pathologische Speicherung in den Leitlinien gefordert.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer vollständigen Ablation eine signifikant bessere Prognose aufweisen und diese im bestmöglichen Maße so früh wie möglich erreicht werden sollte. Der hTg-Wert als prädiktiver Wert und Kontrollmarker ist in der Nachsorge unverzichtbar.

6 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt Deutschland: Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2007. Available at: <https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1022599>. Accessed 18.4.2009.
2. Reiners C, Geling M, Luster M, et al. Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe*. 2005;11(1)
3. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. Feb 8 2003;361(9356):501-511.
4. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, et al. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid*. Oct 2003;13(10):949-958.
5. Robert Koch-Institut Berlin: Dachdokumentation Krebs. Available at: http://www.rki.de/cln_100/nn_204082/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/krebs__node.html?__nnn=true. Accessed 04.04.2009,
6. Reiners C. *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms*. Vol 1. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2003.
7. Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid Tumors*. Paris: Edition Nucleon; 1999.
8. Farahati J, Geling M, Mader U, et al. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981-1995. *Thyroid*. Feb 2004;14(2):141-147.
9. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ*. 1992(120):45-173.
10. Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, et al. Is patient's age a prognostic factor for follicular thyroid carcinoma in the TNM classification system? *Thyroid*. May 2005;15(5):439-448.
11. *Tagungspublikation "Leitlinien zur Therapie der malignen Schilddrüsentumoren" - 37. Jahrestagung der Sektion Schilddrüse der DGE, 01.-03.11.2007, Berlin*

12. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol.* Feb 2004;150(2):105-112.
13. Busnardo B, De Vido D. The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother.* Jul 2000;54(6):322-326.
14. Robert Koch-Institut: Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland. Available at: http://www.rki.de/cIn_091/nn_204082/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/ueberlebensraten/ueberlebensraten__node.html?__nnn=true. Accessed 19.4.2009
15. Böcker D, Heitz. *Pathologie.* Vol 2. Auflage. München-Jena: Urban & Fischer; 2001.
16. International Union Against Cancer: The cancer burden from Chernobyl in Europe. 20.04.2009. Available at: http://www.uicc.org/index.php?option=com_content&task=view&id=15809.
17. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol.* May 2001;8(4):319-327.
18. Harach HR, Soubeyran I, Brown A, et al. Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. *Ann Diagn Pathol.* Dec 1999;3(6):331-340.
19. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Mar 2007;5(3):367-373.
20. Roman S, Mehta P, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: early detection and novel treatments. *Curr Opin Oncol.* January 1, 2009;21(1):5-10.
21. Blasl C. *Chromatografischer Nachweis endogen radioiodierter Verbindungen im Urin von Pat. mit diff. SD-Ca nach Iod-131-GKS.* Würzburg: Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; 2004.

22. Hotze S-D. *Schilddrüsenkrankheiten*. Vol 5. Auflage. Berlin: BMV Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH; 2003.
23. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. Nov 1994;97(5):418-428.
24. Holzer S, Reiners C, Mann K, et al. Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Group. *Cancer*. July 1, 2000;89(1):192-201.
25. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. Jan 29 1998;338(5):297-306.
26. Kato H, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer*. Sep 15 1992;70(6):1585-1590.
27. British Thyroid Association. Available at: <http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/>. Accessed 04.04.2009
28. Knobel M, Medeiros-Neto G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. Jul 2007;51(5):701-712.
29. Luster M, Clarke S, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008;35(10):1941-1959.
30. Hoyes KP, Owens SE, Millns MM, et al. Differentiated thyroid cancer: radioiodine following lobectomy - a clinical feasibility study. *Nucl Med Commun*. Mar 2004;25(3):245-251.
31. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, et al. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov 1997;82(11):3553-3562.

32. Hölzer. *Zusammenfassender Bericht zur Studie zu Diagnostik, Therapie und Verlauf des Schilddrüsenkarzinoms - Patient care evaluation study of thyroid cancer (PCES)*. Justus-Liebig-Universität Gießen; 1999.
33. Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer*. March 1, 2005;12(1):49-64.
34. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, et al. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. Dec 1998;124(6):958-964; discussion 964-956.
35. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 1 2002;52(3):784-795.
36. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. Jun 2006;154(6):787-803.
37. Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. Mar 2004;114(3):393-402.
38. Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M, et al. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid*. Feb 1995;5(1):25-28.
39. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. Dec 2006;16(12):1229-1242.
40. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*. Sep 1998;8(9):737-744.
41. Links TP, van Tol KM, Jager PL, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer*. Jun 2005;12(2):273-280.

42. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, et al. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(8):843-847.
43. Leitlinien.net: Verfahrensanweisung für die Iod-131-Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Available at: <http://www.leitlinien.net/>. Accessed 04.04.2009
44. Tumorregister der Universität Würzburg. Available at: <http://www.tumorregister.uni-wuerzburg.de/>. Accessed 04.04.2009
45. DeLellis R. WHO histological classification of thyroid and parathyroid tumours. IN: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon. 2004:49-123.
46. Hedinger. *Histological typing of thyroid cancer.* Vol 2. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1988.
47. Schmid KW, Sheu SY, Tötsch M, et al. Pathologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe.* 2005;11(1):29.
48. Sobin L. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th Edition, Wiley-Liss, New York. 2002:pp 52-56.
49. Lang BH, Lo CY, Chan WF, et al. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg.* Mar 2007;245(3):366-378.
50. Lang BH, Lo CY, Chan WF, et al. Staging systems for follicular thyroid carcinoma: application to 171 consecutive patients treated in a tertiary referral centre. *Endocr Relat Cancer.* Mar 2007;14(1):29-42.
51. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, et al. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocr Relat Cancer.* Sep 2004;11(3):571-579.
52. Kaiser. *Servicefunktion klinischer Krebsregister. In: Arbeitsgruppe zur Koordination Klinischer Krebsregister (AKKK) (Hrsg.): Entwicklungstendenzen der Tumordokumentation in Klinik und Nachsorge, Tagungsband zur 6. Informationstagung*

*Tumordokumentation. Verlag der Ferber'schen
Universitätsbuchhandlung, Gießen 1993.*

53. Tumorzentrum Augsburg / Tumorregister. Available at:
<http://www.tumorzentrum-augsburg.de/Tumorregister/tumorregister.html>.
Accessed 4.4.2009
54. Reiners C, Farahati J. 131I therapy of thyroid cancer patients. *Q J Nucl Med*. Dec 1999;43(4):324-335.
55. Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern. Available at:
<http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/>. Accessed 04.04.2009.
56. Comprehensive Cancer Center Mainfranken an der Universität
Würzburg. Available at: <http://www.tumorzentrum.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/interdisziplinrezentren/ccr/content.html>. Accessed 04.04.2009
57. Krankenhausgesetz B, (BayKrG). Art. 27 Datenschutz. 11. Sept. 1990
58. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Available at:
<http://www.tumorzentren.de/>.
59. Robert Koch-Institut: Aufgaben und Gesetzliche Grundlagen des Robert
Koch-Instituts. Available at:
http://www.rki.de/cln_091/nn_205760/DE/Content/Institut/institut__node.html?__nnn=true. Accessed 04.04.2009
60. Mörtl. *Prognosefaktoren beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom*.
Würzburg, Julius-Maximilian-Universität; 1999.
61. PubMed - U.S. National Library of Medicine. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. Accessed 21. December, 2009.
62. HighWire Press - Stanford University. Available at:
<http://highwire.stanford.edu>. Accessed 21. December, 2009.
63. Docherty M, Smith R. The case for structuring the discussion of scientific
papers. *BMJ*. May 8, 1999;318(7193):1224-1225.
64. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms: disease-free
survival. Available at:
http://www.cancer.gov/templates/db_alpha.aspx?CdrID=44023.
Accessed 18.4.2009.

