

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

**Klinische Präsentation, Prognose und Therapie des anaplastischen
Schilddrüsenkarzinoms – Entwurf und Auswertung einer multizentrischen
Registerstudie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Julia Stefanie Wendler
aus Stuttgart

Würzburg, Februar 2019



Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Matthias Kroiß

Korreferent: Prof. Dr. med. Andreas Buck

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2019

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	- 1 -
1.1	Die Schilddrüse und ihre Funktion	- 1 -
1.2	Tumoren der Schilddrüse	- 2 -
1.2.1	Benigne Tumoren der Schilddrüse	- 2 -
1.2.2	Epidemiologie der Schilddrüsenkarzinome.....	- 2 -
1.2.3	Histologie der Schilddrüsenkarzinome	- 2 -
1.2.3.1	WHO-Klassifikation der Schilddrüsentumoren nach Morphologie (2004).....	- 3 -
1.2.4	Ätiologie der Schilddrüsenkarzinome	- 4 -
1.2.5	Präoperative Diagnostik.....	- 5 -
1.2.6	Therapie der Schilddrüsenkarzinome	- 7 -
1.2.6.1	Primär- und adjuvante Therapie	- 7 -
1.2.6.2	Lokal-ablative Verfahren	- 9 -
1.2.6.3	Systemische Therapie bei lokal persistierender und rezidivierender Erkrankung sowie Fernmetastasierung.....	- 9 -
1.2.7	Staging.....	- 10 -
1.3	Sonderstellung – seltene Schilddrüsentumoren	- 12 -
1.3.1	Das medulläre Schilddrüsenkarzinom	- 12 -
1.3.2	Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom	- 14 -
1.3.3	Das Radiojod-refraktäre und gering-differenzierte Schilddrüsenkarzinom	- 16 -
1.3.4	Das Nebenschilddrüsenkarzinom	- 18 -
1.4	Fragestellung der Arbeit	- 20 -
2.	METHODIK	- 22 -
2.1	Das Register der Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen	- 22 -

2.1.1	Im Register erfasste Entitäten	- 22 -
2.1.2	Einschlusskriterien in das Register	- 23 -
2.1.3	Teilnehmende Zentren	- 23 -
2.1.4	Datenbankstruktur	- 24 -
2.1.5	Die Entwicklung - von der Idee bis zur Online-Datenbank	- 25 -
2.1.5.1	Entstehung	- 25 -
2.1.5.2	Testphase	- 25 -
2.1.5.3	Finalisierung und Ausblick	- 27 -
2.1.5.4	Aktueller Stand	- 27 -
2.2	Patienten*innen und Methoden	- 27 -
2.2.1	Einschlusskriterien	- 28 -
2.2.2	Definition der analysierten Gruppen	- 28 -
2.2.2.1	Gesamtkohorte	- 28 -
2.2.2.2	Subgruppe zur multimodalen Therapie	- 29 -
2.2.2.3	Subgruppe zur medikamentösen Therapie	- 29 -
2.2.3	Endpunkt	- 29 -
2.3	Statistische Auswertung	- 30 -
3.	ERGEBNISSE	- 31 -
3.1	Klinische Charakteristika	- 31 -
3.1.1	Langzeitüberlebende	- 34 -
3.2	Tumorthherapie	- 34 -
3.2.1	Operation	- 35 -
3.2.2	Medikamentöse Therapie	- 36 -
3.2.3	Strahlentherapie	- 37 -
3.2.4	Multimodalität der Therapie	- 38 -
3.3	Überlebensanalysen	- 39 -

3.3.1	Stadienabhängiges Gesamtüberleben	- 39 -
3.3.2	Prognosefaktoren	- 40 -
3.3.3	Therapiebezogenes Überleben	- 41 -
3.3.3.1	Subgruppenanalyse: Überleben abhängig von der..... medikamentösen Therapie	- 42 -
3.3.4	Stadienabhängiges Therapieergebnis	- 43 -
3.3.4.1	Stadienabhängiges Überleben bei multimodaler Therapie .	- 45 -
4.	DISKUSSION	- 47 -
4.1	Identifikation von Prognosefaktoren	- 50 -
4.1.1	Demographische Faktoren	- 50 -
4.1.2	Tumorspezifische Faktoren	- 50 -
4.1.3	Therapiespezifische Faktoren.....	- 51 -
4.1.3.1	Schilddrüsenoperation und Resektionsstatus.....	- 51 -
4.1.3.2	Perkutane Strahlentherapie	- 52 -
4.1.3.3	Medikamentöse Therapie	- 53 -
4.1.3.4	Multimodalität der Therapie	- 55 -
4.2	Ausblick	- 57 -
5.	ZUSAMMENFASSUNG	- 58 -
6.	LITERATURVERZEICHNIS	- 60 -
7.	ANHANG	- 66 -
7.1	Abbildungsverzeichnis	- 66 -
7.2	Tabellenverzeichnis	- 66 -
7.3	Abkürzungsverzeichnis	- 67 -

Danksagung

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

1.1 Die Schilddrüse und ihre Funktion

Die H-förmig angelegte Schilddrüse gliedert sich in zwei Seitenlappen, die über den Isthmus miteinander in Verbindung stehen⁽¹⁾. Dieser liegt der Trachea auf Höhe des 2.-4. Trachealknorpels ventral an⁽²⁾. Das Normalgewicht liegt bei Erwachsenen abhängig vom Geschlecht zwischen 15 und 20g⁽²⁾.

Die Schilddrüsenanlage entsteht aus dem Endoderm des Schlunddarmbodens und wächst als Ductus thyroglossalis nach kaudal in den Halsbereich⁽³⁾. Die Vorläufer der parafollikulären C-Zellen entwickeln sich aus dem Ultimobranchialkörper, welcher dem Endoderm der 5. Schlundtasche entstammt und werden später von der Schilddrüse umwachsen^(1,3). Die Schilddrüse zählt zu den endokrinen Drüsen und enthält zwei voneinander unabhängige endokrine Zellarten⁽³⁾. Die Hauptmasse machen Schilddrüsenepithelzellen aus, die in Follikeln organisiert für die Produktion, Speicherung und Sekretion von Trijodthyronin (T₃) und Tetrajodthyronin (T₄) verantwortlich sind⁽³⁾. Ein kleiner Teil von weniger als 0,1 %⁽⁴⁾ besteht aus parafollikulären C-Zellen, die Calcitonin produzieren⁽³⁾. Stimuliert wird die Produktion von T₃ und T₄ durch die Ausschüttung von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus und Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) aus der Hypophyse unter der Regie des thyreotropen Regelkreises⁽³⁾. Trijodthyronin und Tetrajodthyronin beeinflussen maßgeblich das Wachstum und die Entwicklung des Neugeborenen sowie die Stoffwechselregulation des erwachsenen Menschen und haben somit Einfluss auf alle Organsysteme⁽⁵⁾. Die C-Zellen wiederum werden über den Serum-Kalzium-Spiegel stimuliert⁽³⁾. Calcitonin bewirkt über die Hemmung der Osteoklasten-Funktion im Knochen eine Senkung der Kalzium-Konzentration im Blut und ist somit der physiologische Antagonist zum Parathormon^(2,3).

1.2 Tumoren der Schilddrüse

1.2.1 Benigne Tumoren der Schilddrüse

Tumoren der Schilddrüse, die klinisch und makroskopisch als knotige Läsionen imponieren, finden sich bei 4-7 %, in Jodmangelgebieten sogar bei bis zu 50 % der Bevölkerung⁽⁴⁾. Den Großteil der gutartigen Schilddrüsentumoren machen Adenome aus Follikelepithelzellen aus. Ihr Entstehen wird sowohl durch epigenetische Komponenten wie Jodmangel, Rauchen und Strahlung als auch durch genetische Komponenten wie Alter, weibliches Geschlecht und familiäre Disposition beeinflusst^(4,6). Hämangiome, Lymphangiome oder Fibrome der Schilddrüse sind Raritäten⁽⁴⁾.

1.2.2 Epidemiologie der Schilddrüsenkarzinome

Maligne Tumoren der Schilddrüse sind zwar mit einem Prozent aller onkologischen Diagnosen selten, bilden unter den endokrinen Tumoren aber die häufigste maligne Neoplasie⁽⁷⁾. Die Inzidenz von Schilddrüsenmalignomen unterliegt erheblichen geographischen sowie ethnischen Einflüssen⁽⁸⁾. In Deutschland kommt es zu ca. acht Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr⁽⁹⁾. Selbst innerhalb Deutschlands gibt es geographische Unterschiede⁽⁹⁾. Die höchsten Erkrankungsraten, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, sind in Bayern, Nordrhein-Westfalen und Berlin zu beobachten⁽⁹⁾. Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland etwa 4 280 Frauen und 1 840 Männer, wie aus einem Bericht des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts hervorgeht. Das mittlere Erkrankungsalter betrug hier 51 Jahre bei Frauen und 55 Jahre bei Männern⁽⁹⁾. Mit Ausnahme anaplastischer Karzinome werden Schilddrüsenmalignome überwiegend in frühen Stadien entdeckt und haben eine günstige Prognose⁽⁹⁾.

1.2.3 Histologie der Schilddrüsenkarzinome

Malignome der Schilddrüse stellen keine einheitliche Tumorentität dar. Vielmehr sind Schilddrüsenmalignome eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren mit

unterschiedlicher Ätiologie und Prognose⁽¹⁰⁾. Anhand der Histologie unterteilt man verschiedene Subtypen (siehe 1.2.3.1 *WHO-Klassifikation der Schilddrüsentumoren nach Morphologie*). Am häufigsten werden papilläre (ca. 72 %) und follikuläre Adenokarzinome (ca. 12 %) nachgewiesen, die beide - gemeinsam mit selteneren Varianten wie dem onkozytären Karzinom (auch Hürthle-Zell-Karzinom genannt) - zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen gezählt werden⁽¹¹⁾. Diese haben ihren Ursprung in den Schilddrüsenepithelzellen. Eine weitere Gruppe bildet das medulläre Schilddrüsenkarzinom, das von Calcitonin-produzierenden C-Zellen abstammt und einen Anteil von ca. 5 % ausmacht⁽¹²⁾. Noch seltener ist das entdifferenzierte anaplastische Karzinom, welches die aggressivste Tumorentität repräsentiert und etwa 2 % der Schilddrüsenmalignome ausmacht⁽¹³⁾. Abschließend können noch das primäre Lymphom der Schilddrüse, das Angiosarkom der Schilddrüse und Metastasen extrathyreoidaler Tumoren erwähnt werden, jeweils mit verschwindend geringen Inzidenzen⁽⁴⁾.

1.2.3.1 WHO-Klassifikation der Schilddrüsentumoren nach Morphologie (2004)⁽¹⁴⁾

- I. Epitheliale Tumoren
 - A. Gutartige (Follikuläres Adenom, Andere)
 - B. Maligne
 - 1. Follikuläres Karzinom (FTC)
 - 2. Papilläres Karzinom (PTC)
 - 3. Pflasterzellkarzinom
 - 4. Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom (UTC/ATC)
 - 5. Medulläres Karzinom (MTC)
- II. Nichtepitheliale Tumoren
 - A. Gutartige
 - B. Maligne (Fibrosarkom, Andere)
- III. Verschiedene Tumoren (Karzinosarkom, Maligne Lymphome, Teratome)
- IV. Metastasen
- V. Unklassifizierbare Tumoren

VI. Tumorartige Veränderungen

1.2.4 Ätiologie der Schilddrüsenkarzinome

Die Ätiologie der sporadischen Schilddrüsenkarzinome ist weitestgehend unbekannt⁽¹⁰⁾. Als gesicherter Risikofaktor gilt ionisierende Strahlung. Auch die Aufnahme von radioaktivem Jod, wie nach Reaktorunfällen, erhöht das Risiko an Schilddrüsenkrebs zu erkranken^(9,10). Die Latenz zwischen Exposition und Erkrankungsalter liegt bei 5-30 Jahren⁽¹⁰⁾. Weiterhin unklar ist, warum Frauen häufiger betroffen sind als Männer (Frauen erkranken 3,5 mal häufiger als Männer)⁽⁶⁾. Da im Kindesalter das Geschlechterverhältnis ausgeglichen ist wird ein hormoneller Einfluss von Östrogen diskutiert^(15,16). Eine adäquate Jodversorgung, welche die Entstehungsrate von gutartigen Schilddrüsentumoren verringert⁽⁴⁾, hat zwar keinen Einfluss auf die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen, die histologische Verteilung scheint aber dadurch verändert zu werden⁽¹⁰⁾. So kommt es unter ausreichender Jodzufuhr zu einer relativen Zunahme der papillären Karzinome mit gleichzeitiger Abnahme der follikulären Karzinome⁽¹⁰⁾. Das anaplastische Karzinom betreffend, verzeichnete sich zumindest ein Trend zu einer geringeren Inzidenz⁽¹⁷⁾. Molekularbiologisch können bei differenzierten Schilddrüsenmalignomen oft genetische Veränderungen, z. B. in den Protoonkogenen ras und c-myc oder dem TSH-Rezeptor, nachgewiesen werden, die sich aber auch in gutartigen Schilddrüsentumoren finden⁽¹⁸⁾. Für die Karzinogenese spezifische Gene ließen sich bisher nicht eindeutig identifizieren⁽¹⁸⁾.

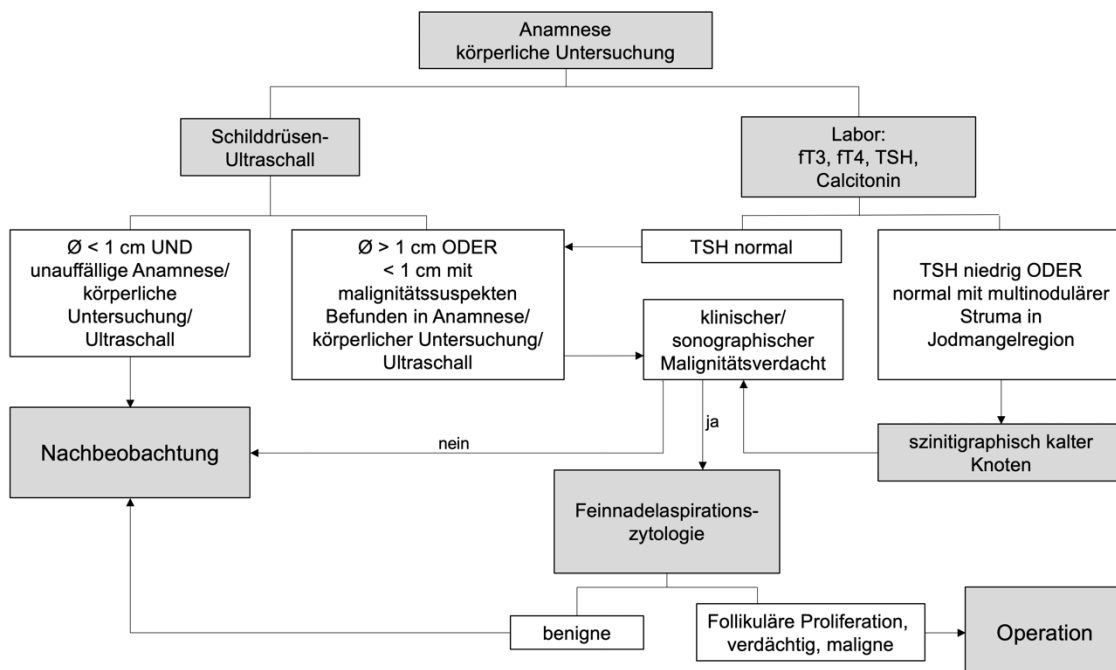
Differenzierte Schilddrüsenkarzinome haben in ca. 5 % der Fälle einen hereditären Hintergrund⁽¹⁹⁾. Sie treten entweder nicht-syndromal oder im Rahmen autosomal-dominant vererbter Syndrome auf, wie dem Gardner-Syndrom, welches mit Entwicklung zahlreicher adenomatöser Polypen des Kolons^(20,21), oder dem Cowden-Syndrom, welches mit multiplen Harmatomen und anderen Tumormanifestationen einhergeht⁽²²⁾. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom tritt zu 25 % hereditär, im Rahmen der autosomal-dominant vererbten multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2A oder 2B, auf und ist hierbei auf eine Mutation im

RET-Protoonkogen zurückzuführen⁽¹⁰⁾. Patienten*innen mit multipler endokriner Neoplasie erkranken neben dem medullären Schilddrüsenkarzinom gehäuft syn- oder metachron an unilateralen oder bilateralen Phäochromozytomen⁽²³⁾. Bei MEN2A kann auch ein primärer Hyperparathyreoidismus auftreten, bei MEN2B Neurinome der Lippen- und Zungenschleimhaut, eine Ganglioneuromatose des Gastrointestinaltraktes und ein marfanoider Habitus⁽¹⁹⁾.

1.2.5 Präoperative Diagnostik

Noduläre Veränderungen der Schilddrüse ≥ 5 mm im Durchmesser finden sich in ca. 25 % der Bevölkerung⁽¹⁹⁾. Um unnötige Operationen zu vermeiden, aber auch um operationsbedürftige Läsionen zu detektieren, ist eine umfassende präoperative Diagnostik essentiell (Abbildung 1)⁽¹⁹⁾.

Abbildung 1 Differenzialdiagnostik des Schilddrüsenknotens nach der American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi und European Thyroid Association⁽¹⁹⁾



Neben einer ausführlichen Anamnese, die sowohl lokale Symptomatik und systemische Beschwerden als auch die Familienanamnese einschließt, gehört die körperliche Untersuchung, vor allem der Halsregion, zu den

Basismaßnahmen⁽⁶⁾. Sonographisch gelten Hypoechogenität, Mikrokalzifikationen, unregelmäßige Begrenzung, kapselüberschreitendes Wachstum und erhöhte intranoduläre Vaskularisation als Malignitätskriterien⁽²⁴⁾. Sonographisch suspekt imponierende Knoten können weiter durch ^{99m}-Technetium-Szintigraphie beurteilt werden⁽²⁵⁾. Eine Minderspeicherung von ^{99m}-Technetium im Sinne eines kalten Knotens, bei sonographisch nachgewiesener nodulärer Läsion als bildmorphologisches Korrelat, gilt ebenso als malignitätssuspekt⁽²⁴⁾. Wenn sich aufgrund klinischer oder Ultraschallkriterien ein Malignitätsverdacht ergibt, kann diese Läsion zytologisch mittels Feinnadelaspirationszytologie weiterführend untersucht werden (*Abbildung 2*).

