

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz**

**Klinische Präsentation und prognostische Rolle
von Knochenmetastasen sowie Einfluss der tumorspezifischen
Therapie beim medullären Schilddrüsenkarzinom**

Inauguraldissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät**

**der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Theresa Bennett
aus Frankfurt am Main**

Würzburg, Februar 2022



Referent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Matthias Kroiß

Korreferent: Prof. Dr. med. Andreas Buck

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Das Schilddrüsenkarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Histopathologie	1
1.1.3 WHO-Klassifikation der Schilddrüsentumoren (2017)	2
1.2 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom	3
1.2.1 Hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom und molekulare Pathogenese des MTC	3
1.2.2 Histopathologie und Erscheinungsbild	5
1.2.3 Tumormarker	6
1.2.4 Diagnostik	7
1.2.5 Therapie.....	11
1.2.5.1 Operatives Prozedere	11
1.2.5.2 Weitere therapeutische Optionen.....	12
1.2.6 Prognose.....	12
1.2.6.1 Tyrosinkinaseinhibitoren.....	13
1.2.6.2 Chemotherapie	13
1.2.6.3 Somatostatinanaloga.....	14
1.2.6.4 Radionuklidtherapie.....	14
1.2.7 Knochenmetastasen	15
1.2.8 Skeletal-related events	16
1.2.9 Therapie der Knochenmetastasen	17
1.2.9.1 Tumororthopädische Operationen	17
1.2.9.2 Strahlentherapie (EBRT).....	18
1.2.9.3 Antiresorptive Therapie	18
1.3 Studienlage und Zielsetzung meiner Doktorarbeit	19
2 Methodik	21
2.1 Setting und Studiendesign	21
2.1.1 Multizentrische Studie.....	21
2.1.2 Tumorregister.....	21
2.1.3 Datenakquise	22
2.1.4 Einschlusskriterien.....	22
2.1.5 Gesamtkohorte	23
2.1.6 Subgruppe zur Therapie mit TKI	23
2.1.7 Endpunkte.....	23
2.1.8 Begriffe/ Definitionen	23
2.1.8.1 Skeletal-related events.....	23

2.1.8.2 Morphologie der Knochenmetastasen	24
2.1.9 Statistik.....	24
3 Ergebnisse.....	25
3.1 Klinische Charakteristika.....	25
3.2 Tumor-spezifische Therapie	27
3.3 Knochenmetastasen	29
3.4 Knochenbezogene Ereignisse	31
3.5 Relevanz der Morphologie der Knochenmetastasen	33
3.6 Therapie und SREs.....	35
4 Diskussion.....	36
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	36
4.2 Studienlage	36
4.3 Klinische Eigenschaften von den Patienten mit Knochenmetastasen.....	36
4.4 Morphologie der Knochenmetastasen.....	38
4.5 Osteolytische Knochenmetastasen und das Gesamtüberleben	39
4.6 Behandlung von SREs durch antiresorptive Therapie (ART)	40
4.7 Stärken und Limitationen der Studie	41
5 Zusammenfassung	43
6 Literaturverzeichnis.....	44
APPENDIX	
I. Appendix Tabellen	
II. Abkürzungsverzeichnis	
III. Abbildungsverzeichnis	
IV. Tabellenverzeichnis	
V. Druckerlaubnisse	
VI. Danksagung	
VII. Lebenslauf	

1 Einleitung

1.1 Das Schilddrüsenkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Schilddrüsenkarzinome, in der International Classification of Diseases (ICD) unter C73 zusammengefasst, sind zusammengenommen die häufigsten endokrinen Neoplasien, machen jedoch nur 3-4 % aller Tumorentitäten aus (1).

Es können verschiedene histologische Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms unterschieden werden. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist mit 80 % der häufigste histologische Typ, gefolgt vom follikulären mit 10 %, dem medullären mit 5-7 % und dem anaplastischen mit 2-5 % (2).

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich im Vergleich zu allen anderen Tumorentitäten die Inzidenz am deutlichsten erhöht. Die steigende Zahl diagnostizierter Neuerkrankungen ist wahrscheinlich überwiegend auf den zunehmenden Einsatz des Schilddrüsenultraschalls und die besser werdende Ultraschalltechnik zurückzuführen, wodurch auch solche frühen Stadien des Schilddrüsenkarzinoms entdeckt werden, die sich im Verlauf möglicherweise klinisch nicht manifestiert hätten (1, 3). Insbesondere beim papillären Schilddrüsenkarzinoms verzeichnet sich aber auch eine Zunahme der fortgeschrittenen Tumorstadien (4). Die Gründe hierfür sind multifaktoriell. Eine erhöhte Aussetzung gegenüber Strahlung, anderer Karzinogene der Umwelt sowie Änderungen des „Lifestyle“ sind mögliche, jedoch momentan nicht ausreichend evidenzbasierte, Gründe für diese Entwicklung (1).

1.1.2 Histopathologie

Bei bis zu einem Viertel der Erwachsenen in Deutschland finden sich sonographisch Knoten oder eine knotig vergrößerte Schilddrüse, eine sogenannte Struma nodosa (5, 6).

Der Großteil dieser Befunde ist benigne. Zu den gutartigen Neoplasien gehören (Pseudo-) Zysten, hyperplastische und kolloide Knoten, follikuläre und Hürthle-Zell-Adenome (7). Auch die follikuläre nicht kapselüberschreitende Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms wird als benigne eingestuft (8). Sehr häufig liegt eine Hashimoto Thyreoiditis vor. Hämangiome, Lymphangiome oder Fibrome der Schilddrüse gelten

hingegen als Raritäten (7, 9). Das Entstehen von benignen Knoten wird sowohl durch epigenetische Komponenten wie Jodmangel, Rauchen und Strahlung als auch durch genetische Faktoren wie Alter, weibliches Geschlecht sowie familiäre Disposition beeinflusst (5, 10-13).

Nur sehr selten handelt es sich bei knotigen Veränderungen um eine maligne Erkrankung (14).

1.1.3 WHO-Klassifikation der Schilddrüsentumoren (2017)

I Epitheliale Tumoren

A. Gutartige (z.B. follikuläres Adenom, follikuläre nicht kapselüberschreitende Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms)

B. Maligne

1) Karzinome mit Follikelzell-Differenzierung

a) Gut differenzierte Karzinome

i) Papilläres Karzinom

- Konventioneller Typ
- insgesamt 14 weitere Varianten, z.B.: Papilläres Mikrokarzinom, gekapselte Variante, follikuläre Variante

ii) Follikuläres Karzinom

- Minimal invasiv (ausschließlich Kapseldurchbruch)
- Gekapselt angioinvasiv
- Breit invasiv

iii) Onkozytäres Karzinom (Hürthle-Zellkarzinom)

- Minimal invasiv (ausschließlich Kapseldurchbruch)
- Gekapselt angioinvasiv
- Breit invasiv

iv) Differenziertes Karzinom (not otherwise specified, NOS)

b) Gering differenziertes Karzinom

c) Anaplastisches Karzinom

2) Karzinome mit C-Zell-Differenzierung

a) Medulläres Karzinom (MTC)

i) Sporadisches MTC

ii) Hereditäres MTC

b) Gemischt medulläres und follikuläres Karzinom

3) Andere seltene Karzinome, z.B.: Plattenepithel, Spindelzell etc.

II. Nichtepitheliale Tumoren

A. Gutartige

B. Maligne (Fibrosarkom, Maligne Lymphome, Andere)

III. Metastasen

Quelle: (15, 16)

1.2 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (Englisch: medullary thyroid carcinoma -MTC) ist ein neuroendokriner Tumor, der sich aus den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse entwickelt (17). Damit unterscheidet sich der Tumor von den anderen Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms, den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, welche aus den follikulären Epithelzellen hervorgehen. Zu diesen wird das papilläre und follikuläre Adenokarzinom sowie das onkozytäre Karzinom - auch Hürthle-Zell-Karzinom genannt - gezählt. Durch De-Differenzierung oder de novo entstehen das gering-differenzierte und entdifferenzierte anaplastische Schilddrüsenkarzinom, welche einen weitaus aggressiveren Krankheitsverlauf bedingen. Darüber hinaus kommen auch Metastasen extrathyreoidaler Tumoren (z.B. Nierenzellkarzinom) oder primäre Lymphome sowie Angiosarkome in der Schilddrüse vor.

1.2.1 Hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom und molekulare Pathogenese des MTC

Etwa 75 % der MTC treten sporadisch auf. In den übrigen Fällen ist das Karzinom hereditär, aufgrund einer autosomal dominanten vererbaren Mutation im Rearranged During Transfection (RET)-Protoonkogen, bedingt (18-20). Es tritt dabei als Teil des Tumor-Syndroms Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2) und ihrer Subtypen MEN2A und 2B bzw. des familiären medullären Schilddrüsenkarzinom (Englisch: familial medullary thyroid carcinoma (FMTC)), einer Variante der MEN2A, auf. Der Begriff Multiple Endokrine Neoplasie definiert vererbare Syndrome, die verschiedene endokrine Organe betreffen und jeweils einen charakteristischen Phänotyp aufweisen (21).

Ursache für diese hereditären MTC Formen sind pathogene Mutationen im RET-Protoonkogen, die auch bei sporadischen Tumoren vorkommen. Das RET

Protoonkogen kodiert für den Tyrosinkinase-Transmembran-Rezeptor auf dem Chromosom 10q11.2 (20).

Es besteht eine Korrelation zwischen dem Genotyp und Phänotyp sowohl beim hereditären als auch sporadischen MTC (22-24). Die Revised American Thyroid Association (ATA) Guideline kategorisiert die RET Mutationen daher in drei Risiko-Level, nach denen sich im klinischen Alltag auch die Therapie- und Follow-up-Strategien richten: Highest risk, high risk, moderate risk (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Risiko-Level der RET Mutationen in MEN2A und MEN2B und die Inzidenz von Phäochromozytomen (PHÄO), primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT), kutaner Lichen Amyloidose (CLA) und Morbus Hirschsprung (HD) in MEN2A. Übersetzte Tabelle aus der Revised ATA Guideline, Druckerlaubnis s. Appendix (25).

RET Mutation	Exon	MTC Risiko-Level ¹	Inzidenz von PHÄO ²	Inzidenz eines pHPT ²	CLA ³	HD ³
G533C	8	MOD	+	-	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	MOD	+/++	+	N	Y
C611F/G/S/Y/W	10	MOD	+/++	+	N	Y
C618F/R/S	10	MOD	+/++	+	N	Y
C620F/R/S	10	MOD	+/++	+	N	Y
C630R/Y	11	MOD	+/++	+	N	N
D631Y	11	MOD	+++	-	N	N
C634F/G/R/S/W/Y	11	H	+++	++	Y	N
K666E	11	MOD	+	-	N	N
E768D	13	MOD	-	-	N	N
L790F	13	MOD	+	-	N	N
V804L	14	MOD	+	+	N	N
V804M	14	MOD	+	+	Y	N
A883F	15	H	+++	-	N	N
S891A	15	MOD	+	+	N	N
R912P	16	MOD	-	-	N	N
M918 T	16	HST	+++	-	N	N

¹ Risiko für ein aggressives MTC: MOD, moderate, H, high, HST, highest.

² Inzidenz von PHÄO und pHPT: + ≈ 10 %, ++ ≈ 20 – 30 %, +++ ≈ 50 %.

³ Y, Auftreten; N, kein Auftreten.

Ca. 80 % der hereditären MTC treten im Rahmen der MEN Typ 2A auf, in 50-60 % der Fälle handelt es sich dabei um ein FMTC (22). Praktisch alle (98 %) MEN2A Patienten¹ entwickeln im Verlauf ihres Lebens ein MTC, bis zu 50 % ein Phäochromozytom und bis zu 30 % einen primären Hyperparathyreoidismus (pHPT). Weiterhin können MEN2A Patienten mit kutaner Lichen Amyloidose, Morbus Hirschsprung oder selten auch

¹ In diesem Text wird zur besseren Lesbarkeit nur die männliche Form verwendet; darin sind männliche, weibliche und diverse Personen eingeschlossen.

prominenten Kornealnerven vergesellschaftet sein. Welche Endokrinopathien begleitend auftreten, hängt von der RET Mutation ab. Beim FMTC-Patienten wird zwar eine MEN2A typische Genmutation nachgewiesen, neben dem MTC werden aber keine weiteren Merkmale apparent (25, 26).

Das MEN2B Syndrom macht 5 % der hereditären MTC aus und wird ebenfalls autosomal dominant vererbt. Bei MEN2B Patienten manifestiert sich das MTC bereits im Kindesalter und hat oftmals einen aggressiven Krankheitsverlauf (27, 28). Ca. 50% der Patienten entwickeln ein Phäochromozytom. Zusätzlich kommt es gehäuft zu einer intestinal betonten generalisierten Ganglioneuromatosis sowie Schleimhautneurinomen im Kopf-Hals-Bereich. Der charakteristische Phänotyp wird außerdem durch einen marfanoiden Habitus, typische Facies, muskuloskeletale Anomalien und okuläre Manifestationen, wie Konjunktivitis sicca und vergrößerte Kornealnerven, ausgemacht (29). Phäochromozytome manifestieren sich bei MEN2 durchschnittlich im Alter von 36 Jahren und sind nahezu immer benigne (25, 30). Die Tumore befinden sich meist in der Nebenniere, in 65 % manifestieren sie sich bilateral und multifokal (25).

Neben den Keimbahnmutationen in den hereditären MTC Formen, finden sich somatische RET Mutationen in mindestens zwei Drittel der sporadischen MTC (31, 32). Weitere pathogene Treiberereignisse betreffen die RAS-Gene, insbesondere H-RAS und K-RAS, die in der Regel in RET-negativen sporadischen MTC zu finden sind (33, 34).

Verglichen mit dem sporadischen MTC, das meist solitär und unilateral in der Schilddrüse auftritt, ist das hereditäre MTC oftmals multifokal zu finden und mit einer vorausgehenden C-Zell Hyperplasie assoziiert (22). Sporadische MTC treten am ehesten in der fünften oder sechsten Lebensdekade auf, hereditäre Formen hingegen entwickeln sich für gewöhnlich sehr viel früher (35). MEN2A oder MEN2B manifestieren sich dagegen mehrheitlich schon im Kindes- und Jugendalter, FMTC etwas später zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (25, 26).

1.2.2 Histopathologie und Erscheinungsbild

Makroskopisch zeigen MTC ein variables Bild, weiß, hellbraun oder rötlich in Farbe und meist fester Textur. Sporadische MTC treten mehrheitlich unilateral und solitär auf; hereditäre MTC sind dagegen meist kleinere Läsionen, die multifokal in beiden Schilddrüsenlappen zu finden sind. Hereditäre Formen liegen außerdem bevorzugt

lateral zwischen dem oberen und mittleren Drittel, wo vermehrt C-Zellen vorkommen (36).

Mikroskopisch zeigt sich ebenfalls ein sehr variables Erscheinungsbild mit runden, polygonalen oder spindelförmigen Zellen, die Zelllagen oder -nester mit peripheren Palisaden bilden und von einem stark vaskularisierten Stroma umgeben sind (25). Diese Zellen stellen entartete C-Zellen dar. C-Zellen sind neuroendokriner Natur und produzieren Calcitonin (Ctn), ein hypokalzämisches Hormon, das ein natürlicher Antagonist des Parathormons ist. Ctn findet sich auch im Stroma der Zellen und zeigt ein Färbeverhalten wie Amyloid (37). C-Zellen entwickeln sich wie die folliculären Zellen aus der Schlundtasche, also dem Endoderm, und nicht wie bis vor Kurzem angenommen aus der Neuralleiste. Sie werden aber in deren Entstehung signifikant von Zellen aus der Neuralleiste beeinflusst (38, 39).

1.2.3 Tumormarker

Ctn ist ein 32-Aminosäure Polypeptid und wird, wie auch das Glykoprotein Carcinoembryonales Antigen (CEA), von den C-Zellen freigesetzt. Da die basalen Serumkonzentrationen von Ctn wie auch von CEA direkt mit der Tumormasse korrelieren, sind sie hilfreiche Tumormarker (25, 40). Ctn zeigt sich in MTC Patienten mit palpablen Schilddrüsenknoten nahezu immer erhöht. Nur in weniger als einem Prozent der medullären Schilddrüsenkarzinome wird Ctn nicht vermehrt freigesetzt (41). Für Ctn können sowohl die Basalwerte als auch Werte nach der Stimulation mit Kalzium, oder früher Pentagastrin, genutzt werden. Pentagastrin war der primär genutzte und empfohlene Stimulationsagent bis es zunehmend weniger verfügbar und 2015 vom Markt genommen wurde (42). Inzwischen wurden diese Tests weitgehend verlassen, da ihr zusätzlicher diagnostischer Nutzen sich als gering herausgestellt hat.

