

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-,  
Gefäß- und Kinderchirurgie  
des Universitätsklinikums Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. C.-T. Germer

**Klinische Präsentation, Prognosefaktoren und Therapie des  
Nebenschilddrüsenkarzinoms im Rahmen einer internationalen  
multizentrischen Registerstudie  
(NEKAR-Studie)**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
**Sina Schrägle**  
aus **Stuttgart**

**Würzburg**, August 2020

**Referent:** Univ.-Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel  
**Korreferent:** PD Dr. med. Dr. rer. nat. Matthias Kroiss  
**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 02.12.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

*Für meine Eltern*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Die Nebenschilddrüsen und ihre Funktion</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Anatomie und Embryologie .....	1
1.1.2 Funktion der Nebenschilddrüsen.....	3
1.1.2.1 Die Rolle von PTH im Calciumhaushalt .....	4
<b>1.2 Hyperparathyreoidismus</b> .....	<b>5</b>
<b>1.3 Neoplastische Erkrankungen der Nebenschilddrüsen</b> .....	<b>7</b>
1.3.1 Benigne Tumoren der Nebenschilddrüsen.....	7
1.3.1.1 Das Nebenschilddrüsenadenom.....	7
1.3.1.2 Die Nebenschilddrüsenhyperplasie.....	7
1.3.2 Das Nebenschilddrüsenkarzinom.....	8
1.3.2.1 Epidemiologie des Nebenschilddrüsenkarzinoms.....	8
1.3.2.2 Ätiologie des Nebenschilddrüsenkarzinoms .....	8
1.3.2.3 Klinische Präsentation des Nebenschilddrüsenkarzinoms.....	9
1.3.2.4 Diagnostik des Nebenschilddrüsenkarzinoms .....	10
1.3.2.4.1 Anamnese, Klinik und Labordiagnostik.....	11
1.3.2.4.2 Präoperative (Lokalisations-)Diagnostik .....	11
1.3.2.4.3 Histologische Aufarbeitung .....	14
1.3.2.5 TNM-Klassifikation .....	16
1.3.2.6 Therapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms .....	18
1.3.2.7 Prognose .....	20
<b>1.4 Fragestellung der Arbeit</b> .....	<b>21</b>
<b>2. METHODIK</b> .....	<b>22</b>
<b>2.1 Register und Biobank der Studiengruppe für seltene maligne Tumore der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2 Die NEKAR-Studie</b> .....	<b>22</b>
2.2.1 Einschlusskriterien und primäre Endpunkte .....	23
2.2.2 Teilnehmende Zentren .....	23
<b>2.3 Patienten und Methoden</b> .....	<b>24</b>
2.3.1 Datenerfassung.....	24
2.3.1.1 Erstellung einer Itemliste.....	24

2.3.1.2 Die Datenerfassung .....	25
2.3.2 Die Patientenkohorte.....	25
<b>2.4 Statistische Methoden .....</b>	<b>27</b>
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1 Klinische Charakteristika.....</b>	<b>28</b>
<b>3.2 Präoperative Lokalisationsdiagnostik bei Erstdiagnose .....</b>	<b>29</b>
<b>3.3 Tumorthherapie .....</b>	<b>30</b>
3.3.2 Operative Tumorthherapie .....	31
3.3.2.1 Nachresektion .....	33
3.3.2.2 Komplikationen der operativen Therapie .....	33
3.3.2.3 Postoperativer Abfall der Calcium- und Parathormonwerte .....	34
3.3.3 Radiatio .....	36
3.3.4 Medikamentöse Therapie.....	36
3.3.4.1 Chemotherapie .....	36
3.3.4.2 Therapie der Hypercalcämie.....	36
<b>3.4 Histologie .....</b>	<b>37</b>
3.4.1 Initialpathologie .....	37
3.4.2 Referenzpathologie in Würzburg.....	40
<b>3.5 Rezidivfälle.....</b>	<b>44</b>
3.5.1 Präoperative Lokalisationsdiagnostik bei Rezidiv.....	46
3.5.2 Operative Therapie im Rezidivfall .....	47
<b>3.6 Identifikation von Prognosefaktoren .....</b>	<b>48</b>
<b>3.7 Todesfälle.....</b>	<b>53</b>
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>54</b>
<b>4.1 Patientencharakteristika .....</b>	<b>54</b>
<b>4.2 Präoperative (Lokalisations-) Diagnostik .....</b>	<b>55</b>
4.2.1 Lokalisationsdiagnostik bei Erstdiagnose.....	56
4.2.2 Lokalisationsdiagnostik im Rezidivfall .....	58
<b>4.3 Prognosefaktoren und Therapieoptionen .....</b>	<b>59</b>
4.3.1 Demographische Faktoren .....	59
4.3.2 Tumorspezifische und histologische Faktoren .....	59
4.3.2.1 TumorgroÙe .....	59
4.3.2.2 Histologische Aufarbeitung .....	60

4.3.2.3 T-Kategorie .....	62
4.3.2.4 Lymphknotenbefall bei ED .....	63
4.3.2.5 Fernmetastasen bei ED .....	64
4.1.3 Therapiespezifische Faktoren .....	64
4.1.3.1 Operative Therapie und Resektionsstatus .....	64
4.1.3.1.1 Therapiekomplicationen.....	67
4.1.3.2 Prä- und postoperative Calcium- und PTH-Werte.....	68
4.1.3.2.1 Calciumwerte.....	68
4.1.3.2.2 Parathormonwerte .....	69
4.1.3.2.3 Postoperatives Monitoring .....	70
4.1.3.3 Radiatio.....	71
4.1.3.4 Medikamentöse Therapie .....	72
4.1.3.4.1 Chemotherapie .....	72
4.1.3.4.2 Therapie der Hypercalcämie.....	72
<b>4.5 Limitation der Studie.....</b>	<b>75</b>
<b>4.6 Ausblick .....</b>	<b>78</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>77</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>79</b>
<b>7. ANHANG.....</b>	<b>85</b>
7.1 Abbildungsverzeichnis .....	85
7.2 Tabellenverzeichnis .....	86
7.3 Abkürzungsverzeichnis .....	87
7.4. Itemliste.....	89

**DANKSAGUNG**

**CURRICULUM VITAE**

# 1. EINLEITUNG

---

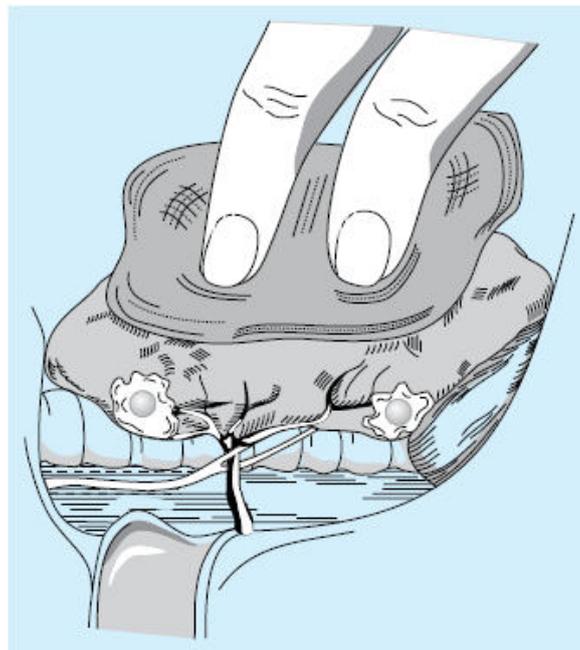
## 1.1 Die Nebenschilddrüsen und ihre Funktion

### 1.1.1 Anatomie und Embryologie

Die zumeist linsenförmigen, etwa 3-6 mm großen Nebenschilddrüsen (Syn.: Epithelkörperchen) mit einem Gesamtgewicht von circa 160 mg sind der Schilddrüse an der Dorsalfläche angelagert [1, 2] und liegen zwischen innerem und äußerem Blatt der Schilddrüsenkapsel [3].

Je nach Lage lassen sich die beiden Glandulae parathyroideae superiores von den Glandulae parathyroideae inferiores unterscheiden, wobei Lage sowie Anzahl der Nebenschilddrüsen häufig variabel sind [4].

Als Landmarke zur topographischen Lage eignen sich die Arteria (A.) thyroidea inferior und der Nervus (N.) laryngeus recurrens (siehe Abbildung 1).

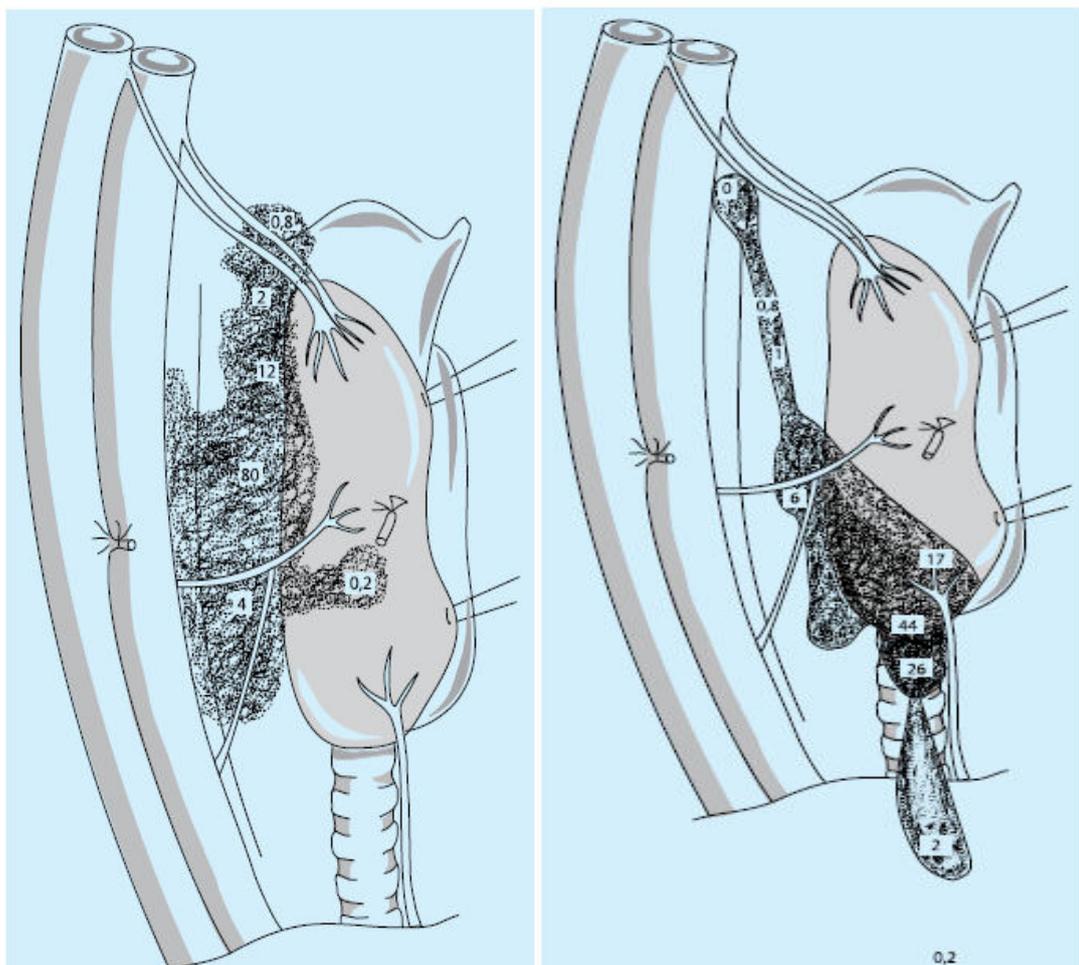


**Abbildung 1** Normale Lage der Epithelkörperchen in Beziehung zur A. thyroidea inferior und zum N. recurrens. Das untere Epithelkörperchen liegt kaudal der Arterie und ventral des Nervs, das obere Epithelkörperchen kranial der Arterie und dorsal des Nervs.

Quelle: Schilling, T., et al. (2013). Nebenschilddrüsen. Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie. S. 239, mit freundlicher Erlaubnis des Verlags.

Die beiden oberen Nebenschilddrüsen liegen in über 80% der Fälle kranial der A. thyroidea inferior und dorsal des N. laryngeus recurrens, deutlich seltener findet man sie retropharyngeal, -ösophageal oder intrathyreoidal (siehe Abbildung 2 links) [5].

Die unteren Nebenschilddrüsen weisen eine sehr viel höhere Lagevariabilität auf: nur etwa die Hälfte der unteren Nebenschilddrüsen befindet sich kaudal der A. thyroidea inferior und ventral des N. recurrens und somit an normaler Stelle (siehe Abbildung 2 rechts) [5].



**Abbildung 2** Normale Lage und Lagevarianten der oberen (links) und unteren (rechts) Nebenschilddrüsen auf der Grundlage einer umfangreichen Autopsiestudie. Die Zahlen entsprechen Angaben in Prozent. (Nach Akerström et al. 1984).

Quelle: Schilling, T., et al. (2013). Nebenschilddrüsen. Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie. S. 239, mit freundlicher Erlaubnis des Verlags.

Die hohe Lagevariabilität erklärt sich durch die Embryologie. Während der Embryogenese entstehen die beiden kranialen Nebenschilddrüsen aus der vierten Schlundtasche und deszendieren gemeinsam mit Anteilen der beiden lateralen Schilddrüsenlappen. Sie sind daher in über 80% der Fälle am dorsalen Schilddrüsenoberrand zu finden. Die beiden kaudalen Nebenschilddrüsen hingegen entstammen der dritten Schlundtasche und wandern als Organanlagen gemeinsam mit dem ebenfalls aus der dritten Schlundtasche entstammenden Thymus abwärts, bevor sie dann ihre Verbindung zur Schlundtasche verlieren [6]. Bei einem defekt ablaufenden Deszensus ist somit eine Lokalisation der kaudalen Nebenschilddrüsen in allen Bereichen des langstreckigen Deszensusweges möglich [7].

Für die arterielle Versorgung der Nebenschilddrüsen sind hauptsächlich Äste der A. thyroidea inferior zuständig, die aus dem Truncus thyrocervicalis entspringt. Der venöse Abfluss erfolgt über die Venae (Vv.) thyroideae [1].

Die vegetative, rein vasomotorische Innervation erfolgt über die sympathischen Zervikalganglien [1, 7].

Die Nebenschilddrüsen bestehen im Wesentlichen aus zwei verschiedenen Zellarten: den Hauptzellen, die über 90% der Gesamtzellen ausmachen, sowie den oxyphilen Zellen [3, 7]. Während die Hauptzellen das Parathormon (PTH) produzieren, welches zur Erhöhung des Calciumspiegels im Blut und somit zur Aufrechterhaltung der Calcium-Homöostase verantwortlich ist, ist die Funktion der oxyphilen Zellen bislang noch weitestgehend ungeklärt [1, 2, 8].

### **1.1.2 Funktion der Nebenschilddrüsen**

Die Funktion der Nebenschilddrüsen liegt in der Sekretion von PTH, welches als Prä-Pro-Parathormon gebildet wird [7]. PTH ist ein Peptidhormon und besteht aus 84 Aminosäuren [9]. Nach Sekretion kommt es im Serum zur Abspaltung des biologisch aktiven N-terminalen Anteils, der eine sehr kurze biologische Halbwertszeit von nur knapp drei Minuten aufweist [5, 7].

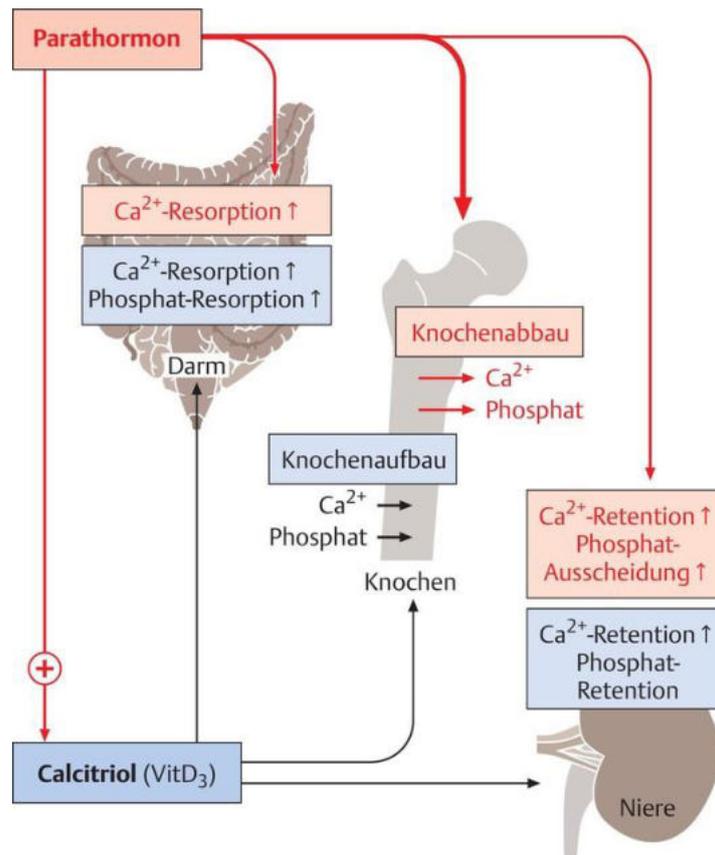
Die Synthese und Sekretion von PTH aus den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen wird durch die Konzentration des Calciums ( $\text{Ca}^{2+}$ ) im Blutplasma geregelt [9]. Ein Abfall der Calcium-Konzentration unter den Normwert führt zur Aus-

schüttung von PTH ins Blut; ein Anstieg über den Normwert führt wiederum zur verminderten PTH-Ausschüttung [9]. Durch die kurze Halbwertszeit des PTH's ist hierbei eine relativ exakte Einstellung des Blutcalciumspiegels möglich [5].

#### *1.1.2.1 Die Rolle von PTH im Calciumhaushalt*

Parathormon bewirkt eine Erhöhung des Blutcalciumspiegels im Wesentlichen durch drei verschiedene Ansatzpunkte im menschlichen Organismus (siehe Abbildung 3):

- 1.) Im Darm führt Parathormon zur vermehrten Calciumresorption und somit zur verminderten Calciumausscheidung.
- 2.) Im Knochen kommt es durch eine indirekte Aktivierung der Osteoklasten zur Induktion des Knochenabbaus und dadurch zur vermehrten Freisetzung von Calciumsalzen [10].
- 3.) Gleichzeitig wird in der Niere die tubuläre Resorption von Calcium und die Ausscheidung von Phosphat gefördert, sodass es trotz steigendem Calciumspiegel nicht zur Ausfällung von Calciumphosphatsalzen kommt [5]. Da eine langfristige Osteoklastenaktivierung jedoch zum Substanzverlust des Knochens führen würde, stimuliert Parathormon parallel die Ausschüttung von Calcitriol, welches die Remineralisation des Knochens fördert [10]. Die Wirkung von Calcitriol und Parathormon sind somit in Bezug auf die Erhöhung des Calciumspiegels synergistisch, in Bezug auf die Wirkung auf den Knochen antagonistisch.



**Abbildung 3** Wirkungen von Parathormon und Calcitriol auf den Blutcalciumspiegel

Quelle: Huppelsberg, J., Walter K.: Kurzlehrbuch Physiologie. 4. Auflage 2019, Thieme, Stuttgart, mit freundlicher Erlaubnis des Verlags.

## 1.2 Hyperparathyreoidismus

Als Hyperparathyreoidismus (HPT) bezeichnet man jede übermäßige Produktion und Sekretion von Parathormon [7]. Die alleinige Feststellung einer Überfunktion der hormonproduzierenden Nebenschilddrüsenzellen gibt jedoch noch keinen Aufschluss über die zugrunde liegende Ursache.

Liegt die Ursache des Hyperparathyreoidismus in einer primären Überfunktion der Nebenschilddrüsen mit dadurch bedingter vermehrter PTH-Bildung spricht man von einem primären Hyperparathyreoidismus (pHPT). Man unterscheidet weiter in sekundären und tertiären Hyperparathyreoidismus, deren Ursache meist eine chronische Niereninsuffizienz darstellt und auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden soll [7].

Der primäre Hyperparathyreoidismus gilt nach dem Diabetes mellitus Typ II und benignen Schilddrüsenerkrankungen mit einer Inzidenz von 27-30 pro 100.000

Patientenjahre als dritthäufigstes endokrinologisches Krankheitsbild beim Erwachsenen [11-13].

Das klinische Bild des primären Hyperparathyreoidismus ist durch die vermehrte Wirkung des Parathormons an seinen Zielorganen geprägt (siehe Kapitel 1.1.2.1 Die Rolle von PTH im Calciumhaushalt), wobei es aufgrund des langsamen, oft über Monate andauernden Calciumanstiegs vor allem zu Beginn der Erkrankung zu einem asymptomatischen Verlauf kommen kann [5, 14].

Laborchemisch zeigen sich beim pHPT eine Hypercalcämie, Hypophosphatämie sowie ein erhöhtes PTH im Serum [15].

Klinisch kann es durch vermehrte Mobilisation des Calciums aus dem Knochen zu einer vermehrten Knochenbrüchigkeit und Knochenschmerzen kommen [15]. Durch Ablagerung des Calciums in der Niere können sich eine Nephrokalzinose und Nephrolithiasis entwickeln, welche häufig durch Koliken, Poly- oder Hämaturie symptomatisch werden und bis zum Nierenversagen führen können [8]. Häufige gastrointestinale Symptome sind durch die gesteigerte Calciumreabsorption bedingt. Betroffene Patienten klagen über Inappetenz, Übelkeit und Obstipation. [8]. Auch ein vermehrtes Auftreten von Pankreatitiden, peptischen Ulzera und Cholelithiasis wird im Rahmen des pHPT beobachtet, konnte bisher aber noch nicht eindeutig als direkte Folge der Hypercalcämie bestätigt werden [5]. Darüber hinaus können auch eine Reihe neurologischer Symptome beim pHPT auftreten. Hierzu zählen insbesondere das Auftreten von Depressionen und chronischen Ermüdungszuständen, die bei bis zu 20% der Patienten mit pHPT beobachtet werden können [16].

Ab einem Serum-Calcium von über 3,5 mmol/l besteht die Gefahr einer hypercalcämischen Krise. Diese kann mit somnolenten bis komatösen Bewusstseinszuständen einhergehen und stellt eine Notfallsituation mit umgehendem intensivmedizinischem Versorgungsbedarf dar [5, 13].

Ursächlich für den primären Hyperparathyreoidismus sind in 80-85% Nebenschilddrüsenadenome gefolgt von Nebenschilddrüsenhyperplasien, die etwa 15% der Ursachen des primären Hyperparathyreoidismus ausmachen [14].

Das Nebenschilddrüsenkarzinom stellt mit <1% die seltenste Ursache des pHPT dar [7, 17].

## **1.3 Neoplastische Erkrankungen der Nebenschilddrüsen**

### **1.3.1 Benigne Tumoren der Nebenschilddrüsen**

#### *1.3.1.1 Das Nebenschilddrüsenadenom*

Der häufigste benigne Tumor der Nebenschilddrüsen ist das Nebenschilddrüsenadenom. Es stellt mit 80-85% die häufigste Ursache des primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) dar [7], wobei Frauen bis zu dreimal häufiger betroffen sind als Männer [5].

Nebenschilddrüsenadenome entstehen durch monoklonale Proliferation der Hauptzellen, die sich dem normalen Regulationskreislauf entziehen [5]. Makroskopisch stellt sich das Nebenschilddrüsenadenom als 1-3 cm großer, brauner Tumor dar [18]. In der mikroskopischen Betrachtung fallen monomorphe Verbände von Hauptzellen mit dichter Vaskularisierung auf [18], immunhistochemisch zeigt sich in der Regel eine Expression von Parathormon [19]. Die Therapie der Wahl des Nebenschilddrüsenadenoms besteht in der Exstirpation des Adenoms unter Erhalt der restlichen Nebenschilddrüsen [20].

#### *1.3.1.2 Die Nebenschilddrüsenhyperplasie*

Die Nebenschilddrüsenhyperplasie ist gekennzeichnet durch eine Vermehrung der Hauptzellen der Nebenschilddrüsen und stellt mit etwa 15% der Fälle die zweithäufigste Ursache des pHPT dar [18].

Erwähnenswert ist an dieser Stelle die Assoziation zu multiplen endokrinen Neoplasie-Syndromen (MEN Typ 1/2), die durch das gleichzeitige Auftreten endokriner Tumoren charakteristisch und durch einen Gendefekt bedingt sind [18, 21]. Beim rezessiv vererbten MEN1-Syndrom (Wermer-Syndrom) ist in bis zu 90% der Fälle mit dem Auftreten einer Nebenschilddrüsenhyperplasie und dem klinischen Bild eines pHPT zu rechnen. Gleichzeitig liegt häufig eine Beteiligung des Pankreas (Gastrinom oder Insulinom) und der Adenohypophyse vor. Dem dominant vererbten MEN2a-Syndrom (Sipple-Syndrom) liegt eine Mutation des RET-Protoonkogens zugrunde. Es besteht eine starke Assoziation zu medullären Schilddrüsenkarzinomen (90-95%), während das Auftreten von Nebenschilddrüsenhyperplasien mit 20% deutlich geringer ist [21].

Makroskopisch zeigt sich im Gegensatz zum solitären Nebenschilddrüsenadenom eine Vergrößerung aller vier Nebenschilddrüsen [18], mikroskopisch fällt eine Hyperplasie der Hauptzellen mit Ausbildung von nodulär soliden Hauptzellkomplexen und Fettgewebearealen auf [18, 19]. Die histologische Abgrenzung zum Adenom ist häufig schwierig, da sich die beiden Formen in ihrem histologischen Erscheinungsbild sehr ähnlich sein können [19].

Im Gegensatz zum Adenom stellt die Therapie der Wahl bei der Nebenschilddrüsenhyperplasie die subtotale oder totale Entfernung aller Nebenschilddrüsen (Parathyreoidektomie, PTx) dar. Bei der subtotalen Parathyreoidektomie verbleibt ein kleiner Teil der Nebenschilddrüsen in situ, während bei der totalen Parathyreoidektomie ein kleiner Drüsenanteil in den Unterarm des Patienten autotransplantiert wird [22]. Durch dieses Vorgehen soll die Entwicklung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus verhindert werden, der bei totaler Parathyreoidektomie durch die verminderte PTH-Wirkung entstehen würde.

