

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. H. Schicha

---

Eine retrospektive Datenerhebung und Auswertung zur  
Charakterisierung und Prognose von 776 Patienten mit  
differenziertem Schilddrüsenkarzinom der Klinik und Poliklinik für  
Nuklearmedizin der Universität zu Köln im Zeitraum von 1990-2005

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Markus Meixner

aus Frechen

Promoviert am 22. Juni 2011

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität  
zu Köln, 2011

Dekan:                   Universitätsprofessor Dr. med. Dr h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter:   Universitätsprofessor Dr. med. H. Schicha

2. Berichterstatter:   Universitätsprofessor Dr. med. W. Krone

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Professor Dr. med. M. Schmidt

Herrn Privatdozent Dr. rer. medic. M. Hellmich

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Köln, 25.10.2010

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden von mir selbst aus den Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität erhoben und statistisch ausgewertet. Die speziellen statistischen Berechnungen erfolgten mit der Unterstützung von Herrn Privatdozent Dr. Hellmich aus dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln.

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. M. Schmidt für die jahrelange tatkräftige Hilfe, für zahlreiche Ratschläge und für die geduldige Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. H. Schicha für die Überlassung des Themas.

Herrn Privatdozent Dr. rer. medic. M. Hellmich für die wertvolle und umfangreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

## **Widmung**

Meiner Frau, meinen Eltern, Familie und Freunden

Allen, die mich stets unterstützten weiterzuschreiben und die Hoffnung nicht aufgaben

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1. Das Schilddrüsenkarzinom .....	11
1.2. Der Wechsel der TNM Klassifikation.....	11
1.3. Fragestellung der Arbeit.....	12
<b>2. Methoden</b> .....	<b>13</b>
2.1. Das Patientenkollektiv : Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
2.2. Erfasste Parameter .....	14
2.2.1. Patientenbezogene Daten .....	14
2.2.2. Behandlungsdaten .....	14
2.3. Bildgebende Untersuchungen.....	15
2.3.1. Morphologische Bildgebung.....	15
2.3.2. Funktionelle Bildgebung.....	16
2.4. Laborchemische Untersuchungen.....	18
2.4.1. Thyreoglobulinwert.....	18
2.5. Statistische Methoden.....	19
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
3.1. Patientencharakteristika.....	21
3.1.1. Histologie und Einteilung in TNM-Klassifikation .....	21
3.1.2. Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose .....	25
3.1.3. Lymphknotenmetastasen im Verlauf.....	26
3.1.4. Fernmetastasen .....	28
3.1.5. Lokalrezidive .....	30
3.1.6. Überleben .....	30
3.2. Papilläres Schilddrüsenkarzinom .....	35
3.2.1. Beschreibung des Patientenkollektivs.....	35
3.2.2. Lymphknotenmetastasen.....	38
3.2.3. Fernmetastasen .....	45
3.2.4. Lokalrezidive .....	46
3.2.5. Überleben .....	46
3.3. Follikuläres Schilddrüsenkarzinom.....	50
3.3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs.....	50
3.3.2. Lymphknotenmetastasen.....	53
3.3.3. Fernmetastasen.....	56
3.3.4. Lokalrezidive .....	57

3.3.5.	Überleben .....	57
3.4.	Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom.....	61
3.4.1.	Beschreibung des Patientenkollektives.....	61
3.4.2.	Lymphknotenmetastasen.....	62
3.4.3.	Fernmetastasen .....	62
3.4.4.	Lokalrezidive .....	62
3.4.5.	Überleben .....	62
3.5.	Überlebensanalysen im Vergleich.....	63
3.5.1.	Prognosekriterium Histologie .....	63
3.5.2.	Prognosekriterium Alter .....	64
3.6.	Die prognostische Wertigkeit des primären Tumordurchmessers im Vergleich zur TNM-Klassifikation für das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom.....	65
3.6.1.	Einführung .....	65
3.6.2.	Patienten und Methoden.....	65
3.6.3.	Statistische Methoden.....	66
3.6.4.	Ergebnisse .....	66
3.7.	Vergleich zwischen der 5. und 6. TNM Klassifikation mit Hilfe der Methode nach Schemper.....	80
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>86</b>
4.1.	Beschreibung des Patientenkollektives.....	86
4.1.1.	Studienart und Anzahl der beobachteten Patienten.....	86
4.1.2.	Beobachtungszeitraum .....	87
4.1.3.	Verteilung der Geschlechter.....	87
4.1.4.	Verteilung der Histologien.....	88
4.1.5.	Alter bei Erstdiagnose.....	91
4.1.6.	Tumordurchmesser.....	91
4.1.7.	Verteilung der Tumorstadien.....	93
4.2.	Lymphknotenmetastasen .....	93
4.2.1.	Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose .....	93
4.2.2.	Lymphknotenmetastasen im Verlauf.....	95
4.2.3.	Lymphknotenmetastasen als prognostischer Faktor.....	96
4.3.	Fernmetastasen .....	98
4.3.1.	Fernmetastasen bei Erstdiagnose und im Verlauf .....	98
4.3.2.	Lokalisation der Fernmetastasen .....	99



4.4.	Lokalrezidive .....	100
4.5.	Überleben .....	101
4.6.	Vergleich zwischen papillärem und follikulären Schilddrüsenkarzinom 102	
4.7.	Vergleich TNM-Klassifikation 5. und 6. Auflage .....	104
4.8.	Die prognostische Wertigkeit des primären Tumordurchmessers im Vergleich zur TNM-Klassifikation für das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom.....	106
4.9.	Die modifizierte Analyse nach Schemper zum Vergleich der Assoziation zur Prognose in der 5. und 6. TNM-Klassifikation.....	109
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>111</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>114</b>
<b>7.</b>	<b>Veröffentlichungen .....</b>	<b>120</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>121</b>
8.1.	Behandlungsschema des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in der Klinik und Poliklinik der Universität zu Köln .....	121
8.2.	Abbildungsverzeichnis .....	122
8.3.	Tabellenverzeichnis .....	126
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>128</b>

## Abkürzungsverzeichnis

DTC	-	differenziertes Schilddrüsenkarzinom
PTC	-	papilläres Schilddrüsenkarzinom
FTC	-	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
OTC	-	onkozytäres Schilddrüsenkarzinom
SD	-	Schilddrüse
Ca.	-	Karzinom
pap.	-	papillär
foll.	-	follikulär
ÜL	-	Überleben
LK	-	Lymphknoten
LK-Met.	-	Lymphknotenmetastase/-n
Met.	-	Metastase/-n
RIT	-	Radiojodtherapie
<sup>131</sup> I-GK	-	<sup>131</sup> Jod-Ganzkörperszintigraphie
PET	-	Positronenemissionstomographie
MRT	-	Magnetresonanztomographie
CT	-	Computertomographie
Sono	-	Sonographie
Tg	-	Thyreoglobulin
rhTSH	-	rekombinantes humanes Thyroidea stimulierendes Hormon
UICC	-	Union Internationale Contre Cancer
AJCC	-	American Joint Committee on Cancer
DGN	-	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom stellt mit ca. 1% einen relativ kleinen Teil aller malignen Neoplasien dar. Unterschieden werden hierbei die histologisch differenzierten papillären (PTC), follikulären (FTC) und onkozytären Karzinome (OTC), das von den C-Zellen ausgehende medulläre Karzinom (MSK) und die selteneren anaplastischen Tumore.<sup>81</sup>

Im Rahmen der Therapie erfolgt erst ein operativer Eingriff, meist in Form einer ein- oder zweizeitigen totalen Thyroidektomie, sowie die Ablation des Restschilddrüsengewebes durch Radiojod.<sup>79</sup>

Bei der Radiojodtherapie (RIT) handelt es sich um die systemische Applikation von I-131 als Natrium-Jodid zur selektiven Bestrahlung von jodspeicherndem Schilddrüsen- und Schilddrüsenkarzinom-Gewebe. Die ablative RIT wird mit adjuvanter Zielsetzung zur vollständigen Elimination von postoperativ verbliebenem Schilddrüsen-Restgewebe durchgeführt. Die RIT von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen und von inoperablen oder nicht vollständig operativ entfernbaren Tumoren erfolgt sowohl mit kurativer als auch mit palliativer Zielsetzung.<sup>27</sup>

## 1.2. Der Wechsel der TNM Klassifikation

Seit dem 01.01.2003 ersetzt die 6. Auflage der UICC TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome die bis dahin gültige 5. Fassung<sup>83, 84</sup>. Dabei wurden folgende Änderungen vorgenommen:

Der Tumordurchmesser für das pT1-Stadium wurde von einem auf zwei Zentimeter erweitert.

Eine minimale extrathyroidale Ausbreitung, d.h. in das perithyroidale Fett- und Bindegewebe oder den M. sternothyroideus, wird noch dem

pT3-Stadium zugewiesen, während zuvor jegliches Wachstum über die Organkapsel hinaus dem Stadium pT4 entsprach.

Entsprechend der infiltrierten Organe und Strukturen wird das Stadium pT4 in 4a und 4b unterschieden.

Die Bezeichnung „m“ weist nun auf ein multifokales Wachstum hin.

**Tabelle 1 : Gegenüberstellung 5. und 6. Auflage der TNM-Klassifikation**

<u>5. Auflage, 1997</u>		<u>6. Auflage, ab 2003</u>	
T1	≤ 1cm	T1	≤ 2 cm
T2	> 1 cm und ≤ 4 cm	T2	> 2 cm und ≤ 4 cm
T3	> 4 cm, intrathyroidal	T3	> 4 cm oder minimale Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel
T4	extrathyroidal	T4a	extrathyroidal (Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens)
		T4b	extrathyroidal (A.carotis, mediastinale Gefäße, prävertebrale Faszie)
a	unifokal		
b	multifokal	M	multifokal

### 1.3. Fragestellung der Arbeit

Nachdem in einer vorangegangenen Arbeit („Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsen-Karzinoms“ Steinhausen 2007)<sup>86</sup> die diagnostischen Methoden im Rahmen der Schilddrüsenkarzinomtherapie behandelt wurden, bezieht sich diese Arbeit auf prognostische Einflüsse und Kriterien, die in die Therapie einfließen. Die Datenbank wurde umfassend ergänzt und erweitert und spiegelt nun das Patientenkollektiv der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln wider,

das in dem Beobachtungszeitraum von 01.01.1990 bis 31.06.2005 bei diagnostizierten differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit Radiojod behandelt worden ist. Gleichzeitig sind diese Datenbank und die daraus gewonnenen Erkenntnisse über Prognoseeinflüsse Teil des Qualitätssicherungsprozesses.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden folgende Fragen bearbeitet:

Wie verteilte sich das Patientenkollektiv in den letzten 15 Jahren?

Wie häufig sind Metastasen, welche treten auf (lymphatisch, ossär, pulmonal, zerebral, andere) und wann werden diese diagnostiziert?

Welchen Einfluss hat der Wechsel der TNM-Klassifikation auf diese Daten?

Wie unterscheiden sich die Überlebensraten der unterschiedlichen Karzinomdifferenzierungen und -stadien?

Inwieweit lassen sich Prognoseeinflüsse erkennen und analysieren?

## **2. Methoden**

### **2.1. Das Patientenkollektiv : Ein- und Ausschlusskriterien**

Retrospektiv wurden die Daten aller Patienten erhoben und ausgewertet, bei denen ein histologisch gesichertes, differenziertes Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert worden ist und die in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln im Zeitraum vom

01.01.1990 bis 31.06.2005 mit Radiojod therapiert worden sind. Alle Patienten sind zuvor operiert worden, wobei das angewandte operative Verfahren in dieser Arbeit keine weitere Berücksichtigung findet. Die Patientenliste wurde mit Hilfe der Stationsdatenbank und durch eine bestehende Datenbank einer vorangegangenen Dissertation<sup>86</sup> ergänzt. Die Daten wurden anschließend in einer anonymisierten SPSS-Datenbank aus den Archivakten zusammengetragen.

Es wurden ausschließlich Patienten in die Datenbank aufgenommen, die im Rahmen der Therapie eines histopathologisch gesicherten, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms eine ablativ OP und eine Radiojodtherapie erhielten. Die Behandlung erfolgte entsprechend des im Anhang gezeigten Flussdiagramms bzw. entsprechend der zum Behandlungszeitpunkt aktuellen Version.

## **2.2. Erfasste Parameter**

Es wurden folgende Daten eines jeden Patienten erfasst:

### **2.2.1. Patientenbezogene Daten**

- Geburtsdatum, Geschlecht
- Datum der Erstdiagnose
- Datum der OP, Datum der ersten und letzten Nachsorge
- Histologie, Tumorseite, Tumordurchmesser, TNM-Klassifizierung nach 5. und 6. Auflage
- Überleben, Todesdatum und ob SD-Karzinom bedingt

### **2.2.2. Behandlungsdaten**

- Auftreten und Datum von Rezidiven, Lymphknoten-Metastasen, Fernmetastasen (Skelett, Lunge, Hirn, andere)

- Zeitpunkt und Art der Untersuchung zur Erkennung von Rezidive und Metastasen (Ultraschall des Halses (Sono), <sup>131</sup>Jod-Ganzkörperszintigraphie (<sup>131</sup>I-GK), Positronenemissionstomographie (PET), Magnetresonanztomographie (MRT), Skelettszintigraphie, Computertomographie (CT))
- Anzahl der durchgeführten Untersuchungen (Sono, <sup>131</sup>I-GK, PET, Skelettszintigraphie, MRT und CT)
- Thyreoglobulin-Anstieg mit Datum
- alle <sup>131</sup>I-GK und PET Untersuchungen mit Datum, Befund und Differenzierung der Durchführung in Hypothyreose oder in rhTSH-Stimulation

## **2.3. Bildgebende Untersuchungen**

### **2.3.1. Morphologische Bildgebung**

#### **Sonographie**

Die Sonographie ist ein etabliertes Verfahren in der Schilddrüsendiagnostik. Mit ihrer Hilfe sind Aussagen über Durchmesser und Volumen des Organs, Beschaffenheit seiner Kapsel und das Vorhandensein homogener oder inhomogener Echo-Strukturen möglich.<sup>3, 9, 26, 70, 74</sup> Dies ist nur bei erhaltenem Organ möglich. Bei der Ultraschalluntersuchung steht in der Karzinomnachsorge nach Ablation und Radiojodtherapie vor allem die Frage nach einem lokalen Tumorrezidiv in der Schilddrüsenloge und zervikalen Lymphknotenmetastasen im Vordergrund. Durchgeführt wurde die Sonographie mit dem Siemens Sonoline-Adara® Ultraschall-System der Siemens Medical Systems, Inc. Ultrasound Group und dem geräteeigenen Software-Programm in den Versionen 1.5 und 1.6.

## **Magnetresonanztomographie**

Zum Nachweis pathologischer Strukturen erfolgt die MRT-Untersuchung nativ und nach Kontrastmittelgabe. Es werden koronar und transversal Schnitte erstellt, die in T1-Wichtung, T2-Wichtung und fettsupprimierten Sequenzen ausgewertet werden.

## **Computertomographie**

Die Computertomographie komplettiert die morphologische Bildgebung. Ihre Indikation liegt vor allem im Erkennen von thorakalen, pulmonalen Strukturen beim Verdacht auf Metastasierung oder bei hilären Prozessen.

### **2.3.2. Funktionelle Bildgebung**

#### **<sup>131</sup>Jod-Ganzkörperszintigraphie**

##### Zielsetzung

Ziel ist der Nachweis oder Ausschluss von Restschilddrüsenanteilen, jodspeichernden Rezidiven oder jodspeichernden Metastasen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. <sup>27, 28, 51</sup>

##### Hintergrundinformation und Definition

Der Nachweis von Rezidiven und Metastasen beim differenzierten, von den Thyreozyten ausgehenden Schilddrüsenkarzinom ist an die Fähigkeit der Tumorzellen zur Jodaufnahme gebunden. Diese Fähigkeit kann insbesondere bei den gering differenzierten papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen und ihren Varianten (onkozytär) fehlen oder nur minimal vorhanden sein. Dadurch beträgt die Sensitivität der Ganzkörperszintigraphie nur ca. 60 %. Da jedoch das



Speicherverhalten der Metastasen für Jod die Indikation zur Radiojodtherapie (RIT) wesentlich mitbestimmt, besitzt diese funktionelle Bildgebung einen hohen klinischen Stellenwert.

Indikationen

Mögliche Indikationen sind beim papillär und follikulär differenzierten Schilddrüsenkarzinom und ihren Varianten das Staging nach Thyroidektomie, die Nachsorge nach Radiojodablation sowie der Kontrolle nach RIT.<sup>27</sup>

### **<sup>18</sup>F-FDG-Positronenemissionstomographie**

Die PET-Untersuchungen wurden mit dem Gerät Siemens-CTI ECAT EXACT (Modell 921) durchgeführt. Die räumliche Auflösung des Systems beträgt 5 mm transaxial im Mittelpunkt des Fensters<sup>96</sup>.

F-18-FDG wird nach der von Hamacher et al. beschriebenen Methode synthetisiert<sup>39</sup>.

Eine Standardaktivität von ca. 370 MBq (10mCi) F-18-FDG wird den mindestens sechs Stunden nüchternen Patienten nach vorheriger Messung des Blutzuckers im Serum intravenös appliziert. Die PET-Aufnahmen erfolgen 60 Min nach der Injektion.

Die PET-Bilder werden interaktiv rekonstruiert und in koronarer, sagittaler und transaxialer Projektion mittels des Software-Programms MPITool© (Multi Purpose Imaging Tool) ausgespielt.

### **Skelettszintigraphie**

Die Skelettszintigraphie ist ein diagnostisches bildgebendes Verfahren, welches die Verteilung eines osteotropen Radiopharmazeutikums in planarer und ggf. auch tomographischer Technik (SPECT) wiedergibt.

Bei der Ganzkörperskelettszintigraphie werden planare Aufnahmen des gesamten Skelettsystems erstellt. Nach Bedarf werden auch weitere Projektionen aufgezeichnet.

Die Skelettszintigraphie wird oft bei der Therapieplanung oder -kontrolle von Tumorerkrankungen eingesetzt. Histologie und klinisches Tumorstadium sollten daher bekannt sein, um die Wahrscheinlichkeit einer Skelettmetastasierung abschätzen zu können.<sup>6, 30</sup>

## **2.4. Laborchemische Untersuchungen**

### **2.4.1. Thyreoglobulinwert**

TG Bestimmung:

Die Thyreoglobulin-Bestimmung wurde ab Juni 1996 als dyno-TG-s der Firma Brahms durchgeführt. Ab Oktober 2001 wurde der DYNOTest<sup>®</sup> Tg-plus als Immunoradiometrischer Assay (IRMA) zur quantitativen Bestimmung von Thyreoglobulin (h-Tg) in Humanserum eingesetzt.

Firma: BRAHMS Test: DYNOTest<sup>®</sup> Tg-plus

Normwert des klinikeigenen Labors: < 80ng/ml

Bei Zustand nach Thyroidektomie und Radiojodablation: < 2ng/ml

Bei diesem Messprinzip werden zunächst zwei antigenspezifische Antikörper, die das Tg (Antigen) an jeweils verschiedenen Determinanten erkennen, im Überschuss zugesetzt. Beim ersten Inkubationsschritt bindet das Antigen an dem auf der Innenseite der Röhrrchen fixierten Antikörper (polyklonal, Kaninchen). Durch zweimaliges Waschen werden alle Serumbestandteile und überschüssige Antigene herausgewaschen. Im zweiten Inkubationsschritt reagiert der radioaktive Tracer (markierter Antikörper, monoklonal, Maus) mit dem gebundenen Antigen, wobei ein „Sandwich-Komplex“ entsteht, der auf der Röhrrchenwand haftet. Durch dreimaliges Waschen wird der verbliebene Tracerüberschuss entfernt. Danach wird die Radioaktivität der Röhrrchen gemessen, sie ist der TG-Konzentration der jeweiligen Probe direkt proportional. Anhand der mitgeführten Standards (bekannte Konzentrationen an Antigen) lässt sich nun ein Radioaktivitäts-Konzentrations-Profil (Standardkurve) erstellen. Daraus wird über die gemessene Radioaktivität der Patientenprobe deren jeweilige TG-Konzentration ermittelt. Eine Serum-

TG Bestimmung kann methodisch verfälscht werden, wenn spezifische (TG-Autoantikörper) bzw. unspezifische Störfaktoren im Patientenserum vorhanden sind. Deshalb muss jeder TG-Wert grundsätzlich mittels Wiederfindungstest auf seine Richtigkeit in einem parallelen Wiederfindungsversuch auf solche Störfaktoren hin untersucht werden.

13, 26

## **2.5. Statistische Methoden**

Die Beratung zur Durchführung der statistischen Auswertung erfolgte durch PD Dr. Hellmich im Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE) der Universität zu Köln. Zur Erstellung der Patientenliste wurden die entsprechenden Daten aus der bestehenden Stationsdatenbank der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin aus Filemaker Pro™ nach SPSS 14™ importiert.

Zur Erstellung der Datenbank und zur statistischen Auswertung wurde die jeweils aktuellste Version von SPSS™ (aktuell Vers.15) verwendet. Einige graphische Darstellungen wurden mit Microsoft Excel 2000™ erstellt.

Die Daten wurden mit Hilfe des zweiseitig exakten Test nach Fisher und des Wilcoxon-Tests univariat analysiert. Um die kumulativen Risiken zwischen den Tumorentitäten zu vergleichen, wurde die Kaplan-Meiermethode (Log-Rank-Test) verwendet. Signifikanzen im paarweisen Vergleich zwischen den Kaplanmeiergraphen der einzelnen T-Stadien sind mit dem Log-Rank-Test jeweils für die 5. und 6. Auflage der TNM Klassifikation und für die papilläre sowie das follikuläre Schilddrüsenkarzinom berechnet worden. Das Signifikanzniveau lag bei  $p=0,05$ .

Um die Verbindung zwischen der 5. und 6. TNM Klassifikation und der Prognose zu bestimmen und vergleichbar zu machen, wurden zwei Maße der erklärten Varianz berechnet. Zum einen wurde  $R^2$  basierend auf der (partiellen) Likelihood-Ratio Statistik des Cox proportional Hazards Modells<sup>50</sup> und zum anderen eine Modell-freie Variante des Schemper Distanzmaßes  $V_1$  berechnet, das auf klassifikations-

spezifischer Kaplan-Meier-Schätzung basiert<sup>77</sup>. Je größer die Werte von  $R^2$  und  $V_1$  sind, desto besser ist die Assoziation zur Prognose. Darüber hinaus werden die Chi-Quadrat Statistiken und die P-Werte des Log-Rank Testes errechnet, um die Verteilung der entsprechenden ereignisfreien Zeit in den unterschiedlichen TNM- Klassifikationen zu vergleichen. Der statistische Test der Hypothese „gleicher Einfluss beider TNM-Klassifikations Systeme basiert auf den (gepaarten) individuellen Distanzen, die das Maß  $V_1$  ergeben (gepaarter T-Test). Diese speziellen statistischen Analysen wurden in R erstellt; Version 2.9.2 der R Foundation for Statistical Computing, Wien.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientencharakteristika

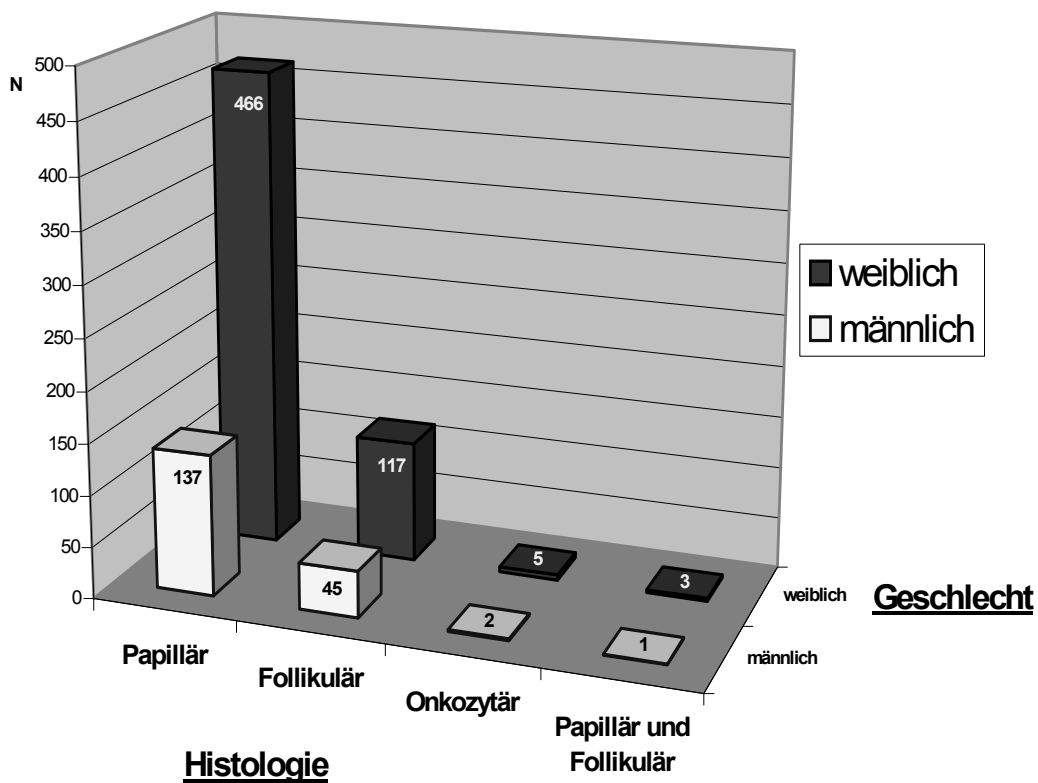
##### 3.1.1. Histologie und Einteilung in TNM-Klassifikation

Es wurden die Daten von 776 Patienten erfasst, die zwischen Januar 1990 und Juni 2005 in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Köln bei histologisch gesichertem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit einer Radiojodtherapie behandelt wurden. Der Beobachtungszeitraum lag im Schnitt bei 4,6 Jahren (+/- 3,3 Jahre ; Min 0,07 und Max 18,72; Median 4,0 Jahre). Im Hinblick auf die Histologie verteilten sich diese 776 Patienten auf 603 papilläre (77,7%), 162 follikuläre (20,9%) und sieben onkozytäre (0,9%) Schilddrüsenkarzinome sowie vier Patienten, bei denen sowohl papilläre als auch follikuläre Karzinome nachgewiesen wurden.

**Tabelle 2 : Verteilung der Histologien**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozent
Papillär	603	77,7	77,7	77,7
Follikulär	162	20,9	20,9	98,6
Onkozytär	7	0,9	0,9	99,5
Papillär und Follikulär	4	0,5	0,5	100,0
Total	776	100,0	100,0	

Insgesamt waren 591 Frauen und 185 Männer betroffen (76,2% zu 23,8%) mit einem mittleren Alter von 49,1 Jahren (+/- 15,57 Jahre; Min 8 Max 89). Davon hatten 466 Frauen und 137 Männer ein PTC (77,3% / 22,7%), 117 Frauen und 45 Männer ein FTC (72,2% / 27,8%) sowie fünf Frauen und zwei Männer ein OTC (71,4% / 28,6%).



**Abbildung 1 : Die Verteilung des gesamten Patientenkollektives im Hinblick auf Geschlecht und Histologie**

Somit war sowohl das Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Patienten als auch das Verhältnis zwischen den Entitäten papillär und follikulär jeweils ca. drei zu eins.

Der Tumordurchmesser betrug, basierend auf der histopathologischen Diagnosestellung, im Mittel 2,18 cm (+/- 1,61; Min 0,1 und Max 9,0).

Entsprechend der zugrunde liegenden Kriterien (siehe Einleitung) erfolgte die Einteilung in die TNM Klassifikation der 5. und 6. Auflage. Der Übersicht halber wurden hierbei pT1b und pT1m zu pT1, pT2b und pT2m zu pT2, pT3b und pT3m zu pT3 sowie pT4a, pT4b und pT4am zu pT4 zusammengefasst. Wenn in der 6. Auflage eine eindeutige Einteilung nicht möglich war, da der Durchmesser oder der detaillierte histologische Befund fehlte, sodass die Zuteilung in zwei Stadien möglich wäre, wurde die höhere pT Stufe gewählt.

pTx entspricht einem nicht beurteilbaren Tumorstadium.