Die C-Zellmasse ist bei Männern zweimal so groß als bei Frauen, was sich auch in den höheren Serumcalcitoninleveln, sowohl basal als auch nach Gabe von Kalzium, widerspiegelt (29). Die Referenzwerte für Basalcalcitonin sind 10 Pikogramm pro Milliliter (pg/ml) für Männer und 5 pg/ml für Frauen. Die Referenzwerte für Kinder sind altersabhängig und insbesondere in den ersten drei Lebensjahren höher als die Erwachsener, fallen in den ersten Lebensmonaten aber deutlich ab (43).

Die Diagnose eines MTC bei Patienten mit einem Schilddrüsenknoten kann präoperativ durch die Routinemessung von Serumcalcitonin mit höherer Sensitivität als durch die Feinnadelaspirationszytologie (FNA) gestellt werden (44, 45). Ctn-Werte über 35 pg/ml

bei Frauen und über 46 pg/ml bei Männern sind hochverdächtig für ein MTC, wenn auch die Datenlage zu Grenzwerten stark variiert (46-49). Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie empfiehlt eine Thyreoidektomie aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit eines MTC bei Frauen ab 30 pg/ml, bei Männern ab 60 pg/ml (46, 50). Da eine frühe Diagnose mit einer Verbesserung der Prognose assoziiert ist, wird bei Schilddrüsenknoten über 1 cm Durchmesser eine Bestimmung der Ctn-Werte standardmäßig empfohlen (25, 51).

Die Messung der Tumormarker wird auch nach der chirurgischen Entfernung des Tumors genutzt, um mögliche Residuen oder im Verlauf auftretende Rezidive festzustellen. Hierfür sind die Verdopplungszeiten von sowohl Ctn als auch CEA hilfreich und können als prognostischen Wert genutzt werden (52). Da es patienten-individuelle Unterschiede gibt, wird eine serielle Messung der Tumormarker empfohlen, um die jeweiligen Werte zu analysieren und so eine valide Bewertung der Tumorprogression vornehmen zu können. Die Berechnung der Verdopplungszeiten ist mittels Online-Rechner möglich, die z.B. von der ATA zur Verfügung gestellt werden. Voraussetzung sind mindestens vier Ctn bzw. CEA-Werte (25). Kurze Verdopplungszeiten sprechen für eine rasche Tumorprogression und damit ungünstigere Prognose. Das Fünf- und Zehnjahresüberleben beträgt bei einer Verdopplungszeit von unter sechs Monaten nur 25 % und 8 %. Bei längeren Verdopplungszeiten zwischen sechs Monaten und zwei Jahren liegt das Überleben bei 92 % und 37 % (53).

1.2.4 Diagnostik

Schilddrüsenknoten sind weit verbreitet, haben aber nur ein geringes Malignitätsrisiko von 1-4 % (14, 54-56). Knoten mit einer Größe von über einem Zentimeter sollten abgeklärt werden. Um eine gutartige von einer bösartigen Neoplasie zu unterscheiden und um unnötige Operationen zu vermeiden, ist eine umfassende präoperative Diagnostik unablässig (siehe Abbildung 1: *Differentialdiagnostik eines Schilddrüsenknotens*). Hierzu gehören eine Anamneseerhebung, welche lokale und systemische Symptomatik sowie eine Familienanamnese und eine körperliche und sonographische Untersuchung der Halsregion einschließt (57). Zu den sonographischen Malignitätskriterien zählen Echoarmut, unregelmäßige Begrenzung und kapselübergreifendes Wachstum, Mikrokalzifikationen sowie eine erhöhte Vaskularisation im Bereich der Knoten (58). Neuerdings kommt zudem die Elastographie von Schilddrüsenknoten zum Einsatz (59). Allerdings sind auch in Kombination die

Kriterien nicht ausreichend sensitiv und spezifisch für das Schilddrüsenkarzinom. Außerdem sollten die Schilddrüsenwerte Thyroidea-Stimulierendes Hormon (TSH), freies Trijodthyronin (fT3) und freies Thyroxin (fT4) sowie Ctn gemessen werden.

Ergänzend kann eine Schilddrüsenszintigraphie mit Technetium-99m Perchnetate oder einem Jodradioisotop (meist 123-I), hormonaktive von nicht-hormonaktiven Knoten unterscheiden. Zeigt sich ein Knoten szintigraphisch hypofunktionell („kalt“) und weist sonographische Auffälligkeiten auf, bestärkt dies den Verdacht auf ein malignes Geschehen und begründet eine weitere Abklärung mittels sonographisch gestützter FNA (s. Abbildung 1). Die Sensitivität zur Detektion eines MTC mit alleiniger FNA liegt bei 50 bis 80%, durch zusätzliche immunhistochemische Untersuchung auf Ctn wird die Sensitivität erhöht (60, 61). Die Auswertung der Biopsie erfolgt nach Empfehlung der Europäischen Schilddrüsengesellschaft (ETA) in fünf Kategorien (s. Tabelle 2).

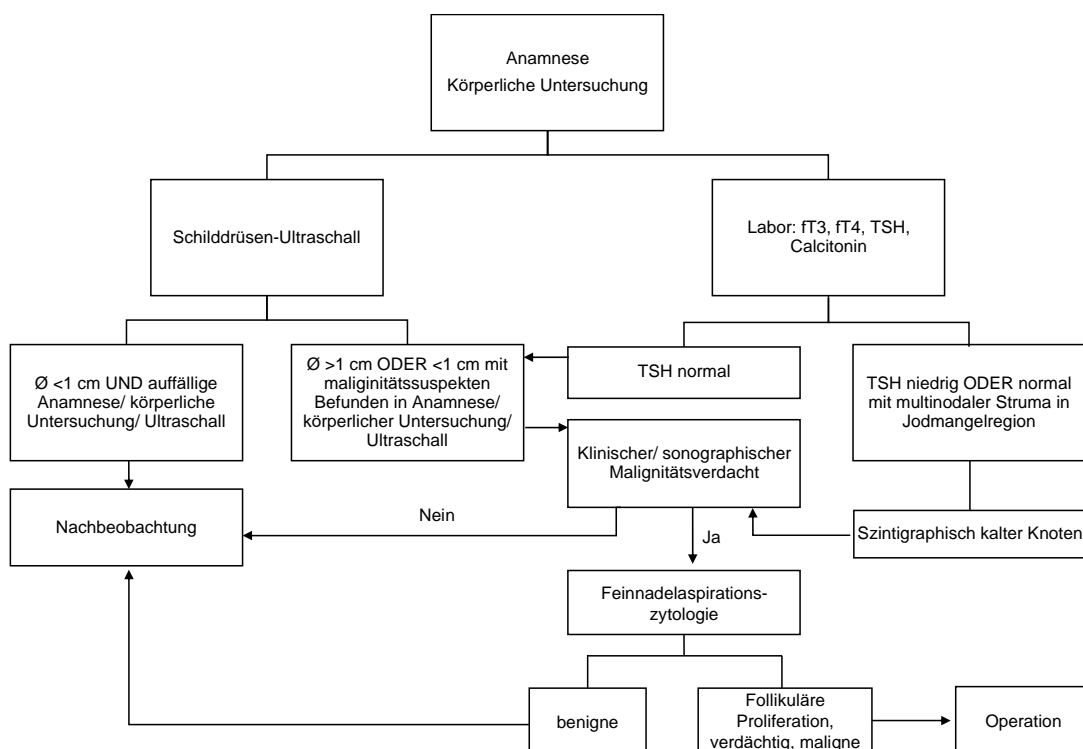


Abbildung 1. Differentialdiagnostik des Schilddrüsenknotens nach der American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi und European Thyroid Association (57, 59).

fT3, freies Trijodthyronin; fT4, freies Thyroxin; TSH, Thyroidea-stimulierendes Hormon

Tabelle 2. Zytologische Klassifikation und die sich daraus ableitenden Handlungsempfehlungen nach den Leitlinien der European Thyroid Association (ETA) (60)

	Zytologische Klassifikation	Empfehlung
I	Unzureichendes Untersuchungsmaterial	Zeitnahe Wiederholung der FNA
II	Kein Nachweis von Tumorzellen	Klinische und sonographische Kontrollen (Größenprogress?)
III	Follikuläre Neoplasie unklarer Dignität	In der Regel Operation, in Einzelfällen Verlaufskontrolle
IV	Verdacht auf Vorliegen von Tumorzellen	Operation
V	Tumorzellen nachweisbar	Operation

FNA, Feinnadelaspirationszytologie

Der Diagnostikalgorithmus nach der Feinnadelpunktion bzw. Erstdiagnose des MTC findet sich in Abbildung 2. Präoperativ erfolgt ein biochemisches und bildmorphologisches Staging. Dazu gehört die Messung der Tumormarker Ctn und CEA. Die Höhe der präoperativen Ctn-Konzentration korreliert mit der TumorgroÙe, bis 100 pg/mL sind MTC praktisch immer auf die SchilddrÙe begrenzt und eine postoperative Normalisierung des Ctn-Wertes (biochemische Heilung) ist wahrscheinlicher als bei höheren Werten (62).

Da der Nachweis einer Keimbahnmutation das operative Procedere auch in Anbetracht eines möglich vorliegenden Phäochromozytoms oder pHPT beeinflussen kann und selbst bei negativer Familienanamnese und initial als sporadisch gewerteten Fällen in 5-10 % vorliegt, wird eine genetische Diagnostik bei allen Patienten empfohlen (63). Bei jedem hereditären Fall soll ein Phäochromozytom und ein pHPT ausgeschlossen werden.

Des Weiteren erfolgt ein systematisches radiologisches Staging und Screening auf Fernmetastasen. Bei sonographischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, klinischen Hinweise auf Fernmetastasierung wie z.B. Knochenschmerzen oder einem präoperativ gemessenen Serumcalcitonin von > 500 pg/ml besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für Fernmetastasen (25, 64). Zur umfassenden Bildgebung gehören die Computertomographie (CT) der Brust- und Halsregion zur Detektion von Metastasen in der Lunge und im Mediastinum, ein 3-Phasen-Kontrastmittel-CT oder Kontrastmittel-

Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber sowie ein axiales MRT und eine Knochenszintigraphie zum Ausschluss von Knochenmetastasen. Fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT und Fluordopa (F-DOPA) - PET/CT sind ebenfalls mögliche, jedoch im Vergleich weniger sensitive bildgebende Verfahren (65).

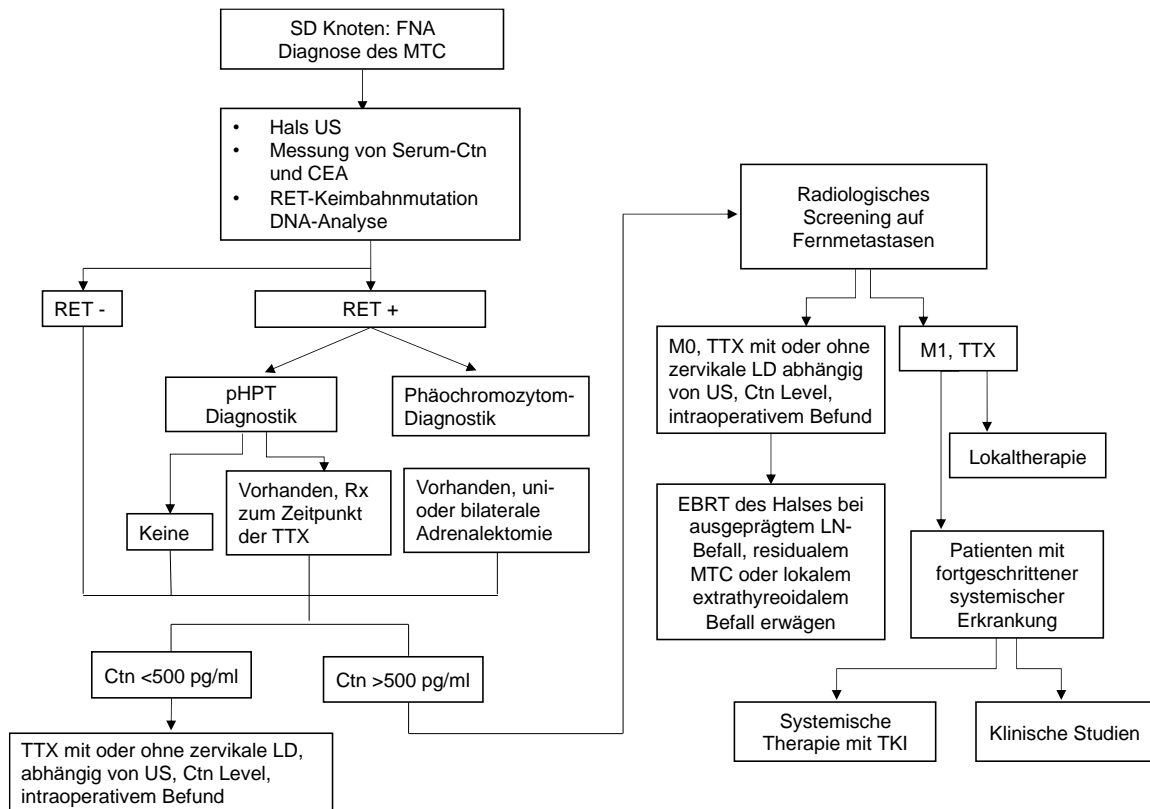


Abbildung 2. Präoperativer Diagnostikalgorithmus nach der Revised ATA Guideline bei Patienten mit einem Schilddrüsenknoten und der histologisch bestätigten Diagnose eines MTC (25). Druckerlaubnis s. Appendix.

CEA, Carcinoembryonales Antigen; Ctn, Calcitonin; EBRT, External Beam Radiotherapy; LD, Lymphknotendissektion; M, Metastasen; RET, Rearranged during Transfection; pHPT, primärer Hyperparathyreoidismus; Rx, Radiotherapie; SD, Schilddrüse(n); TKI, Tyrosinkinaseinhibitor; TTX, Totale Thyreoidektomie; US, Ultraschall

Die Stadieneinteilung erfolgt nach den Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Kriterien, die auf Tumorgöße, lokoregionärer Ausbreitung und Metastasierung basieren. Es handelt sich um die 8. Edition (2017) der TNM-Kriterien, die von der Union internationale contre le cancer (UICC) sowie des American Joint Committee on Cancer (AJCC) übernommen wurden (siehe Appendix Tabelle 1 und 2). Kriterien sind hierbei die Tumorgöße in cm

und die Ausbreitung in benachbarte Strukturen (T), das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (N) oder Fernmetastasen (M).

1.2.5 Therapie

1.2.5.1 Operatives Prozedere

Die einzige kurative Therapie ist die vollständige chirurgische Resektion. Um eine vollständige biochemische Heilung zu erhalten, ist eine totale Thyreoidektomie der unilateralen Lobektomie vorzuziehen, da in ca. 10 % der sporadischen sowie in nahezu allen hereditären Fällen das MTC bilateral auftritt. In hereditären Fällen liegt zudem oftmals eine präkanzeröse diffuse C-Zell-Hyperplasie im anderen Schilddrüsenlappen vor (25). Die biochemische Heilung ist durch die postoperative Normalisierung der Ctn-Werte definiert (66).

Das chirurgische Vorgehen hängt vom Tumorstadium ab. In Patienten mit lokal begrenztem Tumorwachstum ohne Befall der zervikalen Lymphknoten, wird prophylaktisch das zentrale Lymphknotenkompartiment disseziert. Bei Nachweis von befallenen zervikalen Lymphknoten wird zusätzlich die Dissektion des lateralen Lymphknotenkompartiments vorgenommen. Wenn in der präoperativen Bildgebung das ipsilaterale laterale Lymphknotenkompartiment betroffen ist, sollte eine kontralaterale „Neck-Dissection“ in Erwägung gezogen werden, wenn das basale Serumcalcitonin bei über 200 pg/ml liegt (25, 64).

Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung werden in der Regel die betroffenen Lymphknoten-Regionen mitentfernt, jedoch kann bei einem eher palliativen Therapieziel individuell auch ein weniger aggressives Vorgehen gewählt werden.

Serum-Ctn und CEA werden zwei bis drei Monate nach der Thyreoidektomie gemessen. In größeren retrospektiven Analysen liegt die biochemische Heilungsrate bei 62-76 % (49, 67, 68). Wenn die postoperativen Ctn-Level weiterhin erhöht sind, erfolgt eine erneute Bildgebung. Bei Werten unter 150 pg/ml sollte die Halsregion bildmorphologisch auf lokale Residuen untersucht, bei Werten über 150 pg/ml sollte erneut mittels Schnittbildgebung nach Fernmetastasen gesucht werden (25).