65. Scheiden R, Keipes M, Bock C, et al. Thyroid cancer in Luxembourg: a national population-based data report (1983-1999). *BMC Cancer*. 2006;6:102.
66. Lundgren CI, Hall P, Ekblom A, et al. Incidence and survival of Swedish patients with differentiated thyroid cancer. *Int J Cancer*. Sep 10 2003;106(4):569-573.
67. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, et al. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Feb 2005;62(2):156-162.
68. How J, Tabah R. Explaining the increasing incidence of differentiated thyroid cancer. *Cmaj*. Nov 20 2007;177(11):1383-1384.
69. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. Dec 15 1998;83(12):2638-2648.
70. Gulcelik MA, Gulcelik NE, Kuru B, et al. Prognostic factors determining survival in differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol*. Dec 1 2007;96(7):598-604.
71. Gemenjager E, Heitz PU, Seifert B, et al. Differentiated thyroid carcinoma. Follow-up of 264 patients from one institution for up to 25 years. *Swiss Med Wkly*. Mar 24 2001;131(11-12):157-163.
72. Duntas L, Grab-Duntas BM. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. *Hell J Nucl Med*. Sep-Dec 2006;9(3):156-162.
73. Vini L, Hyer SL, Marshall J, et al. Long-term results in elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. Jun 1 2003;97(11):2736-2742.
74. Verburg FA, Mader U, Luster M, et al. Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumour diameter, invasive growth and metastases. *Eur J Endocrinol*. April 1, 2009;160(4):619-624.
75. Eszlinger M, Krohn K, Hauptmann S, et al. Perspectives for Improved and More Accurate Classification of Thyroid Epithelial Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. September 1, 2008;93(9):3286-3294.

76. Torre G, Borgonovo G, Amato A, et al. Differentiated thyroid cancer: surgical treatments of 190 patients. *Eur J Surg Oncol*. Jun 1996;22(3):276-281.
77. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, et al. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. Jan 15 1998;82(2):375-388.
78. Bramley MD, Harrison BJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg*. Dec 1996;83(12):1674-1683.
79. Verburg FA, Mader U, Luster M, et al. Primary tumour diameter as a risk factor for advanced disease features of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Aug 2009;71(2):291-297.
80. Seiler CA, Schäfer M, Büchler MW. Pro und Contra Lymphadenektomie beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom. *Zentralbl Chir*. 2000;125(10):835.
81. Gimm O, Dralle H. Lymphadenektomie beim Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenkarzinom. *Der Chirurg*. 2007;78(3):182-193.
82. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, et al. Prognostic Factors for Persistent or Recurrent Disease of Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastases and/or Tumor Extension beyond the Thyroid Capsule at Initial Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. October 1, 2005;90(10):5723-5729.
83. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. *Ann Surg Oncol*. November 1, 1996;3(6):534-538.
84. Noguchi M, Katev N, Miyazaki I. Controversies in the surgical management of differentiated thyroid carcinoma. *Int Surg*. Apr-Jun 1996;81(2):163-167.
85. Chen FJ, Li QL, Zeng ZY, et al. Surgical treatment of differentiated thyroid carcinoma and analysis of recurrence-related factors. *Ai Zheng*. Nov 2004;23(11):1311-1316.

86. Kitajiri S, Hiraumi H, Hirose T, et al. The presence of large lymph node metastasis as a prognostic factor of papillary thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. May 1, 2003;30(2):169-174.
87. Lee J, Soh EY. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis clinical outcomes and prognostic factors. *Ann Surg*. Jan 2010;251(1):114-119.
88. Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M, et al. The importance of age over radioiodine avidity as a prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma with distant metastases. *Thyroid*. Mar 2009;19(3):227-232.
89. Mihailovic JM, Stefanovic LJ, Malesevic MD, et al. Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinical management and outcome of disease in patients with initial and late distant metastases. *Nucl Med Commun*. Jul 2009;30(7):558-564.
90. Sarda AK, Aggarwal S, Pandey D, et al. Prognostic factors for well-differentiated thyroid cancer in an endemic area. *Asian J Surg*. October 1, 2002;25(4):325-329.
91. Salvesen H, Njolstad PR, Akslen LA, et al. Papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the p-TNM staging system. *Eur J Surg*. November 1, 1992;158(11-12):583-589.
92. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*. Feb 1 1997;79(3):564-573.
93. Basolo F, Pinchera A, Fugazzola L, et al. Expression of p21 ras protein as a prognostic factor in papillary thyroid cancer. *Eur J Cancer*. January 1, 1994;30A(2):171-174.
94. Siironen P, Louhimo J, Nordling S, et al. Prognostic factors in papillary thyroid cancer: an evaluation of 601 consecutive patients. *Tumour Biol*. March 1, 2005;26(2):57-64.