Wie zu erwarten war, spiegelt sich die Verschiebung der Stadiengrenzen in der Verteilung der Patienten wider. In der neuen Klassifikation wächst der Anteil der Patienten im Stadium pT1 auf Kosten derer im Stadium pT2 und ein Großteil der vormals als pT4 Eingestuften ist nun als pT3 klassifiziert. Vergleicht man die Summen der Prozente von pT1+pT2 sowie pT3+pT4 nach den neuen und alten Kriterien sieht man, dass sonst keine wesentliche Verschiebung stattgefunden hat.

pT1 + pT2 = TNM 5 : 63% vs. TNM 6 : 64%

pT3 + pT4 = TNM 5 : 35% vs. TNM 6 : 33%

#### Stadieneinteilung nach 5. Auflage

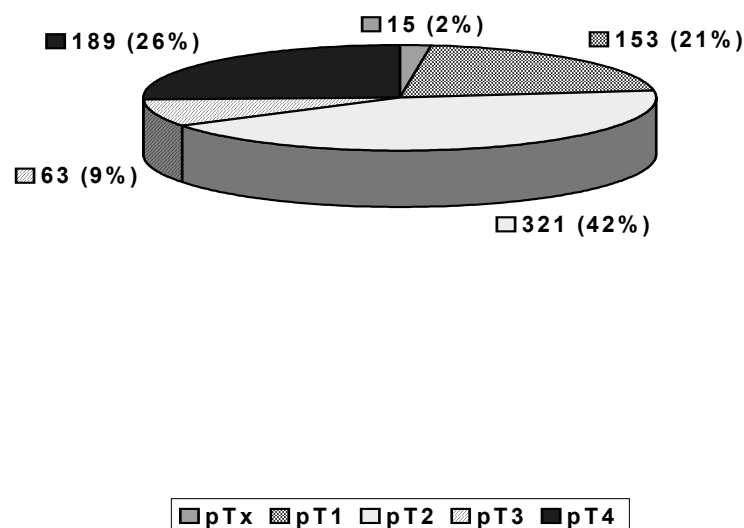
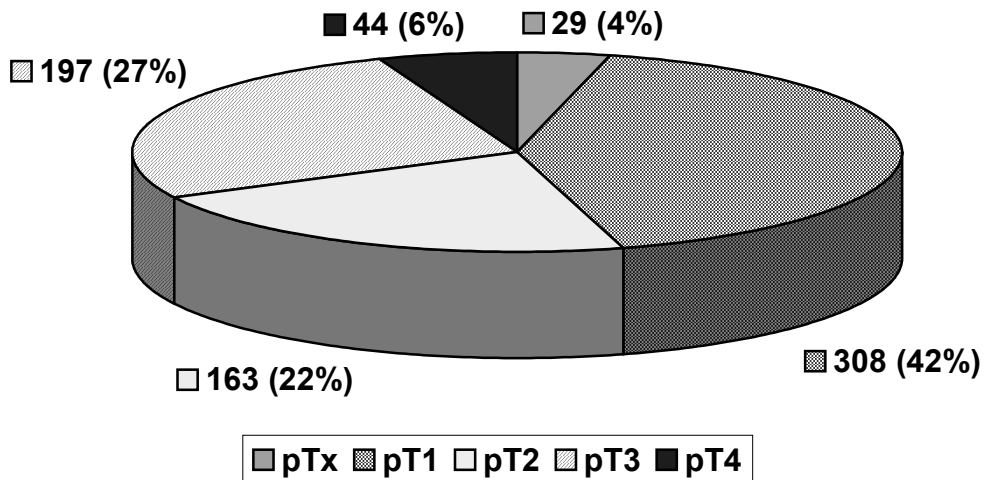


Abbildung 2 : Stadieneinteilung aller Schilddrüsenkarzinome entsprechend der 5. Auflage der TNM-Klassifikation

**Tabelle 3 : Stadieneinteilung aller Schilddrüsenkarzinome entsprechend der 5. Auflage der TNM-Klassifikation**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozent
pTx	15	1,9	2,0	2,0
pT1	153	19,7	20,6	22,7
pT2	321	41,4	43,3	66,0
pT3	63	8,1	8,5	74,5
pT4	189	24,4	25,5	100,0
Gesamt	741	95,5	100,0	
Fehlend	35	4,5		
Gesamt	776	100,0		

**Stadieneinteilung nach 6. Auflage**



**Abbildung 3 : Stadieneinteilung aller Schilddrüsenkarzinome entsprechend der 6. Auflage der TNM-Klassifikation**

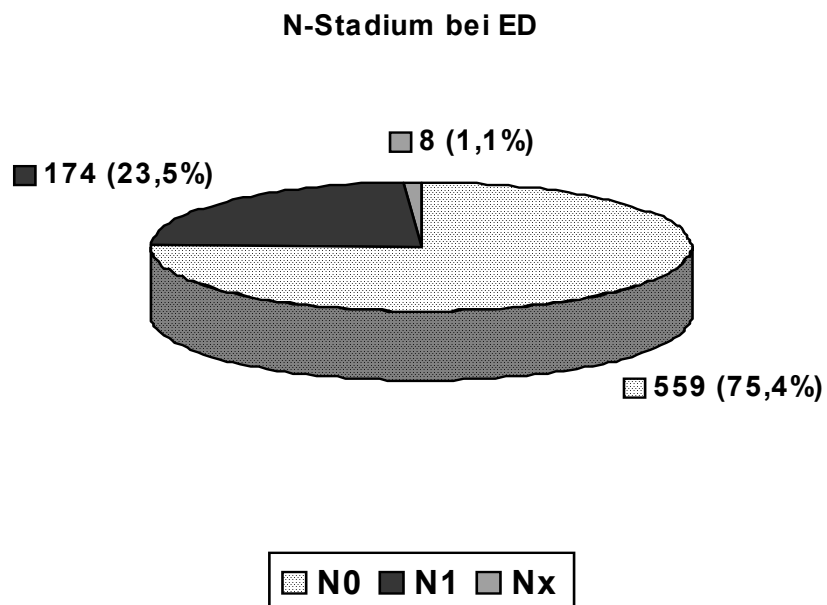


**Tabelle 4 : Stadieneinteilung aller Schilddrüsenkarzinome entsprechend der 6. Auflage der TNM-Klassifikation**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozent
pTx	29	3,7	3,9	3,9
pT1	308	39,7	41,6	45,5
pT2	163	21,0	22,0	67,5
pT3	197	25,4	26,6	94,1
pT4	44	5,7	5,9	100,0
Total	741	95,5	100,0	
Fehlend	35	4,5		
Gesamt	776	100,0		

### 3.1.2. Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose

**Abbildung 4 : Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt des initialen Stagings**



		Anzahl	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozent
Gültig	N0	559	72,0	75,4	75,4
	N1	174	22,4	23,5	98,9
	Nx	8	1,0	1,1	100,0
	Gesamt	741	95,5	100,0	
Fehlend		35	4,5		
Total		776	100,0		

**Tabelle 5 : Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt des initialen Stagings**

Bei Erstdiagnose hatten 174 (23,5%) aller Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bereits Lymphknotenmetastasen. Demnach war fast jeder Vierte davon betroffen und somit muss beim initialen Staging, wie auch in der Nachsorge hierauf geachtet werden. Von 576 Patienten mit PTC hatten 150 (26,0%) bei Diagnose das Stadium N1, während es bei den 154 Patienten mit FTC nur 22 (14,3%) sind.

Dies zeigt, dass das papilläre SD-Ca häufiger lymphatisch metastasiert als das follikuläre.

### 3.1.3. Lymphknotenmetastasen im Verlauf

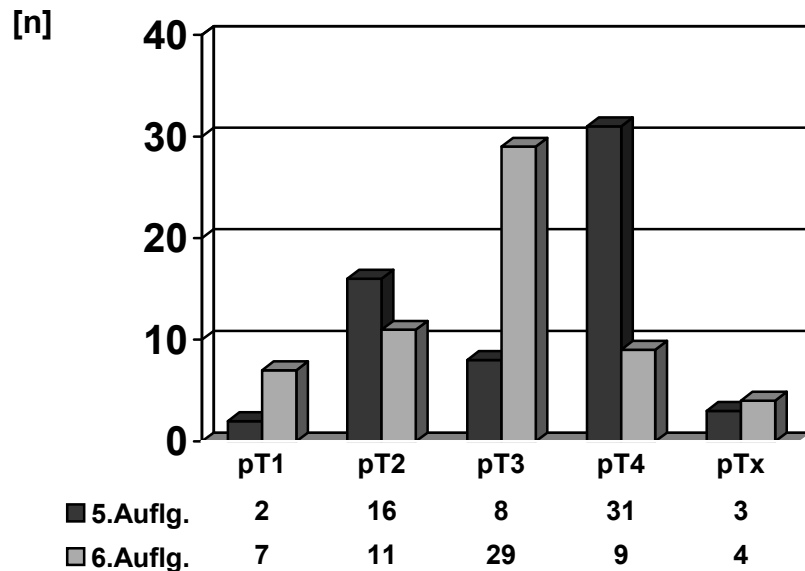
Von allen Patienten entwickelten 60 (8,4%) im Verlauf eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen. Diese traten im Mittel nach 1,48 Jahren auf (+/- 2,00 Jahre; Min 0,08; Max 9,81).

**Tabelle 6 : Patienten, die Lymphknotenmetastasen im Verlauf entwickelten**

		Anzahl	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozent
Gültig	Nein	651	83,9	91,6	91,6
	ja	60	7,7	8,4	100,0
	Gesamt	711	91,6	100,0	
Fehlend		65	8,4		
Gesamt		776	100,0		

Unabhängig von der Histologie verteilten sich diese 60 LK-Metastasen wie folgt auf die verschiedenen Stadien der entsprechenden TNM-Klassifikation.

**Abbildung 5 : Vergleich der Lymphknotenmetastasen im Verlauf in Abhängigkeit von den Tumorstadien entsprechend beider TNM-Klassifikationen**



Neben einer Zunahme der Anzahl der Patienten mit LK-Met. im pT1-Stadium war vor allem eine Verschiebung von pT4-Stadium der 5. Auflage in das pT3-Stadium der 6. Auflage bezüglich des Auftretens von LK-Metastasen zu erkennen.

Dies wird ebenfalls in der prozentualen Darstellung deutlich. Der Anteil an LK-Metastasen im pT3-Stadium nimmt von 12,7% auf 29,9% zu.

Auch hier ist die Verschiebung, wie auch bei der Stadieneinteilung, mit den veränderten Klassifikationskriterien zu erklären und war zu erwarten.

**Tabelle 7 : Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit der T-Stadien**

**5.Auflage**

pT1: 153 (LK-Met: n = 2; 1,3%)  
 pT2: 321 (LK-Met: n = 16; 4,9%)  
 pT3: 63 (LK-Met: n = 8; 12,7%)  
 pT4: 189 (LK-Met: n = 31; 16,4%)  
 pTx: 15 (LK-Met: n = 3; 20,0%)

**6.Auflage**

pT1: 308 (LK-Met: n = 7; 2,3%)  
 pT2: 163 (LK-Met: n = 11; 6,7%)  
 pT3: 197 (LK-Met: n = 29; 29,9%)  
 pT4: 44 (LK-Met: n = 9; 20,5%)  
 pTx: 29 (LK-Met: n = 4; 13,8%)

### 3.1.4. Fernmetastasen

69 von 741 (9%) Patienten entwickelten Fernmetastasen. Es wurde nicht unterschieden, ob diese bereits bei Erstmanifestation oder erst im Verlauf diagnostiziert worden sind. Dabei hatten 51 Patienten (6,9%) Lungenmetastasen, 21 Patienten (2,8%) Skelettmastasen und 3 Patienten (0,4%) Hirnmetastasen. Zwei Patienten (0,3%) wiesen andere Fernmetastasen auf.

Im Gesamtkollektiv wurden die Fernmetastasen im Mittel nach 1,63 Jahren ( $\pm 3,34$ ; Min  $-0,85$ , Max  $18,55$ ; Median  $0,13$  Jahre) diagnostiziert. Im Einzelnen betrug die Zeit bis zur Diagnose von Lungenmetastasen durchschnittlich 2,08 Jahre ( $\pm 3,76$ ; Min  $-0,85$ , Max  $18,55$ ; Median  $0,31$  Jahre), von Skelettmastasen 0,88 Jahre ( $\pm 1,99$ ; Min  $-0,09$ , Max  $8,37$  Median  $0,02$  Jahre) und Hirnmetastasen 1,17 Jahre ( $\pm 2,14$ ; Min  $-0,07$ , Max  $3,64$ ; Median  $-0,5$  Jahre).

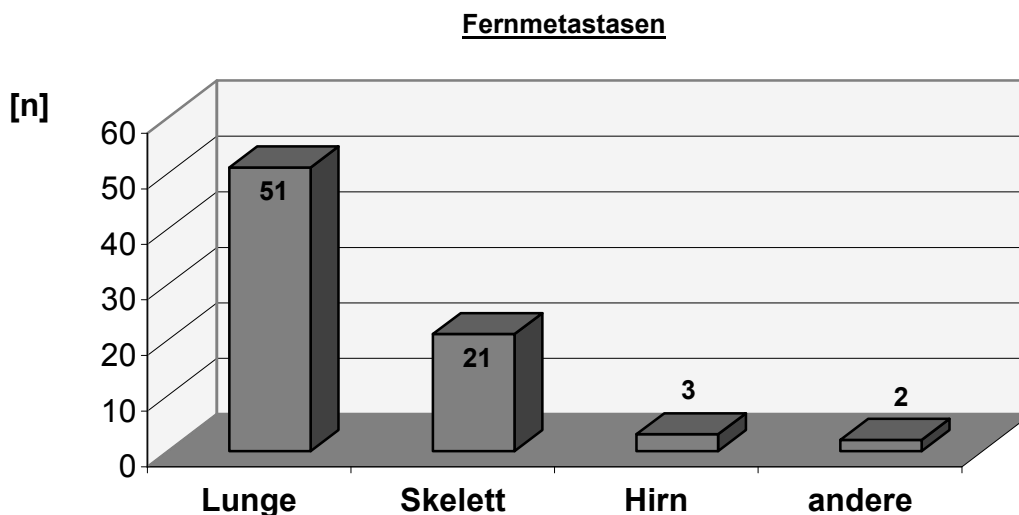


Abbildung 6 : Quantitative Darstellung der Fernmetastasen entsprechend ihrer Lokalisation

**Tabelle 8 : Fernmetastasen bei ED**

	Anzahl	Prozent	gültige Prozent	Kumulative Prozent
	35	4,5	4,5	4,5
M0	679	87,5	87,5	92,0
M1	51	6,6	6,6	98,6
Mx	11	1,4	1,4	100,0
Gesamt	776	100,0	100,0	

Somit sind nach Lymphknotenmetastasen Lungenfiliae die häufigste Metastasierungslokalisation; wobei an dieser Stelle nicht zwischen den einzelnen Histologien unterschieden wird. Darauf wird in den entsprechenden Kapiteln der jeweiligen Tumorentität eingegangen.

### 3.1.5. Lokalrezidive

Das Wiederauftreten von Schilddrüsenkarzinomgewebe in der Schilddrüsenloge nach vorangegangener operativer und radioablativer Behandlung wurde bei 22 Patienten (3,1%) festgestellt. Wie zuvor bei den LK-Metastasen führt die Betrachtung in Abhängigkeit der hier verglichenen 5. und 6. TNM Klassifikation zu einer Umverteilung der betroffenen Patienten von pT4 nach pT3. Die Stadien pT1 und pT2 bleiben unbeeinflusst.

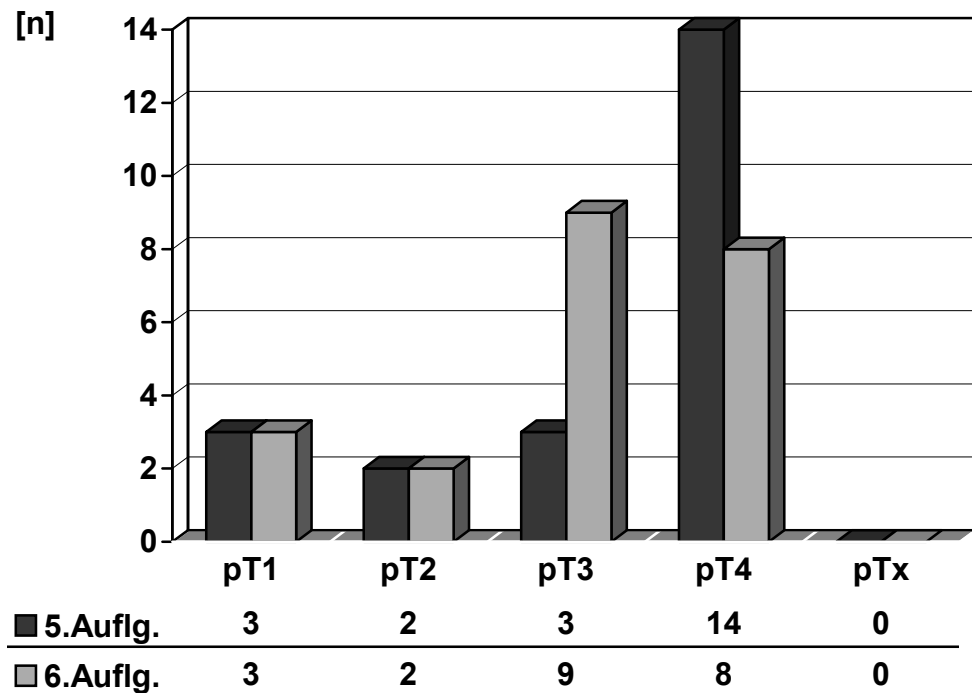


Abbildung 7 : Vergleich der Lokalrezidive in Abhängigkeit vom Tumorstadium entsprechend beider TNM-Klassifikationen

### 3.1.6. Überleben

Insgesamt sind nach Aktenauswertung 22 Patienten (3,1%) verstorben. Davon starben acht an den Folgen des SD-Karzinoms (36,4%), sieben aus anderen Gründen und bei weiteren sieben ist die Todesursache und somit ein direkter Zusammenhang zur Grunderkrankung unbekannt (je

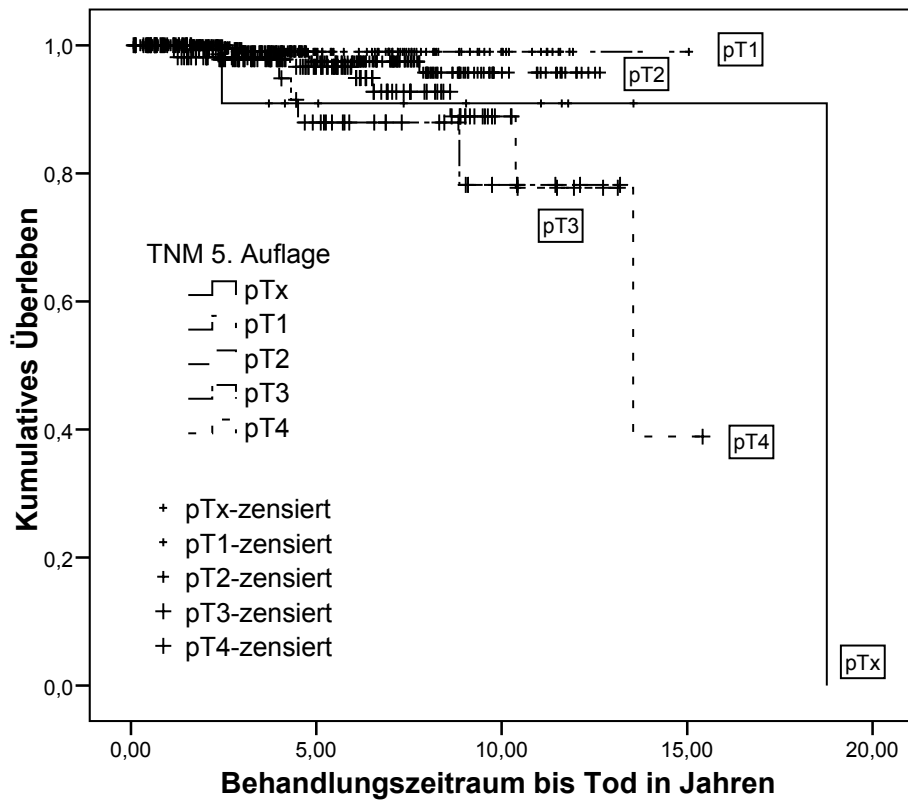
31,8%). Diese Daten wurden nicht beim Einwohnermeldeamt oder den betreuenden Hausärzten vervollständigt, sodass sich die Zahlen in Nachfolgearbeiten ändern können.

### **Vergleich der Überlebenskurven je nach Stadieneinteilung entsprechend 5. oder 6. Auflage**

Beide Kaplan-Meier-Diagramme stellen das kumulative Überleben der Patienten in Abhängigkeit zum Tumorstadium dar. Aufgrund der Einteilungskriterien verändert sich das Kollektiv der Patienten innerhalb der Stadien. Dies lässt sich ebenfalls an den Überlebenskurven feststellen.

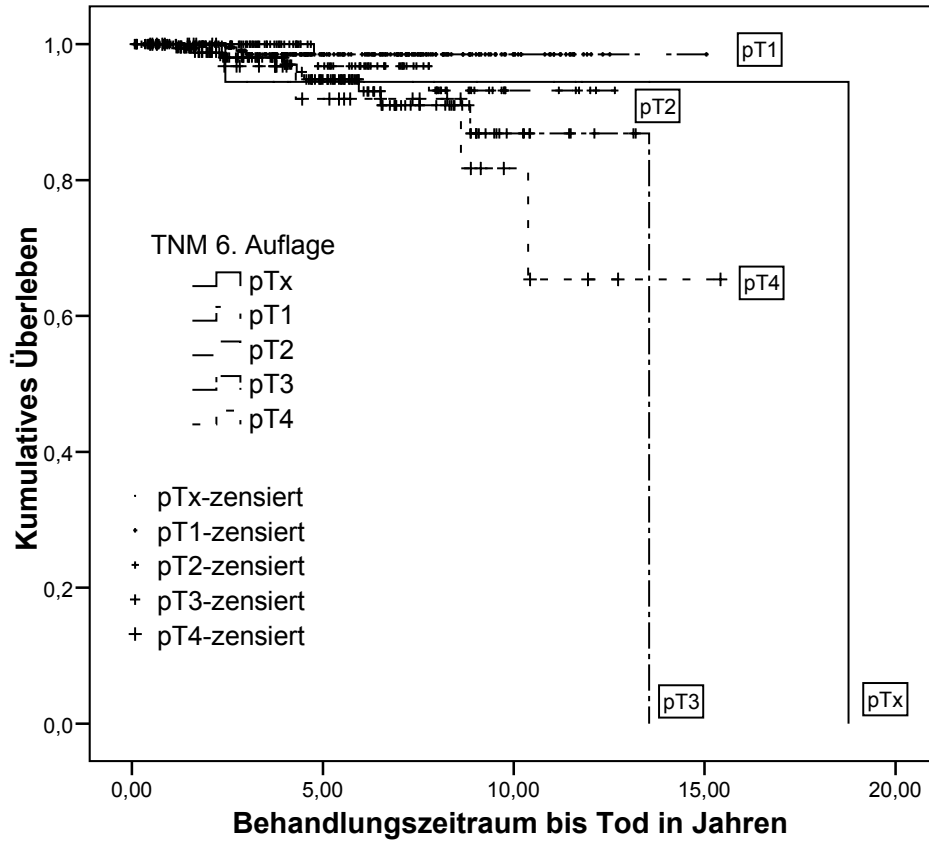
In beiden Darstellungen grenzen sich die einzelnen Graphen erst nach fünf Patientenjahren deutlich voneinander ab. Dabei zeigt sich in der 5. Auflage nicht die erwartete saubere Trennung zwischen pT1, pT2, pT3 und pT4. Vor allem fällt auf, dass das Überleben der Patienten im Stadium pT3 schlechter als im Stadium pT4 ist.

Auch nach der 6. Auflage ist keine deutliche Trennung der Kurven zu sehen. Anders als zuvor verlaufen die Kurven hier nach ca. zehn Patientenjahren in der zu erwartenden Reihenfolge. Hierbei fällt auf, dass das Überleben im Stadium pT2 nach 5 Jahren besser als das im Stadium pT1 ist.



**Abbildung 8 : Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv im Hinblick auf das Gesamtüberleben; Tumorstadien entsprechend der 5. Auflage der TNM-Klassifikation**





**Abbildung 9 : Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv im Hinblick auf das Gesamtüberleben; Tumorstadien entsprechend der 6. Auflage TNM Klassifikation**

**Tabelle 9: Gesamtüberleben (over-all survival)**

		Anzahl	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozent
Gültig	tot	22	2,8	3,1	3,1
	lebt	601	77,4	84,2	87,3
	unbekannt	91	11,7	12,7	100,0
	Gesamt	714	92,0	100,0	
Fehlend		62	8,0		
Gesamt		776	100,0		

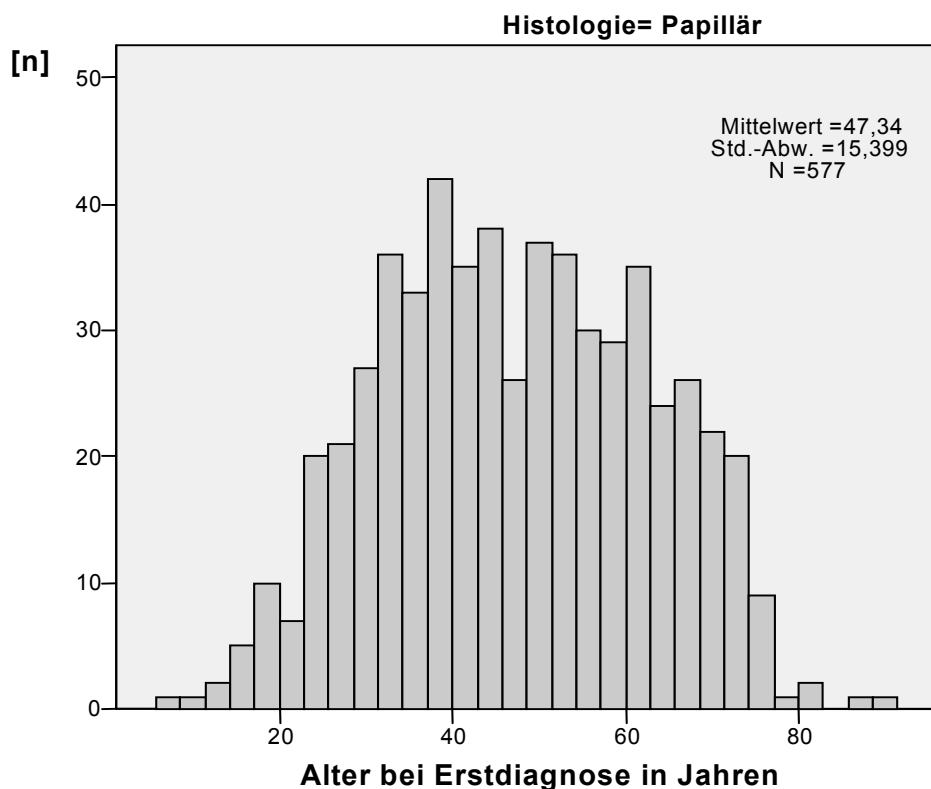
**Tabelle 10 : Tod, Schilddrüsenkarzinom bedingt**

	Anzahl	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozent
Gültig				
nein	7	0,9	31,8	31,8
ja	8	1,0	36,4	68,2
unbekannt	7	0,9	31,8	100,0
Gesamt	22	2,8	100,0	
Fehlend	754	97,2		
Gesamt	776	100,0		

## 3.2. Papilläres Schilddrüsenkarzinom

### 3.2.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

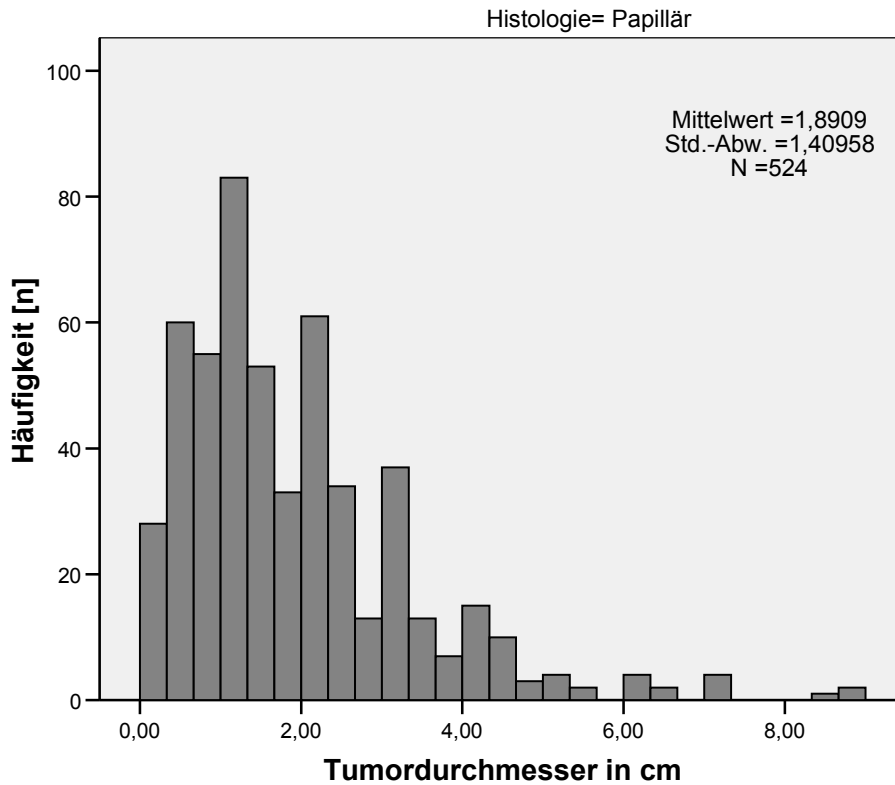
Drei Viertel der beobachteten Patienten (77%) hatten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom. Somit ist dessen Auftreten deutlich häufiger als die anderen Entitäten. Das Kollektiv von 603 Patienten verteilt sich auf 466 Frauen und 137 Männer. Im Durchschnitt waren die Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 47,3 Jahre alt ( $\pm 15,4$ J). Die Daten von 36 Patienten sind nicht mit in die Auswertung aufgenommen worden, da sie nicht erhoben werden konnten.