1.2.5.2 Weitere therapeutische Optionen

Bei ca. einem Drittel der MTC Patienten kann durch eine Thyreoidektomie keine Heilung erreicht werden. Wenn nicht schon bei der Diagnose Fernmetastasen vorhanden waren, können sich in diesen Fällen im Verlauf der Krankheit Fernmetastasen u.a. in Lunge, Leber, Knochen oder auch im Gehirn entwickeln. Bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium bestehen verschiedene therapeutische Optionen, für die es keine einheitlichen Empfehlungen gibt. Neben der sogenannten „Active Surveillance“, erneuter chirurgische Resektion, Bestrahlung (Englisch: External Beam Radiotherapy (EBRT)) und anderen lokal-ablativen Verfahren wie Chemoembolisation von Metastasen gibt es systemische Therapieansätze. Konventionelle Therapieoptionen wie Radiojod- oder Chemotherapie konnten keinen klaren klinischen Vorteil erweisen, waren jedoch in Vergangenheit Teil der Therapie des MTC. Die Radiojodtherapie, welche bei Malignomen mit Ursprung in den jodhaltigen, follikulären Schilddrüsenzellen Erfolg zeigt, spielt beim MTC keine Rolle, da C-Zellen kein Jod speichern (69).

1.2.6 Prognose

Die Wahrscheinlichkeit eine Heilung zu erzielen, hängt natürlich zunächst mit dem Tumorstadium und der Resektabilität bei der Diagnose zusammen. Die Prognose von Patienten mit MTC wird außerdem von Faktoren wie dem Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose, männlichem Geschlecht, extrathyroidalem Tumorwachstum, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen beeinflusst (25, 49). Das 10-Jahresüberleben liegt bei für die Stadien I, II, III und IV bei 100, 93, 71 und 21 % (70, 71). Die biochemische Heilungsrate bei 62–76 % (25, 49, 67, 68).

Der Krankheitsverlauf kann individuell sehr unterschiedlich sein. Während die Erkrankung in manchen Patienten trotz Fernmetastasen jahrelang indolent verläuft, schreitet die Erkrankung bei anderen Patienten schneller fort. Ein aggressiver Verlauf kann u.a. durch die vorliegende RET-Mutation (insbesondere M918T) sowie Ctn- und CEA-Verdopplungszeiten prognostiziert werden (25, 72-75).

In den letzten Jahren hat sich insgesamt keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt (25, 76).

1.2.6.1 Tyrosinkinaseinhibitoren

Seit 2012 sind die ersten zielgerichteten Therapien, sogenannte „targeted therapies“, für Patienten mit fortgeschrittenem MTC zugelassen.

Die molekulargenetische Basis der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) sind die RET-Mutationen. RET-Keimbahnmutationen sind in allen MEN2-Patienten, somatische RET-Mutationen in ca. 50 % der sporadischen MTC Fälle nachzuweisen (31). Wenn keine RET-Mutationen nachweisbar sind, liegen meist RAS Mutationen kausal vor (33).

Weitere Zielmoleküle der zuerst zugelassenen Multityrosinkinaseinhibitoren (77) sind „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) – Rezeptoren, die sowohl in den MTC-Tumorzellen als auch in den tumoralen Gefäßen exprimiert werden (78) und die Proliferation von Tumorzellen, Angiogenese, invasives Wachstum und die Ausbildung von Metastasen fördern (79). Die bisher eingesetzten TKIs inhibieren eine große Bandbreite an Tyrosinkinasen, darunter die beiden genannten und hemmen dadurch sowohl Tumorwachstum als auch Angiogenese (77).

Während zahlreiche Multikinase-Inhibitoren wie Sorafenib, Sunitinib, Motesanib, Axitinib und Lenvatinib (80-85) in Phase II-Studien getestet wurden (86), sind zwei TKI für das fortgeschrittene MTC zugelassen: Vandetanib (EU-Zulassung 2/2012) und Cabozantinib (EU-Zulassung 3/2014). Vandetanib wirkt selektiv an RET-, VEGF- und Endothelial Growth Factor (EGF)-Rezeptoren, Cabozantinib ist ein c-MET-, VEGFR2- und RET-Multikinaseinhibitor. Bei Patienten, die mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt wurden, zeigte sich ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhielten. Ob das Gesamtüberleben der Patienten beeinflusst wird, bleibt jedoch unklar (87, 88).

Neuerdings wurden mit den selektiven RET-Inhibitoren Selpercatinib und Pralsetinib zwei neue, hocheffektive Substanzen (Pralsetinib: in der EU nicht für das MTC) zugelassen (32).

1.2.6.2 Chemotherapie

Generell gilt das MTC als nur gering chemotherapiesensibel. Bei therapierefraktären Fällen des fortgeschrittenen MTC kann eine Dacarbazin-basierte Chemotherapie versucht werden (89). Dacarbazin ist aus der Gruppe der Alkylantien und wird zum Beispiel beim Malignen Melanom therapeutisch eingesetzt (90). Insgesamt spielen zytotoxische Chemotherapeutika nur noch selten eine Rolle, sind aber nach wie vor Teil

der Forschung, welche ein verbessertes Ansprechen der MTC-Zellen auf zytotoxische Medikamente anstrebt (91).

Vor der Einführung der TKI war die Chemotherapie relevanter für die Behandlung des metastasierten MTC. Zum Einsatz kamen Doxorubicin sowie verschiedene Kombinationen wie Doxorubicin (Adriamycin) und Dacarbazin; Doxorubicin und Cisplatin; Doxorubicin, Vindesine und Cisplatin; Dacarbazin und 5-Fluorouracil; Cyclophosphamide, Vincristine und Dacarbazin; Dacarbazin und 5-Fluorouracil oder Dacarbazin, 5-Fluorouracil und Epirubicin (91-97).

1.2.6.3 Somatostatinanaloga

Neben der Chemotherapie kamen beim fortgeschrittenen MTC auch Somatostatinanaloga zum Einsatz. Somatostatin ist ein endogenes Peptidhormon, das viele sekretorische und proliferative Zellfunktionen unterbricht, indem es an Somatostatinrezeptoren (SSTR) bindet. SSTR finden sich auf Zellen des MTC und auch auf Zellen verschiedener gastrointestinaler neuroendokriner Tumoren (98). Somatostatinanaloga wie Octreotid und Lanreotid wurden entweder allein oder in Kombination mit Interferon angewandt (70, 99-101). Im Rahmen von Studien zeigten sie sich dabei zur Symptomkontrolle hilfreich, ohne einen signifikanten Effekt auf die Tumormasse zu haben (91, 102).

1.2.6.4 Radionuklidtherapie

Hingegen werden sich die SSTR Typ 2, die auf den meisten MTC-Zellen exprimiert werden, für die Radionuklidtherapie zunutze gemacht (103). Hierfür werden Somatostatinanaloga mit therapeutisch wirksamen radioaktiven Molekülen, die eine hohe interne Strahlendosis im Tumorgewebe ermöglichen, markiert. Meist handelt es sich hierbei um ein mit Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) oder mit Yttrium-90 (⁹⁰Y-DOTATATE) markiertes Somatostatinanalogon (104). Da die SSTR 2 nur in 50-70 % der MTC dicht genug angesiedelt sind, um therapeutisch genutzt werden zu können, muss vor der Radionuklidtherapie die SSTR 2- Expression mittels PET/CT getestet werden (105). Die Radiopeptidtherapie stellte in der Vergangenheit eine weitere therapeutische Option im Rahmen von Studien dar und ist heute weiterhin im Fokus der Forschung. Die Ansprechraten sind bei minimaler Toxizität vielversprechend (106-110). Das MTC hat sogar ein vergleichsweise besseres Ansprechen auf Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie als zum Beispiel das Radiojod-refraktäre differenzierte Schilddrüsenkarzinom, was möglicherweise an der höheren Dichte von SSTR 2 beim MTC liegt (110).

1.2.7 Knochenmetastasen

Da das MTC zu einer frühzeitigen lymphogenen Metastasierung neigt, können bei bis zu 75 % der MTC Patienten mit einem tastbaren Schilddrüsenknoten bereits bei Diagnose zervikale Lymphknotenmetastasen detektiert werden, in 10-15% sind zudem Fernmetastasen vorhanden (111). Fernmetastasen betreffen zahlreiche Organe wie Leber, Lunge und Knochen, gelegentlich auch Mamma, Haut oder Gehirn. Während lokal begrenzte Tumoren mit einem 10 Jahres-krankheitsspezifischen Überleben von 96 % eine geringe Mortalität aufweisen, sinkt diese Rate auf 44 %, sobald Fernmetastasen auftreten (112, 113).

Beim Schilddrüsenkarzinom stellen Knochenmetastasen die zweithäufigste Manifestation von Fernmetastasen dar (114). Knochenmetastasen können sich überall im Skelett manifestieren. Häufig ist das axiale Skelett mit Becken, Wirbelsäule und Rippen betroffen, aber auch in Extremitäten und Schädel können Knochenläsionen auftreten.

Die Metastasierung in den Knochen entsteht durch einen mehrschrittigen Prozess. Dazu gehören die Loslösung von Tumorzellen aus dem Primärtumor, die Migration durch den Blutstrom bis zu den Kapillaren des Knochens, dortige Extravasion und Einnistung in das Knochenmark, weitere Proliferation bis hin zu Mikrometastasierung, Rekrutierung von Blutversorgung, und letztlich unkontrolliertes Wachstum und Invasion des umliegenden Gewebes und darüber hinaus (115).

Tumorzellen haben intrinsische Eigenschaften und produzieren zahlreiche Proteine, die den Knochenmikrokosmos zu ihren Gunsten verändern können. Diese Wechselbeziehung wird in der „Seed and Soil“ Theorie von Paget (1889) beschrieben (116, 117). Sobald sich Krebszellen (Seed) im Knochen (Soil) eingenistet haben, können sie ihre Umgebung mit tumoreigenen Faktoren verändern und so ihr Überleben und das Metastasenwachstum ermöglichen und aufrechterhalten. Tumorzellen setzen beispielsweise das Parathyroid hormone-related Protein (PTHrP) frei, das Receptor Activator of Nuclear Factor KB Ligand (RANKL) auf Zellen der Osteoblastenzellreihe (u.a. Osteoblastenvorläufer, Osteoblasten, Osteoklasten) hochreguliert. RANKL bindet wiederum an Receptor Activator of Nuclear Factor KB (RANK) auf Osteoklasten und Osteoklastenvorläufern, um mehr Osteoklasten zu rekrutieren und die Knochenresorption durch diese voranzutreiben. Während des Knochenabbaus werden Wachstumsfaktoren (z.B. Transforming Growth Factor β (TGF- β)) und ionisiertes

Kalzium aus der Knochenmatrix freigesetzt, die erneut Krebszellen aktivieren und damit das Metastasenwachstum fördern (115). Ein „circulus vitiosus“ entsteht (118).

Knochenmetastasen stören demnach den normalen Umbauprozess, der sich ständig im Knochen abspielt. Dies führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Knochenabbau durch Osteoklasten und -aufbau durch Osteoblasten. Je nachdem welcher Prozess überwiegt, können Knochenmetastasen radiologisch nach Morphologie unterschieden werden: Zum einen gibt es osteolytische Metastasen, die die Knochenstruktur zerstören und zum anderen osteoblastische Metastasen, die eine knochenähnliche Struktur aufweisen. Es kann sich auch um ein gemischtes Bild handeln, wenn beide Wachstumseigenschaften auftreten. Derzeit ist unklar, welche Morphologie beim MTC überwiegt.

Zur Diagnostik können Skelettszintigraphie mit Tc-99m-Phosphonat oder die native CT eingesetzt werden. Sinnvolle Alternativen sind die Kernspintomographie, das 18F-FDG-PET/CT und das konventionelle Röntgen.

Während manche Knochenmetastasen, insbesondere an wenig belasteten Skelettabschnitten, lange symptomlos bleiben, haben andere Knochenmetastasen eine erhebliche Beschwerdesymptomatik zur Folge. So sind sie der häufigste Grund für tumorbedingte Schmerzen (119). Es wird angenommen, dass die Schmerzen u.a. durch Osteolyse, tumoreigene Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, Mikrofrakturen, Dehnung des Periosts oder direkte Infiltration von Nerven ausgelöst werden (120). Der Schmerzcharakter hängt von der Lokalisation der Knochenmetastasen ab. Bei Becken- oder Extremitätenmetastasen überwiegen lokale Schmerzen, Läsionen der Wirbelsäule sind charakteristischerweise mit radikulären Schmerzen assoziiert (121).

1.2.8 Skeletal-related events

Das Wachstum von Knochenmetastasen stört das Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und Knochenresorption und kann dadurch verschiedene Komplikationen des Knochengerüsts, so genannte Skeletal-related events (SREs), hervorrufen (122). Unter SREs werden alle knochenbezogenen Ereignisse wie pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks, Knochenoperation, Knochenbestrahlung und maligne Hyperkalzämie zusammengefasst (123, 124). Diese treten in etwa der Hälfte (in 48 %) der MTC-Patienten mit Knochenmetastasen auf (125). Sie beeinträchtigen signifikant die Lebensqualität der Patienten und stellen eine relevante wirtschaftliche und gesundheitliche Belastung dar (126-128). Da Schmerzen

allein nicht leicht zu objektivieren sind, gelten nicht sie selbst sondern ihre Ursache (z.B. pathologische Fraktur) oder Therapie (fokale Bestrahlung oder orthopädische Eingriffe) als SRE.

Pathologische Frakturen sind Knochenbrüche ohne adäquates Trauma (129). Sie sind eine häufige Komplikation und gleichfalls häufige Erstmanifestation von Knochenmetastasen.

Die Einengung des Spinalkanals und Kompression des Rückenmarks ist eine Komplikation, die einen medizinischen Notfall darstellen kann. Die Patienten haben lokale Schmerzen über der Läsion, die sich durch Bewegungen, die den intraduralen Druck erhöhen, verstärken. Oft strahlen die Schmerzen aus und es kann zu neurologischen Ausfällen wie Parese, Paralyse bis hin zu Querschnittssymptomatik (Lähmung und autonome Dysfunktion z.B. der Blase) kommen.

Eine „Hypercalcemia of Malignancy“ (HCM) ist die Folge von Knochenabbau und daher insbesondere mit osteolytischen Metastasen vergesellschaftet. Die Resorption des Knochens wird primär durch Osteoklasten ausgeführt und nicht durch die Tumorzellen selbst. Diese tragen indirekt durch die Produktion von Osteoklasten-stimulierenden Faktoren zum Knochenabbau bei (130). Die Symptome der HCM, wie Fatigue, Appetitlosigkeit oder Konstipation, sind unspezifisch. Unbehandelt führen die hohen Kalziumlevel zu einer Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen, zu Herzrhythmusstörungen, oder zum Tode (131).

1.2.9 Therapie der Knochenmetastasen

1.2.9.1 Tumororthopädische Operationen

Die Hauptziele für das chirurgische Vorgehen sind die Eindämmung von Schmerzen, die Prävention von pathologischen Frakturen oder die Behandlung einer solchen, Stabilisierung, funktionelle Wiederherstellung und damit Verbesserung der Lebensqualität. Außerdem kann ein chirurgischer Eingriff bei Rückenmarkskompression, mitunter notfallmäßig, erforderlich sein (132). Die Zementoplastie ist eine häufige Intervention, die insbesondere zur Stabilisierung von Wirbelkörpern (Kyphoplastie) durchgeführt wird. Dabei wird unter radiologischer Kontrolle perkutan chirurgischer Zement (Polymethylmethacrylate) in die Knochenläsion gespritzt (133).

1.2.9.2 Strahlentherapie (EBRT)

Die EBRT wird zur Linderung von Schmerzen, zur Verkleinerung der Tumormasse und zur Stabilisierung frakturgefährdeter oder frakturerter Areale durch Rekalzifikation des Knochens eingesetzt. Postoperativ kann eine Bestrahlung auch lokal der Rezidivprophylaxe dienen. Bei insgesamt geringen Nebenwirkungen gibt es variable Dosierungsschemata zwischen 8 Gray (Gy) und 50 Gy, die lokal, regional oder systemisch angewandt werden. Die Standarddosis für eine lokale Bestrahlung einer Knochenläsion ist 8 Gy. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden Schmerzen kann eine zweite oder dritte Dosis von 8 Gy hilfreich sein (134).

1.2.9.3 Antiresorptive Therapie

Zur Vorbeugung von SREs werden bereits in zahlreichen Tumorentitäten Antiresorptiva wie Bisphosphonate oder Denosumab eingesetzt. Beide hemmen die Knochenresorption durch Osteoklasten.

Denosumab ist ein monoklonaler RANKL-Antikörper und unterbricht damit einen wichtigen Zwischenschritt in der Formation und Aktivierung von Osteoklasten. Bisphosphonate sind Pyrophosphatanaloga (P-O-P), in denen das zentrale Sauerstoffelement durch Kohlenstoff ersetzt wurde (P-C-P). Sie binden bevorzugt an Resorptionszonen im Knochen und werden dort von Osteoklasten aufgenommen. In der Zelle stören sie den Zellmetabolismus und hemmen die Zellaktivität. Sie haben zudem einen apoptotischen Effekt, indem sie die Differenzierung und Reifung der Osteoklasten unterbrechen (135). Bisphosphonate reduzieren auf diese Weise die Knochenresorption durch Osteoklasten und fördern gleichzeitig die Mineralisierung des Knochens. In präklinischen Modellen konnte außerdem ein Einfluss auf Makrophagen, T-Zellen, Osteoblasten und, in sehr hoher Dosis, sogar auf Tumorzellen gezeigt werden (136, 137). Zumindest lässt sich ein indirekter Antitumor-Effekt über den „Circulus vitiosus“ (s.o.) vermuten, da bei reduziertem Knochenabbau auch weniger tumorstimulierende Faktoren freigesetzt werden (138).