Abbildung 2 Bethesda-Klassifikation der Feinnadelaspirationszytologie⁽²⁶⁾

<p>Kein diagnostisches oder ungenügendes Material</p> <p>Zysteninhalt: ausschließlich Zystenflüssigkeit („cyst fluid only“)</p> <p>Azelluläre Präparate</p> <p>Andere (Blutüberlagerungen, Gerinnungsartefakte, etc.)</p> <p>Benigne</p> <p>Vereinbar mit benignen follikulären Knoten (einschließlich adenomatöse Knoten, kolloidreiche Knoten, etc.)</p> <p>Vereinbar mit lymphozytärer (Hashimoto-)Thyreoiditis im klinischen Kontext</p> <p>Vereinbar mit subakuter granulomatöser Thyreoiditis</p> <p>Andere</p> <p>Atypie unklarer Signifikanz (AUS) oder follikuläre Läsion unklarer Signifikanz (FLUS)</p> <p>Follikuläre Neoplasie oder Verdacht auf Follikuläre Neoplasie</p> <p>Ein oxyphiler Zelltyp soll speziell angegeben werden</p> <p>Verdacht auf Malignität</p> <p>V. a. papilläres Karzinom/V. a. medulläres Karzinom</p> <p>V. a. Metastasen</p> <p>V. a. Lymphom</p> <p>Andere</p> <p>Maligne</p> <p>Papilläres/Medulläres Karzinom/Wenig (niedrig) differenziertes Karzinom</p> <p>Plattenepithelkarzinom</p> <p>Metastasen</p> <p>Non-Hodgkin-Lymphom</p> <p>Andere</p>

Auch eine spezifische Zuordnung der Tumorentität gelingt, z. B. durch immunhistochemische Zusatzfärbungen aus einer gewonnenen Zytologie, was entscheidende Bedeutung für die Operationsstrategie haben kann⁽¹⁰⁾.

Eine präoperative Labordiagnostik hat vor allem für das medulläre Schilddrüsenkarzinom Bedeutung, welches anhand des hochsensitiven Tumormarkers Calcitonin detektiert werden kann⁽¹⁹⁾.

1.2.6 Therapie der Schilddrüsenkarzinome

Das therapeutische Procedere von Schilddrüsenkarzinomen hängt maßgeblich von der Tumorentität und dem Tumorstadium ab. Eine umfassende präoperative Diagnostik ist daher unerlässlich (*1.2.5 Präoperative Diagnostik*). Wenn die tumorverdächtige Läsion als operabel eingestuft wird, ist die lokal vollständige Entfernung der Tumormanifestation das primäre Therapieziel⁽²⁵⁾.

1.2.6.1 Primär- und adjuvante Therapie

Abhängig von der lokoregionären Tumorausbreitung und der Anwesenheit bildmorphologisch suspekter Lymphknoten sowie der zytologischen Ergebnisse und vermuteten Tumorentität, wird das Ausmaß der chirurgischen Intervention bestimmt^(25,27). Während beim bildgebend lymphonodal-negativen differenzierten Schilddrüsenkarzinom durch eine prophylaktische Lymphknotendisektion kein wesentlicher Vorteil bezüglich des lokoregionären Rezidivrisikos gezeigt werden konnte, lässt sich beim lymphonodal-positiven differenzierten Schilddrüsenkarzinom durch Kompartiment-orientierte systematische Lymphknotendisektion eine Senkung der Rezidivquote erzielen^(28,29). Der Stellenwert einer adjuvanten Radiojodtherapie ist bei widersprüchlicher Studienlage beschränkt und unterscheidet sich zwischen der Leitlinie der European Association for Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EANM), der British Thyroid Association (BTA) und der American Thyroid Association (ATA). Unter Zugrundelegung der aktuellen ATA-Leitlinie^(25,29) wird beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom nach erfolgter Operation, abhängig vom ATA Risikolevel (*Tabelle 1*), eine adjuvante Radiojodtherapie empfohlen.

Tabelle 1 Differenzierte Schilddrüsenkarzinome mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko nach ATA und BTA^(25,29,30)

Risiko	pTN	weitere Charakteristika
niedrig	pT1a uni- oder multifokal N0/Nx pT1b N0/Nx pT2 N0/Nx pT3 >4 cm N0/Nx	<4 cm intrathyreoidal R0, R1 M0
mittel	pT3 N0/Nx pT3 N1a/N1b	bei extrathyreoidaler Ausbreitung: mikroskopisch R0 M0
hoch	pT4 M1 R2	

Bei niedrigem Risikoprofil gibt es keinen Hinweis darauf, dass die verzögerte Diagnose einer persistierenden oder rezidivierenden Erkrankung die Prognose maßgeblich verschlechtert, sodass hier regulär keine adjuvante Radiojodtherapie empfohlen wird⁽²⁵⁾.

Aufgrund der TSH-Abhängigkeit des Follikel epithelzellwachstums ist auch eine TSH-suppressive Therapie mit Schilddrüsenhormonen ein wichtiger Eckpfeiler der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms⁽²⁵⁾.

Aufgrund des fehlenden Natrium-Jodid-Symporters in parafollikulären C-Zellen und dedifferenzierten Follikel epithelzellen ist eine Radiojodtherapie beim medullären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinom generell nicht zielführend. Beim medullären Karzinom ist bei schlechtem Therapieansprechen auf Bestrahlung und klassische Chemotherapie die initial vollständige chirurgische Resektion besonders essentiell⁽³¹⁾. Beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom wird ein operatives Procedere nur empfohlen, wenn nach Einschätzung der Operateurin/des Operateurs eine vollständige Tumorsektion (R0 oder R1-Situation) erzielt werden kann. Anschließend wird eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie empfohlen⁽³²⁾.

Das lokal fortgeschrittene differenzierte Schilddrüsenkarzinom betreffend, konnte das Lokalrezidivrisiko nicht signifikant durch eine adjuvante perkutane Strahlentherapie gesenkt werden⁽²⁵⁾. Eine adjuvante perkutane Strahlentherapie

findet bei dieser Tumorentität nur im Einzelfall Anwendung. Hierzu gehören z. B. das Vorliegen großer Tumorresiduen mit oft infiltrativem Wachstum in benachbarte Strukturen wie Ösophagus oder Trachea, die aufgrund dieser nicht oder nur mit großem Risiko resektabel erscheinen oder die fehlende Radiojodspeicherung⁽²⁵⁾.

1.2.6.2 Lokal-ablative Verfahren

Da das Ansprechen auf konventionelle Chemotherapie, zumindest beim differenzierten oder medullären Schilddrüsenkarzinom, insgesamt schlecht ist, werden nach erfolgloser Primärtherapie (und ggf. Radiojodtherapie), wenn möglich, zunächst lokale Therapiemaßnahmen ausgeschöpft⁽³³⁾. Hierzu zählen chirurgische Therapiestrategien, vor allem bei solitären Metastasen oder strikt lokoregionärem Rezidiv⁽³³⁾. Auch eine perkutane Strahlentherapie kann zur palliativen Therapie von symptomatischer Fernmetastasierung, insbesondere Knochenmetastasen, in allen Schilddrüsenkarzinomentitäten eingesetzt werden⁽³⁴⁾. Ebenso kommen Radiofrequenzablation sowie Chemo- oder Radioembolisation, vor allem bei hepatischer Metastasierung zum Einsatz⁽³⁴⁾.

1.2.6.3 Systemische Therapie bei lokal persistierender und rezidivierender Erkrankung sowie Fernmetastasierung

Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom hat die Radiojodtherapie nicht nur einen Stellenwert in der adjuvanten Therapie, sondern auch beim Vorliegen radiojodspeichernde Lymphknoten- und Fernmetastasen, die nicht kurativ resektabel sind⁽³⁵⁾. Hierdurch können trotz Fernmetastasierung 10-Jahres-Überlebensraten von 90 % erzielt werden⁽²⁹⁾. Die Prognose verschlechtert sich enorm, wenn der Tumor initial kein Radiojod aufnimmt oder diese Fähigkeit im Verlauf der Erkrankung verliert⁽³⁶⁾. Auf molekularbiologischer Ebene scheint hierbei die BRAF(V600E)-Mutation eine wesentliche Rolle zu spielen⁽³⁷⁾. Bei Patienten*innen mit radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom verringert sich die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit hierdurch auf ca. 10 %⁽³⁵⁾.

Infolge der Charakterisierung zentraler Signaltransduktionswege des Zellwachstums und molekularer Targets, kommen seit kurzer Zeit beim

radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinom Multityrosinkinaseinhibitoren zum Einsatz, die sich unter anderem gegen die VEGF-Rezeptorfamilie (vascular endothelial growth factor) und FGF-Rezeptoren (fibroblast growth factor) richten^(38,39). Für diese Tyrosinkinasehemmer konnte bisher zwar eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, aber kein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden⁽²⁹⁾.

Auch beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom, welches durch ein operatives Procedere nicht mehr kurativ therapierbar ist, finden Tyrosinkinaseinhibitoren Anwendung⁽⁴⁰⁾.

Beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom wird analog zur adjuvanten Therapie, auch bei inoperablen Tumoren oder Tumorrezidiv, eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen⁽³²⁾. Abhängig vom molekulargenetischen Profil kommen auch bei dieser Entität Tyrosinkinaseinhibitoren oder BRAF-/ALK-Inhibitoren zum Einsatz⁽³²⁾.

1.2.7 Staging

Die Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome erfolgt, je nach Größe, Ausbreitung und Metastasierung (TNM), anhand der Union internationale contre le cancer (UICC) in 7. Auflage von 2009 (siehe *Tabellen 2* und *3*).

Eine Ausnahme bildet das anaplastische Schilddrüsenkarzinom, welches aufgrund der schlechten Prognose generell in Stadium IV eingestuft wird. Stadium IVA bezeichnet anaplastische Schilddrüsenkarzinome mit ausschließlich intrathyreoidaler, Stadium IVB mit extrathyreoidaler Ausbreitung. Das Stadium IVC liegt bei Fernmetastasierung vor, unabhängig vom Ausmaß der lokalen Ausbreitung.

Die Metastasierungswege unterscheiden sich abhängig von der Tumorentität. Das papilläre und das medulläre Schilddrüsenkarzinom metastasieren vorwiegend in regionale Lymphknoten⁽⁶⁾. Diese regionalen Lymphknotenmetastasen werden nicht selten vor der Entdeckung des Primärtumors klinisch manifest. Das follikuläre Karzinom metastasiert oft direkt hämatogen z. B. in Lunge und Knochen⁽¹⁰⁾.

Tabelle 2 UICC-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome in 7. Auflage, 2009⁽⁴¹⁾

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1a	M0
IVA	T1-3	N1b	M0
	T4a	jedes N	M0
VB	T4b	jedes N	M0
IVC	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 3 Zugrundeliegende TNM-Klassifikation der UICC in 7. Auflage, 2009⁽⁴¹⁾

T1a	≤1 cm Durchmesser, beschränkt auf die Schilddrüse
T1b	>1 bis ≤2 cm Durchmesser, beschränkt auf die Schilddrüse
T2	>2 bis ≤4 cm Durchmesser, beschränkt auf die Schilddrüse
T3	>4 cm Durchmesser, beschränkt auf die Schilddrüse, sowie alle differenzierten Tumoren mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (z. B. in das perithyreoidale Weichteilgewebe)
T4a	differenzierter Tumor jeder Größe mit Kapselüberschreitung und Invasion des subkutanen Weichteilgewebes, des Larynx, der Trachea, des Ösophagus oder des N. laryngeus recurrens ODER jedes intrathyreoidale anaplastische Karzinom
T4b	differenzierter Tumor jeder Größe mit Invasion der prävertebralen Faszie oder Ummauerung der A. carotis/mediastinaler Gefäßen ODER jedes nach extrathyreoidal ausgebreitete anaplastische Karzinom
N1a	Lymphknotenmetastasen im Level IV (prä- und paratracheal, prä-laryngeal, Delphi-Lymphknoten)

N1b Metastasen in andere uni-, bi- oder kontralaterale Lymphknoten oder im oberen Mediastinum

M1 Fernmetastasen

1.3 Sonderstellung – seltene Schilddrüsentumoren

Die Organisation Rare Cancer Europe definiert Tumoren als selten, wenn ihre Inzidenz jährlich unter 6/100 000 liegt⁽⁴²⁾. Die spezifischen Herausforderungen sind die oft späte oder falsche Diagnosestellung, die fehlende klinische Expertise und der Mangel an etablierten Behandlungsstrategien⁽⁴³⁾. Die Möglichkeit für klinische Studien ist, aufgrund der geringen Fallzahlen pro Zentrum, oft auf ein multizentrisches Konzept beschränkt. Auch das, durch den limitierten Absatzmarkt begründete, mangelnde Interesse der Pharmaindustrie zur Entwicklung neuer Therapien verzögert den Therapiefortschritt maßgebend⁽⁴⁴⁾. Das 5-Jahres-Überleben ist mit 47 % im Vergleich zu 65 % für häufigere Krebserkrankungen deutlich schlechter⁽⁴⁵⁾.

Bezüglich des Schilddrüsenkarzinoms trifft die Definition der seltenen Tumoren zwar nicht auf die differenzierten Schilddrüsenkarzinome zu, deren Inzidenz ca. 11/100 000 beträgt, aber auf das medulläre, das anaplastische und das Nebenschilddrüsenkarzinom mit Inzidenzen von ca. 0,7, 0,3 und <0,1/100 000 pro Jahr.

Gemeinsam haben diese heterogene Gruppe von Karzinomen lediglich ihre Lokalisation sowie das seltene Auftreten und, verglichen mit dem differenzierten Schilddrüsenkarzinom, eine deutlich schlechtere Prognose.

Auch das Radiojod-refraktäre differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist dieser Gruppe zuzuordnen, welches initial oder im Verlauf der Erkrankung bei zwei Drittel der Patienten*innen mit Fernmetastasierung konstatiert werden muss. Hierbei reduziert sich das 10-Jahres-Überleben von 56 % auf 10 %⁽³⁶⁾.

1.3.1 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom stammt nicht von den Follikel epithelzellen, sondern von den Calcitonin-produzierenden C-Zellen ab⁽¹⁹⁾. Es zählt daher formal

zu den neuroendokrinen Tumoren. In Frühstadien ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom oft asymptomatisch und wird im Rahmen der Routine-Schilddrüsenuntersuchung oder bei positiver Familienanamnese detektiert. Etwa 75 % treten sporadisch, 25 % hereditär im Rahmen der autosomal-dominant vererbten multiplen endokrinen Neoplasie (MEN Typ 2A oder 2B) auf⁽⁴⁶⁾. Hierbei kommt es zu Punktmutationen im RET-Protoonkogen auf Chromosom 10⁽⁴⁶⁾. Prinzipiell kann das MTC in jedem Lebensalter auftreten, mit einem Gipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Die hereditären Karzinome treten jedoch um zwei Jahrzehnte früher auf, bei MEN 2B sogar schon in früher Kindheit^(19,46). Die Diagnose wird häufig bereits präoperativ durch ein erhöhtes Serum-Calcitonin gestellt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hat mit steigendem Calcitonin-Wert eine Metastasierung in lokoregionäre Lymphknoten oft bereits stattgefunden⁽⁴⁷⁾.

Essentiell ist die vollständige Entfernung der Tumormanifestation, weil das MTC schlecht auf konventionelle Chemotherapie oder perkutane Bestrahlung anspricht⁽⁴⁸⁾. Da die parafollikulären C-Zellen kein Jod aufnehmen, ist auch eine Radiojodtherapie nicht zielführend. Medulläre Schilddrüsenkarzinome sind in ihrem Verlauf heterogen und oft über Jahre indolent⁽¹⁹⁾, sodass alleine das Vorliegen einer Tumormanifestation keine Therapieindikation darstellt. Die Aggressivität des Verlaufs kann bildmorphologisch und anhand der Verdopplungszeiten des spezifischen Tumormarkers Calcitonin und des unspezifischen Tumormarkers CEA abgeschätzt werden⁽⁴⁶⁾.

Bei fortgeschrittener Erkrankung kommen entweder die Re-Operation, lokal-ablative Verfahren oder Multityrosinkinaseinhibitoren zum Einsatz⁽⁴⁸⁾. Aktuell sind zwei Medikamente zur Therapie des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland zugelassen: Vandetanib, welches die Kinasen VEGFR, EGFR und RET sowie Cabozantinib, welches die Kinasen RET, MET, VEGFR, KIT, TRKB, FLT-3, AXL und TIE-2 hemmt⁽⁴⁰⁾ (siehe 7.3 *Abkürzungsverzeichnis*). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils ist unter Einsatz dieser Medikamente eine engmaschige klinische Verlaufskontrolle sowie eine gute supportive Therapie essentiell. Zu den häufigsten möglichen unerwünschten Wirkungen gehören gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe, Appetitmangel

mit Gewichtsverlust und Übelkeit, das Hand-Fuß-Syndrom, Müdigkeit und Bluthochdruck^(49,50).

Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt zwischen 54 und 68 %⁽⁴⁶⁾.

1.3.2 Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom

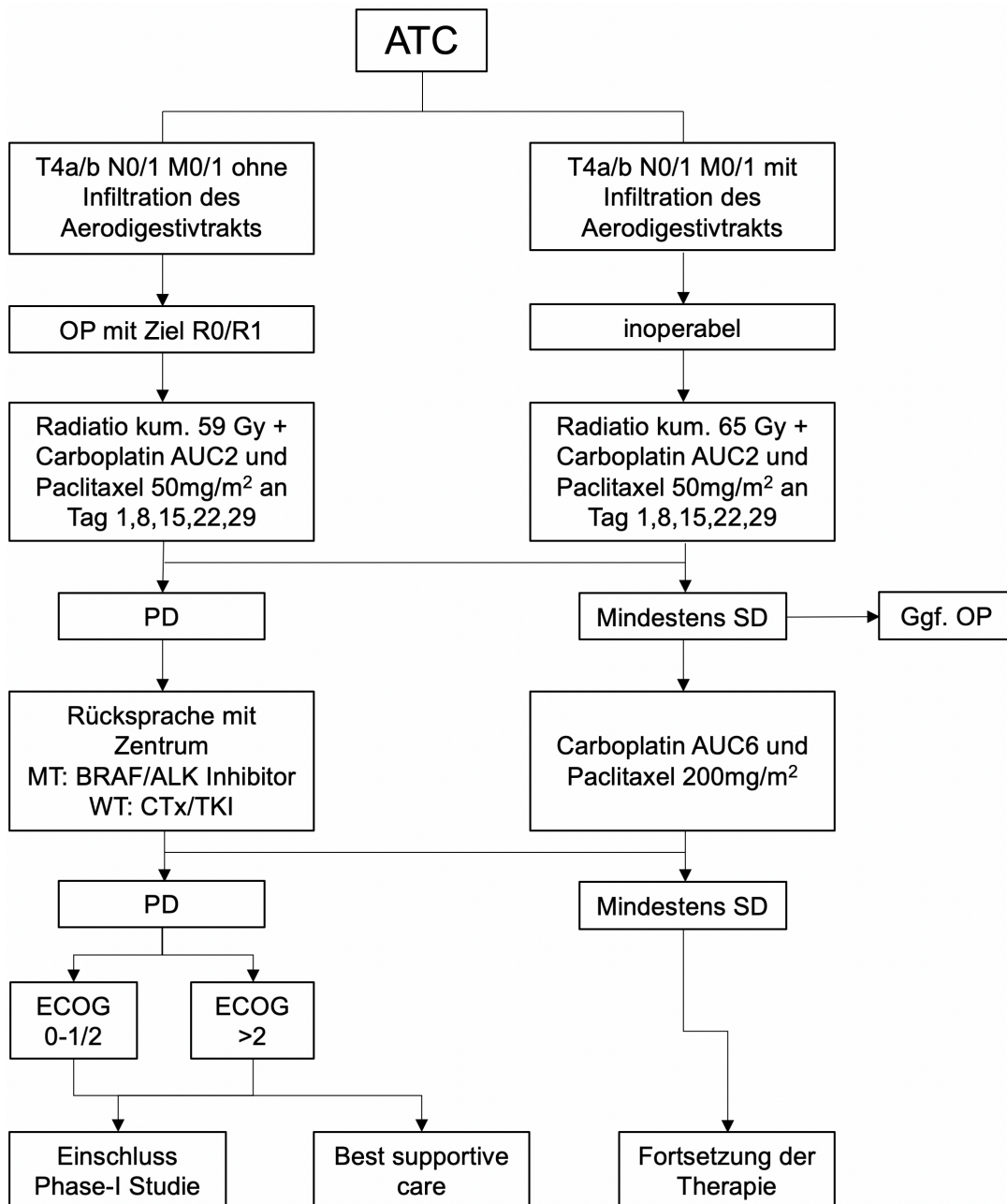
Es wird angenommen, dass das anaplastische Schilddrüsenkarzinom sowohl de novo als auch durch Dedifferenzierung im Rahmen der Inaktivierung eines Tumor-Suppressor-Gens (z. B. TP53) aus follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinomen entstehen kann^(18,19). Die damit verbundene maximale Signaltransduktionsaktivierung erklärt das rasche Tumorwachstum⁽¹⁹⁾. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 65 Jahren mehr als zehn Jahre über dem der anderen Entitäten⁽²¹⁾. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen⁽⁵¹⁾. Häufige Symptome bei Erstdiagnose sind Dyspnoe, Dysphagie und Heiserkeit⁽⁵²⁾, welche sich durch Verdrängung oder Infiltration umliegender Strukturen wie des Ösophagus, der Trachea oder des Larynx ergeben. Im Gegensatz zum papillären Schilddrüsenkarzinom, mit nur 2-10 % Fernmetastasierungsrate bei Erstdiagnose, finden sich beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom Fernmetastasen in über 50 % der Fälle⁽²¹⁾. Auch Lymphknotenmetastasen liegen bei Erstdiagnose regelhaft vor⁽⁵³⁾.

