

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Andreas K. Buck

Die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von der zum Erreichen eines erkrankungsfreien Zustands benötigten Zahl der I-131-Therapien

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Elena-Daphne Dorothée Thies

aus Buchen

Würzburg, März 2015

Referent/Referentin:

Prof. Dr. h.c. Dr. med. Christoph Reiners

Koreferent/Koreferentin:

Prof. Dr. med. Martin Faßnacht-Capeller

Dekan:

Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

11.03.2015

Die Promovendin ist Ärztin

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	1
2. Patienten, Material und Methoden	5
3. Ergebnisse	13
4. Diskussion	23
5. Fazit	29
6. Zusammenfassung	31
7. Literaturverzeichnis	33

1. Einführung

Histologische Unterteilung

Die Gruppe der Schilddrüsenkarzinome umfasst neben den sogenannten differenzierten, von Follikelzellen ausgehenden Tumoren (Papilläres Schilddrüsenkarzinom und follikuläres Schilddrüsenkarzinom) das anaplastische oder undifferenzierte Karzinom (ATC) sowie das von den parafollikulären Zellen ausgehende medulläre Karzinom (MTC).

In der vorliegenden Arbeit werden nur die der Radioiodtherapie zugänglichen Schilddrüsenkarzinome berücksichtigt, nämlich das papilläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom. Diese Karzinome stellen die größte und prognostisch günstigste Gruppe unter den Schilddrüsenkarzinomen dar [1].

Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms

Das Schilddrüsenkarzinom ist der häufigste maligne endokrine Tumor. Er nimmt mit einem Anteil von 1% aller bösartigen Geschwülste aber im Spektrum der Malignome eine untergeordnete Rolle ein [2 - 4]. Das Schilddrüsenkarzinom steht in Deutschland an 13. Stelle in Bezug auf die Häufigkeit maligner Tumoren bei Frauen und an 20. Stelle in Bezug auf die Häufigkeit maligner Tumoren bei Männern [5, 6].

Frauen erkranken mit Ausnahme des medullären Schilddrüsenkarzinoms etwa 2-3-mal häufiger an Schilddrüsenkarzinomen als Männer. Unter den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nimmt das papilläre Schilddrüsenkarzinom den größten Anteil ein. Es tritt besonders im jungen Erwachsenenalter auf. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom dagegen tritt häufiger im höheren Alter auf.

In den letzten Jahrzehnten ist die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms weltweit angestiegen [7, 8]. Dabei bestehen deutliche regionale und ethnische Unterschiede. Den Anstieg verursachen vor allem kleine (< 2 cm) papilläre Karzinome [7, 8], wodurch sich eine Verschiebung zu Patientengruppen mit günstigerer Prognose ergibt. Zum Teil

ist dieser Inzidenzanstieg als Folge einer verbesserten Diagnostik - insbesondere durch zunehmende Verbreitung und Weiterentwicklung von Ultraschall und Punktionszytologie - zu sehen [9].

Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist im Allgemeinen gut, eine stadiengerechte Behandlung vorausgesetzt. Im Jahre 2013 konnte u.a. von Verburg et al. gezeigt werden, dass die Lebenserwartung (analysiert mittels des relativen Überlebens) bei >85% der Schilddrüsenkarzinompatienten uneingeschränkt war; lediglich Patienten im TNM-Stadien IVa bis IVc (d.h. Patienten mit einem Lebensalter >45 Jahre bei der Diagnose mit ausgedehnter Lokalinvasion und/oder lateralen Halslymphknotenmetastasen und/oder Fernmetastasen) zeigten eine signifikant verminderte Lebenserwartung [10]. Dies unterstreicht die in der Literatur vielfältig beschriebene gute Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms [1, 3, 11 - 14].

Obwohl in der Literatur häufig beschrieben wurde, dass das follikuläre Schilddrüsenkarzinom mit einer schlechteren Prognose einhergeht als das papilläre Schilddrüsenkarzinom [12,13], konnte die Würzburger Arbeitsgruppe zeigen, dass dies lediglich auf eine höhere Frequenz von fortgeschrittenen Stadien bei der Diagnosestellung bei Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom zurückzuführen ist. Wird im gleichen Stadium der Erkrankung die Diagnose follikuläres oder papilläres Schilddrüsenkarzinom gestellt, so ist die Prognose von papillärem Schilddrüsenkarzinom und follikulärem Schilddrüsenkarzinom gleich [14].

Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms

Außer bei Patienten mit einem papillärem Mikrokarzinom (≤ 1 cm Durchmesser) besteht die Behandlung aller Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom aus einer totalen Thyreoidektomie, meist gefolgt von einer Radioiodtherapie (RIT) zur Ablation des Schilddrüsenrests [15 - 18]. Es besteht allerdings Diskussionsbedarf über die Notwendigkeit einer Radioiodtherapie bei

Patienten, deren Tumore über das Mikrokarzinomstadium hinausgehen, jedoch noch ein niedriges Tumorstadium aufweisen. Mit dieser Fragestellung beschäftigen sich aktuell mehrere prospektive Studien [19]. Aufgrund der langsamen Progression des Schilddrüsenkarzinoms wird es aber voraussichtlich noch mehrere Jahre dauern, bis verwertbare Studienergebnisse bezüglich der Radiojodtherapie von über das Stadium Mikrokarzinomen hinausgehenden Schilddrüsenkarzinomen vorliegen.

Stellenwert der Radioiodtherapie bei der Behandlung des Differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Die Ergänzung der Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms durch eine Radioiodtherapie führt zu einer signifikant verbesserten Prognose, vor allem bei Patienten, die ein hohes Rezidiv- oder Karzinom -bedingtes Sterbe-Risiko aufweisen. Es konnte in mehreren größeren Patientenreihen gezeigt werden, dass die zusätzliche Radioiodtherapie zu einer deutlich niedrigeren Rezidiv- und Sterberate führt [3, 20, 21].

Prognostische Aussagekraft der ersten Radioiodtherapie

Studien belegen, dass bei differenzierten Schilddrüsenkarzinom-Patienten eine erfolgreiche erste ablative Radioiodtherapie einen hohen Vorhersagewert hinsichtlich einer guten Prognose hat. Verburg et al. zeigten im Jahre 2005, dass Patienten mit einer erfolgreichen ersten ablativen Radioiodtherapie ein deutlich niedrigeres Rezidiv- und Karzinom-bedingtes Sterberisiko aufwiesen als Patienten mit nicht erfolgreicher Radioiodtherapie [22]. Im Jahre 2010 belegten Verburg et al., dass eine erfolgreiche erste ablative Radioiodtherapie dazu führt, dass sich das Rezidiv- und Karzinom-bedingte Sterberisiko bei Hochrisikopatienten auf das Niveau von Niedrigrisikopatienten verringert [23]. Tuttle et al. zeigten im Jahre 2010, dass ein bestehendes Risiko-Klassifikations-System für Rezidive des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, welches sich ausschließlich auf Tumormerkmale bei der Diagnose stützt, zu einer signifikant genaueren Vorhersage führt, wenn man es um die

Ergebnisse der Initialbehandlung einschließlich ablativer Radioiodtherapie ergänzt [24].

Fragestellung

Die erste Radioiodtherapie ist leider nicht immer ausreichend, um einen krankheitsfreien Zustand zu erreichen, sodass weitere Radioiodtherapien notwendig werden können. Viele Patienten erreichen erst nach einer erfolglosen ersten Radioiodtherapie durch weitere Radioiodtherapien einen erkrankungsfreien Zustand. In der Literatur gibt es zurzeit keine Evidenz bezüglich der Prognose dieser Patienten. Es ist nicht geklärt, ob sie eine ähnlich gute oder gar schlechtere Prognose hinsichtlich der Rezidivrate oder des tumorbedingten Versterbens aufweisen.

Es ist das Ziel dieser Arbeit, das Risiko eines Rezidivs und der Karzinom-bedingten Mortalität sowie eine mögliche Reduktion der Lebenserwartung in Hinblick auf die zum Erreichen des erkrankungsfreien Zustands benötigte Zahl der Radioiodtherapien bzw. der kumulativen I-131 Aktivität abzuschätzen.

2. Patienten, Material und Methoden

Datenbank

An der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Würzburg wird seit 1980 eine elektronische Schilddrüsenkarzinom-Datenbank geführt, aus welcher bereits eine Reihe von wissenschaftlichen Veröffentlichungen hervorgegangen ist. Diese Datenbank ist Bestandteil des klinischen Tumorregisters des Comprehensive Cancer Centers Mainfranken, welches mit Zustimmung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg errichtet wurde. Beim ersten Besuch an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin werden die Patienten um Zustimmung zur Dokumentation und anonymisierten wissenschaftlichen Verarbeitung ihrer Krankheitsgeschichte gebeten.