Bisphosphonate werden zur Prävention von neuen Osteolysen und SRE eingesetzt (139) und sind das Mittel der Wahl zur Therapie von HCM (135, 140). Sie reduzieren außerdem osteolysebedingte Schmerzen von Knochenmetastasen (121). In 1-10 % der Fälle tritt bei intravenöser Bisphosphonat-Therapie eine Osteonekrose des Kiefers auf. Aus diesem Grund sollte vor der Behandlung immer ein Zahnstatus erhoben werden (141).

1.3 Studienlage und Zielsetzung meiner Doktorarbeit

Die Studienlage zum MTC mit Knochenmetastasen und SREs ist derzeit unzureichend (125, 126). Bekannt ist, dass in etwa der Hälfte (48 %) der MTC-Patienten mit Knochenmetastasen knochenbezogene Ereignisse auftreten (125). Da diese häufigen Komplikationen einen drastischen Einschnitt in die Lebensqualität der Patienten verursachen und eine relevante wirtschaftliche und nicht zuletzt gesundheitliche Belastung darstellen können (126-128), erschien eine genaue Untersuchung dieser knochenbezogenen Ereignisse dringend erforderlich. Es ist außerdem offen, ob Knochenmetastasen und ihre Komplikationen die Prognose des MTC beeinflussen. Choksi et al. konnten eine höhere krankheitsspezifischen Mortalität bei Patienten mit Knochenereignissen (Knochenmetastasen mit oder ohne SRE) feststellen und im Vergleich zum follikulären Schilddrüsenkarzinom traten beim MTC mehr knochenbezogene Komplikationen auf (126). Dieses Ergebnis weicht von Xu et al. ab, die keinen Unterschied zwischen den Mortalitätsraten bei MTC Patienten mit oder ohne SREs fanden (125). Der Grund für diese Diskrepanz ist unklar. Möglicherweise hängen die verschiedenen Ergebnisse mit der unterschiedlichen Morphologie der Knochenmetastasen zusammen. Es wird angenommen, dass osteolytische Knochenmetastasen mit einem höheren Risiko für SREs verbunden sind, da sie zum Beispiel ein höheres Risiko für pathologische Frakturen bergen (120). Es ist derzeit unklar, ob primär osteolytische oder osteoblastische Knochenmetastasen beim MTC vorliegen und welchen Einfluss die Morphologie genau auf das Auftreten von SREs oder auf die Mortalität hat. Es gibt bisher keine Studie, die SREs nach der Morphologie der Knochenmetastasen untersucht und unterteilt.

Die schwache Studienlage zieht sich im Einsatz von antiresorptiver Therapie (ART) fort, für die es in internationalen Leitlinien aktuell nur eine (Grad C-) Empfehlung bei schmerzhaften Knochenmetastasen gibt (25). Im klinischen Alltag wird daher bei allen übrigen Fällen arzt- und patientenindividuell über die Anwendung von ART entschieden und sich auf den Nutzen von ART in anderen Tumorentitäten berufen (25, 142). Die Wirkung von ART konnte nämlich in zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien für u.a. Brust-, Prostata-, oder Lungenkrebs nachgewiesen werden (143-145). Auch für Knochenmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wurde bereits eine günstige Beeinflussung von Knochenmetastasen durch ART festgestellt (146). Unter antiresorptiver Therapie treten SREs seltener und später im Krankheitsverlauf auf.

Außerdem haben Patienten weniger Schmerzen und berichten über eine verbesserte Lebensqualität (143, 144, 147). Insgesamt reduzieren Bisphosphonate das Auftreten von SRE um 25-40 % (122, 148).

Es ist daher das Ziel dieser multizentrischen Studie, klinische und morphologische Eigenschaften sowie die Inzidenz von Knochenmetastasen beim MTC aufzuzeigen. Es soll untersucht werden, welche prognostische Bedeutung die Morphologie der Knochenmetastasen beim MTC hat und ob die Morphologie Einfluss auf das Auftreten von s.g. SREs nimmt. Außerdem wird untersucht, inwiefern antiresorptive Therapie bereits im klinischen Alltag eingesetzt wird und ob sie das Behandlungsergebnis für Patienten mit Knochenmetastasen beeinflusst, indem sie knochenbezogenen Ereignisse reduzieren. Weiter ist völlig unklar, ob TKI, die erst seit wenigen Jahren zum Einsatz kommen, den Krankheitsverlauf in Bezug auf die Knochenmetastasen und deren Komplikationen beeinflussen.

2 Methodik

2.1 Setting und Studiendesign

2.1.1 Multizentrische Studie

Beim MTC handelt es sich um eine seltene Tumorerkrankung und hat unter den nodulären Krankheiten der Schilddrüse eine Inzidenz von 1-2 % (113, 149). Um eine ausreichend große Fallzahl garantieren zu können, wurde ein multizentrisches Setting gewählt. Die vier Zentren, welche Patientendaten für diese Studie zur Verfügung stellten, waren das Uniklinikum Würzburg (Anzahl Patienten: 21) und das Klinikum der Universität München mit den Campus Großhadern und Innenstadt (13), das Klinikum Augsburg (6) und die Endokrinologisch-Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis Heidelberg in dortiger Zusammenarbeit mit den Professores Dr. med. Karin Frank-Raue und Dr. med. Friedhelm Raue (74 Patienten). Es handelte sich somit um eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie.

2.1.2 Tumorregister

Die an dieser Studie beteiligten Zentren gehören alle der *Studiengruppe für seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und der Nebenschilddrüsen* an und sind am Aufbau eines nationalen krankheitsspezifischen Tumorregisters beteiligt. Im Register erfasste Entitäten sind das medulläre Schilddrüsenkarzinom, das undifferenziertes/anaplastische sowie das Radiojod-refraktäre/gering-differenzierte Schilddrüsenkarzinom und auch das Nebenschilddrüsenkarzinom. Die Seltenheit dieser Erkrankungen macht das Erreichen von ausreichend großen Fallzahlen für Studien schwierig. Dadurch entsteht ein Mangel an standardisierten Therapieempfehlungen. Um dieser Problematik entgegenzuwirken, begannen im November 2012 insgesamt 10 Zentren mit der Akquirierung und dem Zusammenschluss von Daten. Neben dem Universitätsklinikum Würzburg, dem Klinikum der Universität München (Campus Großhadern und Innenstadt), dem Klinikum Augsburg und der Endokrinologisch-Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis Heidelberg, arbeiten auch das Uniklinikum Düsseldorf, das Uniklinikum Greifswald, das Universitätsklinikum Schleswig- Holstein (Campus Lübeck), das Universitätsklinikum Marburg-Gießen (Campus Marburg), das Helios Klinikum Schwerin und das Diakonie-Klinikum Stuttgart am Aufbau des Tumorregisters. Die Daten dieser Studie sollen ebenfalls in das Register eingepflegt werden.

Das Studienprotokoll wurde vom Ethikkomitee der Universität Würzburg angenommen (Nummer 96/13) und anschließend auch von den teilnehmenden Zentren der Arbeitsgruppe Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen übernommen.

2.1.3 Datenakquise

Die retrospektiv erfassten Daten wurden von der Promovendin selbst in den vier beteiligten Zentren erhoben. Die Akquise fand durch Aktenstudium statt. Patientenakten lagen entweder in Papierform oder digitalisiert vor (elektronische Akten, E-Akten). Die Akten wurden von den teilnehmenden Zentren bereitgestellt, teilweise wurde dafür auch im Archiv der Kliniken (Klinikum Augsburg und Universitätsklinik München) recherchiert.

Zu erhebende Daten wurden im Voraus festgelegt. Neben den patientenbezogenen Stammdaten wurde die Erhebung folgender Items beschlossen:

Daten zur Erstdiagnose inklusive Symptomatik, Tumorstadium, Tumormarker und bildmorphologische Informationen, Daten zur Primäroperation inklusive Ausmaß der Lymphknotendisektion sowie postoperative Tumormarker, Daten zur weiterführenden Tumorthherapie u.a. Bestrahlung und systemischer Tumorthherapie, Daten zum weiteren Krankheitsverlauf inklusive Tumormarker und bildmorphologische Verlaufskontrollen, Daten zu Lokalisation und Morphologie von Knochenmetastasen, SREs sowie Art und Dauer antiresorptiver Therapien und Endpunkte wie Tod mit Todesursache oder Datum des letzten validen Kontaktes mit Status der Tumorerkrankung.

Die relevanten Daten wurden hierbei Arztbriefen, Protokollen aus Tumorkonferenzen, Operations- und Pathologieberichten sowie Therapieprotokollen entnommen. TKI wurden zum Teil innerhalb von klinischen Studien angewandt, deren Dokumentation ebenfalls als Quelle dienten. Radiologische Befunde waren Quelle für das mögliche Vorliegen von Fernmetastasen. Endpunkte und andere fehlende Informationen wurden mithilfe eines Serienbriefes bei Hausärzten und anderen Mitbehandlern in Erfahrung gebracht.

2.1.4 Einschlusskriterien

Eingang in die Auswertung fanden Patienten mit histologisch gesichertem medullärem Schilddrüsenkarzinom mit bildmorphologischem Nachweis von Knochenmetastasen (n=114), deren Erstdiagnose zwischen 1974 und 2016 gestellt wurde. Die histologische Sicherung geschah durch die histopathologische Untersuchung von Gewebematerial,

das entweder intraoperativ oder durch eine FNA gewonnen wurde. Die gesamte Kohorte wurde in den deskriptiven Analysen berücksichtigt: Es wurden sowohl sporadische als auch hereditäre Fälle in die Kohorte aufgenommen. Das Tumorstadium der MTC Patienten wurde mit der Achten Ausgabe der UICC und AJCC bestimmt (siehe Appendix Tabelle 1 und 2). Es wurden Patienten in allen Tumorstadien in den Datensatz aufgenommen.

Fälle mit Zweittumoren, die ebenfalls zu Knochenmetastasierung neigen, wurden nicht berücksichtigt. Hierfür wurde folgende Definition festgelegt: Der Nachweis einer aktiven Tumorerkrankung muss mindestens fünf Jahre her sein mit Ausnahme kurativ entfernter primär kutaner Karzinome.

2.1.5 Gesamtkohorte

Für den Großteil der deskriptiven Analysen wurde die Gesamtkohorte berücksichtigt. Nach Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien umfasste diese 114 Patienten.

2.1.6 Subgruppe zur Therapie mit TKI

Um eine genauere Aussage über den Einfluss von TKI auf das Auftreten von SREs treffen zu können, wurde in dieser Subgruppe Patienten zusammengefasst, welche eine TKI-Therapie mindestens einen Monat vor Auftreten des ersten SRE erhalten haben.

Das gleiche Vorgehen erfolgte mit der antiresorptiven Therapie. In einer Subgruppe wurden die Patienten zusammengefasst, welche Bisphosphonate und oder Denosumab mindestens einen Monat vor Auftreten eines ersten SRE erhalten haben.

2.1.7 Endpunkte

Als Endpunkte der Studie wurden das Auftreten von SREs, krankheitsbedingter Tod oder das Datum des letzten verlässlichen Kontakts gewählt.

2.1.8 Begriffe/ Definitionen

2.1.8.1 Skeletal-related events

In dieser Studie wurde die allgemein genutzte Definition von SREs übernommen: Als SREs galten pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression,

chirurgische Eingriffe am Knochen, Knochenbestrahlung und Hyperkalzämie einer malignen Grunderkrankung (siehe Einleitung). Da pathologische Frakturen wie auch Rückenmarkskompression meist therapeutisch angegangen werden, entweder durch einen chirurgischen Eingriff oder lokale Bestrahlung, bestand das Risiko, einzelne SREs doppelt zu zählen. Um dies zu vermeiden, wurde in diesen Fällen die pathologische Fraktur oder die Rückenmarkskompression als knochenbezogenes Ereignis eingeschlossen, jedoch nicht die Therapie eines solchen SRE, wenn diese innerhalb eines Monats aufeinander folgten.

2.1.8.2 Morphologie der Knochenmetastasen

Die Morphologie der Knochenmetastasen ist entweder osteolytisch, osteoblastisch oder gemischt und wurde durch den lokalen Radiologen befundet und bestimmt, eine Referenzbefundung fand nicht statt. Hierbei wurde der radiologische Befund vor Einleitung jeglicher systemischer oder lokal radiologischer sowie chirurgischer Therapie verwendet, da diese die morphologische Erscheinung der Knochenmetastasen verändern können.

2.1.9 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem IBM-Programm SPSS Version 25 der Firma IBM mit Hauptsitz in Armonk, New York, USA. Grafiken und Diagramme wurden ebenfalls mit diesem oder mit den Microsoft-Office-Programmen Excel (Version von 2019) der Firma Microsoft mit Hauptsitz in Redmond, Washington, USA erstellt.

Das Überleben der Patienten wurde in Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt. Um Gruppen zu vergleichen wurde der Log-Rank-Test genutzt.

Das Cox-Regressions-Modell (proportional hazards model) wurde für multivariate Analysen (rückwärts schrittweise Regression) angewendet.

Risikofaktoren für SREs und therapeutische Effekte zur Prävention von SREs wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Exakten Test nach Fisher für kleine nicht normal verteilte Gruppen mit kategorialer Variablen oder mit dem One-way-ANOVA-Test für metrische Daten berechnet. P-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant eingestuft.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika

Das Flussdiagramm (Abbildung 3) zeigt die Auswahl von Patienten, die in diese Studie eingeschlossen werden konnten.

An den vier teilnehmenden Schwerpunktzentren wurden insgesamt 1060 Patienten mit einem MTC auf Knochenmetastasen untersucht. Bei der Mehrheit der Patienten (n=644) lagen keine Fernmetastasen vor. Von den 416 Patienten mit einem metastasierten MTC konnten in 120 Fällen Knochenmetastasen bestätigt werden. Ausgeschlossen werden mussten weitere sechs Patienten mit einem zu Knochenmetastasen neigendem Zweitkarzinom, da eine exakte Differenzierung der Genese der Knochenmetastasen retrospektiv nicht immer möglich ist.

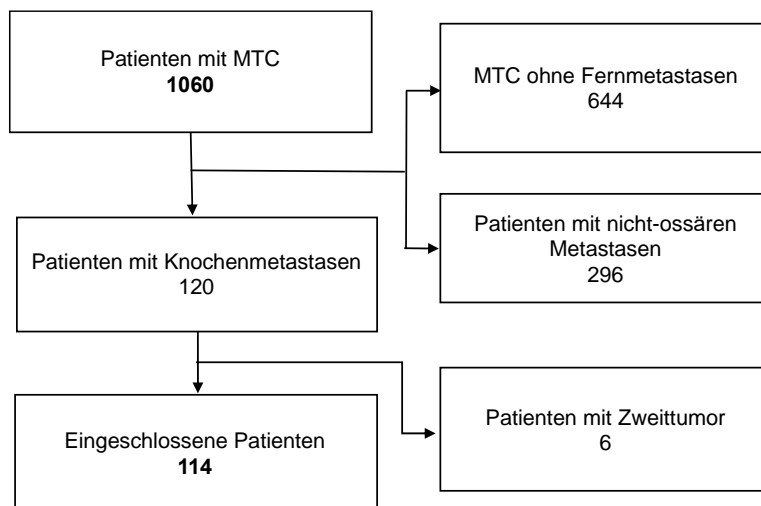


Abbildung 3. Flussdiagramm der für diese Studie ausgewählte Patienten MTC, Medullary Thyroid Carcinoma

Die klinischen Eigenschaften der 114 in der Studie eingeschlossenen Patienten mit MTC und Knochenmetastasen finden sich in Tabelle 3.

Insgesamt konnten 114 MTC Patienten mit Knochenmetastasen in die Studie eingeschlossen werden. Es handelt sich um 77 Männer und 44 Frauen. Bei 88 Patienten (77 %) lag ein sporadisches und bei 26 (23 %) ein hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom vor. Bei neun MEN2 Patienten lag mindestens ein Phäochromozytom vor, davon waren in fünf Fällen beide Nebennieren betroffen. Der

Altersmedian bei der Erstdiagnose von sporadischen Fällen war 45 Jahre (Spannweite 15-81), und bei Patienten mit einem hereditären MTC 27 Jahre (Spannweite 15-57). Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der Erstdiagnose des MTC lag bei 5,8 Jahren (Spannweite 0,1-30,3), die mediane Nachbeobachtungszeit nach der Erstdiagnose Knochenmetastasen bei 26,6 Monaten (Spannweite 0-188). Endpunkte waren hierbei entweder das Versterben der Patienten oder das Erreichen des Endes des Beobachtungszeitraums im November 2016.