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom stammt zwar von Follikelepithelzellen ab, Diagnostik und Therapie durch Radiojod ist aber aufgrund der Dedifferenzierung nicht möglich. Die Therapie des ATC besteht folglich meist aus einer Kombination aus radikaler Chirurgie, perkutaner Strahlentherapie und zytotoxischer Chemotherapie⁽⁵⁴⁾. Die Therapie in Deutschland ist bisher sehr heterogen und orientiert sich an Präferenzen jeweiliger Behandlungszentren. Für das therapeutische Procedere ist maßgebend, ob der Tumor initial als resektabel eingestuft wird. Dies hängt von der lokalen Tumorausdehnung und vor allem den infiltrierten Strukturen ab. Eine radikale Operation sollte nur angestrebt werden, wenn lokal eine zufriedenstellende Tumorresektion (R0- oder R1-Situation) erzielt werden kann⁽⁵⁴⁾. Die Koordination der Therapie im multidisziplinären Team ist für die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt oft eine Herausforderung. Eine deutsche Studiengruppe hat deshalb ein Behandlungsprotokoll zur

Vereinheitlichung und Standardisierung der Therapie vorgeschlagen (siehe *Abbildung 3*), welches sowohl die oben genannten Empfehlungen der ATA-Leitlinie berücksichtigt als auch auf molekulargenetische Tumoreigenschaften eingeht⁽³²⁾.

Abbildung 3 Protokoll zur multimodalen Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms⁽³²⁾.

MT=Mutation, WT=Wildtyp, CTx=zytotoxische Chemotherapie



Auf molekulargenetischer Ebene konnte eine zunehmende Anzahl an Studien zeigen, dass beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom eine hohe Mutationslast im Tumor vorliegt⁽⁵⁵⁾. Zu den am häufigsten mutierten Genen zählen TP53 und BRAF⁽⁵⁵⁾. Darüber hinaus finden sich oft weitere Mutationen, welche eine zielgerichtete antitumorale Therapie ermöglichen. Aufgrund dieser nachgewiesenen Veränderungen kommt es zunehmend zum Einsatz eben dieser zielgerichteten Therapien.

Fallberichte legen einen antitumoralen Effekt u. a. für den BRAF-Inhibitor Vemurafenib in BRAF(V600E)-mutierten Karzinomen⁽⁵⁶⁾, den ALK-Inhibitor Crizotinib⁽⁵⁷⁾, aber auch für den Immuncheckpointinhibitor Nivolumab⁽⁵⁸⁾ nahe, welcher in Phase I- und II-Studien auf klinische Relevanz untersucht werden muss.

Eine Fallserie von zehn ATC-Patienten*innen, welche mit dem Multityrosinkinaseinhibitor Sorafenib, der die Kinasen Raf, VEGFR-1-3 und PDGFR- β inhibiert, behandelt wurden, zeigte leider eine objektive Ansprechrate von 0 %⁽⁵⁹⁾. Dafür konnte eine Phase II-Studie mit dem Multityrosinkinaseinhibitor Lenvatinib, welcher die Kinasen VEGF, VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR- α , KIT und RET inhibiert, die 17 ATC-Patienten*innen einschloss, eine objektive Ansprechrate von 24 % und ein vielversprechendes medianes Gesamtüberleben von 10,6 Monaten konstatieren, bei tolerablem Nebenwirkungsprofil⁽⁶⁰⁾.

Trotz radikaler Therapieregimes sind die Überlebensraten schlecht. Das mediane Überleben beläuft sich auf etwa fünf Monate nach Diagnosestellung⁽¹³⁾.

1.3.3 Das Radiojod-refraktäre und gering-differenzierte Schilddrüsenkarzinom

Etwa zwei Drittel der Patienten*innen mit metastasiertem differenzierten Schilddrüsenkarzinom sind zumindest zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Lage Jod, und damit Radiojod, zu speichern⁽³⁴⁾. Im Verlaufe der Erkrankung wird jedoch bei knapp 70 % der Patienten*innen zumindest ein Teil der Tumormanifestation durch den Verlust des Natrium-Jodid-Symporters (NIS) refraktär, sodass diese Patienten*innen einer Radiojodtherapie, der systemischen Therapie der ersten Wahl, nicht mehr zugänglich sind⁽³⁴⁾.

Hierdurch reduziert sich die 10-Jahres-Überlebensrate auf weniger als 15 %, was auch auf schlechte Ansprechraten auf konventionelle Chemotherapie zurückzuführen ist^(36,61).

Auf molekularer Ebene werden Mutationen, die zu einer Aktivierung des MAP-Kinase-Signalweges führen, für den Verlust des NIS verantwortlich gemacht⁽⁶²⁾. Durch Medikamente, die in diesen Signaltransduktionsweg eingreifen, wurde versucht eine Re-Induktion der NIS-vermittelten Radiojodspeicherung zu erwirken⁽⁶²⁾.

Seit einigen Jahren werden aufgrund des zunehmenden Verständnisses der komplexen molekularen Pathogenese der Schilddrüsenkarzinome auch andere molekular zielgerichtete Therapien angewandt⁽³³⁾. Wie beim medullären Schilddrüsenkarzinom sind die Verläufe jedoch oft über Jahre indolent und die Patienten*innen trotz fortgeschrittener Metastasierung in ihrer Lebensqualität kaum eingeschränkt, sodass der Einsatz dieser Multityrosinkinaseinhibitoren, aufgrund des relevanten Nebenwirkungspotenzials, erst bei signifikantem Progress, drohenden Komplikationen oder hoher Tumorlast empfohlen wird⁽³⁴⁾. In Deutschland hierfür zugelassen sind die Substanzen Sorafenib und Lenvatinib, welche u. a. die Kinasen VEGFR und RAS sowie VEGF, PDGFR α , KIT und RET hemmen⁽⁶³⁾. Für beide Substanzen konnte zwar eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden, ein signifikanter Überlebensvorteil ergab sich hierdurch aber nicht^(38,39). Auch für weitere Tyrosinkinaseinhibitoren konnten neuere Phase I- und II-Studien Antitumoraktivität aufzeigen. Für BRAF(V600E)-mutierte refraktäre Schilddrüsenkarzinome, welche ca. 50 % der Karzinome papillären Ursprungs ausmachen, konnte der BRAF-Inhibitor Vemurafenib Ansprechraten von ca. 40 % erzielen⁽⁶⁴⁾. Auch für den Multityrosinkinaseinhibitor Cabozantinib, welcher die Kinasen RET, MET, VEGFR, KIT, TRKB, FLT-3, AXL und TIE-2 hemmt, konnte ein partielles Tumoransprechen in 53 % konstatiert werden⁽⁶⁵⁾.

Zunächst sollten aber andere palliative Therapiemöglichkeiten wie lokal-ablative Therapiemaßnahmen ausgeschöpft werden⁽²⁵⁾.

Ein breites Spektrum an Schilddrüsenkarzinomen, welche sowohl morphologisch als auch vom klinischen Verlauf zwischen den differenzierten und dem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom einzuordnen sind, werden seit dem Turin-Proposal von 2006 als eigene Entität der gering-differenzierten Schilddrüsenkarzinome klassifiziert ⁽⁶⁶⁾, auch wenn diese Vereinheitlichung weiterhin umstritten ist⁽⁶⁷⁾. Diese Entität macht 4-7 % aller Schilddrüsenmalignome aus⁽⁶⁸⁾. Gemein ist diesen Tumoren die schlechtere Prognose im Vergleich zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Wie das anaplastische Schilddrüsenkarzinom können diese de novo oder durch genetische Veränderungen aus differenzierten Schilddrüsenkarzinomen entstehen ⁽⁶⁷⁾.

Nach erfolgter Resektion ist die Radiojodtherapie zunächst Mittel der Wahl. Im Verlauf der Erkrankung werden aber etwa 50 % der gering-differenzierten Schilddrüsenkarzinome refraktär für Radiojod⁽⁶⁹⁾. Analog zu den fortgeschrittenen radiojodrefraktären Karzinomen kommen deshalb auch Multityrosinkinaseinhibitoren oder perkutane Strahlentherapie und lokal-ablative Verfahren zum Einsatz^(68,70).

1.3.4 Das Nebenschilddrüsenkarzinom

Das Nebenschilddrüsenkarzinom ist sehr selten und ursächlich für gerade einmal 0,5-4 % aller Fälle des primären Hyperparathyreoidismus⁽⁷¹⁾. Durch die autonome Produktion von Parathormon kommt es zu laborchemischen Veränderungen wie Hyperkalzämie und Hypophosphatämie, welche wiederum durch Knochenläsionen, Nephrokalzinose oder neuromuskulären Veränderungen klinisch apparent werden⁽⁷²⁾. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 49 Jahre⁽⁷³⁾. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer⁽⁷³⁾. In ca. 20 % der Fälle tritt das Nebenschilddrüsenkarzinom hereditär im Rahmen einer HRPT2-Keimbahnmutation auf⁽⁷⁴⁾. Umgekehrt ist aber nur bei 10-15 % der Patienten*innen mit Hyperparathyreoidismus-Jaw-Tumor-Syndrom mit der Entstehung eines Nebenschilddrüsenkarzinoms zu rechnen^(73,74). Die hierfür typischen Osteofibrome (Jaw-Tumoren), welche eine frühzeitige Diagnose ermöglichen würden, treten leider häufig erst nach der Karzinomdiagnose auf⁽⁷³⁾.

Das klinische Erscheinungsbild ist von dem des Adenoms selten zu unterscheiden, solange sich keine Malignitätskriterien wie invasives Wachstum oder Fernmetastasierung zeigen⁽⁷²⁾. Durch die Tumorausbreitung bedingte Symptome sind sehr selten⁽⁷³⁾.

Die einzig kurative Therapieoption ist die vollständige Resektion der Tumormanifestation. Bei persistierender oder rezidivierender Erkrankung hat die rein symptomatische Therapie mit dem Calcium-Sensing-Rezeptor-Antagonisten Cinacalcet einen Stellenwert, der entsprechend für die Erkrankung zugelassen ist⁽⁷³⁾.

Aufgrund des meist langsamen Wachstums und der späten Fernmetastasierung ist die Prognose in der Regel gut. Todesursache ist häufig die hyperkalzämische Krise oder die hierdurch bedingte akute Pankreatitis^(72,73).

1.4 Fragestellung der Arbeit

Seltene Schilddrüsenkarzinome haben im Vergleich zu den deutlich häufigeren, differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine schlechte Prognose. Niedrige Fallzahlen sowie das mangelnde Interesse der Pharmaindustrie zur Entwicklung neuer Therapien limitieren selbst die Expertise ausgewiesener Zentren. Zur Verbesserung der Diagnostik, aber auch zur Entwicklung geeigneter Therapieregime, ist ein multizentrisches Zusammenwirken folglich essentiell.

In einem ersten Schritt dieser Arbeit soll eine Registerstruktur mit angeschlossener Bioprobenbank entworfen und etabliert werden, die auf nationaler Ebene Daten zur initialen Symptomatik, präoperativen Diagnostik, Primär- und adjuvanten Therapie sowie zum Staging, dem Erkrankungsverlauf und den angewandten Therapien bei rezidivierender oder persistierender Erkrankung sammelt und somit den mitwirkenden Zentren Zugriff auf ein möglich großes Kollektiv der jeweiligen Entitäten bietet (siehe *2.1 Das Register der Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen*).

In einem zweiten Schritt dieser Arbeit soll anhand der gesammelten Daten zum anaplastischen Schilddrüsenkarzinom Erkrankungsverlauf, prognostische Faktoren sowie die Erfolgsaussichten unterschiedlicher Therapieregime evaluiert werden (siehe *2.2 Patienten*innen und Methoden* und *3. Ergebnisse*).

Hierbei soll insbesondere folgenden Fragen nachgegangen werden:

1. Lassen sich prognostische Faktoren identifizieren, die Einfluss auf das Überleben haben?
2. Welche Therapieregime kamen - bei bisher mangelnden Therapieempfehlungen - deutschlandweit zur Anwendung?
3. Lässt sich ein therapeutisches Regime identifizieren, welches einen Vorteil auf das Gesamtüberleben bietet?

Langfristig soll durch die Registerstruktur die Rekrutierung für prospektive Patientenstudien erleichtert, aber auch molekulare Analysen durch die angeschlossene Bioprobenbank ermöglicht werden. Bei diesen seltenen Tumorentitäten sollen, durch einen raschen Erkenntniszuwachs, systematische Therapiefortschritte ermöglicht und somit die Optimierung der Patientenversorgung erzielt werden.

2. METHODIK

2.1 Das Register der Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen

Aufgrund der bereits erwähnten Problematik, der Seltenheit der Erkrankungen und des daraus resultierenden Mangels an standardisierten Therapieempfehlungen, entstand im November 2012 die Idee zur Etablierung eines Registers für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen, analog zu dem 2003 auf Initiative des Schwerpunkts für Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Würzburg entstandenen Deutschen Nebennierenkarzinom-Registers⁽⁷⁵⁾. Das initiale Ziel war auch hier die Patientenbetreuung strukturell zu verbessern. Das Deutsche Nebennierenkarzinom-Register kann mittlerweile auf ca. 15 Jahre Erfahrung zurückblicken, die vor allem in wesentlich verbesserte Kenntnisse der molekularen Pathogenese, aber auch zahlreiche retrospektive Kohortenstudien sowie in Kooperationsstrukturen zur Durchführung prospektiver Therapiestudien gemündet ist. Dies wurde nur durch die national zentrenübergreifende und seit 2011 sogar europaweite Zusammenarbeit und den damit verbundenen raschen Informationszugewinn ermöglicht⁽⁷⁵⁾.

2.1.1 Im Register erfasste Entitäten

Bei den folgend genannten Entitäten handelt es sich um seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen, die den von der Organisation Rare Cancer Europe definierten Kriterien der seltenen Tumorerkrankungen entsprechen (siehe *1.3 Sonderstellung – seltene Schilddrüsentumoren*):

1. Medulläres Schilddrüsenkarzinom
 - a. sporadisches MTC
 - b. MEN 2A/2B-assoziiertes MTC (und familiäres MTC)
2. Undifferenziertes/anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
3. Radiojod-refraktäres/gering-differenziertes Schilddrüsenkarzinom
4. Nebenschilddrüsenkarzinom

2.1.2 Einschlusskriterien in das Register

Einschluss in das Register für seltene Tumoren der Schilddrüse finden alle Patienten*innen mit histologisch gesichertem seltenen Schilddrüesentumor (siehe *2.1.1 Im Register erfasste Entitäten*), die 18 Jahre oder älter sind. Die retrospektiv erfassten Daten wurden zum überwiegenden Teil von der Promovendin selbst sowie anderem geschultem medizinischem Personal in die Datenbank eingepflegt. Relevante Daten wurden hierbei Arztbriefen, Operations- und Pathologieberichten sowie Strahlentherapieprotokollen entnommen. Endpunkte wurden bei Hausärzten*innen oder Standesämtern in Erfahrung gebracht.

Seit April 2014 werden Patienten*innen auch prospektiv in der Datenbank erfasst. Die Einschlusskriterien sind auch hier ein histopathologisch gesicherter seltener Schilddrüesentumor, Alter ≥ 18 Jahre und eine schriftliche Einwilligungserklärung für das Register der Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen.

Das Registervorhaben wurde im Jahr 2013 durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg und nachfolgend durch die jeweiligen Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren bewilligt (Aktenzeichen 96/13).

2.1.3 Teilnehmende Zentren

Zum Zeitpunkt Oktober 2018 haben bereits zehn deutsche Zentren (siehe *Abbildung 4*) ein positives Ethikvotum erwirkt und sieben konnten bereits Patientendaten in das Register einpflegen. Diese Zentren sind das Universitätsklinikum Würzburg, das Klinikum der Universität München (Campus Großhadern und Innenstadt), das Universitätsklinikum Düsseldorf, das Klinikum Augsburg, die Endokrinologisch-Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis Heidelberg, das Helios Klinikum Schwerin, das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Lübeck), das Universitätsklinikum Marburg-Gießen (Campus Marburg), das Universitätsklinikum Greifswald sowie das Diakonie Klinikum Stuttgart. Das Universitätsklinikum Essen hat projektbezogen für die retrospektive Datenauswertung zum anaplastischen Schilddrüsenkarzinom mit der Studiengruppe zusammengearbeitet.

Abbildung 4 Teilnehmende Zentren des Registers der Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen; Stand Oktober 2018



2.1.4 Datenbankstruktur

Auf der Suche nach einer geeigneten Datenbankstruktur, an die das Register angegliedert werden konnte, stießen die initiiierenden Zentren Würzburg und München auf die m4-Datenbankstruktur unter Führung des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München. Die m4-Datenbankstruktur entstand im Rahmen eines Kooperationsprojekts aus Forschungseinrichtungen, Biotech- und Pharma-Unternehmen, Kliniken und Clustermanagement im Großraum München⁽⁷⁶⁾. Das internetbasierte m4-data-integration-system dient dabei dem Daten-Management auf höchstem datenschutzkonformen Niveau, über Pseudonymisierung und Anonymisierung der Daten und bietet über eine benutzerfreundliche Eingabemaske das ideale Konzept für multizentrische Datenerfassung und Datensicherheit⁽⁷⁶⁾. In die Datenbank können nicht nur klinische Daten eingepflegt werden, sie dient auch der Verwaltung von Bioproben. Speicherung und Verwaltung von ID, medizinischen Daten, Proben- und Analyse-Daten erfolgen in separaten Datenbankmanagementsystemen, die organisatorisch und räumlich getrennt betrieben werden. Bereits in diese Datenbankstruktur integrierte Register sind z. B. das Deutsche Akromegalie-Register und das Deutsche Cushing-Register.