**Abbildung 10 : Altersverteilung der Patienten mit papillärem SD-Ca**

Man erkennt, dass es keinen eindeutigen Altersgipfel für das papilläre Schilddrüsenkarzinom gibt. Viel mehr zeigt die obige Abbildung eine Normalverteilung mit dem Schwerpunkt im mittleren Alter zwischen der dritten und 6. Lebensdekade.

Neben dem Alter ist der initiale Tumordurchmesser für die Prognose von Bedeutung. Er wird vom Pathologen in der feingeweblichen Untersuchung nach dem operativen Eingriff festgestellt.



**Abbildung 11 : Tumordurchmesser bei Erstdiagnose beim papillären SD-Ca**

Mit einem Mittelwert von 1,89 ( $\pm 1,4$ ) cm hatte der Großteil der Patienten einen eher kleinen Primärtumor. Es traten aber auch Fälle auf, bei denen der Durchmesser mehr als 8 cm betrug.

Diese Tatsache spiegelte sich konsequenter Weise auch in der Betrachtung der pathologischen Stadien wider. Es überwogen die kleinen Stadien. Da diese nicht nur auf dem Durchmesser basieren, sondern auch das extrathyroidale Wachstum von Bedeutung ist, verschiebt sich die Verteilung etwas, sodass auch Patienten mit einem kleinen Tumor dem Stadium pT4 zugeteilt werden.

Wie anfangs bereits beschrieben, erfolgte die Auswertung sowohl nach den Kriterien der TNM- Klassifikation von 1997 als auch nach denen von 2003.

### T-Stadieneinteilung nach der 5. Auflage

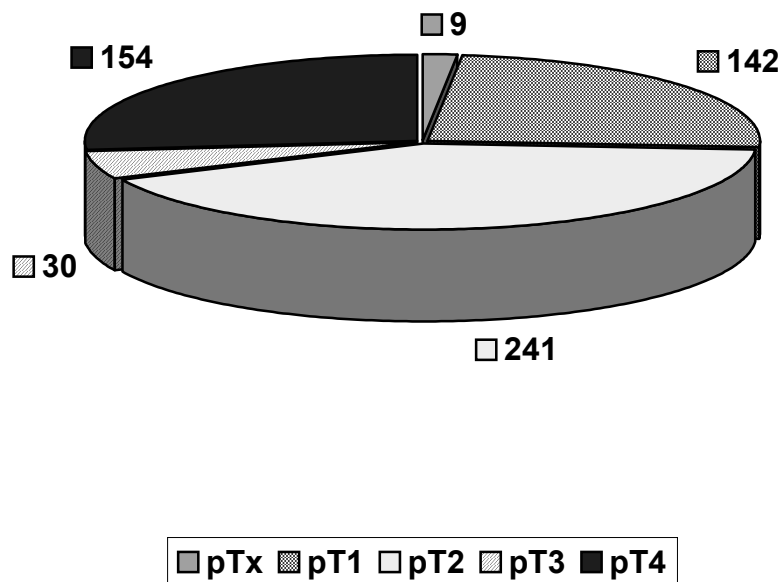


Abbildung 12 : Stadieneinteilung der papillären Schilddrüsenkarzinome entsprechend der 5. Auflage der TNM-Klassifikation

### T-Stadieneinteilung nach der 6. Auflage

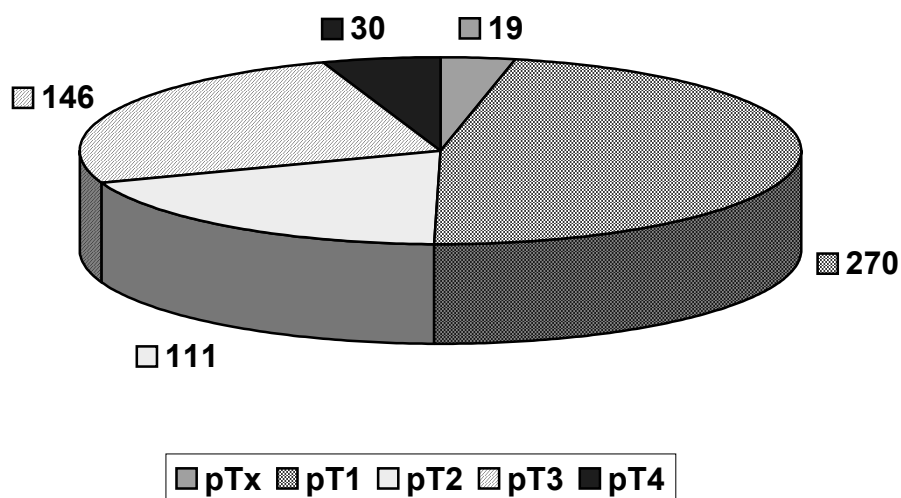


Abbildung 13 : Stadieneinteilung der papillären Schilddrüsenkarzinome entsprechend der 6. Auflage der TNM-Klassifikation

Im direkten Vergleich beider Abbildungen lässt sich deutlich die Auswirkung der Umklassifizierung erkennen. Zum Einen nahm mit der Erweiterung der Obergrenze des pT1-Stadiums auf 2 cm die Anzahl der Patienten, die diesem zugeordnet wurden, deutlich zu. Folglich nahm die Anzahl der Patienten im pT2-Stadium von 241 auf 111 ab. Zum Anderen reduzierte sich vor allem die Anzahl im pT4-Stadium von 154 auf 30 Patienten. Diese fanden sich in der 6. Auflage vor allem im Stadium pT3 wieder, da jetzt ein minimales extrathyroidales Wachstum nicht mehr als pT4 angesehen wird.

### **3.2.2. Lymphknotenmetastasen**

Insgesamt hatten 603 Patienten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, wovon 150 (24,9%) bereits zum Zeitpunkt des initialen Stagings Lymphknotenmetastasen aufwiesen.

36 (5,9%) Patienten entwickelten im Verlauf, d.h. nach der operativen Resektion und anschließender Radiojodtherapie, histopathologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen.

Bei der Auswertung wurde der Ort bzw. Segment des Lymphknotenbefalls nicht näher berücksichtigt. Der Großteil war eindeutig zervikal lokalisiert, wobei auch submandibuläre, subclaviale und hiläre LK befallen sein können.

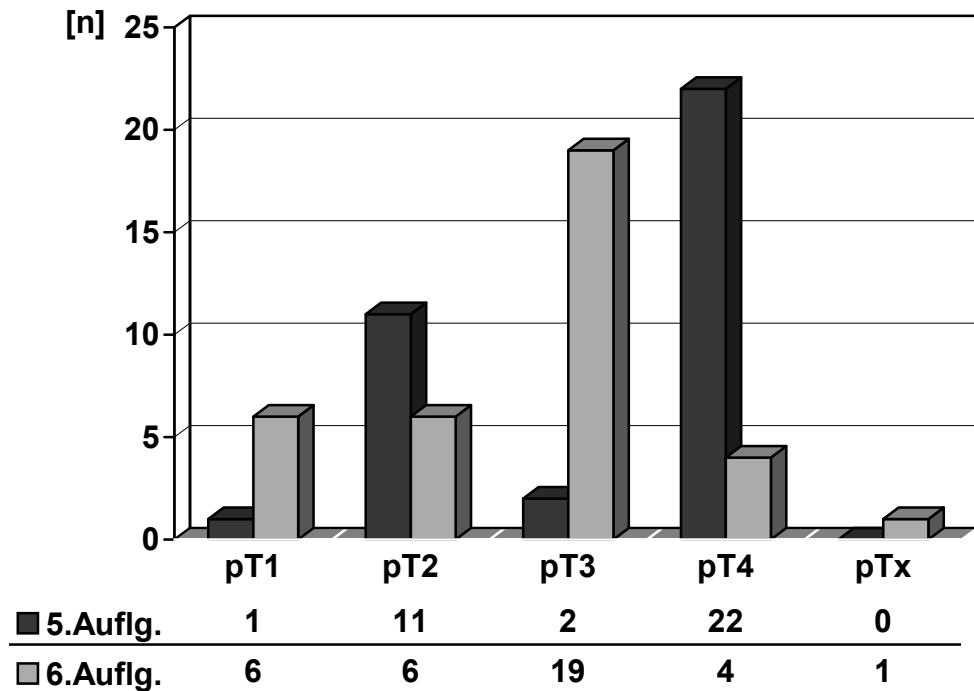


Abbildung 14 : Auftreten von LK-Met. im Verlauf beim papillären SD-Ca in Abhängigkeit vom Tumorstadium

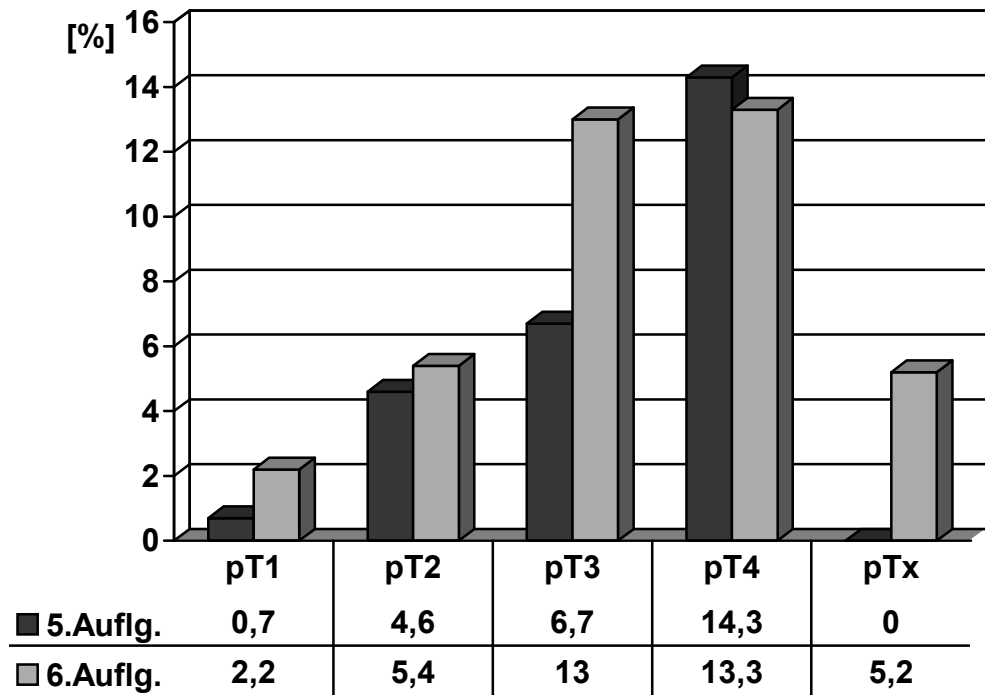
Im Vergleich zur Patientenzahl im entsprechenden Stadium ergibt sich folgende prozentuale Verteilung:

#### 5.Auflage

pT1: 142 (LK-Met: n = 1; 0,7%)  
 pT2: 241 (LK-Met: n = 11; 4,6%)  
 pT3: 30 (LK-Met: n = 2; 6,7%)  
 pT4: 154 (LK-Met: n = 22; 14,3%)  
 pTx: 9 (LK-Met: n = 0; 0%)

#### 6.Auflage:

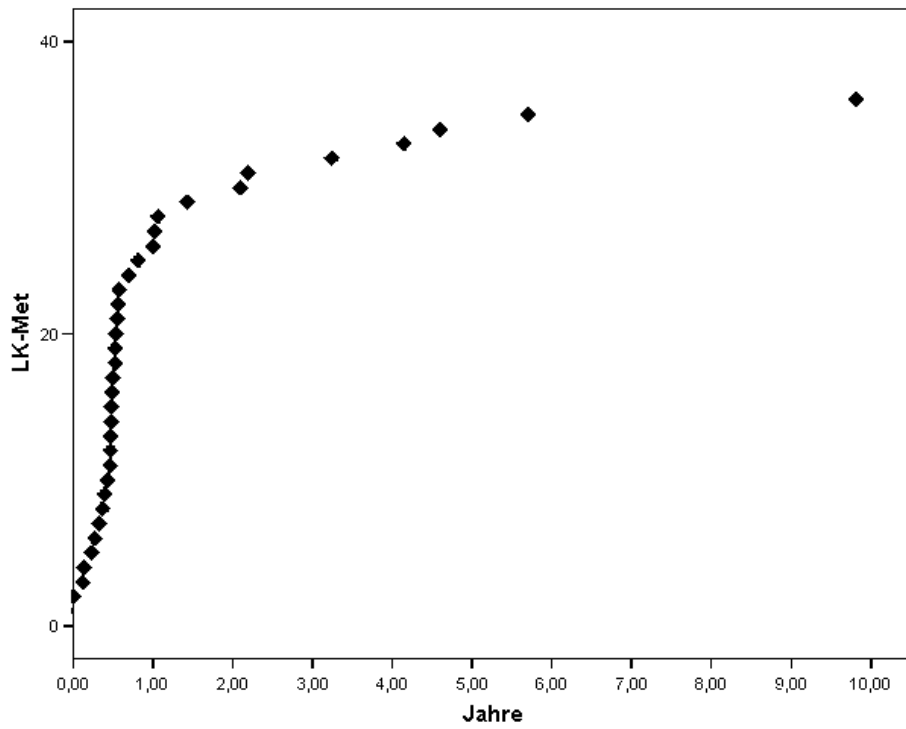
pT1: 270 (LK-Met: n = 6; 2,2%),  
 pT2: 111 (LK-Met: n = 6; 5,4%),  
 pT3: 146 (LK-Met: n = 19; 13%),  
 pT4: 30 (LK-Met: n = 4; 13,3%),  
 pTx: 19 (LK-Met: n = 1; 5,2%).



**Abbildung 15 : Prozentuale Verteilung von LK-Met. beim papillärem SD-Ca in Abhängigkeit vom Tumorstadium**

Im klinischen Alltag ist es von immenser Bedeutung zu wissen, wann diese Metastasen auftreten, um einschätzen zu können, wie lange die anschließende Nachsorge gerechtfertigt ist. Betrachtet man das Auftreten der LK-Metastasen (hier für das papilläre SD-CA) im zeitlichen Verlauf, dann ist zum Einen festzuhalten, dass der Großteil ( 26 von 36/ 72%) bereits im ersten Jahr auftraten. Zum Anderen gab es auch Patienten, bei denen sich erst nach fünf oder gar zehn Jahren LK-Metastasen entwickelten. Im Mittel traten bei Patienten mit PTC nach 1,29 Jahren ( $\pm$  1,97; Median 0,53) LK-Metastasen auf.





**Abbildung 16 : Zeitliches Auftreten von Lymphknotenmetastasen beim papillären SD-Ca**

### LK-Metastasen beim papillären SD-Ca

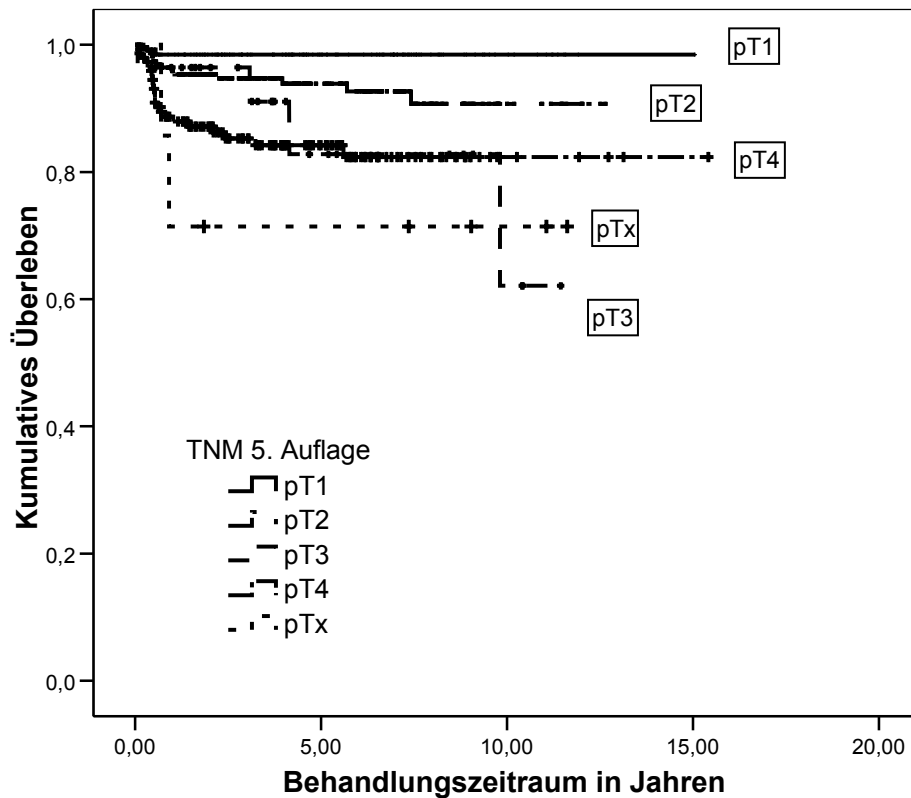


Abbildung 17 : Kaplan-Meier-Kurve zum LK-Metastasen-freien Überleben beim papillären Schilddrüsenkarzinom nach 5. TNM-Auflage

Tabelle 11 : Log-Rank-Test zur Kaplan-Meier-Kurve: Lymphknotenmetastasen beim PTC in Abhängigkeit von den T-Stadien nach 5. Auflage

Log-Rank-Statistik und Signifikanz zwischen den Kurven der oben gezeigten Kaplan-Meier Analyse : TNM 5. Auflage - papillär			
pT-Stadium	pT1	pT2	pT3
pT2	3,22 (p=0,0729)		
pT3	8,48 (p=0,0036)	1,98 (p=0,1592)	
pT4	13,38 (p=0,0003)	8,31 (p=0,0039)	0,1 (p=0,7544)

In der Log-Rank-Statistik erkennt man, welche Kurven und somit Stadien statistisch voneinander unabhängig sind. Bei der TNM-Klassifikation von 1997 (5.Auflage) waren dies folgende Paare: pT1 und pT3, pT1 und pT4 sowie pT2 und pT4 jeweils mit einem  $p < 0,05$ .

### LK-Metastasen beim papillären SD-Ca

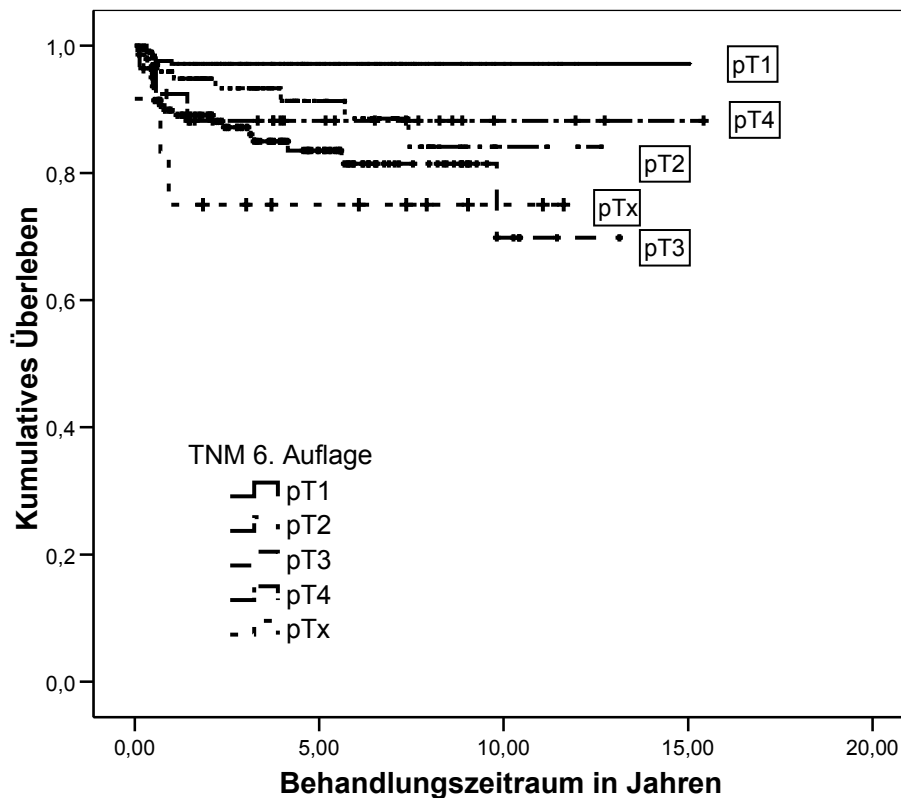


Abbildung 18 : Kaplan-Meier-Kurve zum LK-Metastasen-freien Überleben beim papillären Schilddrüsenkarzinom nach 6. TNM-Auflage

Tabelle 12 : Log-Rank-Test zur Kaplan-Meier-Kurve: Lymphknotenmetastasen beim PTC in Abhängigkeit von den T-Stadien nach 6. Auflage

Log-Rank-Statistik und Signifikanz zwischen den Kurven der oben gezeigten Kaplan-Meier Analyse : TNM 6. Auflage - papillär			
pT-Stadium	pT1	pT2	pT3
pT2	5,38 (p=0,0204)		
pT3	21,27 (p=0,0001)	2,29 (p=0,1299)	
pT4	4,78 (p=0,0288)	0,10 (p=0,7506)	0,48 (p=0,4905)

Auch für die Kaplan-Meier-Kurve nach der 6. Auflage der TNM Klassifikation wurde mit Hilfe des Log-Rank-Tests die Unabhängigkeit der einzelnen Schichten voneinander überprüft. Hierbei zeigte sich, dass nur noch pT1 zu allen anderen Schichten ein  $p < 0,05$  aufwies und somit eindeutig unabhängig war.

Folglich hat weder die alte noch die neue Klassifikation die wünschenswerte Vorhersagekraft für das Risiko, in Abhängigkeit vom pT-Stadium Lymphknotenmetastasen zu entwickeln.

Idealerweise würden sich bei einer effektiven Einteilung die Tumorstadien in ihrem Verlauf so sehr voneinander unterscheiden, dass sich dies auch statistisch nachweisen lässt. Schließlich sollte es das Ziel sein, eine Methode zu finden, die den klinischen Verlauf prognostizieren kann, um die klinische Behandlung daran anpassen zu können.

Ein anderer Ansatzpunkt ist, den Tumordurchmesser als prognostischen Faktor für das Auftreten von LK-Metastasen zu betrachten.

#### Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser

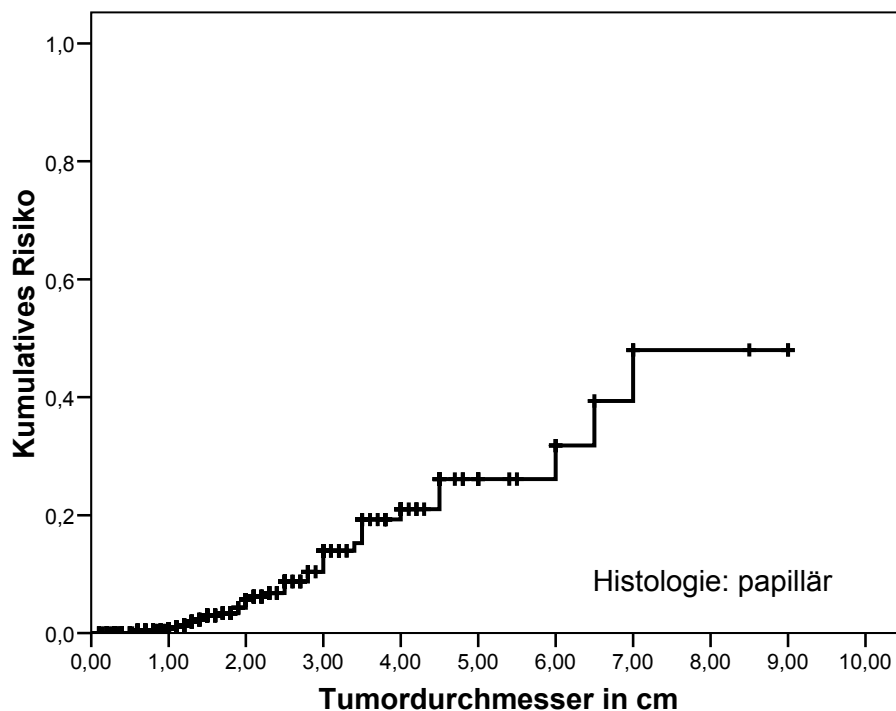


Abbildung 19 : Kumulatives Risiko für Lymphknoten-Metastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser beim papillären Schilddrüsenkarzinom

Das kumulative Risiko, LK-Metastasen zu entwickeln, stieg erst ab einem primären Tumordurchmesser von ca. 1 cm an. Bis zu einem Durchmesser von 0,6 cm hatte kein Patient mit PTC LK-Metastasen. Es zeigt sich, dass die alte Grenze des papillären Mikrokarzinoms sich mit diesen Daten belegen und begründen lässt.

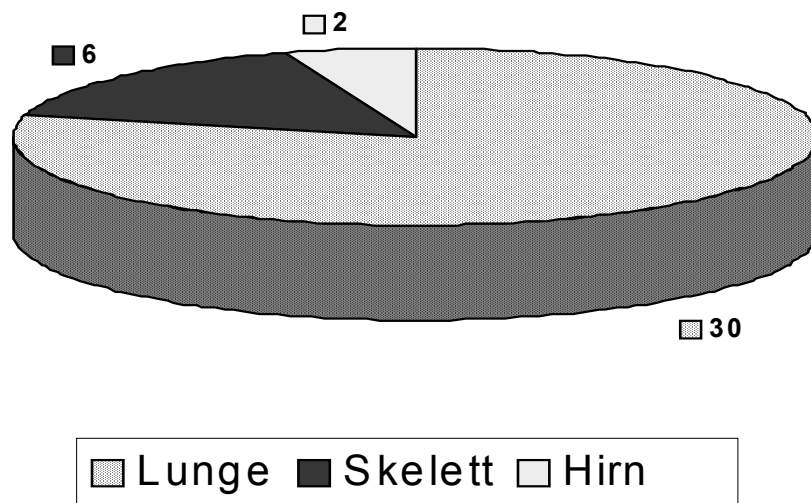
Das wiederum lässt sich auf die Nachsorge der Patienten übertragen, da lediglich ab einem initialen Durchmesser über 0,6 cm eine engmaschige Kontrolle notwendig erscheint.

### **3.2.3. Fernmetastasen**

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert, wie zuvor beschrieben, vor allem lymphogen in die zervikalen Lymphknoten. Allerdings können auch andere Organe befallen sein. Man findet bevorzugt pulmonale sowie ossäre und zerebrale Filiae.

Im Patientenkollektiv mit papillären Schilddrüsenkarzinomen entwickelten 34 von 603 (5,6%) Patienten Fernmetastasen. Es gab 30 Personen mit Lungenmetastasen (5%), sechs mit Skelettmetastasen (1%) und zwei mit Hirnmetastasen (0,3%). Die sich in der Summe der Häufigkeiten zeigende Diskrepanz ist dadurch erklärt, dass vier Patienten sowohl pulmonale als auch ossäre Filiae aufwiesen.

Alle Fernmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom wurden im Mittel nach 2,01 Jahren ( $\pm 4,2$ ; Median 0,13; Min  $-0,85$ , Max 18,55 Jahre) diagnostiziert. Im Einzelnen betrug die Zeit bis zur Diagnose von Lungenmetastasen durchschnittlich 2,17 Jahre ( $\pm 4,4$ ; Median 0,17; Min  $-0,85$ , Max 18,55 Jahre), von Skelettmetastasen 1,02 Jahre ( $\pm 1,48$ ; Median 0,09; Min 0,02, Max 3,16 Jahre) und Hirnmetastasen 1,79 Jahre ( $\pm 2,61$ ; Median 1,79; Min  $-0,05$ , Max 3,64 Jahre).