### **1.3.2 Das Nebenschilddrüsenkarzinom**

#### *1.3.2.1 Epidemiologie des Nebenschilddrüsenkarzinoms*

Das Nebenschilddrüsenkarzinom ist mit einer Inzidenz von <1% eine sehr seltene Erkrankung und nur in 0,5–4% der Fälle für den primären Hyperparathyreoidismus ursächlich [23-25]. Es zählt zu den weltweit seltensten endokrinen Tumoren [26, 27] und wird von der Organisation „Rare Cancer Europe“ auf der Liste der seltenen Tumoren geführt (ORPHA: 143, [www.orpha.net](http://www.orpha.net)) [28].

Der Häufigkeitsgipfel des Nebenschilddrüsenkarzinoms liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 47 Jahren, wobei Männer und Frauen in etwa gleich häufig betroffen sind [5, 29, 30].

#### *1.3.2.2 Ätiologie des Nebenschilddrüsenkarzinoms*

Die Ätiologie des Nebenschilddrüsenkarzinoms ist bislang noch ungeklärt, da der Großteil der malignen Nebenschilddrüsentumoren sporadisch auftritt [31]. Diskutiert wird ein Zusammenhang zur vorherigen strahlentherapeutischen Be-

handlung des Halsbereiches, wobei hierzu bisher keine eindeutigen Beweise vorliegen [5]. Des Weiteren finden sich in der Literatur einzelne Berichte über ein vermehrtes Auftreten von Nebenschilddrüsenkarzinomen im Rahmen einer renal bedingten, reaktiven Nebenschilddrüsenerkrankung (sekundärer/tertiärer Hyperparathyreoidismus) [32].

In etwa 15% der Fälle tritt das Nebenschilddrüsenkarzinom im Rahmen des Jaw-Tumor-Syndroms auf, das durch eine Keimbahnmutation des HRPT2-Gens bedingt ist und autosomal-dominant vererbt wird [33]. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass bei einer HRPT2-Mutation zwar in bis zu 85% der Fälle mit dem Auftreten eines pHPT zu rechnen ist, das Auftreten eines Nebenschilddrüsenkarzinoms jedoch nur in etwa 15% der Fälle – und somit deutlich seltener – beobachtet wird [34].

Sehr selten tritt das Nebenschilddrüsenkarzinom außerdem im Rahmen eines multiplen endokrinen Neoplasie-Syndroms (MEN Typ 1/2) auf [35].

#### *1.3.2.3 Klinische Präsentation des Nebenschilddrüsenkarzinoms*

Die Hypercalcämie stellt wie auch beim pHPT das führende Symptom beim Nebenschilddrüsenkarzinom dar, sodass eine rein klinische Unterscheidung des Nebenschilddrüsenkarzinoms von anderen benignen Ursachen des pHPT häufig schwierig bis unmöglich ist [36].

Lediglich bei bis zu 25% der Patienten lässt sich bei Erstvorstellung ein palpabler Halstumor nachweisen, der immer als suspekt betrachtet werden und eine weitere intensive Diagnostik nach sich ziehen sollte [23, 24, 26, 36, 37].

Die sonstigen klinischen Symptome des Nebenschilddrüsenkarzinoms entsprechen weitestgehend denen des pHPT (siehe Kapitel 1.2 Hyperparathyreoidismus), jedoch mit anderen Häufigkeitsverteilungen (siehe Tabelle 1).

Eine Nierenbeteiligung (Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, Nierenversagen) liegt bei 32-50% der Patienten vor, eine Knochenbeteiligung sogar in 36-73% der Fälle und somit deutlich häufiger als bei benignen Nebenschilddrüsenerkrankungen [23, 24, 36-38]. Psychiatrische Symptome wie Depressionen oder Angst-erkrankungen finden sich bei etwa einem Drittel der Patienten [38].

Laborchemisch kommt es beim Nebenschilddrüsenkarzinom im Vergleich zu benignen Nebenschilddrüsenerkrankungen oft zu deutlich stärker erhöhtem Serumcalcium (in > 15% der Fälle über 3,5 mmol/l) und PTH-Werten [37, 39].

	<b>Nebenschilddrüsenkarzinom</b>	<b>Nebenschilddrüsenadenom</b>
<b>Studienpopulation</b>	n= 32 m/w: 14/18 Alter bei Erstdiagnose [Jahre]: 61 (17-83)	n= 72 m/w: 26/46 Alter bei Erstdiagnose [Jahre]: 62 (15-83)
<b>Calcium Median [mmol/l]</b>	1,76	1,44
<b>PTH Median [ng/l]</b>	989	160
<b>Palpabler Halstumor</b>	8 (25%)	2 (3%)
<b>Renale Manifestation</b> Nierenversagen Nephrolithiasis	16 (50%) 14 2	16 (22%) 11 5
<b>Ossäre Manifestation</b> Osteoporose Pathologische Frakturen	15 (47%) 11 3	27 (38%) 22 11
<b>Renale und ossäre Manifestation</b>	9 (28%)	4 (6%)
<b>Hypercalcämie Krise</b>	14 (44%)	2 (3%)

**Tabelle 1** Klinische und laborchemische Charakteristika im Vergleich: Nebenschilddrüsenkarzinom und -adenom

Quelle: Ryhänen, E. M., et al. (2017). "A nationwide study on parathyroid carcinoma." Acta Oncol **56**(7): 991-1003, eigene Darstellung.

### 1.3.2.4 Diagnostik des Nebenschilddrüsenkarzinoms

Die präoperative Diagnosestellung des Nebenschilddrüsenkarzinoms gestaltet sich sehr schwierig, da eine Differenzierung zu benignen Nebenschilddrüsentumoren ohne histologische Aufarbeitung fast unmöglich ist [29].

Die Kombination aus Anamnese, klinischer Präsentation, Laborkonstellationen und bildgebenden Verfahren kann jedoch bereits präoperativ Hinweise auf einen malignen Prozess geben, der dann im histologischen Präparat bestätigt werden kann.

#### *1.3.2.4.1 Anamnese, Klinik und Labordiagnostik*

Die rein klinische und laborchemische Unterscheidung des Nebenschilddrüsenkarzinoms zu benignen Tumoren der Nebenschilddrüse ist häufig nicht möglich. Es lassen sich in der Literatur jedoch einige Kriterien finden, die auf einen malignen Prozess als Ursache des pHPT hinweisen können. Hierzu gehören:

- Serumcalcium > 3,5 mmol/l oder hypercalcämie Krise
- massiv erhöhtes intaktes PTH im Serum (>3-10-fach über der Norm)
- gleichzeitiges Auftreten renaler und ossärer Symptome
- Nachweis einer palpablen Tumormasse [27, 37, 39].

Da diese Kriterien jedoch lediglich Hinweise auf ein malignes Geschehen geben können und auch nicht obligat bei jeder Manifestation eines Nebenschilddrüsenkarzinoms vorkommen, wird präoperativ oft der Verdacht auf (V.a.) ein Adenom gestellt, der dann nach Vorliegen des endgültigen histologischen Befundes revidiert werden muss. Studien zufolge werden bis zu 50% der Nebenschilddrüsenkarzinome initial als benigne Nebenschilddrüsenerkrankung fehldiagnostiziert [40, 41].

#### *1.3.2.4.2 Präoperative (Lokalisations-)Diagnostik*

Da der Nebenschilddrüsenapparat aus mehreren einzelnen Drüsenorganen besteht und zudem eine hohe Lagevariabilität aufweist (siehe Kapitel 1.1.1 Anatomie und Embryologie), nimmt die präoperative Lokalisationsdiagnostik einen besonderen Stellenwert in der Diagnostik von Nebenschilddrüsen-erkrankungen ein. Es gibt daher eine Reihe verschiedener invasiver sowie nicht-invasiver Verfahren, die im Rahmen der Lokalisationsdiagnostik zur Anwendung kommen. Dazu gehören insbesondere folgende Verfahren:

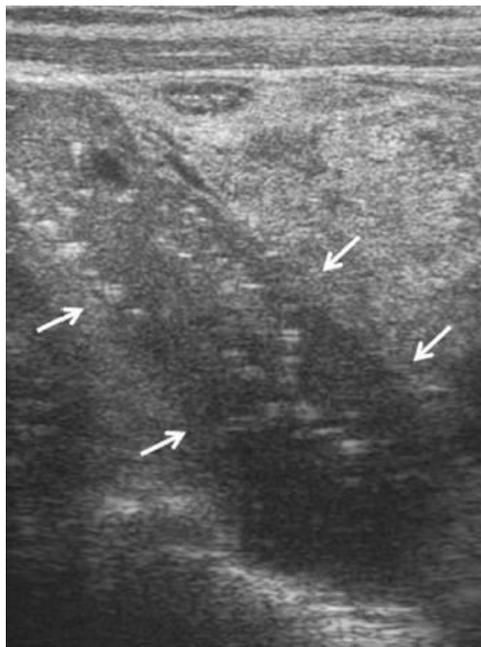
- Sonographie
- Nuklearmedizinische Verfahren (Szintigraphie, Positronenemissionstomographie (PET), Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT))
- Radiologische Schnittbildgebungen (Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT))
- Invasive Verfahren (Feinnadelpunktion (FNP), Halsvenenkatheter (HVK))

## 1. Sonographie

Die Sonographie der Halsregion gehört zu den Standardverfahren bei der Lokalisationsdiagnostik der Nebenschilddrüsen und wird häufig mit anderen Untersuchungen kombiniert. Als kostengünstige, nicht-invasive und strahlenarme Untersuchung bringt sie einige Vorteile mit sich und ist heutzutage nahezu überall verfügbar. Die Aussagekraft der Ultraschalluntersuchung ist jedoch stark untersucherabhängig und schwankt deshalb teilweise erheblich [42].

Ultrasonographisch gelten echoarme Strukturen  $>3$  cm mit unregelmäßiger Begrenzung, Kalzifikationen und Invasion ins umliegende Gewebe als malignitätssuspekt (siehe Abbildung 4) [24, 35, 37].

Neben der eigentlichen Lokalisierung der Nebenschilddrüse eignet sich die Ultraschalluntersuchung außerdem zur Detektion von cervikalen Lymphknotenmetastasen [37].



**Abbildung 4** Darstellung eines Nebenschilddrüsenkarzinoms (Pfeile) mit irregulären Rändern im Ultraschall

Quelle: Cetani, F., E. Pardi, and C. Marcocci, Update on parathyroid carcinoma. J Endocrinol Invest, 2016. **39**(6): p. 595-606, mit freundlicher Erlaubnis des Verlags.

## 2. Nuklearmedizinische Verfahren

- Szintigraphie: Neben der Sonographie gehört die Durchführung einer Nebenschilddrüsenzintigraphie mit Technetium-99m-methoxy-isobutyl-insonitrid

(„Sestamibi-/ MIBI-Szintigraphie) zum Goldstandard in der Lokalisationsdiagnostik. Dieses Verfahren besitzt eine hohe Sensitivität für die Detektion von Nebenschilddrüsengewebe und ermöglicht somit auch die Lokalisierung ektooper Nebenschilddrüsen. Als entscheidender Nachteil ist dennoch die fehlende Differenzierungsmöglichkeit zwischen malignem und benignem Befund zu nennen [35, 43].

- Positronenemissionstomographie (PET): Das PET-CT verbindet als Hybrid-system die Vorteile zweier verschiedener Verfahren miteinander. Die Positronen-emissionstomographie erlaubt als nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik Aussagen über pathologische Stoffwechselfvorgänge durch Anreicherung verschiedener Tracer in stoffwechselaktivem Gewebe. Diese Information wird mit der hohen Auflösung anatomischer Strukturen der Computertomografie kombiniert, sodass eine exakte anatomische Zuordnung erfolgen kann [44].

Das PET-CT stellt keine klinische Routinemethode dar und ist in der Lokalisationsdiagnostik des Nebenschilddrüsenkarzinoms bei Erstdiagnose bislang Ausnahmefällen vorenthalten. Im Rezidivfall sowie bei Tumorpersistenz kann das PET-CT Tumorherde jedoch mit hoher Sensitivität aufzeigen, sodass eine ergänzende Durchführung in Betracht gezogen werden sollte [45].

### 3. Radiologische Schnittbildgebungen (CT/MRT)

Radiologische Schnittbildgebungsverfahren finden bei der Erstdiagnostik aufgrund der fehlenden funktionellen und metabolischen Aussagekraft weniger häufig Anwendung. Im Rezidivfall sowie bei Fernmetastastierung ermöglichen die beiden Verfahren aber eine genaue Lokalisation des Tumors sowie dessen Lagebeziehungen zu umliegenden Strukturen, weshalb sie hier häufig ergänzend durchgeführt werden [35].

### 4. Invasive Methoden:

- Feinnadelpunktion: In der Literatur lassen sich einige Fälle finden, in denen eine präoperative Diagnose mithilfe einer präoperativen Feinnadelpunktion gestellt werden konnte. Aufgrund einer möglichen Tumorzellverschleppung gilt dieses

Verfahren jedoch als umstritten und die Durchführung wird daher aktuell nicht empfohlen [27, 37].

- Halsvenenkatheter: Bei der selektiven Halsvenenblutentnahme erfolgt eine transfemorale Katheterisierung der Halsvenen und stufenweise Bestimmung der PTH-Konzentrationen in der V. jugularis. Dieses Verfahren kommt vor allem bei persistierendem Hyperparathyreoidismus oder bei Nicht-Auffinden der Nebenschilddrüsen durch die vorangegangenen bildgebenden Verfahren zur Anwendung [13, 46].

#### *1.3.2.4.3 Histologische Aufarbeitung*

Die Anfertigung eines intraoperativen Schnellschnittes kann bereits erste Hinweise auf das Vorliegen eines Karzinoms geben, ergibt jedoch nur in etwa 15% der Fälle eine korrekte Diagnose, sodass eine vollständige histologische Aufarbeitung des entnommenen Gewebes unabdingbar ist [40].

Essentiell für die histologische Diagnosefindung sind insbesondere auch klinische Angaben zum intraoperativen Situs, wie z.B. Infiltration umliegender Strukturen oder das Vorliegen einer Lymphknotenbeteiligung durch den/die Operateur/-in [7].

Makroskopisch zeigt sich das Nebenschilddrüsenkarzinom durch eine derbe Kapsel und unscharfe Begrenzung zum Nachbargewebe. Eine mögliche Invasion in benachbarte Organe (z.B. Schilddrüse, Ösophagus) kann ebenfalls bereits makroskopisch sichtbar sein und den Verdacht auf ein malignes Geschehen erhärten [7]. Mikroskopisch besteht das Nebenschilddrüsenkarzinom größtenteils aus hormonaktiven, PTH-sekretorischen Hauptzellen, die überwiegend trabekulär oder solide angeordnet und deutlich größer als die Zellen im benignen Nebenschilddrüsenadenom sind. Es sind einige histologische Kriterien beschrieben die als malignitätsverdächtig gelten, jedoch nicht obligat in jedem Nebenschilddrüsenkarzinom vorliegen müssen (siehe Tabelle 2). Dazu gehören das Vorliegen fibröser Septen, hoher Mitoseraten, Gefäß-/Kapselinvasion, Nekrosen sowie zellulärer Atypien [11, 24, 47, 48].

Histologische Kriterien	Patientenanzahl n=70
Fibröse Septen	60 (90%)
Hohe Mitoseraten	54 (81%)
Kapselinvasion	45 (67%)
Gefäßinvasion	8 (12%)

**Tabelle 2** Histologische Kriterien für das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenkarzinoms

Quelle: Schantz, A. and B. Castelman, Parathyroid carcinomas: a study of 70 cases. Cancer, 1973. **31**(3): p. 600-605, eigene Darstellung.

Im Rahmen der histologischen Aufarbeitung kommen des Weiteren eine Reihe immunhistochemischer Untersuchungen zur Anwendung, die eine Diagnosestellung erleichtern können. Fast alle Nebenschilddrüsenkarzinome sind hormonpositiv und zeigen eine PTH- sowie Chromogranin A Expression. Diese beiden immunhistochemischen Marker erlauben zwar keine Beurteilung der Dignität, ermöglichen aber die häufig schwierige Differenzierung zum anaplastischen Schilddrüsenkarzinom [7]. Zu den immunhistochemischen Untersuchungen zählen außerdem die Expression von APC- (adenomatous polyposis coli) oder Parafibromin. Ein Expressionsverlust dieser Proteine wird im Rahmen maligner Nebenschilddrüsentumore beobachtet, weist jedoch eine geringe Spezifität und Sensitivität auf, sodass der Stellenwert in der Dignitätsbeurteilung relativ gering ist [26, 49, 50]. In einzelnen Studien konnte dennoch ein prognostischer Einfluss der Parafibrominexpression auf das Outcome aufgezeigt werden [51, 52].

Da auch die histologischen Malignitätskriterien nicht immer erfüllt sind, kann die Diagnose in einigen Fällen nur aufgrund einer vorliegenden Fernmetastasierung oder im Rezidivfall im Verlauf der Erkrankung gestellt werden [41, 47].

Dies zeigt, dass die histologische Einordnung trotz dieser Kriterien schwierig ist und die Etablierung zusätzlicher Marker für eine korrekte Kategorisierung des Nebenschilddrüsenkarzinoms wichtig wäre.

### 1.3.2.5 TNM-Klassifikation

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gab es lange Zeit keine einheitliche TNM-Klassifikation (englisch: tumor, node, metastasis) des Nebenschilddrüsenkarzinoms. In der Literatur lassen sich Vorschläge zu einem TNM-Staging von Shaha und Shah aus dem Jahr 1999 [53] und eine Modifikation von Talat und Schulte aus dem Jahr 2010 finden [31].

Shaha und Shah betrachteten in Ihrer Klassifikation die Tumorgroße als wichtigstes Kriterium zur Einordnung des Nebenschilddrüsenkarzinoms in die verschiedenen T-Kategorien. Diese Einschätzung wurde elf Jahre später von Talat und Schulte angezweifelt und die Klassifikation modifiziert. Die Gemeinsamkeiten und Unterschiede dieser beiden Klassifikationssysteme sind in Tabelle 3 dargestellt.

		Shaha u. Shah (1999)	Talat u. Schulte (2010)	
			a	b
<b>T</b>	x	Nicht definiert	Keine Information	„low risk“: Kapsel- oder Weichteil- infiltration
	1	Primärtumor < 3 cm	Kapselinvasion	
	2	Primärtumor > 3 cm	Weichteilinfiltration (keine Infiltration von Trachea, Larynx, Ösophagus)	
	3	Jede Größe mit Infiltration des Umgebungsgewebes (Schilddrüse, gerade Halsmuskulatur, etc.)	Gefäßinvasion	„high risk“: Gefäßinvasion und/oder Lymphknoten- metastasen und/oder Infiltration vitaler Strukturen und/oder Fernmetastasen
	4	Ausgedehnter Befall des zentralen Halskompartments mit Infiltration von Trachea/ Ösophagus o. Rezidivtumor	Infiltration vitaler Strukturen (Hypopharynx, Trachea, Larynx, Ösophagus, N. laryngeus rec., A. carotis)	
<b>N</b>	x	Nicht definiert	Keine Untersuchung durchgeführt	
	0	Keine Lymphknotenmetastasen		
	1	Lymphknotenmetastasen		
<b>M</b>	x	Nicht definiert	Keine Untersuchung durchgeführt	
	0	Keine Fernmetastasen		
	1	Fernmetastasen		

Shaha u. Shah (1999)		Talat u. Schulte (2010)	
		a	b
<b>Staging</b>			
<b>I</b>	T1N0M0	T1N0M0 bis T2N0M0	
<b>II</b>	T2N0M0	T3N0M0	
<b>III</b>	IIIa: T3N0M0 IIIb: T4N0M0 IIIc: Jedes T, N1M0	T4N0M0 <i>oder</i> Jedes T, N1M0	
<b>IV</b>	M1	M1	

**Tabelle 3** TNM-Klassifikation und Staging nach Shaha & Shah (1999) und Schulte & Talat (2010)

Quelle: Talat, N. and K.M. Schulte, Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. Ann Surg Oncol, 2010. 17(8): p. 2156-74, eigene Darstellung.

Erst in der jüngst veröffentlichten 8. Auflage (2017) des „Cancer Staging Manual“ der American Joint Committee on Cancer (AJCC) wurde erstmalig eine TNM-Klassifikation des Nebenschilddrüsenkarzinoms aufgenommen und veröffentlicht [54] (siehe Tabelle 4). Anhand dieser Klassifikation erfolgt die Stadieneinteilung der Nebenschilddrüsenkarzinome abhängig von lokaler sowie systemischer Ausbreitung und Metastasierung.

<b>T – Primärtumor</b>	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Atypische Neoplasie der Nebenschilddrüsen unklarer Malignität
T1	Weichgewebsinfiltration
T2	Infiltration der Schilddrüse
T3	Infiltration von N. recurrens, Ösophagus, Trachea, Skelettmuskulatur, Thymus oder benachbarter Lymphknoten
T4	Infiltration großer Blutgefäße oder des Rückenmarks
<b>N - Lymphknotenstatus</b>	
Nx	Lymphknotenstatus nicht beurteilbar
N0	Kein Nachweis von Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen

N1a	Lymphknotenmetastasen im Level VI (prä- und paratracheal, präalaryngeal, Delphi-Lymphknoten) oder Befall mediastinaler Lymphknoten
N1b	Metastasen in anderen uni-, kontra- oder bilateralen cervikalen Lymphknoten (Level I-V) oder Befall retropharyngealer Lymphknoten
<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen an einem oder mehreren Orten

**Tabelle 4** TNM-Klassifikation des AJCC

Quelle: AJCC Cancer Staging Manual, 8. Auflage, 2017, eigene Darstellung.

### 1.3.2.6 Therapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms

Als Goldstandard in der Therapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms gilt die vollständige Resektion der Tumormanifestation. Es wurde vorgeschlagen, dass eine radikale „en bloc“-Resektion prognostisch von Bedeutung sein könnte. Bei dieser Operation werden zusätzlich zur Entfernung der Nebenschilddrüse, der Parathyreoidektomie (PTx), auch eine Hemithyreoidektomie (hTT) und die ipsilaterale zentrale Lymphadenektomie (zLAE) durchgeführt [24, 55]. Die radikale Operation scheint sich dabei im Vergleich zur alleinigen Parathyreoidektomie positiv auf das rezidivfreie Überleben auszuwirken (132 vs. 36 Monate,  $p < 0,001$ ), hat aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [40, 56]. Studien zufolge hatten bis zu 85% der Patienten, die im Verlauf ihrer Nebenschilddrüsenkarzinomerkrankung ein Rezidiv entwickelten, initial nur eine alleinige Parathyreoidektomie erhalten [57]. Ob dies allerdings tatsächlich ein prognostisch wichtiger Faktor sein könnte bedarf weiterer Studien mit größeren Kohorten.

Ein Problem ist, dass die Diagnose eines Nebenschilddrüsenkarzinoms in den meisten Fällen präoperativ nicht gestellt werden kann. Aus diesem Grund werden initial nur wenige Patienten einer radikalen en-Bloc-Resektion zugeführt. Der prognostische Nutzen einer Komplettierungsoperation beim Nachweis einer Gefäß-/Kapselinvasion wird kontrovers diskutiert. Eindeutig ist hingegen die Empfehlung zur Nachresektion bei persistierender Hypercalcämie, da hier der Verdacht auf eine unvollständige Tumorsektion naheliegt [35].

Im Fall eines Rezidivs sollte ebenfalls eine operative Resektion der Tumormanifestation angestrebt werden, da dadurch das Gesamtüberleben der Patienten verlängert werden kann [35, 40].

Als weitere Therapieoption kommen der Bestrahlung sowie der Chemotherapie vor allem im Rezidivfall eine große Bedeutung zu, wobei es hierzu nur wenige Fallserien gibt und daher bislang keine eindeutigen Empfehlungen ausgesprochen werden konnten [33, 58].

Im Rahmen einer palliativen Therapie kann die Radiofrequenzablation zur Behandlung von Leber- oder Lungenmetastasen eingesetzt werden [59, 60]. Aufgrund der Seltenheit des Nebenschilddrüsenkarzinoms beruhen all diese Maßnahmen jedoch auf Einzelfallberichten und kleinen Fallserien.

Neben der operativen Resektion steht beim Nebenschilddrüsenkarzinom im Rezidivfall sowie bei Tumorpersistenz die Therapie der Hypercalcämie im Vordergrund, die für die Patienten oft einen großen Leidensdruck bedeutet. Zur Akuttherapie einer Hypercalcämie sowie bei hypercalcämer Krise kann der Calciumspiegel durch Hydratation und den Einsatz von Schleifendiuretika gesenkt werden. In der Langzeittherapie kommen antiresorptiv wirkende Bisphosphonate, wie z.B. Alendronat oder Zoledronat zur Anwendung, wobei bei längerer Einnahme häufig das Auftreten einer Therapierefraktärität beobachtet wird [35]. Eine Alternative stellt die Therapie mit Calcimimetika (z.B. Cinacalcet®) dar. Diese Wirkstoffgruppe erhöht die Sensibilität des calciumsensitiven Rezeptors und führt durch einen Rückkopplungsmechanismus zu einem Absinken des Parathormons- sowie Calciumspiegels. Studien zeigen, dass die Anwendung von Cinacalcet® zu einer signifikanten Senkung des Serumcalciumspiegels führen kann, in der Praxis jedoch häufig (in bis zu 50-100% der Fälle) aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen (vor allem Übelkeit, Erbrechen, sowie Kopfschmerzen) und schlechter Verträglichkeit wieder abgesetzt werden muss [61-63].

Der erst vor einigen Jahren zugelassene monoklonale RANKL-Antikörper Denosumab kommt versuchsweise bei Unverträglichkeit oder Therapieresistenz von Bisphosphonaten und Calcimimetika zum Einsatz und kann durch Hemmung

der Knochenresorption ebenfalls eine Senkung des Serumcalciums bewirken [64, 65].