43 Patienten (38 %) verstarben während der Nachbeobachtungszeit. Das mediane Gesamtüberleben nach der Erstdiagnose von Knochenmetastasen betrug 1,5 Jahre (Spannweite 5 Monate-7,4 Jahre).

Im Verlauf der Erkrankung präsentierten die meisten Patienten (97,2 %) regionäre Lymphknotenmetastasen. Weitere nicht-ossäre Metastasen fanden sich häufig in Leber (60,5 %), Lunge (50 %) oder Gehirn (26,3 %) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. Klinische Eigenschaften der MTC Patienten mit Knochenmetastasen

Charakteristik	Anzahl der Patienten (%)
Größe der Kohorte	114
Männliches Geschlecht	70 (61,4)
Weibliches Geschlecht	44 (38,6)
Alter bei Erstdiagnose des MTC	
Median (Spannweite), in Jahren	45 (15-81)
Initiales Tumorstadium	
T	
pT1	9 (7,9)
pT2	28 (24,6)
pT3	27 (23,7)
pT4	22 (19,3)
pTx	28 (24,6)
N	
pN0	6 (5,3)
pN1	44 (57,9)
pN2	6 (5,3)
pNx	56 (49,1)

Charakteristik	Anzahl der Patienten (%)
M	
cM0	17 (14,9)
cM1	34 (29,8)
cMx	63 (55,3)
Präsenz von nicht-knöchernen Metastasen	111 (97,2)
Lokalisation von nicht-knöchernen Metastasen	
Lokal-regionäre Lymphknoten	111 (97,2)
Leber	69 (60,5)
Lunge	57 (50,0)
Gehirn	30 (26,3)
Andere*	30 (26,3)

* Andere Lokalisationen von nicht-knöchernen Fernmetastasen waren: Mediastinale (n=7) oder retroperitoneale (n=2) Lymphknoten, Pankreas (n=4), Mamma (n=4), und die Nebenniere (n=4).
MTC, Medullary Thyroid Carcinoma; M, Metastasen; N, Nodes (Lymphknoten); T, Primärtumor

3.2 Tumor-spezifische Therapie

Eine Zusammenfassung der tumorspezifischen Therapie wird in Tabelle 4 gezeigt. Als Ersttherapie erfolgte bei 98 % der Patienten die Tumorchirurgie. Hier handelte es sich bei 86 % der Fälle um eine komplette Thyreoidektomie, bei 5 % um eine subtotale Thyreoidektomie und bei 3,5 % eine Hemithyreoidektomie. Bei 42 % wurde zusätzlich eine radikale Neck-Dissection, in 12 % eine modifizierte radikale Neck-Dissection und in 22 % eine selektive Neck-Dissection durchgeführt. 31 der Patienten erhielten eine lokale externe Strahlentherapie zur Rezidivprävention und/oder Behandlung von regionalen Metastasen und Komplikationen.

Eine zytotoxische Chemotherapie kam bei 23 % der Patienten zum Einsatz. Dabei handelte es sich um Kombinationstherapien mit Doxorubicin, Cisplatin und Vindesin oder Cyclophosphamid, Vincristine und Dacarbazine und andere auf Platin basierende Kombinationen. Vier Patienten erhielten Radionuklidtherapie mit ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE. Ein in der Vergangenheit für MTC genutztes Somatostatin-Analogon erhielt 11 % der Patienten.

Zielgerichtete Therapien, sogenannte „targeted therapies“, wie TKI kamen bei 40 der 114 Patienten zum Einsatz. Vandetanib war dabei die am häufigsten eingesetzte Erstlinientherapie, die 24 Patienten (21 %) erhielten. 16 % der Patienten wurden mit mindestens zwei TKI, 5 % sogar mit mindestens drei verschiedenen TKI behandelt.

Nebenwirkungen der TKI wurden insbesondere bei Vandetanib beschrieben und waren u.a. Hautreaktionen wie Akne, Schleimhautentzündungen, Fatigue, Parästhesien oder Taubheitsgefühle in den Fingern, gastrointestinale Symptome, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme oder auch QT-Verlängerungen.

Tabelle 4. Therapie bei MTC Patienten von 1973 bis heute

Therapie-Regime	Anzahl der Patienten (%)
Schilddrüsen (SD) - Operation	
Komplette Thyreoidektomie	98 (86,0)
Subtotale Thyreoidektomie	6 (5,3)
Hemithyreoidektomie	4 (3,5)
Komplettierung SD-OP	2 (1,8)
Keine operative Therapie	2 (1,8)
Lymphknotendissektion	
Radikale Neck-Dissection	48 (42,1)
Modifizierte Radikale Neck-Dissection	14 (12,3)
Selektive Neck-Dissection	25 (21,9)
Nicht eruierbar	27 (23,7)
Lokale perkutane Strahlentherapie	31 (27,2)
Zytotoxische Chemotherapie	
Doxorubicin, Cisplatin, Vindesin	7 (6,1)
Cyclophosphamid, Vincristin, Dacarbazin	4 (3,5)
Andere platin-basierende Chemotherapie	4 (3,5)
Andere*	11 (9,6)
Radionuklid-Therapie (¹⁷⁷ Lu-DOTA-TATE)	4 (3,5)

Therapie-Regime	Anzahl der Patienten (%)
Somatostatin-Analoga	13 (10,5)
Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)	40 (35,1)
Erstlinientherapie	
Vandetanib	24 (21,1)
Cabozantinib	5 (4,4)
Sorafenib	7 (6,1)
Imatinib	4 (3,5)
≥ 2 TKI	18 (15,8)
Cabozantinib	9 (7,9)
Vandetanib	6 (5,3)
Andere**	3 (2,6)
≥ 3 TKI	6 (5,3)

*Andere: Unter anderem Doxorubicin-Monotherapie, Taxol-basierte Chemotherapie

**Andere: Sunitinib, Sorafenib

SD, Schilddrüse(n), TKI, Tyrosinkinaseinhibitoren

3.3 Knochenmetastasen

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Knochenmetastasen. Sie wurden im Mittel 2,1 Jahre (Median; Spannweite -0,1-20,6 Jahre) nach der Erstdiagnose MTC diagnostiziert. Die Diagnose Knochenmetastasen wurde in 30 Fällen zwischen 1984 und 2016 mittels CT und bei 26 Patienten (1981-2013) mittels Octreotid-Szintigraphie mit ¹¹¹Indium gestellt. Weitere bildgebende Verfahren waren die ⁶⁸Ga-DOTA-TATE Positron Emissionstomographie bei 13 (2005-2015), das F-18-DOPA-PET bei vier (2004-2014) und die MRT bei drei Patienten (2005-2016). Nur in acht Fällen (1975-1991) wurde die Diagnose durch ein konventionelles Röntgen gestellt.

Knochenmetastasen hatten mehrheitlich eine osteolytische Morphologie (32 %), gefolgt von osteoblastischen (25 %) und gemischten (22 %) Metastasen. Bei 90 Patienten (79 %) waren die Knochenmetastasen multifokal im Skelett verteilt. Am häufigsten fanden sich die knöchernen Läsionen in der Wirbelsäule (86 %), in den Beckenknochen (61 %)

und Rippen (45 %). Bei 37% der Patienten wurden mindestens 8 Knochenläsionen festgestellt, bei 18% waren es 5-7, in 25 % 2-4 und in 9 % trat nur eine einzige Läsion auf. Fast alle Patienten (97 %) hatten gleichzeitig nicht-ossäre Fernmetastasen. Hierbei waren lokale Lymphknoten (97 %), Leber (61 %) und Lunge (50 %) am häufigsten betroffen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 5. Eigenschaften der Knochenmetastasen

Charakteristik	Anzahl der Patienten (%)
Lokalisationen von KM	
Wirbelsäule	98 (86,0)
Becken	69 (60,5)
Rippen	51 (44,7)
Lange Röhrenknochen	45 (39,5)
Schädel	25 (21,9)
Sternum	21 (18,4)
Skapula	18 (15,8)
Andere*	16 (14,0)
Multifokale KM	90 (78,9)
Anzahl der KM Lokalisationen	
1	10 (8,8)
2-4	28 (24,6)
5-7	21 (18,4)
≥ 8	42 (36,8)
Morphologie der KM	
osteolytisch	37 (32,4)
osteoblastisch	28 (24,6)
gemischt	25 (21,9)
Morphologie nicht eruierbar	24 (21,1)

*Andere: Klavikula, multifokal/disseminiert auftretende KM
KM, Knochenmetastasen

3.4 Knochenbezogene Ereignisse

Die wesentlichen Charakteristika der SREs sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Von allen 114 MTC Patienten mit Knochenmetastasen entwickelten 54 (47 %) mindestens ein knochenbezogenes Ereignis während eines medianen Beobachtungszeitraums von 26,6 Monaten (Spannweite 0-188) von der Erstdiagnose Knochenmetastasen bis zu den festgelegten Endpunkten (Versterben des Patienten oder Ende der Beobachtungszeitraumes im November 2016). Im Median wurden zwei SREs pro Patienten beobachtet mit minimal einem bis maximal sieben SREs pro Patienten. Insgesamt wurden 125 knochenbezogenen Ereignisse gezählt.

Die häufigsten SREs waren die externe Bestrahlung des Knochens/EBRT (54 %), pathologische Frakturen (26 %) und operative Eingriffe am Knochen (12 %). Das erste knochenbezogene Ereignis trat im Median acht Monate nach der Erstdiagnose Knochenmetastasen auf (Spannweite 0-108 Monate). In 34 % der Fälle führte das erste SRE erst zu der Diagnose von Knochenmetastasen.

Über die Hälfte der Fälle, 36 der 54 Patienten mit einem SRE, erlitten ein zweites SRE. Das Zeitintervall zwischen dem ersten und zweiten knochenbezogenen Ereignis lag bei minimal 0,4 bis maximal 86 Monaten mit einem Median von 7,5 Monaten. Die häufigste Modalität des ersten SREs war die externe Knochenbestrahlung (44%), gefolgt von pathologischen Frakturen (39 %) und orthopädisch-chirurgischen Eingriffen am Knochen (11 %). Das erste SRE trat dabei am häufigsten in der Wirbelsäule (67 %), in den Beckenknochen (13 %) oder in den Rippen (9 %) auf. Mittels Chi-Square-Testung ließ sich zeigen, dass SREs im Vergleich zu allen anderen Lokalisationen signifikant häufiger in der Wirbelsäule ($p=0,005$, Chi-Square Test), in den Rippen ($p=0,012$) und in der Skapula ($p=0,046$) auftreten. Außerdem war die Anzahl der von Knochenmetastasen befallenen Orte mit dem Auftreten von multiplen SREs ($p=0,006$, Chi-Square-Test) assoziiert, jedoch nicht das Auftreten von SREs im Allgemeinen ($p=0,15$, Chi-Square-Test).

Tabelle 6. Eigenschaften der Skeletal-related events bei MTC Patienten

Eigenschaften der SREs	Anzahl der Patienten (%)
<hr/>	
Auftreten eines SRE	
mindestens 1	54 (47,4)
1	18 (15,8)
2	16 (14,0)
3	12 (10,2)
4	4 (3,5)
≥ 5	4 (3,5)
<hr/>	
Modus des SREs	
Knochenbestrahlung	57 (50,0)
Pathologische Fraktur	36 (31,6)
Chirurgie am Knochen	14 (12,3)
Hyperkalzämie	5 (4,4)
Rückenmarkskompression	3 (2,6)
<hr/>	
Erstes SRE entspricht ED KM	38 (34,0)
<hr/>	
Zeitintervall (ED MTC - ED KM)	
Median (Spannweite), in Jahren	2,1 (-0,1-20,6)
<hr/>	
Zeitintervall (ED KM - erstes SRE)	
Median (Spannweite), in Monaten	8 (0-108)
<hr/>	
Zeitintervall (erstes SRE - zweites SRE)	
Median (Spannweite), in Monaten	7,5 (0,5-86)
<hr/>	
Follow-up von der ED KM	
Median (Spannweite), in Monaten	26,6 (0-188)

ED, Erstdiagnose; KM, Knochenmetastasen; MTC, Medullary Thyroid Carcinoma; SRE(s), Skeletal-related event(s)

3.5 Relevanz der Morphologie der Knochenmetastasen

Bei 43. % der knochenbezogenen Ereignisse lag ein osteolytisches Metastasenwachstum vor. 31 % der SREs traten bei gemischten Knochenmetastasen auf und bei 16 % der SREs lag eine osteoblastische Morphologie zugrunde. Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen entwickelten damit am wahrscheinlichsten ein SRE ($p=0,047$ im Chi-Square-Test). In der Post-hoc-Testung war bezüglich des Auftretens von SREs ein signifikanter Unterschied zwischen osteolytischen und osteoblastischen Metastasen und zwischen gemischten und osteoblastischen Metastasen zu verzeichnen: Im Exakten Test nach Fisher (fisher's exact test) lag der p-Wert bei $p=0,039$ respektive $p=0,023$. Zwischen osteolytischer und gemischter Morphologie konnte jedoch kein signifikanter Unterschied identifiziert werden ($p=0,42$).

Die Morphologie der Knochenmetastasen beeinflusste außerdem signifikant das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose Knochenmetastasen und dem Auftreten des ersten SREs ($p=0,01$ im Log-Rank-Test). Bei osteolytischen Knochenmetastasen traten 50 % aller SREs innerhalb von drei Monaten nach der Erstdiagnose von Knochenmetastasen auf. Bei den osteoblastischen und gemischten Knochenmetastasen ereignete sich die Hälfte der SREs innerhalb von 10 Monaten.

Im Durchschnitt traten 2,4 (Spannweite 1-7) SREs bei osteolytischen, 2,0 (Spannweite 1-4) bei osteoblastischen und 1,9 (Spannweite 1-3) bei gemischten Läsionen auf. Die Morphologie hatte dabei keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der SREs ($p=0,49$, ANOVA).

Das Gesamtüberleben wurde nicht durch das Auftreten eines SREs (Abbildung 4), jedoch durch die Morphologie der Knochenmetastasen signifikant beeinflusst ($p=0,002$; Abbildung 5). Das Ein- und Fünfjahres-Überleben bei Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen war 66 % und 11 % im Vergleich zu 92 % und 61 % bei Patienten mit osteoblastischen und 77 % und 57 % mit gemischten Knochenmetastasen. In Post-Hoc-Testungen und nach multivariater Analyse, die Alter und Geschlecht berücksichtigt, sind osteolytische Metastasen im Vergleich zu osteoblastischen Metastasen ein unabhängiger Risikofaktor für ein reduziertes Gesamtüberleben (HR 3,85; 95 %-CI 1,52-9,77; $n=91$ osteolytisch vs. $n=41$ osteoblastisch; $p=0,005$).

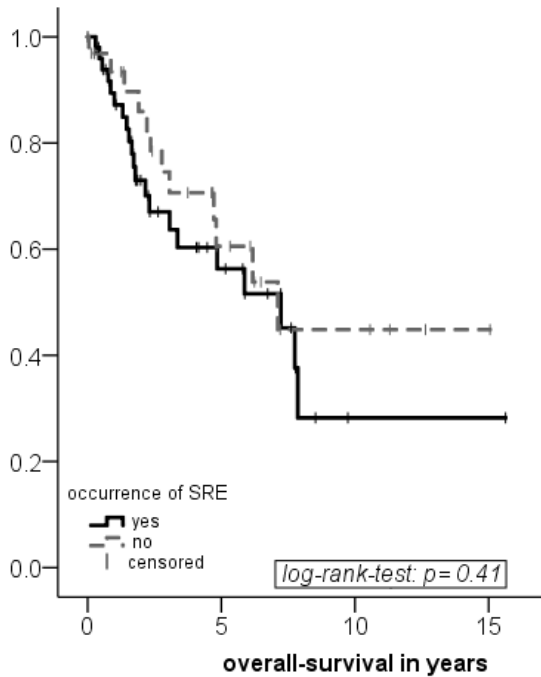


Abbildung 4. Gesamtüberleben in Jahren bei Patienten mit ($n=54$) und ohne ($n=60$) SREs, $p=0,41$ im Log-Rank-Test. Druckerlaubnis s. Appendix.
SRE, Skeletal-related event

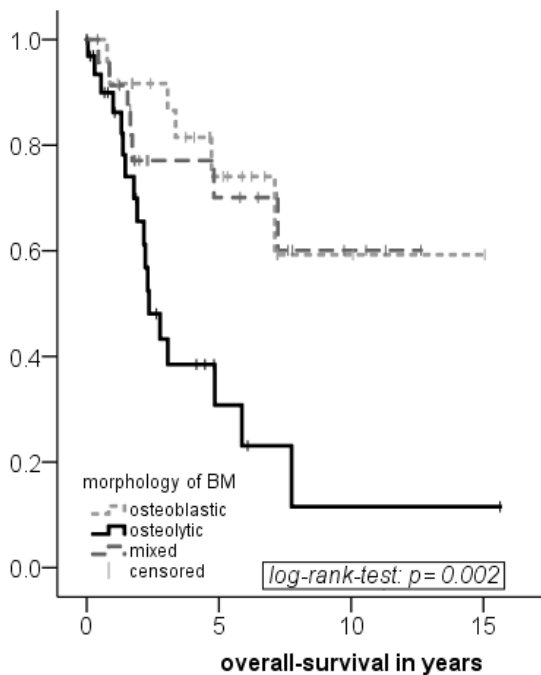


Abbildung 5. Gesamtüberleben in Jahren in Abhängigkeit von der Morphologie der Knochenmetastasen, $p=0,002$ im Log-Rank-Test. Druckerlaubnis s. Appendix.
BM, bone metastases

3.6 Therapie und SREs

Bei 10 der 40 Patienten, die mit einem TKI behandelt wurden, wurde der Beginn der TKI-Therapie vor dem Auftreten eines ersten SREs dokumentiert. In der Subanalyse dieser Fälle traten signifikant weniger SREs im Vergleich zu Patienten auf, die keine TKI erhalten hatten ($p=0,013$ im Exakten-Fisher-Test). Das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose von Knochenmetastasen und dem ersten SRE lag bei Patienten, die keine TKI-Therapie erhielten, bei 2,5 Monaten (Median; Spannweite 0-69). Bei Patienten, die nach der Diagnose von Knochenmetastasen mit TKI therapiert wurden, lag das Zeitintervall hingegen im Median bei 51 Monaten (Spannweite 10-108). Für das Gesamtüberleben der Patienten war die TKI-Therapie jedoch kein relevanter Einflussfaktor ($p=0,134$ im Log-Rank-Test).