**Abbildung 20 : Kreisdiagramm zur Verteilung der Fernmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom**

#### **3.2.4. Lokalrezidive**

Bei 14 von 555 Patienten (2,5%) mit PTC wurde ein Rezidiv der Erkrankung im Bereich der ehemaligen Schilddrüsenloge diagnostiziert, das entsprach 2,0% aller beobachteten Patienten. Bei 48 Patienten fehlten die entsprechenden Daten.

#### **3.2.5. Überleben**

Es verstarben zwölf (2,2%) Patienten: Drei an den Folgen des PTC, drei aufgrund anderer Ursachen und bei den weiteren sechs war die Todesursache unbekannt. Die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Tod betrug im Mittel 6,60 ( $\pm$  5,23) Jahre. Aufgrund der geringen Zahl lassen sich Aussagen über die Überlebensprognose nur eingeschränkt treffen.

**Tabelle 13 : Übersicht über das Gesamtüberleben für das PTC**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	verstorben	12	2,0	2,2	2,2
	lebt	485	80,6	87,2	89,4
	unbekannt	59	9,8	10,6	100,0
	Gesamt	556	92,4	100,0	
Fehlend	System	46	7,6		
Gesamt		602	100,0		

**Tabelle 14 : Karzinom-bedingte Todesursache bei den verstorbenen Patienten mit PTC**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	3	0,5	25,0	25,0
	ja	3	0,5	25,0	50,0
	unbekannt	6	1,0	50,0	100,0
	Gesamt	12	2,0	100,0	
Fehlend	System	590	98,0		
Gesamt		602	100,0		

Bei erneutem Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Bezug auf die Auswirkung der Umklassifizierung fiel auf, dass sich statistisch weder nach der 5. noch nach der 6. TNM-Klassifikation die einzelnen Stadien voneinander abgrenzen ließen. Der paarweise Vergleich mit Hilfe der Log-Rank-Statistik ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ). Man vermag jedoch zu erkennen, dass das Überleben der Patienten im Stadium pT2 nach der neuen Auflage unter dem der alten Auflage lag. Der Graph verlief deutlich unterhalb des Graphen der Patienten mit dem Stadium pT3.

# Gesamtüberleben

Histologie: Papillär

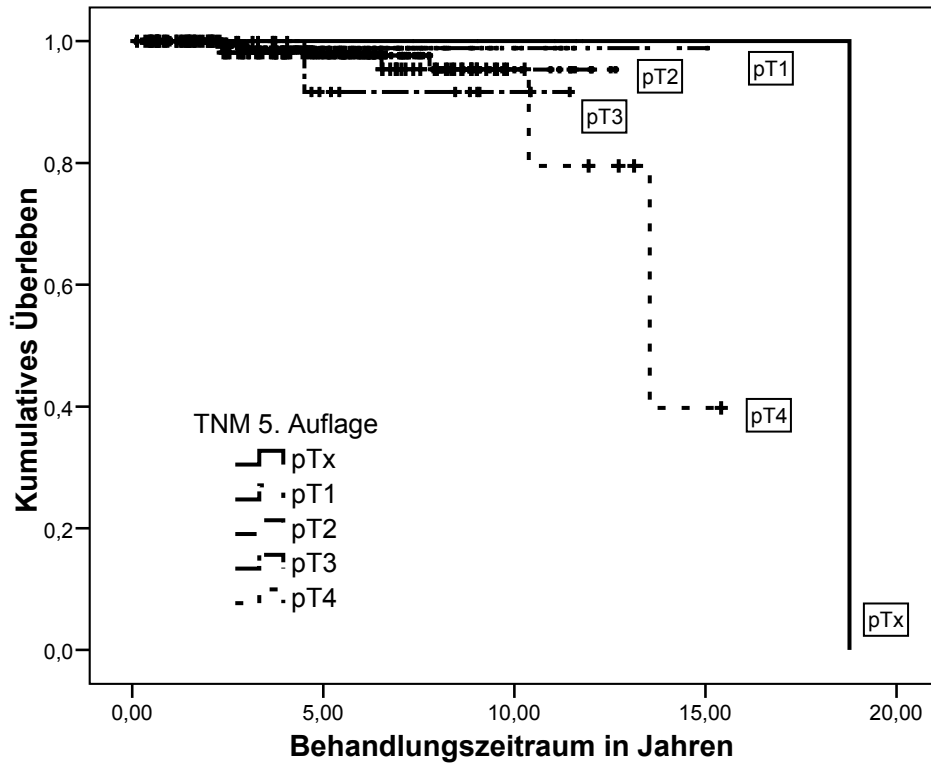


Abbildung 21 : Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das PTC im Hinblick auf Gesamtüberleben; Tumorstadien entsprechend der TNM-Klassifikation 5. Auflage



# Gesamtüberleben

Histologie: Papillär

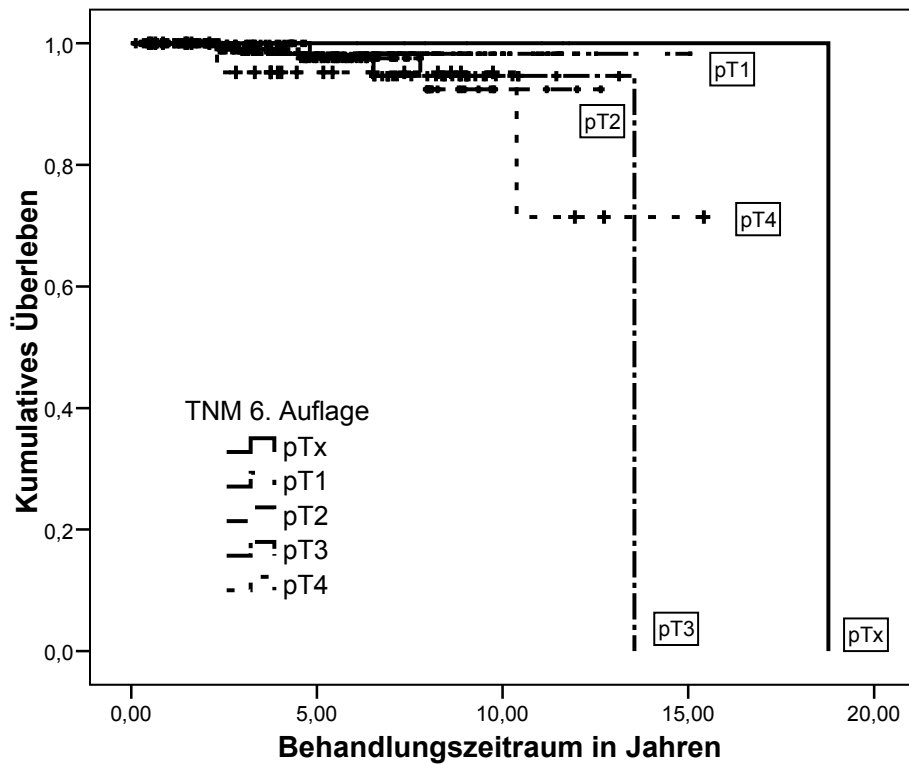


Abbildung 22 : Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das PTC im Hinblick auf Gesamtüberleben; Tumorstadien entsprechend der TNM-Klassifikation 6. Auflage

### 3.3. Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

#### 3.3.1. Beschreibung des Patientenkollektives

Insgesamt hatten 162 (20,9%) aller Patienten ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC) von denen 117 (72,2%) weiblich und 45 (27,8%) männlich waren. Bei Erstdiagnose waren die Patienten im Durchschnitt 55,2 Jahre alt ( $\pm 15,2$ ). Somit waren die Patienten im Vergleich zu denen mit PTC fast acht Jahre älter. Weiterhin fiel auf, dass es nur einen Patienten gab, der jünger als 20 Jahre war. Der Großteil der Erkrankungen lag zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr.

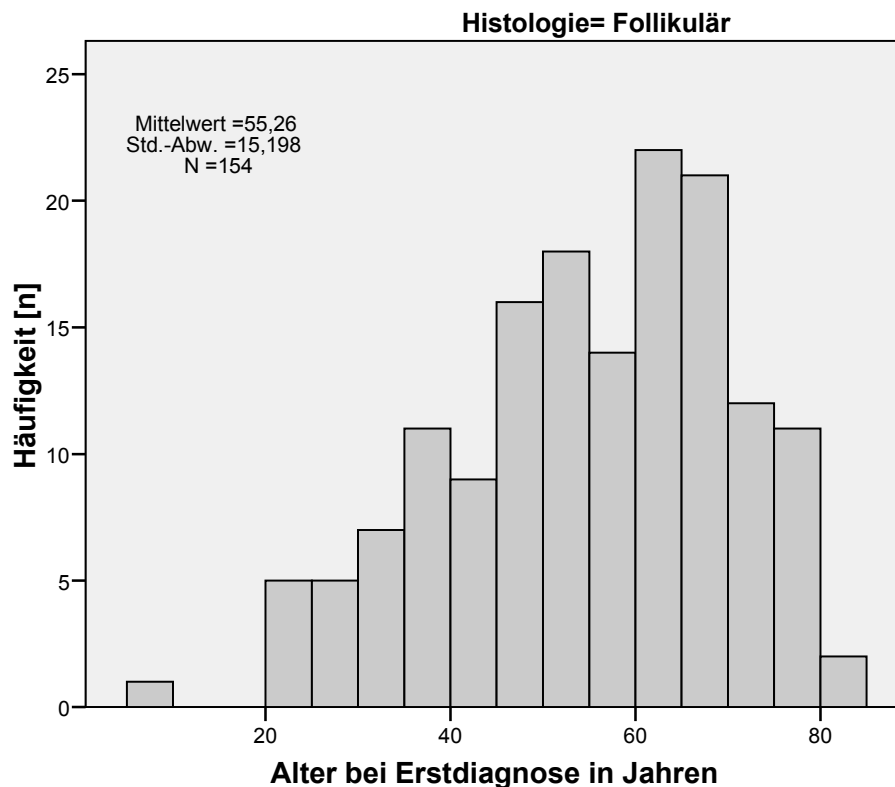


Abbildung 23 : Altersverteilung der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom

Die Patienten mit FTC waren nicht nur älter im Vergleich zu denen mit PTC, sondern hatten auch größere Tumore bei Erstdiagnose; im Mittel 3,3 cm ( $\pm 1,89$ cm). Die Differenz zwischen den Tumorentitäten betrug im Mittelwert 1,4 cm.

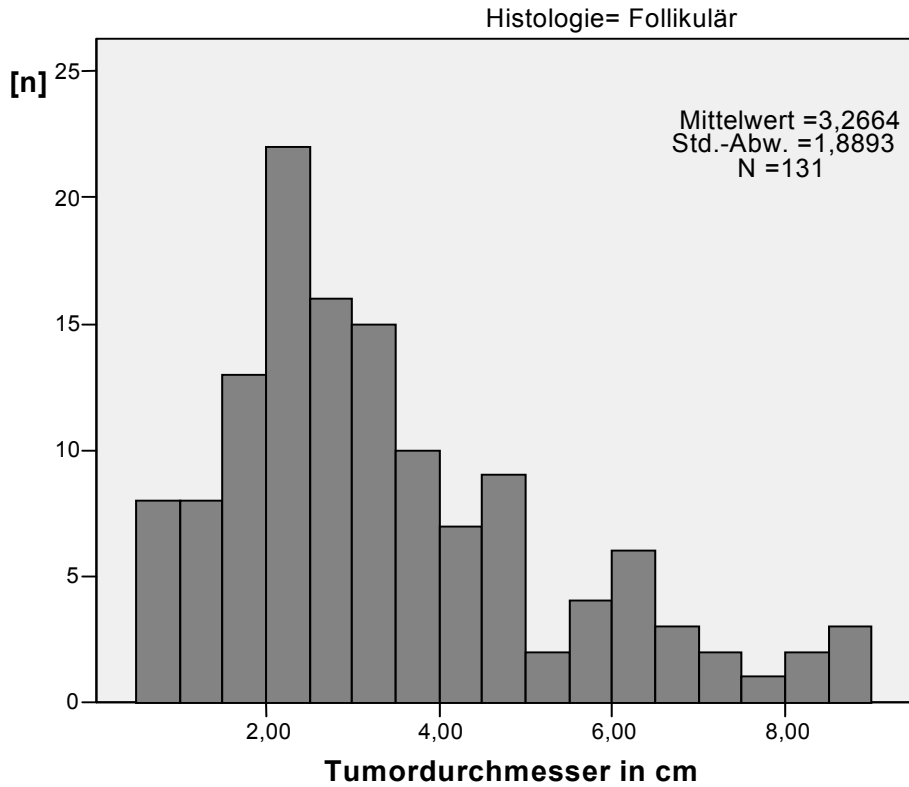


Abbildung 24 : Tumordurchmesser bei Erstdiagnose beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

Stadieneinteilung nach 5. Auflage

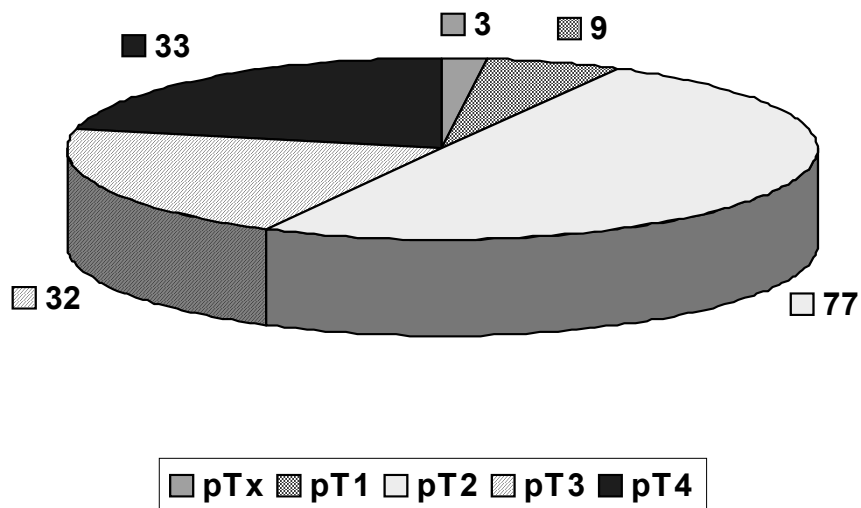
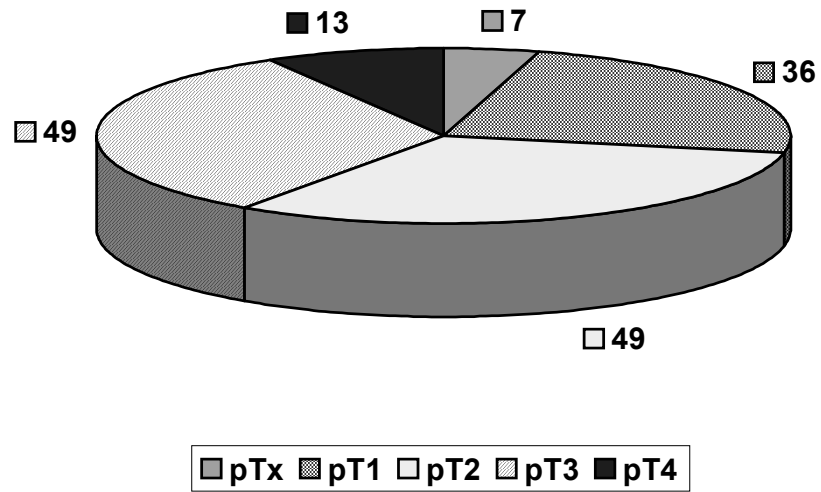


Abbildung 25 : Stadieneinteilung des FTC entsprechend der 5. Auflage der TNM-Klassifikation

### Stadieneinteilung nach 6. Auflage



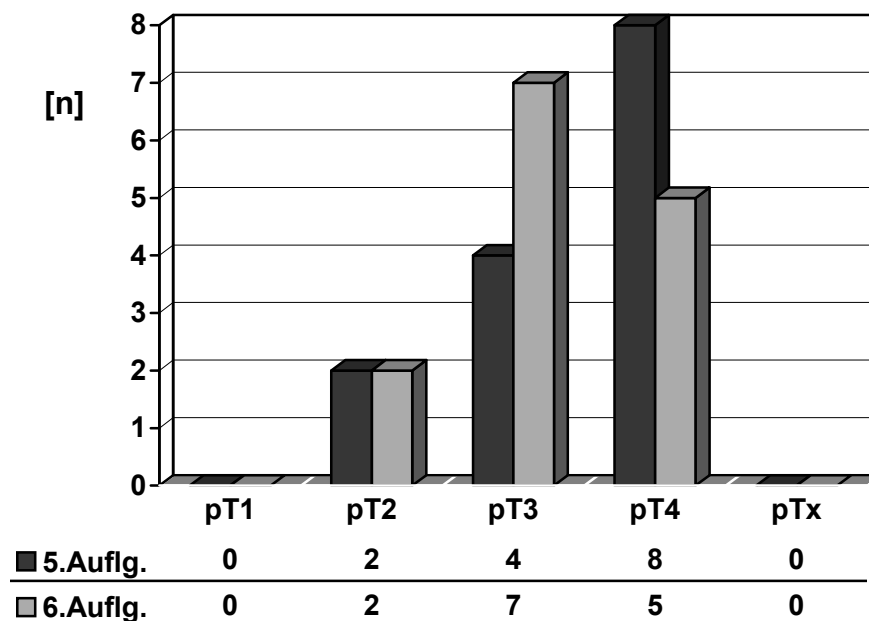
**Abbildung 26 : Stadieneinteilung des FTC entsprechend der 6. Auflage der TNM-Klassifikation**

Wie bereits bei den Patienten mit PTC resultierte aus der neuen Klassifikation konsequenterweise auch für die Patienten mit FTC eine Umverteilung von pT2 zu pT1 und von pT4 zu pT3.

### 3.3.2. Lymphknotenmetastasen

Bei den FTC fanden sich beim initialen Staging 22 (14,3%) Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Verglichen mit dem PTC waren dies prozentual gesehen deutlich weniger. Betrachtete man jedoch die LK-Metastasen, die erst im Verlauf der Behandlung histopathologisch gesichert wurden, so war das Verhältnis mit 14 (8,6% der FTC) aufgetretenen Fällen zu 36 (5,9% der PTC) zu Seiten der FTC verschoben. Die Verteilung der im Verlauf aufgetretenen LK-Metastasen spiegelte ebenfalls die bereits zuvor beschriebene logische Umverteilung resultierend aus dem Klassifikationswechsel wider: Die Anzahl der Patienten im Stadium pT4 reduzierte sich, während die Zahl der Patienten im Stadium pT3 zunahm.

Abbildung 27 : Auftreten von LK-Met. im Verlauf beim follikulären Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium



Im Mittel traten bei Patienten mit FTC nach 1,57 Jahren ( $\pm 1,75$ ; Median 0,96) LK-Metastasen auf.

Anders als beim PTC waren für das FTC die Kaplan-Meier-Kurven für das Lymphknotenmetastasen-freie Überleben in beiden Klassifikationen gut voneinander abgrenzbar. Die Darstellung entsprach sowohl mit den

Kriterien von 1997 als auch mit denen von 2002 dem zu erwartenden Bild. Die einzelnen Graphen gliederten sich eindeutig in die den Stadien entsprechende Reihenfolge. Zudem fanden sich kaum Überschneidungen oder Kreuzungen der einzelnen Kurven.

### LK-Metastasen beim follikulären SD-Ca

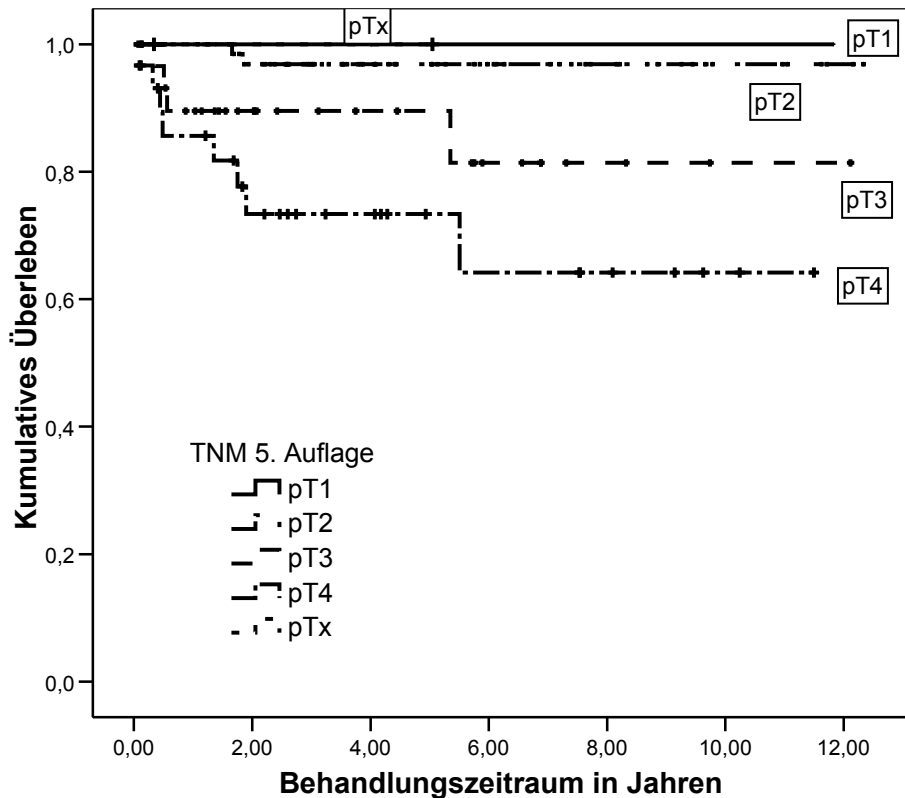


Abbildung 28 : Kaplan-Meier-Kurve zum LK-Metastasen-freien Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom nach 5. TNM-Auflage

### LK-Metastasen beim follikulären SD-Ca

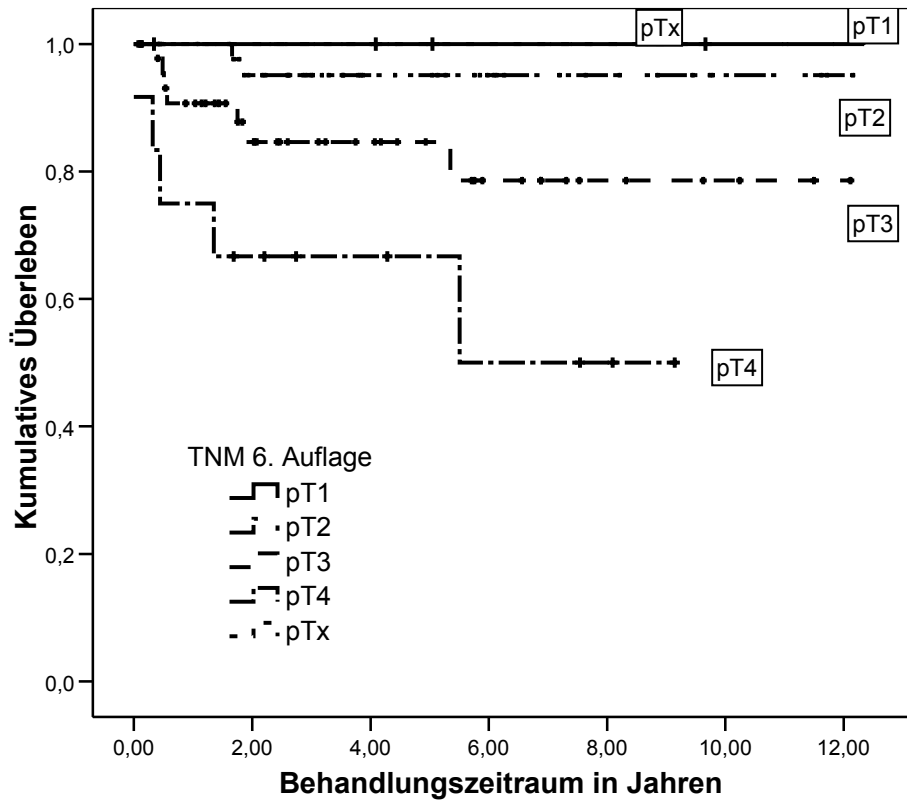


Abbildung 29 : Kaplan-Meier-Kurve zum LK-Metastasen-freien Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom nach 6. TNM-Auflage

Betrachtete man den Tumordurchmesser als prognostischen Faktor für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen, stieg die Wahrscheinlichkeit mit zunehmendem Durchmesser. Bei einem Tumordurchmesser von 6 cm war eine deutliche Zunahme der Anzahl an Lymphknotenmetastasen zu erkennen und das kumulative Risiko stieg auf 25%.

Aufgrund des signifikant größeren Tumordurchmessers und damit der schlechteren Prognose war es nicht verwunderlich, dass in unserem Kollektiv prozentual gesehen mehr Patienten mit FTC (8,6%) als mit PTC (5,9%) LK-Metastasen entwickelten, obwohl das FTC primär eher hämatogen metastasiert.

### Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser

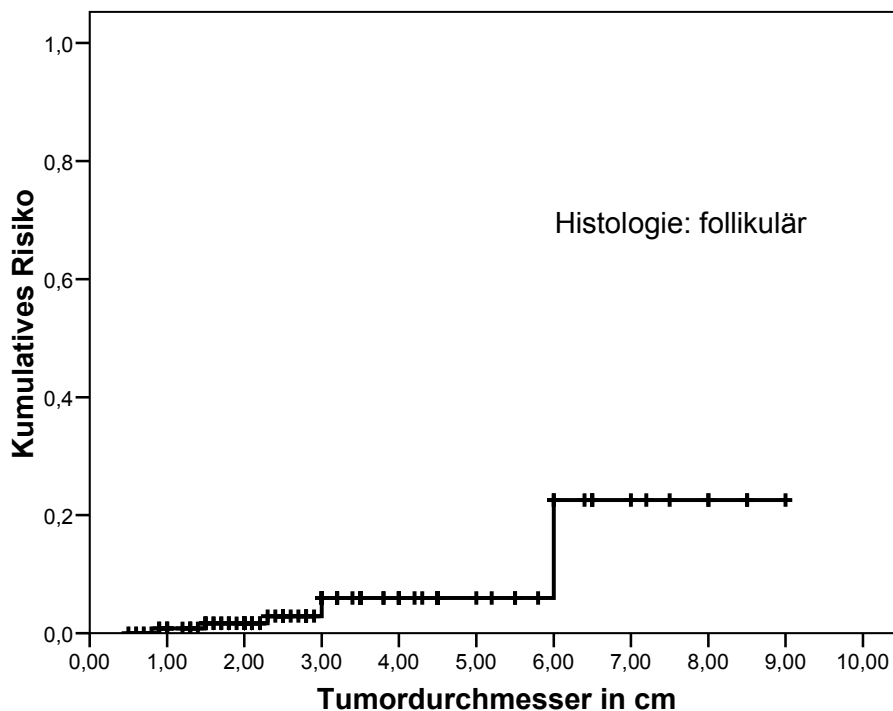


Abbildung 30 : Kumulatives Risiko für Lymphknoten-Metastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

#### 3.3.3. Fernmetastasen

Anders als das PTC metastasiert das FTC primär hämatogen und dann erst lymphogen. Insgesamt hatten 31 Patienten mit FTC Fernmetastasen (20,1%). Im Einzelnen waren dies 18 (11,1%) mit Lungenmetastasen, 14 (8,6%) mit ossären Metastasen und 1 (0,6%) mit Hirnmetastasen. Zwei weitere (1,3%) hatten Fernmetastasen anderer Lokalität.

Fünf Patienten wiesen Fernmetastasen in mehr als einer Lokalisation auf.

Alle Fernmetastasen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom wurden im Mittel nach 1,31 Jahren ( $\pm 2,3$ ; Median 0,11; Min  $-0,09$ , Max 8,37) diagnostiziert. Im Einzelnen betrug die Zeit bis zur Diagnose von Lungenmetastasen durchschnittlich 2,17 Jahre ( $\pm 2,75$ , Median 1,17; Min 0,0, Max 8,22), von Skelettmetastasen 0,89 Jahre ( $\pm 2,27$ ; Median 0,0; Min  $-0,09$ , Max 8,37) und der Hirnmetastase  $-0,07$  Jahre.



Die negativen Zeitangaben ergaben sich dann, wenn die Fernmetastasen entdeckt wurden, bevor die Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms gestellt wurde.