Gegenstand aktueller Forschung sind mögliche immuntherapeutische Therapieansätze, die durch Induktion von anti-PTH Antikörpern zu einer Senkung des Serumcalciumspiegels führen können [66, 67].

#### *1.3.2.7 Prognose*

Aufgrund des eher langsamen Wachstums und später Fernmetastasierung deutet die bisherige Literatur darauf hin, dass das Nebenschilddrüsenkarzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 70-100% insgesamt eine relativ gute Prognose aufweist [27, 33, 67]. Als positive Prognosefaktoren werden hierbei die radikale en-bloc-Resektion der Tumormanifestation, das Fehlen von Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie ein niedriges Alter bei Erstdiagnose (ED) diskutiert [48, 56]. Todesursache sind meist durch die hypercalcämie Stoffwechsellage bedingte Komplikationen sowie die hypercalcämie Krise.

Das Langzeitüberleben des Nebenschilddrüsenkarzinoms erscheint im Vergleich zu anderen soliden Tumoren recht hoch, allerdings weist es eine sehr hohe Rezidivrate von 33-78% auf [27, 31, 38]. Im Falle eines Rezidivs sind die Therapieoptionen oft limitiert und die Lebensqualität der Patienten durch die Symptome der Hypercalcämie und Komplikationen der häufig multiplen operativen Eingriffe (z.B. Rekurrensparese) stark eingeschränkt.

## **1.4 Fragestellung der Arbeit**

Zusammenfassend ist das Nebenschilddrüsenkarzinom eine sehr seltene Erkrankung, bei der die oben dargestellten Erkenntnisse auf Einzelfallberichten, kleinen Fallserien und sehr wenigen größeren Studien beruhen. Dazu kommt, dass eine systematische Verifizierung, ob es sich in diesen Serien tatsächlich um histologisch bewiesene Nebenschilddrüsenkarzinome handelt, oft fehlt.

Die spärliche Datenlage und fehlende Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms führen auch in spezialisierten Zentren zu Unsicherheit über die besten Strategien und verhindern eine einheitliche und optimale Therapie der Patienten.

Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Dissertationsarbeit eine multizentrische, interdisziplinäre und internationale retrospektive Registerstudie initiiert. Diese hat das Ziel, das klinische Erscheinungsbild, den Krankheitsverlauf und prognostische Faktoren des Nebenschilddrüsenkarzinoms an einer möglichst hohen Fallzahl herauszuarbeiten.

Ziel der Arbeit war daher im ersten Schritt die Rekrutierung der Patienten aus den verschiedenen Zentren, die Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinomen behandelt haben. Anhand der erhobenen Daten sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist das klinische Erscheinungsbild des Nebenschilddrüsenkarzinoms in dieser Patientenkohorte?
2. Welche diagnostischen Verfahren werden bei Erstdiagnose sowie im Falle eines Rezidivs angewandt?
3. Welche verschiedenen therapeutischen Strategien kamen in den verschiedenen Zentren zur Anwendung?
4. Gibt es ein Therapieregime, das einen eindeutigen Vorteil auf den Krankheitsverlauf bietet?
5. Gibt es Prognosefaktoren, die Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit und das Gesamtüberleben haben?

## 2. METHODIK

---

### 2.1 Register und Biobank der Studiengruppe für seltene maligne Tumore der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen

Aufgrund der Schwierigkeiten der Etablierung therapeutischer Richtlinien anhand evidenzbasierter Kriterien insbesondere bei seltenen Tumoren, wurde im September 2013 das „Register und Biobank der Studiengruppe für seltene maligne Tumore der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen“ (im Weiteren: „Register“) unter der Leitung von Prof. Dr. med. M. Fassnacht und Priv.- Doz. Dr. M. Kroiss initiiert.

Ziel dieser Studiengruppe ist insbesondere der Ausbau einer Kooperation der teilnehmenden Arbeitsgruppen, sowie der Aufbau einer zentrumsübergreifenden Registerstruktur. Die Zusammenführung, Auswertung und der Vergleich der retrospektiv sowie prospektiv erfassten Daten soll genutzt werden, um klinische Prognosefaktoren dieser seltenen malignen Tumoren zu eruieren und Therapieoptionen zu vergleichen und zu verbessern.

Das Forschungsvorhaben wurde am 16.04.2013 durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg genehmigt (Aktenzeichen 96/13).

Im Rahmen des Registers wurden bereits Studien zu den seltenen Schilddrüsentumoren, bisher jedoch noch nicht zum Nebenschilddrüsenkarzinom, durchgeführt [68].

### 2.2 Die NEKAR-Studie

Im November 2017 wurde auf dieser Grundlage in einer interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie und der Abteilung für Endokrinologie der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Würzburg eine internationale multizentrische Registerstudie zur Evaluation von klinischem Verlauf und Prognosefaktoren des **Nebenschilddrüsenkarzinoms (NEKAR-Studie)** initiiert.

Ziel dieser Studie ist es, im Rahmen eines multizentrischen, internationalen Settings die klinische Präsentation, Prognosefaktoren und Therapie des Neben-

schilddrüsenkarzinom zu erfassen und zu analysieren, um so die Patientenversorgung zu optimieren.

### **2.2.1 Einschlusskriterien und primäre Endpunkte**

Voraussetzung für den Einschluss in die NEKAR-Studie waren ein Alter  $\geq 18$  Jahre, ein schriftliches Einverständnis einwilligungsfähiger Patienten sowie die gesicherte histopathologische Diagnose eines Nebenschilddrüsenkarzinoms.

Primäre Endpunkte waren entweder das Versterben des Patienten oder das Ende des Beobachtungszeitraumes im Dezember 2018.

### **2.2.2 Teilnehmende Zentren**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zunächst über die am Register teilnehmenden Zentren.

Zum Zeitpunkt Dezember 2018 waren bereits folgende 19 Zentren dem „Register und Biobank der Studiengruppe für seltene maligne Tumore der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen“ beigetreten (siehe Abbildung 5 links):

Das Universitätsklinikum Würzburg, das Universitätsklinikum München (Campus Großhadern und Innenstadt), das Universitätsklinikum Leipzig, das Universitätsklinikum Freiburg, das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Lübeck), das Universitätsklinikum Marburg-Gießen, das Universitätsklinikum Greifswald, das Universitätsklinikum Düsseldorf, die Heliosklinik Schwerin, die Medizinische Hochschule Hannover, das Universitätsklinikum Magdeburg, das Klinikum Augsburg, das Universitätsklinikum Heidelberg, die endokrinologische Praxis Dr. Raue in Heidelberg, das Diakonieklinikum Stuttgart, das Universitätsklinikum Wien, das Universitätsspital Zürich, das Universitätsspital Basel und das Spital Limmattal.

Im Rahmen der NEKAR-Studie arbeiteten außer den im Register vertretenen Zentren noch folgende weitere Kliniken projektbezogen mit der Studiengruppe zusammen (siehe Abbildung 5 rechts):

Das Universitätsklinikum Münster, das Universitätsklinikum Halle, das Universitätsklinikum Köln, das Vinzenzkrankenhaus Köln, die Schön Kliniken Hamburg,

das Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt, die DRK-Klinik Berlin, die Praxis für Endokrinologie Berlin-Charlottenburg, die Heliosklinik Wuppertal, das Kantonspital St. Gallen, die Asklepios Klinik Lich, das Kantonspital Winterthur, das Bürgerspital Frankfurt, das Sanatorium Kettenbrücke Innsbruck, das Maria-Josef-Hospital Greven sowie das Klinikum Hagen-West.



**Abbildung 5** Übersicht der am Register teilnehmenden Zentren (links), sowie der darüber hinaus projektbezogen an der NEKAR-Studie teilnehmenden Zentren (rechts)

## **2.3 Patienten und Methoden**

### **2.3.1 Datenerfassung**

#### *2.3.1.1 Erstellung einer Itemliste*

Initial wurde durch die Studiengruppe eine Liste erstellt, die neben den Stammdaten insbesondere auch Daten zur Erstdiagnose inklusive Symptomatik, Diagnosestellung, Laborparametern und initialer Therapie, bildgebenden Staginguntersuchungen, Daten zum klinischen Verlauf sowie Daten zu Folge-therapien und -untersuchungen enthielten.

Die Liste wurde im Verlauf an die am Register teilnehmenden Zentren versandt und durch weitere Items ergänzt und hierdurch weiter ausgebaut. Aus Übersichtsgründen befindet sich die vollständige Itemliste im Anhang (siehe Kapitel 7.4. Itemliste).

### *2.3.1.2 Die Datenerfassung*

Die retrospektive Erfassung der Daten wurde von der Promovendin - teilweise vor Ort - und anderem qualifizierten Personal der verschiedenen Zentren durchgeführt. Die relevanten Daten wurden hierbei Arztbriefen, Operations- sowie Pathologieberichten entnommen und bei den ambulant betreuenden niedergelassenen Ärzten angefragt. Primäre Endpunkte wurden bei Hausärzten und Krebsregistern abgefragt. Diese waren entweder das Versterben des Patienten oder das Ende des Beobachtungszeitraumes im Dezember 2018.

Die Daten der Patienten, die über das Register in die Studie eingeschlossen wurden, wurden in der zentralen Datenbank des Registers für seltene Tumore der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen gesammelt und in anonymisierter Form gespeichert.

Aufgrund der häufig schwierigen Diagnosestellung bei nicht klar definierten Malignitätskriterien wurden die histologischen (Paraffin-)Blöcke der eingeschlossenen Patienten von der Promovendin bei den zuständigen Kliniken angefordert, sodass eine referenzpathologische Diagnosesicherung durch den Pathologen Dr. med. S. Kircher am Universitätsklinikum Würzburg erfolgen konnte.

### **2.3.2 Die Patientenkohorte**

Zum Zeitpunkt Oktober 2018 konnten insgesamt 83 Patienten aus 29 Zentren in die NEKAR-Studie eingeschlossen werden. Eine Übersicht der Anzahl der in die NEKAR-Studie eingeschlossenen Patienten der verschiedenen Zentren zeigt Tabelle 5.

Teilnehmende Zentren	Anzahl Patienten	Teilnehmende Zentren	Anzahl Patienten
Universitätsklinikum Würzburg	13*	DRK-Klinik Berlin	2
Universitätsklinikum Halle	17*	Klinikum Augsburg	1
Universitätsklinikum Wien	7	Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt	1
Universitätsklinikum Marburg	4*	Vinzenzkrankenhaus Köln	1
Universitätsklinikum München	4	Kantonspital St. Gallen	1
Diakoniekrankenhaus Stuttgart	4	Universitätsklinikum Greifswald	1
Universitätsklinikum Heidelberg	4	Asklepiosklinik Lich	1
Heliosklinik Wuppertal	4	Spital Limmattal	1
Universitätsklinikum Münster	3*	Klinikum Hagen-West	1
Endokrinologische Praxis Berlin-Charlottenburg	3	Universitätsklinikum Basel	1
Bürgerspital Frankfurt	3	Universitätsspital Zürich	1
Hamburg Schön Kliniken	2	Kantonspital Winterthur	1
Endokrinologische Praxis Dr. Raue Heidelberg	2*	Maria-Josef-Hospital Greven	1
Universitätsklinikum Köln	2*	Sanatorium Kettenbrücke Innsbruck	1
Universitätsklinikum Lübeck	2		

\* da einige Patienten in mehreren Zentren in Behandlung waren und somit über mehrere Zentren in die NEKAR-Studie eingeschlossen wurden übersteigt die Gesamtzahl der Patienten in dieser Tabelle n=83

**Tabelle 5** Übersicht Patienteneinschluss der einzelnen Zentren

## **2.4 Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung dieser Arbeit wurde mit dem Programm SPSS Statistics 25 der Firma IBM durchgeführt. Die Grafiken und Diagramme dieser Arbeit wurden ebenfalls mit diesem Programm sowie mit Microsoft Office Excel und GraphPad PRISM 7.0 erstellt.

Beschreibungen der Patientencharakteristika erfolgten mit Hilfe von absoluten und relativen Häufigkeiten für kategorielle, sowie Median und Spannweite für kontinuierliche Merkmale.

Zur Darstellung von Überlebensanalysen wurden Kaplan-Meier-Kurven angewandt und Unterschiede zwischen Gruppen mithilfe des Log-Rank-Tests getestet.

Der Einfluss der Prognosefaktoren auf die dichotome Zielgröße „rezidivfreies Überleben“ erfolgte mittels binär logistischer Regression. P-Werte  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Multivariate Analysen für den dichotomen Endpunkt wurden mit logistischer Regression durchgeführt, da die Fallzahl für eine multivariate Time-to-event-Analyse des Endpunktes (mit Zeit bis Ereignis) nicht ausreichend war.

Die statistische Berechnung für Gruppenvergleiche erfolgte bei metrischen, normalverteilten Variablen mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Nicht-normalverteilte, metrische Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Für kategorielle Variablen kam der Chi<sup>2</sup>-Test zur Anwendung.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Supervision von Frau C. Malsch (Lehrstuhl für klinische Epidemiologie und Biometrie, Universitätsklinikum Würzburg).

### **3. ERGEBNISSE**

---

#### **3.1 Klinische Charakteristika**

Zum Zeitpunkt Oktober 2018 konnten 83 Patienten aus 29 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz in die NEKAR-Studie eingeschlossen werden. Diese befanden sich im Zeitraum zwischen 1986 und 2018 aufgrund eines Nebenschilddrüsenkarzinoms in Behandlung.

Die klinischen Charakteristika dieser 83 Patienten sind in Tabelle 6 dargestellt. Das Geschlechterverhältnis zeigte sich relativ ausgeglichen (45,8% weiblich, 54,2% männlich). Der Altersmedian bei Erstdiagnose betrug 54 Jahre mit einer Spannweite von 22-92 Jahren. Der Median der Nachverfolgung betrug 50 Monate (Spannweite 1 Tag bis 460 Monate) mit einer totalen Nachverfolgung von 607,5 Patientenjahren. Endpunkte hierbei waren entweder das Versterben des Patienten oder das Ende des Beobachtungszeitraumes im Dezember 2018.

Im Beobachtungszeitraum verstarben 2 Patienten an den Folgen der Tumorerkrankungen, 6 Patienten starben an einer anderen Ursache.

Das Gesamtüberleben lag in der untersuchten Population bei 90,4%. Das krankheitsspezifische Überleben betrug 97,6%.

Symptome, die bei Erstdiagnose vorlagen, waren in abnehmender Reihenfolge in folgenden Organsystemen zu finden: renal (39,8%), gastrointestinal (24,1%), ossär (22,9%) sowie psychische Beschwerden (19,3%). In 16 Fällen waren keine Daten zur initialen Symptomatik in den vorliegenden Akten vermerkt.

In 50,6% der Fälle ging der Tumor von der rechten Nebenschilddrüse aus, in 39,8% von der linken Nebenschilddrüse und nur in 3,6% der Fälle fand sich der Primärtumor mediastinal.

Der Median des Tumordurchmessers des größten Einzelknotens betrug 24 mm mit einer Spannweite von 3-54 mm. Bei 12 Patienten (14,5%) lagen bei ED Lymphknotenmetastasen vor. Bei 7 Patienten (8,4%) fanden sich bei ED Fernmetastasen. Diese Fernmetastasen traten in abnehmender Reihenfolge in Lunge, Knochen und Lymphknoten (LK) auf.

<b>Charakteristika</b>	<b>Anzahl der Patienten (n=83)</b>
Geschlecht	
männlich	45 (54,2%)
weiblich	38 (45,8%)
Alter bei Erstdiagnose [Jahre]	
Median (Spannweite)	54 (22-92)
Follow-up [Monate]	
Median (Spannweite)	50 (0-460)
Symptome bei ED	
Gastrointestinale Beschwerden	20 (24,1%)
Renale Manifestation	33 (39,8%)
Psychische Manifestation	16 (19,3%)
Ossäre Manifestation (Osteopenie, Frakturen)	19 (22,9%)
Unbekannt	17 (20,5%)
Lokalisation bei Erstdiagnose	
Linke Nebenschilddrüse	33 (39,8%)
Rechte Nebenschilddrüse	42 (50,6%)
Mediastinal	3 (3,6%)
Nicht verfügbar	5 (6,0%)
Tumordurchmesser des größten Tumoreinzelknotens [mm]	
Median (Spannweite)	24 (3-54)
Lymphknotenmetastasen bei ED	12 (14,5%)
Fernmetastasen bei ED	7 (8,4%)

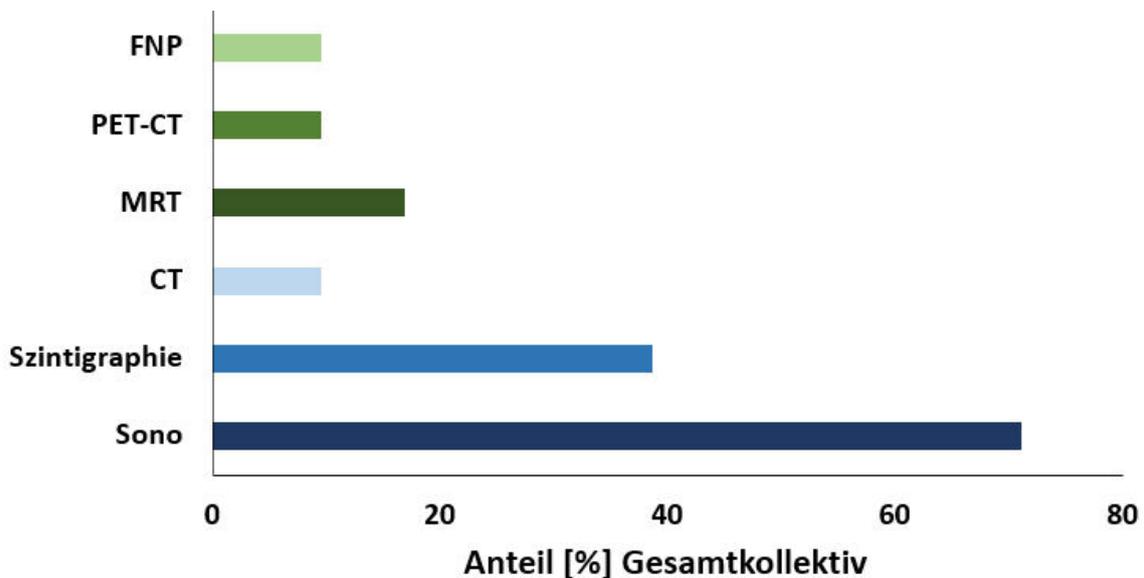
**Tabelle 6** Patientencharakteristika

### **3.2 Präoperative Lokalisationsdiagnostik bei Erstdiagnose**

In der präoperativen Lokalisationsdiagnostik kam eine Reihe verschiedener Verfahren zur Anwendung (siehe Abbildung 6). In 78,4% der Fälle kam eine Kombination verschiedener Verfahren zur Anwendung, in 21,6% der Fälle wurde nur ein einzelnes Verfahren zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik angewandt.

Bei Erstdiagnose kam präoperativ das Ultraschallverfahren am Häufigsten zur Anwendung (71,1% der Fälle), gefolgt von der Szintigraphie (38,6%). An dritter

Stelle standen die radiologischen Schnittbildverfahren (CT und MRT) – diese kamen in 9,6% (CT) / 16,9% (MRT) der Fälle zur Anwendung. Deutlich seltener wurde ein präoperatives PET-CT oder zur Diagnosesicherung eine Feinnadelbiopsie durchgeführt (jeweils 9,6%).



**Abbildung 6** Häufigkeit diagnostischer Verfahren im Rahmen der präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei ED

Präoperativ ergab sich bei Erstdiagnose aus einer Kombination der diagnostischen Verfahren sowie massiv erhöhten Calcium- und Parathormonwerten in 14,5% der Fälle der Verdacht auf das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenkarzinoms. Beim überwiegenden Anteil der Patienten (85,5%) bestand präoperativ kein Verdacht auf das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenkarzinoms.

### **3.3 Tumorthherapie**

Therapeutisch kamen unterschiedliche Therapiestrategien zur Anwendung. Diese Verfahren variierten zum Teil (z.T.) stark, wahrscheinlich abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, Patientenwunsch sowie Ausmaß der Tumorerkrankung bei Diagnosestellung. Die chirurgische Therapie stellte hierbei die größte Therapiensäule dar. Strahlentherapeutische und chemotherapeutische

Verfahren kamen nur in Einzelfällen zur Anwendung. Einen Überblick der angewendeten Therapien liefert Tabelle 7.

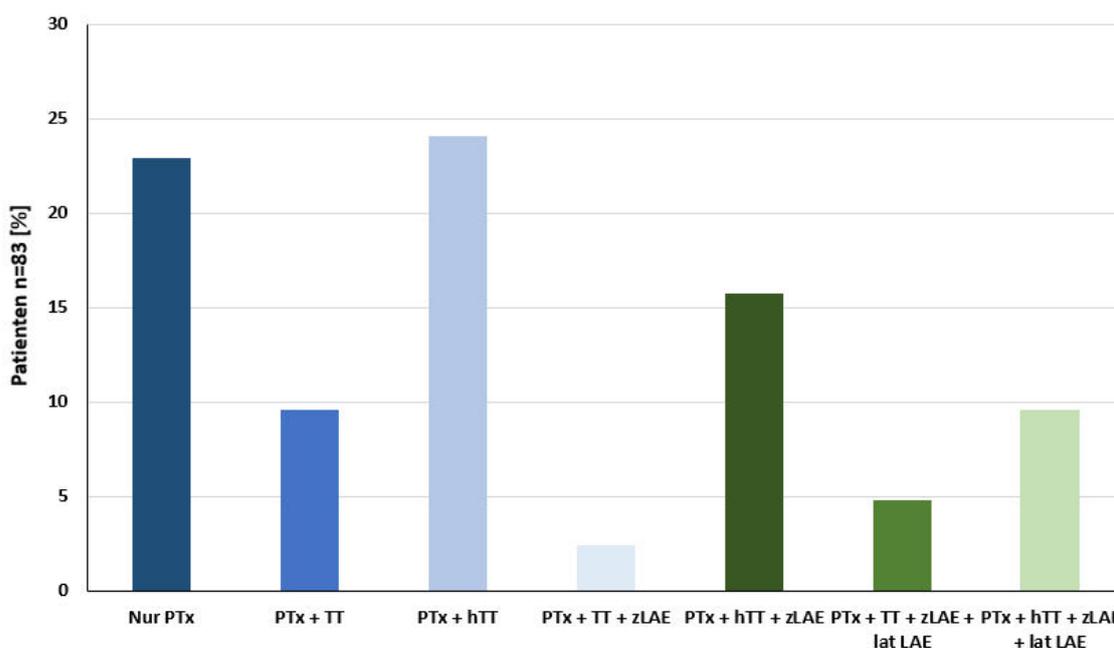
<b>Tumorthherapie</b>	<b>Patientenzahl</b>
<b><i>Operative Therapie</i></b>	82 (98,8%)
Biopsie	1 (1,2%)
PTx	19 (22,9%)
PTx + hTT	20 (24,1%)
PTx + hTT + zLAE (en-bloc)	13 (15,7%)
PTx + hTT + zLAE + ILAE	8 (9,6%)
PTx + TT	8 (9,6%)
PTx + TT + zLAE	2 (2,4%)
PTx + TT + zLAE + ILAE	4 (4,8%)
Nicht verfügbar	8 (9,6%)
lokaler Resektionsstatus	
lokal R0	28 (33,7%)
lokal R1	11 (13,3%)
lokal Rx	15 (18,1%)
R-Status unbekannt	29 (34,9%)
<b><i>Postoperative (adjuvante) Therapie</i></b>	
lokale externe Strahlentherapie	8 (9,6%)
Dosis [Gy]	
Median (Spannweite)	51 (50,4-60)
Systemtherapie	
Chemotherapie	1 (1,2%)
Somatostatin-Analagon	2 (2,4%)
Bisphosphonate	8 (9,6%)
Cinacalcet®	27 (32,5%)

**Tabelle 7** Überblick und Verteilung der angewendeten Tumorthapien

### 3.3.2 Operative Tumorthherapie

Das operative Vorgehen beim Primäreingriff ist in Abbildung 7 dargestellt. Initial wurde bei 82 Patienten (98,8%) die Exstirpation der betroffenen Nebenschilddrüse durchgeführt. Ein Patient hatte sich gegen eine Operation entschieden. Die Diagnose wurde in diesem Fall anhand einer Inzisionsbiopsie gesichert.

19 Patienten (22,9%) erhielten beim Ersteingriff eine alleinige Parathyreoidektomie. Bei 20 Patienten (24,1%) wurde zur Parathyreoidektomie eine ipsilaterale Hemithyreoidektomie ergänzt. Bei 13 Patienten (15,7%) wurde eine en-bloc-Resektion bestehend aus einer Parathyreoidektomie, Hemithyreoidektomie sowie zentralen Lymphadenektomie durchgeführt. Bei 8 Patienten (9,6%) wurde die en-bloc-Resektion um eine laterale Lymphadenektomie (ILAE) erweitert. 8 Patienten (9,6%) erhielten eine Parathyreoidektomie und eine komplette Thyreoidektomie (TT). 2 Patienten (2,4%) erhielten zusätzlich zur Parathyreoidektomie und Thyreoidektomie eine zentrale Lymphadenektomie. 4 Patienten (4,8%) erhielten eine radikale Operation bestehend aus einer Parathyreoidektomie, Thyreoidektomie sowie zentralen und lateralen Lymphadenektomie.



**Abbildung 7** Operative Therapie Primäreingriff

Von den 12 Patienten, bei denen sich bereits präoperativ der Verdacht auf das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenkarzinoms ergab, wurde bei nur 3 Patienten (25%) eine en-bloc-Resektion durchgeführt. Bei 2 Patienten wurde die en-bloc-Resektion durch eine laterale Lymphadenektomie erweitert. Ein Patient wurde durch eine Parathyreoidektomie, Thyreoidektomie sowie zentrale und laterale

Lymphadenektomie behandelt. Bei einem Patienten wurde nach Durchführung einer Parathyreoidektomie sowie Hemithyreoidektomie auf eine Lymphadenektomie verzichtet. Bei 2 der Patienten mit präoperativem Verdacht auf das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenkarzinoms wurde eine Parathyreoidektomie und Thyreoidektomie durchgeführt.