Ergänzend zu Standardmerkmalen von Tumordatenbanken wie histologische Klassifizierung, Tumorgröße und lokale Invasion, Lymphknoten- bzw. Fernmetastasierung sowie basalen Überlebenszeitdaten werden in der Würzburger Schilddrüsenkarzinomdatenbank für jeden Patientenbesuch zudem alle diagnostischen Untersuchungen wie z.B. Ultraschall, Radioioddiagnostik bzw. -Therapie und Labordiagnostik einschließlich Thyreotropin (TSH), freies Thyroxin (FT4), freies Triiodothyronin (FT3) und Thyreoglobulin (Thyreoglobulin) dokumentiert. Dies erlaubt eine ausführliche Analyse des Schilddrüsenkarzinom-Verlaufs in Abhängigkeit von unterschiedlichen diagnostischen und klinischen Parametern.

Allerdings haben sich seit der Gründung der Datenbank sowohl die Behandlungsstrategien als auch die Kriterien der üblich verwendeten Staging-Systeme stark geändert.

Die in die Datenbank aufgenommenen Daten waren nicht von ausreichender Qualität und Ausführlichkeit, um eine automatische Anpassung vorzunehmen, sodass eine manuelle Nachdokumentation von Tumormerkmalen wie genaue lokale Tumorausdehnung als auch von Ergebnissen der Nachsorgeverfahren - wie TSH-

stimulierte Thyreoglobulin-Messungen für sämtliche Patienten im Rahmen der vorliegenden Arbeit vorgenommen werden musste.

Patienten

Aus der Schilddrüsenkarzinom-Datenbank wurden die Daten von 1602 differenzierten Schilddrüsenkarzinom Patienten ergänzend überarbeitet. Die Patienten wurden zwischen Januar 1980 und Juni 2008 an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin betreut. Die Nachsorge wurde bis Ende 2012 in der Datenbank aktualisiert.

32 Patienten wurden von dieser Studie ausgeschlossen, da ihre Erstbehandlung in einer anderen Klinik als der Universitätsklinik Würzburg stattgefunden hatte und in den Patientenakten die für die Überarbeitung und Aktualisierung erforderlichen Daten nicht vorhanden waren. Bei 125 Patienten konnte die Erkrankungsfreiheit nicht eingeschätzt werden, da diese Patienten ihre Nachsorgetermine in der nuklearmedizinischen Klinik nicht wahrnahmen, sodass keine Ergebnisse von TSH-stimulierten Nachuntersuchungen in der Dokumentation vorhanden waren. Weitere 216 Patienten erhielten keine Radioiodtherapie nach dem operativen Eingriff - meistens aufgrund eines papillären Mikrokarzinoms - und wurden deshalb von der Analyse ausgeschlossen. 333 Patienten erreichten nicht den für diese Studie als Outcome definierten erkrankungsfreien Zustand und wurden deshalb ebenfalls ausgeschlossen.

So bestand das endgültige Studienkollektiv aus 896 Patienten, die einen erkrankungsfreien Zustand nach einer oder mehreren Radioiodtherapien erreichten. Nähere Details dieser Patienten sind in *Tabelle 1* ersichtlich.

Behandlung

Alle Patienten, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden, erhielten eine totale Thyreoidektomie und wurden anschließend mittels mindestens einer Radioiodtherapie behandelt. Nach der Thyreoidektomie erfolgte routinemäßig eine Messung des Radioioduptakes im Halsbereich sowie ein Ultraschall des Halses. Bei Patienten mit

einem Radioiod-Uptake >10% und damit mit einem nennenswerten Schilddrüsenrest erfolgte in der Regel eine Re-Operation, genauso wie bei Patienten mit sonographisch diagnostizierten Lymphknotenmetastasen.

Tabelle 1: Merkmale von Studienpatienten zum Zeitpunkt der Diagnose, unterteilt nach der Anzahl der I-131 Therapien (Radioiodtherapien), die zum Erreichen eines erkrankungsfreien Zustands benötigt wurden. P-Werte betreffen Testunterschiede zwischen Gruppen.

A = Einweg-ANOVA; Chi = Chi-Quadrat Test; KW = Kruskal-Wallis Test

Anzahl Radioiodtherapie	1	2	3	4	≥ 5	p-Wert
Anzahl Patienten	495	322	55	14	10	
Geschlecht						
<i>Männlich</i>	105	97	30	4	7	<0.001 (Chi)
<i>Weiblich</i>	390	225	25	10	3	
Histologie						
<i>Papillär</i>	366	218	41	10	7	0.41 (Chi)
<i>Follikulär</i>	129	104	14	4	3	
Mittleres Alter±Standard Abweichung, Jahre	46.6±15.3	46.0±15.4	43.1±14.7	45.5±18.2	51.2±11.9	0.43 (A)
Therapeutische I-131 Aktivitäten, MBq. Median (Range)	3330 (970-14440)	8768 (4570-17090)	11070 (9300-18000)	13700 (13700-25000)	29125 (17400-47900)	<0.001 (KW)
T-Stadium						
<i>pT1a</i>	94	47	7	1	1	0.019 (Chi)
<i>pT1b</i>	149	84	11	1	1	
<i>pT2</i>	152	97	22	5	2	
<i>pT3</i>	86	80	12	6	3	
<i>pT4a</i>	11	9	1	1	2	
<i>pT4b</i>	2	0	0	0	0	
<i>Unbekannt</i>	1	5	2	0	1	
Lymphknotenstatus						
<i>cN0</i>	417	268	41	8	4	<0.001 (Chi)
<i>cN1</i>	78	54	14	6	6	
Fernmetastasen						
<i>cM0</i>	488	314	52	11	6	<0.001 (Chi)
<i>cM1</i>	7	8	3	3	4	
TNM Stadium						
<i>I</i>	345	202	36	5	2	<0.001 (Chi)
<i>II</i>	70	48	11	4	2	
<i>III</i>	56	57	3	2	1	
<i>IVa</i>	16	11	2	2	1	
<i>IVb</i>	1	0	0	0	0	
<i>IVc</i>	4	3	2	1	3	
<i>Unbekannt</i>	3	1	1	0	1	
ETA Risiko Klassifikation [16]						
<i>sehr niedrig</i>	73	38	4	1	0	0.027 (Chi)
<i>niedrig</i>	261	159	29	5	2	
<i>hoch</i>	161	125	22	8	8	

Falls keine Fernmetastasen bekannt waren, erfolgte die ablativ Radioiodtherapie mit einer I-131 Aktivität zwischen 1000 und 3500 MBq. Die genaue Aktivität variierte in Abhängigkeit von der Größe des Schilddrüsenrestes und des Zeitraums der Behandlung. Falls Fernmetastasen bei Beginn der Behandlung bekannt waren, wurde eine I-131 Aktivität von 7000 MBq verabreicht oder - in Einzelfällen - eine maximal verträgliche I-131 Aktivität mittels prätherapeutischer Dosimetrie bestimmt. Nach der Radioiodtherapie wurde eine Levothyroxin (LT4) Behandlung mit einer TSH-supprimierenden Dosis eingeleitet.

Nachsorge

Die erste Nachuntersuchung der in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte nach einem Zeitintervall von 6-12 Monaten. Sie beinhaltete sowohl eine diagnostische I-131 Ganzkörperszintigraphie als auch eine TSH-stimulierte Thyreoglobulin-Messung, die bis zur Entwicklung und klinischen Einführung des rekombinanten humanem TSHs (rhTSH) mittels eines vorherigen Hormonentzugs über vier Wochen vorbereitet wurde. Die stationär durchgeführte Nachsorge wurde dem Risikoprofil des Patienten angepasst und erfolgte leitliniengerecht in regelmäßigen Intervallen mindestens einmal innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnosestellung. Die Indikation zu zusätzlichen Radioiodtherapien sowie zu erneuten operativen Eingriffen wurde interdisziplinär entschieden. Ausschlaggebend war der individuelle Gesundheitszustand der Patienten mit ausgedehnter Lokalinvasion und/oder lateralen Halslymphknotenmetastasen und/oder Fernmetastasen.

Innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung erfolgte die ambulante Nachsorge unter einer TSH-suppressiven Levothyroxin Therapie in einem mindestens halbjährigen Turnus; nach fünf Jahren erfolgte die weitere, jährliche Nachsorge bei erkrankungsfreien Patienten. Die ambulante Nachsorge umfasste mindestens die Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin (Tg) sowie eine Halssonographie. Bei

klinischen Hinweisen auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung erfolgten zusätzlich Röntgen-Aufnahmen, CT- oder MRT-Aufnahmen.