2.1.5 Die Entwicklung - von der Idee bis zur Online-Datenbank

Die Entwicklung der Registerstruktur, die Angliederung an ein Datenbanksystem und die Rekrutierung geeigneter Zentren stellten einen komplexen Prozess dar. Initial orientierte sich das Register am Beispiel des Ens@t-Nebennierentumorregisters. Ein erster Entwurf der Registerinhalte wurde durch eine Kerngruppe an Endokrinologen*innen und Nuklearmedizinern*innen festgelegt. Dies waren Prof. Dr. Martin Fassnacht und Priv.-Doz. Dr. Dr. Matthias Kroiß sowie die Promovendin Julia Wendler aus Würzburg, Prof. Dr. Michael Kreißl aus Magdeburg (vormals Augsburg) sowie Prof. Dr. Christine Spitzweg aus München. Anschließend wurden die Registerinhalte zunächst mit dem Tumorregister der Universität Würzburg, dann mit den beteiligten Zentren diskutiert. Die Operationalisierung der notwendigen Datenbank wurde durch das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München übernommen.

2.1.5.1 Entstehung

Initial einigte man sich in der benannten Kerngruppe aus Endokrinologen*innen und Nuklearmedizinern*innen sowie der Promovendin auf eine Itemliste, die neben den patientenbezogenen Stammdaten folgende weitere Daten enthält: Daten zur Erstdiagnose, einschließlich initialer Symptomatik und Laboruntersuchungen, zur Primärtherapie, bestehend aus Komponenten der endokrinen Chirurgie, Strahlentherapie und medikamentösen Therapie, zu histopathologischen und bildgebenden Staginguntersuchungen sowie zu Folgetherapien (u. a. operative Re-Eingriffe, ablativ Therapien von Metastasen oder moderne zielgerichtete Therapien wie Tyrosinkinaseinhibitoren) und Folgeuntersuchungen (u. a. bildgebende Restaging-Untersuchungen und Laboruntersuchungen). Außerdem sollten Endpunkte wie lost to follow up oder Tod mit Todesursache erfasst werden.

2.1.5.2 Testphase

Übergangsweise wurde eine Datenbankstruktur mit Hilfe des Microsoft-Office-Programms Access (Version von 2007) der Firma Microsoft mit Hauptsitz in Redmond, Washington, USA erstellt, in diese die Daten analog zu der erstellten

Itemliste erfasst werden sollten und die zur Erprobung der Dateneingabe diente. Diese Datenbank wurde von der Promovendin entworfen und in Microsoft Access programmiert (siehe *Abbildung 5*). Zur Erstellung der Datenbank habe ich mich für das Programm Microsoft Access entschieden, um einerseits die große Menge an Items übersichtlich in Tabellen ordnen und diese zur besseren Abrufbarkeit und Auswertbarkeit mit Identifikationsnummern und zeitlichen Daten verknüpfen zu können. Hierfür ist Microsoft Access als relationale Datenbank bestens geeignet.

Die zum Teil komplexen Daten der Erst- und Folgeerhebungen konnten somit, an jeweilige konkrete Daten und Patienten-Identifikationsnummern gekoppelt, eingepflegt werden und waren hierdurch strukturiert abgelegt und einfach abrufbar. Aus Gründen der Praktikabilität beschränkte ich mich in der ersten Phase auf die Erfassung von Patienten*innen mit anaplastischem und medullärem Schilddrüsenkarzinom.

Abbildung 5 Bildschirmabgriff der entworfenen Microsoft-Access-Datenbank am Beispiel der Tabelle zur Erst-Operation

ID	Datum der	Operationszentrum	Thyreoidektomie
1	16.07.2007	Klinikum Maria Hilf Mönchengladbach	ja
2	19.08.2004	Chirurgische Klinik Bürgerspital Frankfurt am Main	ja
3	01.03.2005	Uniklinik Halle Wittenberg	
4	26.02.2008	Uniklinik Marburg	ja
5	01.12.2000	UK, Regensburg	ja
6	28.07.2009	Klinikum Hanau	ja
7	01.06.2008		ja
8	11.01.2011	Diakonie Klinikum Stuttgart	zweizeitig (>6Tage)
9	19.04.1995	Klinikum Nürnberg	ja
10	01.08.2008	Uniklinikum Göttingen	ja
11	28.07.1999	BundeswehrzentralKH Koblenz	zweizeitig (>6Tage)
12	14.12.2009	Uniklinikum Halle	zweizeitig (innerhalb von 6 Tagen)
13	13.03.2000	Bürgerhospital Frankfurt am Main	ja
14	05.11.2009	UKW	ja
15	01.03.2011	Maria Martha KH München	ja
16	21.07.2011	Lukaskrankenhaus Neuss	
17			ja
18	01.11.2006	Uniklinik Halle	ja
19	01.10.1991	Elisabethenstift Darmstadt	ja
20	15.01.2004	Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart	ja
21	01.12.2011	UKW	ja
22			

Je zehn Patienten*innen mit ATC und MTC wurden testweise in die Access-Datenbank eingepflegt, um zu ermitteln welche Daten aus der entworfenen Itemliste regelhaft erhoben werden können. Im weiteren Verlauf wurde die Itemliste durch mehrere konstruktive Diskussionen im interdisziplinären Team, bestehend aus Endokrinologen*innen, endokrinen Chirurgen*innen,

Nuklearmedizinern*innen, Pathologen*innen und Strahlentherapeuten*innen angepasst. Es wurde ein Kerndatensatz festgelegt, der bei Einpflegung neuer Patienten*innen in jedem Fall erhoben werden sollte. Des Weiteren einigte sich das interdisziplinäre Team auf eine optionale Erweiterung dieses Kerndatensatzes, der projektweise ausgefüllt und gegebenenfalls wiederum erweitert werden kann.

2.1.5.3 Finalisierung und Ausblick

Im Verlauf wurden die Unterschiede der im Register eingepflegten Tumorentitäten immer deutlicher, sodass man sich auf unterschiedliche Eingabemasken für jede Tumorentität einigte, welche auf spezielle Diagnostik und Therapien besser eingehen. Zum Zeitpunkt Oktober 2018 hatte man sich auf Itemlisten und Eingabemasken für das anaplastische, medulläre und gering-differenzierte/Radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom geeinigt. Entsprechend dieser Modell-Entitäten sollen im Verlauf auch andere seltene Tumoren, wie das Nebenschilddrüsenkarzinom, an das Register angegliedert werden. Entsprechende Eingabemasken können hierfür einfach anhand der bestehenden Formulare ergänzt werden. Im Oktober 2016 wurden die Eingabemasken für das medulläre und anaplastische Schilddrüsenkarzinom in das bestehende m4-Cluster implementiert und sind somit für die jeweiligen Zentren über das Internet aufrufbar.

2.1.5.4 Aktueller Stand

Zum Zeitpunkt Oktober 2018 befanden sich 129 Patienten*innen mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom und 499 Patienten*innen mit medullärem Schilddrüsenkarzinom in der Registerdatenbank.

2.2 Patienten*innen und Methoden

Die Daten für diese retrospektive multizentrische Analyse zum anaplastischen Schilddrüsenkarzinom wurden aus dem Register der Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen erhoben. Zentren, die Patientendaten für diese Studie zur Verfügung stellten, waren: die Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Würzburg (n=51), der

Funktionsbereich Spezielle Endokrinologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (n=19), die Klinik für Nuklearmedizin am Klinikum Augsburg (n=20), die Medizinische Klinik und Poliklinik IV (vormals II) am Klinikum der Universität München (Standort Großhadern; n=14), die Medizinische Klinik und Poliklinik IV am Klinikum der Universität München (Standort Innenstadt; n=12) und die Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen am Universitätsklinikum Essen (n=13).

2.2.1 Einschlusskriterien

Eingang in die Auswertung fanden Patienten*innen mit histologisch gesichertem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom (n=129), deren Erstdiagnose zwischen Januar 2000 und August 2016 gestellt wurde und die zum Zeitpunkt der Datenerhebung 18 Jahre oder älter waren. Die histopathologische Diagnose wurde bei 103 dieser Patienten*innen anhand der feingeweblichen Untersuchung des Primärtumors und bei 19 Patienten*innen anhand der zytologischen Aufarbeitung einer Feinnadelaspiration des Primärtumors gestellt. Die restlichen sieben Diagnosen wurden anhand einer Biopsie von zervikalen Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen bei bildmorphologisch nachgewiesenem Tumor der Schilddrüse gestellt.

2.2.2 Definition der analysierten Gruppen

2.2.2.1 Gesamtkohorte

In dieser Kohorte wurden alle Patienten*innen erfasst, welche die genannten Einschlusskriterien erfüllten. Diese umfasst Patienten*innen in allen Tumorstadien. Also Patienten*innen mit lokal gering ausgeprägtem Tumorausmaß und dementsprechend kurativer Therapieplanung (Stadium IVA), genauso wie Patienten*innen mit lokal (Stadium IVB) und systemisch (Stadium IVC) weit fortgeschrittenem Tumorleiden, bei denen primär keine kurative Therapie möglich war. In den deskriptiven Analysen wurde die gesamte Kohorte berücksichtigt. Um mehr Aussagekraft über die verschiedenen Therapiekonzepte

treffen zu können und diese vergleichbarer zu machen, wurden Subgruppen definiert und Subgruppenanalysen durchgeführt

2.2.2.2 Subgruppe zur multimodalen Therapie

Eine multimodale Therapie war definiert als konsekutive oder synchrone radikale Operation, perkutane Strahlentherapie ≥ 40 Gy und medikamentöse Therapie mittels zytotoxischer Chemotherapie. Eine radikale Operation wiederum wurde definiert als eine komplette Thyreoidektomie (ein- oder zweizeitig) oder als Komplettierung einer vorausgegangenen Schilddrüsenoperation in kurativer Intention. Eine adäquate perkutane Strahlentherapie wurde durch eine lokale Gesamtstrahlendosis von 40 Gy und mehr definiert. Bezüglich der medikamentösen Therapie wurden keine Einschränkungen getroffen. Aufgrund der Diversität der angewandten Zytostatika und deren Dosierung wären die Subgruppen sonst zu klein für valide Analysen geworden.

2.2.2.3 Subgruppe zur medikamentösen Therapie

Um eine genauere Aussage über den Erfolg der jeweiligen medikamentösen Therapie treffen zu können, wurde diese Analyse nur mit den Patienten*innen durchgeführt, die eine multimodale Therapie erhalten haben. Unter diesen Patienten*innen wurden Gruppen anhand der verwendeten Zytostatika gebildet und diese mit den jeweils restlichen Patienten*innen verglichen, die ebenfalls eine multimodale Therapie mit anderen Chemotherapie-Protokollen erhielten.

2.2.3 Endpunkt

Als Endpunkt für die Analyse der Kohorten wurde das krankheitsspezifische Überleben ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose gewählt. Dieses wurde definiert als die Zeitspanne vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum krankheitsspezifischen Tod der Patienten*innen. Daten wurden zensiert bei zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht eingetretenem Tod zum Zeitpunkt des letzten verlässlichen Kontaktes, gemessen in Tagen und Monaten. Die wenigen Patienten*innen, die im Beobachtungszeitraum an einer tumorunabhängigen Ursache verstorben sind, fanden somit keinen Einfluss in die Überlebensanalysen.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen für Gruppenvergleiche erfolgten bei nominal verteilten Daten mittels log-rank-Test. Bei nicht nominal verteilten Daten aus Subgruppenanalysen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Überlebensanalysen wurden mit Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt. Die Adjustierung für Kovariaten, wie z. B. Alter bei Erstdiagnose, wurde in multivariaten Analysen mittels Cox-Regression durchgeführt. Als Modell der Cox-Regression wurde der rückwärts bedingte Ausschluss gewählt. Dabei werden sukzessive die Parameter aus dem Modell genommen, die als am wenigsten signifikant getestet werden und die Analyse mit den verbleibenden Faktoren erneut berechnet. Werte $p \leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet. Alle erwähnten Tests wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Version 23 der Firma IBM mit Hauptsitz in Armonk, New York, USA durchgeführt und auch ein Großteil der enthaltenen Grafiken wurden mit diesem Programm erstellt. Die restlichen Grafiken und Diagramme wurden mit dem Microsoft-Office-Programm Excel (Version von 2015) der Firma Microsoft mit Hauptsitz in Redmond, Washington, USA erstellt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Klinische Charakteristika

Eine Zusammenfassung der klinischen Patientencharakteristika findet sich in *Tabelle 4*. Der Median der Nachverfolgung betrug 5,9 Monate (Spannweite 1 Tag bis 162 Monate). Endpunkte waren hierbei entweder das Versterben der Patienten*innen oder das Erreichen des Endes des Beobachtungszeitraums im August 2016. Das Geschlechterverhältnis zeigte sich ausgeglichen (54 % Frauen). Der Altersmedian bei Erstdiagnose des ATC war 70 Jahre (Spannweite 31-92 Jahre). Im Beobachtungszeitraum starben 97 Patienten*innen an den Folgen ihrer Tumorerkrankung. Fünf Patienten*innen starben an einer anderen Ursache. Sechs Patienten*innen waren zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben, bei den restlichen 21 Patienten*innen konnte keine Aussage getroffen werden. Symptome, die zur Erstdiagnose führten, waren überwiegend Folge der lokalen Tumorausdehnung. In abnehmender Reihenfolge fanden sich: lokale Schwellung am Hals oder ein tastbarer Knoten (74 %), Dysphagie (38 %), Heiserkeit (37 %) und Dyspnoe (22 %). In 35 % der Fälle lagen andere Symptome vor, wie z. B. Allgemeinsymptome (Abgeschlagenheit oder Gewichtsverlust), Tumorblutung mit Einbruch in den Thoraxraum, Hämoptysen und sehr selten paraneoplastische Syndrome (Arteriitis temporalis oder Hyperkalzämie). Zwei anaplastische Schilddrüsenkarzinome wurden bei der Primariussuche unklarer Lungenmetastasen entdeckt. In 33 Fällen konnten leider keine Daten zu Symptomen bei Erstdiagnose in den Akten gefunden werden.

Die Erstdiagnose bei diesem Patientenkollektiv folgte überwiegend im metastasierten Stadium (Stadium IVC, n=76). Nur bei zehn Patienten*innen beschränkte sich das Tumorwachstum zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf die Schilddrüse (Stadium IVA). In 27 % der Fälle lag eine extrathyreoidale Tumorausbreitung ohne Fernmetastasierung vor. Dabei war in sieben Fällen der Ösophagus, in 23 Fällen die Trachea und in acht Fällen beide Strukturen durch die Tumormasse infiltriert. Lymphknotenmetastasen fanden sich bereits bei 54 % der Patienten*innen.

Tabelle 4 Patienten-Charakteristika der 129 ATC-Patienten*innen

Charakteristika	Anzahl der Patienten*innen (%)
Geschlecht	
weiblich	70 (54,3 %)
männlich	59 (45,7 %)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	
Median (Spannweite)	70,0 (31-92)
Tumorstadium bei Erstdiagnose¹	
IVA	10 (7,8 %)
IVB	35 (27,1 %)
IVC	76 (58,9 %)
nicht verfügbar	8 (6,2 %)
Tumordurchmesser des größten Tumoreinzelknotens (mm)	
Median (Spannweite)	60 (9-160)
Lymphknotenmetastasen bei ED	69 (53,5 %)
Fernmetastasen bei ED	76 (58,9 %)
Aerodigestive Infiltration	
Ösophagus	7 (5,4 %)
Trachea	23 (17,8 %)
beides	8 (6,2 %)
Differenzierter Tumoranteil	
PTC	23 (17,8 %)
FTC	15 (11,6 %)
FTC	8 (6,2 %)
Symptome bei ED	
lokale Schwellung oder tastbarer Knoten ²	96 (74,4 %)
Heiserkeit	48 (37,2 %)
Dysphagie	49 (38,0 %)
Dyspnoe	28 (21,7 %)
andere ³	45 (34,9 %)
nicht verfügbar	33 (25,5 %)

¹ nach UICC, 7. Ausgabe 2009, ² Knoten in einem Lymphknoten oder in der Schilddrüse

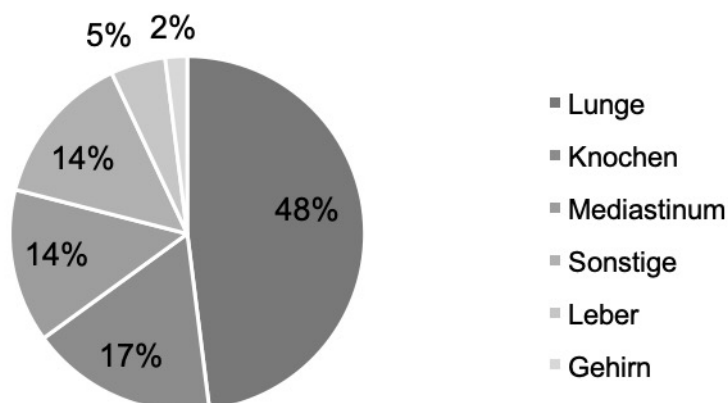
³ siehe 3.1 *Klinische Charakteristika*

Eine vorbekannte Schilddrüsenerkrankung war nur in wenigen Fällen dokumentiert. Elf Patienten*innen wurden, aufgrund einer Struma, bereits vor Erstdiagnose des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms operiert. Bei sechs Patienten*innen waren Schilddrüsenknoten mit sonographisch benignen Kriterien bekannt. Zwei weitere Patienten*innen waren bezüglich einer Hashimoto-Thyreoiditis in Behandlung.

In der feingeweblichen Tumoraufbereitung konnte in ca. 18 % der Fälle ein differenzierter Tumoranteil festgestellt werden, wobei ein papillärer Karzinomanteil häufiger (n=15) als ein follikulärer Anteil (n=8) zu finden war.

Die Fernmetastasierung betraf in ca. der Hälfte der Fälle die Lunge (48 %). In absteigender Reihenfolge betraf diese außerdem: Die Knochen in 17 %, das Mediastinum in 14 % sowie die Leber und das Gehirn in 5 und 2 % der Fälle. Sonstige Lokalisationen waren in 14 % der Fälle zu finden und fanden sich unter anderem in der Pleura (n=3) und in abdominalen Lymphknoten (n=1) (siehe *Abbildung 6*).

Abbildung 6 Lokalisation der Fernmetastasen bei Erstdiagnose



Das mittlere Überleben, bezogen auf die tumorbedingten Todesfälle, betrug 157 Tage (Spannweite 1-4474 Tage). Die 6-Monats-, 1-Jahres-, 3-Jahres und 5-Jahres-Überlebensraten waren 33, 23, 17 und 5 %.