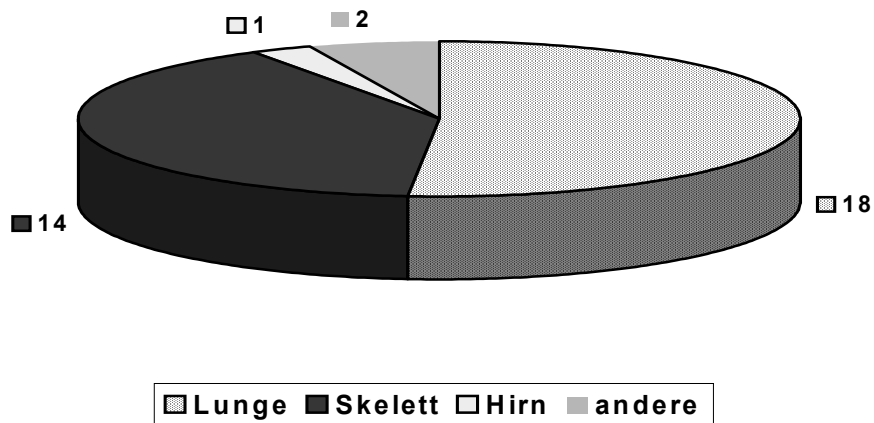


Abbildung 31 : Kreisdiagramm zur Verteilung der Fernmetastasen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

### 3.3.4. Lokalrezidive

Bei sechs von 146 Patienten (4,1%) mit FTC wurde ein Rezidiv der Erkrankung im Bereich der ehemaligen Schilddrüsenloge diagnostiziert.

### 3.3.5. Überleben

In unserem Beobachtungszeitraum verstarben neun von 147 Patienten mit FTC (6,1%). Davon waren vier (44,4%) Todesfälle in direkten Zusammenhang mit dem Schilddrüsenkarzinom zu bringen, vier (44,4%) verstarben an anderen Ursachen und bei einem (11,1%) war die Todesursache unbekannt. Sie starben im Mittel 4,85 ( $\pm$  2,66) Jahre nach Erstdiagnose. Das waren 1,8 Jahre früher als beim PTC.

## Gesamtüberleben

Histologie: Follikulär

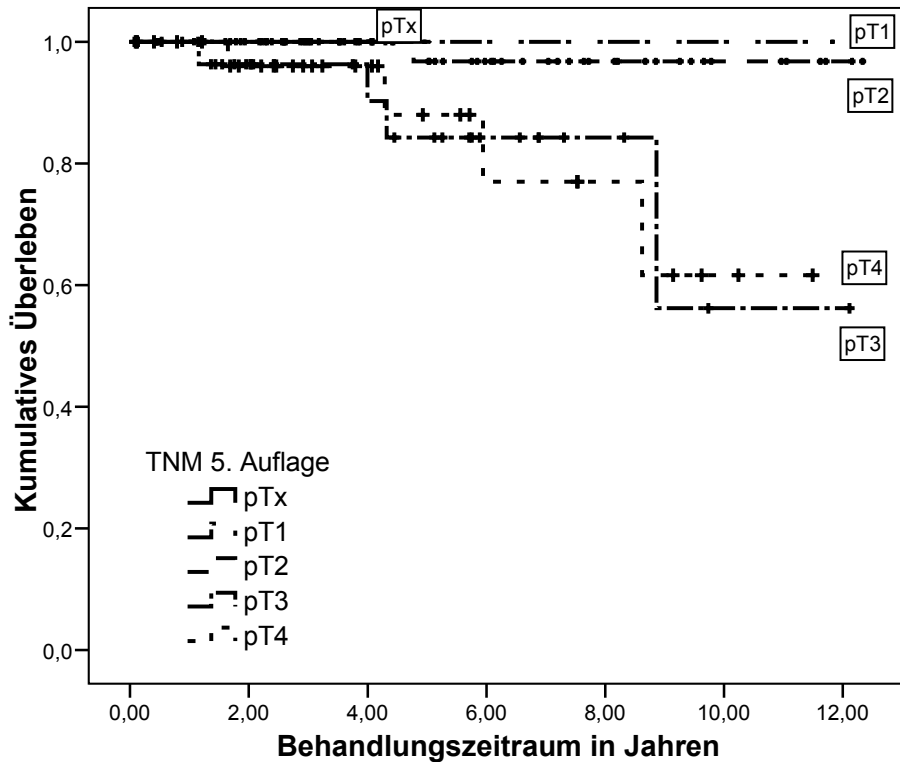
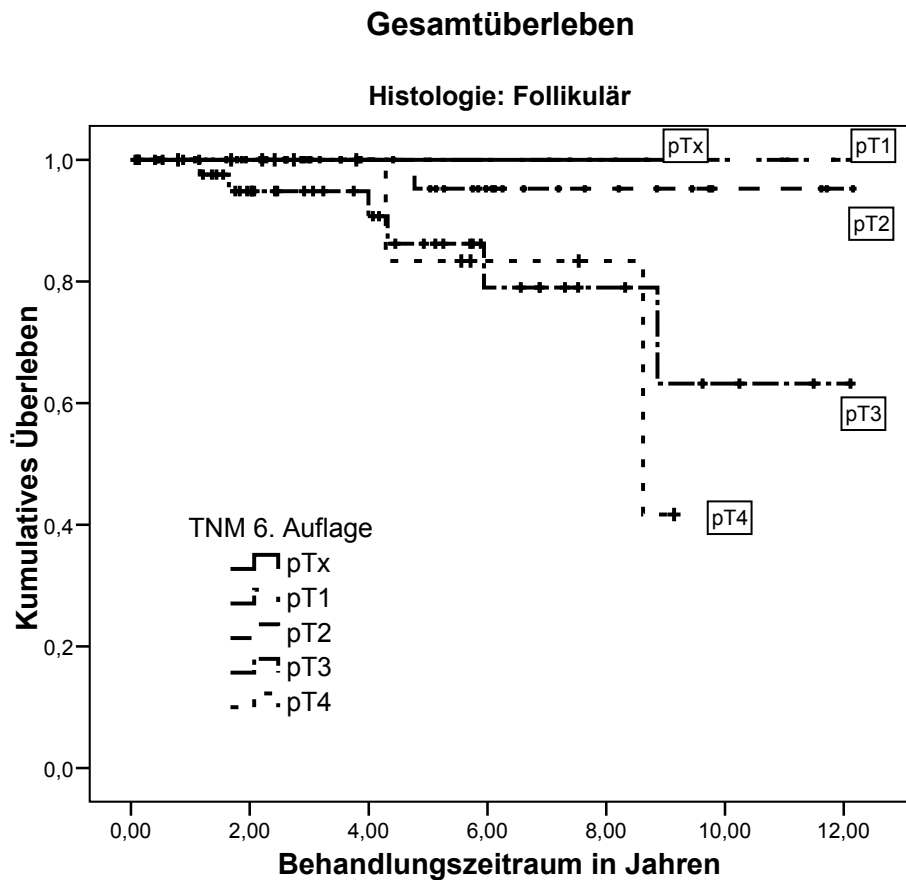


Abbildung 32 : Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das FTC im Hinblick auf Gesamtüberleben; Tumorstadien entsprechend der TNM-Klassifikation 5. Auflage.

Tabelle 15 : Paarweiser Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für das FTC in Bezug auf das Gesamtüberleben entsprechend der TNM 5. Auflage mittels Log-Rank-Test

5.Auflage		Signifikanz ( p-Wert)				
		pTx	pT1	pT2	pT3	pT4
Log Rank (Mantel-Cox)	pTx	.		0,857	0,684	0,725
	pT1	.		0,799	0,324	0,393
	pT2	0,857	0,799		0,011	0,007
	pT3	0,684	0,324	0,011		0,976
	pT4	0,725	0,393	0,007	0,976	



**Abbildung 33 : Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das FTC im Hinblick auf Gesamtüberleben; Tumorstadien entsprechend der TNM-Klassifikation 6. Auflage.**

		Signifikanz (p-Wert)				
6.Auflage		pTx	pT1	pT2	pT3	pT4
Log Rank (Mantel-Cox)	pTx	.		0,758	0,413	0,362
	pT1	.		0,450	0,029	0,021
	pT2	0,758	0,450		0,041	0,052
	pT3	0,413	0,029	0,041		0,820
	pT4	0,362	0,021	0,052	0,820	

**Tabelle 16 : Paarweise Vergleiche der Kaplan-Meier-Kurven für das FTC in Bezug auf das Gesamtüberleben entsprechend der TNM 6. Auflage mittels Log-Rank-Test**

Stellte man die Graphen der Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben der FTC gegenüber, ließen sich optisch lediglich geringe Unterschiede ausmachen. Erst bei der Betrachtung der paarweisen Vergleiche mit Hilfe des Log-Rank-Tests zeigte sich, dass

nach der 6. Auflage der TNM- Klassifikation sowohl pT1 als auch pT2 einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) gegenüber pT3 bzw. pT4 aufwiesen, während nach den Kriterien der 5. Auflage nur pT2 eine entsprechende Signifikanz besaß.

Diese Veränderung war am ehesten auf die Erweiterung der Grenzen des pT1 Stadiums in der neuen Klassifikation zurückzuführen, da die Anzahl der Patienten in diesem Stadium zunahm.

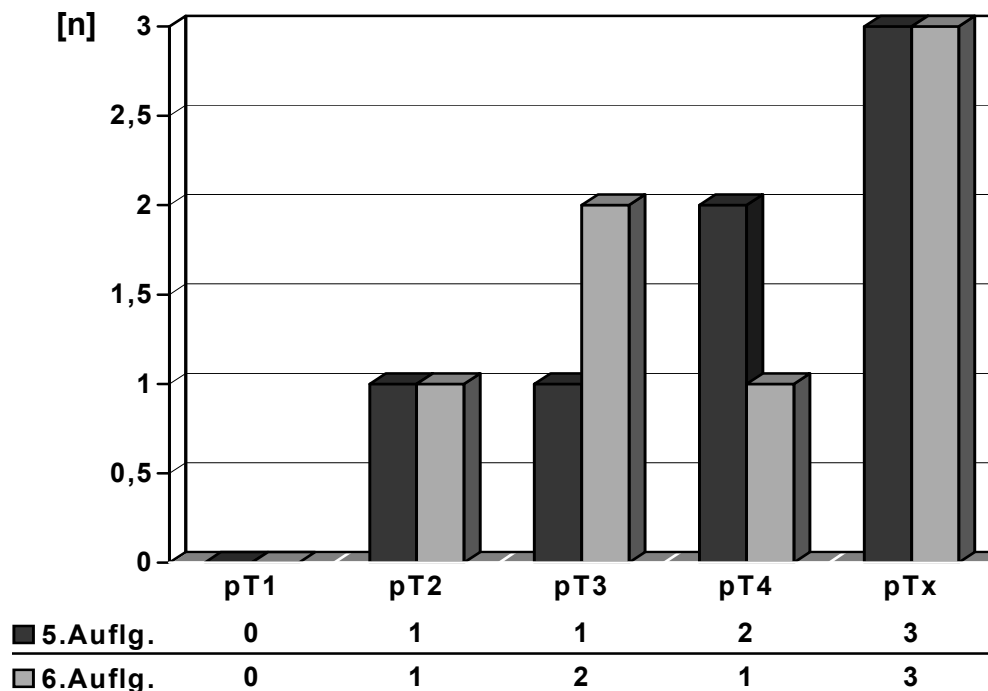
### 3.4. Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom

#### 3.4.1. Beschreibung des Patientenkollektives

Das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom (OTC) wird oft als Variante den FTC zugeordnet, da es häufig als follikulär-onkozytärer Mischtyp erscheint. Die sieben Patienten (0,9%), die in diesem Kapitel untersucht wurden, sind histopathologisch als rein onkozytär eingestuft worden. Fünf Frauen (71,4%) und zwei Männer (28,6%) waren im Mittel zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 54,63 ( $\pm 14,41$ ) Jahre alt.

Der Mittelwert des Tumordurchmessers war mit 4,02 cm ( $\pm 0,93$ ) vergleichsweise groß. Die Analyse der Tumorstadien war bei der geringen Fallzahl nicht aussagekräftig. Ein verhältnismäßig hoher Anteil an pTx (3/7 = 42,9%) kann für die Schwierigkeit bei der histologischen Diagnosestellung sprechen.

Abbildung 34 : Stadienverteilung beim onkozytären Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zwischen alter und neuer TNM Klassifikation.



### **3.4.2. Lymphknotenmetastasen**

Zwei Patienten (28,6%) hatten Lymphknotenmetastasen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachweisbar waren. Jedoch war in beiden Fällen (neun bzw. vier Jahre vor ED) eine Thyroidektomie vorangegangen, in der jedoch kein Malignomnachweis gestellt werden konnte. Bei späterer Re-Operation wurde bei beiden ein onkozytäres Karzinom diagnostiziert, das bereits ausgedehnt metastasiert war. Es ist anzunehmen, dass das OTC bereits zu früheren Zeitpunkt bestand, nur in der histologischen Aufarbeitung nicht erkannt werden konnte.

Bei den anderen Patienten traten im weiteren Krankheitsverlauf keine Lymphknotenmetastasen auf.

### **3.4.3. Fernmetastasen**

Insgesamt entwickelten drei Patienten (42,9%) Fernmetastasen. Alle drei hatten pulmonale Filiae und bei einem Patienten war das OTC zusätzlich ossär metastasiert. Somit zeigte das OTC, ähnlich dem FTC, die Tendenz einer hämatogenen Metastasierung.

Alle Fernmetastasen des onkozytären Schilddrüsenkarzinoms wurden im Mittel nach 0,61 Jahren ( $\pm 0,97$ ; Median 0,19; Min  $-0,08$ , Max 1,72) diagnostiziert.

### **3.4.4. Lokalrezidive**

Das OTC besaß die höchste Lokalrezidivrate (2/7 =28,6%). Von den insgesamt bei allen Schilddrüsenkarzinomen beobachteten 22 Rezidiven im Bereich der Schilddrüsenloge waren zwei (9,09%) dem OTC zuzuordnen.

### **3.4.5. Überleben**

Ein Patient ist nach 2,45 Jahren an den Folgen des OTC verstorben. Das Überleben von zwei weiteren ist unbekannt.

Überlebenskurven zum Vergleich der TNM-Klassifikationen sind bei der geringen Fallzahl nicht sinnvoll bzw. nicht berechenbar.

### 3.5. Überlebensanalysen im Vergleich

#### 3.5.1. Prognosekriterium Histologie

Untersuchte man die verschiedenen Überlebensanalysen des DTC im Hinblick auf Unterschiede zwischen den Histologien fiel auf, dass das FTC bis auf das Ereignis-freie Überleben und das LK-Met.-freie Überleben durchweg signifikant schlechtere Überlebensraten als das PTC aufwies.

Das Gesamtüberleben ist als das Überleben definiert, bei dem die Todesursache nicht von Bedeutung ist, während das krankheitsspezifische Überleben nur Todesfälle berücksichtigt, die auf das Schilddrüsenkarzinom zurückzuführen sind.

Als Ereignis wird das Auftreten von Lymphknoten- oder Fernmetastasen, Lokalrezidiven oder der Tod erfasst.

Tabelle 17 : 1-/ 5-/ 10-Jahres Überlebensanalysen in Abhängigkeit von der Histologie

[%]	<u>Gesamt-Überleben</u>			<u>Krankheits-spezifisches Überleben</u>			<u>Ereignis-freies Überleben</u>		
	1JÜL	5JÜL	10JÜL	1JÜL	5JÜL	10JÜL	1JÜL	5JÜL	10JÜL
DTC	100	97	91	100	99	98	92	86	75
papillär	100	98	93	100	100	100	92	87	78
follikulär	99	92	81	100	96	91	94	83	66
Unterschied pap. / fol.	p=0,011			p=0,008			p=0,511		
	<u>LK-Metastasen freies ÜL</u>			<u>Fernmetastasen freies ÜL</u>			<u>Lokalrezidiv freies ÜL</u>		
	1JÜL	5JÜL	10JÜL	1JÜL	5JÜL	10JÜL	1JÜL	5JÜL	10JÜL
DTC	94	91	88	94	92	88	99	97	92
papillär	94	92	87	94	92	88	99	98	93
follikulär	94	89	87	88	83	72	100	94	92
Unterschied pap. / fol.	p=0,555			p=0,001			p=0,390		

### 3.5.2. Prognosekriterium Alter

Zu den Kriterien der neuen TNM-Klassifikation gehört das Alter. Es wurde berücksichtigt, dass ein Alter über 45 Jahre mit einer reduzierten Prognose einhergeht.<sup>84</sup> Dies deckt sich mit dem Ergebnis dieser Arbeit. Das Gesamt-, das Krankheits-spezifische, Fernmetastasen-freie und das Lokalrezidiv-freie Überleben war für alle Patienten signifikant schlechter, die älter als 45 Jahre alt waren.

Für das Ereignis-freie und LK-Metastasen-freie Überleben konnte dies nicht gezeigt werden.

**Tabelle 18 : 1-/ 5-/ 10-Jahres Überlebensanalysen in Abhängigkeit vom Alter**

[%]	<u>&lt;45 Jahre</u>				<u>&gt;= 45 Jahre</u>				<u>Wilcoxon-Test auf Gleichheit</u>
	1JÜL	5JÜL	10JÜL	15JÜL	1JÜL	5JÜL	10JÜL	15JÜL	Signifikanz
Gesamt-ÜL	100	100	100	100	100	94	84	56	p=0,001
Krankheits-spezifisches-ÜL	100	100	100	100	100	98	96	64	p=0,047
Ereignis freies ÜL	91	89	87	54	94	84	67	44	p=0,510
LK-Met.-freies-ÜL	93	93	93	93	94	90	84	84	p=0,569
FernMet.-freies-ÜL	97	97	95	95	93	88	83	56	p=0,002
Lokalrezidiv-freies-ÜL	100	99	97	97	99	95	89	89	p=0,008



### **3.6. Die prognostische Wertigkeit des primären Tumordurchmessers im Vergleich zur TNM-Klassifikation für das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom**

#### **3.6.1. Einführung**

Es ist gezeigt worden, dass der Tumordurchmesser prognostische Bedeutung hat, jedoch existieren nur wenige Arbeiten, die sich damit auseinandergesetzt haben.<sup>57, 64</sup>

#### **3.6.2. Patienten und Methoden**

In diesem Abschnitt der Arbeit wurde das Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasen beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom in Anhängigkeit vom Tumordurchmesser untersucht. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen, wurden aus den 776 Patienten, diejenigen herausgefiltert, deren Datensatz in Bezug auf TNM-Stadium nach 5. und 6. Auflage sowie den primären Tumordurchmesser vollständig dokumentiert ist. Des Weiteren wurden nur Patienten mit papillärer und follikulärer Histologie eingeschlossen. Diese Daten waren für 636 von 776 (81,9%) Patienten vorhanden, sodass das Kollektiv um 140 Patienten reduziert wurde. Von diesen verbliebenen Patienten hatten 508 ein PTC und 128 ein FTC. Die Nachsorge erfolgte nach den deutschen Leitlinien und enthielt das Messen von Thyreoglobulin unter TSH-Suppression oder TSH-Stimulation (endogen oder rhTSH), Sonographie des Halses, Jod-131-Ganzkörper-Szintigraphie, F-18-FDG-Positronenemissionstomographie, Magnetresonanztomographie des Halses, Computertomographie des Thorax sowie andere indizierte bildgebende Verfahren. Die Patientenakten wurden bezüglich lokalen Tumorrezidiven, zervikalen Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen ausgewertet. Lymphknotenmetastasen wurden nach einer Operation bei 39 Patienten histopathologisch gesichert und bei weiteren sechs Patienten nach funktionell klinisch-pathologischen und bildgebenden Kriterien diagnostiziert. Da ein nicht bestimmbarer Tumordurchmesser beim

differenzierten Schilddrüsenkarzinom mit extrathyroidalem Wachstum und trachealer Invasion assoziiert ist<sup>57</sup>, wird das kumulative Risiko in Abhängigkeit von der primären Tumorgröße angegeben.

### **3.6.3. Statistische Methoden**

Die Daten wurden mit Hilfe des zweiseitig exakten Test nach Fisher und des Wilcoxon-Tests univariat analysiert. Um die kumulativen Risiken zwischen den Tumorentitäten zu vergleichen, wurde die Kaplan-Meiermethode (Log-Rank-Test) verwendet. Signifikanzen im paarweisen Vergleich zwischen den Kaplanmeiergraphen der einzelnen T-Stadien sind mit dem Log-Rank-Test jeweils für die 5. und 6. Auflage der TNM Klassifikation und für die papilläre sowie das follikuläre Schilddrüsenkarzinom berechnet worden. Das Signifikanzniveau lag bei  $p=0,05$ .

### **3.6.4. Ergebnisse**

#### **Patientencharakteristika**

Die klinisch-pathologischen Charakteristika der Studienpopulation sind in der Tabelle 18 dargestellt: 508 Patienten (79,9%) hatten ein papilläres und 128 Patienten (20,1%) ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom. In beiden Karzinomentitäten waren mehr Frauen betroffen (PTC 77,4% und FTC 72,7%), wobei das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten für beide Tumorarten mit 1 : 3 in etwa gleich war. Patienten mit FTC waren im Durchschnitt fast 7 Jahre älter als die mit PTC (54,4 zu 47,6 Jahren,  $p < 0,001$ ) und die follikulären Tumore waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Durchschnitt fast doppelt so groß wie die papillären (32,7 zu 18,8mm,  $p < 0,001$ ) und waren öfter mit Fernmetastasen in Allgemeinen assoziiert (14,1 zu 4,5%,  $p < 0,001$ ). Dies lag vor allem an der häufigeren Entwicklung von Knochenmetastasen (7,0 zu 0,8%,  $p < 0,001$ ), während sich das Auftreten von Lungenmetastasen in beiden Gruppen nicht signifikant unterschied. Es bestand eine gleiche Verteilung

bezüglich der Lokalrezidive in der Schilddrüsenloge für das PTC und das FTC.

**Tabelle 19 : Klinisch-pathologische Charakteristika (Versuchskollektiv)**

<b>Charakteristika</b>	<b>PTC (%) (n = 508)</b>	<b>FTC (%) (n = 128)</b>	<b>P –Wert</b>
Durchschnittl. Alter bei ED (Jahren)	47,6	54,4	p < 0,001
Geschlecht			p = 0,294
Männlich	22,6 (115)	27,3 (35)	
Weiblich	77,4 (393)	72,7 (93)	
Durchschnittl. Tumordurchmesser (mm)	18,8	32,7	p < 0,001
Lokalrezidive	2,2 (11)	2,3 (3)	p = n.s.
Lymphknotenmetastasen	7,3 (37)	6,3 (8)	p = 0,847
Fernmetastasen			
Gesamt	4,5 (23)	14,1 (18)	p < 0,001
Lungen	4,1 (21)	7,8 (10)	p = 0,115
Skelett	0,8 (4)	7,0 (9)	p < 0,001

### **Anzahl der Patienten mit Lymphknoten- und Fernmetastasen**

Von den 508 Patienten mit PTC entwickelten 37 Patienten (7,3%) zervikale Lymphknotenmetastasen und 23 Patienten Fernmetastasen, von denen 22 Patienten (4,3%) pulmonale, vier Patienten (0,8%) ossäre und pulmonale und ein Patient zerebrale Metastasen aufwiesen. Kein Patient hatte ossäre Metastasen ohne gleichzeitige Beteiligung der Lungen.

Lymphknotenmetastasen traten im Mittel nach  $1,29 \pm 1,97$  Jahren und Lungenmetastasen nach  $1,72 \pm 3,3$  Jahren auf. Entsprechend der Kriterien der 5. Auflage der TNM-Klassifikation ließen sich die Patienten, die Lymphknotenmetastasen entwickelt haben, folgenden T-Stadien zuordnen: 2 pT1, 14 pT2, 3 pT3 und 18 pT4. Die Patienten mit Fernmetastasen hatten folgende T-Stadien: 2 pT1, 4 pT2, 3 pT3 und 14 pT4. Die Umklassifizierung von der 5. in die 6. Auflage der TNM-Klassifikation führte vor allem zu einer Umverteilung vom pT4- zum pT3-Stadium. Die Patienten, die Lymphknotenmetastasen entwickelten, ließen sich nun wie folgt einteilen : 7 pT1, 9 pT2, 18 pT3 und 3 pT4.

Die Patienten mit Fernmetastasen hatten nun folgende T-Stadien: 3 pT1, 3 pT2, 8 pT3 und 9 pT4.

Von den 128 Patienten mit FTC entwickelten acht Patienten (6,3%) zervikale Lymphknotenmetastasen und 18 Patienten Fernmetastasen, von denen 10 Patienten (7,8%) pulmonale, neun Patienten (7,0%) ossäre und je ein Patient zerebrale, hepatische und kutane Metastasen aufwies. Diese Zahlen beinhalten drei Patienten mit multipler Fernmetastasierung. Ein Patient hatte Skelett- und Lungenmetastasen, ein Patient hatte Hirn- und Lungenmetastasen und ein anderer wies ossäre und hepatische Metastasen auf.

Lymphknotenmetastasen traten im Mittel nach  $1,57 \pm 1,75$  Jahren, Lungenmetastasen nach  $2,38 \pm 2,8$  Jahren und Skelettmetastasen nach  $1,04 \pm 2,4$  Jahren auf. Entsprechend der Kriterien der 5. Auflage der TNM-Klassifikation ließen sich die Patienten, die Lymphknotenmetastasen entwickelten, folgenden T-Stadien zuordnen: 0 pT1, 1 pT2, 2 pT3 und 5 pT4. Die Patienten mit Fernmetastasen hatten folgende T-Stadien: 0 pT1, 5 pT2, 5 pT3 und 8 pT4. Die Umklassifizierung von der 5. in die 6. Auflage der TNM-Klassifikation führte beim FTC wie beim PTC vor allem zu einer Umverteilung von pT4 zum pT3 Stadium. Die Patienten, die Lymphknotenmetastasen entwickelten, lassen sich nach der 6. Auflage wie folgt einteilen : 0 pT1, 1 pT2, 4 pT3 und 3 pT4. Die Patienten mit Fernmetastasen haben folgende T-Stadien: 0 pT1, 5 pT2, 8 pT3 und 5 pT4. Die größte Veränderung ist bei den Patienten mit Lungenmetastasen zu sehen.

### **Vergleich zwischen TNM 5. und TNM 6. Auflage in Bezug zum Auftreten von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen**

Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um jeweils das Auftreten von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen entsprechend der 5. und 6. Auflage der TNM Klassifikation zu untersuchen. Als Beispiel illustriert die Abbildung 36 das Auftreten von Lymphknotenmetastasen für die Tumorstadien pT1 bis pT4 nach der 5. Auflage der TNM-Klassifikation und Abbildung 37 entsprechend für die pT-Stadien der 6. Auflage. Es wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests die Signifikanzen

zwischen den einzelnen Kaplan-Meier-Kurven der T-Stadien untereinander (siehe Abbildung 38) berechnet, sowohl für die 5. Auflage der TNM-Klassifikation als auch für 6. Auflage und jeweils für Lokalrezidive, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen im Allgemeinen sowie für Lungen- und Skelettmetastasen.