Folgetherapien

Lag eine Progression oder ein Rezidiv vor, bei dem durch einen (deutlich) erhöhten Thyreoglobulin-Wert, durch eine zytologisch gesicherte Lymphknotenmetastase oder durch andere klinische oder laborchemische Zeichen eine erneute Erkrankung festgestellt wurden, wurde zunächst die erneute operative Entfernung angestrebt. Danach erfolgte in der Regel eine weitere Radioiodtherapie mit einer pauschalen Aktivität von 7000 MBq. Die Radioiodtherapie einer nicht-operablen metastasierten Erkrankung erfolgte entweder mit einer pauschalen Aktivität von 7000 MBq oder mit einer mittels prätherapeutischer Dosimetrie bestimmten maximal verträglichen Aktivität [25].

Bei allen Patienten mit metastasierten Erkrankungen wurde die Radioiodtherapie solange wiederholt, bis ein erkrankungsfreier Zustand erreicht wurde oder bis der Tumor eine Radiojodresistenz entwickelte. Die Radioiodresistenz zeigte sich in einer ausbleibenden biochemischen und/ oder strukturellen Antwort auf die Therapie oder szintigraphisch nicht mehr Radioiod-speichernden Metastasen.

Histologische Einteilung und Staging

Bei der Ersterhebung nach Thyreoidektomie wurden Gewebeproben des Schilddrüsenkarzinoms histologisch analysiert und gemäß den bei Diagnosestellung geltenden WHO-Standards für die von Follikelzellen ausgehenden differenzierten Schilddrüsenkarzinome in papilläres Schilddrüsenkarzinom oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom klassifiziert. Im Rahmen von der in dieser Doktorarbeit durchgeführten Nacherhebung der klinischen und histologischen Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose erfolgte ein Re-Staging entsprechend der aktuellen Version 7 des UICC/ AJCC TNM-Systems [26]. Zusätzlich wurden die Patienten - wie von der

European Thyroid Association (ETA) Consensus-Conference in 2006 vorgeschlagen - in Gruppen sehr niedrigen, niedrigen und hohen Risikos eingeteilt [16].

Definitionen

In der vorliegenden Arbeit wurde der krankheitsfreie Zustand definiert als ein nicht feststellbares TSH-stimuliertes Thyroglobulin (Tg) und das gleichzeitige Fehlen eines pathologischen I-131-Uptakes bei der nach der Radioiodtherapie unter TSH-Stimulation durchgeführten diagnostischen Ganzkörperszintigraphie (WBS).

Jede visuell erkennbare I-131 Anreicherung im ehemaligen Schilddrüsenbett wurde als pathologisch im Sinne eines Resttumors, Rezidivs oder einer Metastasierung gewertet. Eine solche Mehranreicherung führte klinisch zu einer erneuten operativen Behandlung bzw. Radioiodtherapie.

Eine Phase der kompletten Remission voraussetzend, wurde als Rezidiv jedes der nachfolgend aufgelisteten, während der Nachsorge auftretende Ereignisse definiert:

- Zytologisch bzw. histologisch gesicherter Schilddrüsenkarzinom -nachweis
- Meßbares Thyreoglobulinim Serum in Abwesenheit von anti-Thyreoglobulin-Antikörpern (ThyreoglobulinAK) unter einer Hormonersatztherapie oder nach einer TSH-Stimulation.
- Neue I-131 Anreicherungen in der Ganzkörperszintigraphie.

Bewertung des Tumormarkers Thyreoglobulin

Im Studienverlauf kamen verschiedene Generationen von Thyreoglobulin-Bestimmungsverfahren der Firma Henning, später B.R.A.H.M.S. genannt (Thermofisher Scientific BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland) mit einer sich über die Zeit verbessernden funktionalen Sensitivität zum Einsatz. Die funktionale Sensitivität belief sich bis einschließlich 1991 auf 5 µg/l; von 1991-1996 lag sie bei 1 µg/l; von 1996-2001 bei 0,3 µg/l und ab 2001 bis zum Studienende bei 0,2 µg/l [27]. Das Ergebnis der

Thyreoglobulin-Bestimmung wurde in Sinne eines Rezidivs definiert, wenn der Thyreoglobulin-Wert oberhalb der funktionellen Sensitivität des jeweiligen Assays lag.

Statistische Auswertung

Mittels eines Chi-Quadrat-Tests wurden kategorische Variablen miteinander verglichen. Lag eine Normalverteilung vor, so wurde eine 1-Weg-Varianzanalyse (ANOVA) verwendet, die den Einfluss einer einzelnen nominal-skalierten auf eine metrisch-skalierte Variable testet, indem sie die Mittelwerte der abhängigen Variable innerhalb der durch die Kategorien der unabhängigen Variable definierten Gruppen vergleicht.

Der Kruskal-Wallistest kam zum Einsatz, wenn keine Normalverteilung vorlag. Die Analyse des Schilddrüsenkarzinom-spezifischen und rezidivfreien Überlebens erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode [28], welche durch einen Log-Ranktest zum Vergleich von unterschiedlichen Überlebenskurven erweitert wurde. Dabei wurde das differenzierte Schilddrüsenkarzinom-spezifische Überleben ab Diagnosestellung gemessen. Das rezidivfreie Überleben wurde ab dem Zeitpunkt der Nachuntersuchung gemessen, bei der zuerst ein krankheitsfreier Zustand festgestellt wurde.

Die Analyse des relativen Überlebens konnte unter Verwendung des Programms SurvSoft Version 2 (Bayrisches Krebsregister Erlangen) durchgeführt werden. Hierbei wurde das relative Überleben mittels der Methode von Hakulinen errechnet [29] unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht. Diese Daten wurden mit den Sterblichkeitsdaten der deutschen Bevölkerung verglichen, die vom Statistischen Bundesamt gesammelt und zur Verfügung gestellt werden. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde die Lebenserwartung als reduziert betrachtet, wenn die obere Grenze des 95%- Konfidenzintervall der Überlebensrate unter 1,0 lag.

3. Ergebnisse

Nachsorge und Ergebnisse der Behandlung

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 9 Jahre (Bereich 0,1-31,8 Jahre). Im Median benötigten die Patienten eine (Bereich 1-11) Radioiodtherapie um erkrankungsfrei zu werden. Nur 10 Patienten wurden nach 5 oder mehr Radioiodtherapien noch erkrankungsfrei. Für die statistische Auswertung wurden diese Patienten in einer Gruppe zusammengefasst. In *Tabelle 1* ist ersichtlich, dass Patienten, die mehrere Radioiodtherapien benötigten, um erkrankungsfrei zu werden, signifikant öfter bekannte, ungünstige prognostische Faktoren aufwiesen wie z.B. ein lokal außerhalb der Schilddrüse gewachsenen Primärtumor sowie Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

Die mediane kumulative Aktivität, welche für das Erreichen des erkrankungsfreien Zustands benötigt wurde, lag bei 3700 MBq, zeigte aber eine Bereichsspanne von 970-47900 MBq. Zwölf Patienten wurden erst mit kumulativen I-131 Aktivitäten größer als 22.2 GBq (600 mCi) erkrankungsfrei.

Rezidive

Von den 896 erkrankungsfreien Patienten entwickelten 41 (4,5%) Patienten ein Rezidiv. Die Rezidivraten nach 5 und 10 Jahren bzw. am Ende der Nachbeobachtungszeit betragen jeweils $1,0 \pm 0,3\%$, $4,0 \pm 0,7\%$ bzw. $6,2 \pm 1,1\%$.

Abbildung 1 zeigt die Abhängigkeit zwischen der Anzahl der Radioiodtherapien bis zum Erreichen der Erkrankungsfreiheit und der Rezidivrate. In dieser Abbildung ist ersichtlich, dass mit ansteigender Anzahl der Radioiodtherapien die Rezidivrate ebenfalls ansteigt ($p=0,001$). Patienten, die zwei Radioiodtherapien benötigten, zeigen eine signifikant höhere Rezidivrate als solche, welche nur eine Radioiodtherapie benötigten ($p=0,04$). Obwohl Patienten, die drei Radioiodtherapien benötigten, bezüglich der Rezidivrate geringfügig besser erschienen als solche, die zwei

Radioiodtherapien benötigten, war der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0.44$).

Die kumulativ verabreichte I-131 Aktivität, die benötigt wurde um erkrankungsfrei zu werden wurde in fünf Kategorien unterteilt: bis 3.700 MBq, 3.700-7.400 MBq, 7.400-14.800 MBq, 14.800-22.200 und >22.200 MBq.