3.1.1 Langzeitüberlebende

34 Patienten*innen, davon 19 männlich, überlebten nach Stellung der Erstdiagnose ein Jahr und länger. Bei diesen Langzeitüberlebenden betrug der Altersmedian nur 62,5 Jahre (Spannweite 31-81), im Vergleich zu 72 Jahren (Spannweite 37-92) in der Vergleichsgruppe. Fernmetastasen und Lymphknotenmetastasen lagen jeweils nur in 38 % der Fälle vor, im Vergleich zu 66 und 59 % bei den Patienten*innen, die weniger als ein Jahr nach Erstdiagnose überlebt haben. 21 % der Langzeitüberlebenden befanden sich in Stadium IVA bei Erstdiagnose, dafür nur 3 % der Patienten*innen in der Vergleichsgruppe.

3.2 Tumorthherapie

Die vorgenommenen Therapiestrategien variierten stark, wahrscheinlich je nach Allgemeinzustand und Wunsch der Patienten*innen, aber auch nach Ausmaß der lokalen Tumorausbreitung und dem Vorhandensein von Metastasen. Einen Überblick der durchgeführten Therapien liefert *Tabelle 5*.

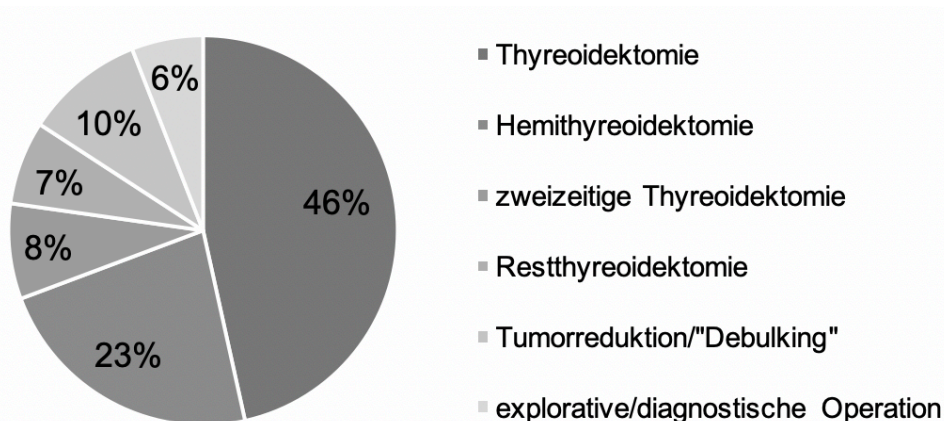
Tabelle 5 Überblick der Tumorthherapie

Tumorthherapie	Anzahl der Patienten*innen (%)
Primäroperation	104 (80,6 %)
lokaler Resektionsstatus	
lokal R0	16 (12,4 %)
lokal R1	31 (24,0 %)
lokal R2	71 (55,0 %)
lokal Rx	11 (8,5 %)
lokale perkutane Strahlentherapie	100 (77,5 %)
Dosis (Gy)	
Median (Spannweite)	56 (13,5-70)
zytotoxische Chemotherapie	68 (52,7 %)

3.2.1 Operation

104 Patienten*innen wurden primär an der Schilddrüse operiert (siehe *Abbildung 7*). 58 Patienten*innen (45 %) erhielten eine komplette Thyreoidektomie, wobei diese in acht Fällen zweizeitig erfolgte, und 23 Patienten*innen (17,8 %) eine Hemithyreoidektomie. Bei acht (6,2 %) Patienten*innen wurde eine vorausgegangene Schilddrüsenoperation vervollständigt. Bei weiteren zehn Patienten*innen (7,8 %) erfolgte eine tumorreduktive Operation und in sechs Fällen (4,7 %) war die Operation rein explorativer Natur. Eine radikale Operation, definiert als eine totale Thyreoidektomie, eine zweizeitige Thyreoidektomie oder die Komplettierung einer vorausgegangenen Schilddrüsenoperation in kurativer Intention, erhielten somit 62,5 % der operierten Patienten*innen. Operative Zweiteingriffe wurden nur in Einzelfällen durchgeführt und betrafen metachron aufgetretene zervikale Lymphknotenmetastasen (n=3), Lungenmetastasen (n=2) und Pleurametastasen (n=1). In über der Hälfte der Fälle konnte kein zufriedenstellendes lokales Resektionsergebnis erzielt werden. 45,2 % der operierten Patienten*innen wiesen makroskopische und 30 % mikroskopische Tumorresiduen auf. Nur in 15 % der Fälle konnte der Tumor lokal komplett entfernt werden.

Abbildung 7 Primäroperation beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom



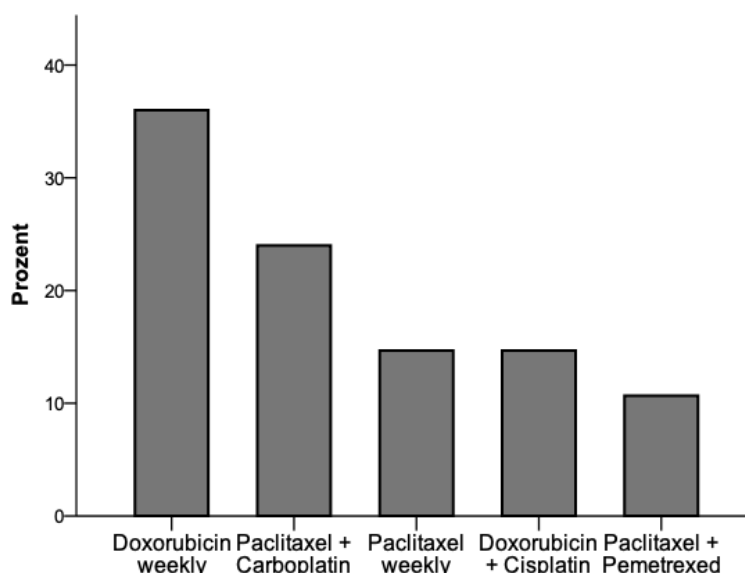
Im Laufe der Erkrankung war bei 31 Patienten*innen die Durchführung einer Tracheotomie dokumentiert. Bei 24 Patienten*innen erfolgte eine perkutane endoskopische Gastrostomie. Diese zusätzlichen Eingriffe waren meist Folge der

Tumorbestrahlung, in selteneren Fällen erfolgten sie aufgrund von lokalen Tumorkomplikationen wie Infiltration und Ummauerung der Trachea und/oder des Ösophagus.

3.2.2 Medikamentöse Therapie

53 % der Patienten*innen mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom erhielten eine medikamentöse Therapie. Häufig eingesetzte Zytostatika waren u. a. Doxorubicin, Paclitaxel, Pemetrexed und platinhaltige Medikamente (siehe *Abbildung 8*). In 28 Fällen wurden Patienten*innen im Verlauf der Erkrankung mit mehreren medikamentösen Regimes behandelt. Unter anderem kamen in diesen Fällen auch neuere zielgerichtete Medikamente wie Tyrosinkinaseinhibitoren zum Einsatz. Vier Patienten*innen erhielten Pazopanib, vier Sorafenib. Vemurafenib und Erlotinib wurden jeweils bei nur einem Patienten*in verabreicht. In Einzelfällen kamen auch andere zytostatische Medikamente zum Einsatz. Dies waren unter anderem Gemcitabin, Mitoxantron, Epirubicin und Etoposid.

Abbildung 8 In der Tumorthherapie des ATC häufig eingesetzte Zytostatika in Prozent von der Gesamtzahl der Patienten*innen, welche eine medikamentöse Therapie erhielten



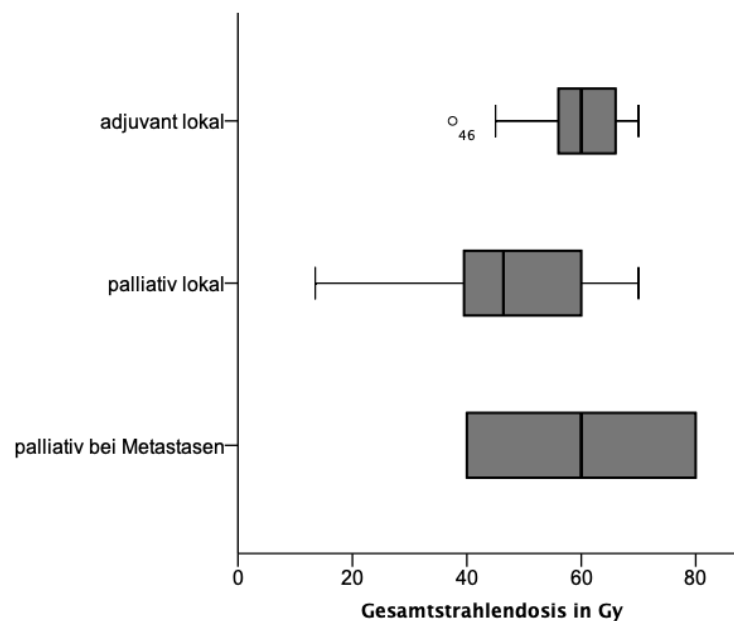
Des Weiteren wurde bei einer Patientin versuchsweise eine Immuntherapie mit autologen dendritischen Zellen durchgeführt. Eine andere Patientin erhielt

Fosbretabulin zusätzlich zu einer Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin im Rahmen einer Phase II-Studie. Fosbretabulin ist ein gefäßzerstörender Wirkstoff, der durch zentrale Nekrosen im Tumor zur Tumorreduktion führen soll⁽⁷⁷⁾. Bei dieser Patientin musste die Therapie mit Fosbretabulin jedoch bei Blutdruckentgleisungen abgebrochen werden.

3.2.3 Strahlentherapie

77,5 % der Patienten*innen erhielten eine lokale perkutane Strahlentherapie. In 35 % der Fälle wurde diese adjuvant nach primärer Schilddrüsenoperation und in 65 % als palliative Therapie eingesetzt. Der Median der Gesamtstrahlendosis der lokalen Bestrahlung betrug 56 Gy (Spannweite 13,5-70 Gy). In der Gruppe der adjuvant Bestrahlten lag der Median bei 60 Gy (Spannweite 45-70 Gy), bei den palliativ-lokal Bestrahlten bei 46,2 Gy (Spannweite 15-70 Gy) (siehe *Abbildung 9*). In acht Fällen wurde, zusätzlich zu der lokal-palliativen Strahlentherapie, eine oder multiple palliative Bestrahlungen von Metastasen durchgeführt.

Abbildung 9 Boxplot der Gesamtstrahlendosis bei adjuvant, lokal palliativer und palliativer Strahlentherapie bei Metastasen

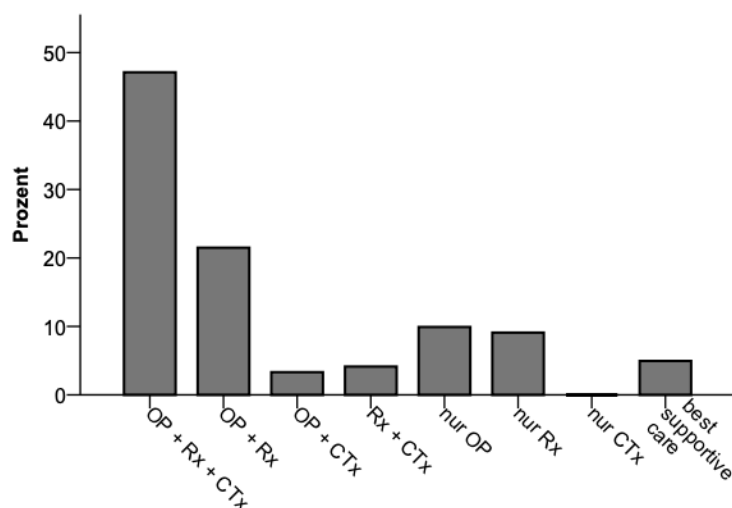


In sieben Fällen betraf dies Knochenmetastasen, in drei Fällen Hirnmetastasen und in zwei Fällen Mediastinalmetastasen. Der Median der Gesamtstrahlendosis bei palliativer Bestrahlung von Metastasen betrug 60 Gy (Spannweite 40-80 Gy). Zwei Patienten*innen erhielten aufgrund eines Lokalrezidivs eine zweite Serie lokaler Bestrahlung. Bei zwei Patienten*innen, die in der feingeweblichen Aufarbeitung den Nachweis eines differenzierten Tumoranteils hatten, wurde eine Radiojodtherapie mit 131-Jod durchgeführt.

3.2.4 Multimodalität der Therapie

45 % der Patienten*innen erhielten ein multimodales Therapiekonzept bestehend aus einer radikalen Schilddrüsenoperation, einer perkutanen Strahlentherapie ≥ 40 Gy Gesamtstrahlendosis und einer medikamentösen Therapie mit Zytostatika. Generell fanden verschiedenste Therapiekonzepte Anwendung. Deren Einsatz orientierte sich offenbar genauso am Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten*innen wie an der lokalen Tumorausbreitung und Fernmetastasierung. Einen Überblick über die durchgeführten Therapieregime liefert *Abbildung 10*.

Abbildung 10 Übersicht über die Anwendung verschiedener Therapiekonzepte. Rx=perkutane lokale Strahlentherapie; CTx=zytotoxische Chemotherapie



28 Patienten*innen erhielten sowohl eine Operation als auch eine lokale perkutane Bestrahlung. Vier Patienten*innen erhielten eine Operation und eine medikamentöse Therapie. In weiteren fünf Fällen wurde, ohne vorausgegangene

Operation, zusätzlich zur Bestrahlung eine medikamentöse Therapie verabreicht. In zwölf Fällen wurden Patienten*innen ausschließlich operiert, in zwölf Fällen ausschließlich lokal bestrahlt und in sieben Fällen erhielten die Patienten*innen lediglich eine supportiv-palliative Therapie - best supportive care.

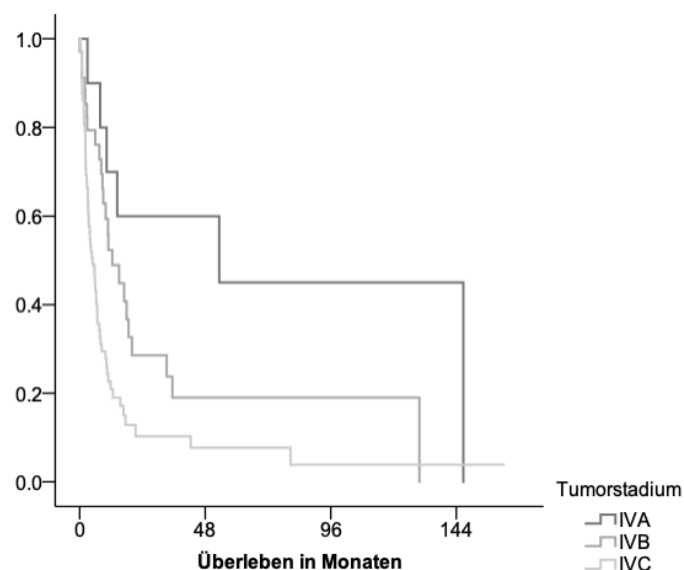
3.3 Überlebensanalysen

Im Laufe des Beobachtungszeitraumes bis August 2016 verstarben 102 der 129 Patienten*innen, 97 davon an den Folgen ihrer Tumorerkrankung. Die krankheitsspezifischen 6-Monats-, 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten waren 33, 23, 17 und 5 %. Der Überlebensmedian betrug 157 Tage (Spannweite 1-4474 Tage), also 5,1 Monate.

3.3.1 Stadienabhängiges Gesamtüberleben

Das stadienabhängige Gesamtüberleben war 20, 10 und 4 Monate für die Stadien IVA, IVB und IVC (log-rank-Test: $p < 0,0001$). Die krankheitsspezifischen 6-Monats- und 1-Jahres-Überlebensraten betragen 70 und 59 % im Stadium IVA, 52 und 37 % im Stadium IVB und 22 und 14 % im Stadium IVC (siehe *Abbildung 11*).

Abbildung 11 Stadienabhängiges kumulatives Überleben in Monaten
($p < 0,0001$ mittels log-rank-Test)



3.3.2 Prognosefaktoren

Patientencharakteristika und Faktoren zur Tumorausbreitung wurden hinsichtlich der prognostischen Relevanz mittels univariater und multivariater Analysen untersucht (siehe *Tabelle 6*).

Die univariaten Analysen zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang des Überlebens mit folgenden Prognosefaktoren: Alter bei Erstdiagnose, das Fehlen von Lymphknoten- und Fernmetastasen bei Erstdiagnose, das Fehlen einer Ösophagus- und/oder Tracheainfiltration, das Vorliegen eines differenzierten Tumoranteils sowie die lokal komplette Tumorsektion. Eine Tendenz zeigte sich für das auf die Schilddrüse beschränkte Tumorwachstum ($p=0,059$) und männliches Geschlecht ($p=0,058$). In der multivariaten Analyse mittels Cox Regression verblieb der Zusammenhang für Alter <70 Jahren, das Fehlen von Fernmetastasen bei Erstdiagnose sowie das Vorliegen eines differenzierten Tumoranteils und die lokal komplette Resektion bei Operation. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang des Tumordurchmessers mit dem Gesamtüberleben konnte nicht gefunden werden.

Tabelle 6 Prognosefaktoren mit Überlebensmedian, 6-Monats-Überlebensraten (ÜR), univariater (log-rank-Test) und multivariater Analyse (Cox Regression)

Prognosefaktoren	univariate Analyse			multivariate Analyse		
	Überlebens -median (Tage)	6- Monats- ÜR (%)	<i>p</i>	HR	95 %-KI	<i>p</i>
Geschlecht						
männlich (n=59)	295	41	0,058			
weiblich (n=70)	174	6				
Alter bei ED (in Jahren)						
<70 (n=62)	322	43	0,001			
≥70 (n=67)	147	23		2,44	1,40-4,27	0,002
T-Status						
4a (n=12)	364	50	0,059			
4b (n=102)	181	26				

N-Status						
N0 (n=29)	467	61	0,0001			
N1 (n=69)	176	25		1,72	0,95-3,11	0,072
M-Status						
M0 (n=44)	448	55	0,001			
M1 (n=76)	169	23		2,35	1,33-4,14	0,003
aerodigestive Infiltration						
nein (n=86)	276	38	0,004			
ja (n=38)	142	23		1,68	0,94-3,00	0,082
Durchmesser des größten Tumor-einzelknotens						
≥7cm (n=39)	186	30	0,314			
<7cm (n=53)	299	42				
DTC-Tumoranteil						
nein (n=92)	197	32	0,029			
ja (n=23)	395	55		0,42	0,21-0,85	0,015
vollständige lokale Resektion						
ja (n=16)	1550	57	0,001			
nein (n=102)	179	28		3,40	1,29-8,96	0,013

3.3.3 Therapiebezogenes Überleben

In der univariaten Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen längerem Gesamtüberleben und perkutaner Strahlentherapie mit einer Gesamtstrahlendosis ≥ 40 Gy ($p < 0,0001$) und einer medikamentösen Therapie ($p = 0,001$).