### Lymphknotenmetastasen

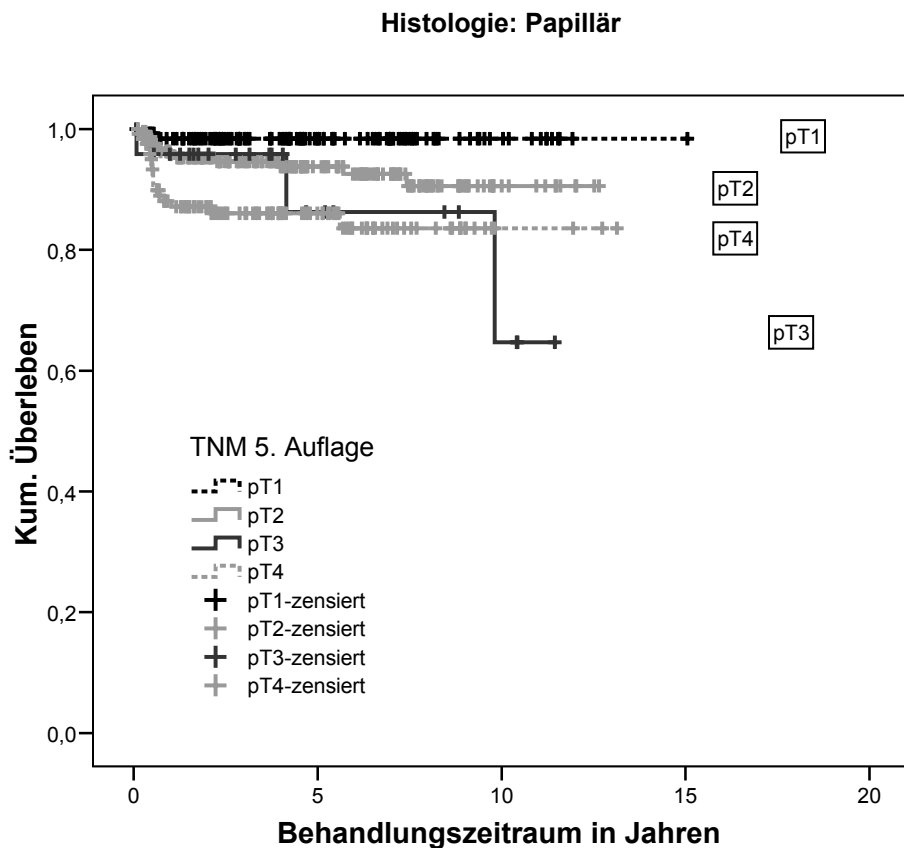


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen nach TNM 5. Auflage für das papilläre Schilddrüsenkarzinom

Histologie	Log Rank	pT v5	pT1		pT2		pT3		pT4	
			Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Papillär	(Mantel-Cox)	pT1			4,172	<b>0,041</b>	6,679	<b>0,010</b>	13,735	<b>0,000</b>
		pT2	4,172	<b>0,041</b>			0,984	0,321	6,122	<b>0,013</b>
		pT3	6,679	<b>0,010</b>	0,984	0,321			0,143	0,705
		pT4	13,735	<b>0,000</b>	6,122	<b>0,013</b>	0,143	0,705		

Tabelle 20 : Paarweise Vergleiche der Kaplan-Meier-Kurven für LK-Met. nach TNM 5. Auflage (Versuchskollektiv)

## Lymphknotenmetastasen

Histologie: Papillär

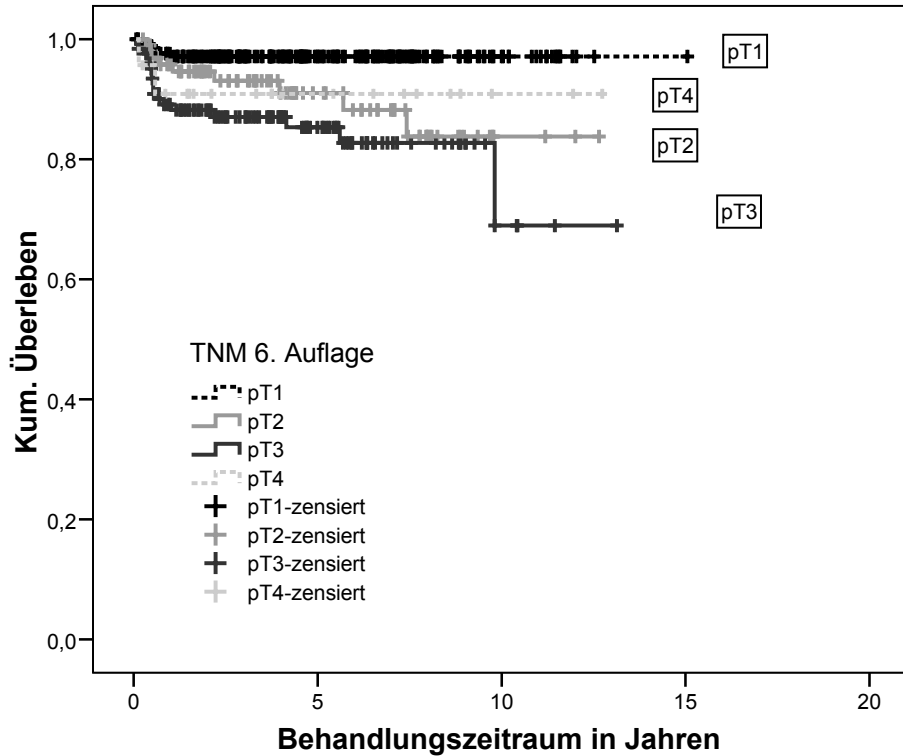
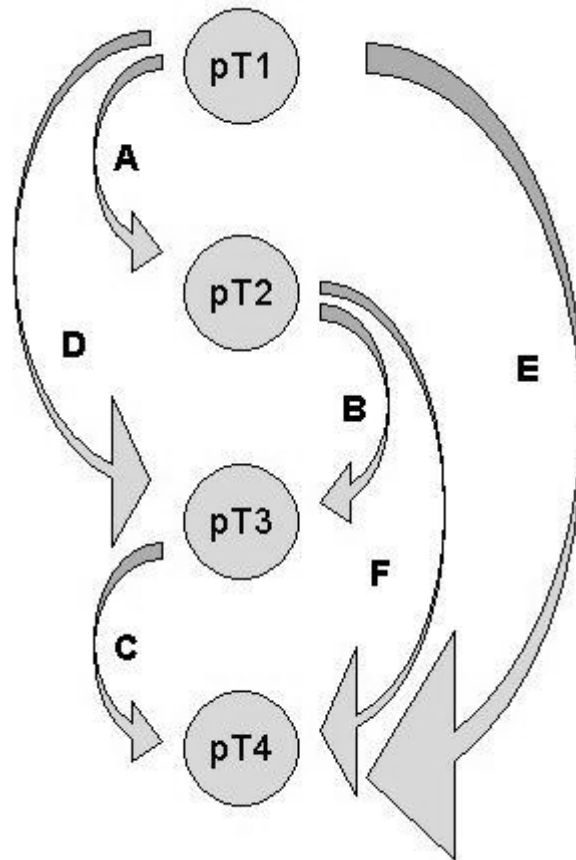


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen nach TNM 6. Auflage für das papilläre Schilddrüsenkarzinom

Tabelle 21 : Paarweiser Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für LK-Met. nach TNM 6. Auflage (Versuchskollektiv)

Histologie	Log Rank	pT_v5	pT1		pT2		pT3		pT4	
			Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Papillär		pT1			6,709	<b>0,010</b>	19,608	<b>0,000</b>	2,532	0,112
	(Mantel-Cox)	pT2	6,709	<b>0,010</b>			1,603	0,205	0,002	0,963
		pT3	19,608	<b>0,000</b>	1,603	0,205			0,562	0,453
		pT4	2,532	0,112	0,002	0,963	0,562	0,453		



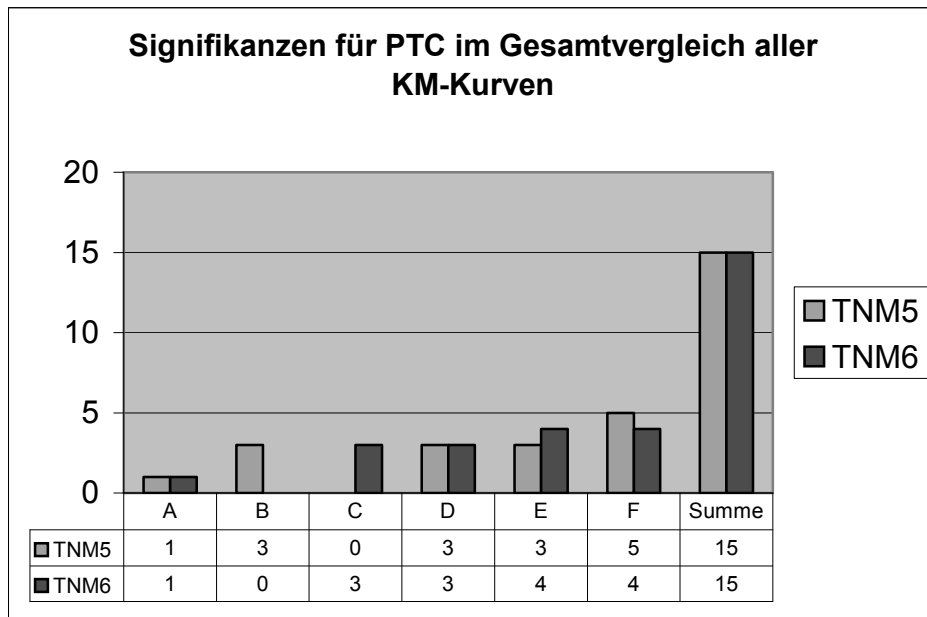
**Abbildung 37 : Schema zur Definition der getesteten Signifikanzbeziehungen zwischen den jeweiligen pT-Stadien**

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Signifikanzen entsprechend Abbildung 38 im Einzelnen für Lokalrezidive, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen, sowie diese nochmals unterteilt in Lungen und Skelettmetastasen, in Abhängigkeit von der Histologie und der Auflage der TNM-Klassifikation. Die graphische Darstellung der Gesamtanzahl an signifikanten Unterschieden zwischen den Kaplan-Meier-Kurven ist in Abbildung 39 für das papilläre und in Abbildung 40 für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom dargestellt.

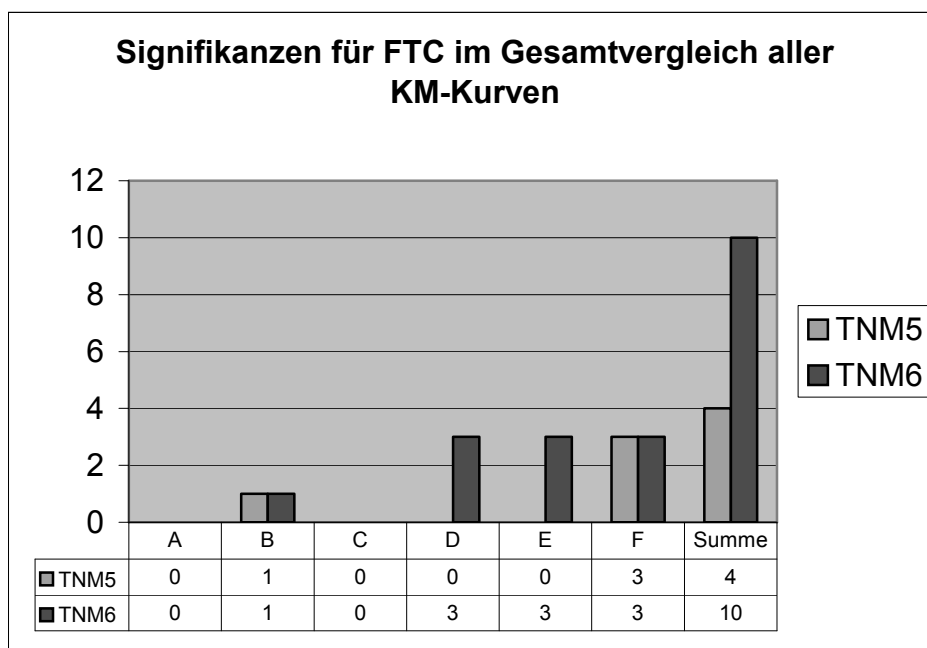
**Tabelle 22 : Tabelle der Signifikanzen des paarweisen Log-Rank-Tests zu den Kaplan-Meier-Kurven der jeweiligen Endpunkte in Abhängigkeit von der Histologie und der TNM-Klassifikation nach 5. und 6. Auflage**

	Anzahl der Signifikanzen		A	B	C	D	E	F	Gesamt
Lokalrezidive	PTC	TNM5	0	1	0	0	0	1	2
		TNM6	0	0	1	0	1	1	3
	FTC	TNM5	0	0	0	0	0	0	0
		TNM6	0	0	0	0	0	0	0
Lymphknoten-metastasen	PTC	TNM5	1	0	0	1	1	1	4
		TNM6	1	0	0	1	0	1	3
	FTC	TNM5	0	0	0	0	0	1	1
		TNM6	0	0	0	1	1	1	3
Fern-metastasen Gesamt	PTC	TNM5	0	1	0	1	1	1	4
		TNM6	0	0	1	1	1	1	4
	FTC	TNM5	0	0	0	0	0	1	1
		TNM6	0	0	0	1	1	1	3
Lungen-Metastasen	PTC	TNM5	0	1	0	1	1	1	4
		TNM6	0	0	1	1	1	1	4
	FTC	TNM5	0	1	0	0	0	1	2
		TNM6	0	1	0	1	1	1	4
Skelett-Metastasen	PTC	TNM5	0	0	0	0	0	1	1
		TNM6	0	0	0	0	1	0	1
	FTC	TNM5	0	0	0	0	0	0	0
		TNM6	0	0	0	0	0	0	0
Summe aller Signifikanzen	PTC	TNM5	1	3	0	3	3	5	15
		TNM6	1	0	3	3	4	4	15
	FTC	TNM5	0	1	0	0	0	3	4
		TNM6	0	1	0	3	3	3	10





**Abbildung 38: Summe der Signifikanzen für das papilläre Schilddrüsenkarzinom im Gesamtvergleich aller Kaplan-Meier-Kurven**



**Abbildung 39: Summe der Signifikanzen für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom im Gesamtvergleich aller Kaplan-Meier-Kurven**

Man erkennt, dass mit dem Wechsel der TNM-Klassifikation die Anzahl der Signifikanzen beim PTC sowohl in der 5. als auch in der 6. Auflage konstant bleibt. Dies lässt den Schluss zu, dass keine Klassifikation der

anderen darin überlegen ist, die einzelnen T-Stadien signifikant voneinander zu trennen.

Im Gegensatz dazu erhöht sich für das FTC die Anzahl von 4 auf 10 signifikante Log-Rank-Tests. Hier scheint die neue Klassifikation die einzelnen Kaplan-Meier-Kurven und damit die T-Stadien besser voneinander abgrenzen zu können.

Ein anderer Ansatzpunkt, der es ermöglicht, unabhängig von den TNM-Stadien eine Prognoseabschätzung zu erhalten, ist der primäre Tumordurchmesser.

### **Kumulative Risiken für Lokalrezidive, Lymphknoten- und Fernmetastasen in Abhängigkeit vom primären Tumordurchmesser**

Im Folgenden sind die kumulativen Risiken für Lokalrezidive, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen im Allgemeinen und unterteilt in Lungen- sowie Skelettmastasen jeweils in Abhängigkeit vom primären Tumordurchmesser für das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom dargestellt. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests werden die beiden Graphen jeweils auf ihre Gleichheit getestet.

In allen Abbildungen steigt mit zunehmendem Tumordurchmesser das kumulative Risiko, dennoch sind bestimmte Unterschiede zwischen den Tumorentitäten zu erkennen. Es zeigt sich die Tendenz für ein leicht erhöhtes Risiko beim PTC mit zunehmendem Durchmesser häufiger Lokalrezidive zu entwickeln (Abbildung 41), wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist ( $p=0,254$ ). Das Risiko für Lymphknotenmetastasen (Abbildung 42) ist beim PTC signifikant höher als beim FTC ( $p=0,006$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Fernmetastasierung insgesamt ( $p=0,436$ ) (Abbildung 43). Während Lungenmetastasen (Abbildung 44) sowohl beim PTC als auch beim FTC in ähnlicher Weise auftraten, zeigte sich ein signifikant höheres Risiko beim FTC für Skelettmastasen ( $p=0,019$ ) (Abbildung 45).

### Kumulatives Risiko für Lokalrezidive

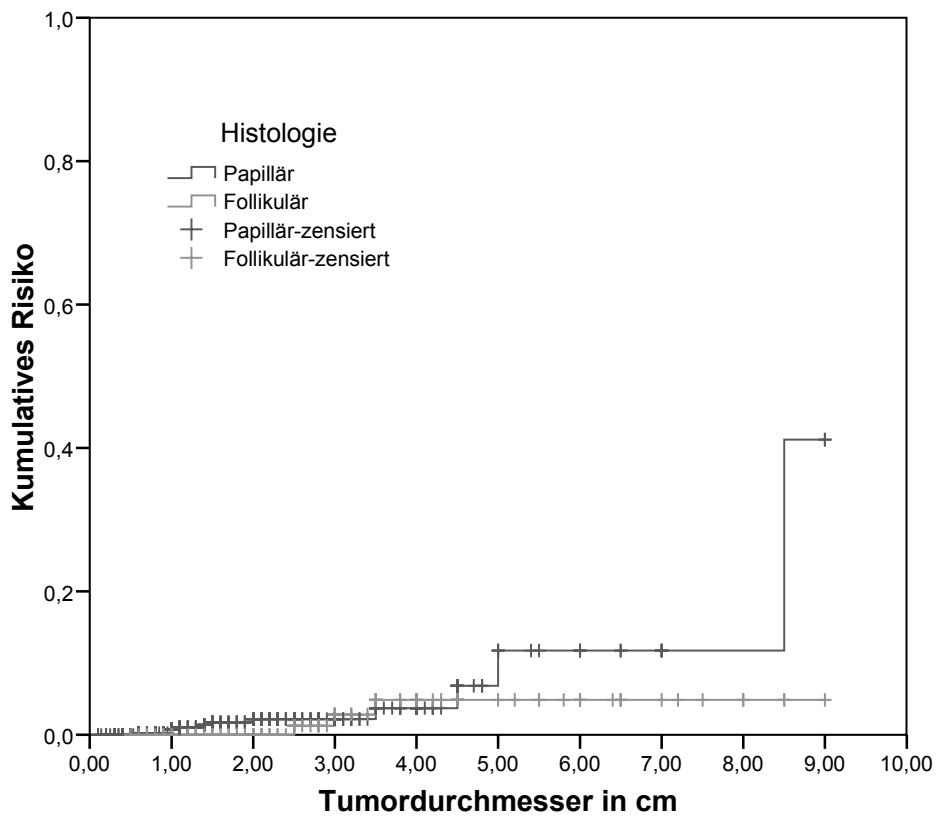


Abbildung 40: Kumulatives Risiko für Lokalrezidive in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser

	Histologie	Papillär		Follikulär	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Papillär			1,300	0,254
	Follikulär	1,300	0,254		

Tabelle 23 : Vergleich des kumulativen Risikos für Lokalrezidive in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser mittels Log-Rank-Test

### Kumulatives Risiko für LK-Metastasen

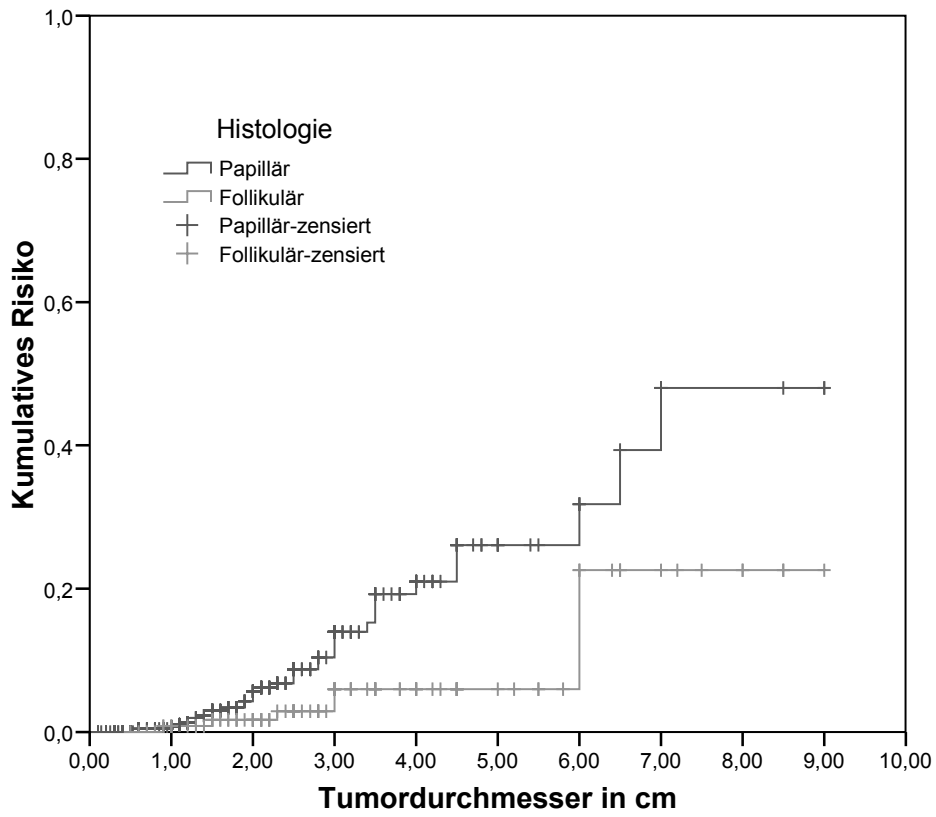


Abbildung 41: Kumulatives Risiko für Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser

Histologie		Papillär		Follikulär	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Papillär			7,697	0,006
	Follikulär	7,697	0,006		

Tabelle 24 : Vergleich des kumulativen Risikos für Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser mittels Log-Rank-Test

### Kumulatives Risiko für Fernmetastasen allgemein

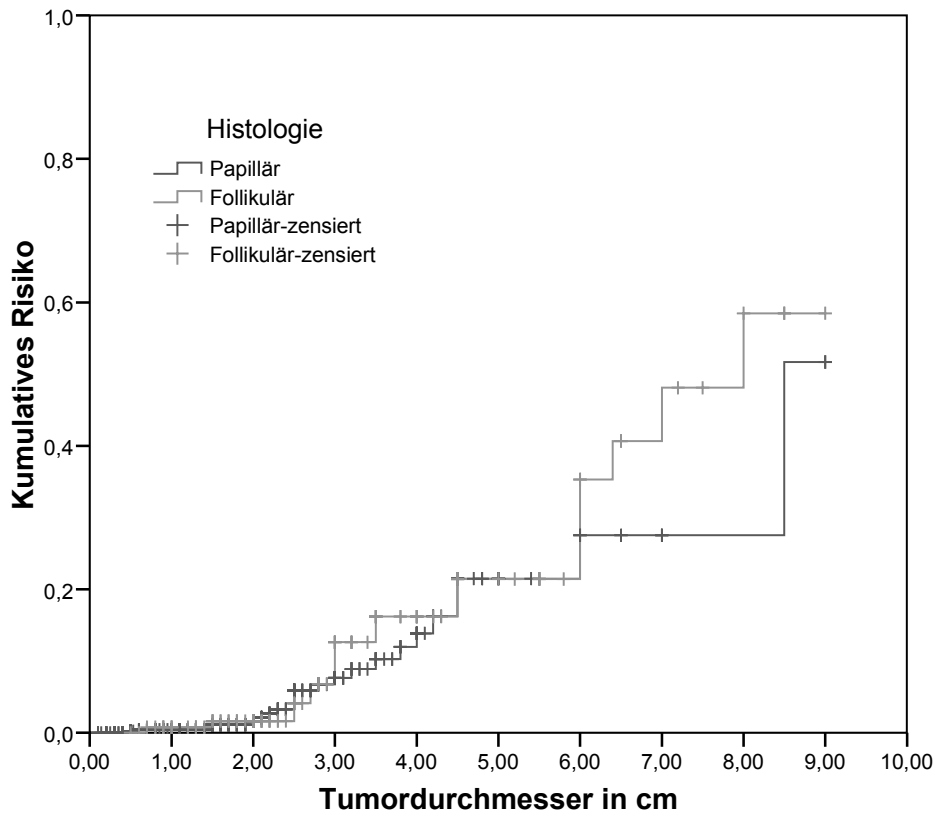


Abbildung 42: Kumulatives Risiko für Fernmetastasen im Allgemeinen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser

Histologie		Papillär		Follikulär	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Papillär			0,606	0,436
	Follikulär	0,606	0,436		

Tabelle 25: Vergleich des kumulativen Risikos für Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser mittels Log-Rank-Test

### Kumulatives Risiko für Lungenmetastasen

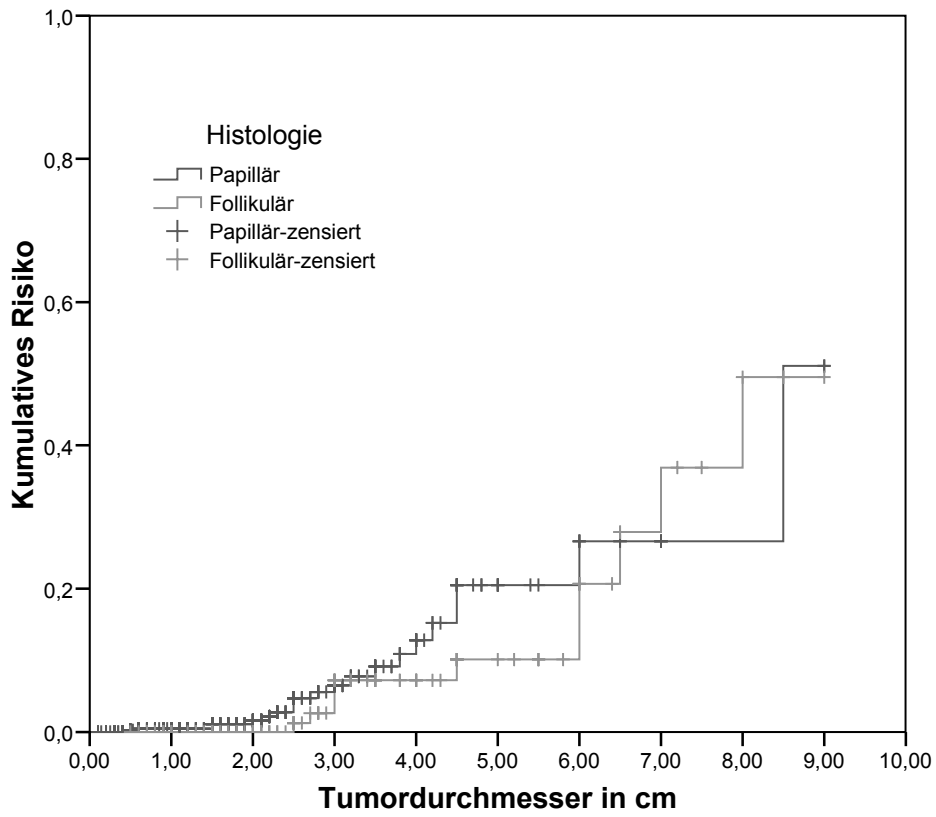


Abbildung 43: Kumulatives Risiko für Lungenmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser

Histologie		Papillär		Follikulär	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Papillär			0,740	0,390
	Follikulär	0,740	0,390		

Tabelle 26 : Vergleich des kumulativen Risikos für Lungenmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser mittels Log-Rank-Test

### Kumulatives Risiko für Skelettmetastasen

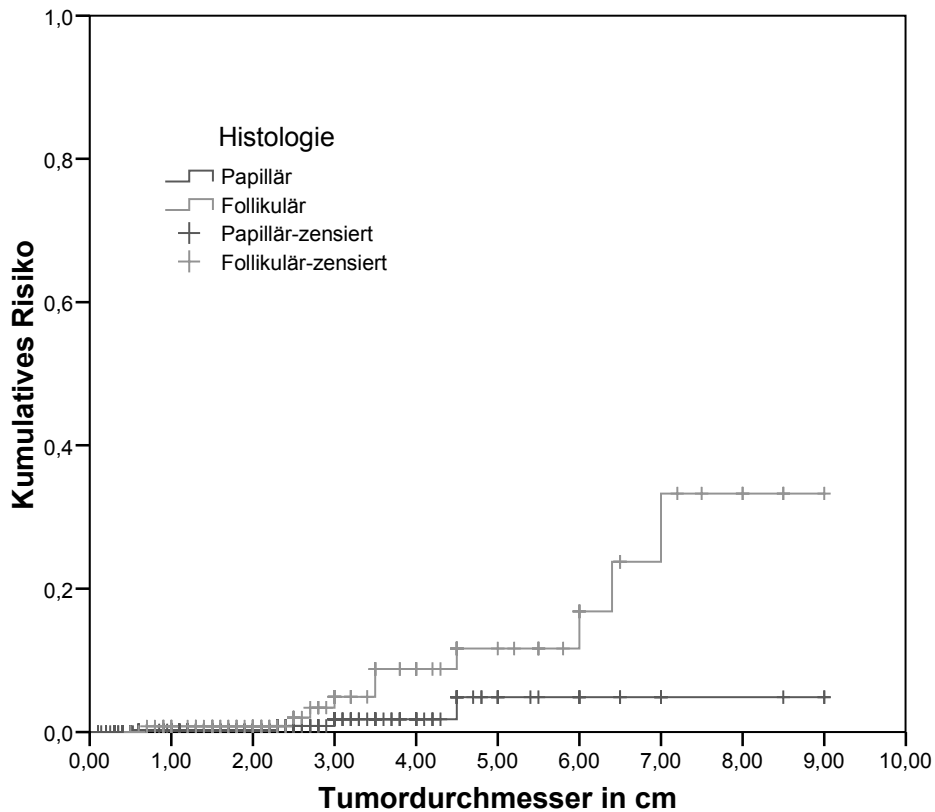


Abbildung 44: Kumulatives Risiko für Skelettmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser

	Histologie	Papillär		Follikulär	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Papillär			5,464	0,019
	Follikulär	5,464	0,019		

Tabelle 27 : Vergleich des kumulativen Risikos für Skelettmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser mittels Log-Rank-Test

Für das kumulative Risiko, Lymphknotenmetastasen zu entwickeln, verläuft die Kurve beim PTC steiler als beim FTC ( $p=0,006$ ), während die Kurve für das kumulative Risiko für ossäre Metastasen beim FTC steiler verläuft als beim PTC. Dies zeigt, dass bereits bei kleinem Tumordurchmesser das PTC in Lymphknoten und das FTC in die Knochen metastasiert. Beim kumulativen Risiko für Fernmetastasen

insgesamt verlaufen die Graphen für beide Tumore fast kongruent in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser ( $p=0,044$ ). Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem PTC und FTC bezüglich des kumulativen Risikos für Lokalrezidive und Lungenmetastasen ( $p=0,254$  bzw.  $p=0,390$ ), während er für Skelettmetastasen signifikant ist ( $p=0,019$ ).