Wie in *Abbildung 2* ersichtlich, gab es keine signifikanten Unterschiede bei den Rezidivraten der ersten vier Kategorien ($p=0,276$). Lediglich die Kategorie mit den höchsten Aktivitäten zeigte eine signifikant höhere Rezidivrate im Vergleich zu den übrigen vier Kategorien ($p=0,001$).

Obwohl es keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivrate zwischen Niedrigrisikopatienten, die eine bzw. mehrere Radioiodtherapien benötigten ($p=0,99$) gab, so zeigte sich eine ansteigende Rezidivrate mit zunehmender Zahl der Radioiodtherapien in der Gruppe der Hochrisikopatienten ($p=0,001$). Anders betrachtet zeigte sich bei Patienten, die nur eine Radioiodtherapie benötigten und somit eine erfolgreiche Ablation hatten, kein Unterschied in der Rezidivrate zwischen Niedrig- und Hoch-Risiko Patienten ($p=0.88$; *Abbildung 3*). Hingegen war die Rezidivrate bei Patienten, die mehr als eine Radioiodtherapie benötigten signifikant höher bei Hochrisikopatienten im Vergleich zu Niedrigrisikopatienten ($p=0,02$; *Abbildung 4*).

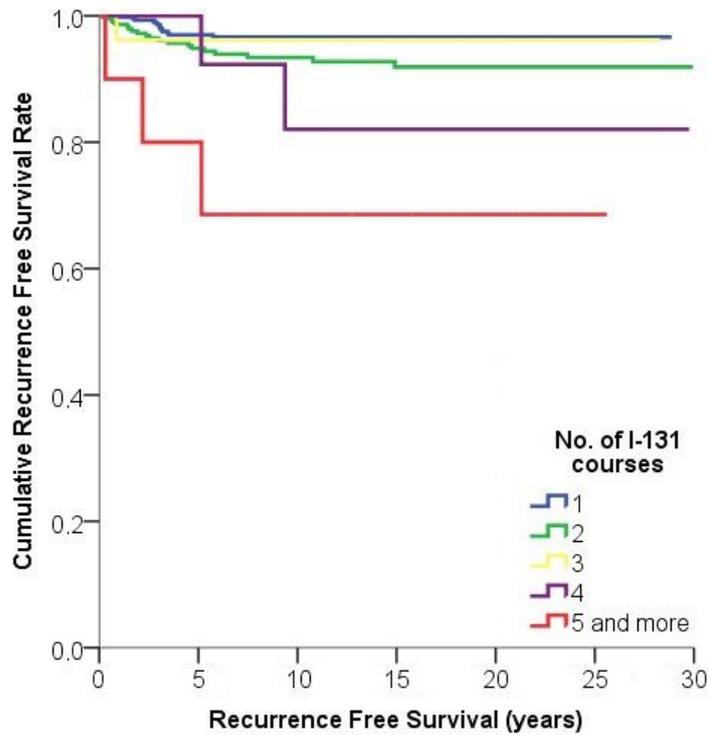


Abbildung 1: Rezidivrate in Abhängigkeit von der für das Erreichen der Erkrankungsfreiheit benötigten Anzahl von I-131 Therapien.

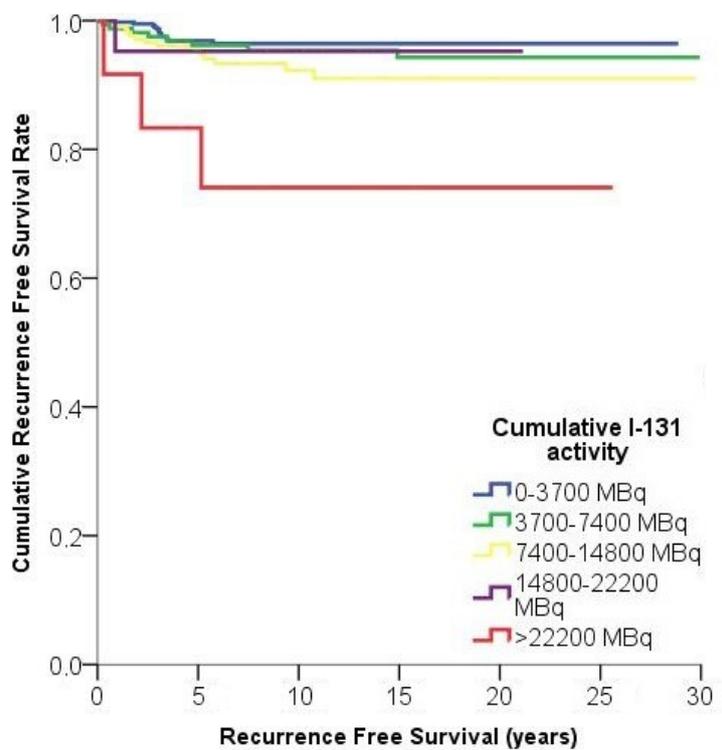


Abbildung 2: Rezidivrate in Abhängigkeit von der für das Erreichen der Erkrankungsfreiheit benötigten kumulativen I-131 Aktivität.

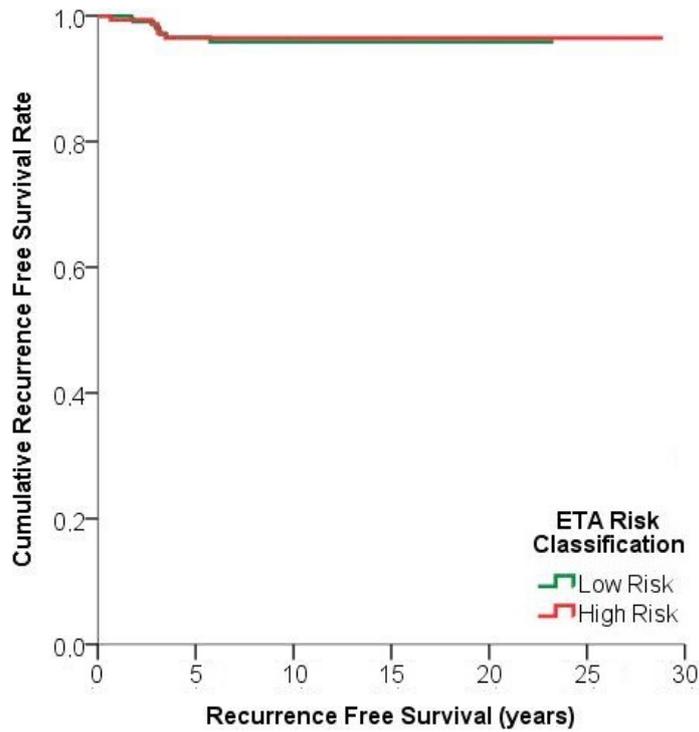


Abbildung 3: Rezidiv-freies Überleben bei Hoch- und Niedrig-Risiko Patienten, die nach einer Radioiodtherapie erkrankungsfrei waren.

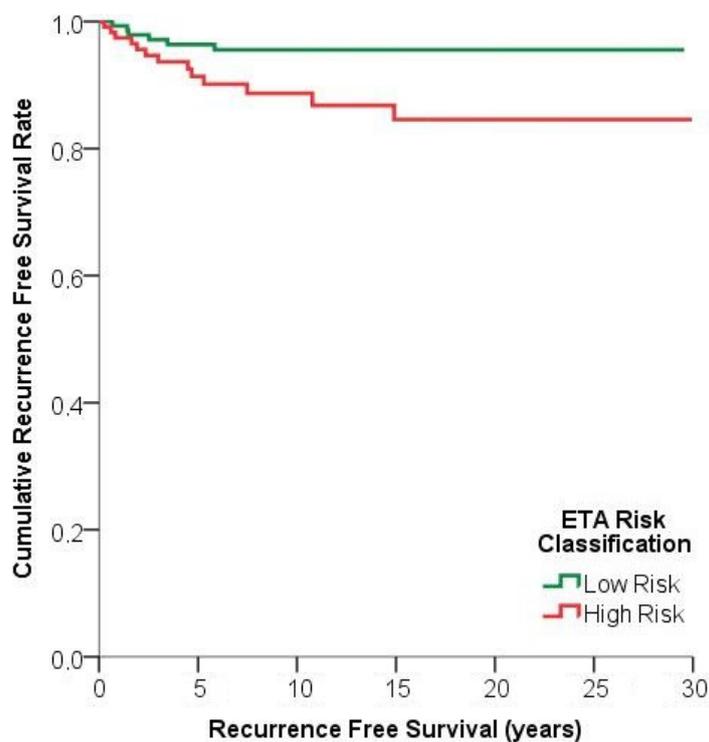


Abbildung 4: Rezidiv-freies Überleben bei Hoch- und Niedrig-Risiko Patienten die nach zwei Radioiodtherapien erkrankungsfrei waren.