Zwei Patienten erhielten trotz präoperativem Verdacht auf ein Karzinom nur eine alleinige Entfernung der erkrankten Nebenschilddrüse. Bei einem dieser Patienten lag bei ED bereits eine fernmetastasierte Situation vor. Bei dem anderen Patienten ergab der intraoperativ durchgeführte Schnellschnitt den Verdacht auf das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenadenoms, sodass primär auf eine erweiterte Resektion verzichtet wurde. Dieser Patient wurde dann im Verlauf nach histologischer Diagnosestellung eines Nebenschilddrüsenkarzinoms nachreseziert (Hemithyreoidektomie, zentrale Lymphadenektomie, modifizierte radikale Neck dissection). Bei einem Patienten mit präoperativem Verdacht auf das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenkarzinoms liegen keine Daten zur operativen Therapie bei Primäreingriff vor.

### *3.3.2.1 Nachresektion*

Bei insgesamt 25 Patienten (30,1%) wurde nach histologischer Diagnosestellung eine Nachresektion durchgeführt. Diese Nachresektion fand im Großteil der Fälle innerhalb von 14 Tagen nach dem Primäreingriff statt und beinhaltete unterschiedlichste operative Eingriffe. Hierzu zählten neben der Durchführung einer (Hemi-)Thyreoidektomie sowie zentralen/ lateralen Lymphadenektomie auch erweiterte Operationsverfahren, die unter anderem die Resektion des N. vagus, N. recurrens, des Ösophagus sowie eine Lungenteilresektion beinhalteten.

### *3.3.2.2 Komplikationen der operativen Therapie*

Als Therapiekomplikation kam es bei 21 Patienten (25,3%) zu einer permanenten Rekurrensparese.

Hiervon trat die Rekurrensparese bei 7 Patienten (33,3%) im Rahmen des Primäreingriffes auf. Als Ursache für eine Verletzung des N. laryngeus recurrens während des Primäreingriffes war hierbei häufig eine langstreckige Adhärenz des

Tumors an den Nerven zu finden, der eine Neurolyse notwendig machte. Eine Resektion des N. laryngeus recurrens aufgrund einer direkten Infiltration des Nervs durch den Tumor war im Rahmen des Primäreingriffs in nur einem Fall notwendig.

Bei den restlichen 14 Patienten und somit deutlich häufiger wurde eine Rekurrensparese bei Rezidiveingriff sowie im Rahmen einer Nachresektion beobachtet (66,7%). Hierbei war die Resektion des Nervs bei 8 Patienten aufgrund einer direkten Tumordinfiltration notwendig.

Die Häufigkeit der permanenten Rekurrensparese unterschied sich dennoch nicht wesentlich zwischen den Patienten, die eine Nachresektion erhielten und denjenigen, die nicht nachreseziert wurden (Chi<sup>2</sup>-Test, p=0,087).

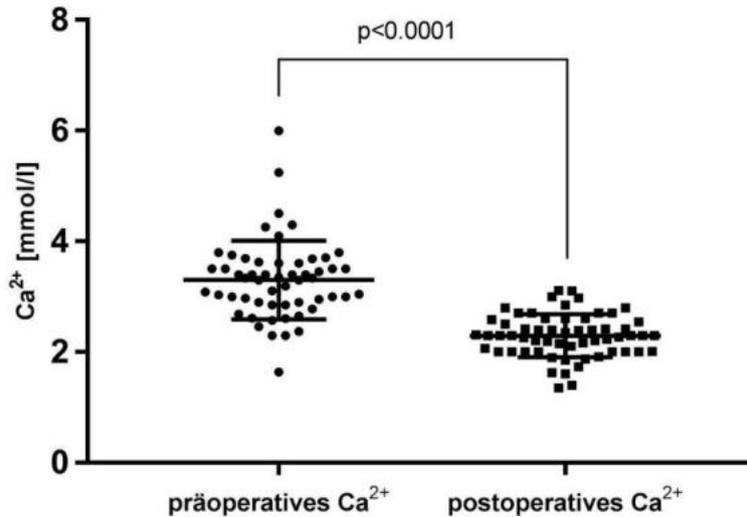
Das Ergebnis einer möglicherweise präoperativ durchgeführten Laryngoskopie war in den vorliegenden Akten in vielen Fällen nicht konsequent dokumentiert. Bei einem Patienten kam es bereits präoperativ zu einer deutlichen Heiserkeit. In diesem Fall zeigte sich intraoperativ eine Tumordinfiltration des N. laryngeus recurrens.

Zu einem persistierenden Hypoparathyreoidismus kam es bei 5 Patienten (6,0%).

### *3.3.2.3 Postoperativer Abfall der Calcium- und Parathormonwerte*

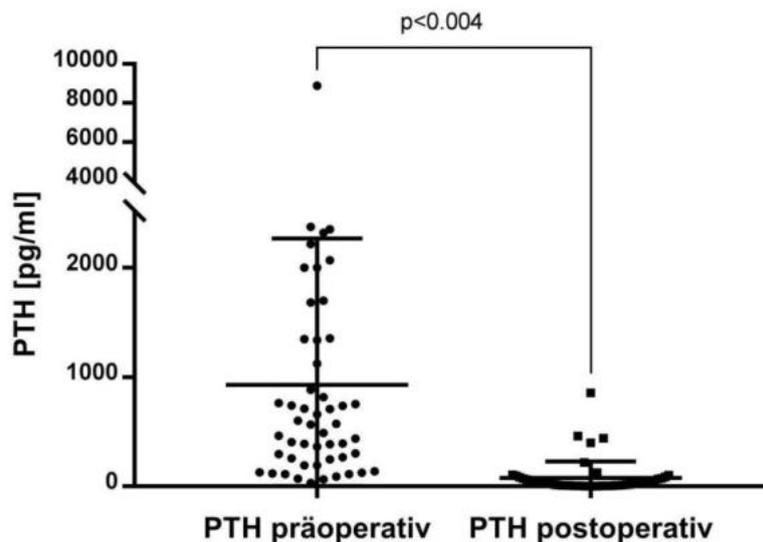
Präoperativ gemessene Calciumwerte lagen von 54 Patienten vor. Das präoperativ bestimmte Serumcalcium war bei 95% dieser Patienten über den Normwert von 2,60 mmol/l erhöht. Der Median des präoperativen Serumcalciumwertes lag bei 3,34 mmol/l (Spannbreite 2,3-6,0 mmol/l). Der Patient mit dem höchsten Calcium von 6,0 mmol/l litt an einer schweren hypercalcämischen Krise und überlebte eine dreimalige kardiopulmonale Reanimation.

Postoperativ war ein Abfall des Serumcalciumwertes in allen Fällen bis auf einen Einzelfall zu beobachten. Der Median des postoperativen Serumcalciumwertes lag bei 2,3 mmol/l mit einer Spannbreite von 1,4-3,11 mmol/l (siehe Abbildung 8). Der Median des postoperativen Calciumabfalls lag bei 0,95 mmol/l mit einer Spannbreite von -0,13-3,4 mmol/l (p<0,0001).



**Abbildung 8** Vergleich der prä- und postoperativen Calciumwerte ( $p < 0,0001$ )

Ähnlich verhält es sich mit den prä- und postoperativ gemessenen Parathormonwerten. Präoperativ gemessene PTH-Werte lagen von 51 Patienten vor. Präoperativ lag der mediane Parathormonwert bei 566 pg/ml mit einer Spannweite von 31,8-8900 pg/ml. Der Median des postoperativen PTH's lag mit 29,1 pg/ml deutlich niedriger bei einer Spannbreite von 0,5-855 pg/ml (siehe Abbildung 9). Der Median des postoperativen Abfalls des Parathormonwertes lag bei 369,3 pg/ml mit einer Spannbreite von -289-8851,6 pg/ml ( $p < 0,004$ ).



**Abbildung 9** Vergleich der prä- und postoperativen Parathormonwerte ( $p < 0,004$ )

### **3.3.3 Radiatio**

Strahlentherapeutische Verfahren kamen bei insgesamt 8 Patienten (9,6%) zur Anwendung. Zwei dieser 8 Patienten (25%) befanden sich zu diesem Zeitpunkt bereits in einem Rezidivstadium.

Der Median der Strahlendosis betrug 51,0 Gy mit einer Spannweite von 50,4 – 60 Gy.

### **3.3.4 Medikamentöse Therapie**

#### *3.3.4.1 Chemotherapie*

Ein Patient (1,2%) erhielt eine zytoreduktive Systemtherapie mit Dacarbazin. Bei zwei Patienten (2,4%) kam eine Therapie mit dem Somatostatin-Analogen Sandostatin® zur Anwendung.

#### *3.3.4.2 Therapie der Hypercalcämie*

Antiresorptiv wirkende Bisphosphonate kamen ebenso wie die Therapie mit Calcimimetika vor allem zur Langzeittherapie der Hypercalcämie zur Anwendung. 27 Patienten (32,5%) erhielten eine Therapie mit dem Calcimimetikum Cinacalcet®, bei 3 Patienten musste das Medikament jedoch aufgrund von Verträglichkeitsproblemen nach kurzer Zeit wieder abgesetzt werden. Von den 27 Patienten die eine Therapie mit Cinacalcet® erhielten befanden sich 16 Patienten in einer Rezidivsituation.

Die Gesamttagesdosis von Cinacalcet® variierte zwischen 20-180 mg (Median 60 mg, Mittelwert 80 mg). Zur Dauer der Anwendung lagen uns keine genaueren Daten vor.

Bisphosphonate kamen deutlich seltener als Cinacalcet® zur Anwendung: Nur 8 Patienten (9,6%) erhielten eine Bisphosphonat-Therapie, wobei sich 7 dieser 8 Patienten in einer Rezidivsituation befanden.

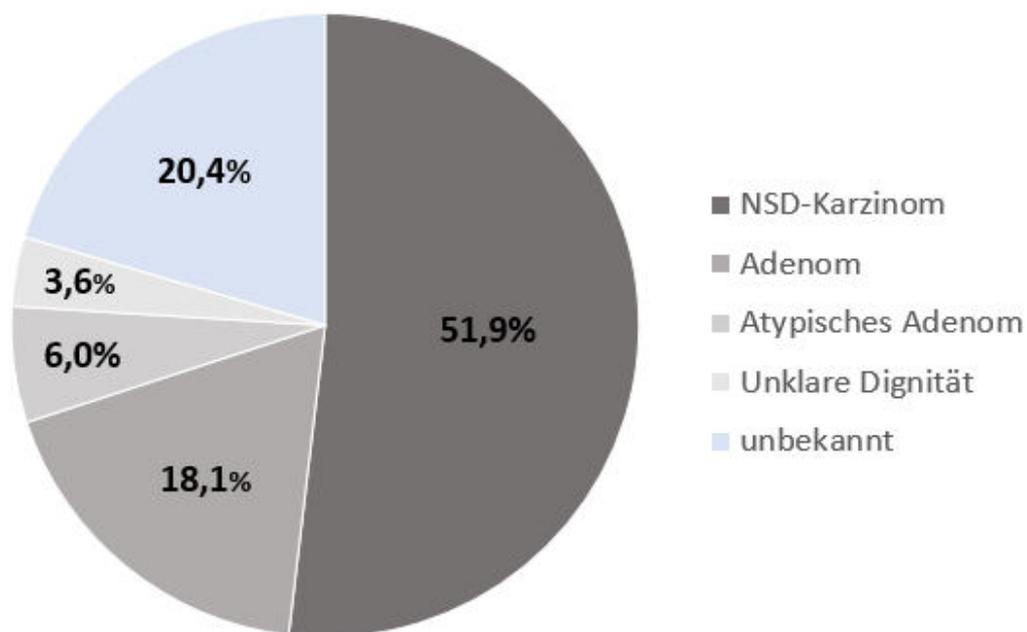
### **3.4 Histologie**

#### **3.4.1 Initialpathologie**

In nur etwa der Hälfte der Fälle (51,9%) erbrachte die erste histologische Beurteilung der Schnellschnitte bzw. initial erstellten Pathologieblöcke die Diagnose eines Nebenschilddrüsenkarzinoms (siehe Abbildung 10).

Bei 15 Patienten (18,1%) wurde in der primären Histologie zunächst die Diagnose eines Nebenschilddrüsenadenoms gestellt und bei 5 Patienten (6,0%) die Diagnose eines atypischen Adenoms. In 3 Fällen (3,6%) konnte anhand der primären Histologie keine eindeutige Dignitätszuordnung erfolgen.

Alle diese Fälle wurden dann durch genauere histopathologische Untersuchung und Anwendung verschiedener Färbe- sowie immunhistochemischer Untersuchungen (teilweise auch referenzpathologisch) als Nebenschilddrüsenkarzinome eingestuft. Damit war das wichtigste Einschlusskriterium in die Studie, nämlich der histopathologische Nachweis eines Nebenschilddrüsenkarzinoms, bei allen eingeschlossenen Patienten erbracht.



**Abbildung 10**

Primärer (Schnellschnitt-)Histologiebefund in der ersten Diagnostik vor Erhalt der endgültigen Diagnostik im jeweils behandelnden Zentrum

Eine Übersicht der histologischen Charakteristika ist in Tabelle 8 dargestellt.

Eine Einordnung der Tumore nach der TNM-Klassifikation war nur in 24,1% der Fälle erfolgt. Bei 28 Patienten (33,7%) lag eine T1-Kategorie vor, bei 6 Patienten (7,2%) eine T2-Kategorie, bei 4 Patienten eine T3-Kategorie (4,8%) und bei 2 Patienten (2,4%) eine T4-Kategorie.

Eine Gefäßinvasion fand sich in 48,2% der Fälle. Eine perineurale Infiltration war in 9,6% der Fälle nachweisbar. In 27,7% der Fälle kam es durch den Tumor zu einer Kapselinvasion. Eine Organinfiltration konnte bei 14,5% der Patienten nachgewiesen werden. Hierbei kam es fast ausschließlich zu einer Organinfiltration der Schilddrüse. In jeweils nur einem Fall wird von einer Organinfiltration von Ösophagus bzw. Thymus berichtet.

Der Median des Proliferationsmarkers Ki67 lag bei 5% mit einer Spannweite von 1 – 60%.

Bei 8 Patienten (9,5%) wurde bereits extern eine genetische Testung auf das Vorliegen eines MEN1-Syndroms durchgeführt, erbrachte jedoch bei keinem der 8 Patienten ein positives Ergebnis. Die bei 19 Patienten durchgeführte genetische Testung auf eine Mutation im HRPT2-Gen erbrachte in 3 der 18 Fälle einen Hinweis auf ein Jaw-Tumor-Syndrom.

<b>Histologische Charakteristika</b>	<b>Anzahl der Patienten (n=83)</b>
T-Kategorie	
T1	28 (33,7%)
T2	6 (7,2%)
T3	4 (4,8%)
T4	2 (2,4%)
unbekannt	43 (51,8%)
N-Kategorie	
N0	6 (7,2%)
N1	3 (3,6%)
unbekannt	74 (89,1%)
M-Kategorie	
M0	70 (84,3%)
M1	7 (8,4%)
unbekannt	6 (7,2%)
V-Status	
V0	19 (22,9%)
V1	40 (48,2%)
unbekannt	24 (28,9%)
L-Status	
L0	49 (59,0%)
L1	3 (3,6%)
unbekannt	31 (37,3%)
Perineurale Infiltration	
Pn0	31 (37,4%)
Pn1	8 (9,6%)
unbekannt	44 (53,0%)
Kapselinvasion	
Nein	12 (14,5%)
Ja	23 (27,7%)
unbekannt	48 (57,8%)
Organinfiltration	
Nein	36 (43,4%)
Ja	12 (14,5%)
unbekannt	35 (42,2%)
Ki-67 [%] (n=40)	
Median (Spannweite)	5 (1-60)

**Tabelle 8** Histologische Charakteristika

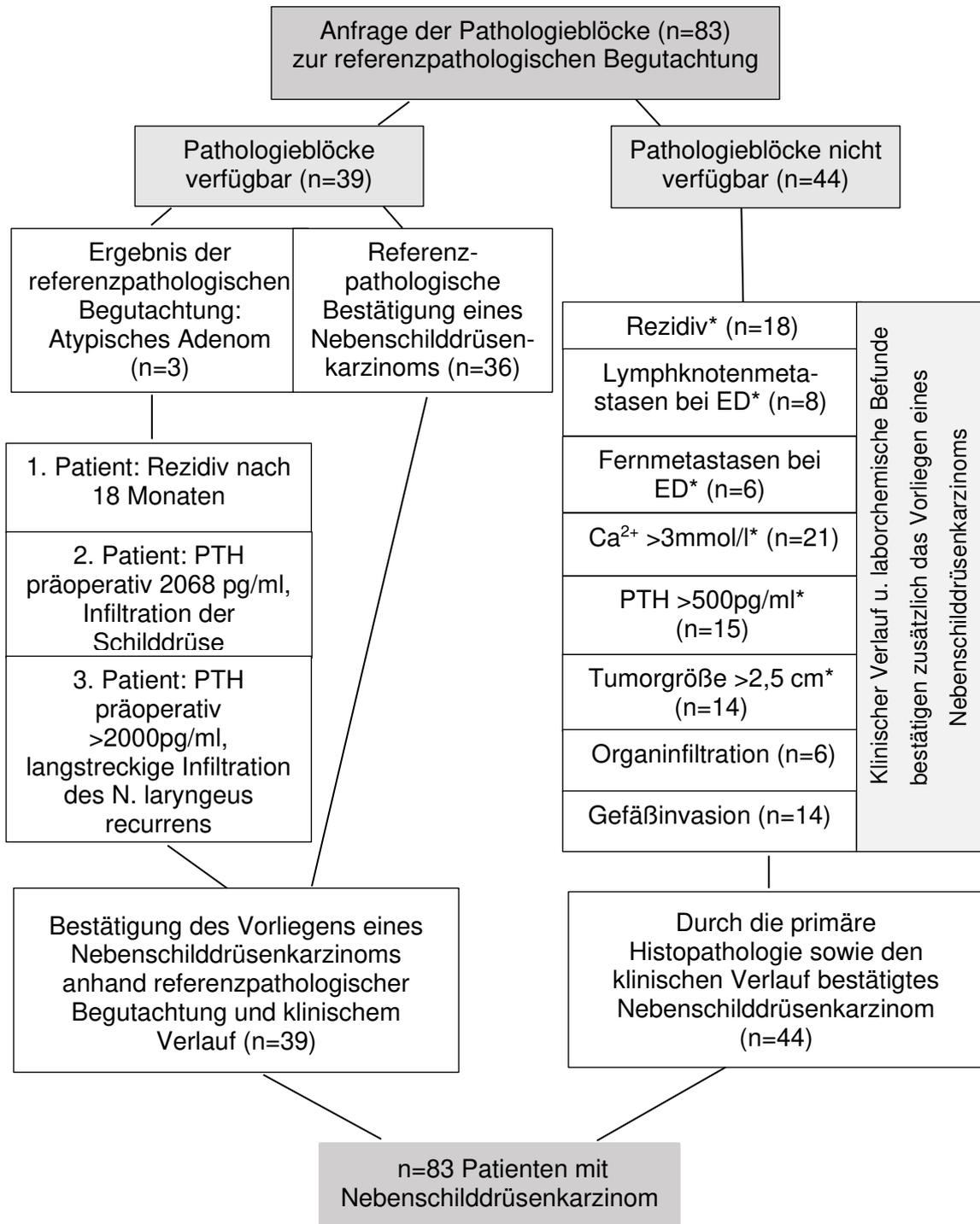
### **3.4.2 Referenzpathologie in Würzburg**

Aufgrund der uneinheitlichen histologischen Diagnosesicherung des Nebenschilddrüsenkarzinoms wurde im Rahmen der NEKAR-Studie eine referenzpathologische Begutachtung durch den Pathologen Dr. med. Stefan Kircher am Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt. Hierzu wurden die initial angefertigten Pathologieblöcke aus den verschiedenen Pathologieinstituten von der Promovendin angefordert und im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Würzburg gesammelt und erneut untersucht.

Insgesamt konnten somit die initialen Pathologieblöcke von 39 Patienten (47%) referenzpathologisch beurteilt werden. In 20 Fällen führte die Anfrage trotz mehrerer Versuche bedauerlicherweise zu keiner Rückmeldung vonseiten der zuständigen Pathologieinstitute. In 8 Fällen (9,6%) war kein Material mehr vorhanden und bei 16 Patienten fehlten die erforderlichen Daten (Blocknummer, zuständiges Pathologieinstitut), sodass die Blöcke nicht angefragt werden konnten.

Entsprechend den aktuellen Kriterien der WHO-Klassifikation für Tumore der endokrinen Organe [69] erfolgte die referenzpathologische Beurteilung anhand der folgenden Kriterien: Tumorgröße, Gefäßinvasion, Lymphgefäßinvasion, Ki67 [%], Tumorstadium und Resektionsstatus.

Bei 36 der 39 referenzpathologisch beurteilten Blöcke (92,3%) konnte die Diagnose eines Nebenschilddrüsenkarzinoms eindeutig bestätigt werden. In 3 Fällen (7,7%) war die pathologische Differenzierung zwischen Nebenschilddrüsenkarzinom und atypischem Adenom nicht eindeutig. In diesen Fällen konnte jedoch aufgrund des klinischen Verlaufes die Diagnose eines Nebenschilddrüsenkarzinoms gestellt werden, sodass diese Patienten in der Gesamtkohorte belassen wurden (siehe Abbildung 11).



\* Mehrfachnennung möglich

**Abbildung 11** Zusammensetzung der Gesamtkohorte (Übersicht)

Um eine valide Aussage im Rahmen der Auswertung der Gesamtkohorte zu gewährleisten, wurden zunächst die klinischen Charakteristika dieser 39 Patienten (mit erneuter histologischer Diagnosesicherung) mit derer der restlichen Studienkohorte (n=44) verglichen. Hinsichtlich der prognostischen Faktoren zeigte sich kein signifikanter Unterschied, sodass die Gesamtkohorte für weitere Aussagen und Analysen herangezogen werden kann (siehe Tabelle 9). Lediglich bei der Tumorgröße (Referenzpathologiegruppe Median: 20,5 cm vs. restliche Kohorte Median: 30 cm) konnte ein signifikanter Unterschied (p=0,02) analysiert werden. Die Tumorgröße hatte aber in allen weiteren Auswertungen keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Rezidivwahrscheinlichkeit.

	<b>Referenzgruppe (n=39)</b>	<b>Restliche Population (n=44)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>			0,41
Männlich	23 (59,0%)	22 (50,0%)	
Weiblich	16 (41,0%)	22 (50,0%)	
<b>Alter bei ED [Jahre]*</b>			0,32
Median (Spannweite)	58 (22-92)	52 (25-78)	
<b>Symptome bei ED</b>			
- Gastrointestinale Beschwerden	9 (23,1%)	11 (25,0%)	0,58
- Renale Manifestation	17 (43,6%)	16 (36,4%)	0,65
- Psychische Manifestation	10 (25,6%)	6 (13,6%)	0,35
- Ossäre Manifestation (Osteopenie, Frakturen)	8 (20,5%)	11 (25,0%)	0,48
<b>Tumordurchmesser des größten Tumoreinzelknotens [mm] **</b>			0,02
Median (Spannweite)	20,5 (3-53)	30 (8-54)	
<b>Lymphknotenmetastasen bei ED</b>	4 (10,3%)	8 (18,2%)	0,40
<b>Fernmetastasen bei ED</b>			0,14
M0	34 (87,2%)	36 (81,8%)	
M1	1 (2,6%)	6 (13,6%)	
<b>Rezidiv</b>	14 (35,9%)	18 (40,9%)	0,72
<b>Zeit bis Rezidiv [Monate] **</b>			0,40
Median (Spannweite)	54 (3-285)	42,5 (1-168)	

	Referenzgruppe (n=39)	Restliche Population (n=44)	p-Wert
<b>OP-Verfahren</b>			0,20
PTx	11 (28,2%)	8 (18,2%)	
PTx + hTT	10 (25,6%)	10 (22,7%)	
PTx + hTT + zLAE (en-bloc)	7 (17,9%)	6 (13,6%)	
Sonstige	6 (15,4%)	16 (36,4%)	
Unbekannt	5 (12,8%)	4 (9,1%)	
<b>V-Status</b>			0,20
V0	9 (23,1%)	10 (22,7%)	
V1	26 (66,7%)	14 (31,8%)	
<b>Ki67 [%] **</b>			0,15
Median (Spannweite)	4 (1-60)	5 (5-20)	
<b>Präoperatives Calcium bei ED [mmol/l] **</b>			0,078
Median (Spannweite)	3,03 (2,3-5,24)	3,4 (2,46-6,0)	
<b>Präoperatives PTH bei ED [pg/ml] **</b>			0,39
Median (Spannweite)	363 (31,8-2373)	614,65 (87-8900)	

\* gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilte Variable,  $p > 0,05$

\*\* gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normalverteilte Variablen,  $p < 0,05$

**Tabelle 9** Vergleich klinischer Charakteristika (Referenzpathologie vorliegend vs. keine Referenzpathologie vorliegend)

### **3.5 Rezidivfälle**

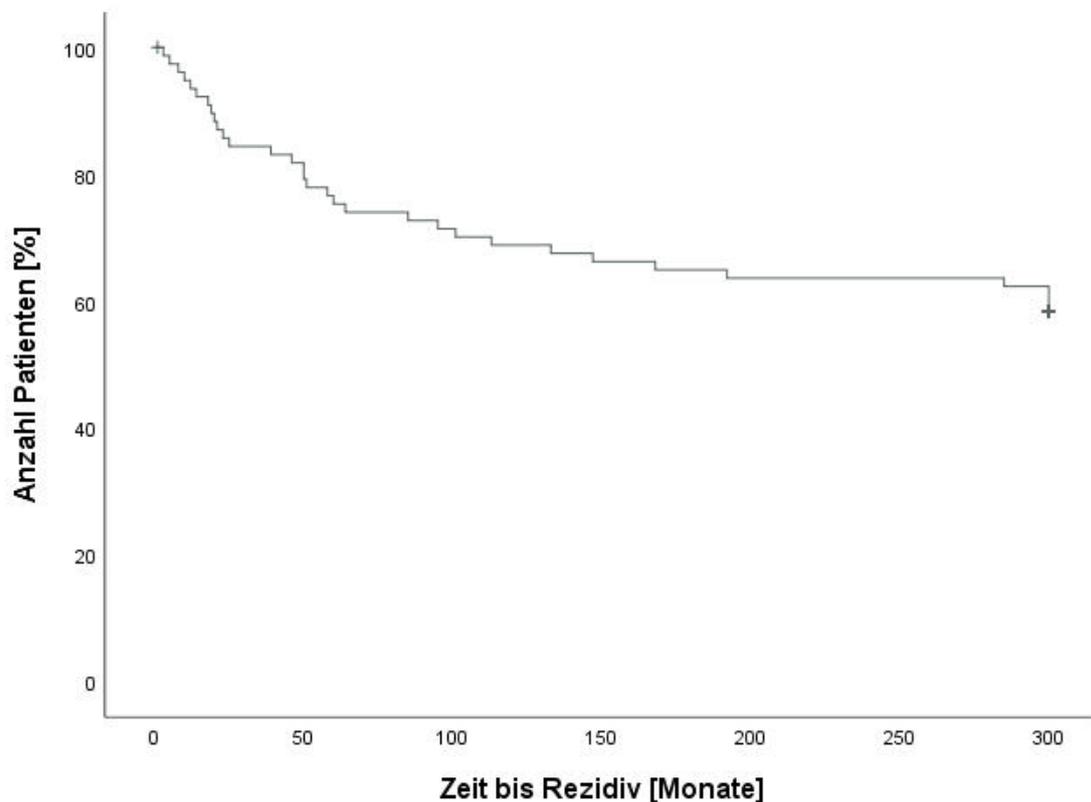
Von der Gesamtpopulation erkrankten 32 Patienten (38,6%) im Beobachtungszeitraum an einem Rezidiv. Die klinischen und therapeutischen Charakteristika der Rezidivfälle sowie die Verteilung der Lokalisationsdiagnostik im Rezidivfall sind in Tabelle 10 dargestellt.