Weitere Unterschiede zeigten sich in Bezug auf die Ankerpunkte der Kurven auf der Ordinate (X-Achsenabschnitt): Für Lokalrezidive wurde ein minimaler Tumordurchmesser von 0,6 cm beim PTC beobachtet, während dieser Wert für das FTC mit 2,5 cm wesentlich höher liegt. Erste Lymphknotenmetastasen traten beim PTC ab einem Primariusdurchmesser von 0,6 cm auf, beim FTC erst ab einem Tumordurchmesser von 0,9 cm. Für die Gesamtheit der Fernmetastasen waren die minimalen Tumordurchmesser 0,5 cm beim PTC und 0,7 cm beim FTC. Für das Auftreten von Lungenmetastasen war beim PTC ein minimaler Tumordurchmesser von 0,5 cm, beim FTC von 2,5 cm nötig. Der Schwellenwert für das Auftreten von Knochenmetastasen lag für das PTC bei 0,6 cm, für das FTC bei 0,7 cm. Obwohl Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von Skelettmetastasen zwischen PTC und FTC bestehen, konnten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den X-Achsenabschnitt für das Auftreten von Knochenmetastasen festgestellt werden, wohl aber für Lungenmetastasen. Das heißt, Lungen- und Skelettmetastasen kommen normalerweise erst ab einem Tumordurchmesser von mindestens 2 cm vor und es gibt nur wenige Patienten mit Lungen- oder Skelettmetastasen bei einem Primariusdurchmesser unter 2 cm. Die Ergebnisse konnten jedoch nicht bestätigen, dass pulmonale Metastasen früher als Skelettmetastasen auftreten.

### **3.7. Vergleich zwischen der 5. und 6. TNM Klassifikation mit Hilfe der Methode nach Schemper**

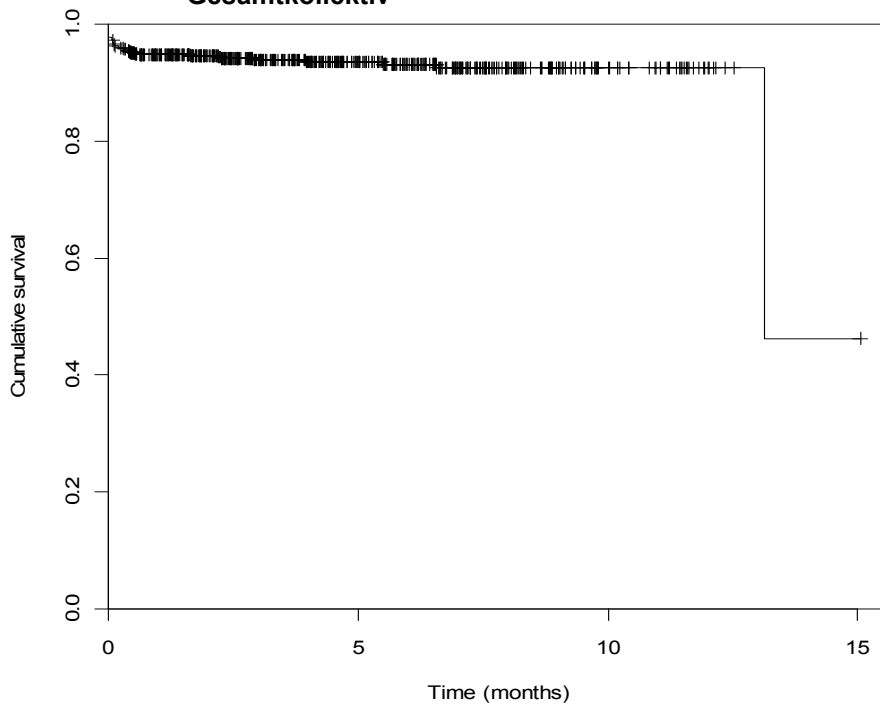
Um eine statistisch vergleichbare Aussage über die Fähigkeit einer Klassifikation zu erhalten, inwieweit die einzelnen Tumorstadien zu



einander abgegrenzt werden, wurde eine modifizierte Methode nach Schemper verwendet.<sup>43, 77</sup>

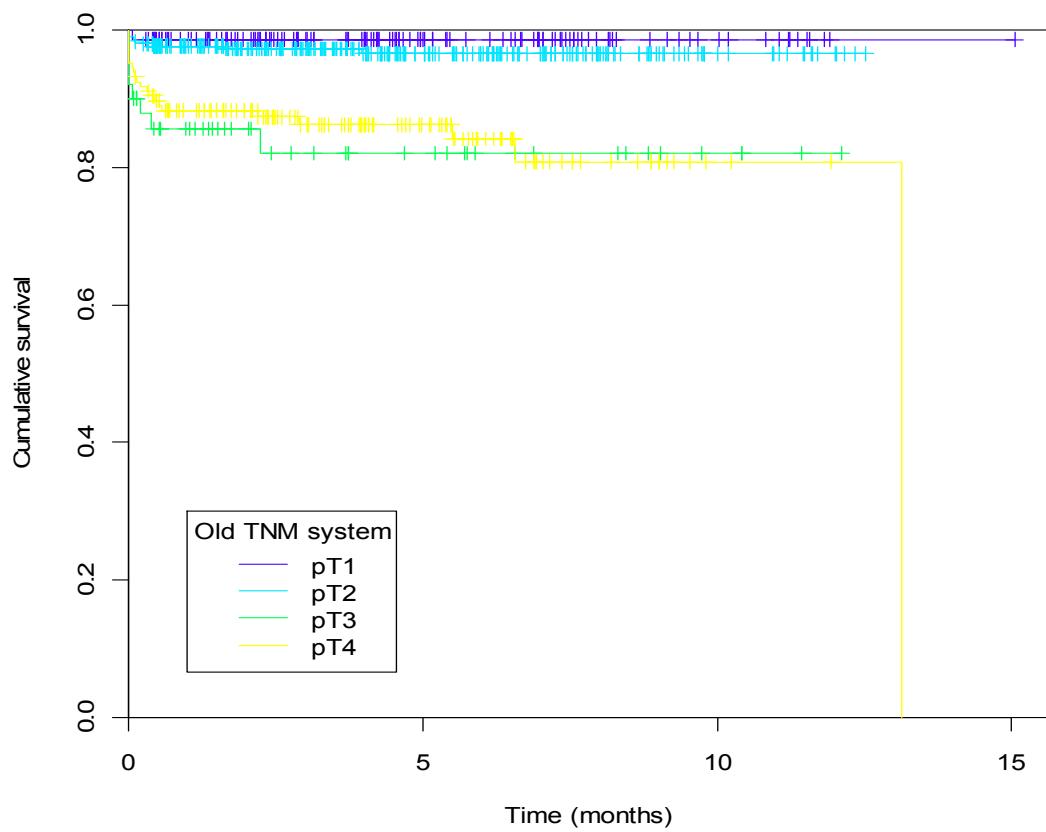
Es werden zunächst die Kaplan-Meier-Statistiken für das gesamte Kollektiv beziehungsweise für die Patienten mit papillärem oder follikulären Schilddrüsenkarzinom berechnet.

**Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von Fernmetastasen für das Gesamtkollektiv**

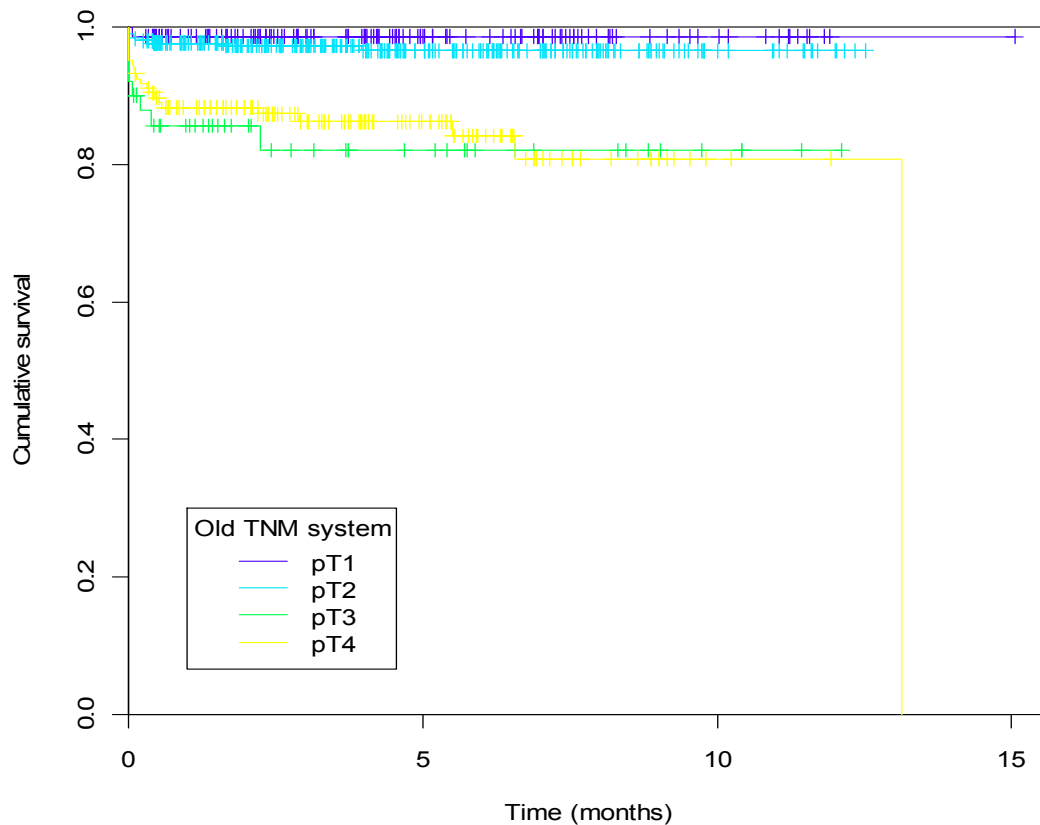


Nun wird für jeden Patienten in Abhängigkeit seines Tumorstadiums entsprechend der jeweiligen TNM-Klassifikation der Abstand zur Kurve des Gesamtkollektives berechnet. Somit lassen sich für alle Tumorstadien Distanzmaße berechnen, sodass nun die 5. und 6. Auflage der TNM-Klassifikation im Hinblick auf die Fähigkeit der Aufteilung in die einzelnen Stadien mit einander verglichen werden können.

Des Weiteren wird diese Auswertung jeweils für das Überleben bis zum Auftreten von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen, dem Gesamtüberleben und das Ereignis-freie Überleben durchgeführt.

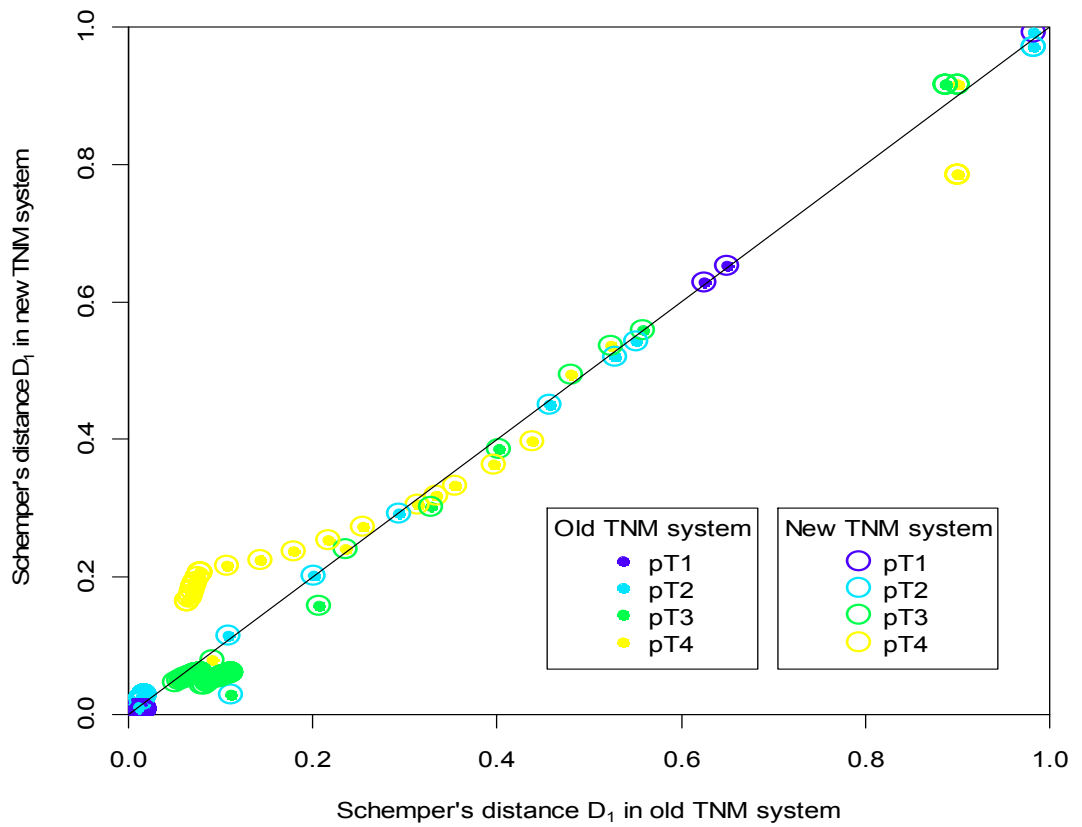


**Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zum Fernmetastasen-freien Überleben beim Gesamtkollektiv der Schilddrüsenkarzinompatienten nach 5. TNM-Auflage**



**Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zum Fernmetastasen-freien Überleben beim Gesamtkollektiv der Schilddrüsenkarzinompatienten nach 6. TNM-Auflage**

In der statistischen Auswertung konnte keine eindeutige Überlegenheit zu Gunsten der alten oder der neuen TNM-Klassifikation gesehen werden. Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigte sich lediglich für die 6. Auflage der TNM-Klassifikation bei Betrachtung des Gesamtkollektivs und dem Auftreten von Fernmetastasen ( $p=0,04$ ) und den Gesamtereignissen ( $p=0,036$ ). Insgesamt weist die 6. Auflage durchweg höhere R-Quadrat als auch V-Werte (PVE) auf, was eine bessere Assoziation zur jeweiligen Prognose vermuten lässt (vgl. Tabelle 28).



**Abbildung 48:** Graphische Darstellung des modifizierten Vergleich nach Schemper zum Fernmetastasen-freien Überleben beim Gesamtkollektiv der Schilddrüsenkarzinompatienten zwischen der 5. (alten) und der 6. (neuen) TNM-Klassifikation

	TNM 5			TNM 6			Vergleich		
	Ereignisse	Log Rank Test p	R2-Wert	PVE1	Log Rank Test p	R2-Wert	PVE2	gepaarter t-test (p=)	Wilcoxon signed rank test (p=)
	Ereignisse	0,139	0,182	0,0532	0,43	0,121	0,035	0,718	0,789
	Lokalrezidiv	0,002	0,202	0,102	0,002	0,217	0,124	0,624	0,526
	Lymphknotenmetastasen	0,003	0,132	0,069	0,001	0,197	0,091	0,281	0,286
	Fernmetastasen	0,026	0,185	0,115	0,006	0,235	0,146	0,375	0,429
	Überleben	0,001	0,161	0,091	0,001	0,215	0,112	0,265	0,131
	Ereignisse insgesamt								
	Lokalrezidiv	0,011	0,09	0,027	6,80E-06	0,121	0,051	0,408	4,11E-05
	Lymphknotenmetastasen	0,001	0,063	0,029	0,001	0,066	0,031	0,814	0,003
	Fernmetastasen	4,09E-05	0,093	0,033	1,11E-16	0,164	0,066	0,152	6,86E-10
	Überleben	0,328	0,044	0,018	0,166	0,039	0,019	0,944	0,016
	Ereignisse insgesamt	1,06E-06	0,071	0,05	2,36E-11	0,094	0,072	0,112	0,001
	Lokalrezidiv	0,002	0,082	0,024	3,05E-06	0,108	0,037	0,515	0,024
	Lymphknotenmetastasen	4,22E-06	0,069	0,037	4,00E-06	0,071	0,039	0,844	0,291
	Fernmetastasen	2,80E-08	0,096	0,039	0,00E+00	0,159	0,072	0,04	7,05E-12
	Überleben	0,007	0,065	0,029	0,007	0,065	0,026	0,814	0,002
	Ereignisse insgesamt	2,96E-10	0,084	0,056	2,22E-16	0,109	0,078	0,036	1,87E-07

**Tabelle 28: Auswertung der Analyse nach Schemper und der Vergleich beider TNM- Klassifikationen in Abhängigkeit der Histologie und Ereignisse**

## 4. Diskussion

Für diese Arbeit sind die Daten der Patienten, die von 1990 bis 2005 in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Köln wegen eines Schilddrüsenkarzinoms mit Radiojod therapiert wurden, erhoben, die Metastasenhäufigkeit, Lokalisation und das zeitliche Auftreten erfasst und die Unterschiede zwischen der TNM-Klassifikation in der 5. Auflage und der 6. Auflage sowie die Unterschiede zwischen den papillären und den follikulären Schilddrüsenkarzinomen untersucht worden.

Es existieren verschiedene nationale Leitlinien, die das therapeutische Vorgehen bei der Diagnose und Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms für das jeweilige Land regeln. Dabei ist bis heute noch kein Konsens über ein internationales einheitliches Vorgehen erreicht worden.

### 4.1. Beschreibung des Patientenkollektives

#### 4.1.1. Studienart und Anzahl der beobachteten Patienten

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten werden in den folgenden Abschnitten mit den Daten anderer Publikationen verglichen.

Es stehen prinzipiell drei Studienarten zur Verfügung. Zum einen die Erhebung der Daten aus der retrospektiven Betrachtung aller Patientenakten, die meist in einer Klinik behandelt wurden<sup>8, 11, 18, 22-25, 29, 32-34, 38, 42, 48, 53-57, 59, 62, 63, 65-67, 69, 71, 73, 76, 87, 91-94</sup>, zum anderen die reine Auswertung bereits bestehender Datenbanken aus regionalen oder nationalen Tumorregistern<sup>1, 12, 14, 15, 35, 36, 46, 68</sup>. Darüber hinaus ist auch die Durchführung einer prospektiven Studie möglich<sup>4, 44, 45</sup>, die nicht zuletzt aufgrund der langen Beobachtungszeiträume beim Schilddrüsenkarzinom sehr aufwändig sind.

Wir haben, wie die Mehrzahl der Studien, eine retrospektive Auswertung der Patienten anhand der Akten und Behandlungsdaten vorgenommen. So konnten die Daten von 776 Patienten, die im Zeitraum von 1990 bis 2005 an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom erkrankten und in

der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln mit Radiojodtherapiert wurden, erhoben werden.

Verglichen mit anderen unizentrischen Studien ist dies eine recht hohe Fallzahl. Im Literaturvergleich variiert die Anzahl der eingeschlossenen Patienten bei unizentrischen Studien sehr stark von 1599 bei Samaan et al.<sup>73</sup> bis zu 139 bei Steinmüller et al.<sup>87</sup> Der Median vergleichbarer Studien liegt bei 492 Patienten.<sup>8, 11, 17, 22, 29, 32-35, 38, 48, 52, 54, 56, 57, 59, 62, 63, 65-67, 71, 73, 91-94</sup>

Bei den Auswertungen nationaler und internationaler Datenbanken und Tumorregister ist die Patientenzahl im Durchschnitt mit 15516 Patienten (Median 15698) höher.<sup>1, 12, 14, 15, 35, 36, 46, 68</sup> Die prospektiven Studien weisen durchschnittliche Patientenzahlen von 2735 (Median 2537) auf.<sup>4, 44, 45</sup>

#### **4.1.2. Beobachtungszeitraum**

Die 776 Patienten konnten über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 4,6 Jahren (Min 0,07, Max 20,06; Median 4 Jahre) dokumentiert werden. Dies ist verglichen mit anderen Studien ein kurzer Zeitraum, der sich daraus ergibt, dass gerade die Patienten mit unkomplizierten Verläufen zur Nachsorge nicht in die Universitätsklinik kommen, sondern diese häufig mit geringerem zeitlichen Aufwand in niedergelassenen fachärztlichen Praxen wahrnehmen. Die in der Literatur beschriebene durchschnittliche Follow-Up-Zeit beträgt mindestens vier Jahre, wie auch bei Bal<sup>4, 62</sup> oder Akslen et al.<sup>1</sup>, bis hin zu 15 Jahren bei Mazzaferri<sup>59</sup> und Hay et al.<sup>42</sup> Letztere Arbeit ist jedoch nur auf papilläre Schilddrüsenkarzinome beschränkt.

#### **4.1.3. Verteilung der Geschlechter**

Die klinischen Charakteristika der in Köln von 1990 bis 2005 behandelten Patienten, spiegeln die Eigenschaften des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in anderen westeuropäischen Regionen wider.<sup>33, 44, 45, 54, 57</sup>

Ein Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Patienten von 3,2:1 ähnelte der von Passler et al.<sup>63</sup> und Eustatia-Rutten et al.<sup>34</sup> beschriebenen Verteilung von 3:1 oder 3,2 :1 bei Lerch et al.<sup>54</sup>

Im weiteren internationalen Vergleich waren Frauen stets häufiger betroffen als Männer, wobei der prozentuale Anteil nicht wie in den meisten mitteleuropäischen Zentren bei 3:1, also 75% lag, sondern in den USA eher darunter lag. So berichteten Samaan et al.<sup>73</sup> von einem Frauenanteil von 70% (2,3:1) und Mazzaferi et al.<sup>59</sup> von 69% (2,2:1) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Relativiert wurde dies durch neuere Auswertungen der Surveillance, Epidemiology and Endresults Database (SEER) einer US-amerikanischen nationalen Datenbank. So fand man bei Bhattacharyya ein Verhältnis von Frauen zu Männern von 3,13:1 und bei Gilliland et al. von 2,94:1, was beides in etwa dem von uns festgestellten Wert entsprach.

Es gab auch Studien, wie z.B. Rodriguez-Cuevas et al 1993 (Mexiko)<sup>71</sup>, Voralu et al. 2006 (Malaysia)<sup>94</sup> und Ito et al. 2006 (Japan)<sup>48</sup>, die einen Frauenanteil von über 80% aufwiesen. Hierbei scheinen in Japan fast ausschließlich Frauen betroffen zu sein, denn 93,8% der 1167 Patienten waren weiblich. Dies ergab ein Verhältnis von 15,2:1. Ob sich diese Diskrepanz lediglich mit geographischen oder populationsbedingten Einflüssen erklären lässt, bleibt ungeklärt. Wahrscheinlich spielt hierbei auch die Tatsache eine Rolle, dass Frauen öfter zu Vorsorgeuntersuchungen gehen und somit gerade die kleinen Karzinome frühzeitig und öfter diagnostiziert werden konnten.

#### **4.1.4. Verteilung der Histologien**

In dieser Arbeit ließen sich die 776 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in 603 papilläre (77,7%), 162 follikuläre (20,9%), sieben onkozytäre (0,9%) Schilddrüsenkarzinome und vier Patienten bei denen sowohl papilläre als auch follikuläre Karzinome nachgewiesen wurden, einteilen.

Andere deutsche Zentren wiesen einen Anteil von 60-73% papillären Schilddrüsenkarzinomen auf (1997 Münster 60,2%, 2004 Würzburg 63,9%, 2003 Mainz 68,2%, 2000 Berlin 69,8%, 2006 Halle 73,2%)<sup>33, 35,</sup>



<sup>54, 57, 87</sup>. Somit gab es in Köln überdurchschnittlich viele Karzinome mit papillärer Differenzierung. Lediglich Döbert et al. berichteten in Frankfurt über einen noch höheren Anteil von 80,2%.<sup>29</sup> In der prospektiven multizentrischen Studie für ganz Deutschland berichtete Hölzer et al. 2000 von 66,8% PTC.

Im Gegensatz dazu nahm der Anteil an follikulären Schilddrüsenkarzinomen prozentual ab und war in Deutschland entsprechend höher als beispielsweise in den USA.

Unser Wert von 20,9% lag unter dem der meisten anderen deutschen Kliniken (Münster 39,8%, Mainz 31,8%, Berlin 30,2%, Würzburg 27,9%, Halle 26,8%)<sup>33, 35, 54, 57, 87</sup>. Lediglich Frankfurt wich auch hier mit einem entsprechend niedrigen Anteil von 17,9% ab<sup>29</sup>. Bei Hölzer et al. hatten 691 von 2537 (27,2%) Patienten ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom.<sup>44</sup>

Insgesamt ließ sich an den deutschen Studien ein Trend in der Verschiebung der Tumorentitäten im Laufe der letzten Jahre feststellen. Der Anteil an papillären Schilddrüsenkarzinomen nahm zu, während der an follikulären Karzinomen abnahm. Als Ursache der Verschiebung wurde die zunehmend bessere Jodversorgung diskutiert, wie auch Hampel in seiner epidemiologischen Studie feststellte.<sup>40</sup> Die deutschen Werte näherten sich den amerikanischen und den asiatischen Werten an, die im Gegensatz zur Bundesrepublik keinen Jodmangel haben.

Im Vergleich dazu war die histologische Verteilung in PTC bzw. FTC in anderen europäischen Publikationen 66,6% bzw. 33,4% bei Passler (Österreich)<sup>65</sup>, 65% bzw. 35% bei Tubiana (Frankreich)<sup>93</sup>, 61 bzw. 18,5% bei Akslen (Norwegen)<sup>1</sup> und 55,5% bzw. 19,7% bei Eustatia-Rutten (Niederlande)<sup>34</sup>. Diese Ergebnisse ähnelten denen der anderen deutschen Kliniken. Aufgrund unterschiedlicher histologischer Einteilungen in den beschriebenen Studien ergeben die Summen nicht immer 100% und sind somit nur bedingt vergleichbar.

In den USA betrug die Spannweite des Anteils papillärer Tumore 73 bis 83,2% und lag somit in fast allen Arbeiten höher als in Deutschland

beschrieben. Dies galt sowohl für unizentrische Erhebungen als auch für SEER- Auswertungen.<sup>12, 15, 36, 59, 68, 69, 73</sup>

Auch in den USA gab es eine nationale prospektive multizentrische Erhebung, deren Ergebnisse von Hundahl et al. publiziert wurden. Hiernach hatten 81% von 5584 dokumentierten Patienten ein PTC.<sup>45</sup>

Zwei Jahre zuvor hatten Hundahl et al. eine Analyse der National Cancer Data Base der USA durchgeführt, um Informationen über eine seltene Tumorart wie das Schilddrüsenkarzinom anhand einer möglichst hohen Fallzahl zu gewinnen. Es wurden die Daten von insgesamt 53856 Patienten untersucht, von denen 42686 Patienten (79,3%) ein PTC aufwiesen.<sup>46</sup> Das war die Studie mit der mit Abstand höchsten Fallzahl in der Literatur.

Die bereits zuvor genannten amerikanischen Studien berichteten über einen follikulären Anteil von 5% bei Burke et al.<sup>15</sup> bis zu 26,9% bei Podnos et al..<sup>68</sup> In der prospektiven Studie von Hundahl betrug der Anteil an follikulären Tumoren 10%.<sup>45</sup>

Im weiteren internationalen Vergleich hatten die asiatischen Studien von Voralu (Malaysia)<sup>94</sup>, Lang (Hong-Kong)<sup>52</sup> beide jeweils 77,7 bzw. 20,9%, und Bal (Indien)<sup>4</sup> 76,5 bzw. 23,5% ähnliche Ergebnisse wie in unserer Arbeit.