In radiologischen Befunden wurde häufig eine Konsolidierung bzw. Sklerosierung der Knochenmetastasen im Verlauf der TKI-Therapie vermerkt. Die dabei auftretende Heterogenität der beschriebenen Befunde machte eine objektive Quantifizierung jedoch unmöglich.

Bei 38 Patienten lagen auswertbare Daten beziehungsweise eine ausreichende Dokumentation über den Erhalt von antiresorptiver Therapie mit Bisphosphonaten und/oder Denosumab vor (keine ART: $n=71$). 36 Patienten erhielten dabei mindestens ein Bisphosphonat mit einer Dosis von 4 oder 6 Milligramm alle vier Wochen, sechs Patienten erhielten Denosumab. In der Subanalyse traten signifikant weniger SREs auf im Vergleich zu Patienten, die keine ART erhielten ($p=0,043$, exakter Test nach Fischer).

Bei zwei Patienten, die Bisphosphonate erhielten, wurden eine Hypokalzämie beschrieben. Weitere Nebenwirkungen, wie z.B. Kiefernekrosen, kamen nicht vor.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie konnten insgesamt 114 Patienten mit einem MTC und Knochenmetastasen eingeschlossen werden. In dieser großen Kohorte hatten die Knochenmetastasen überwiegend eine osteolytische Morphologie und waren größtenteils multifokal aufzufinden. Ungefähr die Hälfte aller Patienten mit Knochenmetastasen waren im Verlauf der Erkrankung von einem knochenbezogenen Ereignis betroffen. Der größte Anteil dieser SREs (42 %) war dabei in der Patientengruppe mit osteolytischen Knochenmetastasen zu finden. Interessanterweise hatten osteolytische Metastasen im Vergleich zu osteoblastischen oder gemischten Knochenläsionen ein kürzeres Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose der Knochenmetastasen bis zum Auftreten eines ersten Knochenereignisses. Weiterhin war die osteolytische Morphologie mit dem schlechtesten Gesamtüberleben assoziiert, während ein SRE per se, unabhängig von der Morphologie, nicht zu einer reduzierten Prognose führte. Zum ersten Mal konnte damit die Bedeutung von osteolytischen Knochenmetastasen und deren Einfluss auf den klinischen Verlauf sowie auf das Gesamtüberleben von Patienten mit einem MTC gezeigt werden.

4.2 Studienlage

Die Studienlage zum MTC mit Knochenmetastasen und SREs ist derzeit schwach. Es gibt aktuell nur zwei amerikanische Studien, die sich mit dem Thema befassen: Xu et al. und Choksi et al. (125, 126). In Europa ist die vorliegende Arbeit die erste, welche die klinische Präsentation und Prognose von Knochenmetastasen beim MTC beschreibt. Es ist zudem die erste Arbeit überhaupt, die Knochenmetastasen und SREs nach ihrer Morphologie stratifiziert.

4.3 Klinische Eigenschaften von den Patienten mit Knochenmetastasen

In dieser Studie hatten 11 % aller MTC Patienten Knochenmetastasen. Einen ähnlichen Wert (19 %) fanden auch Xu und Kollegen (125). Erstmals wurde der Anteil von Patienten mit Knochenmetastasen aus allen Patienten mit Fernmetastasen ermittelt, die bei 26 % lag (Abbildung 1). Fast alle Patienten mit Knochenmetastasen hatten zusätzlich

nicht-ossäre Metastasen. Diese fanden sich sehr häufig in den regionalen Lymphknoten, in der Leber und in der Lunge. Auch in Gehirn, mediastinalen und retroperitonealen Lymphknoten sowie seltener in Pankreas und Mammae kamen Metastasen vor.

Knochenmetastasen beim MTC sind fast immer multifokal in verschiedenen Regionen des Skeletts verteilt. Die Wirbelsäulen- und Beckenknochen sind am häufigsten betroffenen, was sich auch mit den Ergebnissen von Xu et al. deckt (125) und aufgrund der anatomischen Gegebenheiten und starker Durchblutung des axialen Skeletts generell bei allen Tumorentitäten für Knochenmetastasen typisch ist (120). Diese Studie bestätigt außerdem den Befund von Xu et al., dass in etwa die Hälfte (47 %) der Patienten mit ossären Metastasen im Verlauf ein SREs erleidet (bei Xu et al. waren es 48 %) (125). Das häufigste SRE ist dabei mit 54 % die Bestrahlung des Knochens. Die Entscheidung zur Bestrahlungstherapie wird meist bei metastasenassoziierten Schmerzen, drohenden pathologischen Frakturen oder Rückenmarkskompression getroffen und kann daher als Marker für klinisch relevante Knochenmetastasen gesehen werden.

Bei 34 % der MTC Patienten wurde die Diagnose Knochenmetastasen erst mit dem Auftreten eines knochenbezogenen Ereignisses gestellt. Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit eines radiologischen Screenings nach Knochenmetastasen in fortgeschrittenen Tumorstadien bzw. bei erhöhten Tumormarker-Werten wie es auch durch internationale Leitlinien empfohlen wird (25, 65). Die Studie konnte außerdem zeigen, dass die Lokalisation der Knochenmetastasen signifikant das Auftreten von SREs beeinflusst. Beispielsweise traten SREs am wahrscheinlichsten bei Knochenläsionen in der Wirbelsäule, in den Rippen oder im Schulterblatt auf während Wirbelsäule und Beckenknochen der häufigste Ort für Knochenmetastasen waren. Ein Grund für diesen Unterschied könnte die frühe Symptomatik und der charakteristische Schmerz in diesen Lokalisationen sein. Läsionen in den Wirbelkörpern können insbesondere bei epiduraler Infiltration Schmerzen und neurologische Ausfälle hervorrufen. Rippen sind ebenso schmerzempfindlich und Läsionen führen hier sehr häufig zu pathologischen Frakturen (120). Ein anderer Grund könnte das Risiko für gravierende, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen insbesondere bei spinalen Knochenmetastasen sein, weshalb vermehrt präventive Maßnahmen ergriffen werden. Das könnte auch erklären, warum SREs am häufigsten in der Wirbelsäule auftreten, die Rückenmarkskompression hingegen in dieser Studie, wie auch in anderen Studien, das seltenste SRE darstellt. Die gleiche Beobachtung machten auch Xu et al., die darüber hinaus das Auftreten von Rückenmarkskompression beim MTC mit dem Auftreten

ebendieser beim differenzierten Schilddrüsenkarzinomen verglichen und dabei feststellten, dass sowohl beim follikulären als auch papillären Schilddrüsenkarzinom (beides differenzierte Schilddrüsenkarzinome) deutlich mehr Patienten mit spinalen Knochenmetastasen eine Rückenmarkskompression entwickelten. Xu et al. nehmen an, dass dieser Unterschied möglicherweise mit dem eher indolenten Wachstum von Knochenmetastasen beim MTC zusammenhängen könnte (125).

4.4 Morphologie der Knochenmetastasen

Dies ist die erste Studie, welche die Patientenpopulation nach der Morphologie der Knochenmetastasen, nämlich osteolytisch, osteoblastisch und gemischt, aufteilt. Damit wird erstmalig untersucht, welchen Einfluss die Morphologie der Knochenmetastasen auf den klinischen Verlauf, auf das Auftreten von SREs und auf die Prognose der Patienten hat. In der Auswertung zeigte sich, dass der größte Anteil der Knochenmetastasen (32 %) osteolytischen Wachstums ist, während 22 % der Knochenmetastasen eine gemischte und 25 % eine osteoblastische Morphologie aufwiesen. Patienten mit osteolytischen Metastasen waren signifikant häufiger von knochenbezogenen Ereignissen betroffen als Patienten mit osteoblastischen Metastasen. Der Vergleich zwischen osteolytischem und gemischtem Metastasenwachstum ergab andererseits keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von SREs. Diese Ergebnisse könnten damit zu erklären sein, dass osteolytische Knochenmetastasen generell wahrscheinlicher zu einer pathologischen Fraktur und Knocheninstabilität führen (150). Weiterhin könnte genau diese Tatsache der Grund sein, warum sich Ärzte bei osteolytischen Knochenmetastasen oft zu präventiven Maßnahmen wie antiresorptive Therapie, Bestrahlung oder stabilisierende chirurgische Operationen entscheiden oder therapeutische Maßnahmen ergreifen müssen, und daher im Vergleich zu osteoblastischen Metastasen eine höhere Prävalenz von SREs besteht. Dass der Anteil von osteolytischem Wachstum bei Knochenmetastasen mit einer gemischten Morphologie eine ähnlich starke Assoziation mit dem Auftreten von SREs zu haben scheint wie Patienten mit rein osteolytischen Knochenmetastasen, bekräftigt diese Annahme. Es ist retrospektiv nicht möglich, in gemischten Metastasen den genauen Anteil von osteolytischen oder osteoblastischen Arealen zu ermitteln. Deshalb kann auch nicht sicher festgestellt werden, ob Patienten mit gemischten Knochenmetastasen, die einen höheren Anteil an osteolytischer Morphologie aufwiesen,

auch eine höhere Wahrscheinlichkeit hätten SREs zu entwickeln als Patienten mit mehrheitlich osteoblastischen Läsionen.

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist, dass die Anzahl der verschiedenen befallenen Knochenregionen die Häufigkeit von SREs signifikant beeinflusst, aber nicht das Auftreten eines SREs per se. Dies suggeriert, dass es eine Patientengruppe mit einem höheren Gesamtrisiko für SREs geben muss und es ist aufgrund unserer Ergebnisse anzunehmen, dass es sich dabei um Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen handelt. Die Morphologie der Knochenläsionen hat außerdem einen Einfluss auf das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose der Knochenmetastasen und dem ersten SRE, welches signifikant kürzer in Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen im Vergleich zu Patienten mit osteoblastischen oder gemischten Läsionen ist.

4.5 Osteolytische Knochenmetastasen und das Gesamtüberleben

Ein weiteres herausragendes und neues Ergebnis dieser Studie ist die statistisch signifikante Assoziation zwischen einer osteolytischen Morphologie der Knochenmetastasen und dem Gesamtüberleben der Patienten. Nach Analyse mit multivariablen Verfahren scheint die Anwesenheit von osteolytischen Läsionen ein unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben darzustellen. Das Auftreten eines SREs an sich beeinflusste hingegen nicht das Gesamtüberleben der Patienten (Fig. 2b). Zu gleichem Ergebnis kamen auch Xu et al (125). Choksi et al. dagegen fanden heraus, dass die gesamte und krankheitsspezifische Mortalität höher war, wenn ein Knochenereignis vorlag (126). Für die Diskrepanz zwischen den verschiedenen Studienergebnissen gibt es verschiedene Gründe. Ein Unterschied zwischen den Studien liegt in der Begrifflichkeit: Choksi et al. nutzt den etwas breiteren Begriff „Knochenereignis“, unter dem SREs sowohl mit als auch ohne Knochenmetastasen zusammengefasst werden.

Bei MTC-Patienten mit Fernmetastasen liegt das 10-Jahres-krankheitsspezifische Überleben bei 44 %. Es ist damit signifikant kürzer im Vergleich zu Patienten mit nur lokalisierter Erkrankung, bei denen das 10-Jahres-krankheitsspezifische Überleben bei 96 % liegt. Da das Überleben der MTC Patienten stark mit dem Krankheitsstadium korreliert (112), könnte das Vorliegen von Knochenmetastasen an sich, und nicht das Auftreten von SREs, für die Ergebnisse der Analyse von Choksi et al. verantwortlich sein. Beachtenswert ist auch, dass in keiner vorherigen Studie die Knochenmetastasen-

Morphologie analysiert wurde und es daher auch sein könnte, dass die Patientenpopulation von Choksi et al. im Vergleich zu vorliegender Studie einen höheren Anteil von osteolytischen Knochenmetastasen hatte und dieser für das geringere Gesamtüberleben verantwortlich ist.

Das Ergebnis dieser Studie, dass SREs nicht das Gesamtüberleben der MTC Patienten beeinflussen, steht auch im Kontrast zu anderen Malignomen wie dem Prostatakarzinom. Hier ist die Mortalität höher, sobald knochenbezogene Ereignisse auftreten (151, 152). Interessanterweise sind die Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms meist osteoblastischer Morphologie. Es ist jedoch schwierig zu überprüfen, ob die morphologischen Eigenschaften der Knochenmetastasen beim Prostatakrebs eine Rolle gespielt haben, da auch hier keine Studien die Knochenmetastasen nach Morphologie unterteilen.

4.6 Behandlung von SREs durch antiresorptive Therapie (ART)

Aktuell ist die Studienlage über ART mit Bisphosphonaten oder Denosumab beim MTC relativ schwach. Es existiert lediglich eine Grad C-Empfehlung der Leitlinien für den Einsatz von ART bei schmerzhaften Knochenläsionen (25, 142). Der positive Effekt von ART auch zur Prävention von SREs wurde hingegen bereits für zahlreiche andere Tumore wie dem Prostata-, Mamma und Lungenkarzinom sowie dem differenziertem Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen. ART wird hier routinemäßig angewandt und zeigt eine signifikante Reduktion von SREs und eine Verbesserung der Lebensqualität insbesondere durch Schmerzlinderung (143-146). Auch in der vorliegenden Studie traten im Vergleich zu unbehandelten Patienten signifikant weniger SREs bei Patienten auf, die ART erhielten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Xu et al. (125). Da die beiden Kohorten jedoch heterogene Gruppen darstellen, die nicht in prospektiver Weise nach ART sowie nach vorher festgelegten Kriterien randomisiert wurden und zudem nicht mit einem einheitlichen, standardisierten Therapieregime behandelt wurden, ist retrospektiv eine definitive Schlussfolgerung bezüglich der Wirkung von ART beim MTC mit Knochenmetastasen nicht möglich. In vorliegender Studie war die Anwendung von ART des Weiteren abhängig von der individuellen Entscheidung der Ärzte, die wahrscheinlich auf klinischer Erfahrung und bereits bestehenden Therapieempfehlungen für andere Tumorentitäten beruht und sicherlich auch von dem hohen Leidensdruck und den signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten geprägt wird (143, 153).

Auch wenn es nicht möglich ist, retrospektiv eindeutig die Kausalität zwischen dem Einsatz von ART und einem geringeren Auftreten von knochenbezogenen Komplikationen herzuleiten, scheint eine ART insbesondere bei MTC-Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen sinnvoll zu sein. Eine prospektive Untersuchung der Wirkung von ART beim MTC mit Knochenmetastasen ist daher unabdingbar, um diese These zu stützen.

4.7 Stärken und Limitationen der Studie

Das MTC ist eine sehr seltene Erkrankung mit einem Anteil von 5-7 % aller Schilddrüsenkarzinome. Die geschätzte Inzidenz von Schilddrüsenkrebs in Deutschland liegt laut Robert-Koch-Institut bei 6700 Fällen/Jahr. Genaue Daten zur Inzidenz des MTC in Deutschland liegen aktuell nicht vor, in Dänemark liegt sie jedoch beispielsweise bei 0,2/100.000 Einwohner. Es handelt sich damit nach den Kriterien der Organisation *Rare Cancers Europe* um eine seltene Tumorerkrankung (154). Da es bei seltenen Krankheitsbildern schwierig ist, in einzelnen lokalen Zentren eine ausreichende Fallzahl zu rekrutieren, wurden in dieser multizentrischen Studie Patientendaten an vier verschiedenen Tumorzentren ausgewertet. Die Zusammenarbeit der vier beteiligten Schwerpunktzentren erwies sich als sehr hilfreich. So konnten 1060 Patienten mit einem MTC ausgewertet und 114 Patienten mit Knochenmetastasen in diese Studie eingeschlossen werden. Damit handelt sich um die bis dato größte europäische Kohorte.