Das krankheits-spezifisches Überleben bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen

Von den 896 erkrankungsfreien Patienten verstarben 12 (1,3%) Patienten am Schilddrüsenkarzinom .

Die Schilddrüsenkarzinom-spezifische Sterblichkeitsraten nach 5 und 10 Jahren bzw. am Ende der verfügbaren Nachsorge betragen jeweils $0,1 \pm 0,1\%$, $0,5 \pm 0,3\%$ bzw. $3,4 \pm 1,1\%$.

Abbildung 5 zeigt die Abhängigkeit zwischen der Anzahl der Radioiodtherapien bis Erreichen der Erkrankungsfreiheit und der Schilddrüsenkarzinom-spezifischen Sterblichkeitsrate. Aus dieser Abbildung ist ersichtlich, dass mit ansteigender Anzahl der Radioiodtherapien die Mortalitätsrate ebenfalls ansteigt ($p < 0,001$). Allerdings ist dies ausschließlich auf die Schilddrüsenkarzinom-bedingte Sterblichkeit bei Patienten bezogen, die vier oder mehr Radioiodtherapien benötigten, um erkrankungsfrei zu werden. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Schilddrüsenkarzinom-spezifischen Sterblichkeit zu den Patienten, die weniger als vier Radioiodtherapien benötigten ($p = 0,87$).

Die kumulativ verabreichten I-131 Aktivitäten, die benötigt wurden, um erkrankungsfrei zu werden, wurden wie oben beschrieben in fünf Kategorien unterteilt. Wie aus *Abbildung 6* hervorgeht, gab es keine signifikanten Unterschiede bei den Mortalitätsraten der ersten vier Kategorien ($p = 0,053$). Lediglich die Kategorie mit den höchsten Aktivitäten (> 22.200 MBq) zeigte eine signifikant höhere Mortalitätsrate im Vergleich zu den übrigen vier Kategorien ($p < 0,001$).

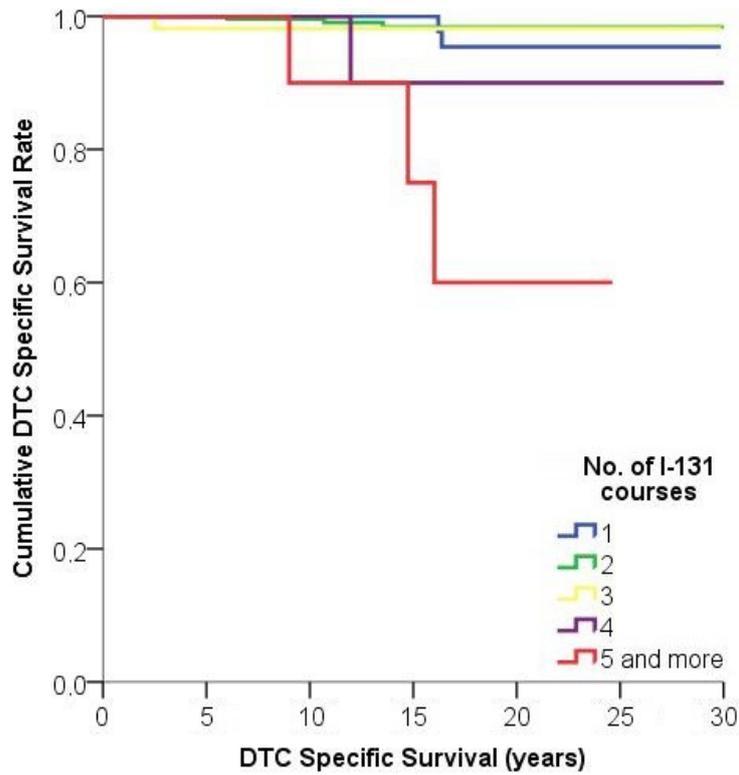
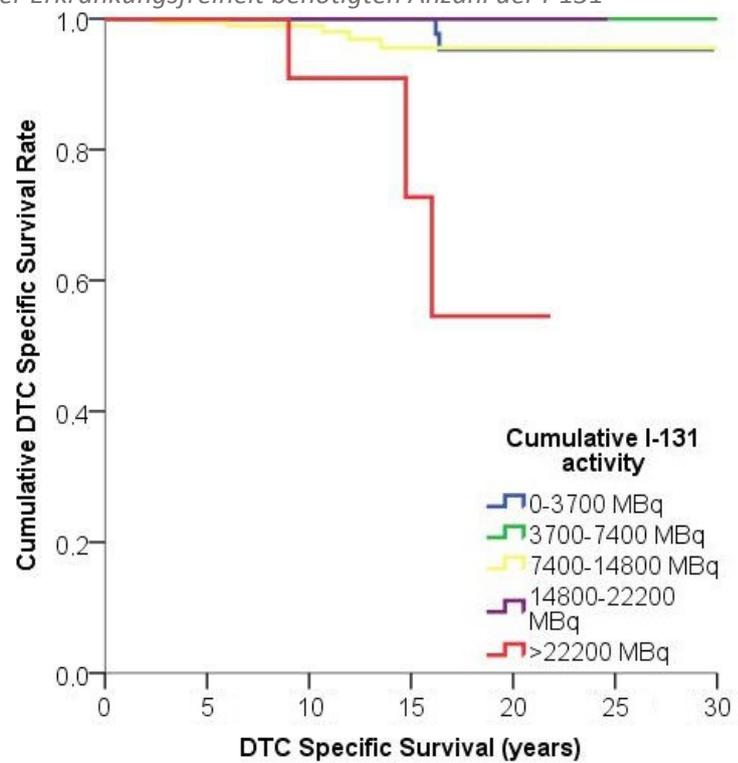


Abbildung 5: Schilddrüsenkarzinom-spezifisches Überleben in Abhängigkeit von der für das Erreichen der Erkrankungsfreiheit benötigten Anzahl der I-131



Therapien.

Abbildung 6: Schilddrüsenkarzinom-spezifisches Überleben in Abhängigkeit von der für das Erreichen der Erkrankungsfreiheit benötigten kumulativen I-131 Aktivität.

Obwohl es keinen signifikanten Unterschied in der Schilddrüsenkarzinom-spezifischen Sterblichkeitsrate zwischen Niedrigrisikopatienten gab, die eine bzw. mehrere Radioiodtherapien benötigten ($p=0,32$), so zeigte sich eine ansteigende Schilddrüsenkarzinom-spezifische Sterblichkeitsrate mit zunehmender Anzahl der Radioiodtherapien in der Gruppe mit Hoch-Risiko Patienten ($p<0,001$). Anders betrachtet zeigte sich bei Patienten, die nur eine Radioiodtherapie benötigten und somit eine erfolgreiche Ablation hatten, kein Unterschied in der Schilddrüsenkarzinom-spezifischen Sterblichkeitsrate zwischen Niedrig- und Hoch-risikopatienten ($p=0,85$; *Abbildung 7*). Hingegen war die Schilddrüsenkarzinom-spezifische Sterblichkeitsrate bei Patienten, die mehr als eine Radioiodtherapie benötigten, bei Hochrisikopatienten im Vergleich zu Niedrigrisikopatienten signifikant höher ($p=0,038$; *Abbildung 8*).

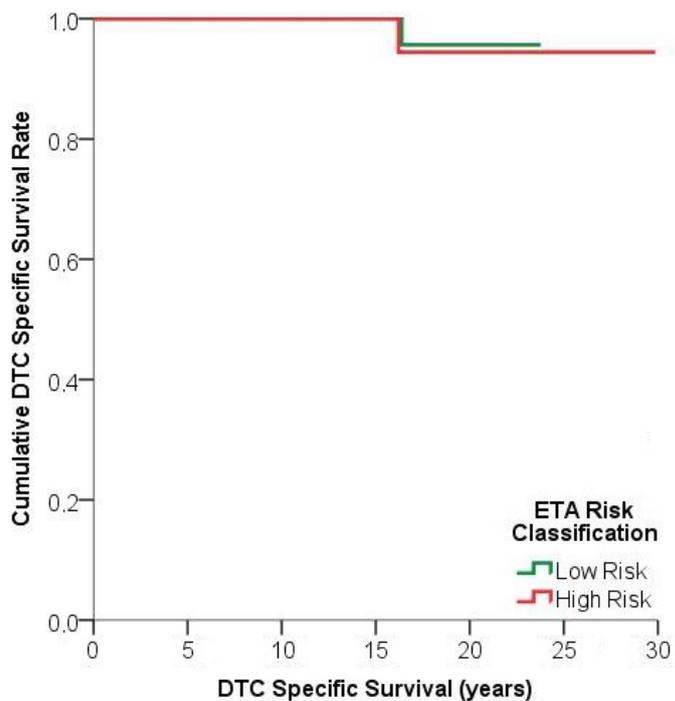


Abbildung 7: Schilddrüsenkarzinom-spezifisches Überleben bei Hoch- und Niedrig-Risiko Patienten, die nach einer Radioiodtherapie erkrankungsfrei waren.