In der multivariaten Analyse, die für Alter adjustiert wurde, zeigte sich lediglich die Strahlentherapie ≥ 40 Gy statistisch korreliert mit einer besseren Prognose (siehe *Tabelle 7*).

Tabelle 7 Therapieabhängiges Überleben beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom; univariate (log-rank-Test) und multivariate (Cox Regression) Analyse

Therapie	univariate Analyse			multivariate Analyse		
	Überlebens -median (Tage)	6- Monats- ÜR (%)	<i>p</i>	HR	95 %-KI	<i>p</i>
Schilddrüsen- operation						
radikal (n=69)	265	33	0,435			
keine o. nicht radikal (n=59)	173	32		1,24	0,76-2,01	0,385
Perkutane lokale Strahlentherapie						
≥40 Gy (n=76)	314	42	<0,0001			
<40 Gy (n=18)	141	20		0,34	0,21-0,69	0,001
Chemotherapie						
nein (n=68)	139	20	0,001			
ja (n=61)	326	44		0,90	0,50-1,61	0,727

3.3.3.1 Subgruppenanalyse: Überleben abhängig von der medikamentösen Therapie

Um den Effekt der verschiedenen medikamentösen Therapieregimes zu beurteilen, wurden in der Gruppe aus 57 Patienten*innen, die ein multimodales Therapieregime, bestehend aus radikaler Chirurgie, perkutaner lokaler Strahlentherapie über eine Gesamtdosis von 40 Gy und mehr sowie einer medikamentösen Therapie, erhielten, Subgruppen verglichen.

Es zeigte sich hierbei die Kombination aus Paclitaxel und Pemetrexed den anderen Medikamenten oder der Kombination anderer Medikamente bezüglich des medianen Überlebens überlegen ($p=0,001$) (siehe *Tabelle 8*). Ein Trend ließ sich für den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren verzeichnen ($p=0,073$).

Tabelle 8 Subgruppenanalyse der Wirksamkeit der medikamentösen Therapie

medikamentöse Therapie	Überleben (in Tagen)	p (Mann-Whitney-U-test)
Doxorubicin weekly		
erhalten (n=22)	296	0,712
nicht erhalten (n=35)	423	
Paclitaxel weekly		
erhalten (n=10)	594	0,585
nicht erhalten (n=47)	339	
Paclitaxel + Pemetrexed		
erhalten (n=8)	1008	0,001
nicht erhalten (n=48)	297	
Paclitaxel + Carboplatin		
erhalten (n=18)	374	0,349
nicht erhalten (n=39)	343	
Doxorubicin + Cisplatin		
erhalten (n=9)	251	0,131
nicht erhalten (n=48)	419	
Tyrosinkinaseinhibitoren		
erhalten (n=10)	523	0,073
nicht erhalten (n=47)	305	

3.3.4 Stadienabhängiges Therapieergebnis

Um einen besseren Überblick über den Therapieerfolg zu erlangen, wurde das krankheitsspezifische Überleben für jedes Stadium einzeln untersucht (siehe *Tabelle 9*). In der univariaten Analyse zeigte sich für Stadium IVA, dass sich weder eine radikale Schilddrüsenoperation noch eine medikamentöse Therapie vorteilhaft auf das Überleben auswirkte. Kein Patient*in in diesem Stadium erhielt eine perkutane lokale Strahlentherapie unter 40 Gy Gesamtstrahlendosis. Bezüglich einer radikalen Operation verzeichnete sich sogar ein Trend des negativen Einflusses auf das Überleben ($p=0,072$). Im Stadium IVB zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten*innen, die eine perkutane lokale Strahlentherapie ≥ 40 Gy erhalten haben ($p=0,020$). Eine

radikale Operation oder medikamentöse Therapie wirkte sich nicht signifikant auf das Gesamtüberleben in diesem Stadium aus.

Tabelle 9 Univariate (log-rank-Test) und multivariate (Cox-Regression), stadienabhängige Überlebensanalyse

stadienabhängige Therapie	univariate Analyse			multivariate Analyse		
	Überlebensmedian (Tage)	6-Monats-ÜR (%)	p	HR	95 %-KI	p
Stadium IVA						
Schilddrüsen-OP						
radikal (n=7)	444	57	0,072			
nicht radikal/keine (n=3)	1638	100				
perkutane lokale Strahlentherapie						
≥40 Gy (n=9)	1501	67				
<40 Gy (n=0)	-	-				
Chemotherapie						
nein (n=3)	1638	67	0,581			
ja (n=7)	1492	71				
Stadium IVB						
Schilddrüsenoperation						
radikal (n=16)	410	54	0,348			
nicht radikal/keine (n=18)	389	51				
perkutane lokale Strahlentherapie						
≥40 Gy (n=26)	551	66	0,020	0,11	0,02-0,62	0,013
<40 Gy (n=2)	182	0				
Chemotherapie						
nein (n=15)	268	39	0,374			
ja (n=19)	491	63				

Stadium IVC

Schilddrüsenoperation						
radikal (n=32)	182	19	0,876			
nicht radikal/keine (n=41)	152	23				
perkutane lokale Strahlentherapie						
≥40 Gy (n=38)	240	24	0,028			
<40 Gy (n=16)	137	24		0,84	0,39-1,18	0,640
Chemotherapie						
nein (n=35)	117	10	<0,0001			
ja (n=39)	266	31		0,59	0,29-1,22	0,153

Patienten*innen im Stadium IVC profitierten sowohl von einer perkutanen lokalen Strahlentherapie ≥ 40 Gy ($p=0,028$) als auch von einer medikamentösen Therapie ($p<0,0001$).

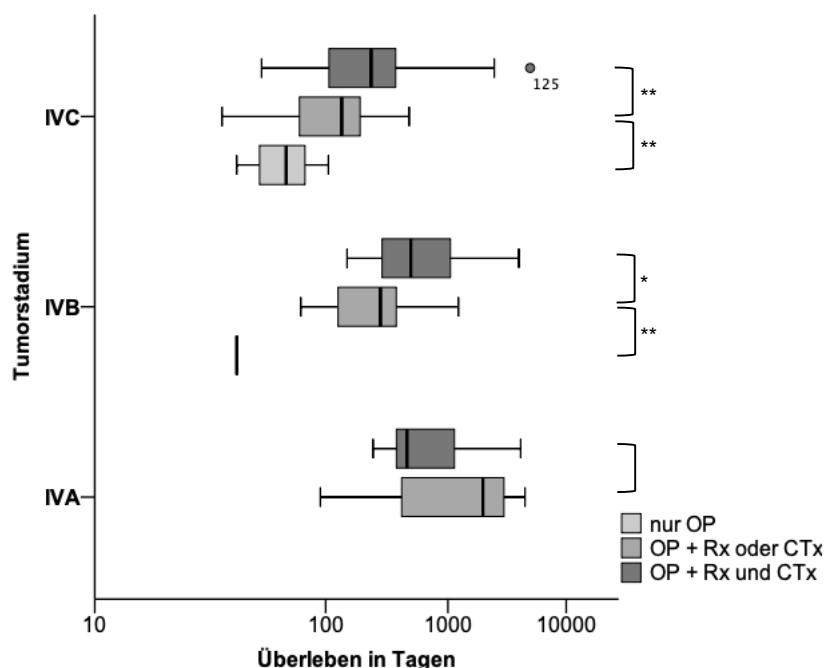
In der multivariaten Analyse, in der für das Alter bei Erstdiagnose korrigiert wurde, zeigte im Stadium IVB nur die perkutane lokale Strahlentherapie ≥ 40 Gy einen unabhängigen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,013$). Im Stadium IVC konnten keine unabhängigen Signifikanzen gezeigt werden.

3.3.4.1 Stadienabhängiges Überleben bei multimodaler Therapie

Da die einzelnen Therapiebestandteile bei jeweils sehr geringen Fallzahlen kaum signifikante Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens lieferten, wurde zusätzlich die Auswirkung des gesamten Therapiekonzeptes auf das Überleben analysiert (siehe *Abbildung 12*).

Hierbei wurden drei Therapiekonzepte unterschieden: Die ausschließliche radikale Schilddrüsenoperation, die radikale Schilddrüsenoperation kombiniert mit perkutaner lokaler Strahlentherapie ≥ 40 Gy oder einer medikamentösen Therapie und die radikale Schilddrüsenoperation kombiniert mit perkutaner lokaler Strahlentherapie ≥ 40 Gy und einer medikamentösen Therapie.

Abbildung 12 Überleben abhängig von der Therapiemultimodalität in den Stadien IVA, IVB und IVC (* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$; Rx=lokale Strahlentherapie; CTx=zytotoxische Chemotherapie)



Im Stadium IVA erhielten alle Patienten*innen zusätzlich zu einer Operation eine weitere Behandlung, also entweder perkutane Strahlentherapie und/oder eine medikamentöse Therapie. Ob das Therapiekonzept nur aus Operation kombiniert mit entweder Strahlentherapie oder Chemotherapie oder aus Operation kombiniert mit Strahlentherapie und Chemotherapie bestand, wirkte sich nicht signifikant auf das Gesamtüberleben der Patienten*innen aus. In Stadium IVB und IVC zeigte sich statistisch signifikant, dass ein multimodales Therapiekonzept einer Operation mit anschließend entweder perkutaner lokaler Strahlentherapie oder zytotoxischer Chemotherapie und der alleinigen Operation überlegen war. Im Stadium IVC zeigte sich dies hochsignifikant. Die einer Operation folgende Strahlentherapie oder Chemotherapie war der alleinigen Operation deutlich überlegen (HR 0,2; 95 %-KI 0,08-0,63; $p=0,004$) und die multimodale Therapie wiederum dieser überlegen (HR 0,1; 95 %-KI 0,04-0,27; $p < 0,0001$).

4. DISKUSSION

Trotz einer zunehmenden Anzahl an Publikationen über die letzten zehn Jahre ist die Evidenzgrundlage für Therapieempfehlungen beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom ungenügend. Die bisher größte publizierte Kohorte umfasst 677 Patienten*innen mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom aus dem Nationalen Krebsregister Japans⁽⁵¹⁾. Nur drei weitere internationale Publikationen präsentieren Patientenkollektive im dreistelligen Bereich (Kebebew et al. mit 516 Patienten*innen in den USA, Besic et al. mit 188 Patienten*innen in Slowenien und Kim et al. mit 121 Patienten*innen in Korea^(53,78,79)) und umfassen zum Teil ein historisches Patientenkollektiv.

Die American Thyroid Association (ATA) hat 2012 nach Sichtung relevanter Publikationen einen Leitfaden zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für das anaplastische Schilddrüsenkarzinom erstellt. Die Evidenzgrundlage der Empfehlungen ist leider generell schwach, da sie sich fast ausschließlich auf Beobachtungsstudien und retrospektive Fallserien begründen. Außerdem berücksichtigt die Leitlinie kaum die in den letzten Jahren erhobenen molekularen Daten zur Pathogenese. Das zunehmende Verständnis zentraler Signaltransduktionswege beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom findet sich bisher fast ausschließlich in in-vitro-Studien, Einzelfallberichten und kleineren Fallserien wieder. In den Jahren 2016 und 2017 wurden auch erste klinische Studien publiziert, die das Therapieansprechen des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms auf molekular-zielgerichtete Therapien analysieren. Für den Multityrosinkinaseinhibitor Lenvatinib, der in Europa für das fortgeschrittene, differenzierte Schilddrüsenkarzinom zugelassen ist und eingesetzt wird, konnte z. B. in einer ersten Phase II-Studie mit 17 Patienten*innen ein progressionsfreies Überleben von 7,4 Monaten gezeigt werden⁽⁶⁰⁾. Die von Tiedje und Kroiß et al. im Jahr 2015 veröffentlichte deutsche Therapieempfehlung zum ATC versucht die Empfehlungen der ATA-Leitlinie um eben diese neueren zielgerichteten Therapien zu ergänzen⁽³²⁾ und rückt damit die molekulargenetische Untersuchung an einen zentralen Punkt des diagnostischen Procederes beim

anaplastischen Schilddrüsenkarzinom. Dennoch ist aufgrund der Datenlage noch unklar, ob diese molekular-zielgerichteten Therapien langfristig die Standardtherapie mit von Radiochemotherapie gefolger Operation maßgebend ändern werden. Insbesondere ist unklar in wie vielen Fällen tatsächlich ein für die Tumorentstehung und -progression relevantes Zielmolekül identifiziert werden kann. Des Weiteren bleibt fraglich in welchem Anteil der Fälle dafür eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht und diese dann auch einen klinisch relevanten Nutzen erzielt.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv und prospektiv Daten von 129 Patienten*innen aus sechs deutschen Zentren mit histologisch gesicherter Diagnose eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms zusammengeführt und auf mögliche Prognosefaktoren und therapiebedingte Faktoren in Hinblick auf krankheitsspezifisches Überleben untersucht. Die Patientendaten wurden aus dem Register der Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen entnommen, welches in einem ersten Schritt eigens hierfür geschaffen wurde.

Die, in Anbetracht der geringen Inzidenz, angestrebte hohe Fallzahl, welche Diagnostik und Therapie in relativ aktuellen Zeitfenster abbilden sollte, machte eine zum Großteil retrospektive, multizentrische Datenerhebung unumgänglich. Dieses aktuelle Zeitfenster (Datenerhebung von 2000 bis 2016) ist ein deutlicher Vorteil dieser Studie. Größere Patientenkollektive aus vergleichbaren Studien von Sugitani (1995-2008), Kebebew (1973-2000), Kim (1995-2004) oder Besic (1972-2003) et al.^(51,53,78,79) liefern entweder ältere Daten, in denen insbesondere neuere zielgerichtete Therapien nicht abgebildet werden oder Daten aus einer deutlich größeren Zeitspanne. Valide Analysen sind aufgrund der uneinheitlichen diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen hierbei nur eingeschränkt möglich.

Der retrospektive Charakter, in welchem die Hauptlimitation dieser Studie liegt, bedingt vor allem das Risiko einer unvollständigen Dokumentation. Die patientenbezogenen Dokumente wurden zwar sorgfältig gesichtet, durch

geschultes medizinisches Personal dokumentiert und durch Nacherhebungen bei behandelnden Hausärzten*innen und Standesämtern nach Möglichkeit ergänzt, dennoch kann es hier zum Informationsverlust gekommen sein. Im Gegensatz zu einer prospektiven Datenerfassung waren auch selten Fakten zur Lebensqualität bei Diagnosestellung oder unter Therapie dokumentiert, welche sowohl Aufschluss über gewählte Diagnose- und Therapieverfahren als auch über Verträglichkeit der Therapien hätte liefern können. Insbesondere bei medikamentösen Therapien waren die Anzahl tatsächlich verabreichter Zyklen Chemotherapie, die supportive Therapie sowie Dosen und nebenwirkungsbedingte Dosisadaptation oft nur unzureichend dokumentiert.

Das multizentrische Studiendesign wiederum verringert zwar ein Bias durch Präferenzen der Diagnose- und Therapieverfahren am jeweiligen Zentrum, bedingt aber auch eine zum Teil uneinheitliche Dokumentation. Außerdem erfolgte die Datenakquise ausschließlich an Häusern der Maximalversorgung mit Schwerpunkt in der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms, was eine gewisse Patientenselektion zur Folge hat.

Zusätzlich ergeben sich Einschränkungen in der Validität durch die relativ geringe Fallzahl von 129 Patienten*innen. Die Verteilung von Merkmalsausprägungen und deren Zusammenhänge sind von dieser kleinen Zufallsstichprobe nicht zwangsläufig auf eine Gesamtkohorte übertragbar und besitzen somit eingeschränkten prädiktiven Wert. Umgekehrt macht sich dieser Effekt insbesondere bei den Subgruppenanalysen bemerkbar. So lassen sich in der stadienabhängigen Analyse der therapiespezifischen Faktoren dieser Studie kaum signifikante Unterschiede aufzeigen, welche bei größeren Fallzahlen, entsprechend größerer publizierter Kohorten, wahrscheinlich gegeben gewesen wären.

Des Weiteren ist die statistische Auswertung der Daten in dieser Studie rein deskriptiver Natur. Gefundene Assoziationen können lediglich Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang geben, Kausalität aber nicht beweisen. Hierfür sind kontrollierte Studien erforderlich.

Die multivariate Analyse bewirkt zwar eine Rauschreduktion der univariaten Zusammenhänge und erhöht somit die statistische Power, wodurch sich das

Risiko einer Verzerrung aber lediglich minimieren lässt. Bei Vermutung von Kovariaten wie Alter oder Geschlecht ist eine initiale Anpassung des Studiendesigns, z. B. durch eine Randomisierung, dennoch deutlich zuverlässiger. Dies lässt sich aber nur bei prospektiver Erhebung realisieren.

4.1 Identifikation von Prognosefaktoren

4.1.1 Demographische Faktoren

In der uni- und multivariaten Analyse konnte das Alter bei Erstdiagnose <70 Jahren als unabhängiger prognostischer Faktor für das krankheitsspezifische Überleben gezeigt werden. Für das Geschlecht zeigte sich lediglich ein Trend in der univariaten Analyse zugunsten eines längeren Gesamtüberlebens bei männlichem Geschlecht, wobei dieser zumindest teilweise durch den unterschiedlichen Altersmedian der Gruppen erklärt wird. Dieser lag bei den Männern um fünf Jahre niedriger als bei den Frauen. Auch Kim et al. und Besic et al. konnten keinen signifikanten Geschlechterunterschied konstatieren, dafür aber auch einen deutlichen Einfluss des Alters bei Erstdiagnose zeigen^(78,79).

4.1.2 Tumorspezifische Faktoren

In der univariaten Analyse konnten das Vorliegen von Lymphknoten- und Fernmetastasen bei Erstdiagnose als prognostische Faktoren bestätigt werden. Das Vorliegen von Fernmetastasen zeigte sich in der multivariaten Analyse auch als unabhängiger Faktor. Die 6-Monats-Überlebensrate bei initialer Fernmetastasierung betrug nur 23 im Vergleich zu 55 % in der Vergleichsgruppe. Weniger entscheidend schien die lokoregionäre Tumorausbreitung zu sein. Für das T-Stadium zeigte sich lediglich ein Trend für den Zusammenhang des extrathyreoidalen Tumorwachstums bezogen auf den Endpunkt des krankheitsspezifischen Gesamtüberlebens ($p=0,059$). Der Durchmesser des größten Tumorknotens hatte keinen Einfluss. Wenn jedoch bereits eine Infiltration des aerodigestiven Trakts vorlag, war dies zumindest in der univariaten Analyse mit dem Überleben signifikant assoziiert. Auch das Vorliegen eines differenzierten Tumoranteils in der histopathologischen Aufarbeitung zeigte

sich in der univariaten und multivariaten Analyse signifikant assoziiert. Der Median des krankheitsspezifischen Überlebens lag mit 395 Tagen doppelt so hoch wie bei einem ATC ohne differenzierten Tumoranteil (Median 197). Größere retrospektive Analysen von Sugitani et al. und Kebebew et al. konnten die gleichen prognostischen Faktoren aufzeigen, bestätigten aber auch, im Gegensatz zu dieser Arbeit, einen signifikanten Zusammenhang für die lokale Tumorausbreitung im Sinne des Tumordurchmessers und des T-Stadiums^(51,53). Dies kann unter anderem dadurch erklärt werden, dass auch bei Vorliegen differenzierter oder gering-differenzierter Tumoranteile ein Gesamtknotendurchmesser angegeben wurde und der Tumordurchmesser somit nicht ausschließlich dem aggressiven, anaplastischen Tumoranteil entspricht. Des Weiteren verblieben bei einem Großteil der Patienten*innen in dieser Kohorte makroskopische Tumorresiduen nach erfolgter Operation, welche eine exakte Angabe des Tumordurchmessers nicht ermöglichen. Für einen Zusammenhang des T-Stadiums mit dem tumorspezifischen Überleben zeigte sich in dieser Studie immerhin ein Trend ($p=0,059$), der im Rahmen einer größeren Gesamtkohorte, analog zu den vergleichbaren Studien, potentiell signifikant geworden wäre.