Weiterhin ist es die erste Studie, die Knochenmetastasen nach ihrer Morphologie differenziert. In dieser Studie wurden Patientendaten in einem Zeitraum von vier Jahrzehnten (1973-2016) ausgewertet. Die relative gute Prognose des MTC bedeutet, dass teilweise ein sehr langes „Follow-up“ besteht. Das Management der Erkrankung hat sich in den letzten vier Jahrzehnten verändert und sich neuen Studienergebnissen angepasst. Während zum Beispiel früher Chemotherapien mit verschiedenen Kombinationen aus Doxorubicin (Adriamycin), Dacarbazin, Cisplatin, Vindesin, Vincristin, Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil oder auch Biotherapien mit Somatostatinanaloga angewandt wurden, spielen heute TKI eine wichtige Rolle. Des Weiteren hat sich im Beobachtungszeitraum auch die Qualität der Dokumentation verändert und die Datenerfassung ist, wie in jeder retrospektiven Studie, nicht lückenlos möglich. Fehlende Befunde wurden von der Doktorandin bei Kliniken und bei den Patienten und ihren Familien selbst erfragt, konnten jedoch nicht immer vollständig nachermittelt werden. Aufgrund des Studientyps handelt es sich außerdem nicht um ein systematisches Follow-up mit einheitlichen Kriterien und Endpunkten. So wurden

Knochenmetastasen beispielsweise durch verschiedene Radiologen und mittels unterschiedlicher radiologischer Bildgebung beurteilt. Die Morphologie der Knochenmetastasen wurde ebenso von den jeweiligen Radiologen definiert. Eine Referenzbeurteilung fand nicht statt. Welchen Anteil osteolytisches oder osteoblastisches Wachstum in als „gemischt“ definierten Metastasen hat, wurde nicht beschrieben und lässt sich retrospektiv nicht ausreichend klären. Die Gabe von Bisphosphonaten oder anderer ART war ebenso nicht einheitlich und aufgrund der mangelnden Implementation in Leitlinien von der Entscheidung einzelner Kliniker abhängig.

Unabhängig von den genannten dokumentarischen Einschränkungen konnten wichtige Schlussfolgerungen gezogen werden. Sie betreffen die Diagnostik, die Einordnung von prognosebestimmenden Faktoren und Therapieansätze zur Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten. SREs haben klinisch einen hohen Stellenwert, wie mit dieser Arbeit gezeigt werden konnte. Der Einsatz der ART mit Bisphosphonaten oder Denosumab kann angesichts des hohen Anteils von osteolytischen Knochenmetastasen bzw. gemischten Knochenmetastasen mit osteolytischem Anteil ein wichtiger Therapiebaustein sein, der in Leitlinien-Empfehlungen stärker gewichtet werden sollte.

5 Zusammenfassung

Diese Studie zeigt auf, welche wichtige Rolle die Morphologie der Knochenmetastasen beim medullären Schilddrüsenkarzinom spielt. Osteolytische Knochenmetastasen sind mit einem signifikant erhöhten Auftreten von knochenbezogenen Ereignissen, sog. SREs, verbunden. Des Weiteren haben Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen eine schlechtere Prognose im Vergleich zu Patienten mit osteoblastischen Knochenmetastasen. Antiresorptive Therapie scheint bei osteolytischer Morphologie wirksamer zu sein und kann helfen, SREs zu reduzieren und gar zu vermeiden.

6 Literaturverzeichnis

1. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors 2013. 965212 p.
2. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(4):192-202.
3. Brito JP, Davies L. Is there really an increased incidence of thyroid cancer? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):405-8.
4. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):784-91.
5. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2004;14(11):926-32.
6. Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spiekler KW, Schwahn C, Kramer A, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(8):803-10.
7. Little JW. Thyroid disorders. Part III: neoplastic thyroid disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102(3):275-80.
8. Schmid KWH, Ken. Morphologische Diagnostik und genetische Alterationen von Schilddrüsentumoren mit Follikelzellendifferenzierung. *Der Nuklearmediziner* 2019;Der Nuklearmediziner 2019(42(03)):194 - 205
9. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764-71.
10. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(8):699-706.
11. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med*. 2002;162(4):439-43.
12. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al. Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. *Endocrine Reviews*. 2005;26(4):504-24.
13. Volzke H, Ittermann T, Albers M, Friedrich N, Nauck M, Below H, et al. Five-year change in morphological and functional alterations of the thyroid gland: the Study of Health in Pomerania. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(7):737-46.
14. Kim Y-Y, Han K, Kim E-K, Moon HJ, Yoon JH, Park VY, et al. Validation of the 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Thyroid Nodules

With Benign Cytologic Findings in the Era of the Bethesda System. *American Journal of Roentgenology*. 2018;210(3):629-34.

15. DeLellis RA, Lloyd, R.V., Heitz, P.U. et al. . WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (Medicine) 4th Edition. Edition, editor2017.
16. A. B. Thyroid gland General WHO classification PathologyOutlines.com website2017 [updated 9/2020. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidwho.html>.
17. Hazard JB, Hawk WA, Crile G, Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1959;19(1):152-61.
18. Carlson KM, Dou S, Chi D, Scavarda N, Toshima K, Jackson CE, et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(4):1579-83.
19. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet*. 1993;2(7):851-6.
20. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993;363(6428):458-60.
21. Carney. Familial multiple endocrine neoplasia syndromes: components, classification, and nomenclature. *Journal of Internal Medicine*. 1998;243(6):425-32.
22. Pappa T, Alevizaki M. Management of hereditary medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2016;53(1):7-17.
23. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *Jama*. 1996;276(19):1575-9.
24. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic Significance of SomaticRET Oncogene Mutations in Sporadic Medullary Thyroid Cancer: A 10-Year Follow-Up Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(3):682-7.
25. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(6):567-610.
26. Farndon JR, Leight GS, Dilley WG, Baylin SB, Smallridge RC, Harrison TS, et al. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. *The British journal of surgery*. 1986;73(4):278-81.
27. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(12):5658-71.
28. Brauckhoff M, Gimm O, Weiss CL, Ukkat J, Sekulla C, Brauckhoff K, et al. Multiple endocrine neoplasia 2B syndrome due to codon 918 mutation: clinical

- manifestation and course in early and late onset disease. *World J Surg.* 2004;28(12):1305-11.
29. Wells SA, Jr., Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98(8):3149-64.
 30. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA, Jr. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Annals of surgery.* 1993;217(6):595-601; discussion -3.
 31. Hofstra RM LR, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, Pasini B, Hoppener JW, van Amstel HK, Romeo G. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma.
 32. Wirth L, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET -Altered Thyroid Cancers. *New England Journal of Medicine.* 2020;383:825-35.
 33. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2011;96(5):E863-8.
 34. Boichard A, Croux L, Al Ghuzlan A, Broutin S, Dupuy C, Leboulleux S, et al. Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2012;97(10):E2031-E5.
 35. Michael Tuttle R, W. Ball D, Byrd D, Daniels G, A. Dilawari R, M. Doherty G, et al. *Medullary Carcinoma Clinical Practice Guidelines in Oncology (TM)2010.* p. 512-30.
 36. Baloch ZW, LiVolsi VA. C-Cells and their Associated Lesions and Conditions: A Pathologists Perspective. *Turk Patoloji Derg.* 2015;31 Suppl 1:60-79.
 37. Khurana R, Agarwal A, Bajpai VK, Verma N, Sharma AK, Gupta RP, et al. Unraveling the amyloid associated with human medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology.* 2004;145(12):5465-70.
 38. Raue F, Frank-Raue K. Update on Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Focus on Medullary Thyroid Carcinoma. *J Endocr Soc.* 2018;2(8):933-43.
 39. Kameda Y. Cellular and molecular events on the development of mammalian thyroid C cells. *Developmental Dynamics.* 2016;245(3):323-41.
 40. Tashjian AH, Melvin KEW. Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. *New England Journal of Medicine.* 1968;279(6):279-83.
 41. Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, Rondot S, Haag C, Schulze E, et al. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2013;23(3):294-300.
 42. Niederle MB, Scheuba C, Gessl A, Li S, Koperek O, Bieglmayer C, et al. Calcium-stimulated calcitonin - The "new standard" in the diagnosis of thyroid C-cell disease - clinically relevant gender-specific cut-off levels for an "old test". *Biochemia medica.* 2018;28(3):030710.
 43. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clin Chem.* 2004;50(10):1828-30.

44. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of Routine Measurement of Serum Calcitonin on the Diagnosis and Outcome of Medullary Thyroid Cancer: Experience in 10,864 Patients with Nodular Thyroid Disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(1):163-8.
45. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;78(4):826-9.
46. Allelein S, Ehlers M, Morneau C, Schwartz K, Goretzki PE, Seppel T, et al. Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer. *Horm Metab Res*. 2018;50(1):23-8.
47. Chambon G, Aloviseti C, Idoux-Louche C, Reynaud C, Rodier M, Guedj AM, et al. The use of preoperative routine measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular thyroid disorders: results from 2733 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):75-81.
48. Kwon H, Kim WG, Choi YM, Jang EK, Jeon MJ, Song DE, et al. A cut-off value of basal serum calcitonin for detecting macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*. 2015;82(4):598-603.
49. Weber T. Medullary Thyroid Carcinoma: Why Is Specialization Mandatory? *Visceral Medicine*. 2018;34(6):419-21.
50. Frank-Raue K, Schott M, Raue F. [Recommendation for Calcitonin Screening in Nodular Goiter]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2018;143(15):1065-9.
51. Pinchera A, Romei C, Luchetti F, Grasso L, Bottici V, Elisei R, et al. Impact of Routine Measurement of Serum Calcitonin on the Diagnosis and Outcome of Medullary Thyroid Cancer: Experience in 10,864 Patients with Nodular Thyroid Disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(1):163-8.
52. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupérin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(2):239-46.
53. Maia A, Wajner S, Vaz Ferreira Vargas C. Advances and controversies in the management of medullary thyroid carcinoma 2016. 1 p.
54. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *Jama*. 2015;313(9):926-35.
55. Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2005;15(7):708-17.
56. Jörg Bojunga MS. Schilddrüsenknoten. *DGE - Sonderheft 2018*. 2018:8-17.
57. Wendler JS. Klinische Präsentation, Prognose und Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms – Entwurf und Auswertung einer multizentrischen Registerstudie. *Würzburg Universität Würzburg 2019*.
58. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid

- Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):1-133.
59. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(10):1145-50.
 60. Bhanot P, Yang J, Schnadig VJ, Logrono R. Role of FNA cytology and immunochemistry in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma: report of six cases and review of the literature. *Diagn Cytopathol*. 2007;35(5):285-92.
 61. Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol*. 2005;91(1):56-60.
 62. Cohen R, Campos JM, Salaun C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(2):919-22.
 63. Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(12):4725-9.
 64. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(6):2655-63.
 65. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L, et al. Imaging Medullary Thyroid Carcinoma with Persistent Elevated Calcitonin Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(11):4185-90.
 66. Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, Colombo-Benkmann M, Hinz U, Ziegler R, et al. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. *Surgery*. 2001;130(6):1044-9.
 67. Jung KY, Kim SM, Yoo WS, Kim BW, Lee YS, Kim KW, et al. Postoperative biochemical remission of serum calcitonin is the best predictive factor for recurrence-free survival of medullary thyroid cancer: a large-scale retrospective analysis over 30 years. *Clinical endocrinology*. 2016;84(4):587-97.
 68. Machens A, Dralle H. Surgical cure rates of sporadic medullary thyroid cancer in the era of calcitonin screening. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):219-28.
 69. Orlandi F, Caraci P, Mussa A, Saggiorato E, Pancani G, Angeli A. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8(2):135-47.
 70. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(3):265-73.
 71. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study

- Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer*. 2000;89(1):202-17.
72. Machens A, Gimm O, Hinze R, Hoppner W, Boehm BO, Dralle H. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(3):1104-9.
 73. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF, Group GTES. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(11):6077-84.
 74. Walter MA, Meier C, Radimerski T, Iten F, Kranzlin M, Muller-Brand J, et al. Procalcitonin levels predict clinical course and progression-free survival in patients with medullary thyroid cancer. *Cancer*. 2010;116(1):31-40.
 75. Schilling T, Burck J, Sinn HP, Clemens A, Otto HF, Hoppner W, et al. Prognostic value of codon 918 (ATG-->ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer*. 2001;95(1):62-6.
 76. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, Grunwell J. Extent of disease and practice patterns for medullary thyroid cancer. *J Am Coll Surg*. 2005;200(6):890-6.
 77. Carhill AA, Cabanillas ME, Jimenez C, Waguespack SG, Habra MA, Hu M, et al. The noninvestigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: establishing a standard for patient safety and monitoring. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(1):31-42.
 78. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, Brasil BA, Meurer L, Maia AL. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(8):863-71.
 79. Sipos JA, Shah MH. Thyroid cancer: emerging role for targeted therapies. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2010;2(1):3-16.
 80. de Groot JW, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ, de Vries MM, Links TP, Lips CJ, et al. A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(9):3466-9.
 81. de Castroneves LA, Negrao MV, de Freitas RM, Papadia C, Lima JV, Jr., Fukushima JT, et al. Sorafenib for the Treatment of Progressive Metastatic Medullary Thyroid Cancer: Efficacy and Safety Analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(3):414-9.
 82. Geller G, Laskin J, Cheung WY, Ho C. A retrospective review of the multidisciplinary management of medullary thyroid cancer: eligibility for systemic therapy. *Thyroid research*. 2017;10:6.
 83. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5260-8.
 84. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, Wirth LJ, Martins RG, Locati LD, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or

- symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(23):3794-801.
85. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4708-13.
 86. Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection, study design, and recent advances. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2009;19(12):1393-400.
 87. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134-41.
 88. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3639-46.
 89. Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, Byrd D, Dickson P, Duh QY, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(12):1671-80; quiz 80.
 90. Al-Badr AA, Alodhaib MM. Dacarbazine. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology. 2016;41:323-77.
 91. Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, Howe JR. Medical management of metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer.* 2014;120(21):3287-301.
 92. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, de Bustros A, Baylin SB, McGuire WP, 3rd. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer.* 1994;73(2):432-6.
 93. Scherübl H, Raue F, Ziegler R. Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer. Phase II study. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 1990;116(1):21-3.
 94. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer.* 1985;56(9):2155-60.
 95. Gottlieb JA, Hill CS, Jr., Ibanez ML, Clark RL. Chemotherapy of thyroid cancer. An evaluation of experience with 37 patients. *Cancer.* 1972;30(3):848-53.
 96. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, Puligheddu B, Pivano G, Dogliotti L, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 1994;5(8):763-5.
 97. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Bochicchio AM, Carnaghi C, Somma L, Mazzaferro V, et al. A phase II trial of dacarbazine, fluorouracil and epirubicin in patients with neuroendocrine tumours. A study by the Italian Trials in Medical Oncology (I.T.M.O.) Group. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 1995;6(1):77-9.
 98. Mato E, Matias-Guiu X, Chico A, Webb SM, Cabezas R, Berna L, et al. Somatostatin and somatostatin receptor subtype gene expression in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2417-20.

99. Díez JJ, Iglesias P. Somatostatin analogs in the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2002;25(9):773-8.
100. Vitale G, Tagliaferri P, Caraglia M, Rampone E, Ciccarelli A, Bianco AR, et al. Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):983-8.
101. Lupoli G, Cascone E, Arlotta F, Vitale G, Celentano L, Salvatore M, et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide. *Cancer*. 1996;78(5):1114-8.
102. Vainas I, Koussis C, Pazaitou-Panayiotou K, Drimonitis A, Chrisoulidou A, Iakovou I, et al. Somatostatin receptor expression in vivo and response to somatostatin analog therapy with or without other antineoplastic treatments in advanced medullary thyroid carcinoma. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2004;23(4):549-59.
103. Pisarek H, Stepień T, Kubiak R, Borkowska E, Pawlikowski M. Expression of somatostatin receptor subtypes in human thyroid tumors: the immunohistochemical and molecular biology (RT-PCR) investigation. *Thyroid research*. 2009;2(1):1.
104. Iten F, Muller B, Schindler C, Rochlitz C, Oertli D, Macke HR, et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(22 Pt 1):6696-702.
105. Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Lamberts SW, Bruining HA, Mulder AH, Oei HY, et al. In vivo somatostatin receptor imaging in medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993;76(6):1413-7.
106. Waldherr C, Schumacher T, Pless M, Crazzolara A, Maecke HR, Nitzsche EU, et al. Radiopeptide transmitted internal irradiation of non-iodophil thyroid cancer and conventionally untreatable medullary thyroid cancer using. *Nuclear medicine communications*. 2001;22(6):673-8.
107. Parghane RV, Naik C, Talole S, Desmukh A, Chaukar D, Banerjee S, et al. Clinical utility of (177) Lu-DOTATATE PRRT in somatostatin receptor-positive metastatic medullary carcinoma of thyroid patients with assessment of efficacy, survival analysis, prognostic variables, and toxicity. *Head & neck*. 2020;42(3):401-16.
108. Vaisman F, Rosado de Castro PH, Lopes FP, Kendler DB, Pessoa CH, Bulzico DA, et al. Is there a role for peptide receptor radionuclide therapy in medullary thyroid cancer? *Clinical nuclear medicine*. 2015;40(2):123-7.
109. Salavati A, Puranik A, Kulkarni HR, Budiawan H, Baum RP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) of Medullary and Nonmedullary Thyroid Cancer Using Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2016;46(3):215-24.
110. Budiawan H, Salavati A, Kulkarni HR, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using (90)Yttrium and (177)Lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;4(1):39-52.

111. Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(5):549-56.
112. Banerjee M, Muenz DG, Chang JT, Papaleontiou M, Haymart MR. Tree-based model for thyroid cancer prognostication. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(10):3737-45.
113. The Surveillance E, and End Results (SEER) Program. Metastases from thyroid carcinoma National Cancer Institute (NCI): NCI; 2020 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>].
114. Muresan MM, Olivier P, Leclere J, Sirveaux F, Brunaud L, Klein M, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(1):37-49.
115. Zheng Y, Zhou H, Dunstan CR, Sutherland RL, Seibel MJ. The role of the bone microenvironment in skeletal metastasis. *Journal of bone oncology*. 2012;2(1):47-57.
116. Fidler IJ, Poste G. The "seed and soil" hypothesis revisited. *Lancet Oncol*. 2008;9(8):808.
117. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*. 1989;8(2):98-101.
118. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(8):584-93.
119. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*. 1997;69(1-2):1-18.
120. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6243s-9s.
121. Clohisy DR, Mantyh PW. Bone cancer pain. *Clinical orthopaedics and related research*. 2003(415 Suppl):S279-88.
122. Lipton A. The Science and Practice of Bone Health in Oncology: Managing Bone Loss and Metastasis in Patients With Solid Tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009.
123. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001;27(3):165-76.
124. van Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OL, Cleton FJ, Hermans J, Kroon HM, Harinck HI, et al. Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet (London, England)*. 1987;2(8566):983-5.
125. Xu JY, Murphy WA, Jr., Milton DR, Jimenez C, Rao SN, Habra MA, et al. Bone Metastases and Skeletal-Related Events in Medullary Thyroid Carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(12):4871-7.
126. Choksi P, Papaleontiou M, Guo C, Worden F, Banerjee M, Haymart M. Skeletal Complications and Mortality in Thyroid Cancer: A Population-Based Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(4):1254-60.
127. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997;80(8 Suppl):1588-94.
128. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of

- patients with metastatic prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16(4):579-84.
129. Adler CP. [Pathologic bone fractures: definition and classification]. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir*. 1989:479-86.
 130. Quinn JM, Matsumura Y, Tarin D, McGee JO, Athanasou NA. Cellular and hormonal mechanisms associated with malignant bone resorption. *Lab Invest*. 1994;71(4):465-71.
 131. Schmid-Alliana A, Schmid-Antomarchi H, Al-Sahlanee R, Lagadec P, Scimeca JC, Verron E. Understanding the Progression of Bone Metastases to Identify Novel Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1).
 132. Szendrői M, Antal I, Szendrői A, Lazáry Á, Varga PP. Diagnostic algorithm, prognostic factors and surgical treatment of metastatic cancer diseases of the long bones and spine. *EFORT Open Reviews*. 2017;2(9):372-81.
 133. Chiras J, Shotar E, Cormier E, Clarençon F. Interventional radiology in bone metastases. *European Journal of Cancer Care*. 2017;26(6):e12741.
 134. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(2):112-24.
 135. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocrine Reviews*. 1998;19(1):80-100.
 136. Clezardin P, Ebetino FH, Fournier PG. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res*. 2005;65(12):4971-4.
 137. Fromiguet O, Lagneaux L, Body JJ. Bisphosphonates induce breast cancer cell death in vitro. *J Bone Miner Res*. 2000;15(11):2211-21.
 138. Zheng Y, Zhou H, Brennan K, Blair JM, Modzelewski JR, Seibel MJ, et al. Inhibition of bone resorption, rather than direct cytotoxicity, mediates the anti-tumour actions of ibandronate and osteoprotegerin in a murine model of breast cancer bone metastasis. *Bone*. 2007;40(2):471-8.
 139. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:Cd003474.
 140. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol*. 2002;29(6 Suppl 21):12-8.
 141. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):753-61.
 142. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*. 2012;1(1):5-14.
 143. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3150-7.
 144. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer:

results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2012;379(9810):39-46.

145. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*. 2000;88(5):1082-90.
146. Andrade F, Probstner D, Decnop M, Bulzico D, Momesso D, Corbo R, et al. The Impact of Zoledronic Acid and Radioactive Iodine Therapy on Morbi-Mortality of Patients with Bone Metastases of Thyroid Cancer Derived from Follicular Cells. *European Thyroid Journal*. 2019;8(1):46-55.
147. Conte PF, Giannesi PG, Latreille J, Mauriac L, Koliren L, Calabresi F, et al. Delayed progression of bone metastases with pamidronate therapy in breast cancer patients: a randomized, multicenter phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1994;5 Suppl 7:S41-4.
148. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*. 2001;91(7):1191-200.
149. Orphanet. Medulläres Schilddrüsenkarzinom ORPHA:1332 2007 [updated 2007. Available from: www.orpha.net.
150. Melton LJ, 3rd, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(3):487-93.
151. Fizazi K, Massard C, Smith M, Rader M, Brown J, Milecki P, et al. Bone-related Parameters are the Main Prognostic Factors for Overall Survival in Men with Bone Metastases from Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):42-50.
152. McDougall JA, Bansal A, Goulart BH, McCune JS, Karnopp A, Fedorenko C, et al. The Clinical and Economic Impacts of Skeletal-Related Events Among Medicare Enrollees With Prostate Cancer Metastatic to Bone. *Oncologist*. 2016;21(3):320-6.
153. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *British journal of cancer*. 2001;84(12):1586-90.
154. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, Stochholm K, Poulsen PL, Rasmussen AK, et al. Incidence and prevalence of sporadic and hereditary MTC in Denmark 1960-2014: a nationwide study. *Endocrine connections*. 2018;7(6):829-39.

APPENDIX

I. Appendix Tabellen

Appendix Tabelle 1: TNM Klassifikation des Medullären Schilddrüsenkarzinoms nach AJCC und UICC 8. Edition

Primärtumor (T)

Tx	Keine Aussage über den Primärtumor möglich
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
T1	< 2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1a	≤ 1 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1b	> 1-2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	> 2-4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	> 4 cm oder minimale Ausbreitung jenseits der Schilddrüse
T3a	> 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T3b	Extrathyreoidale Ausbreitung, begrenzt auf die infrahyale Muskulatur
T4	Infiltration jenseits der Schilddrüse
T4a	Ausbreitung in Subcutis, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens
T4b	Prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße, A. carotis

Regionäre Lymphknoten (N)

N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Lymphknotenbefall zentral (Level VI)
N1b	Lymphknotenbefall unilateral, bilateral oder kontralateral zervikal oder retropharyngeal oder mediastinal

Fernmetastasen (M)

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Appendix Tabelle 2: Stadieneinteilung der UICC und AJCC

Stadium	TNM
Stadium I	T1, N0, M0
Stadium II	T2, N0, M0 T3, N0, M0
Stadium III	T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
Stadium IV	Ab T4 oder N1b oder M1

II. Abkürzungsverzeichnis

ART	Antiresorptive Therapie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATA	American Thyroid Association
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
Ctn	Calcitonin
EBRT	External Beam Radiotherapy
ETA	European Thyroid Association
EGF(R)	Endothelial Growth Factor (Receptor)
FDG	Fluorodeoxyglucose
F-DOPA	Fluordopa
FNA	Feinnadelaspirationszytologie
FMTC	Familial Medullary Thyroid Carcinoma
fT3	Freies Trijodthyronin
fT4	Freies Tetrajodthyronin oder Thyroxin
Gy	Gray (Einheit für Strahlung)
HCM	Hypercalcemia of Malignancy
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medullary Thyroid Carcinoma
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PHÄO	Phäochormozytom(e)
PTHrP	Parathyroid hormone-related Protein
RANK(L)	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B (Ligand)
RET	Rearranged During Transfection
SRE	Skeletal-related event; SREs – Skeletal-related events
SSTR	Somatostatinrezeptor(en)
TGF	Transforming Growth Factor
TNM	Tumor-Node-Metastasis zur TNM-Klassifikation maligner Tumore
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor(en)
TSH	Thyroidea-Stimulierendes Hormon
UICC	Union International Contre Le Cancer

VEGF(R) Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)
WHO World Health Organisation

III. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1.** Differentialdiagnostik des Schilddrüsenknotens nach der American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi und European Thyroid Association (57, 59)..... 8
- Abbildung 2.** Präoperativer Diagnostikalgorithmus nach der Revised ATA Guideline bei Patienten mit einem Schilddrüsenknoten und der histologisch bestätigten Diagnose eines MTC (25). Druckerlaubnis s. Appendix. 10
- Abbildung 3.** Flussdiagramm der für diese Studie ausgewählte Patienten . 25
- Abbildung 4.** Gesamtüberleben in Jahren bei Patienten mit (n=54) und ohne (n=60) SREs, p=0,41 im Log-Rank-Test. Druckerlaubnis s. Appendix. ... 34
- Abbildung 5.** Gesamtüberleben in Jahren in Abhängigkeit von der Morphologie der Knochenmetastasen, p=0,002 im Log-Rank-Test. 34

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Risiko-Level der RET Mutationen in MEN2A und MEN2B und die Inzidenz von Phäochromozytomen (PHÄO), primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT), kutaner Lichen Amyloidose (CLA) und Morbus Hirschsprung (HD) in MEN2A. Übersetzte Tabelle aus der Revised ATA Guideline, Druckerlaubnis s. Appendix (25).....	4
Tabelle 2. Zytologische Klassifikation und die sich daraus ableitenden Handlungsempfehlungen nach den Leitlinien der European Thyroid Association (ETA) (60)	9
Tabelle 3. Klinische Eigenschaften der MTC Patienten mit Knochenmetastasen.....	26
Tabelle 4. Therapie bei MTC Patienten von 1973 bis heute	28
Tabelle 5. Eigenschaften der Knochenmetastasen	30
Tabelle 6. Eigenschaften der Skeletal-related events bei MTC Patienten	32

V. Druckerlaubnisse

Druckerlaubnis für Tabelle 1 und Abbildung 2:

^ Von: Ballen, Karen +

30.08.2021 um 19:47 Uhr i

An: theresabennett@web.de

Dear Theresa:

Copyright permission is granted for the inclusion of Table 4 and Figure 1 published in the "Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma" in THYROID for the purpose of your thesis.

Please give proper acknowledgement to the journal and to the publisher.

Kind regards,

Karen Ballen
Manager, Reprints, Permissions, and Open Access
Mary Ann Liebert, Inc., publishers
New Rochelle, NY

Druckerlaubnis für Abbildung 4 und 5:

OXFORD UNIVERSITY PRESS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jan 07, 2022

This Agreement between University Hospital Wuerzburg -- Matthias Kroiss ("You") and Oxford University Press ("Oxford University Press") consists of your license details and the terms and conditions provided by Oxford University Press and Copyright Clearance Center.

License Number 5223700013253

License date Jan 07, 2022

Licensed content publisher Oxford University Press

Licensed content publication The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

Licensed content title Bone Metastases in Medullary Thyroid Carcinoma: High Morbidity and Poor Prognosis Associated With Osteolytic Morphology

Licensed content author Vogel, Theresa; Wendler, Julia

Licensed content date Feb 19, 2020

Type of Use Thesis/Dissertation

Institution name

Title of your work Klinische Präsentation und prognostische Rolle von Knochenmeta-stasen sowie Einfluss der tumorspezifischen Therapie beim medullären Schilddrüsenkarzinom

VI. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen Dank aussprechen.

Von ganzem Herzen danke ich meinem großartigen Doktorvater, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Matthias Kroiß, dafür, dass er mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit durchzuführen und mir mit seiner großen Begeisterungsfähigkeit immer mit Rat und Tat beistand. Vielen Dank für die ausgezeichnete Betreuung, die enorme Unterstützung bei der Umsetzung sowie die Geduld bis zur Fertigstellung der Arbeit.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Martin Fassnacht und der gesamten Abteilung für Endokrinologie der Universität Würzburg danken, die ein sehr nettes, anregendes und hilfsbereites Umfeld für Doktoranden und Doktorandinnen geschaffen und mich mit ihrem Enthusiasmus einmal mehr für das spannende Fach Endokrinologie begeistert haben. Meinen großen Dank möchte ich auch der Abteilung für Nuklearmedizin mit Johanna Voigt aussprechen.

Ein besonderer Dank gilt Dr. med. Julia Wendler, die stets ein Vorbild war und von der ich sehr viel lernen konnte. Mit ihrer Erfahrung, ihren analytischen Fähigkeiten und nicht zuletzt ihrer großen Hilfsbereitschaft hat sie mich sehr unterstützt; ohne sie wäre diese Arbeit und ihre Veröffentlichung so nicht möglich gewesen. Ich erinnere mich gerne an die produktiven Gespräche, ermutigenden Worte und die zahlreichen schönen und auch lustigen gemeinsamen Momente.

Vielen Dank an die Mitglieder der Studiengruppe für seltene Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüse, welche diese multizentrische Studie und das Erreichen einer so großen Kohorte überhaupt erst möglich machten. Ganz besonders danke ich Prof. Dr. med. Karin Frank-Raue und Prof. Dr. med. Friedhelm Raue, Prof. Dr. med. Michael Kreißl und Prof. Dr. med. Christine Spitzweg mit Natalie Schwenk, die mir ihre Arbeitsräume und Archive öffneten und mir mit sehr herzlicher und hilfsbereiter Art zur Seite standen. So konnte ich von ihrer beeindruckenden Expertise profitieren, viel lernen und teilweise bis spät in die Nacht Daten in Heidelberg, Augsburg und München akquirieren.

Last but not least, und von ganzem Herzen, möchte meinen Eltern, Großeltern, Geschwistern und meinem Mann, Alex, für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und für die Ermutigungen zur Fertigstellung dieser Arbeit danken. Insbesondere danke ich meiner Mutter, Dr. med.

Kerstin Vogel, für das mühevollle Gegenlesen, ihre hilfreichen Anregungen und ihre schier unendliche Geduld und Liebe. Ihr widme ich diese Arbeit.

VII. Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Theresa Bennett, geb. Vogel

geboren am 27.10.1990 in Frankfurt am Main

SCHULAUSBILDUNG

07/2003 - 06/2010 **Lessing Gymnasium**, Frankfurt am Main

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

07/1997 - 06/2003 **Freie Waldorfschule Frankfurt**, Frankfurt am Main

STUDIUM

12/2018 **Approbation als Ärztin**

10/2014 - 12/2018 **Humanmedizin Julius-Maximilians-Universität**, Würzburg

02/2012 - 10/2014 **Humanmedizin Riga Stradins University**, Riga, Lettland

KLINISCHE ERFAHRUNG

Seit 08/2021 **Vivantes Klinikum im Friedrichshain**

Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin,

Ärztin in Weiterbildung

02/2020 - 06/2021 **Schlosspark-Klinik Berlin**

Abteilung für Innere Medizin - Schwerpunkt Gastroenterologie und Kardiologie, Ärztin in Weiterbildung

11/2017 - 10/2018 **Praktisches Jahr**

Chirurgie: Uniklinik Würzburg und Tygerberg Hospital, Kapstadt

Innere Medizin: Charité Campus Mitte, Berlin

Wahlterial Pädiatrie: Charité Campus Virchow, Berlin

PROMOTION

12/2018- 02/2022 **Promotionsstudium** Universität Würzburg

02/2020 **Publikation**

Vogel, Wendler, Frank-Raue et al.:

Bone Metastases in Medullary Thyroid Carcinoma: High Morbidity and Poor Prognosis Associated With Osteolytic Morphology, The

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (JCEM), Volume
105, Issue 6, June 2020, Pages e2239–e2246

03/2017

60. Deutscher Kongress für Endokrinologie:

Poster-Vorstellung und Flashtalk zum Thema *Bone Metastases
and Skeletal-Related Events in Medullary Thyroid Carcinoma - a
Retrospective Multicenter Study*

Würzburg, den 15.02.2022