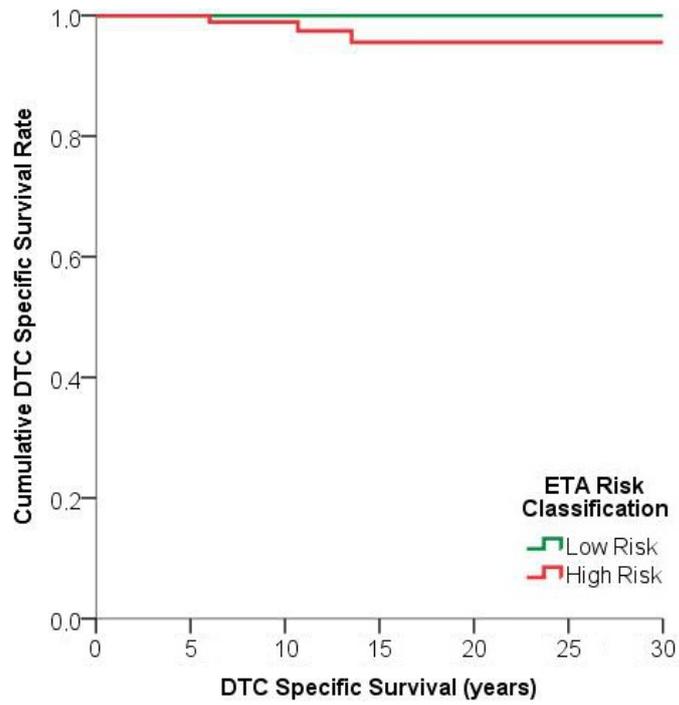


Abbildung 8: Schilddrüsenkarzinom -spezifisches Überleben bei Hoch- und Niedrig-Risiko Patienten, die nach zwei Radioiodtherapien erkrankungsfrei waren.

Tabelle 2: Relatives Überleben 5, 10, 15 und 20 Jahre nach Diagnosestellung im gesamten Studienkollektiv, unterteilt nach Anzahl der benötigten I-131-Therapien oder der benötigten I-131 Aktivität zum Erreichen eines erkrankungsfreien Zustands. Die Daten sind abgebildet in Form der relativen Überlebensrate (95% Konfidenzintervall).

N/V = Nicht verfügbar, da keine weiteren Sterbefälle seit der letzten Datenerfassung verzeichnet wurden oder da die verfügbare Nachsorge für alle Patienten in der betreffenden Gruppe zu dem Zeitpunkt bereits beendet war.

	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre	20 Jahre
Gesamtes Studienkollektiv	1.007 (0.993-1.021)	1.000 (0.974-1.027)	1.008 (0.970-1.047)	1.017 (0.959-1.075)
Anzahl der benötigten I-131 Therapien				
1	1.009 (0.990-1.029)	1.004 (0.966-1.043)	1.006 (0.951-1.061)	1.007 (0.922-1.093)
2	1.005 (0.984-1.026)	0.999 (0.962-1.037)	1.001 (0.947-1.055)	1.008 (0.930-1.086)
3	0.979 (0.922-1.020)	0.962 (0.875-1.049)	0.958 (0.849-1.067)	0.956 (0.825-1.087)
4	N/V	0.925 (0.699-1.102)	0.861 (0.586-1.136)	N/V
5 oder mehr	N/V	0.975 (0.728-1.170)	1.010 (0.642-1.378)	0.905 (0.477-1.333)
Benötigte kumulative I-131 Aktivität				
0-3.700 MBq	1.001 (0.977-1.025)	0.997 (0.955-1.038)	0.998 (0.941-1.056)	1.003 (0.916-1.090)
3.700-7.400 MBq	1.012 (0.992-1.027)	1.013 (0.972-1.055)	1.042 (0.984-1.100)	1.033 (0.943-1.122)
7.400-14.800 MBq	0.972 (0.935-1.009)	0.962 (0.908-1.016)	0.935 (0.855-1.015)	0.933 (0.847-1.019)
14.800-22.200 MBq	N/V	0.988 (0.870-1.049)	N/V	N/V
>22.200 MBq	N/V	0.853 (0.575-1.132)	0.811 (0.450-1.172)	0.670 (0.299-1.094)

Lebenserwartung

Einzelheiten über das relative Überleben gibt *Tabelle 2* wieder. Hierin lässt sich ohne Rücksicht auf die Anzahl der benötigten Radioiodtherapien erkennen, dass die Lebenserwartung von Patienten, die erkrankungsfrei wurden, sich nicht signifikant von der normalen Bevölkerung unterscheidet. Jedoch zeigte sich bei Patienten, die eine kumulative Aktivität >22.200 MBq benötigten, ein Trend zu einer niedrigeren Lebenserwartung, auch wenn dieser Effekt aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in dieser Gruppe keine statistische Signifikanz zeigte.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Patienten, die zum Erreichen eines erkrankungsfreien Zustands mehr als eine Radioiodtherapie benötigen im Gegensatz zu Patienten, die nur eine Radioiodtherapie benötigen, eine erhöhte Rezidiv- und Schilddrüsenkarzinom-bedingte Sterberate aufweisen, insbesondere in der Hoch-Risiko Patientengruppe.

Diese Untersuchungsergebnisse sind zu erwarten, da Patienten, die mehrere Radioiodtherapien bis zum Erreichen des erkrankungsfreien Zustands benötigen, deutlich häufiger gängige Hochrisiko-Charakteristika wie z.B. eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung aufweisen [10, 16, 26, 30, 31].

Vergleich mit der Literatur

Die vorgelegte Arbeit ist die erste wissenschaftliche Veröffentlichung, die eine differenzierte Vorhersage der Prognose bei differenzierten Schilddrüsenkarzinom-Patienten ermöglicht, die mehrere Radioiodtherapien zum Erreichen eines erkrankungsfreien Zustands benötigten. In der weiterführenden Literatur finden sich mehrere Publikationen, die sich hauptsächlich auf die Erstbehandlung fokussieren und diese dichotom in erfolgreiche und erfolglose erste Ablation einteilen [22 - 24]. Generell wurde von einer sehr viel schlechteren Prognose bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten ausgegangen, welche keine erfolgreiche erste Ablation hatten [22, 23].

Die vorliegende Arbeit ermöglicht eine differenziertere Sichtweise auf die Prognose von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. So konnte gezeigt werden, dass die Prognose bei differenzierten Schilddrüsenkarzinom-Patienten, die erst nach mehreren Radioiodtherapien ein krankheitsfreies Stadium erreichten, in Bezug auf Rezidiv- und Schilddrüsenkarzinom-bedingte Sterberate sehr gut ist. Dementsprechend zeigte sich die Prognose derjenigen Patientengruppen, die keine erfolgreiche erste Ablation erreichten, besser als zunächst vermutet. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass in vorherigen Studien in die Gruppe der erfolglosen Ablation auch Patienten

eingeschlossen wurden, die aufgrund einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung nicht erkrankungsfrei wurden.

Dennoch ist die Prognose bei Patienten mit erfolgloser erster Ablation nicht so gut wie bei Patienten mit erfolgreicher erster Radioiodtherapie. Insbesondere das Konzept der „Rückstelltaste“ [23], nach dem eine erfolgreiche Ablation das erhöhte Rezidiv- und Schilddrüsenkarzinom-bedingte Sterberisiko auch bei Risikopatienten quasi „neutralisiert“, kann nur durch eine erfolgreiche erste Radioiodtherapie gewährleistet werden. Wenn mehrere Radioiodtherapien benötigt werden, um einen erkrankungsfreien Zustand zu erreichen, hat die Hochrisiko-Patientengruppe im Vergleich zur Niedrigrisiko-Patientengruppe nach den vorliegenden Auswertungen ein erhöhtes Rezidiv- und Schilddrüsenkarzinom -bedingtes Sterberisiko.