<b>Charakteristika</b>	<b>Anzahl der Rezidivfälle n=32/83 (38,6%)</b>
OP-Verfahren bei Primäreingriff	
PTx	8 (25,0%)
PTx + hTT	2 (6,3%)
PTx + hTT + zLAE (en-Bloc-Resektion)	4 (12,5%)
PTx + TT	6 (18,8%)
PTx + TT + zLAE	1 (3,1%)
PTx + hTT + zLAE + ILAE	3 (9,3%)
Zeit bis Rezidiv [Monate]	
Median (Spannweite)	48 (1-285)
Lokalisation des Rezidivs	
Lokalrezidiv	24 (75,0%)
Lunge	5 (15,6%)
Lymphknoten	3 (9,4%)
Lokalisationsdiagnostik bei Rezidiv	
Sonografie	21 (65,6%)
Szintigrafie	18 (56,3%)
PET-CT	18 (56,3%)
CT	14 (43,8%)
MRT	7 (21,9%)
Halsvenenkatheter	5 (15,6%)
Multiple Rezidive	10 (31,3%)

**Tabelle 10** Charakteristika der Rezidivfälle

Der Medianwert des Auftretens des Rezidivs nach ED lag bei 48,0 Monaten (Spannweite 1 bis 285 Monate).

Die Zeit in Monaten von der Erstdiagnose bis zum Auftreten eines Rezidivs ist in Abbildung 12 dargestellt.



**Abbildung 12** Kaplan-Meier-Kurve: Zeit bis Rezidiv in Monaten der Gesamtkohorte

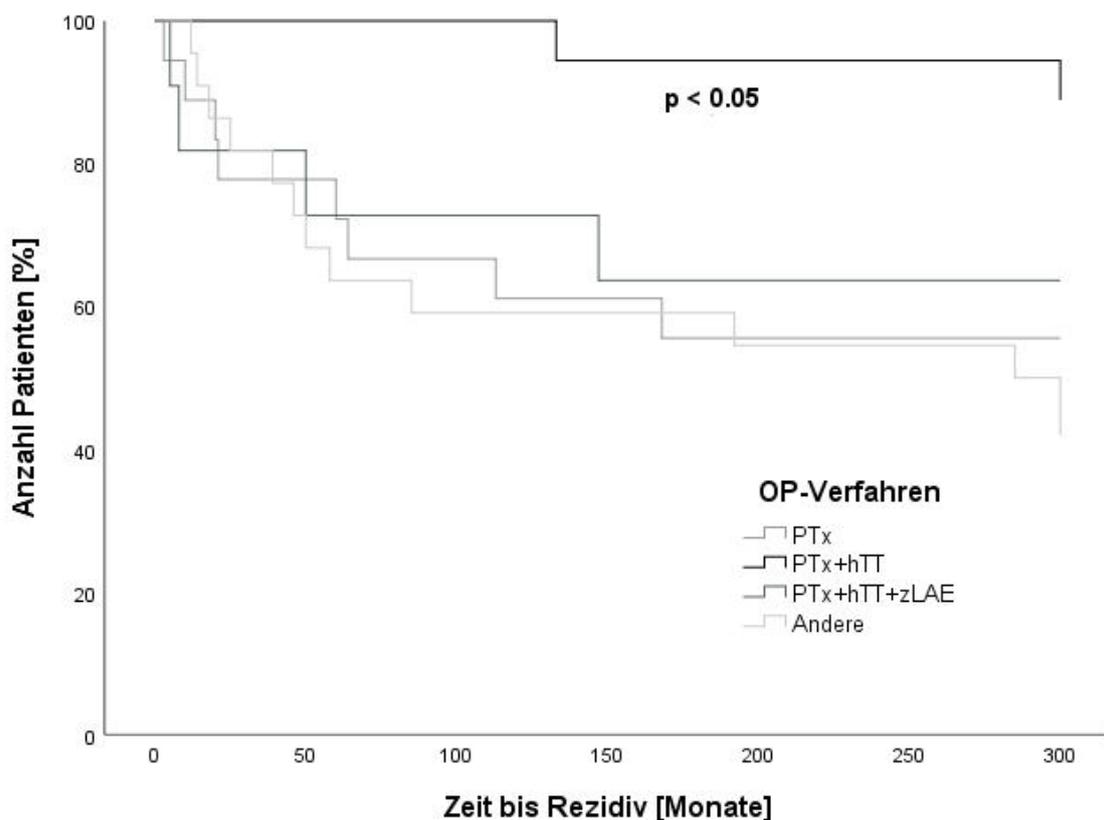
Am häufigsten handelte es sich beim Rezidiv um ein Lokalrezidiv (75%), in 15,6% der Fälle manifestierte sich das Rezidiv in der Lunge. In 9,4% der Fälle kam es zu einem Lymphknotenrezidiv. In einem Einzelfall wurde eine Lymphknotenmetastase im Leberhilus diagnostiziert und reseziert. Insgesamt 10 Patienten erlitten multiple Rezidive während des Beobachtungszeitraumes.

In fast allen Fällen manifestierte sich das Rezidiv durch einen (erneuten) Anstieg des Serumcalcium- sowie Parathormonwertes im Blut. In nur einem Fall präsentierte sich das Rezidiv durch einen cervical gelegenen palpablen, derben Knoten.

8 von 32 Patienten (25,0%), die ein Rezidiv erlitten, erhielten bei der Primäroperation nur eine alleinige Parathyreoidektomie. 2 von 32 Patienten (6,3%) erhielten eine Parathyreoidektomie und Hemithyreoidektomie. Nur 4 Patienten (12,5%) wurden initial einer en-Bloc-Resektion zugeführt.

Abbildung 13 zeigt die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit vom OP-Verfahren bei Erstdiagnose (Primäreingriff). Aus Übersichtsgründen wurde

hier differenziert zwischen der alleinigen Parathyreoidektomie, Parathyreoidektomie und ipsilateraler Hemithyreoidektomie sowie der en-bloc-Resektion. Alle weiteren Operationsverfahren wurden aus Übersichtsgründen unter „Andere“ zusammengefasst. Es zeigt sich hierbei ein statistisch signifikanter Unterschied im rezidivfreien Gesamtüberleben zwischen den einzelnen Gruppen (Log-rank Test,  $p < 0,05$ ).

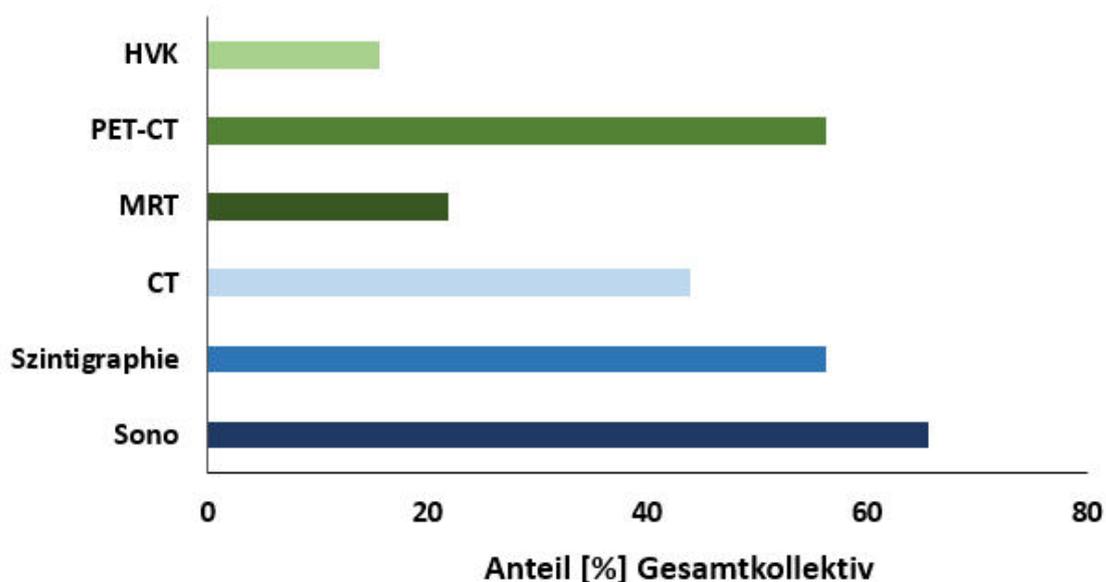


**Abbildung 13** Kaplan-Meier-Kurve: Zeit bis Rezidiv nach OP-Verfahren,  $p < 0,05$  (log rank). PTx (Parathyreoidektomie) vs. PTx+hTT (Parathyreoidektomie + ipsilaterale Hemithyreoidektomie) vs. PTx+hTT+zLAE (Parathyreoidektomie + ipsilaterale Hemithyreoidektomie + zentrale Lymphadenektomie)

### 3.5.1 Präoperative Lokalisationsdiagnostik bei Rezidiv

Die Häufigkeitsverteilung der Anwendung der unterschiedlichen Verfahren zur Lokalisationsdiagnostik unterscheiden sich im Rezidivfall von der Anwendung bei Erstdiagnose (siehe Abbildung 14).

Das Ultraschallverfahren war ebenso wie bei Erstdiagnose mit 65,6% weiterhin an erster Stelle, gefolgt von der Szintigrafie und dem PET-CT, das deutlich häufiger als bei Erstdiagnose zur Anwendung kam (jeweils 56,3%). Ein CT wurde in 43,8% der Fälle durchgeführt. Deutlich seltener als bei Erstdiagnose kam im Rezidivfall ein MRT zur Anwendung (21,9%). Ein Halsvenenkatheter wurde in 15,6% der Fälle zur Lokalisationsdiagnostik angewandt.



**Abbildung 14** Häufigkeit bildgebender Verfahren im Rahmen der präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei Rezidiv

### 3.5.2 Operative Therapie im Rezidivfall

Die operative Therapie im Rezidivfall bestand im Wesentlichen aus der vollständigen Resektion der Tumormanifestation. Alle 32 Patienten, die ein Rezidiv erlitten, wurden aufgrund des Rezidivs erneut operiert.

Je nach Rezidivlokalisierung kamen hierbei diverse Operationszugänge zur Anwendung. Aufgrund der Heterogenität der Eingriffe wird auf eine detaillierte Beschreibung verzichtet.

### **3.6 Identifikation von Prognosefaktoren**

Patientencharakteristika und weitere mögliche Einflussfaktoren wurden hinsichtlich der prognostischen Relevanz auf das rezidivfreie Überleben mittels uni- und multivariater Analysen untersucht.

Im Beobachtungszeitraum verstarben zwei Patienten (2,4%) an ihrer Tumorerkrankung, während die Rezidivrate mit 38,6% hoch war. Daher sollen die Prognosefaktoren hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens untersucht werden.

Die uni- sowie multivariaten Analysen sind in Tabelle 11 dargestellt. Die univariaten Analysen zeigen einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang des rezidivfreien Überlebens mit folgenden Prognosefaktoren: geringe T-Kategorie (OR 2,76; 95%-KI 1,14-6,69;  $p=0,02$ ), Fehlen von Lymphknotenmetastasen bei ED (OR 5,80; 95%-KI 1,32-25,4;  $p=0,02$ ), Ki-67 <10% (OR 8,00; 95%-KI 1,7-37,67;  $p=0,009$ ), Durchführung einer ergänzenden ipsilateralen Hemithyreoidektomie zur Parathyreoidektomie (OR 0,16; 95%-KI 0,03-0,89;  $p=0,04$ ) sowie den biochemisch tumorfreien Status postoperativ (OR 0,23; 95%-KI 0,06-0,97;  $p=0,046$ ). Zudem konnte eine deutlich positive Tendenz für das Fehlen einer Gefäßinvasion (OR 4,87; 95%-KI 0,97-24,44;  $p=0,054$ ) sowie den präoperativen Calciumwert im Serum <3 mmol/l (OR 7,5; 95%-KI 0,874-64,37;  $p=0,066$ ) aufgezeigt werden.

In der multivariaten Analyse (Tabelle 11) wurde der Einfluss der Prognosefaktoren zusätzlich für das Alter und Geschlecht adjustiert. Es zeigte sich ein statistisch positiver Zusammenhang des rezidivfreien Überlebens für ein geringe T-Kategorie (OR 2,65; 95%-KI 1,02-6,88;  $p=0,045$ ), Fehlen von Lymphknotenmetastasen bei ED (OR 6,32; 95%-KI 1,33-30,01;  $p=0,02$ ), Ki-67 <10% (OR 14,07; 95%-KI 2,09-94,9;  $p=0,007$ ) sowie den biochemisch tumorfreien Status postoperativ (OR 0,023; 95%-KI 0,001-0,52;  $p=0,018$ ).

Für die Ergänzung einer ipsilateralen Hemithyreoidektomie zur alleinigen Parathyreoidektomie zeigte sich eine deutliche Tendenz zum selteneren Auftreten von Rezidiven (OR 0,2; 95%-KI 0,02-1,7;  $p=0,14$ ). Eine weitere Abnahme der Rezidivhäufigkeit durch eine Ergänzung einer zentralen Lymphadenektomie im Sinne einer en-bloc-Resektion konnte nicht aufgezeigt werden.

Prognosefaktoren	Univariate Analyse			Multivariate Analyse Adjustiert für Geschlecht und Alter			
	Rezidiv Ja (%)	Nein (%)	Unbekannt (%)*	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
<b>Geschlecht</b>							
männlich (n=45)	14 (31,1%)	30 (66,7%)	1 (2,2%)	1		1	
weiblich (n=38)	18 (47,3%)	18 (47,3%)	2 (5,3%)	2,19 (0,87-5,5)	0,09	2,32 (0,87-6,16)	0,09
<b>Alter bei ED [Jahre]</b>							
<55 (n= 42)	21 (50,0%)	19 (45,2%)	2 (4,8%)	1		1	
≥55 (n= 41)	25 (61,0%)	13 (31,7%)	3 (7,3%)	0,57 (0,23-1,43)	0,23	0,56 (0,22-1,43)	0,23
<b>OP-Verfahren</b>							
PTx (n=19)	8 (42,1%)	10 (52,6%)	1 (5,3%)	1		1	
PTx + hTT (n=20)	2 (10,0%)	16 (80,0%)	2 (10,0%)	0,16 (0,03-0,89)	<b>0,04</b>	0,2 (0,02-1,7)	0,14
En Bloc (n=13)	4 (30,8%)	8 (61,5%)	1 (7,7%)				
Sonstige (n=42)	15 (35,7%)	25 (59,5%)	2 (4,8%)				
Unbekannt (n=9)							
<b>Durchmesser des größten Tumor- einzelknotens</b>							
< 25 mm (n=30)	8 (26,7%)	20 (66,7%)	2 (6,7%)	1			
≥ 25 mm (n=29)	8 (27,6%)	20 (69,0%)	1 (3,4%)	1,00 (0,31-3,19)	1,00		
Unbekannt (n=23)							
<b>T-Kategorie</b>							
T1 (n=28)	7 (25,0%)	20 (71,4%)	1 (3,6%)	2,76 (1,14-6,69)**	<b>0,02</b>	2,65 (1,02-6,88)**	<b>0,045</b>
T2 (n=6)	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)				
T3 (n=4)	3 (75,0%)	1 (25,0%)					
T4 (n=2)	2 (100%)						
Unbekannt (n=43)							

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse Adjustiert für Geschlecht und Alter			
Prognosefaktoren	Rezidiv Ja (%)	Nein (%)	Unbekannt (%)*	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
<b>N-Kategorie</b>					- ***		
N0 (n=6)	-	5 (83,3%)	1 (16,7%)				
N1 (n=3)	2 (66,7%)	1 (33,3%)					
Unbekannt (n=74)							
<b>M-Kategorie</b>							
M0 (n=70)	22 (31,4%)	43 (61,4%)	5 (7,1%)	1		1	
M1 (n=7)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	-	2,61 (0,54-12,69)	0,236	3,68 (0,65-20,78)	0,14
Unbekannt (n=6)							
<b>V-Status</b>							
V0 (n=19)	2 (10,5%)	16 (84,2%)	1 (5,3%)	1			
V1 (n=40)	14 (35,0%)	23 (57,5%)	3 (7,5%)	4,87 (0,97-24,44)	0,054	4,46 (0,86-23,04)	0,075
Unbekannt (n=24)							
<b>L-Status</b>							
L0 (n=49)	13 (26,5%)	33 (67,3%)	3 (6,1%)	1			
L1 (n=3)	1 (33,3%)	2 (66,7%)		1,27 (0,11-15,23)	0,851		
Unbekannt (n=31)							
<b>Perineurale Infiltration</b>							
Pn0 (n=31)	5 (16,1%)	24 (77,4%)	2 (6,5%)	1			
Pn1 (n=8)	1 (12,5%)	6 (75,0%)	1 (12,5%)	0,80 (0,08-8,19)	0,851		
Unbekannt (n=44)							

Prognosefaktoren	Univariate Analyse			Multivariate Analyse Adjustiert für Geschlecht und Alter			
	Rezidiv Ja (%)	Nein (%)	Unbekannt (%)*	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
<b>Kapselinvasion</b>							
Nein (n=12)	1 (8,3%)	11 (91,7%)		1			
ja (n=23)	4 (17,4%)	17 (73,9%)	2 (8,7%)	2,59 (0,26-26,31)	0,422		
unbekannt (n=48)							
<b>Organinfiltration</b>							
Nein (n=36)	6 (16,7%)	29 (80,6%)	1 (2,8%)	1			
Ja (n=12)	4 (33,3%)	7 (58,3%)	1 (8,3%)	2,76 (0,61-12,51)	0,187		
Unbekannt (n=35)							
<b>Ki 67 [%]</b>							
< 10% (n=26)	4 (15,4%)	20 (76,9%)	2 (7,7%)	1			
≥ 10% (n=14)	8 (57,1%)	5 (35,7%)	1 (7,1%)	8,00 (1,7-37,67)	<b>0,009</b>	14,07 (2,09-94,9)	<b>0,007</b>
Unbekannt (n=43)							
<b>R-Status</b>							
R0 (n=28)	5 (17,9%)	21 (75,0%)	2 (7,1%)	1			
R1 (n=11)	4 (36,4%)	7 (63,6%)	-	2,40 (0,5-11,52)	0,274		
Rx (n=15)	5 (33,3%)	8 (53,3%)	2 (13,3%)	2,62 (0,6-11,57)	0,202		
Unbekannt (n=29)							
<b>Calcium präoperativ [mmol/l]</b>							
< 3,0 mmol/l (n=36)	1 (5,9%)	15 (88,2%)	1 (5,9%)	1		7,47 (0,69-80,93)	0,098
≥ 3,0 mmol/l (n=18)	11 (29,7%)	22 (59,5%)	4 (10,8%)	7,50 (0,874-64,37)	0,066		
Unbekannt (n=29)							

Prognosefaktoren	Univariate Analyse			Multivariate Analyse Adjustiert für Geschlecht und Alter			
	Rezidiv Ja (%)	Nein (%)	Unbekannt (%)*	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
<b>PTH präoperativ [pg/ml]</b>							
< 500 pg/ml (n=25)	3 (12,0%)	19 (76,0%)	3 (12,0%)	1			
≥ 500 pg/ml (n=26)	8 (30,8%)	16 (61,5%)	2 (7,7%)	3,17 (0,72-13,97)	0,128		
Unbekannt (n=32)							
<b>Lymphknotenbefall bei ED</b>							
Nein (n=36)	6 (16,7%)	29 (80,6%)	1 (2,8%)	1			
Ja (n=12)	6 (50,0%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)	5,80 (1,32-25,4)	<b>0,02</b>	6,32 (1,33-30,01)	<b>0,02</b>
Unbekannt (n=35)							
<b>Biochemisch tumor- frei postoperativ</b>							
Nein (n=16)	6 (37,5%)	6 (37,5%)	4 (25,0%)	1			
Ja (n=32)	6 (18,8%)	26 (81,3%)		0,23 (0,06-0,97)	<b>0,046</b>	0,023 (0,001-0,52)	<b>0,018</b>
Unbekannt (n=35)							

\* Die Kategorie „unbekannt“ wurde in den Analysen als Fehlwert behandelt

\*\* Als ordinale Variable in der logistischen Regression ausgewertet

\*\*\* Berechnungen aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich

**Tabelle 11** Univariate und multivariate Analysen

### **3.7 Todesfälle**

Insgesamt kam es während des Beobachtungszeitraumes zu 8 Todesfällen. Da es hiervon nur in zwei Fällen zu einem tumorbedingten Tod kam, soll hier nur auf diese beiden Fälle genauer eingegangen werden.

Patient 1 (männlich, 59 Jahre bei ED): Der Patient war sieben Jahre zuvor bereits aufgrund eines pHPT bei Nebenschilddrüsenadenom links kranial operiert worden. Bei wieder ansteigenden Parathormon- sowie Calciumspiegeln wurde der Verdacht auf ein Rezidiv des Nebenschilddrüsenadenoms gestellt und eine alleinige Parathyreoidektomie durchgeführt. Nach postoperativer Diagnosestellung eines Nebenschilddrüsenkarzinoms wurde nach 6 Tagen eine Nachresektion bestehend aus einer Hemithyreoidektomie, zentralen Lymphadenektomie sowie einer modifizierten radikalen Neck Dissektion links durchgeführt. Als Therapiekomplikation kam es zu einer permanenten Rekurrensparese. Eine adjuvant geplante Radiatio konnte aufgrund ausgeprägter Angstzustände des Patienten nicht durchgeführt werden. Zweiundzwanzig Monate nach ED kam es zum Auftreten eines Lokalrezidivs, welches den Ösophagus infiltrierte und operativ reseziert wurde. Im Verlauf wurden gastrokopisch Metastasen im Ösophagus nachgewiesen. Eine Ösophagektomie war geplant, wurde dann aber bei Nachweis von Lungenmetastasen nicht durchgeführt. Es kam zum Exitus letalis drei Jahre nach ED.

Patient 2 (männlich, 44 Jahre bei ED): Der Patient wurde bereits 1994 aufgrund eines Nebenschilddrüsenkarzinoms mit einer alleinigen Parathyreoidektomie operiert. Nach neunzehn Monaten kam es zu einem Lokalrezidiv zervikomedial und pararetrotracheal. Es wurde eine Zervikosternotomie und Resektion der Tumormanifestation durchgeführt. In den darauffolgenden Jahren kam es zu multiplen Lokalrezidiven und einer permanenten Rekurrensparese als Therapiekomplikation. Der Patient verstarb im weiteren Krankheitsverlauf tumorbedingt an einer Arrosionsblutung der A. subclavia.

## 4. DISKUSSION

---

Obwohl es in den letzten Jahren einige Publikationen über die prognostischen Faktoren und Therapieoptionen des Nebenschilddrüsenkarzinoms gab, existiert bislang keine evidenzbasierte Empfehlung zu Diagnostik und Therapie dieser seltenen Krebserkrankung.

Die Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie basieren zum jetzigen Zeitpunkt vor allem auf Einzelfallberichten oder retrospektiven Fallstudien mit meist limitierten Fallzahlen, da bisher keine randomisierten kontrollierten Studien zu dieser seltenen Tumorentität durchgeführt wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 83 Patienten mit histologisch gesichertem Nebenschilddrüsenkarzinom aus 29 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz retrospektiv sowie prospektiv zusammengeführt und auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede in Diagnostik, Therapie und Verlauf untersucht, um mögliche Prognosefaktoren des Krankheitsverlaufes zu ermitteln. Die vorliegende Studie stellt somit eine der größten Studien zum Nebenschilddrüsenkarzinom außerhalb der USA dar und enthält wesentliche neue Erkenntnisse zu Verlauf und Prognosefaktoren dieser seltenen Erkrankung.

### **4.1 Patientencharakteristika**

Die Patientencharakteristika der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkohorte sind vergleichbar mit den bisher untersuchten Patientengruppen.