4.1.3 Therapiespezifische Faktoren

4.1.3.1 Schilddrüsenoperation und Resektionsstatus

Als ein essentieller Prognosefaktor hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens zeigte sich der lokale Resektionsstatus. Patienten*innen, bei denen durch das operative Procedere keine lokal komplette Tumorresektion, sprich Resektion mikroskopisch in sano (R0), erzielt werden konnte, hatten ein deutlich erhöhtes Risiko an ihrer Tumorerkrankung zu versterben (HR 3,4, 95 %-KI 1,29-8,96). Trotz des großen Anteils an Patienten*innen mit weit fortgeschrittener Erkrankung bei Erstdiagnose (59 % im Stadium IVC) in dieser Kohorte, wurde bei ca. 80 % ein operatives Procedere als Primärtherapie gewählt. Bei ca. zwei Drittel dieser Patienten*innen erfolgte dieses in kurativer Intention. Trotz kurativer Intention verblieben aber in 40 % der Fälle makroskopische Residuen. Die ATA

empfiehlt in ihrer im Jahr 2012 veröffentlichten Leitlinie ein primär operatives Procedere nur, wenn ein lokal zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden kann⁽⁵⁴⁾. Dies ist eine mögliche Erklärung für den fehlenden signifikanten Zusammenhang einer radikalen Schilddrüsenoperation hinsichtlich des krankheitsspezifischen Gesamtüberlebens in dieser Kohorte, im Vergleich zu der univariaten und multivariaten Analysen in der japanischen Kohorte von Sugitani et al.⁽⁵¹⁾. Gegenüber der hier vorliegenden Studie lag das Stadium IVC dort nur in 41 % der Fälle vor. Trotzdem wurde in dieser Kohorte ein deutlich größerer Anteil der Patienten*innen operiert, verglichen mit der japanischen Kohorte. Nur 55 % der Patienten*innen erhielten dort eine Operation im Vergleich zu 81 % in diesem Kollektiv. Der Anteil der in kurativer Intention operierten Patienten*innen der japanischen Kohorte lag mit 26 % noch deutlicher unter dem dieser Kohorte (63 %). Wenn die Operationsindikation, wie die ATA-Leitlinie, empfiehlt, nur bei denjenigen Patienten*innen mit erwarteter R0/R1-Resektion erfolgt wäre, hätte voraussichtlich ein Überlebensvorteil für die radikale Schilddrüsenoperation in dieser Kohorte, analog zu den Kohorten von Sugitani et al. und Kebebew et al., gezeigt werden können.

So lag der Überlebensmedian der Gruppe der radikal Operierten nur ca. drei Monate über der Gruppe, der nicht oder nicht radikal Operierten (8,7 gegenüber 5,7 Monaten).

4.1.3.2 Perkutane Strahlentherapie

Eine lokale perkutane Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 40 Gy und mehr zeigte in der univariaten Analyse den statistisch deutlichsten Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben. In der multivariaten Analyse konnte eine unabhängige Reduzierung des Risikos an der Tumorerkrankung zu versterben um 66 % gezeigt werden (HR 0,34, 95 %-KI 0,21-0,69). Das Gesamtüberleben scheint somit deutlich von der lokalen Tumorkontrolle abzuhängen.

Adjustiert für Alter bei Erstdiagnose und den lokalen Resektionsstatus zeigte sich, dass insbesondere die Patienten*innen, welche in adjuvanter Intention bestrahlt wurden, von der Therapie profitierten (HR 5,76; 95 %-KI 2,86-11,61) im Vergleich zu den in palliativer Intention bestrahlten Patienten*innen (HR 0,71, 95 %-KI 0,40-1,26). Der Median der Gesamtstrahlendosis lag bei adjuvanter um

14 Gy höher als bei palliativer Intention. Eine palliative Bestrahlung von Metastasen, die nur in wenigen Fällen eingesetzt wurde, hatte lediglich Einfluss auf die Symptomkontrolle und keinen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben (HR 0,9, 95 %-KI 0,32-2,54).

Im Krankheitsverlauf wurde bei 31 Patienten*innen eine Tracheotomie, bei 24 Patienten*innen eine perkutane endoskopische Gastrostomie notwendig. Diese zusätzlichen Eingriffe waren meist Folge der lokalen perkutanen Tumorbestrahlung und wirkten sich laut den gesichteten Arztberichten deutlich auf die Lebensqualität der Patienten*innen aus. 6 % der Patienten*innen brachen die in adjuvanter Intention geplante Strahlentherapie vor Erreichen einer Gesamtstrahlendosis von 40 Gy aufgrund von subjektiv oder objektiv nicht tolerablen Nebenwirkungen ab.

Auch in der bisher größten publizierten Kohorte von Sugitani et al. konnte die perkutane lokale Strahlentherapie ≥ 40 Gy in der univariaten und multivariaten Analyse als Prädiktor für ein längeres Gesamtüberleben gezeigt werden⁽⁵¹⁾.

4.1.3.3 Medikamentöse Therapie

In der univariaten Analyse zeigte sich bei Applikation einer zytotoxischen Chemotherapie ein längeres krankheitsspezifisches Überleben. In der multivariaten Analyse konnte dies aber nicht als unabhängiger Faktor bestätigt werden. Die 6-Monats-Überlebensrate lag immerhin bei 44 % im Vergleich zu 20 % bei den Patienten*innen, welche keine Chemotherapie erhielten.

Um zu untersuchen, ob eine spezielle Mono- oder Kombinationschemotherapie den anderen medikamentösen Regimes überlegen war, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Zur besseren Vergleichbarkeit erhielten alle Patienten*innen in dieser Gruppe eine multimodale Therapie, bestehend aus einer Schilddrüsenoperation, einer perkutanen Strahlentherapie und medikamentösen Therapie. Hier zeigte sich die Kombinationstherapie aus Paclitaxel und Pemetrexed den anderen Protokollen überlegen ($p=0,001$). Unter Doxorubicin in Kombination mit Cisplatin ließ sich, wenn auch nicht statistisch signifikant, ein negativer Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben konstatieren. Der Überlebensmedian betrug hierbei 250 Tage im Vergleich zu 420 unter denjenigen, welche andere Chemotherapie-Protokolle erhielten.

Ein Trend ließ sich für den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren verzeichnen ($p=0,073$), wobei diese nie als Primärtherapie verabreicht wurden. Dementsprechend erhielten diese nur Patienten*innen mit ohnehin längerem Krankheitsverlauf.

In anderen retrospektiven Kohorten wie die von Sugitani et al. oder Besic et al. wurden unterschiedliche Chemotherapie-Protokolle nicht spezifisch miteinander verglichen^(51,79). Dennoch zeigten fast alle Publikationen einen statistischen Zusammenhang der medikamentösen Therapie mit dem Gesamtüberleben^(51,53,78).

Im Gegensatz zu dieser Kohorte konnte Seto et al. ein Therapieansprechen von 50 % und eine Krankheitskontrolle in sogar 100 % der Fälle in einer Fallserie von acht Patienten*innen unter der Kombinationschemotherapie mit Doxorubicin und Cisplatin konstatieren⁽⁸⁰⁾. Auch wenn Grad 3 und 4 Toxizitäten (nach CTCAE; meist Leukozytopenie) in knapp 90 % der Fälle vorlagen, waren diese in der Kohorte von Seto et al. tolerierbar. Die neun Patienten*innen mit dieser Kombinationstherapie in unserer Kohorte zeigten leider keinen Überlebensvorteil zum Vergleichskollektiv.

Auch andere Chemotherapieprotokolle wurden beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom untersucht. Die größte Kohorte umfasste 56 Patienten*innen unter wöchentlich appliziertem Paclitaxel von Onada et al.. Hier konnte eine Krankheitskontrolle in immerhin 21 % der Fälle gezeigt werden⁽⁸¹⁾. Es ergab sich aber hierdurch kein zusätzlich positiver Effekt zu einer synchronen lokalen Strahlentherapie⁽⁸¹⁾. Das Überleben der zehn Patienten*innen, welche Paclitaxel weekly erhalten haben, unterschied sich auch nicht signifikant vom Vergleichskollektiv.

Es gibt bisher keine klinische Studie die den Einsatz einer Kombinationschemotherapie aus Paclitaxel und Pemetrexed beim ATC untersucht hat. Eine Dosisfindungsstudie von Hanauske et al. bei soliden Tumoren schloss aber immerhin 16 % Schilddrüsenkarzinome mit ein. Erstaunlich war, dass alle vier Patienten*innen, welche ein partielles Tumoransprechen zeigten, wegen eines Schilddrüsenkarzinoms behandelt wurden⁽⁸²⁾. Unter den Patienten*innen, die eine stabile Erkrankung als bestes

objektivierbares Ergebnis zeigten, waren immerhin auch 16 % Schilddrüsenkarzinome, wenn auch nur fortgeschrittene, differenzierte Schilddrüsenkarzinome und keine anaplastischen Karzinome in dieser Studie untersucht wurden⁽⁸²⁾.

Insofern ist das in dieser Studie gefundene Ergebnis eines signifikant längeren Gesamtüberlebens von Patienten*innen, welche mit Pemetrexed und Paclitaxel behandelt wurden, im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Chemotherapie-Protokollen klinisch äußerst relevant. In der Tat wurde im Rahmen der prospektiven Phase II-Studie PANTHERA (NCT00786552) das Ansprechen auf diese Kombinationstherapie bei Patienten*innen mit Radiojod-refraktärem und anaplastischem Schilddrüsenkarzinom untersucht. Leider liegen bislang keine Studienergebnisse vor, die diese Therapie weiter unterstützen würden.

4.1.3.4 Multimodalität der Therapie

In den ATA-Leitlinien wird die Wichtigkeit eines multimodalen Therapieansatzes hervorgehoben⁽⁵⁴⁾. Dies wird analog zu vergleichbaren, publizierten Studien als Kombination einer radikalen Schilddrüsenoperation, einer perkutanen, lokalen Strahlentherapie und einer zytotoxischen Chemotherapie definiert⁽⁵¹⁾. Letztendlich muss der Stellenwert der einzelnen Therapiekomponenten individuell entschieden werden. Demnach ist ein operatives Procedere nur sinnvoll, wenn der Tumor im Rahmen des ausführlichen präoperativen Stagings als resektabel eingestuft wird. Darüber hinaus kann eine Operation, im Sinne einer tumorreduktiven Operation, auch zur Therapie lokaler Akutkomplikationen notwendig sein, hat dann aber oft keinen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Mit Fortschreiten des Tumorstadiums bei Erstdiagnose konnte gezeigt werden, dass die Multimodalität der Therapie an Bedeutung gewinnt. Im Stadium IVA konnte das Gesamtüberleben sogar durch eine sehr aggressive Therapie negativ beeinflusst werden. Bei insgesamt recht kleiner Fallzahl war aber keine abschließende Aussage über die Sinnhaftigkeit eines multimodalen Therapiekonzepts im Stadium IVA zu treffen. Im Stadium IVB zeigte sich das krankheitsspezifische Überleben bereits durch die Multimodalität der Therapie signifikant beeinflusst. Dieser Einfluss zeigte sich am deutlichsten in Stadium

IVC. Eine adjuvante Chemo- oder Strahlentherapie nach erfolgter Operation konnte das Risiko des krankheitsspezifischen Versterbens in diesem Tumorstadium um 80 % vermindern (HR 0,2; 95 %-KI 0,08-0,63; $p=0,004$). Die multimodale Therapie zeigte sich wiederum der adjuvanten Strahlen- oder Chemotherapie überlegen (HR 0,1; 95 %-KI 0,04-0,27; $p<0,0001$). Diese Ergebnisse bestätigten weitestgehend die größerer Fallserien von Sugitani et al. und Kebebew et al.^(51,53). Diese konnten aber auch einen günstigen Zusammenhang eines multimodalen Therapieansatzes für das lokal-begrenzte Tumorstadium IVA zeigen.

Nur für das Stadium IVB zeigte sich in dieser Studie, in den für Alter adjustierten multivariaten Analysen, die perkutane lokale Strahlentherapie mit dem krankheitsspezifischen Überleben signifikant assoziiert ($p=0,013$). Darüber hinaus konnten stadienabhängig für keine der einzelnen Therapiekomponenten ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

Bei der Interpretation dieser Daten muss beachtet werden, dass nur Patienten*innen eine multimodale Therapie erhalten konnten, die bis dahin überlebten, also potentiell früher im Krankheitsverlauf diagnostiziert wurden, weniger aggressive Verläufe aufwiesen oder über einen besseren Allgemeinzustand verfügten.

4.2 Ausblick

Die hier identifizierten Prognosefaktoren können, trotz ihres retrospektiven Charakters und in Abwesenheit besserer Evidenz, für die Entscheidung über die Art einer sinnvollen Therapie bei einem einzelnen Patienten*in als Richtschnur im Alltag sehr hilfreich sein. Dennoch besteht bei dieser Erkrankung ein Mangel an gut geplanten, prospektiven, multizentrischen Therapiestudien.

Die im Rahmen dieser Doktorarbeit erstellte Registerdatenbankstruktur mit angeschlossener Bioprobenbank, die in die Gründung der Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse gemündet ist, stellt die Grundlage für weitere translationale Forschung und prospektive klinische Studien dar.

Kürzlich erschienene Arbeiten zur molekularen Pathogenese des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms werden es erlauben den potentiellen Nutzen auch neuerer Therapieoptionen, wie etwa von Immuncheckpointinhibitoren, in der Kohorte der bereits erfassten und zukünftigen Fälle zu untersuchen.

Zentral für eine zukünftig bessere Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms sind Therapiestudien mit bekannten und neuen Medikamenten. Für die Rekrutierung von Patienten*innen mit anaplastischen Schilddrüsenkarzinom, aber auch medullärem und radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom, leistet die hier geschaffene Datenbankstruktur und die dadurch mögliche kooperative Bearbeitung von Forschungsthemen einen wichtigen Beitrag.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Tumorerkrankung mit schlechter Prognose. Im Jahr 2012 wurden erstmalig von der American Thyroid Association Richtlinien zur Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms veröffentlicht⁽⁵⁴⁾, die sich allerdings fast ausschließlich auf retrospektive, deskriptive Studien begründen und somit einen nur geringen Evidenzgrad reflektieren.

Ziel der Arbeit war es an einem aktuellen, homogenen Patientenkollektiv prognoserelevante krankheits- und therapieassoziierte Faktoren zu identifizieren. Diese Arbeit ist mit 129 eingeschlossenen Patienten*innen die erste multizentrische Analyse für diese seltene Entität in Deutschland. Nur wenige Publikationen weltweit erreichten bisher eine Kohortengröße im dreistelligen Bereich.

Das krankheitsspezifische Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt, Prognosefaktoren mittels log-rank-Test und Cox-Regressionsanalyse berechnet.

Das mediane krankheitsspezifische Überleben betrug fünf Monate. Als unabhängige patientenbezogene Prognosefaktoren konnten Alter <70 Jahren und das Fehlen von Fernmetastasen bei Erstdiagnose sowie das Vorliegen eines differenzierten Tumoranteils identifiziert werden. Bezüglich der Therapie zeigte sich die perkutane lokale Strahlentherapie ≥ 40 Gy als einzelne Therapiekomponente als unabhängiger Faktor mit längerem krankheitsspezifischem Überleben assoziiert. Eine radikale Schilddrüsenoperation hatte generell keinen signifikant positiven Einfluss, während eine lokal komplette Resektion (R0) wiederum signifikant mit einem längeren krankheitsspezifischen Überleben assoziiert war. In einer Subgruppenanalyse zum Einsatz medikamentöser Therapie konnte eine Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel und Pemetrexed als signifikant anderen Chemotherapie-Protokollen überlegen identifiziert werden ($p=0,01$). Generell konnte gezeigt werden, dass der Multimodalität der Therapie die entscheidende Rolle zukommt. Die Kombination einer radikalen

Schilddrüsenoperation, einer perkutanen lokalen Strahlentherapie ≥ 40 Gy und einer zytotoxischen Chemotherapie hat bei metastasierter Erkrankung einen hochsignifikanten Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die vorliegende Arbeit die Diversität in der applizierten Therapie der letzten 15 Jahre in Deutschland gut widerspiegelt. Die Prognose dieser seltenen Erkrankung ist weiterhin schlecht. Diese Arbeit legt insbesondere nahe, dass Patienten*innen von einer multimodalen Therapie umso stärker profitieren, je weiter fortgeschritten der Tumor bei Erstdiagnose ist. Dennoch sollten nur Patienten*innen mit resektablem Tumor primär einer radikalen Schilddrüsenoperation zugeführt werden, da nur in diesen Fällen ein lokal zufriedenstellendes Resektionsergebnis signifikant mit längerem krankheitsspezifischen Überleben assoziiert ist. Die radikale Operation wiederum ist mit hoher Morbidität verknüpft. Der Einfluss neuerer molekular-zielgerichteter Therapien muss in klinischen Studien evaluiert werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit geschaffene Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen, inklusive deren Register-Datenbankstruktur, kann den notwendigen Rahmen für die dringend benötigten prospektiven Studien bilden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aumüller G., Wennemuth G. Halsorgane. In: Bob A., Bob K. (Hrsg.). Duale Reihe Anatomie (4. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2017:931-937.
2. Welsch U. Endokrine Organe. In: Zilles K., Tillmann B. N. (Hrsg.). Anatomie (1. Aufl.). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2010:384-388.
3. Lüllmann-Rauch R. Endokrine Organe. In: Lüllmann-Rauch R. (Hrsg.). Taschenlehrbuch Histologie (4. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2012:414-442.
4. Schmid K. W., Sheu-Grabellus S.-Y. Schilddrüse. In: Amann K., Kain R., Klöppel G. (Hrsg.). Pathologie: Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett (3. Aufl.). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2016:631-712.
5. Dittgen L., Prinz C. Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Hypophyse, Nebenniere. In: Prinz C. (Hrsg.). Basiswissen Innere Medizin (1. Aufl.). Heidelberg: Springer Verlag 2012:262-264.
6. Goretzki P. E., Schwarz K. Schilddrüse. In: Becker H. D., Ghadimi B. M. (Hrsg.). Allgemein- und Viszeralchirurgie II - Spezielle operative Techniken (3. Aufl.). München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH 2015:3-50.
7. Tuttle R. M., Haddad R. I., Ball D. W., et al. Thyroid carcinoma, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:1671-1680.
8. Parkin D. M., Muir C. S. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. IARC Sci Publ 1992:45-173.
9. Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2015
10. Reiners C. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms (3. Aufl.). Bremen: UNI-MED-Verlag 2010:21-113.
11. Kraywinkel K. Epidemiologie ausgewählter endokriner Tumoren in Deutschland. Der Onkologe 2018;24:99-106.
12. Pusztaszeri M. P., Bongiovanni M., Faquin W. C. Update on the cytologic and molecular features of medullary thyroid carcinoma. Adv Anat Pathol 2014;21:26-35.
13. Kebebew E. Anaplastic thyroid cancer: rare, fatal, and neglected. Surgery 2012;152:1088-1089.
14. DeLellis R. A., Williams G. R. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs (8. Aufl.). Lyon: IARC Press 2004:50-133.
15. Farahati J., Parlowsky T., Mäder U., et al. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. Langenbecks Arch Surg 1998;383:235-239.
16. Mulla Z. D., Margo C. E. Primary malignancies of the thyroid: epidemiologic analysis of the Florida Cancer Data System registry. Ann Epidemiol 2000;10:24-30.
17. Reiners C., Farahati J. 131I therapy of thyroid cancer patients. Q J Nucl Med 1999;43:324-335.