Zahl der Radioiodtherapien als Indikator für Prognose

Die Anzahl der zum Erreichen eines krankheitsfreien Zustands benötigten Radioiodtherapien kann nach den vorliegenden Ergebnissen weniger als Ursache als vielmehr als ein Indikator für eine schlechtere Prognose von Schilddrüsenkarzinom-Patienten gesehen werden. Die schlechte Prognose ergibt sich aus der Therapieresistenz des Tumors, der nicht oder nicht ausreichend auf die Radioiodtherapie reagiert. Dies führt unter Umständen zu mehrfachen Wiederholungen der Radioiodtherapien. Die vorliegenden Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass eine Erkrankung mit einer erhöhten Persistenzneigung mit einer höheren Rezidivneigung korreliert. Bedingt wird diese Korrelation durch die Einschätzung von Patienten mit minimalen, nicht mehr nachweisbaren residualen Erkrankungen als erkrankungsfrei.

Die Anzahl der Radioiodtherapien scheint stärker mit der Prognose zu korrelieren als die kumulativ verabreichte Aktivität zum Erreichen eines erkrankungsfreien Zustands. Gezeigt wird dies durch eine sich mit ansteigender Anzahl von Radioiodtherapien verschlechternde Prognose bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten. Die Prognose verschlechtert sich dahingehend nicht mit einer ansteigenden kumulativen Aktivität

unterhalb der Schwelle von 22.2 GBq (600Ci). Die Korrelation dieser kumulativen Aktivitäts-Schwelle mit einer schlechten Prognose wurde bereits von anderen Arbeitsgruppen beschrieben [32 - 34].

„Fraktionierte“ Radioiodtherapie

Die Ergebnisse der „Fraktionierten“ Radioiodtherapie unterstützen die Hypothese, dass viele Gaben niedriger Aktivitäten in der Therapie zu einer Veränderung der Tumorbiokinetik und einer Reduktion im Tumoruptake führen können [35, 36]. Erklärt werden kann die Hypothese dadurch, dass die am wenigsten Radioiod affinen bzw. teilweise strahlenresistenten Zellen unbeeinflusst bleiben, wenn submaximale I-131 Aktivitäten appliziert werden. Deshalb ist die Verabreichung einer einzelnen, höheren I-131 Aktivität effektiver als dieselbe kumulative Aktivität aufgeteilt auf mehrere Radioiodtherapien.

Weitere Radioiodtherapien nach einer kumulativen Aktivität von mehr als 22,2 GBq sollten nur bei sorgfältig ausgewählten Patienten durchgeführt werden. Erforderlich wird unter Berücksichtigung der stadienbasierten Prognose-Einschätzung eine genaue Abwägung des möglichen therapeutischen Gewinns gegenüber potentiellen Nebenwirkungen höherer kumulativer I-131 Aktivitäten und eventuell vorhandenen alternativen Behandlungsmöglichkeiten.

Limitierungen der vorliegenden Studie

Statistische Power

Die sehr niedrige Anzahl der Rezidive schränkt die statistische Aussagekraft der Prognose bezüglich des rezidivfreien Überlebens ein. Weiterhin muss betont werden, dass Patienten mit Fernmetastasen nur selten erkrankungsfrei werden. Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien der vorliegenden Studie, bei der die Erkrankungsfreiheit vorausgesetzt wurde, wird deutlich, dass die Gruppe der Hochrisikopatienten in der vorliegenden Analyse eine Selektion von Patienten mit

prognostisch günstigen Charakteristika umfasst und folglich eine vergleichsweise gute Prognose aufweist [10, 11].

Thyreoglobulin Assays

Für die vorliegende Studie wurden für die Thyreoglobulin-Messungen unterschiedliche Immunoassays verwendet. Da die Thyreoglobulin-Werte aufgrund der unterschiedlich verwendeten Methoden nicht zuverlässig quantitativ verglichen werden können [37, 38], wurde ein qualitatives Kriterium (messbar vs. nicht messbar in der verwendeten Messmethode) herangezogen.

TSH-Stimulation

Auch der lange Studienzeitraum kann aufgrund der inhärenten Evolution der Nachsorge-Methoden die Studie beeinflussen. Vor allem die differierende TSH-Stimulation mittels LT4-Entzug oder rhTSH (letztes wurde vor ca. 15 Jahre verfügbar [39]) könnte einen Bias verursachen. Da in der Literatur vorgegeben wurde, dass die rhTSH Stimulation qualitativ, aber nicht quantitativ gleichwertige Ergebnisse liefert, ergibt sich ein weiterer Grund, sowohl die Beurteilung der Thyreoglobulin-Werte als auch des szintigraphischen I-131-Uptakes nur qualitativ zu bewerten.

Größe des Schilddrüsenrests

Es ist möglich, dass die Größe des Schilddrüsenrests die Anzahl der benötigten Radioiodtherapien wie auch die benötigte kumulative Aktivität beeinflussen kann. Weiterführende Analysen waren nicht möglich, da Prä-Ablations-Uptake-Messungen in den Akten und damit auch in der Datenbank, nicht mit ausreichender Qualität dokumentiert wurden.

Konsequenzen für die klinische Praxis

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind richtungsweisend für die klinische Praxis. Die Anzahl der für die Erkrankungsfreiheit benötigten Radioiodtherapien stellt eher einen Indikator als eine Ursache für die schlechte Prognose dar. Basierend auf aktuellen Studien aus England und Frankreich wird derzeit kontrovers diskutiert, ob Niedrigrisikopatienten mit einer deutlich niedrigeren Ablationsaktivität von 1110 MBq

ausreichend behandelt werden können [40, 41]. In Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit betrachteten diese Studien lediglich eine erfolgreiche Schilddrüsen-Restablation und weniger die Therapie einer möglichen verbliebenen Anzahl maligner Thyreozyten außerhalb der ehemaligen Schilddrüsenloge. Obwohl die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht uneingeschränkt mit den Ergebnissen aktueller europäischer Studien vergleichbar sind, lassen die Ergebnisse dennoch auf die Wichtigkeit einer erfolgreichen Behandlung nicht nur im Sinne einer erfolgreichen Rest-Ablation, sondern auch im Sinne einer erfolgreichen adjuvanten Therapie eventuell unbekannter (Mikro-)Metastasen schließen.

Aus diesem Grund erscheint es vor dem Hintergrund des Therapieziels der Erkrankungsfreiheit sinnvoll, mit einer größeren als der minimal möglichen I-131 Aktivität die erste ablative Radioiodtherapie durchzuführen, sodass nicht nur das Schilddrüsenrestgewebe, sondern auch eventuell verbliebene Mikrometastasen erfolgreich behandelt werden können.

Besonders bei Hochrisikopatienten, die keine erfolgreiche Ablation hatten, ergibt sich die Notwendigkeit zu einer intensiven Nachsorge. Auch wenn eine Erkrankungsfreiheit nach weiteren I- 131 Therapien erzielt werden kann, benötigen Hochrisikopatienten eine intensivere Nachsorge als Niedrigrisikopatienten, die die gleiche Anzahl an Radioiodtherapien erhalten haben.

5. Fazit

Abschließend lässt sich sagen, dass allein mit der ersten, ablativen Radioiodtherapie eine echte erfolgreiche Ablation erreicht werden kann.

Werden mehrere Radioiodtherapien zur Erkrankheitsfreiheit benötigt und besteht ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv bzw. für eine Schilddrüsenkarzinom-spezifische Mortalität, sollte die Nachsorge entsprechend angepasst werden, insbesondere bei Hochrisikopatienten.

Patienten, die mehr als 22.2 GBq (600 mCi) zur Erkrankungsfreiheit benötigen, sollten aufgrund der zu erwartenden erhöhten Rezidiv- und Schilddrüsenkarzinom-bedingten Sterberate genauso wie Patienten, die nicht krankheitsfrei werden, behandelt werden.

6. Zusammenfassung

Ziel: Abschätzung der Risiken des Rezidivs des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, der Karzinom-bedingten Mortalität und der Karzinom-bedingten Reduktion der Lebenserwartung in Abhängigkeit von der Anzahl der zum Erreichen eines krankheitsfreien Zustands benötigten I-131-Therapien (Radioiodtherapien) und der für die Krankheitsfreiheit benötigten kumulativen Aktivität.

Methoden: Analyse anhand von in der Würzburger Schilddrüsenkarzinom-Datenbank erfassten Verlaufsdaten unter Berücksichtigung eigener zusätzlicher Erhebungen zum follow-up von 896 Patienten, die nach einer oder mehreren Radioiodtherapien im Therapieverlauf Erkrankungsfreiheit erreichten (negative TSH-stimulierte Thyroglobulin-Messung in Kombination mit einer negativen I-131-Ganzkörperszintigraphie).

Ergebnisse: Die erfassbare Nachsorgedauer betrug in Median 9.0 Jahre (Spannbreite 0.1-31.8 Jahre). Rezidiv-Raten nach 5 und 10 Jahren und am Ende der Nachsorge betragen $1,0 \pm 0,3\%$, $4,0 \pm 0,7\%$ und $6,2 \pm 1,1\%$. Die Schilddrüsenkarzinom-bedingte Sterberate betrug jeweils $0,1 \pm 0,1\%$, $0,5 \pm 0,3\%$ und $3,4 \pm 1,1\%$.