In der hier untersuchten Patientenkohorte lag der Altersmedian bei Erstdiagnose bei 54 Jahren bei einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis. Diese Daten stimmen mit den in der Literatur bereits beschriebenen demographischen Daten überein. Hier konnten ebenfalls kein Hinweis auf eine Geschlechtspräferenz aufgezeigt werden; auch der Altersmedian von 48-53 Jahren entspricht unseren Daten [24, 38].

Symptome fanden sich bei der hier untersuchten Population bei Erstdiagnose vor allem renal (39,8%) und gastrointestinal (24,1%). Seltener wurden ossäre (22,9%) sowie psychische Symptome (19,3%) genannt. Auch in der von Ryhänen

et al. retrospektiv erfassten Patientenkohorte von 32 finnischen Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom stellten die renalen Manifestationen mit 50% den häufigsten Symptomkomplex dar, wobei Knochenmanifestationen in der dortigen Population mit 47% deutlich häufiger beschrieben wurden als in unserer Patientenkohorte [26].

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben insgesamt 8 Patienten, davon 2 Patienten (2,4%) tumorbedingt. Die Rezidivrate lag bei 38,6%.

In der aktuellen Literatur finden sich zur tumorbedingten Sterberate höhere Werte, die Rezidivrate wiederum liegt ähnlich hoch wie in der von uns untersuchten Patientenkohorte. In der von Silva-Figueroa retrospektiv untersuchten Population von 68 Patienten am Anderson Cancer Center in Texas war die Rezidivrate mit 38,2% fast identisch zu der von uns ermittelten Werten, während die krankheitsspezifische Sterberate mit 17,6% deutlich höher lag [38]. Ryhänen et al. konnten bei den insgesamt 32 untersuchten Patienten in Finnland eine Rezidivrate von 21% sowie eine ebenfalls deutlich höhere als die von uns beobachtete krankheitsspezifische Sterberate von 13% registrieren [26].

Die Unterschiede der Sterberaten zwischen dieser Arbeit und den in der Literatur beschriebenen Daten könnten durch längere Follow-Up Zeiten sowie einen größeren Zeitraum des Patienteneinschlusses bedingt sein (Ryhänen et al.: 1955-2013) [26].

#### **4.2 Präoperative (Lokalisations-) Diagnostik**

Die Erstdiagnose des primären Hyperparathyreoidismus wird meist durch eine Kombination aus Labortests, Ultraschall und ggf. einer ergänzenden Szintigraphie gestellt. Die anschließende präoperative Lokalisierung der erkrankten Nebenschilddrüse gestaltet sich oft schwierig und führt bei fehlenden Hinweisen auf das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenkarzinoms häufig zur „normalen“ operativen Therapie des pHPT im Sinne einer alleinigen Parathyreoidektomie. Intraoperativ zeigt sich dann z.T. eine Infiltration umliegender Strukturen oder eine Lymphknotenbeteiligung, sodass hier wichtige erste Hinweise auf Malignität gegeben werden können. Teilweise erbringt erst die histologische Beurteilung

den Verdacht und im weiteren Verlauf die korrekte Diagnose eines Nebenschilddrüsenkarzinoms [35].

Folgende Parameter deuten präoperativ auf ein Nebenschilddrüsenkarzinom hin: ein deutlich erhöhtes Calcium ( $\text{Ca}^{2+} > 14 \text{ mg/dl}$ ), ein 3-10-fach über Normwert erhöhtes PTH, ein Durchmesser von über 3 cm sowie ein Gewicht von 2-10 g. Massiv erhöhte präoperative Calcium- (Median 3,34 mmol/l) sowie PTH-Werte (Median 566 pg/ml) konnten auch in vorliegender Patientenkohorte registriert werden, sodass – falls aufgrund dieser Kriterien der Verdacht eines malignen Befundes besteht - präoperativ weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden sollten [29, 70]. Hierzu zählen vor allem die unterschiedlichen bildgebenden Verfahren, die weitere Hinweise auf die Tumorausbreitung geben können.

Während die Lokalisationsdiagnostik bei Erstdiagnose hauptsächlich mithilfe sonographischer Untersuchungen sowie einer gegebenenfalls ergänzenden Szintigraphie erfolgt, kommen im Rezidivfall häufig komplexere und aufwendigere Untersuchungstechniken und Bildgebungsverfahren zur Anwendung, da die exakte Lokalisationsdiagnostik für ein erfolgreiches fokussiertes operatives Vorgehen vor allem bei voroperierter Halsregion von entscheidender Bedeutung ist.

#### **4.2.1 Lokalisationsdiagnostik bei Erstdiagnose**

In dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv stellte im Rahmen der Lokalisationsdiagnostik bei Erstdiagnose die Sonographie mit 71,7% das am häufigsten angewandte Verfahren dar, gefolgt von der Szintigraphie, die in 38,6% der Fälle zur Anwendung kam. Schnittbildgebungsverfahren wie das CT/MRT (9,6%/16,9%) oder nuklearmedizinische Verfahren wie das PET-CT (9,6%) kamen bei Erstdiagnose nur in Ausnahmefällen zur Anwendung. Eine Feinnadel-punktion wurde bei 8 Patienten (9,6%) durchgeführt.

Das Ultraschallverfahren ist ein wichtiges Diagnostikum in der Lokalisationsdiagnostik des Nebenschilddrüsenkarzinoms. Als entscheidender Vorteil dieses weit etablierten Verfahrens ist die Möglichkeit, bereits präoperativ wertvolle Hinweise auf ein malignes Geschehen zu erhalten, zu nennen. Hierzu zählen

unter anderem eine Tumorgröße >3 cm, Inhomogenität des Gewebes, Kalzifikationen sowie ein irreguläres Halo-Zeichen [35].

Sidhu et al. konnten das Vorliegen einer Infiltration sowie Kalzifikationen als Prädiktoren mit einem hohen positiven prädiktiven Wert (PPV 100%) für die Wahrscheinlichkeit eines Nebenschilddrüsenkarzinoms aufzeigen. Das Fehlen von Gefäßauffälligkeiten, dicken Kapseln oder Inhomogenitäten stellte wiederum einen Prädiktor mit hohem negativ prädiktivem Wert (NPV 97,6%, 96,7%, 100%) dar [70].

Das am zweithäufigsten durchgeführte Verfahren stellte in unserem Patientenkollektiv die MIBI-Szintigraphie dar. Die MIBI-Szintigraphie ermöglicht im Gegensatz zum Ultraschallverfahren die Darstellung und Lokalisierung auch von ektopem Nebenschilddrüsengewebe. Als entscheidender Nachteil dieses Verfahrens ist dennoch die fehlende Aussagekraft hinsichtlich Malignität zu nennen [35], sodass die Szintigraphie präoperativ stets als Ergänzung des cervicalen Ultraschalls zur Anwendung kommen sollte.

Als invasives Verfahren steht zur Klärung der Dignität die Feinnadelaspiration zur Verfügung, die jedoch aufgrund der Gefahr einer Tumorzellstreuung nicht empfohlen wird [67, 71, 72].

In der vorliegenden Studie wurde in 85,5% der Fälle präoperativ von einem Nebenschilddrüsenadenom als Ursache des pHPT ausgegangen. Durch die Kombination verschiedener bildgebender Verfahren konnte nur in 14,5% der Verdacht eines Nebenschilddrüsenkarzinoms erhärtet werden. Auch Kleinpeter et al. bestätigen in ihrer retrospektiven Kohortenstudie von 23 Patienten, dass die präoperative Diagnostik nur in einem sehr geringen Anteil (9%) der Fälle zu dem Verdacht eines Nebenschilddrüsenkarzinoms geführt hatte [73].

Diese Zahlen spiegeln die auch von uns beobachteten weiterhin enormen Schwierigkeiten in der präoperativen Diagnosestellung wider, sodass weitere Fortschritte in der präoperativen Diagnostik des Nebenschilddrüsenkarzinoms nötig sind. Vielversprechend erscheint hierbei eine Kombination aus Sonografie (unter Beachtung der o.g. Malignitätskriterien), MIBI-Szintigraphie (zur Darstellung von ektopem Nebenschilddrüsengewebe) sowie weiteren Schnittbildgebungsverfahren zur Darstellung der Tumorausbreitung.

#### 4.2.2 Lokalisationsdiagnostik im Rezidivfall

Die korrekte Lokalisierung des Tumorgewebes stellt sowohl bei Erstdiagnose als auch im Rezidivfall die Grundlage für ein fokussiertes Operieren dar [70]. Im Rezidivfall kommt der Lokalisationsdiagnostik bei voroperierter Halsregion eine besonders große Bedeutung zu, da eine fokussierte Operation bei fehlender Lokalisation unmöglich ist, was dann wiederum zu einem Anstieg der Komplikationsraten führt.

In unserer Patientenkohorte stellte das Ultraschallverfahren im Rezidivfall mit 65,6% weiterhin das am häufigsten angewandte Verfahren dar, jedoch stieg die Bedeutung von Schnittbildverfahren sowie nuklearmedizinischer Untersuchungen an. Ein CT wurde in der hier untersuchten Patientenkohorte in 43,8% der Fälle durchgeführt, eine MRT-Untersuchung kam in 21,9% der Fälle zur Anwendung. Das PET-CT wurde in der hier untersuchten Patientenkohorte im Rezidivfall sogar in >50% der Fälle zur Befundlokalisierung durchgeführt.

Auch Cetani et al. berichteten von der Wichtigkeit von Schnittbildgebungen vor allem im Rezidivfall, da hier auch wichtige Erkenntnisse über lokale Tumorausbreitung, Lagebeziehungen zu umliegenden Strukturen sowie eine mögliche Metastasierung gewonnen werden können [35]. Durch Durchführung eines vierdimensionalen CT's kann hierbei eine noch höhere Sensitivität (bis zu 94%) im Vergleich zum normalen CT erreicht werden [74].

Die enorme Bedeutung des PET-CT's als Bildgebungsverfahren zur Lokalisationsdiagnostik im Rezidivfall wird von Daten von Evangelista et al. bestätigt. Hier konnte aufgezeigt werden, dass das PET-CT zwar wenig Sensitivität für den Nachweis von sehr kleinen Tumormanifestationen (<6mm) zeigte, dafür aber sehr sensitiv zur Darstellung von Ausmaß und Lokalisation sowohl bei Erstdiagnose als auch zur Verlaufskontrolle und im Rezidivfall war [45].

Es gibt jedoch weiterhin keine validen Daten zu einem möglichen Benefit der unterschiedlichen Tracer, die beim PET-CT derzeit zur Anwendung kommen. In verschiedenen Einzelfallberichten wird die Anwendbarkeit zur Lokalisierung von Tumorgewebe mit <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, Methionin-PET-CT sowie Cholin-PET-CT untersucht [45, 75-79]. Um eine klare Empfehlung zur Anwendung der verschiedenen Tracer geben zu können werden auch an dieser Stelle weitere

Studien benötigt, um mögliche Vorteile der verschiedenen Tracer aufzeigen zu können. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wird dies jedoch problematisch bleiben.

### **4.3 Prognosefaktoren und Therapieoptionen**

In dem von uns untersuchten Kollektiv war die tumorbedingte Sterberate mit 2,4% relativ gering, sodass keine weiteren Analysen hinsichtlich Prognosefaktoren des Überlebens durchgeführt wurden.

Die hohe Rezidivrate (38,6%) und deren besondere Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten durch häufig multiple Rezidiveingriffe, postoperative Komplikationen und Symptome der Hypercalcämie sollte in der vorliegenden Studie Gegenstand der detaillierten Untersuchung der Prognosefaktoren hinsichtlich des Rezidivauftritts sein.

#### **4.3.1 Demographische Faktoren**

In der univariaten Analyse konnte ein Alter <55 Jahren bei Erstdiagnose nicht als prognostischer Faktor für das rezidivfreie Überleben aufgezeigt werden (OR 0,57; 95%-KI 0,23-1,43;  $p=0,23$ ). Für das Geschlecht zeigte sich in der univariaten Analyse lediglich ein Trend zugunsten einem häufigeren Auftreten von Rezidiven beim weiblichen Geschlecht (OR 2,19; 95%-KI 0,87-5,5;  $p=0,094$ ). Der fehlende Einfluss des Alters ( $p=0,89$ ) sowie des Geschlechtes ( $p=1,00$ ) auf das rezidivfreie Überleben in der von uns untersuchten Patientenpopulation konnte auch in der von Ryhänen et al. untersuchten Patientenkohorte aufgezeigt werden [26].

#### **4.3.2 Tumorspezifische und histologische Faktoren**

##### *4.3.2.1 Tumorgröße*

Der Median des größten Tumoreinzelknotens betrug 24,0 mm und deckt sich mit den in der Literatur bereits beschriebenen Daten, in denen der Median des Tumoreinzelknotens 22-38 mm betrug [38, 40, 48, 56, 57, 80].

Sidhu et al. konnten in diesem Zusammenhang einen signifikanten Größenunterschied zwischen dem Nebenschilddrüsenadenom (Median 23,2 mm) und -karzinom (Median 38,5 mm) beobachten ( $p < 0,0001$ ) [70].

Interessanterweise hat die initiale TumorgroÙe in unserer Patientenkohorte in der univariaten Analyse keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (OR 1,00; 95%-KI 0,31-3,19,  $p = 1,00$ ). Zu diesem Ergebnis kamen auch Wei et al. sowie Talat et al., die ebenfalls keine prognostische Relevanz der TumorgroÙe auf das rezidivfreie Überleben aufzeigen konnten [29, 31].

So kann die TumorgroÙe zwar präoperativ den Verdacht auf ein Nebenschilddrüsenkarzinom lenken, kann jedoch nicht als prognostischer Marker für den Verlauf der Krebserkrankung herangezogen werden.

#### *4.3.2.2 Histologische Aufarbeitung*

Die Diagnosestellung des Nebenschilddrüsenkarzinoms gestaltet sich oft schwierig und erfordert eine intensive Aufarbeitung der feingeweblichen Proben sowie ergänzende immunhistochemische Gewebsuntersuchungen [11, 50, 81]. Einen erschwerenden Faktor stellen hierbei die bislang fehlenden histologischen Diagnosekriterien für das Nebenschilddrüsenkarzinom dar. Viele Pathologen orientieren sich daher an den von Schantz und Castleman im Jahre 1973 etablierten mikroskopischen Diagnosekriterien. Dazu gehören das Vorliegen von Gefäß-/Kapselinvasion, hohen Mitoseraten, fibrösen Septen, Nekrosen sowie zellulären Atypien, wobei diese Charakteristika vereinzelt auch beim benignen Nebenschilddrüsenadenom vorkommen und daher keinesfalls spezifisch für das Nebenschilddrüsenkarzinom sind [23].

Im Hinblick auf die schwierige Diagnosestellung stellt die in vorliegender Studie erneut erfolgte referenzpathologische Beurteilung und Diagnosesicherung ein Alleinstellungsmerkmal dieser Studie da, da ein solches Vorgehen in bisherigen Studien nicht zu finden war.

Von den von Schantz und Castleman etablierten Diagnosekriterien fanden sich in der vorliegenden Studie in etwa der Hälfte der Fälle eine Gefäßinvasion (48,2%). Eine Kapselinvasion war in 27,7% der Fälle nachweisbar. Zur Organinfiltration kam es in 14,5% der Fälle. Diese Daten decken sich mit der von

Busaidy et al. untersuchten Population von 27 Patienten, in der bei 37% der Patienten eine Gefäßinvasion und bei 26% der Patienten eine Kapselinvasion beobachtet werden konnte [82].

In unserer Patientenkohorte konnte in den uni- sowie multivariaten Analysen eine deutliche Tendenz zum häufigeren Auftreten von Rezidiven bei Vorliegen einer Gefäßinvasion aufgezeigt werden (OR 4,46; 95%-KI: 0,86-23,04,  $p=0,075$ ). Auch Silva-Figueroa et al. konnten eine solche Tendenz aufzeigen (HR 2,1; 95%-KI 0,9-4,9,  $p=0,066$ ), sodass das Vorliegen einer Gefäßinvasion als negativer prognostischer Faktor betrachtet werden kann [38].

Für die Kapsel- sowie Organinfiltration konnte in unserer Patientenkohorte aufgrund von Fehlwerten kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden. Es konnte allenfalls eine schwache Tendenz zum häufigeren Auftreten von Rezidiven bei Vorliegen einer Kapsel- (OR 2,59; 95%-KI 0,26-26,31;  $p=0,422$ ) sowie Organinfiltration (OR 2,76; 95%-KI 0,61-12,51;  $p=0,187$ ) aufgezeigt werden. Talat und Schulte konnten für das Vorliegen einer Kapselinvasion ebenfalls lediglich eine negative Tendenz für das rezidivfreie- sowie Gesamtüberleben aufzeigen; die Organinfiltration konnte dort als signifikanter Prognosefaktor für die 5-Jahres-Rezidivrate sowie das Gesamtüberleben bestätigt werden ( $p<0,01$ ) [31].

Neben oben genannten Kriterien, welche die Invasivität des Tumors beschreiben, gibt es auch weitere Faktoren, die als Marker für die Malignität und Wachstumsgeschwindigkeit herangezogen werden können. Hierzu zählt der Proliferationsmarker Ki67, der in den von uns untersuchten Gewebeproben in vielen Fällen deutlich erhöht war (Median 5%, Spannweite 1-60%).

Erickson et al. stellten fest, dass die Expression von Ki67 beim Nebenschilddrüsenkarzinom bis zu 3-fach höher als beim benignen Nebenschilddrüsenadenom ist [83]. Obwohl die Ki67-Expression nicht in allen Nebenschilddrüsenkarzinomen erhöht ist, kann der Nachweis deutlich erhöhter Ki67-Expressionen dennoch als mögliches Hilfsmittel bei der Diagnosestellung des Nebenschilddrüsenkarzinoms herangezogen werden, da es beim differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehendem Nebenschilddrüsenadenom insgesamt nur sehr selten zu einer Überexpression kommt [48, 84, 85].

Auch Ferraro et al. insistieren in diesem Zusammenhang, dass eine Ki67-Expression von >5% das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenkarzinoms vermuten lässt [67]. Passend hierzu zeigten Erickson et al. in Nebenschilddrüsenkarzinomen eine 3-fach höhere Ki67-Expression als in Nebenschilddrüsenadenomen auf [83], sodass die Ki67-Expression als weiteres diagnostisches Mittel zur Anwendung kommen kann.

Interessanterweise dient dieser Proliferationsmarker nicht nur als diagnostisches Hilfsmittel, sondern konnte in der von uns untersuchten Population zum ersten Mal als direkter prognostischer Faktor nachgewiesen werden. Eine Ki67-Expression von >10% stellte sich in den uni- und multivariaten Analysen als negativer prognostischer Faktor dar, der mit dem häufigeren Auftreten von Rezidiven verbunden ist (OR 14,07; 95%-KI 2,09-94,9; p=0,007).

#### *4.3.2.3 T-Kategorie*

Um für maligne Tumoren eine möglichst einheitliche Klassifikation der Tumorausbreitung zu gewährleisten, hat sich die Einteilung in verschiedene T-Kategorien etabliert, die sich nach unterschiedlichen histologischen Kriterien richtet.

Informationen zu dieser Stadieneinteilung lagen uns von 40 der insgesamt 83 Patienten vor. Dies ist durch die Tatsache erklärbar, dass das Nebenschilddrüsenkarzinom aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erst 2017 in das „Cancer Staging Manual“ der American Joint Committee on Cancer (AJCC, 8. Auflage) mit TNM-Klassifikation aufgenommen und veröffentlicht wurde [54]. Diese Klassifikation sieht eine Stadieneinteilung in Abhängigkeit von lokaler sowie systemischer Ausbreitung und Metastasierung vor. Bei vorher diagnostiziertem Nebenschilddrüsenkarzinom richtete sich die TNM-Klassifikation nach den Vorschlägen einer möglichen TNM-Klassifikation von Shaha und Shah 1999 und dessen Modifikation durch Schulte und Talat aus dem Jahre 2010 [31, 53]. Während Shaha und Shah in Ihrer Klassifikation die Tumorgroße als wichtigstes Kriterium betrachteten, klassifizierten Talat und Schulte die T-Kategorie abhängig von der Invasivität des Tumors.

Während die alleinige Tumorgröße nicht prognostisch relevant zu sein scheint (s.o.), kommt der lokalen Tumorausbreitung eine wichtige prognostische Bedeutung zu.

In der hier vorliegenden Studie konnte die T-Kategorie in der univariaten Analyse als signifikanter Prognosefaktor aufgezeigt (OR 2,76; 95%-KI 1,14-6,69;  $p=0,02$ ) und in der für Alter und Geschlecht adjustierten multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden (OR 2,65; 95%-KI 1,02-6,88;  $p=0,045$ ).

An dieser Stelle muss bedacht werden, dass die Einteilung in verschiedene T-Kategorien aufgrund der im zeitlichen Verlauf verschiedenen Modelle der TNM-Klassifikation nicht ganz einheitlich erfolgt ist. Da jedoch allen Versionen der Klassifikation eine zunehmende Invasivität mit zunehmender T-Kategorie gemein ist, können wir dennoch schlussfolgern, dass sich die Prognose des rezidivfreien Überlebens mit zunehmender T-Kategorie und somit zunehmender Invasivität des Tumors verschlechtert.

#### *4.3.2.4 Lymphknotenbefall bei ED*

In unserer Patientenkohorte wiesen 12 von 82 Patienten (14,6%) bei Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen auf. Schon die Beobachtung, dass die Hälfte dieser 12 Patienten (50%) während des Follow-ups ein Rezidiv erlitten hat, lässt eine prognostische Relevanz des Lymphknotenbefalls vermuten. In der univariaten Analyse zeigte sich der Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose als statistisch signifikanter Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben (OR 5,80; 95%-KI 1,32-25,4;  $p=0,02$ ), der in der für Geschlecht und Alter adjustierten Multivariatanalyse als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden konnte (OR 6,32; 95%-KI 1,33-30,01;  $p=0,02$ ). Diese Beobachtung deckt sich mit den von Talat et al. (RR 6,2; 95%-KI 0,9-42,9;  $p<0,001$ ) sowie Ryhänen et al. ( $p=0,03$ ) beschriebenen Daten, in denen das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen ebenfalls als signifikanter Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben aufgezeigt wurde [26, 31].

#### *4.3.2.5 Fernmetastasen bei ED*

Ein weiterer wichtiger Baustein in der Diagnostik der Tumorausbreitung stellt der Nachweis möglicher Fernmetastasen dar. Diese treten insgesamt seltener als Lymphknotenmetastasen auf und sind Ausdruck einer weiträumigen Tumorstreuung. In unserer Patientenkohorte wiesen 7 von 83 Patienten (8,4%) bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen auf. In der bisher größten untersuchten Patientenpopulation von Sadler et al. mit einer Fallzahl von 1022 Patienten lag der Prozentsatz mit 0,9% sogar noch geringer [86]. Kebebew et al. konnten in Ihrer retrospektiven Studie bei 4 von 18 Patienten (22,2%) Fernmetastasen nachweisen [72], Lee et al. fanden bei 10 von 224 Patienten (4,5%) Fernmetastasen bei Erstdiagnose [87]. In der von uns untersuchten Patientenkohorte konnten Fernmetastasen in der univariaten Analyse nicht als statistisch signifikanter Prognosefaktor bestätigt werden. Dies ist möglicherweise einer zu geringen Fallzahl geschuldet, da klinisch ein schlechteres Outcome bei Vorliegen von Fernmetastasen zu erwarten wäre. Lee et al. konnten das Vorliegen von Fernmetastasen bei Erstdiagnose als statistisch signifikanten Prognosefaktor bestätigen, der mit einem schlechteren Outcome des Gesamtüberlebens assoziiert war ( $p < 0,0001$ ) [87].

### **4.1.3 Therapiespezifische Faktoren**

#### *4.1.3.1 Operative Therapie und Resektionsstatus*

Die operative Therapie stellte in der in dieser Studie untersuchten Patientenkohorte die mit Abstand wichtigste Therapiesäule dar.

Über die Wichtigkeit und Bedeutung der operativen Therapie sind sich alle Autoren in bisherigen Publikationen einig, während die Frage nach dem optimalen operativen Therapieregime und dessen prognostischer Relevanz weiterhin kontrovers diskutiert wird [29, 80, 82].

Zur Debatte stehen vor allem die Vor- und Nachteile von folgenden drei Operationsverfahren:

- 1) Alleinige Parathyreoidektomie
- 2) Parathyreoidektomie und ipsilaterale Hemithyreoidektomie, sowie

3) en-bloc-Resektion bestehend aus Parathyreoidektomie, ipsilateraler Hemithyreoidektomie und zentraler Lymphadenektomie.

Während einige Autoren wie Busaidy et al. und Lee et al. in den von ihnen untersuchten Patientenkohorten überhaupt keinen Einfluss einer radikaleren Primäroperation (Parathyreoidektomie vs. en-bloc-Resektion) auf das rezidivfreie sowie Gesamtüberleben aufzeigen konnten [82, 87, 88], betrachten jedoch viele andere Autoren die en-bloc-Resektion als Goldstandard in der Therapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms [63, 89, 90]. Hauptaugenmerk dieser Diskussion sind vor allem Nutzen und mögliche Risiken der Hemithyreoidektomie und zentralen Lymphadenektomie.

Über den Nutzen einer ergänzenden Hemithyreoidektomie zur Parathyreoidektomie wird vor allem bei fehlender Schilddrüseninfiltration diskutiert [29]. So konnten Harari et al. in Ihrer Studienkohorte aus 37 Patienten keinen positiven Einfluss einer zusätzlichen Hemithyreoidektomie auf das rezidivfreie sowie Gesamtüberleben nachweisen [91]. Cetani et al. hingegen empfehlen in Anlehnung an Talat und Schulte die standardmäßige Durchführung einer ipsilateralen Hemithyreoidektomie im Rahmen einer en-bloc-Resektion [35, 89]. Wang et al. konnten in ihrem retrospektiven Review von 234 Patienten aufzeigen, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit durch eine initial radikale Operation signifikant gesenkt werden kann [40].