18. Gärtner M., Reincke M. Spezielle Pathophysiologie. In: Siegenthaler W., Amann-Vesti B. R. (Hrsg.). *Klinische Pathophysiologie* (9. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2006:278-288.
19. Brabant G., Luster M., Schmid K. W., et al. Schilddrüsenerkrankungen. In: Lehnert H. (Hrsg.). *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel* (4. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2014:95-106.
20. Rasenack U. Polyposen des Dünndarms. In: Caspary W. F. (Hrsg.). *Dünndarm B* (5. Aufl.). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 1983:225-240.
21. Cassidy J., Bissett D., Spence R. A. J., et al. *Oxford Handbook of Oncology* (4. Aufl.). Oxford: Oxford University Press 2015:382-395.
22. Riegert-Johnson D. L., Gleeson F. C., Roberts M., et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Heredit Cancer Clin Pract* 2010;8:6.
23. Raue F., Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer* 2010;9:449-457.
24. Hausleib S., Jaspers N., Kochanek M., et al. Leitsymptomorientierte Sonographie. In: Michels G., Jaspers N. (Hrsg.). *Sonographie Organ- und Leitsymptomorientiert* (1. Aufl.). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2012:234-239.
25. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
26. Koperek O., Lax S., Pokieser W., et al. Empfehlungen für die Beurteilung und Befunderstellung in der Schilddrüsenzytologie. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2016;8:74-77.
27. Baloch Z. W., Cibas E. S., Clark D. P., et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:6.
28. Dralle H., Musholt T. J., Schabram J., et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:347-375.
29. Paschke R., Lincke T., Müller S. P., et al. The Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:452-458.
30. Perros P., Boelaert K., Colley S., et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2014;81 (Suppl. 1):1-122.
31. Pinchot S. N., Sippel R. S., Chen H. Multi-targeted approach in the treatment of thyroid cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:935-947.
32. Tiedje V., Kroiss M., Dralle H., et al. Protokoll zur multimedialen Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms. *Endokrinologie Information der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie* 2015;3:63-65.
33. Spitzweg C., Heinemann V., Bartenstein P. Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Radioiod-refraktäre Tumoren mit neuen Optionen. *Dtsch Arztebl* 2015;112:18.

34. Spitzweg C., Auernhammer C., Geisler J., et al. Das fortgeschrittene Radioiod-refraktäre differenzierte Schilddrüsenkarzinom. *Dtsch med Wschr* 2015;140:168-171.
35. Dietlein M., Dressler J., Eschner W., et al. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3). *Nuklearmedizin* 2007;46:213-219.
36. Durante C., Haddy N., Baudin E., et al. 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;91:2892-2899.
37. Elisei R., Ugolini C., Viola D., et al. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3943-3949.
38. Brose M. S., Nutting C. M., Jarzab B., et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319-328.
39. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L. J., et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-630.
40. Ernani V., Kumar M., Chen A. Y., et al. Systemic treatment and management approaches for medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;50:89-98.
41. Sobin L. H., Gospodarowicz M. K., Wittekind C., et al. TNM classification of malignant tumours (7. Aufl.). Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell 2010:58-60.
42. Gatta G., Capocaccia R., Trama A., et al. The burden of rare cancers in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:285-303.
43. Gatta G., Trama A., Capocaccia R., et al. Epidemiology of rare cancers and inequalities in oncologic outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2017;45:3-11.
44. Ain K. B., Egorin M. J., DeSimone P. A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000;10:587-594.
45. Gatta G., Ciccolallo L., Kunkler I., et al. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncol* 2006;7:132-140.
46. Reiners C., Stuschke M., Dralle H., et al. Schilddrüsenkarzinom. In: Schmol H. J., Schöffski P., Höffken K., Possinger K. (Hrsg.). *Kompendium Internistische Onkologie: Teil 2: Therapie von Leukämien, Lymphomen, soliden Tumoren, Spezielle Therapiemodalitäten, Regionale Chemotherapie, Notfälle* (2. Aufl.). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 1997:481-520.
47. Machens A., Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2655-2663.
48. Wells S. A., Jr., Asa S. L., Dralle H., et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567-610.

49. Schlumberger M., Elisei R., Muller S., et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28:2813-2819.
50. Wells S. A., Jr., Robinson B. G., Gagel R. F., et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134-141.
51. Sugitani I., Miyauchi A., Sugino K., et al. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg* 2012;36:1247-1254.
52. Mohebati A., Dilorenzo M., Palmer F., et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1665-1670.
53. Kebebew E., Greenspan F. S., Clark O. H., et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103:1330-1335.
54. Smallridge R. C., Ain K. B., Asa S. L., et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:1104-1139.
55. Tiedje V., Ting S., Herold T., et al. NGS based identification of mutational hotspots for targeted therapy in anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2017;8:42613-42620.
56. Prager G. W., Koperek O., Mayerhoefer M. E., et al. Sustained Response to Vemurafenib in a BRAF(V600E)-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma Patient. *Thyroid* 2016;26:1515-1516.
57. Godbert Y., Henriques de Figueiredo B., Bonichon F., et al. Remarkable Response to Crizotinib in Woman With Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:e84-87.
58. Kollipara R., Schneider B., Radovich M., et al. Exceptional Response with Immunotherapy in a Patient with Anaplastic Thyroid Cancer. *Oncologist* 2017;22:1149-1151.
59. Ito Y., Onoda N., Ito K. I., et al. Sorafenib in Japanese Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma and Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2017;27:1142-1148.
60. Tahara M., Kiyota N., Yamazaki T., et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol* 2017;7:25.
61. Shimaoka K., Schoenfeld D. A., DeWys W. D., et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56:2155-2160.
62. Ho A. L., Grewal R. K., Leboeuf R., et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368:623-632.
63. Cabanillas M., Terris D. J., Sabra M. Information for Clinicians: Approach to the patient with progressive radioactive iodine refractory thyroid cancer-When to use systemic therapy. *Thyroid* 2017;27:987-993.
64. Cabanillas M. E., Ferrarotto R., Garden A. S., et al. Neoadjuvant BRAF- and Immune-Directed Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2018;28:945-951.

65. Cabanillas M. E., Brose M. S., Holland J., et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2014;24:1508-1514.
66. Volante M., Collini P., Nikiforov Y. E., et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1256-1264.
67. Hannallah J., Rose J., Guerrero M. A. Comprehensive literature review: recent advances in diagnosing and managing patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *Int J Endocrinol* 2013;2013:317487.
68. Walczyk A., Kowalska A., Sygut J. The clinical course of poorly differentiated thyroid carcinoma (insular carcinoma) - own observations. *Endokrynol Pol* 2010;61:467-473.
69. de la Fouchardiere C., Decaussin-Petrucci M., Berthiller J., et al. Predictive factors of outcome in poorly differentiated thyroid carcinomas. *Eur J Cancer* 2018;92:40-47.
70. Valerio L., Pieruzzi L., Giani C., et al. Targeted Therapy in Thyroid Cancer: State of the Art. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29:316-324.
71. Schantz A., Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973;31:600-605.
72. Feldkamp J., Schulte K. M., Schmid J., et al. Schilddrüse. In: Siewert J. R., Rothmund M., Schumpelick V. (Hrsg.). *Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie* (3. Aufl.). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2013:138-186.
73. Cetani F., Pardi E., Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2016;39:595-606.
74. Gimm O., Lorenz K., Nguyen Thanh P., et al. Das familiäre Nebenschilddrüsenkarzinom. *Der Chirurg* 2006;77:15-24.
75. Koschker A. C., Fassnacht M., Hahner S., et al. Adrenocortical carcinoma - improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:45-51.
76. Balhausen H. "m4 - Personalisierte Medizin e.V.". Ludwig-Maximilians-Universität München, Dekanat der Medizinischen Fakultät der LMU. (<https://www.med.uni-muenchen.de/forschung/verbuende/netzwerke/m4/index.html>; abgerufen am 16.11.2018))
77. Sosa J. A., Elisei R., Jarzab B., et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014;24:232-240.
78. Kim T. Y., Kim K. W., Jung T. S., et al. Prognostic factors for Korean patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Head Neck* 2007;29:765-772.
79. Besic N., Hocevar M., Zgajnar J., et al. Prognostic factors in anaplastic carcinoma of the thyroid-a multivariate survival analysis of 188 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:203-208.
80. Seto A., Sugitani I., Toda K., et al. Chemotherapy for anaplastic thyroid cancer using docetaxel and cisplatin: report of eight cases. *Surg Today* 2015;45:221-226.

81. Onoda N., Sugino K., Higashiyama T., et al. The Safety and Efficacy of Weekly Paclitaxel Administration for Anaplastic Thyroid Cancer Patients: A Nationwide Prospective Study. *Thyroid* 2016;26:1293-1299.
82. Hanauske A. R., Dumez H., Piccart M., et al. Pemetrexed combined with paclitaxel: a dose-finding study evaluating three schedules in solid tumors. *Invest New Drugs* 2009;27:356-365.

7. ANHANG

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Differenzialdiagnostik des Schilddrüsenknotens nach der American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi und European Thyroid Association.....	- 5 -
Abbildung 2	Bethesda-Klassifikation der Feinnadelaspirationszytologie ..	- 6 -
Abbildung 3	Protokoll zur multimodalen Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms.....	- 15 -
Abbildung 4	Teilnehmende Zentren des Registers der Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen	- 24 -
Abbildung 5	Bildschirmabgriff der entworfenen Microsoft-Access-Datenbank am Beispiel der Tabelle zur Erst-Operation	- 26 -
Abbildung 6	Lokalisation der Fernmetastasen bei Erstdiagnose	- 33 -
Abbildung 7	Primäroperation beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom	- 35 -
Abbildung 8	In der Tumorthherapie häufig eingesetzte Zytostatika in Prozent von der Gesamtzahl der Patienten*innen, welche eine medikamentöse Therapie erhielten.....	- 36 -
Abbildung 9	Boxplot der Gesamtstrahlendosis bei adjuvant, lokal palliativer und palliativer Strahlentherapie bei Metastasen	- 37 -
Abbildung 10	Übersicht über die Anwendung verschiedener Therapiekonzepte	- 38 -
Abbildung 11	Stadienabhängiges kumulatives Überleben in Monaten	- 39 -
Abbildung 12	Überleben abhängig von der Therapiemultimodalität in den Stadien IVA, IVB und IVC	- 46 -

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Differenzierte Schilddrüsenkarzinome mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko nach ATA und BTA	- 8 -
Tabelle 2	UICC-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome in 7. Auflage, 2009	- 11 -

Tabelle 3	Zugrundeliegende TNM-Klassifikation der UICC in 7. Auflage, 2009	- 11 -
Tabelle 4	Patienten-Charakteristika der 129 ATC-Patienten*innen....	- 32 -
Tabelle 5	Überblick der Tumorthherapie	- 34 -
Tabelle 6	Prognosefaktoren mit Überlebensmedian, 6-Monats-Überlebensraten, univariaten und multivariaten Analysen..	- 40 -
Tabelle 7	Therapieabhängiges Überleben beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom; univariate und multivariate Analyse-	42 -
Tabelle 8	Subgruppenanalyse der Wirksamkeit der medikamentösen Therapie.....	- 43 -
Tabelle 9	Univariate und multivariate, stadienabhängige Überlebensanalysen	- 44 -

7.3 Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATA	American Thyroid Association
ATC	Anaplastic Thyroid Carcinoma
AUC	Area under the curve (für Bioverfügbarkeit von Medikamenten)
AXL	=UFO (Unidentified Function Of This Protein)
BTA	British Thyroid Association
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B
CEA	Carcioembryonales Antigen
c-myc	Cellular Myelocytomatosis Antigene
CTCAE	Common Terminology Criteria For Adverse Events
CTx	Chemotherapie
DTC	Differentiated Thyroid Carcinoma
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ECOG	Eastern Co-operative of Oncology Group (Index zur Fremdeinschätzung des Allgemeinzustandes)
ED	Erstdiagnose
EGFR	Endothelial Growth Factor Rezeptor

FGFR	Fibroblast Growth Factor Rezeptor
FLT-3	Fms Like Tyrosine Kinase 3
FTC	Follicular Thyroid Carcinoma
Gy	Gray (Einheit für Strahlung)
HR	Hazard Ratio
HRPT2	Hyperparathyroidism 2 Gene
ID	Identifikationsnummer
KH	Krankenhaus
KI	Konfidenzintervall
KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor
MAP(K)	Mitogen-Activated Protein (Kinase)
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MET	=HGFR (Hepatocyte Growth Factor Receptor)
MT	Mutation
MTC	Medullary Thyroid Carcinoma
NIS	Natrium-Jodid-Symporter
OP	Operation
PD	Progressive disease (für progressive Erkrankung)
PDGFR α/β	Plateled-Derived Growth Factor Receptor Alpha/Beta
PTC	Papillary Thyroid Carcinoma
R-Status	Resektions-Status
Raf	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
RET	Rearranged During Transfection
Rx	Radiatio (für Strahlentherapie)
SD	Stable disease (für stabile Erkrankung)
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Tetraiodthyronin oder Thyroxin
TIE2	Angiopoetin-Rezeptor

TNM	Tumor, Node (für Lymphknoten), Metastasis Zur TNM-Klassifikation maligner Tumoren
TP53	Tumor Protein 53
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TRKB	Tyrosine Receptor Kinase B
TSH	Thyroidea-Stimulierendes Hormon
UICC	Union International Contre Le Cancer
UKW	Universitätsklinikum Würzburg
ÜR	Überlebensrate
VEGF(R)	Vascular Endothelial Growth Factor (Rezeptor)
WHO	World Health Organisation
WT	Wildtyp

Danksagung

Zuerst und aus ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, die nicht nur den Grundstein für meinen Werdegang gelegt, sondern diesen auch jahrelang mit nicht-schwindender Begeisterung verfolgt und unterstützt haben. Selbst bei Hürden, die einem mit weit über 20 Jahren begegnen, habt Ihr genauso mitgefiebert wie bei meiner 1. Klassenarbeit in der Grundschule. Euer grundlegendes Vertrauen in mich und mein Können hat mich schon jeher alles meistern lassen.

Vielen Dank auch an meinem Mann Stephan für seine schier endlose Geduld mit mir. Insbesondere mit deinem Hobby für DIN-Normen konntest du mir einen nicht unerheblichen Teil an Nerven bei dieser Arbeit sparen.

Danke auch an Johanna Vogt, die mir bei der Datenakquise enorm unter die Arme gegriffen und sich mit mir durch die Archive der Uniklinik gekämpft hat.

Ein herzlicher Dank auch an Martin Fassnacht, der mich nicht nur initial mit dem Thema betraut, sondern mich auch auf dem ganzen Weg mit Rat und Tat begleitet und somit den Grundstein für meine Begeisterung am Fach Endokrinologie gelegt hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt darüber hinaus Matthias Kroiß, dessen unerschöpfliche Energie dieses initial kleine Projekt maßgeblich hat wachsen lassen. Seine Begeisterungsfähigkeit ist auf mich übergesprungen und hat mich auch in frustrierenden Phasen das Licht am Ende des Tunnels sehen lassen. Mit dem mir initial unverständlichen Glauben an mein Potential hat er mich nicht nur fachlich sondern vor allem auch menschlich vorangebracht und mich auf einem bedeutenden Lebensabschnitt begleitet.

Zuletzt auch vielen Dank an alle Mitglieder der Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüse, ohne die eine so große Kohorte nie zustande gekommen wäre und die das Projekt auch inhaltlich enorm bereichert haben. Insbesondere danke ich Christine Spitzweg, Michael Kreißl, Matthias Schott und Rainer Blaser.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN:

Julia Stefanie Wendler

SCHULBILDUNG:

1999-2008 Auguste-Pattberg-Gymnasium, Mosbach-Neckarelz

06/2008 Allgemeine Hochschulreife

HOCHSCHULBILDUNG:

12/2015 Approbation als Ärztin

10/2009-11/2015 Studium der Humanmedizin,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

09/2011 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2014 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

11/2015 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr (11/2014-10/2015):

1. Tertial Innere Medizin, Universitätsspital Basel

2. Tertial Chirurgie, Universitätsklinikum Würzburg

3. Tertial Pädiatrie, Städtisches Klinikum Fulda

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT:

01/2016-12/2018 Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik I des
Universitätsklinikums Würzburg, Schwerpunkt
Endokrinologie und Diabetologie

PROMOTION:

01/2014 Beginn promotionsvorbereitender Arbeiten an der
Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Würzburg,
Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie

Thema: „Klinische Präsentation, Prognose und Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms – Entwurf und Auswertung einer multizentrischen Registerstudie“

VERÖFFENTLICHUNGEN UND PREISE:

J. Wendler, M. Kroiß, K. Gast, et al.:

Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany (Eur J Endocrinol 2016;175)

- 05/2016: Posterpreis; D.A.CH.-Tagung, München
- 05/2016: Young Investigator Award der European Society of Endocrinology, München
- 06/2016: Nachwuchsförderpreis der Sektion Angewandte Endokrinologie der DGE, Köln

J. Wendler, C.L. Ronchi, F. Megerle, et al.:

Objective response to cabozantinib in refractory adrenocortical carcinoma – a case series

- 03/2017: Poster; 60. Deutscher Kongress für Endokrinologie, Würzburg

T. Vogel, **J. Wendler**, M.C. Kreissl, et al.:

Bone Metastases and Skeletal-Related Events in Medullary Thyroid Carcinoma – a retrospective multicenter study

- 03/2017: Poster; 60. Deutscher Kongress für Endokrinologie, Würzburg

SONSTIGES:

- | | |
|-----------------|--|
| 04/2013-04/2014 | Studentische Hilfskraft im Else Kröner-Fresenius Conn-Register München am Würzburger Zentrum |
| 04-10/2009 | Work & Travel, Kanada |
| 09-12/2008 | pädagogisches Praktikum, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Schwarzach |

Stuttgart, 18.02.2019