95. Falvo L, Catania A, Sorrenti S, et al. Prognostic significance of the age factor in the thyroid cancer: statistical analysis. *J Surg Oncol*. December 15, 2004;88(4):217-222.
96. Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, et al. Papillary thyroid cancer: pathological parameters as prognostic factors in different classes of age. *Otolaryngol Head Neck Surg*. February 1, 2008;138(2):200-203.
97. Pelizzo MR, Boschini IM, Toniato A, et al. Papillary thyroid carcinoma: 35-year outcome and prognostic factors in 1858 patients. *Clin Nucl Med*. June 1, 2007 2007;32(6):440-444.
98. Showalter TN, Siegel BA, Moley JF, et al. Prognostic factors in patients with well-differentiated thyroid cancer presenting with pulmonary metastasis. *Cancer Biother Radiopharm*. October 1, 2008;23(5):655-659.
99. Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, et al. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. Jan 2005;152(1):33-37.
100. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. Value of Postoperative Thyroglobulin and Ultrasonography for the Indication of Ablation and (131)I Activity in Patients with Thyroid Cancer and Low Risk of Recurrence. *Thyroid*. Oct 18 2010.
101. Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska-Suwinska M, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi. *Thyroid Res*. Nov 1 2010;3(1):9.
102. Lee J, Yun MJ, Nam KH, et al. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. Feb 2010;20(2):173-179.
103. Fish SA, Basu S, Alavi A, et al. Comparison of efficacy of 2220 MBq versus 3700 MBq I-131 for ablation of thyroid remnant in patients with differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. Oct 2010;54(5):560-563.

104. Wang TS, Roman SA, Sosa JA. Differentiated thyroid cancer: an update. *Curr Opin Oncol*. Sep 22, 2010.
105. Taieb D, Sebag F, Cherenko M, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jul 2009;71(1):115-123.
106. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, et al. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. February 1, 2006;106(3):524-531.
107. Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, et al. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jun 1988;14(6):1063-1075.
108. Verburg F, Dietlein M, Lassmann M, et al. Why radioiodine remnant ablation is right for most patients with differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;36(3):343-346.
109. Muratet JP, Giraud P, Daver A, et al. Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. Sep 1997;38(9):1362-1368.
110. Hall FT, Beasley NJ, Eski SJ, et al. Predictive value of serum thyroglobulin after surgery for thyroid carcinoma. *Laryngoscope*. Jan 2003;113(1):77-81.
111. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. Jun 2004;45(6):988-994.
112. Phan HT, Jager PL, van der Wal JE, et al. The follow-up of patients with differentiated thyroid cancer and undetectable thyroglobulin (Tg) and Tg antibodies during ablation. *Eur J Endocrinol*. Jan 2008;158 (1):77-83.
113. Park EK, Chung JK, Lim IH, et al. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by

- posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl, Med Mol Imaging*. Feb 2009; 36 (2):172-179.
- 114.** Wong J, Lu Z, Doery J, et al. Lessons from a review of thyroglobulin assays in the management of thyroid cancer. *Intern Med J*. Jun 2008;38(6):441-444.
- 115.** Raef H, Malabu UH, Alfadhli E, et al. Prognostic value of postoperative and post-ablative serum thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. *Niger J Med*. Oct-Dec 2008;17 (4):391-395.
- 116.** Verburg FA, Stokkel MP, Düren C, et al. No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl, Med Mol Imaging*. Feb 2009; 37 (2):276-283.
- 117.** Knostman KA, Jhiang SM, Capen CC. Genetic alterations in thyroid cancer: the role of mouse models. *Vet Pathol*. Jan 2007; 44 (1):1-14.
- 118.** Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol*. Nov 2004;183(2):249-256.
- 119.** Woyach JA, Shah MH. New therapeutic advances in the management of progressive thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. Sep 2009;16(3):715-731.
- 120.** Sherman SI. Early clinical studies of novel therapies for thyroid cancers. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Jun 2008;37(2):511-524, xi.
- 121.** Spitzweg C, Morris JC. Gene therapy for thyroid cancer: current status and future prospects. *Thyroid*. Jun 2004;14(6):424-434.
- 122.** Khan N, Oriuchi N, Higuchi T, et al. PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Br J Radiol*. Oct 2003;76(910):690-695.
- 123.** Sarlis NJ. Metastatic thyroid cancer unresponsive to conventional therapies: novel management approaches through translational clinical research. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. Aug 2001;1(2):103-115.