Mit einer zunehmenden Anzahl von benötigten Radioiodtherapien nahm die Rezidivrate zu ($p=0.001$). Die Schilddrüsenkarzinom-bedingte Sterblichkeitsrate ist ab 4 benötigten Radioiodtherapien erhöht. Bei Patienten, die nach einer Radioiodtherapie krankheitsfrei waren, finden sich zwischen Niedrig- und Hochrisikopatienten keine Unterschiede bezüglich Rezidiv- und Sterblichkeitsrate. Bei Patienten, die zwei Radioiodtherapien benötigten, waren Rezidiv- und Sterblichkeitsrate der Hochrisikopatienten erhöht.

Bezüglich der kumulativ benötigten Aktivität zeigten sich nur bei Patienten, die eine kumulative Aktivität von über 22,2 GBq benötigten, erhöhte Rezidiv- und Sterberaten.

Im vorliegenden Studienkollektiv mit einer inhärent guten Prognose zeigte sich eine uneingeschränkte Lebenserwartung unabhängig von der benötigten Anzahl der Radioiodtherapien oder der benötigten kumulativen Aktivität.

Fazit: Falls mehr als eine Radioiodtherapie oder eine hohe kumulative I-131 Aktivität benötigt wird, um einen krankheitsfreien Zustand zu erreichen, muss mit einer Rezidiv- und Schilddrüsenkarzinom-bedingten Sterblichkeits-Rate gerechnet werden, vor allem bei Hochrisikopatienten.

7. Literaturverzeichnis

1. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid Tumors, 3rd editin. Paris: Editions Nucleon, 2006.
2. Busnardo B, De Vido D. The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2000;54:322-6
3. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28
4. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306
5. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents. Vol 6. IARC scientific publications ed. Lyon, France: Internation Agency for Research on Cancer, 1992.
6. Reiners C, Farahati J. 131I therapy of thyroid cancer patients. *Q J Nucl Med* 1999;43:324-35
7. Pettersson B, Coleman MP, Ron E, Adami HO. Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *Int J Cancer* 1996;65:13-9
8. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7
9. Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Remontet L, Bossard N, Belot A, Berger-Dutrieux N, Decaussin-Petrucci M, Bournaud C, Peix JL, Orgiazzi J, Borson-Chazot F. Thyroid cancer: is the incidence rise abating? *Eur J Endocrinol* 2009;160:71-9
10. Verburg FA, Mader U, Tanase K, Thies ED, Diessl S, Buck AK, Luster M, Reiners C. Life Expectancy Is Reduced in Differentiated Thyroid Cancer Patients \geq 45 Years Old with Extensive Local Tumor Invasion, Lateral Lymph Node, or Distant Metastases at Diagnosis and Normal in All Other Schilddrüsenkarzinom Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:172-80

11. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, Dullaart RP, de Vries EG, Sluiter WJ. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:273-80
12. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24
13. DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2946-53
14. Verburg FA, Mader U, Luster M, Reiners C. Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumour diameter, invasive growth and metastases. *Eur J Endocrinol* 2009;160:619-24
15. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214
16. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803
17. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941-59
18. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grunwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O. [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3)]. *Nuklearmedizin* 2007;46:213-9
19. Mallick U, Harmer C, Hackshaw A, Moss L. Iodine or Not (IoN) for low-risk differentiated thyroid cancer: the next UK National Cancer Research Network randomised trial following HiLo. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:159-61
20. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades

- (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002;26:879-85
21. Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropinska A, Pomorski L, Kukulska A, Prokurat A, Wygoda Z, Jarzab B. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007;48:879-88
 22. Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, Zelissen PM, de Klerk JM. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:33-7
 23. Verburg FA, Stokkel MP, Duren C, Verkooijen RB, Mader U, van Isselt JW, Marlowe RJ, Smit JW, Reiners C, Luster M. 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* 2010;37:276-83
 24. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new american thyroid association staging system. *Thyroid* 2010;20:1349
 25. Verburg FA, Hanscheid H, Biko J, Hategan MC, Lassmann M, Kreissl MC, Reiners C, Luster M. Dosimetry-guided high-activity (131)I therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:896-903
 26. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. New-York: Wiley-Blackwell, 2009.
 27. Morgenthaler NG, Froehlich J, Rendl J, Willnich M, Alonso C, Bergmann A, Reiners C. Technical evaluation of a new immunoradiometric and a new immunoluminometric assay for thyroglobulin. *Clin Chem* 2002;48:1077-83
 28. Kaplan EL, Meier P. nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958;53:481

29. Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics* 1982;38:933-42
30. Tennvall J, Biorklund A, Moller T, Ranstam J, Akerman M. Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up. *Cancer* 1986;57:1405-14
31. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. *Surgery* 1994;116:1036-40
32. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lombroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892-9
33. Martins-Filho R, Ward LS, Amorim BJ, Santos AO, Lima MC, Ramos CD, Matos PS, Assumpcao LV, Camargo EE, Etchebehere EC. Cumulative doses of radioiodine in the treatment of differentiated thyroid carcinoma: knowing when to stop. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:807-12
34. Huang IC, Chou FF, Liu RT, Tung SC, Chen JF, Kuo MC, Hsieh CJ, Wang PW. Long-term outcomes of distant metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:439-47
35. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1531-6
36. Chiesa C, Castellani MR, Vellani C, Orunesu E, Negri A, Azzeroni R, Botta F, Maccauro M, Aliberti G, Seregini E, Lassmann M, Bombardieri E. Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:546-61
37. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Thyreoglobulin) and Thyreoglobulin autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5566-75

38. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, Claustrat F, Koscielny S, Taieb D, Toubeau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schwartz C, Dejax C, Brenot-Rossi I, Torlontano M, Tenenbaum F, Bardet S, Bussiere F, Girard JJ, Morel O, Schneegans O, Schlienger JL, Prost A, So D, Archambeaud F, Ricard M, Benhamou E. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2487-95
39. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR, III, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-85
40. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, Bardet S, Leenhardt L, Bastie D, Schwartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Bonichon F, Dejax C, Toubert ME, Leboulleux S, Ricard M, Benhamou E. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1663-73
41. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, Nicol A, Clark PM, Farnell K, McCready R, Smellie J, Franklyn JA, John R, Nutting CM, Newbold K, Lemon C, Gerrard G, Abdel-Hamid A, Hardman J, Macias E, Roques T, Whitaker S, Vijayan R, Alvarez P, Beare S, Forsyth S, Kadalayil L, Hackshaw A. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674-85

Danksagung

Herrn Prof. Dr. h.c. Dr. med. Christoph Reiners möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich danken für die Übernahme des Referates und für die Möglichkeit, diese Doktorarbeit an der Klinik und Poliklinik der Nuklearmedizin der Universität Würzburg anzufertigen.

Herrn Prof. Dr. med. Martin Faßnacht-Capeller danke ich ebenso herzlich für die Übernahme des Koreferates.

Mein ganz besonderer Dank geht an meinem wissenschaftlichen Betreuer Herrn PD Dr. Dr. med. F.A. Verburg, dem von der ersten Stunde an kein Weg zu weit und keine Erläuterung noch so komplexer Fragestellungen zu viel gewesen ist. Er hat mir sowohl während der Datenauswertung als auch beim späteren Niederschreiben der Studienergebnisse immer und jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Danken möchte ich auf diesem Wege auch Herrn Dr. Mäder, ohne dessen klinische Datenbank und statistische Auswertung ich meine Dissertation nicht zum Abschluss hätte bringen können.

Bei Fr. Dr. med. Katharina Jellinghaus und Fr. Marie- Desirée Thies möchte ich mich herzlich für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens bedanken.

Weiterhin danken möchte ich meinem Ehemann Paul-Alexander Thies, Fr. Karina Tanase und meiner Familie für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung.

Curriculum Vitae

Vornamen: Elena-Daphne Dorothée

Familienname: Thies

Ärztliche Tätigkeit

Ab 04/2012: Assistenzärztin für Psychiatrie & Psychotherapie an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Würzburg

Ausbildung

15.11.2011: Approbation als Ärztin, Regierung von Unterfranken

Ab 10/2011: Promotionssemester an der Julius-Maximilians Universität Würzburg, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin.

15.11.2011: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

21.08.2007: Erster Abschnitte der ärztlichen Prüfung

2005-2011: Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians Universität Würzburg

1996-2005: Burghardt Gymnasium Buchen. Abschluss mit Abitur.