In der von uns untersuchten Patientenpopulation konnte die Ergänzung einer Hemithyreoidektomie zur Parathyreoidektomie ebenfalls als signifikant positiver prognostischer Faktor nachgewiesen werden (OR 0,16; 95%-KI 0,03-0,89;  $p=0,04$ ). Eine alleinige Parathyreoidektomie führte in 42,1% der Fälle zum Rezidiv. Durch Ergänzung einer ipsilateralen Hemithyreoidektomie konnte die Rezidivrate auf 10,0% gesenkt werden, sodass die Ergänzung einer ipsilateralen Hemithyreoidektomie einen eindeutigen prognostischen Benefit mit sich bringt.

Neben der Frage zum Nutzen einer ergänzenden Hemithyreoidektomie besteht auch über Art und Ausmaß der Lymphadenektomie und dessen Einfluss auf das Outcome bisher keine einheitliche Meinung. Einige Studien zeigen, dass eine zentrale Lymphadenektomie keinen Einfluss auf das Überleben hat [80, 87, 91].

Schulte und Talat hingegeben empfehlen dennoch eine standardmäßige Lymphadenektomie im Rahmen der en-bloc-Resektion, da von ihnen ein häufiges Auftreten von Lymphknotenmetastasen im zentralen Kompartiment in bis zu 10% der Fälle beobachtet wurde und das Outcome somit durch eine en-bloc-Resektion verbessert werden könne [89]. Auch Marocci et al. empfehlen in ihrem Review die Durchführung einer zentralen Lymphadenektomie, da ein gehäuftes Auftreten von Rezidiven bei Verzicht auf zLAE sowie ipsilateraler Hemithyreoidektomie aufgezeigt wurde [63].

Ein prognostischer Vorteil der zentralen Lymphadenektomie konnte in der von uns untersuchten Population nicht aufgezeigt werden. Die Rezidivrate bei Patienten, die zusätzlich zur Parathyreoidektomie und ipsilateralen Hemithyreoidektomie noch eine ergänzende zentrale Lymphadenektomie erhielten, lag in der hier untersuchten Population mit 30,8% allerdings niedriger als bei alleiniger Parathyreoidektomie (Rezidivrate 42,1%). Dass die Rezidivrate dennoch höher lag als in der Subgruppe mit alleiniger Parathyreoidektomie und ipsilateralen Hemithyreoidektomie (Rezidivrate 10,0%) kann dadurch erklärt werden, dass die zentrale Lymphadenektomie prozentual häufiger bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen durchgeführt wurde, wobei Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose schon per se mit einer höheren Rezidivrate assoziiert waren ( $p=0,02$ ; siehe Kapitel 4.3.2.4 Lymphknotenbefall bei ED).

Allgemeines Ziel der Operation ist wie bei allen Tumorerkrankungen die Resektion in sano (R0-Resektion) mit mikroskopisch tumorfreien Rändern [29]. Nur so kann davon ausgegangen werden, dass der Tumor vollständig entfernt wurde und keine malignen entarteten Zellen im Körper zurückgeblieben sind. Es ist daher zu erwarten, dass eine R0-Resektion als positiver Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben gilt. Aufgrund von Fehlwerten des Resektionsstatus und somit geringerer Fallzahl ( $n=54$ ) konnten wir in den univariaten Analysen kein statistisch signifikantes Ergebnis, sondern lediglich einen Trend in Richtung eines häufigeren Auftretens von Rezidiven bei R1-Resektion aufzeigen (OR 2,4; 95%-KI 0,5-11,52;  $p=0,27$ ).

#### *4.1.3.1.1 Therapiekomplikationen*

Das Ausmaß der operativen Therapie hat nicht nur prognostische Relevanz, sondern beeinflusst zusätzlich die Komplikationsrate. Insbesondere Wiederholungseingriffe steigern die Rate an schwerwiegenden Komplikationen und beeinflussen dadurch maßgeblich die Lebensqualität der Patienten [67, 72, 91]. Da die Morbidität bei Re-Operationen generell deutlich erhöht ist, sollte in einem solchen Fall auf ein spezialisiertes Zentrum für endokrine Chirurgie verwiesen werden [92].

In unserer Patientenkohorte kam es bei insgesamt 21 Patienten (25,3%) zu einer permanenten Rekurrensparese, wobei 14 dieser 21 Patienten (66,7%) im Rahmen der Erkrankung nachreseziert und/oder aufgrund eines Rezidivs z.T. mehrfach operiert wurden. Die Häufigkeit der permanenten Rekurrensparese von 38% bzw. 33,3% im Rahmen der Behandlung von Nebenschilddrüsenkarzinomen konnte in zwei weiteren untersuchten Populationen bestätigt werden [72, 91].

Diese Rate ist insbesondere im Vergleich zur „normalen“ (Neben-) Schilddrüsenoperation, bei denen es in nur etwa 1% der Fälle zum Auftreten einer permanenten Rekurrensparese kommt, bis zu 30-60-fach erhöht und steigt mit Zahl der Rezidiveingriffe an [67, 93, 94].

Die große Häufigkeit der permanenten Rekurrensparese im Rahmen der operativen Therapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms spiegelt die enorme Bedeutung dieser Komplikation wider. Die Grundlage zur Senkung dieser Rate setzt neben einer initialen R0 Resektion des Tumors auch eine präoperativ korrekte Lokalisierung des Rezidivs voraus, da hierdurch ein fokussiertes Operieren ermöglicht wird und Verletzungen des N. recurrens verhindert werden können.

Als zweite wesentliche Komplikation der operativen Therapie kommt es in einigen Fällen zur Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus. Die Entwicklung eines persistierenden Hypoparathyreoidismus (>6 Monate nach Operation) wurde in der von uns untersuchten Kohorte in 6,0% der Fälle beobachtet. Harari et al. konnten diese Komplikation in 5,4% der Fälle beobachten [91], Kleinpeter et al. beobachteten eine persistierende Hypocalcämie als Therapiekomplikation in

8,7% der Fälle [73]. Eine Hypocalcämie geht ebenso wie die Hypercalcämie mit unterschiedlichsten Symptomen einher, die für die betroffenen Patienten sehr belastend sein können und die Lebensqualität der Patienten wesentlich beeinflussen. Ein postoperatives Monitoring der Calciumwerte ist an dieser Stelle essenziell, um die Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus rechtzeitig zu erkennen und im Verlauf zügig intervenieren zu können. Da in der hier beschriebenen Kohorte nur eine ipsilaterale Entfernung der erkrankten Nebenschilddrüsen erfolgte gehen wir davon aus, dass es sich nur um transiente Hypocalciämien handelte. Eine durchgehende und einheitliche Dokumentation diesbezüglich war in den vorliegenden Akten jedoch nicht zu finden.

#### *4.1.3.2 Prä- und postoperative Calcium- und PTH-Werte*

Der Großteil aller Nebenschilddrüsenkarzinome ist hormonaktiv und sezerniert Parathormon. Hierdurch kommt es beim Nebenschilddrüsenkarzinom in den meisten Fällen zu einem erhöhten Parathormonspiegel im Blut und eine durch die PTH-Wirkung bedingte Hypercalcämie [29, 95]. Hormoninaktive Nebenschilddrüsenkarzinome hingegen kommen nur in weniger als 10% der Fälle vor und sind aufgrund von fehlendem Calcium- und PTH-Anstieg häufig schwer zu detektieren [91, 96].

Die Messung von Calcium und PTH hat somit einerseits Bedeutung in der (präoperativen) Diagnostik des Nebenschilddrüsenkarzinoms, andererseits ist auch eine postoperative Kontrolle der Laborparameter wichtig, um eine mögliche Tumorpersistenz (fehlender Abfall der Calcium- und PTH-Werte) oder ein Rezidiv (Wiederanstieg von Calcium- und PTH-Werten) zu erkennen.

##### *4.1.3.2.1 Calciumwerte*

In der von uns untersuchten Patientenkohorte war das präoperativ bestimmte Serumcalcium bei 95% der Patienten über die Norm erhöht. Der Median lag bei 3,34 mmol/l (Spannbreite 2,3-6,0 mmol/l). Diese Werte werden durch bisherige Studien bestätigt, in denen der Median 3,2 – 3,97 mmol/l betrug [24, 29, 31, 39, 72].

In der univariaten Analyse konnte für ein präoperativ erhöhtes Serumcalcium  $>3$  mmol/l bei Erstdiagnose eine Tendenz zum häufigeren Auftreten von Rezidiven aufgezeigt werden (OR 7,5; 95%-KI 0,874-64,37;  $p=0,066$ ). Busaidy et al. konnten in ihrer Kohorte einen Trend zum kürzeren Überleben bei präoperativ stark erhöhten Calciumwerten ( $>13,5$  mg/dl, entsprechend 3,37 mmol/l) aufzeigen [82].

Postoperativ war in der von uns untersuchten Population ein Abfall des Serumcalciumwertes in allen Fällen bis auf einen Einzelfall zu beobachten. Bei diesem Patienten lag bei Erstdiagnose bereits eine fernmetastasierte Situation vor, sodass nicht das gesamte Tumorgewebe durch den operativen Eingriff entfernt werden konnte. Dies stützt die bisherigen Annahmen, dass eine Tumorpersistenz durch ein entsprechendes Monitoring der Serumcalcium- und Parathormonwerte erkannt werden kann.

Der Median des postoperativen Serumcalciumwertes lag bei 2,3 mmol/l mit einer Spannbreite von 1,4-3,11 mmol/l. Der Median des postoperativen Calciumabfalls lag somit bei 0,95 mmol/l (Spannweite -0,13-3,4 mmol/l). Busaidy et al. konnten ebenfalls bei 26 von 27 untersuchten Patienten (96,3%) einen Abfall des Serumcalciumspiegels am ersten präoperativen Tag verzeichnen. Bei nur einem Patienten kam es zu keinem Abfall des Serumcalciumspiegels nach Parathyreoidektomie. In diesem Fall lag ebenfalls bereits eine fernmetastasierte Situation vor [82].

#### *4.1.3.2.2 Parathormonwerte*

Erhöhte PTH-Werte können sowohl beim benignen Nebenschilddrüsenadenom als auch beim Nebenschilddrüsenkarzinom beobachtet werden. Dennoch kann die Höhe des Anstiegs möglicherweise bereits einen entscheidenden Hinweis auf die Ursache des pHPT geben. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass die PTH-Werte beim hormonaktiven Nebenschilddrüsenkarzinom oft bis zu 3-10-fach über die Norm erhöht sind, während beim Nebenschilddrüsenadenom in der Regel nur auf das 2-fache über Norm erhöhte Werte gemessen werden [37, 72, 95, 97].

In der von uns untersuchten Population lagen die präoperativ gemessenen Parathormonwerte ebenfalls deutlich über der Norm von 15–65 pg/ml. Der mediane Parathormonwert in der von uns untersuchten Patientenkohorte lag bei 566 pg/ml (Spannweite 31,8-8900 pg/ml). Bei einem Patienten war das Parathormon mit einer Konzentration von 8900 pg/ml somit bis zu 130-fach über den Normwert erhöht.

Der Median des postoperativen Abfalls des Parathormonwertes lag bei 369,3 pg/ml ( $p < 0,004$ ), der Median des postoperativen Parathormons lag mit 29,1 pg/ml deutlich niedriger als der Median des präoperativen Parathormons. In der univariaten Analyse konnte für ein präoperativ erhöhtes PTH  $> 500$  pg/ml bei Erstdiagnose lediglich eine schwache Tendenz zum häufigeren Auftreten von Rezidiven aufgezeigt werden ( $p = 0,128$ ). Talat und Schulte untersuchten in Ihrer Studie einen möglichen Zusammenhang zwischen erhöhten PTH-Werten und dem Vorliegen verschiedener histologischer Kriterien. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die PTH-Werte bei Vorliegen einer Gefäßinvasion deutlich höher waren als bei fehlender Gefäßinvasion ( $p < 0,05$ ) [31]. Da eine Gefäßinvasion schon per se mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht (siehe Kapitel 3.6 Identifikation von Prognosefaktoren), könnten stark erhöhte PTH-Werte möglicherweise mit einem schlechteren rezidivfreien Überleben assoziiert sein.

#### *4.1.3.2.3 Postoperatives Monitoring*

Im Rahmen des postoperativen Monitorings kommt der Kontrolle von Calcium- und PTH-Werten ein besonderer Stellenwert zu. In den univariaten sowie für Geschlecht und Alter adjustierten multivariaten Analysen konnten wir in diesem Zusammenhang einen statistischen Zusammenhang zwischen dem biochemisch tumorfreien Status postoperativ (d.h. Calcium und PTH normwertig) aufzeigen ( $p = 0,018$ ). Dies entspricht der Annahme, dass das Eintreten einer normocalcämischen Stoffwechsellage postoperativ als Zeichen dafür gewertet kann, dass das entartete Nebenschilddrüsengewebe vollständig entfernt wurde [35].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Messung von Calcium- und PTH-Werten je nach Höhe der gemessenen Werte bereits präoperativ Hinweise auf eine möglicherweise maligne Ursache des pHPT geben kann und die Werte

postoperativ zur Evaluierung des Therapieerfolges herangezogen werden können [35]. Im Langzeitverlauf können Rezidive durch regelmäßige Kontrolle der Werte frühzeitig erkannt werden, wobei hierzu bislang keine einheitlichen Empfehlungen zur exakten Durchführung und Intervall des Follow-Ups gegeben wurden.

#### *4.1.3.3 Radiatio*

Die Bedeutung von strahlentherapeutischen Verfahren in der Behandlung des Nebenschilddrüsenkarzinoms ist bisher gering und spiegelt sich auch in der hier untersuchten Patientenkohorte wider. Nur 8 von 83 Patienten (9,6%) erhielten eine adjuvante Strahlentherapie, wobei sich zwei dieser Patienten zum Zeitpunkt der Radiatio bereits im Rezidivstadium befanden.

Einzelne Autoren berichten von einem möglichen Benefit einer Bestrahlung mit Hinblick auf das rezidivfreie- sowie Gesamtüberleben [24]. In der Arbeit von Busaidy et al. wurden 6 Patienten mit einer adjuvanten Strahlentherapie behandelt (Dosis 50-63 Gy). Hier konnte aufgezeigt werden, dass die Rezidivrate durch eine adjuvante Radiatio gesenkt werden und möglicherweise zu einem längeren rezidivfreien Überleben führen kann ( $p=0,5$ ) [82]. Auch Munson et al. berichten von einem positiven Einfluss einer adjuvanten Strahlentherapie auf das rezidivfreie Überleben [98]. In beiden Fällen kam die Anwendung jedoch bei Patienten zur Anwendung, die aufgrund von einer R1-Resektion oder lokal weit fortgeschrittenem Befund ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Rezidivs vorwiesen. Es ist daher unklar, inwiefern die Strahlentherapie bei lokal begrenztem und in sano resezierten (R0) Befund einen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit darstellt. Die bisher untersuchten Fälle ermöglichen aufgrund von kleinen Fallzahlen bedauerlicherweise keine Durchführung von multivariaten Analysen, die für das Erkennen und Beachten von möglichen Confoundern beim Einfluss der Strahlentherapie unabdinglich sind. Um eine valide Aussage über den Benefit der Strahlentherapie zu treffen benötigt es größere randomisierte Studien.

Auch wir konnten an dieser Stelle aufgrund der geringen Fallzahl keine weiterführende statistische Analyse durchführen.

#### *4.1.3.4 Medikamentöse Therapie*

##### *4.1.3.4.1 Chemotherapie*

In der Behandlung des Nebenschilddrüsenkarzinoms gibt es bislang kein standardisiertes Regime für den Einsatz von Chemotherapeutika. Eine chemotherapeutische Systemtherapie kommt bisher bei weniger als 1% der Patienten zur Anwendung und bleibt somit aktuell Einzelfällen vorbehalten [99]. Beschrieben wurde bisher die Anwendung verschiedener Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Bleomycin, Dacarbazin, Carboplatin, Paclitaxel und 5-Fluoruracil sowohl einzeln als auch im Rahmen verschiedener Kombinationstherapien [82, 99]. Einige kleinere Studien konnten jedoch keinen positiven Effekt einer Chemotherapie im Rahmen der Therapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms aufzeigen [29, 82, 100].

Der bisher geringe Stellenwert chemotherapeutischer Verfahren spiegelt sich auch in der vorliegenden Arbeit wider, in der nur eine Patientin eine Chemotherapie mit Dacarbazin erhielt. Die Patientin erlitt nach Erstdiagnose insgesamt drei Rezidive (Lokalrezidiv, mediastinal, pulmonal) und erhielt nach Resektion des Rezidivtumors 12 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie mit Dacarbazin. Im Staging wurde im Verlauf lediglich ein „mixed response“ beschrieben, sodass die Entscheidung zur Pausierung von Dacarbazin und für ein palliatives Therapiekonzept („best supportive care“) getroffen wurde.

##### *4.1.3.4.2 Therapie der Hypercalcämie*

Die häufig schlechte Lebensqualität von Patienten mit Persistenz oder Rezidiv eines Nebenschilddrüsenkarzinoms ist neben den bereits genannten Komplikationen vor allem durch die hypercalcämie Stoffwechsellage bedingt [35].

Daher kommt neben der operativen Therapie der Senkung des Calciumspiegels in der Therapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms vor allem bei Tumorpersistenz oder im Rezidivfall ein großer Stellenwert zu.

Hierfür stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung (siehe Kapitel 1.3.2.6 Therapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms).

Bisphosphonate galten vor Etablierung neuer Medikamentenoptionen als Standardmedikament zur Therapie der Hypercalcämie bei pHPT. Diese anti-resorptiv wirkende Medikamentengruppe führte regelmäßig zur effektiven Senkung der Calciumspiegel, verlor in der Langzeitanwendung jedoch oft an Wirkung [33, 35].

In der hier untersuchten Patientenkohorte kamen Bisphosphonate bei 8 von 83 Patienten (9,6%) zur Anwendung, wobei sich 7 dieser Patienten bereits in einer Rezidivsituation befanden. Eine mögliche Erklärung für die recht seltene Anwendung ist, dass zwischenzeitlich neuere Medikamente zur Verfügung stehen, bei denen ein sekundäres Wirkversagen seltener beobachtet wird und die deswegen besser für die Langzeittherapie der Hypercalcämie geeignet sind. Hierzu zählen die seit 2004 zugelassene Calcimimetika (z.B. Cinacalcet®), die durch einen Rückkoppelungsmechanismus zum Absinken von Calcium- und PTH-Spiegeln im Blut führt. Die Wirksamkeit von Cinacalcet® wurde von Silverberg et al. bei 29 Patienten mit inoperablem Nebenschilddrüsenkarzinom untersucht und zeigte einen signifikanten Abfall der Serumcalciumspiegel um mindestens 1 mg/dl bei 62% der Patienten von einem Median von 14,1 mg/dl auf einen Median von 12,4 mg/dl [61]. Als häufige und für Patienten durchaus belastende Nebenwirkungen werden Übelkeit und Erbrechen beschrieben, die nicht selten auch zum Therapieabbruch führten.

Calcimimetika kamen in der vorliegenden Studie bei 27 Patienten (32,5%) und somit deutlich häufiger als Bisphosphonate zur Anwendung. Die oben genannten Nebenwirkungen führten bei drei der Patienten zu einem Therapieabbruch.

Aufgrund des im Vergleich zum Patienteneinschluss recht kurzen Zulassungszeitraumes von Cinacalcet® (Patienteneinschluss 1986-2018 vs. Zulassung seit 2004) ist zu erwarten, dass die aktuelle Bedeutung sowie aktuelle Anwendungsraten von Calcimimetika höher als hier dargestellt liegen.

Neben der Anwendung von Bisphosphonaten und Calcimimetika gibt es einzelne Fallberichte zur Anwendung des RANKL-Antikörpers Denosumab, die eine mögliche Wirksamkeit in Hinblick auf die Senkung des Blutcalciumspiegels aufzeigen [64, 65]. Die Anwendung von Denosumab ist in Einzelfällen bei therapierefraktärer Hypercalcämie sowie in palliativer Situation in Betracht zu

ziehen. Um jedoch eine valide Aussage über die Bedeutung und Wirksamkeit dieser Therapie zu treffen benötigt es größere kontrollierte Studien.

Versuche eines möglichen immuntherapeutischen Therapieansatzes durch Induktion von anti-PTH Antikörpern wurden von Betea et al. und Bradwell und Harvey erfolgreich durchgeführt. Diese Ansätze sind bisher jedoch rein experimenteller Natur und gehören (noch) nicht zum Standardregime der Therapie der Hypercalcämie beim Nebenschilddrüsenkarzinom [66, 101].

#### **4.5 Limitation der Studie**

Die Hauptlimitation dieser Studie liegt in ihrem vorwiegend retrospektiven Studiendesign.

Obwohl alle vorhandenen Dokumente sorgfältig gesichtet wurden, ist ein Informationsverlust nicht auszuschließen. Da einige Fälle schon länger zurückliegen, waren einzelne Daten teilweise nicht mehr erhebbar und konnten aus diesem Grunde nicht ausgewertet werden.

Dennoch muss erwähnt werden, dass die Durchführung von prospektiven Studien zu dieser Tumorentität aufgrund ihrer Seltenheit auch in Zukunft fast nicht umsetzbar ist.

Die Fallzahl von 83 Patienten ist in Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung und mit Blick auf bisher publizierte Studien eine große Patientenzahl.

Dennoch kommt es durch die Fallzahl von 83 Patienten teilweise zu Einschränkungen in der Validität, sodass in den Uni- sowie Multivariatanalysen teils keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden konnten.

Die Multizentrität der Studie bringt sowohl Vor- als auch Nachteile mit sich. Während das multizentrische Studiendesign einerseits zu einer geringeren Sektionsbias führt, kommt es andererseits zu weiteren Uneinheitlichkeiten bezüglich Diagnostik und Therapie der Krankheit.

Generell gilt es zu beachten, dass die hier gefundenen Assoziationen lediglich einen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang geben können. Für den Beweis einer Kausalität sind prospektive kontrollierte Studien notwendig.

#### **4.6 Ausblick**

Die in dieser multizentrischen Studie beschriebenen prognostisch relevanten Faktoren können als Richtschnur bei der Therapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms im klinischen Alltag herangezogen werden und somit die frühzeitig korrekte Diagnosestellung und darauffolgende Therapieentscheidung erleichtern.

Die bisherigen Erkenntnisse zu frühzeitiger Diagnostik sowie Therapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms sind ungenügend.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist eine multizentrische und transnationale Zusammenarbeit auch in Zukunft unabdingbar, da nur so größere Fallzahlen erreicht werden können. Es fehlen weiterhin kontrollierte, prospektive Studien, die valide Therapieempfehlungen geben können.

Die Registerdatenbank für seltene Tumore der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen kann hierbei als Grundstein für eine weitere Forschung sowie die Durchführung prospektiver Registerstudien dienen.

Aktuelle Forschungen zu möglichen immunologischen Therapieoptionen sowie genetischen Diagnoseansätzen machen Hoffnung auf weitere Fortschritte im Verständnis der Pathogenese des Nebenschilddrüsenkarzinoms sowie hieraus ableitbaren neuen Therapieansätzen.

So sind in den letzten Jahren einige Fortschritte in der Forschung zur Pathogenese des Nebenschilddrüsenkarzinoms zu verzeichnen - der genaue molekulare Entstehungsmechanismus ist aktuell dennoch weiterhin ungeklärt.

Gegenstand aktueller Forschung ist unter anderem ein möglicher Zusammenhang einer Mutation des HRPT2/CDC73 Tumorsuppressorgens mit der Entstehung des Nebenschilddrüsenkarzinoms, da die Mutation zuletzt in 67-100% der sporadisch auftretenden Nebenschilddrüsenkarzinomen gefunden wurde [34, 102, 103]. Eine Mutation im CDC73 Tumorsupressorgen und damit einhergehendem Verlust der Parafibrominexpression kann somit möglicherweise als weiteres Kriterium zur Diagnosestellung herangezogen werden [104].

Ob und inwiefern das Wissen über diese genetische Komponente Einfluss auf zukünftige diagnostische sowie therapeutische Handlungen haben wird bleibt abzuwarten.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

---

Das Nebenschilddrüsenkarzinom ist eine sehr seltene Erkrankung mit einem hohen krankheitsspezifischen Überleben. Bei genauerer Betrachtung ist allerdings festzustellen, dass die Lebensqualität der Patienten durch die stark erhöhten Calciumspiegel, häufig auftretende Rezidive sowie Therapiekomplikationen oft stark eingeschränkt ist.

Die vorliegende Studie ist mit 83 Patienten die bisher größte multizentrische Studie zu dieser seltenen Tumorerkrankung in Deutschland.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung finden sich bislang keine prospektiven Studien zum Nebenschilddrüsenkarzinom, sodass sich die bisherigen Handlungs- und Therapieempfehlungen auf retrospektive Studien, Reviews sowie auf Erfahrungen aus Einzelfallberichten beziehen.

Ziel dieser Arbeit war die Evaluation von diagnostischen Mitteln, Krankheitsverlauf und prognostischen Faktoren sowie die Gegenüberstellung der Erfolgsaussichten verschiedener Therapieverfahren des Nebenschilddrüsenkarzinoms. Hierfür erfolgte zusätzlich die Akquirierung der Pathologieblöcke zur referenzpathologischen Begutachtung und histologischen Diagnosesicherung in 39 Fällen durch den Referenzpathologen Dr. Stefan Kircher am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Würzburg.

Zur Darstellung von Überlebensanalysen wurden Kaplan-Meier-Kurven angewandt und Unterschiede zwischen Gruppen mithilfe des Log-Rank-Tests getestet. Der Einfluss der Prognosefaktoren auf die dichotome Zielgröße „rezidivfreies Überleben“ erfolgte mittels binär logistischem Regressionsmodell. Aufgrund der hohen Rezidivrate von 38,6% konzentrierte sich diese Studie auf die Ermittlung von prognostischen Faktoren des rezidivfreien Überlebens. Das mediane rezidivfreie Überleben betrug 48 Monate mit einer Spannweite von 1-285 Monaten.