124. Zafon C, Obiols G, Castellvi J, et al. nm23-H1 Immunoreactivity as a Prognostic Factor in Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* August 1, 2001;86(8):3975-3980.
125. Nishida T, Nakao K, Hamaji M, et al. Overexpression of p53 protein and DNA content are important biologic prognostic factors for thyroid cancer. *Surgery.* May 1, 1996;119(5):568-575.
126. Boelaert K, McCabe CJ, Tannahill LA, et al. Pituitary Tumor Transforming Gene and Fibroblast Growth Factor-2 Expression: Potential Prognostic Indicators in Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* May 1, 2003;88(5):2341-2347.
127. Hara H, Fulton N, Yashiro T, et al. N-ras mutation: an independent prognostic factor for aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* December 1, 1994;116(6):1010-1016.
128. Cerutti JM, Oler G, Michaluart P, Jr., et al. Molecular Profiling of Matched Samples Identifies Biomarkers of Papillary Thyroid Carcinoma Lymph Node Metastasis. *Cancer Res.* August 15, 2007;67(16):7885-7892.
129. Onitilo AA, Engel JM, Lundgren CI, et al. Simplifying the TNM System for Clinical Use in Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* April 10, 2009 ;27(11):1872-1878.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1.1: Steigende Inzidenz bei gesunkener Mortalität für das Schilddrüsen-Karzinom im Saarland und der DDR
- Abbildung 3.1: Verteilung der histologischen Typen im Gesamtpatientengut
- Abbildung 3.2: Überlebens-Raten in Abhängigkeit vom histologischen Typ
- Abbildung 3.3: Verteilung der pT-Stadien im Patientengut
- Abbildung 3.4: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pT-Stadium bei Diagnosestellung
- Abbildung 3.5: Initiales T-Staging beim DTC
- Abbildung 3.6: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pT-Stadium für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom
- Abbildung 3.7: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pT-Stadium für das papilläre Schilddrüsenkarzinom
- Abbildung 3.8: Initialer Lymphknoten-Status im Patientengut
- Abbildung 3.9: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pN-Stadium bei Diagnosestellung
- Abbildung 3.10: Initiales regionales Lymphknotenstaging beim DTC
- Abbildung 3.11: Überleben in Abhängigkeit vom pN-Stadium für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom
- Abbildung 3.12: Überleben in Abhängigkeit vom pN-Stadium für das papilläre Schilddrüsenkarzinom
- Abbildung 3.13: Verteilung des initialen Fernmetastasen-Stagings im Patientengut
- Abbildung 3.14: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pM-Stadium
- Abbildung 3.15: Verteilung des initialen Fernmetastasen-Status bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom
- Abbildung 3.16: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pM-Stadium für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom
- Abbildung 3.17: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom pM-Stadium für das papilläre Schilddrüsenkarzinom

- Abbildung 3.18: Geschlechtsverteilung im Patientengut
- Abbildung 3.19: Geschlechtsverteilung beim follikulären Schilddrüsenkarzinom
- Abbildung 3.20: Geschlechtsverteilung beim papillären Schilddrüsenkarzinom
- Abbildung 3.21: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Abbildung 3.22: Initiales T-Staging in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Abbildung 3.23: Initiales regionales Lymphknoten-Staging in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Abbildung 3.24: Initiales Fernmetastasen-Staging in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Abbildung 3.25: Altersverteilung der Patienten beim DTC
- Abbildung 3.26: Disease-free survival in Abhängigkeit von verbliebenem Schilddrüsen-Gewebe
- Abbildung 3.27: Disease-free survival in Abhängigkeit vom Ablations-Status zwischen 1980 und 1989
- Abbildung 3.28: Disease-free survival in Abhängigkeit vom Ablations-Status zwischen 1990 und 2004
- Abbildung 3.29: Initiales T-Staging bei Erstdiagnose zwischen 1980 und 1989 / 1990 und 2004
- Abbildung 3.30: Initiales Lymphknoten-Staging bei Erstdiagnose zwischen 1980 und 1989 / 1990 und 2004
- Abbildung 3.31: Disease-free survival im Patientengut unter 45 Jahren zwischen 1980 und 2004
- Abbildung 3.32: Disease-free survival im Patientengut über 45 Jahren zwischen 1980 und 2004
- Abbildung 7.4.1: Erst-Erhebungsbogen
- Abbildung 7.4.2: Folge-Erhebungsbogen
- Abbildung 7.4.3: Kurz-Erhebungsbogen
- Abbildung 7.4.4: Versandter Follow-Up-Bogen an mitbehandelnde Ärzte

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Staging des Schilddrüsenkarzinoms anhand TNM-System und Alter

7.3 Abkürzungsverzeichnis

ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentrum e.V.
CCC	Comprehensive Cancer Center Mainfranken
CT	Computer-Tomographie
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DFS	disease-free survival
DTC	differentiated thyroid carcinoma
EORTC	European Organisation for Resarch and Treatment of Cancer
FTC	follicular thyroid carcinoma
GKS	Ganzkörper-Szintigraphie
hTg	humanes Thyreoglobulin
MFCA	Mehrfach-Karzinom
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTC	papillary thyroid carcinoma
RIT	Radioiodtherapie
RKI	Robert Koch-Institut
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TNM	Tumor, Nodus, Metastasis (Staging-System)
T3	Tri-Jod-Thyronin
T4	Tetra-Jod-Thyronin
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

<input type="checkbox"/> perkutane Radiatio	von: ____ . ____ . ____ _____ bis: ____ . ____ . ____ Dosis: _____ Gy	Nebenwirkungen: <input type="checkbox"/> Pharyngitis <input type="checkbox"/> Laryngitis <input type="checkbox"/> Radioderm <input type="checkbox"/> _____	Ziel: <input type="checkbox"/> adjuvant <input type="checkbox"/> palliativ
<input type="checkbox"/> Chemo	von: ____ . ____ . ____	bis: ____ . ____ . ____	Schema, Dosis: _____
<input type="checkbox"/> Operation	am: ____ . ____ . ____	Art: _____ _____	
BEMERKUNGEN _____ _____ _____ _____			
Datum: ____ . ____ . ____		Arzt: _____	nächste Vorstellung: ____ / ____

Tumorzentrum Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, Bau 9, 97080 Würzburg
 Version 09/98 Bogen 46

<p style="text-align: center;">p n f</p> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Klinik <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sono Hals <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> CT/MR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Szinti Skelett	<p style="text-align: center;">p n f</p> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> I-131-Diagnostik <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Röntgen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Feinnadelpunktion <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____	FT3: _____ pmol/l TSH: _____ mU/l hTg: _____ ng/ml WF: _____ %	
Untersuchungsdatum: ____ . ____ . ____ Arzt: _____		nächste Vorstellung: _____ /_____ _____ _____	
Gewicht: _____ kg	Größe: _____ cm	FT4: _____ pmol/l	D o s i s: _____ _____ _____
<p style="text-align: center;">p n f</p> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Klinik <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sono Hals <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> CT/MR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Szinti Skelett	<p style="text-align: center;">p n f</p> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> I-131-Diagnostik <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Röntgen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Feinnadelpunktion <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____	FT3: _____ pmol/l TSH: _____ mU/l hTg: _____ ng/ml WF: _____ %	
Untersuchungsdatum: ____ . ____ . ____ Arzt: _____		nächste Vorstellung: _____ /_____ _____ _____	
Gewicht: _____ kg	Größe: _____ cm	FT4: _____ pmol/l	D o s i s: _____ _____ _____
<p style="text-align: center;">p n f</p> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Klinik <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sono Hals <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> CT/MR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Szinti Skelett	<p style="text-align: center;">p n f</p> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> I-131-Diagnostik <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Röntgen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Feinnadelpunktion <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____	FT3: _____ pmol/l TSH: _____ mU/l hTg: _____ ng/ml WF: _____ %	
Untersuchungsdatum: ____ . ____ . ____ Arzt: _____		nächste Vorstellung: _____ /_____ _____ _____	

Abbildung 7.4.4: Versandter Follow-Up-Bogen an mitbehandelnde Ärzte

Patient(in):