Es konnte ein positiver Zusammenhang des rezidivfreien Überlebens mit folgenden signifikanten Prognosefaktoren ermittelt werden: geringe T-Kategorie,

Fehlen von Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose, Ki-67 < 10% sowie den biochemisch tumorfreien Status postoperativ.

Im Hinblick auf die Therapie konnte gezeigt werden, dass die Ergänzung einer ipsilateralen Hemithyreoidektomie zur alleinigen Parathyreoidektomie das Risiko für ein Rezidiv verringert, sodass die Durchführung einer ipsilateralen Hemithyreoidektomie einen deutlichen prognostischen Benefit mit sich bringt.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die vorliegende Arbeit die bisherigen Schwierigkeiten in Diagnostik und Therapie dieser sehr seltenen Tumorerkrankung gut widerspiegelt.

Wir kamen zu dem Schluss, dass das Hauptproblem nicht das tumorbedingte Versterben der Patienten darstellt, sondern vor allem im häufigen Auftreten von Rezidiven und damit einhergehenden (Therapie-) Komplikationen liegt, wobei vor allem die durch die hypercalcämie Stoffwechsellage bedingten Symptome für betroffene Patienten sehr belastend sein können.

Eine adäquate operative Therapie stellt die wichtigste Therapiesäule in der Behandlung des Nebenschilddrüsenkarzinoms dar. Zusätzlich kommt vor allem bei Rezidiven der Senkung des Calciumspiegels eine wichtige Rolle zu, um die Lebensqualität der Patienten zu optimieren.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

1. Aumueller, G., *Duale Reihe: Anatomie*. 4th ed. Duale Reihe: Anatomie. 2017, Stuttgart: Thieme.
2. Bommas-Ebert, U., P. Teubner, and R. Voß, *Kurzlehrbuch Anatomie*. 3rd ed. 2011, Stuttgart: Thieme.
3. Ulfing, N., *Kurzlehrbuch Histologie*. 4th ed. 2015, Stuttgart: Thieme.
4. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 4th ed. 2015, Stuttgart: Thieme.
5. Schilling, T., et al., *Nebenschilddrüsen*, in *Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie*, J.R. Siewert, M. Rothmund, and V. Schumpelick, Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 229-373.
6. Ulfing, N. and B. Brand-Saberi, *Kurzlehrbuch Embryologie*. 3rd ed. 2017, Stuttgart: Thieme.
7. Amann, K., R. Kain, and G. Klöppel, *Pathologie : Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*. 3rd ed. Nebenschilddrüsen, ed. S.-Y. Sheu-Grabellus and K. Schmid. 2016, Berlin: Springer.
8. Prinz, C., *Basiswissen Innere Medizin*. 2012, Springer.
9. Silbernagl, S., *Taschenatlas Physiologie*. 8th ed. 2012, Stuttgart: Thieme.
10. Huppelsberg, J. and K. Walter, *Kurzlehrbuch Physiologie*. 4th ed. 2013, Stuttgart: Thieme.
11. Carlson, D., *Parathyroid pathology: hyperparathyroidism and parathyroid tumors*. Arch Pathol Lab Med, 2010. **134**(11): p. 1639-44.
12. Fraser, W.D., *Hyperparathyroidism*. Lancet, 2009. **374**(9684): p. 145-58.
13. Lehnert, H., *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. 3rd ed. 2009, Stuttgart: Thieme.
14. Bilezikian, J.P., et al., *Hyperparathyroidism*. Lancet, 2018. **391**(10116): p. 168-178.
15. Gekle, M. and E. Wischmeyer, *Taschenlehrbuch Physiologie*. 2nd ed. 2015, Stuttgart: Thieme.
16. Weber, T., et al., *Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: results of a prospective multicenter study*. JAMA Surg, 2013. **148**(2): p. 109-15.
17. Brown, S., et al., *Parathyroid carcinoma: increasing incidence and changing presentation*. ANZ J Surg, 2011. **81**(7-8): p. 528-32.
18. Krams, M. and S. Frahm, *Kurzlehrbuch Pathologie*. 2nd ed. 2013, Stuttgart: Thieme.
19. Riede, U. and M. Werner, *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 2nd ed. 2017, Berlin, Heidelberg: Springer.
20. Schumpelick, V., N. Bleese, and U. Mommsen, *Kurzlehrbuch Chirurgie*. 8th ed. 2010, Stuttgart: Thieme.
21. Kleine, B. and W. Rossmannith, *Hormone und Hormonsystem - Lehrbuch der Endokrinologie*. 2014, Berlin, Heidelberg: Springer.
22. Henne-Bruns, D. and E. Barth, *Duale Reihe Chirurgie*. 4th ed. 2012, Stuttgart: Thieme.

23. Schantz, A. and B. Castelman, *Parathyroid carcinomas: a study of 70 cases*. *Cancer*, 1973. **31**(3): p. 600-605.
24. Koea, J.B. and J.H. Shaw, *Parathyroid cancer: biology and management*. *Surg Oncol*, 1999. **8**(3): p. 155-65.
25. Karakas, E., et al., *Development of a formula to predict parathyroid carcinoma in patients with primary hyperparathyroidism*. *World J Surg*, 2012. **36**(11): p. 2605-11.
26. Ryhanen, E.M., et al., *A nationwide study on parathyroid carcinoma*. *Acta Oncol*, 2017. **56**(7): p. 991-1003.
27. Goswamy, J., M. Lei, and R. Simo, *Parathyroid carcinoma*. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016. **24**(2): p. 155-62.
28. Rare Cancers Europe. *The Burden and the Challenges of Rare Cancers*. 2018; Available from: <https://www.rarecancerseurope.org/>.
29. Wei, C.H. and A. Harari, *Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management*. *Curr Treat Options Oncol*, 2012. **13**(1): p. 11-23.
30. Salcuni, A., et al., *Parathyroid Carcinoma*. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018.
31. Talat, N. and K.M. Schulte, *Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(8): p. 2156-74.
32. Khan, M.W., et al., *Parathyroid carcinoma in secondary and tertiary hyperparathyroidism*. *J Am Coll Surg*, 2004. **199**(2): p. 312-9.
33. Owen, R.P., et al., *Parathyroid carcinoma: a review*. *Head Neck*, 2011. **33**(3): p. 429-36.
34. Wang, O., et al., *Novel HRPT2/CDC73 gene mutations and loss of expression of parafibromin in Chinese patients with clinically sporadic parathyroid carcinomas*. *PLoS One*, 2012. **7**(9): p. e45567.
35. Cetani, F., E. Pardi, and C. Marcocci, *Update on parathyroid carcinoma*. *J Endocrinol Invest*, 2016. **39**(6): p. 595-606.
36. Jipp, P., *Erkrankungen endokriner Organe*. 1st ed. Nebenschilddrüse, ed. C.J. Olbricht. 2001, Stuttgart: Thieme.
37. Obara, T. and Y. Fujimoto, *Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review*. *World J Surg*, 1991. **15**(6): p. 738-44.
38. Silva-Figueroa, A.M., et al., *Prognostic Scoring System to Risk Stratify Parathyroid Carcinoma*. *J Am Coll Surg*, 2017.
39. Shane, E. and J.P. Bilezikian, *Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients*. *Endocr Rev*, 1982. **3**(2): p. 218-26.
40. Wang, P., et al., *Clinical characteristics and treatment outcomes of parathyroid carcinoma: A retrospective review of 234 cases*. *Oncol Lett*, 2017. **14**(6): p. 7276-7282.
41. Sandelin, K., O. Tullgren, and L.O. Farnebo, *Clinical course of metastatic parathyroid cancer*. *World J Surg*, 1994. **18**(4): p. 594-8; discussion 599.
42. Adkisson, C.D., et al., *Predictors of accuracy in preoperative parathyroid adenoma localization using ultrasound and Tc-99m-Sestamibi: a 4-quadrant analysis*. *Am J Otolaryngol*, 2013. **34**(5): p. 508-16.
43. Bonjer, H.J., et al., *Intraoperative nuclear guidance in benign hyperparathyroidism and parathyroid cancer*. *Eur J Nucl Med*, 1997. **24**(3): p. 246-51.

44. Reiser, M., F. Kuhn, and J. Debus, *Duale Reihe Radiologie*. 2011, Stuttgart: Thieme.
45. Evangelista, L., N. Sorgato, and F. Torresan, *FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: Review of literature and illustrative case series*. World Journal of Clinical Oncology, 2011. **2(10)**: p. 348-354.
46. Hader, C., et al., *Selective Venous Blood Sampling for Hyperparathyroidism with unclear Localization of the Parathyroid Gland*. Rofo, 2016. **188(12)**: p. 1144-1150.
47. McKeown, P.P., W.C. McGarity, and C.W. Sewell, *Carcinoma of the parathyroid gland: is it overdiagnosed? A report of three cases*. Am J Surg, 1984. **147(2)**: p. 292-8.
48. DeLellis, R.A., *Parathyroid carcinoma: an overview*. Adv Anat Pathol, 2005. **12(2)**: p. 53-61.
49. Juhlin, C.C., et al., *Parafibromin and APC as Screening Markers for Malignant Potential in Atypical Parathyroid Adenomas*. Endocrine Pathology, 2010. **21(3)**: p. 166-177.
50. Delellis, R.A., *Challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors: parathyroid carcinoma*. Endocr Pathol, 2008. **19(4)**: p. 221-5.
51. Pyo, J.S. and W.J. Cho, *Diagnostic and prognostic implications of parafibromin immunohistochemistry in parathyroid carcinoma*. Biosci Rep, 2019. **39(4)**.
52. Cetani, F., et al., *CDC73 mutational status and loss of parafibromin in the outcome of parathyroid cancer*. Endocr Connect, 2013. **2(4)**: p. 186-95.
53. Shaha, A.R. and J.P. Shah, *Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge*. Cancer, 1999. **86(3)**: p. 378-80.
54. Amin, M.B., et al., *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. 2017, Heidelberg, Berlin: Springer.
55. Schulte, K.M., et al., *Oncologic resection achieving r0 margins improves disease-free survival in parathyroid cancer*. Ann Surg Oncol, 2014. **21(6)**: p. 1891-7.
56. Asare, E.A., et al., *Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB)*. Ann Surg Oncol, 2015. **22(12)**: p. 3990-5.
57. Erovic, B.M., et al., *Parathyroid cancer: outcome analysis of 16 patients treated at the Princess Margaret Hospital*. Head Neck, 2013. **35(1)**: p. 35-9.
58. Fernandes, J.M.P., et al., *Parathyroid carcinoma: From a case report to a review of the literature*. Int J Surg Case Rep, 2018. **42**: p. 214-217.
59. Artinyan, A., et al., *Metastatic parathyroid carcinoma to the liver treated with radiofrequency ablation and transcatheter arterial embolization*. J Clin Oncol, 2008. **26(24)**: p. 4039-41.
60. Tochio, M., et al., *A case report of 20 lung radiofrequency ablation sessions for 50 lung metastases from parathyroid carcinoma causing hyperparathyroidism*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010. **33(3)**: p. 657-9.
61. Silverberg, S.J., et al., *Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92(10)**: p. 3803-8.

62. Takeuchi, Y., et al., *Cinacalcet hydrochloride relieves hypercalcemia in Japanese patients with parathyroid cancer and intractable primary hyperparathyroidism*. J Bone Miner Metab, 2017. **35**(6): p. 616-622.
63. Marcocci, C., et al., *Parathyroid carcinoma*. J Bone Miner Res, 2008. **23**(12): p. 1869-80.
64. Karuppiah, D., et al., *Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab*. Eur J Endocrinol, 2014. **171**(1): p. K1-5.
65. Vellanki, P., et al., *Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(2): p. 387-90.
66. Betea, D., et al., *Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(7): p. 3413-20.
67. Ferraro, V., et al., *Current concepts in parathyroid carcinoma: a single Centre experience*. BMC Endocr Disord, 2019. **19**(Suppl 1): p. 46.
68. Wendler, J., et al., *Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany*. European Journal of Endocrinology, 2016. **175**: p. 521-529.
69. WHO, *WHO Classification of Tumours*. 4 ed. Vol. 10. 2017.
70. Sidhu, P.S., et al., *Ultrasound features of malignancy in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: a retrospective analysis of parathyroid tumours larger than 15 mm*. Eur Radiol, 2011. **21**(9): p. 1865-73.
71. Kassahun, W.T. and S. Jonas, *Focus on parathyroid carcinoma*. Int J Surg, 2011. **9**(1): p. 13-9.
72. Kebebew, E., et al., *Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma*. Arch Surg, 2001. **136**(8): p. 878-85.
73. Kleinpeter, K.P., et al., *Is parathyroid carcinoma indeed a lethal disease?* Ann Surg Oncol, 2005. **12**(3): p. 260-6.
74. Hunter, G.J., et al., *Accuracy of four-dimensional CT for the localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism*. Radiology, 2012. **264**(3): p. 789-95.
75. Deandreis, D., et al., *(1)(8)Fluorocholine PET/CT in parathyroid carcinoma: a new tool for disease staging?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(12): p. 1941-2.
76. Hatzl, M., et al., *18F-Fluorocholine, 18F-FDG, and 18F-Fluoroethyl Tyrosine PET/CT in Parathyroid Cancer*. Clin Nucl Med, 2017. **42**(6): p. 448-450.
77. Traub-Weidinger, T., et al., *11C-methionine PET/CT imaging of 99mTc-MIBI-SPECT/CT-negative patients with primary hyperparathyroidism and previous neck surgery*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(11): p. 4199-205.
78. Kemps, B., et al., *Brown tumors simulating metastases on FDG PET in a patient with parathyroid carcinoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(4): p. 850.
79. Arslan, N. and B. Rydzewski, *Detection of a recurrent parathyroid carcinoma with FDG positron emission tomography*. Clin Nucl Med, 2002. **27**(3): p. 221-2.

80. Hundahl, S.A., et al., *Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society.* Cancer, 1999. **86**(3): p. 538-44.
81. Gill, A.J., *Understanding the genetic basis of parathyroid carcinoma.* Endocr Pathol, 2014. **25**(1): p. 30-4.
82. Busaidy, N.L., et al., *Parathyroid carcinoma: a 22-year experience.* Head Neck, 2004. **26**(8): p. 716-26.
83. Erickson, L.A., et al., *Parathyroid hyperplasia, adenomas, and carcinomas: differential expression of p27Kip1 protein.* Am J Surg Pathol, 1999. **23**(3): p. 288-95.
84. Wang, O., et al., *Expression of Ki-67, galectin-3, fragile histidine triad, and parafibromin in malignant and benign parathyroid tumors.* Chin Med J (Engl), 2012. **125**(16): p. 2895-901.
85. Stojadinovic, A., et al., *Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis.* Hum Pathol, 2003. **34**(1): p. 54-64.
86. Sadler, C.e.a., *Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis.* Surgery, 2014. **156**(6): p. 1622-1630.
87. Lee, P.K., et al., *Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States.* Cancer, 2007. **109**(9): p. 1736-41.
88. Young, S., et al., *More Extensive Surgery May Not Improve Survival Over Parathyroidectomy Alone in Parathyroid Carcinoma.* Ann Surg Oncol, 2016. **23**(9): p. 2898-904.
89. Schulte, K.M., et al., *Lymph node involvement and surgical approach in parathyroid cancer.* World J Surg, 2010. **34**(11): p. 2611-20.
90. Betea, D., I. Potorac, and A. Beckers, *Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment.* Ann Endocrinol (Paris), 2015. **76**(2): p. 169-77.
91. Harari, A., et al., *Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(12): p. 3679-86.
92. Lefevre, J.H., et al., *Reoperative surgery for thyroid disease.* Langenbecks Arch Surg, 2007. **392**(6): p. 685-91.
93. Richmond, B.K., et al., *Complications of thyroidectomy and parathyroidectomy in the rural community hospital setting.* Am Surg, 2007. **73**(4): p. 332-6.
94. Karakas, E., et al., *Reoperations for primary hyperparathyroidism--improvement of outcome over two decades.* Langenbecks Arch Surg, 2013. **398**(1): p. 99-106.
95. Shane, E., *Clinical review 122: Parathyroid carcinoma.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(2): p. 485-93.
96. Wilkins, B.J. and J.S. Lewis, Jr., *Non-functional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery.* Head Neck Pathol, 2009. **3**(2): p. 140-9.
97. Dudney, W.C., D. Bodenner, and B.C. Stack, Jr., *Parathyroid carcinoma.* Otolaryngol Clin North Am, 2010. **43**(2): p. 441-53, xi.
98. Munson, N.D., et al., *Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy?* Cancer, 2003. **98**(11): p. 2378-84.

99. Christakis, I., et al., *Oncologic progress for the treatment of parathyroid carcinoma is needed*. J Surg Oncol, 2016. **114**(6): p. 708-713.
100. Tsoi, M., et al., *Atypical manifestation of parathyroid carcinoma with late-onset distant metastases*. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2017. **2017**.
101. Bradwell, A.R. and T.C. Harvey, *Control of hypercalcaemia of parathyroid carcinoma by immunisation*. Lancet, 1999. **353**(9150): p. 370-3.
102. Shattuck, T.M., et al., *Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma*. N Engl J Med, 2003. **349**(18): p. 1722-9.
103. Cetani, F., et al., *Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(11): p. 5583-91.
104. Frank-Raue, K., et al., *CDC73-related hereditary hyperparathyroidism: five new mutations and the clinical spectrum*. Eur J Endocrinol, 2011. **165**(3): p. 477-83.

## 7. ANHANG

---

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Normale Lage der Epithelkörperchen in Beziehung zur A. thyreoidea inferior und zum N. recurrens .....	1
<b>Abbildung 2</b>	Normale Lage und Lagevarianten der oberen und unteren Nebenschilddrüsen .....	2
<b>Abbildung 3</b>	Wirkungen von Parathormon und Calcitriol auf den Blutcalciumspiegel.....	5
<b>Abbildung 4</b>	Darstellung eines Nebenschilddrüsenkarzinoms mit irregulären Rändern im Ultraschall.....	12
<b>Abbildung 5</b>	Übersicht der am Register teilnehmenden Zentren, sowie der darüber hinaus projektbezogen an der NEKAR-Studie teilnehmenden Zentren .....	24
<b>Abbildung 6</b>	Häufigkeit diagnostischer Verfahren im Rahmen der präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei ED .....	30
<b>Abbildung 7</b>	Operative Therapie Primäreingriff .....	32
<b>Abbildung 8</b>	Vergleich der prä- und postoperativen Calciumwerte.....	35
<b>Abbildung 9</b>	Vergleich der prä- und postoperativen Parathormonwerte	35
<b>Abbildung 10</b>	Primärer (Schnellschnitt-)Histologiebefund .....	37
<b>Abbildung 11</b>	Zusammensetzung der Gesamtkohorte (Übersicht).....	41
<b>Abbildung 12</b>	Kaplan-Meier-Kurve: Zeit bis Rezidiv in Monaten der Gesamtkohorte.....	45
<b>Abbildung 13</b>	Kaplan-Meier-Kurve: Zeit bis Rezidiv nach OP-Verfahren .....	46
<b>Abbildung 14</b>	Häufigkeit bildgebender Verfahren im Rahmen der präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei Rezidiv .....	47

## **7.2 Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1</b>	Klinische und laborchemische Charakteristika im Vergleich: Nebenschilddrüsenkarzinom und -adenom .....	10
<b>Tabelle 2</b>	Histologische Kriterien für das Vorliegen eines .....	15
<b>Tabelle 3</b>	TNM-Klassifikation und Staging nach Shaha & Shah (1999) und Schulte&Talat (2010).....	17
<b>Tabelle 4</b>	TNM-Klassifikation des AJCC .....	18
<b>Tabelle 5</b>	Übersicht Patienteneinschluss der einzelnen Zentren.....	26
<b>Tabelle 6</b>	Patientencharakteristika .....	29
<b>Tabelle 7</b>	Überblick und Verteilung der angewendeten Tumortherapien .....	31
<b>Tabelle 8</b>	Histologische Charakteristika .....	39
<b>Tabelle 9</b>	Vergleich klinischer Charakteristika (Referenzpathologie vor liegend vs.keine Referenzpathologie vorliegend) .....	43
<b>Tabelle 10</b>	Charakteristika der Rezidivfälle.....	44
<b>Tabelle 11</b>	Univariate und multivariate Analysen .....	52

### **7.3 Abkürzungsverzeichnis**

A(a).	Arteria(e)
Bzw.	Beziehungsweise
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
CT	Computertomographie
ED	Erstdiagnose
FNP	Feinnadelpunktion
Ggf.	Gegebenenfalls
Gy	Gray (Einheit)
hTT	Hemithyreoidektomie
HVK	Halsvenenkatheter
KI	Koinzidenzintervall
LK	Lymphknoten
ILAE	laterale Lymphadenektomie
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MIBI	Methoxy-isobutyl-isonitril
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NPV	Negative predictive value (Negativer prädiktiver Wert)
o.	oder
OR	Odds Ratio
PET	Positronenemissionstomographie
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PPV	Positive predictive value (Positiver prädiktiver Wert)
PTH	Parathormon
PTx	Parathyreoidektomie
R-Status	Resektionsstatus
S.	Seite
s.o.	siehe oben
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie ( <i>englisch: single photon emission computed tomography</i> )
syn.	Synonym

TNM	Tumor, Node (für Lymphknoten), Metastasis
TT	Thyreoidektomie
u.	und
V.a.	Verdacht auf
V(v).	Vena(e)
vs.	Versus
z.B.	zum Beispiel
zLAE	zentrale Lymphadenektomie
z.T.	zum Teil

## **7.4. Itemliste**

### **Patientendaten**

- Geschlecht (m/w)
- Geburtsdatum
- Patient lebt / Patient verstorben
- ggf. Todesursache
- Datum letzter Kontakt

### **Erstdiagnose**

- Datum der Erstdiagnose
- Lokalisation bei ED (rechts, links, kaudal, kranial, sonstige)
- Positive Familienanamnese (ja/nein)
- Symptome der Hypercalcämie: gastrointestinal, ossär, renal, psychiatrisch

### **Präoperative Diagnostik**

- Lokalisationsdiagnostik: Sonographie, Szintigraphie, CT, MRT, PET-CT, Hals-venenkatheter, Feinnadelpunktion
- Lokalisationsdiagnostik erfolgreich (ja/nein)
- Welche Lokalisationsdiagnostik hat zum Erfolg geführt?

### **Therapie**

#### **Chirurgische Therapie**

- Datum chirurgische Therapie
- Ort Chirurgische Therapie
- Operationsverfahren
- Nachresektion (ja/nein)
- OP-Verfahren Nachresektion
- Präoperativ bereits Verdacht auf Karzinom (ja/nein)
- Therapiekomplication Rekurrensparese (ja/nein)
- Therapiekomplication persistierender Hypoparathyreoidismus (ja/nein)

#### **Strahlentherapie**

- Radiatio (ja/nein)
- Radiatio Beginn
- Radiatio Summendosis
- Anzahl Bestrahlungen

#### **Sonstige Therapie**

- Symptomatische Therapie der Hypercalcämie (ja/nein)
- Bisphosphonate (ja/nein), Dosierung, Anwendungszeitraum
- Cinacalcet (ja/nein), Dosierung, Anwendungszeitraum
- Systemische Tumortherapie (ja/nein), angewendete Substanzen

### Histologische Aspekte

- TumorgroÙe
- Tumorgewicht
- Lymphknotenmetastasen (ja/nein)
- Fernmetastasen (ja/nein)
- TNM-Klassifikation
- R-, V-, L-Status
- Kapselinvasion (ja/nein)
- Weichgewebsinfiltration (ja/nein)
- Organinfiltration (ja/nein)
- Präparaterand tumorfrei (ja/nein)
- Ki67 [%]
- Primäre Histologie NSD-karzinom? (ja/nein)
- Keimbahngenetik (MEN1, CDC73) durchgeführt (ja/nein)
- Ergebnis Keimbahngenetik

### Labor

- Präoperatives Calcium [mmol/l] inkl. Datum
- Postoperatives Calcium [mmol/l] inkl. Datum
- Präoperatives PTH [pg/ml] inkl. Datum
- Postoperatives PTH [pg/ml] inkl. Datum

### Nachsorge

- Nachsorgeverfahren
- Nachsorgeintervall

### Rezidiv

- Rezidiv (ja/nein)
- Datum Rezidiv
- Manifestationsweise Rezidiv
- Datum chirurgische Therapie Rezidiv
- Lokalisation Rezidiv
- Lokalisationsdiagnostik bei Rezidiv: Sonographie, Szintigraphie, CT, MRT, PET-CT, Halsvenenkatheter, Feinnadelpunktion

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank an folgende Personen richten, ohne deren Unterstützung diese Studie nicht möglich gewesen wäre:

Aus ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, die mich immer in allen Entscheidungen unterstützt und ermutigt haben und meinen Werdegang jahrelang voller Begeisterung begleitet haben.

Ein herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel, der mir die Möglichkeit gegeben hat, mich diesem Thema anzunehmen und mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Ein besonderer Dank geht an meine Betreuerin Dr. med. Christina Lenschow, die mich mit Ihrer Begeisterung zu diesem Thema vom ersten Tag an mitgerissen hat und mir immer als zuverlässige Ansprechpartnerin zur Seite stand. Mit einer unglaublichen Geduld hat sie mich stets ermutigt und das Projekt stetig weiterwachsen lassen.

Danke an PD Dr. med. Dr. rer. nat. Matthias Kroiss, der mit der Registerdatenbank einen Grundstein für diese Arbeit beigesteuert hat und mir bei Problemen stets helfend unter die Arme gegriffen hat.

Ein herzlicher Dank geht an Dr. med. Stefan Kircher, der durch die referenzpathologische Beurteilung der Histologieblöcke einen ganz wesentlichen Anteil zur Studie geleistet hat.

Ein großes Dankeschön geht außerdem an alle Mitglieder der Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüse, ohne die eine so große Patientenkohorte nicht zustande gekommen wäre.

Vielen Dank an alle weiteren Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz, die sich von der Begeisterung für das Thema anstecken haben lassen und somit dafür gesorgt haben, dass eine noch größere Patientenkohorte zustande kommen konnte.