<p>1. Wann war der/die Patient(in) zuletzt in Ihrer Praxis? _____ <small>(Tag/Monat/Jahr oder Monat/Jahr)</small></p>
<p>2. Welchen Befund ergab die letzte Untersuchung bzgl. des Schilddrüsen-Karzinoms?</p> <p>tumorfrei: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Teilremission: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Progression: <input type="checkbox"/> lokal <input type="checkbox"/> Rezidiv <input type="checkbox"/> Metastase <input type="checkbox"/> Zweittumor</p> <p>Untersuchungsverfahren: _____</p>
<p>Lokalisation: _____ Diagnosedatum: _____ <small>(bei Metastase/Zweittumor ausfüllen)</small></p>
<p>3. Letzte Laborbefunde</p> <p>FT4: _____ FT3: _____ TSH: _____ Thyreoglobulin: _____ Wiederfindung: _____% (Tg-AK: _____)</p>
<p>4. Letzte Levothyroxin-Dosis: _____ µg/Tag</p>
<p>5. Ist der/die Patient(in) verstorben:</p> <p><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: Todesursache: _____ Datum: _____</p>
<p>6. Sind Sie nicht der behandelnde Hausarzt, würden wir Sie bitten, nach Möglichkeit die Hausarztadresse hier anzugeben:</p>
<p>7. Bemerkungen:</p>

Vielen Dank für Ihre Bemühungen!

Danksagung

Herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Chr. Reiners für die freundliche Überlassung des interessanten Themas.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Luster für seine Betreuung und Hilfe bei der Gestaltung der Arbeit.

Des Weiteren möchte ich herzlich Herrn Dr. rer. nat. U. Mäder, Herrn Dipl.-Ing. K.-H. Seidel, Frau Chr. Grimm und Frau T. Ün als Mitarbeitern des Tumorzentrums der Universität Würzburg für Ihre liebevolle Hilfe und Geduld bei der Erfassung der Patientendaten danken.

Danken möchte ich meinem Ehemann Dr. med. Wolfgang Offenberger, der mir immer wieder Mut gemacht hat, die vorliegende Promotion zu Ende zu führen.

Danke an meine Eltern und meine Schwester für ihre stete Begleitung.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name Offenberger, Katrin geb. Sturm
Anschrift Simon-Breu-Strasse 20, 97074 Würzburg, Deutschland

Geburtsdatum: 10. Dezember 1980
Geburtsort: Quedlinburg

Schulbildung:

1987- 1991 Polytechnische Oberschule Theodor Neubauer, Erfurt
1991- 1999 Königin-Luise-Gymnasium, Erfurt
05/1999 Abitur (Note 1,4)

08/1999 – 12/1999 Aufenthalt im Calvin College, Grand Rapids, USA als
Fremdsprachen-Assistentin in der Abteilung Germanistik
und Studium in Englisch, Photographie, Sport

Hochschulausbildung:

Seit 10/2000 Studium der Humanmedizin, Uni Würzburg

09/2002 Ärztliche Vorprüfung (Note 3)

08/2003 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 4)

09/2005 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 2)

Seit 10/2005 Promotion zum Thema „Prognosefaktoren des
Differenzierten Schilddrüsenkarzinoms“ an der Klinik und
Poliklinik für Nuklearmedizin, Uni Würzburg

05/2007 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 2)

Seit 07/2007 Assistenzärztin in der Klinik für Kinder und Jugendliche
Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt

Praktisches Jahr:

- 04/2006 - 07/2006 1. Tertial: Kinderheilkunde, Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt
- 07/2006 -11/2006 2. Tertial: Chirurgie, Spital Zimmerberg Horgen, Uni Zürich, Schweiz
- 12/2006 - 01/2007 3.Tertial 1. Hälfte: Innere Medizin, Uni Würzburg, Hämato-Onkologie
- 01-03/2007 3. Tertial 2. Hälfte: Innere Medizin, McGill-University, Montreal, Kanada: Immunologie/Allergologie und Palliativmedizin
-

Medizinische Praktika/Famulaturen:

- 02-03/2000 Krankenpflegepraktikum Chirurgische Abteilung, KH Karlsruhe
- 03/2001 Praktikum Notfallambulanz, Klinikum Erfurt
- 02-03/2003 Famulatur Allg.-Gefäß/Viszeralchirurgie, KH Rothenburg, Wümme
- 03/2003 Famulatur Praxis für Innere Medizin, Dr. Franke, Erfurt
- 03/2004 Famulatur Gynäkologie & Geburtshilfe, Klinikum Quedlinburg
- 08-09/2004 Famulatur in den Abteilungen für Chirurgie und Geburtshilfe im Diocesan Hospital Litembo, Mbinga, Tansania
- 03/2005 Famulatur, Praxis für Innere Medizin & Allgemeinmedizin Dr. Rost, Randersacker
-

Würzburg, den 28.09.2011

Katrin Offenberger