Diese Unterschiede lassen sich zum einen mit unterschiedlichen äußeren Einflüssen, wie z.B. der Jodversorgung erklären, zum anderen spielt auch der Zeitpunkt der Studien eine Rolle, da sich im Laufe der Zeit die Häufigkeit der verschiedenen Differenzierungen verändert hat. So konnten Burgess et al. zeigen, dass in Tasmanien (Australien) die Inzidenz des papillären Schilddrüsenkarzinoms trotz Einstellung der Jodanreicherung über die Jahre deutlich zugenommen hat, während das follikuläre Schilddrüsenkarzinom nur geringfügig höhere Inzidenzen aufwies. Diesen Trend führte Burgess nicht nur auf die veränderte Jodversorgung, sondern auch auf die Fortschritte in der Sonographie, aber auch Veränderungen anderer Faktoren, wie z.B. die Zunahme des

Tabakkonsums bei Frauen, zurück.<sup>14</sup> Dies entsprach weitestgehend auch den bereits erwähnten Erhebungen von Hampel et al. in Deutschland.<sup>40</sup>

Darüber hinaus weisen manche Kliniken aufgrund von Spezialisierungen und Stellung als Referenzzentren Verschiebungen in ihrem Kollektiv auf, die nicht dem der Bevölkerung entsprechen.

#### **4.1.5. Alter bei Erstdiagnose**

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose betrug in unserem Kollektiv 49,1 Jahre und lag damit im oberen Bereich im Vergleich zu anderen Daten. Die üblichen Werte vergleichbarer nationaler und internationaler Untersuchungen lagen im Bereich zwischen 42 und 52 Jahren.<sup>5, 18, 33, 34,</sup>

<sup>54, 63, 66, 87</sup> In der Literatur wies Mazzaferri 1994 mit durchschnittlich 35 Jahren das jüngste und Döbert 2004<sup>29</sup> mit durchschnittlich 54 Jahren das älteste Kollektiv auf. Es waren keine kontinentalen Unterschiede zu erkennen.

In zahlreichen multivariaten Analysen wurde ein hohes Alter als unabhängiger Risikofaktor für reduzierte Krankheitsfreie- und Gesamt-Überlebensraten festgestellt.<sup>1, 12, 18, 54, 80, 82</sup>

Trimboli et al. zeigten, dass obwohl die durchschnittliche Tumorgöße bei Erstdiagnose zwischen den Zeiträumen 1985-1994 und 1995-2004 abgenommen, das durchschnittliche Alter für papilläre, follikuläre und anaplastische Schilddrüsentumore von  $40 \pm 1,3$  Jahre auf  $48 \pm 0,9$  Jahre im Median signifikant zugenommen hat.<sup>91</sup>

Darüber hinaus bleibt zu erwähnen, dass in der TNM Klassifikation solider Tumore das differenzierte Schilddrüsenkarzinom das einzige ist, bei dem das Alter des Patienten im Staging berücksichtigt worden ist.

#### **4.1.6. Tumordurchmesser**

Der Tumordurchmesser betrug in unserem Kollektiv, basierend auf der histopathologischen Diagnosestellung, im Mittel 2,18 cm ( $\pm 1,61$ ; Min 0,1, Max 9,0 cm). Der Median liegt bei 1,8 cm. Für das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom betrug der Durchmesser im Mittel 1,9 cm bzw. 3,3 cm.

In Deutschland berichteten Döbert et al. über einen medianen Durchmesser von 2,05 cm.<sup>29</sup> Machens et al. beschrieben in ihrer Arbeit von 2005 ausführlich „die prognostische Wertigkeit des primären Tumordurchmessers für das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom“ anhand 500 behandelter Patienten. Dabei war der gemittelte Durchmesser 20,6 mm für das PTC und 39,9 mm für das FTC, das somit, wie auch in unserem Kollektiv, signifikant größere Primärtumore aufwies. Interessanterweise zeigte diese Studie, dass der Tumordurchmesser beim PTC mit einem höheren Risiko Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidive zu entwickeln, korrelierte als beim FTC ( $p < 0,001$ ), jedoch das Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Durchmesser für beide Entitäten ab 2 cm gleichermaßen zunahm ( $p = 0,89$ ).<sup>57</sup>

In Italien waren bei Capelli der mittlere Durchmesser für das PTC 2,71 cm und 4,58 cm für das FTC. Diese waren in dieser Studie weder mit Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose noch mit extrakapsulärer Ausbreitung assoziiert, jedoch waren Tumore  $> 5$  cm mit einem schlechteren Outcome korreliert ( $p = 0,021$ ) unabhängig von der Histologie.<sup>18</sup>

Aus den USA berichteten Mazzaferri et al. 1994 in ihrer Studie über einen gemittelten Durchmesser von 2,5 cm (Min  $< 0,1$ ; Max 10 cm), sowie 2,3 cm für das PTC und 2,9 cm für das FTC, und wiesen einen Tumordurchmesser  $> 1,5$  cm als Risikofaktor für ein karzinombedingtes Sterben nach.<sup>59</sup> Hay et al.<sup>42</sup> berichteten 2002 für das PTC über einen Durchmesser von 2,1 cm und de Groot et al.<sup>24</sup> 1990 über 2,4 cm. In einer Studie über das follikuläre Schilddrüsenkarzinom von 1995 fanden sie eine Größe von durchschnittlich 2,7 cm.<sup>25</sup> Bhattacharyya konnte in der SEER Auswertung Werte von 2,0 cm für das PTC und 3,4 cm für das FTC finden.<sup>12</sup>

Palme et al. (Kanada)<sup>62</sup> dokumentierten einen medianen Durchmesser von 2,0 cm.

Auch andere Studien, z.B. Samaan et al. 1992<sup>73</sup>, untersuchten in multivariaten Analysen den Tumordurchmesser als Prognoseeinfluss,

jedoch wurde dieser dabei oft in Bereiche eingeteilt, sodass ein Vergleich bei unterschiedlichen Intervallgrößen nicht möglich war.

#### **4.1.7. Verteilung der Tumorstadien**

Das Verhältnis der pT1+pT2+pT3 zu pT4 Tumorstadien von 72,5% gegenüber 25,5% (pTx=2%) stand im Konsens zu den Daten anderer europäischer Zentren.<sup>33</sup>

## **4.2. Lymphknotenmetastasen**

### **4.2.1. Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose**

In gesamten Patientenkollektiv hatten 174 von 741 (23,5%) Patienten bei Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen. Betrachtet man die einzelnen Tumorentitäten, hatten 24,9% der Patienten mit papillärem und 14,3% der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom befallene Lymphknoten.

In Deutschland berichteten Sautter-Bihl et al. (Karlsruhe 2001)<sup>76</sup> über 14,3% (63/441) initialer Lymphknotenbeteiligung im Gesamtkollektiv, 24,1% bei Patienten mit PTC und 5,6% bei Patienten mit FTC. In Mainz betrug der Wert laut Eichhorn 2003<sup>33</sup> 22% aller Patienten, die sich mit DTC vorstellten. Lerch et al.<sup>54</sup> wiesen 1997 für Münster ähnliche Verhältnisse vor mit 25,6% aller Patienten, 34,9% der Patienten mit PTC und 11,6% derer mit FTC. Hierbei fiel lediglich ein deutlich höherer Wert für das papilläre Schilddrüsenkarzinom auf. Bei Steinmüller (Berlin 2000) lag der Anteil beim follikulären Schilddrüsenkarzinom am niedrigsten mit 2,2%, während dieser beim papillären 21,5% ausmachte.

In anderen europäischen Zentren variierte der Anteil der Patienten mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose ebenfalls. Eustatia-Rutten (Niederlande) berichtete 2003 über 29,2% Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose und 3,8% im Verlauf.<sup>34</sup> Bei Cappelli et al. (Italien 2006) war der Wert bei Diagnose ähnlich mit 28,6%. Im Verlauf fanden sich hingegen 24,8%.<sup>18</sup> In einer Studie von

Tubiana (Frankreich 1985) waren 41% der Patienten betroffen.<sup>93</sup> Bei Carcangui (Italien 1985) waren es 32,4%.<sup>19</sup>

Wie bei Mazzaferri in den USA war der Wert in der älteren Arbeit eher höher als in neueren. Im Vergleich mit US-amerikanischen Daten schienen dort in älteren Studien die Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bei Erstdiagnose öfter Lymphknotenmetastasen zu haben als in neueren. So berichteten Mazzaferri et al. 1994 in einer Studie mit 1355 Patienten über 567 Fälle mit Lymphknotenbeteiligung.<sup>59</sup> Dies entsprach einem Anteil 42% für das Gesamtkollektiv, während 46% der Patienten mit PTC und 25% mit FTC betroffen waren. Bei Donohoe et al. 1984<sup>31</sup> waren 43% aller Patienten mit DTC betroffen und bei Samaan 1992<sup>73</sup> waren es 35%. In einer Auswertung der SEER- Daten von 2005 erhoben Podnos et al.<sup>68</sup> folgende Werte für die Lymphknotenbeteiligung bei 9904 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom: 22% des Gesamtkollektivs, 36,6% beim PTC und 6,3% beim FTC. Diese Ergebnisse waren mit einer früheren SEER- Auswertung mit 18118 Patienten von Bhattacharyya et al. mit 20,1% positiven Lymphknoten bei Erstdiagnose vergleichbar. Auch D'Avanzo<sup>23</sup> konnte in einer retrospektiven Auswertung für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom 6% (8/132) Lymphknotenbeteiligung nachweisen.

Andere internationale Publikationen beschrieben den Anteil der Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose mit 49% (Rodriguez-Cuevas, Mexiko 1993)<sup>71</sup>, 50% (Gomez-Sosa, Kuba 1986)<sup>37</sup>, 31 % (Joensuu, Finnland 1986)<sup>49</sup>, 21,7% (Gulcelik, Türkei 2007)<sup>38</sup> und 73% (Sato, Japan 1998)<sup>75</sup>. Tsang et al. (Kanada 1997) nannten 50% beim PTC und 20% beim FTC.<sup>92</sup> Bei Lang (Hong-Kong 2007) waren es entsprechend 41,9% bzw. 7%.<sup>53</sup>

Roti (Italien 2006) beschrieb die Lymphknotenbeteiligung in 13% der Fälle beim papillären Mikrokarzinom.<sup>72</sup> Baudin (Frankreich 1998) fand in seinem Kollektiv mit papillären Tumoren <1 cm bei 121 von 281 (43%) Lymphknotenmetastasen.<sup>7</sup>

#### 4.2.2. Lymphknotenmetastasen im Verlauf

Im Krankheitsverlauf entwickelten 60 (8,4 %) Patienten histopathologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen. Beim PTC waren es 44 Patienten (5,9%), beim FTC 14 Patienten (8,6%) und beim OTC zwei Patienten, wobei diese in den weiteren Auswertungen nicht berücksichtigt werden. Diese traten beim Gesamtenkollektiv im Mittel nach 1,48 ( $\pm$  2,00 Min 0,08; Max 9,81) Jahren auf. Beim papillären Schilddrüsenkarzinom lag der durchschnittliche Zeitpunkt für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen im Verlauf bei 1,29 Jahren und beim follikulären Schilddrüsenkarzinom bei 1,57 Jahren.

Bei der Literaturrecherche fanden sich wenige Arbeiten, die über das Auftreten von Lymphknotenmetastasen im Verlauf berichteten und Daten über die Zeitspanne bis zur Manifestation lieferten. Dies lag daran, dass diese mit meist mit Lokalrezidiven zu lokoregionalen Rezidiven zusammengefasst betrachtet und analysiert wurden.

Eustatia-Rutten (Niederlande) berichtete 2003 über 3,8% im Verlauf.<sup>34</sup> Während bei Cappelli et al. (Italien 2006) die Prävalenz zum Zeitpunkt der Diagnose noch vergleichbar war, fanden sich im Verlauf hingegen 24,8%.<sup>18</sup>

Baudin (Frankreich 1998) berichtete für das papilläre Schilddrüsenkarzinom <1 cm über 7% Lymphknotenmetastasen im weiteren Verlauf. Diese traten im Schnitt nach 4,3 Jahren auf.<sup>7</sup>

Insgesamt muss man feststellen, dass die beschriebenen Werte sehr inhomogen sind. Dies hängt zum Einen vom Zeitpunkt ab, an dem die Schilddrüsenkarzinome diagnostiziert werden. Denn gerade das papilläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert frühzeitig. In unserer Arbeit traten innerhalb des ersten Jahres 72 % der Lymphknotenmetastasen beim PTC auf. Auch die von Capelli et al.<sup>18</sup> gefundene Tatsache, dass Männer signifikant höhere Prävalenz an Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose aufwiesen als Frauen ( $p=0,005$ ) unterstreicht dies, da Frauen häufiger aufgrund von Schilddrüsenbeschwerden in ärztlicher Behandlung sind und dadurch in früheren Tumorstadien vorstellig werden.

Zum Anderen ist die unterschiedliche chirurgische Vorgehensweise zu beachten. Bei konsequenter Durchführung prophylaktischer und diagnostischer Lymphadenektomie sind höhere Werte an positiven Lymphknoten zu erwarten.

Jedoch führt dies zur Frage nach dem prognostischen Einfluss von Lymphknotenmetastasen und ob dadurch eine radikales chirurgisches Vorgehen berechtigt ist.

#### **4.2.3. Lymphknotenmetastasen als prognostischer Faktor**

Die Bedeutung von Lymphknotenmetastasen für die Prognose beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom wird kontrovers diskutiert. Einige Studien konnten keinen negativen Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf die Prognose<sup>18, 19, 33, 75, 87</sup>, das Überleben<sup>12, 24, 54</sup> oder die Rezidivrate<sup>7</sup> nachweisen. Andere Publikationen berichteten sogar über eine bessere Prognose für Patienten mit Lymphknotenmetastasen.<sup>16, 60</sup> Diese paradox klingenden Ergebnisse waren wahrscheinlich auf einen verhältnismäßig hohen Anteil jüngerer Patienten zurückzuführen, die eine deutlich bessere Prognose haben.<sup>68</sup>

Im Gegensatz dazu beschrieben andere Studien ein reduziertes Überleben<sup>59, 93</sup>, krankheitsfreies Überleben<sup>47</sup> bzw. signifikant erhöhtes Auftreten von Rezidiven.<sup>8, 58, 69</sup>

Obwohl sie in den meisten Studien als differenziertes Schilddrüsenkarzinom behandelt wurden, ist das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit schlechterem Outcome bzw. Überlebensraten verbunden als beim papillären. Da das FTC meist über den hämatogenen Weg metastasiert, impliziert es eine schlechtere Prognose und ein fortgeschrittenes Stadium, wenn bereits Lymphknotenmetastasen vorliegen.<sup>68</sup>

Sautter-Bihl et al. konnten für das PTC keinen Einfluss durch Lymphknotenmetastasen auf das Überleben nachweisen, während selbiges beim FTC signifikant verringert wird.<sup>76</sup>

Akslen hebt in seiner multivariaten Auswertung des norwegischen Krebsregisters hervor, dass Lymphknotenmetastasen mit extranodalem



Wachstum ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben beim PTC sind.<sup>2</sup>

## **4.3. Fernmetastasen**

### **4.3.1. Fernmetastasen bei Erstdiagnose und im Verlauf**

In unserem Kollektiv entwickelten insgesamt 69 von 741 (9%) Patienten Fernmetastasen unabhängig vom Zeitpunkt. 22 (3%) Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen. Bei 47 Patienten (6,34%) wurden diese im Verlauf der Behandlung, also nach der primären Operation, diagnostiziert. Fernmetastasen wurden im Mittel nach 1,63 Jahren ( $\pm$  3,34; Median 0,13; Min  $-0,85$ , Max 18,55 Jahre) diagnostiziert.

Der Vergleich mit anderen Publikation ist schwierig, da meist die Zahl der Fernmetastasen bei Diagnose oder über den gesamten Beobachtungszeitraum zusammengefasst beschrieben wurde, ohne den Zeitpunkt der Metastasierung zu beschreiben.

In der Literatur veröffentlichten andere deutsche Zentren ähnliche Daten. Bei Machens et al. (Halle 2005)<sup>57</sup> hatten 48 von 500 Patienten (9,6%) Fernmetastasen, bei Eichhorn et al. (Mainz 2003)<sup>33</sup> waren es 12%, bei Lerch et al. (Münster 1997)<sup>54</sup> 14,8%. Farahati et al. konnten für die Region Unter-Franken zeigen, dass der Anteil der M1 eingestuft Patienten im Zeitraum von 1981-1995 konstant bei 7% lag.<sup>35</sup>

Zum Vergleich berichteten europäische Studien über 6,6% (40/603 Patienten) Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose in Wien (Österreich)<sup>65</sup>, 6,5% in Florenz (Italien)<sup>19</sup>, und 9% in Ankara (Türkei)<sup>38</sup>. Eustatia-Rutten aus Leiden (Niederlande) berichtete über 14,2% bei Diagnose und 8,2% im weiteren Verlauf.<sup>34</sup>

In den USA fanden Mazzaferri et al. Fernmetastasen bei 33 (2%) Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose und bei 21% wurden Fernmetastasen im Verlauf festgestellt.<sup>59</sup> Bei Samaan et al.<sup>73</sup> hatten 95 von 1599 (6%) Fernmetastasen bei Erstdiagnose. In Kanada berichteten Tsang et al.<sup>92</sup> über eine Prävalenz von Fernmetastasen bei Erstvorstellung von 10,2% (39 von 382 Patienten).

Die großen SEER Auswertungen von Podnos oder Bhattacharyya lieferten zu dieser Fragestellung keine Daten.

In den Publikationen aus dem asiatischen Raum variierte der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen zwischen 3,8% bei Ito et al.<sup>48</sup>, 6,6% bei Mizukami et al.<sup>61</sup> und 12% bei Sato et al.<sup>75</sup> (alle Japan) und 10,1% bei Voralu et al.<sup>94</sup>(Malaysia). Bei Benbassat et al. (Israel) hatten 44 Patienten (6,7%) Fernmetastasen.<sup>11</sup>

In einer der wenigen Studien, die den Zeitpunkt der Fernmetastasierung mitbetrachtete, fanden Mizukami et al. (Japan) heraus, dass 21 von 34 Patienten (62%) bereits Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose entwickelt hatten. Acht Patienten entwickelten Fernmetastasen innerhalb von zehn Jahren, fünf nach mehr als zehn Jahren nach Erstdiagnose. Das längste postoperative Intervall betrug 34 Jahre.<sup>61</sup>

Dies zeigte, dass die meisten Metastasen sich bereits frühzeitig manifestieren. Auch in unseren Daten wurde dies deutlich. Bei 49 der 69 (71%) Patienten mit Fernmetastasen entwickelten sich diese schon vor der Erstdiagnose oder innerhalb des ersten Jahres. Die längste Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen betrug 18,55 Jahre. Diese langen Zeiträume verdeutlichen, wie auch bei den Lymphknotenmetastasen bereits erwähnt, die Notwendigkeit einer lebenslangen Nachsorge.

#### **4.3.2. Lokalisation der Fernmetastasen**

In unserem Kollektiv hatten 51 (6,9%) Patienten Lungenmetastasen, 21 (2,8%) Patienten Skelettmetastasen und drei (0,4%) Patienten Hirnmetastasen. Zwei Patienten (0,3%) wiesen andere Fernmetastasen auf.

Zum besseren Vergleich mit nationalen und internationalen Studien wurden diese nach den Histologien der Primärtumore unterteilt. 34 von 603 (5,6%) Patienten mit PTC und 31 von 162 (20,1%) Patienten mit FTC entwickelten Fernmetastasen.

Lungenmetastasen entwickelten 5% der Patienten mit PTC und 11,1% der Patienten mit FTC. Skelettmetastasen hatten 1% der Patienten beim PTC und 8,6% beim FTC.

In deutschen Studien konnte eine ähnliche Verteilung bezüglich der Lokalisation und der Histologie nachgewiesen werden.

Bei Machens et al. hatten 23 ( 6,3%) Patienten mit PTC und 25 (17,9%) mit FTC Fernmetastasen. Diese waren bei 5,7% (PTC) bzw. 12,7% (FTC) in der Lunge und 1,4% bzw. 7,5% im Knochen lokalisiert.<sup>57</sup>

In der Publikation von Lerch et al. waren Skelettmetastasen häufiger bei Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom (80% der Patienten mit Metastasen) als bei denen mit papillärem Karzinom (20,4%);  $p < 0,00001$ .

Im Gegensatz dazu fanden sich Lungenmetastasen häufiger beim PTC (72,7% der Patienten mit Metastasen) als beim FTC (40%);  $p < 0,005$ .<sup>54</sup>

In Italien berichteten Carcangiu et al. für das papilläre Schilddrüsenkarzinom über 14,1% mit Lungen- bzw. 3,1 % mit Skelettmetastasen.<sup>19</sup>

Vergleichswerte für die USA und Kanada fehlten.

Sugitani et al. (Japan 2008)<sup>89</sup> unterschieden zwischen primären Fernmetastasen (n=42) und als Rezidiv auftretenden Fernmetastasen (n=44) beim PTC. Diese waren bei 29 (primär) bzw. 30 (im Verlauf) Patienten in der Lunge, bei drei bzw. fünf Patienten im Skelett und bei zehn bzw. neun in mehr als einem Organ.

Insgesamt war in allen Studien gemein, wie auch in unserer, dass die Lunge als der häufigste Manifestationsort für Fernmetastasen auftritt, gefolgt vom Skelett. Dabei metastasierte das follikuläre Schilddrüsenkarzinom relativ betrachtet häufiger als das papilläre.

#### **4.4. Lokalrezidive**

Das lokale Wiederauftreten von Schilddrüsenkarzinomgewebe nach vorangegangener Operation und Radiojodtherapie wurde bei 22 (3,1%) Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom festgestellt, wobei davon 14 ein papilläres, acht ein follikuläres und zwei Patienten ein onkozytäres Karzinom hatten.

Bei Eustatia-Rutten (Niederlande 2006) wiesen sechs von 366 (1,6%) Patienten ein Lokalrezidiv auf.<sup>34</sup>

Mazzaferri et al. (USA 1994) berichteten über eine Rezidivrate im Halsbereich von 16,8% von 1355 Patienten. Hiervon waren 74%

allerdings in Lymphknoten, 20% in der ehemaligen Schilddrüse und 6% in der Trachea oder Muskel lokalisiert. Dies ergab einen Wert für Lokalrezidive entsprechend unserer Betrachtungsweise von 3,36% (n=45), wobei für PTC und FTC keine nennenswerten Unterschiede gesehen wurden.<sup>59</sup>

Bei Hay et al. (USA 2002) entwickelten im Beobachtungszeitraum von 1940-1999 90 von 2305 (3,9%) Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom ein Lokalrezidiv.<sup>42</sup>

Waseem et al. (Kanada 2004) berichteten über eine Lokalrezidivrate bei dem gut differenzierten Schilddrüsenkarzinom von 3,6%.<sup>95</sup>

Somit stehen unsere Werte im Einklang mit den Ergebnissen großer internationaler Studien.<sup>95</sup>

Stojadinovic et al. untersuchten 2002 in New York die verschiedenen Aspekte des lokalrezidierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Von 1948 bis 1997 hatten 57 Patienten ein Lokalrezidiv. Es lag keine Angabe über den Gesamtmenge der Patienten mit DTC vor, sodass kein prozentualer Anteil berechnet werden konnte. Die Studie zeigte, dass es von prognostischer Bedeutung war, ob das Lokalrezidiv in einem Schilddrüsenrest entstand oder sich im Bereich der ehemaligen Schilddrüsenloge entwickelte, die mit einer schlechteren Resektabilität und somit einer höheren Mortalität einherging. Darüber hinaus wurde auf die Wichtigkeit einer multimodalen Langzeitnachsorge hingewiesen, um Lokalrezidive bereits im subklinischen Stadium entdecken und kurativ versorgen zu können.<sup>88</sup>

## **4.5. Überleben**

Es starben 22 (3,1%) der beobachteten Patienten. Da jedoch viele Patienten nicht mehr zur Nachsorge in unsere Klinik kamen, sondern diese in niedergelassenen fachärztlichen Praxen durchführen ließen, fehlten hierzu die letztendlichen Daten. Ein großer Teil konnte telefonisch ermittelt werden, bei dem übrigen Teil gelang dies nicht.

Da eine Überlebensanalyse nicht das Ziel dieser Arbeit war und hierzu ein vollständiger Datensatz Voraussetzung wäre, wurden die 1-, 5-, 10-

Jahres Überlebensraten für das Gesamt-, krankheitsspezifische, Ereignis-freie, Lymphknotenmetastasen-freie, Fernmetastasen-freie und Lokalrezidiv-freie Überleben zwar berechnet, ein Vergleich mit nationalen und internationalen Daten jedoch nicht durchgeführt.

#### **4.6. Vergleich zwischen papillärem und follikulären Schilddrüsenkarzinom**

Wie bereits die alte TNM Klassifikation unterscheidet die neue nicht zwischen follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinomen, sondern fasst diese als differenzierte Karzinome zusammen. Eine Unterscheidung ist im Hinblick auf die unterschiedlichen Prognosen und Verläufe in der Literatur oft diskutiert und gefordert worden.<sup>21, 44, 45, 59</sup> Die meisten Stagingssysteme, wie auch bei UICC, sind auf der Basis von Daten für das DTC oder nur für das PTC erstellt worden. Aufgrund der histologisch gleichen Ursprungszelle wurden und werden PTC und FTC häufig zum DTC zusammengefasst<sup>20, 54, 73, 87, 93</sup> und man hat lange Zeit auch ein ähnliches biologisches Verhalten und ähnliche Prognosen vorausgesetzt. In neueren Untersuchungen konnten jedoch Unterschiede herausgearbeitet und erhärtet werden<sup>53</sup>.

Anhand unserer Daten ließen sich folgende Unterschiede zwischen FTC und PTC zeigen, die den Schluss nahe legten, dass eine getrennte Betrachtung evident erscheint.

Die Patienten mit FTC hatten nicht nur im Durchschnitt deutlich größere Primärtumordurchmesser (3,26 cm im Vergleich zu 1,89 cm), sondern waren dabei auch fast acht Jahre älter als die Patienten mit PTC (55,22 J bzw. 47,65 J).

Das PTC hatte zum Zeitpunkt der Diagnose mehr LK-Met. (24,9% zu 14,3%), jedoch glich sich dies aus, wenn man lediglich die betrachtete, die im Verlauf auftraten (8,1% zu 9,3%). Fernmetastasen fand man beim FTC (20,1%) deutlich häufiger als beim PTC (9%), während Lokalrezidive ähnlich verteilt waren (4,1% FTC; 2,5% PTC).

Es starben prozentual mehr Patienten mit FTC (6,1%) als mit PTC (2,2%) und im Durchschnitt 1,8 Jahre früher.

Betrachtete man die Überlebensanalysen, so war das Gesamtüberleben ( $p=0,011$ ), das Krankheits-spezifische ÜL ( $p=0,008$ ) und das Auftreten von Fernmetastasen ( $p=0,001$ ) im Beobachtungszeitraum jeweils zu Ungunsten des FTC signifikant unterschiedlich. In Bezug auf das Ereignisfreie ÜL, das Auftreten von Lokalrezidiven und das LK-Met.-freie ÜL konnte statistisch kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ( $p=0,511$ ;  $p=0,390$ ;  $p=0,555$ ).

Insgesamt war die Prognose des FTC in unserem Kollektiv schlechter als die des PTC. Dies entspricht den Ergebnissen vieler Veröffentlichungen.<sup>10, 81</sup> Cappelli et al. hatten ähnliche Daten, konnten aber in der multivariaten Analyse der 234 Patienten keinen Zusammenhang zwischen Prognose und Histologie zeigen.<sup>18</sup>

Die für die Tumorentitäten aufgeschlüsselten Verhältnisse zwischen den Geschlechtern von 3,4:1 für PTC und 2,6:1 für das FTC zeigten ein deutliches Überwiegen der weiblichen Patienten. Dies entspricht den von Hölzer et al. in einer großen multizentrischen prospektiven Studie ermittelten Werten von 3,5:1 für das PTC und 2,8:1 für das FTC.<sup>44</sup>

Betrachtete man das Alter bei Erstdiagnose fiel auf, dass die Patienten mit FTC im Durchschnitt 7,6 Jahre älter sind (PTC 47,6 Jahre, FTC 55,2 Jahre).

Dies steht im Einklang zu den Daten von Passler 2004 (PTC 48,3 Jahre, FTC 57,9 Jahre)<sup>65</sup>, Bhattacharyya 2003 (PTC 45,2 Jahre, FTC 49 Jahre)<sup>12</sup> und Hölzer 2000 (PTC 50 Jahre, bei FTC 55 Jahre im Median)<sup>44</sup>. Tsang et al. konnten sogar eine noch größere Altersdifferenz zwischen den medianen Werten von 17,5 Jahren finden (PTC 41,5 Jahre, FTC 59 Jahre).<sup>92</sup>

#### **4.7. Vergleich TNM-Klassifikation 5. und 6. Auflage**

Die TNM-Klassifikation ist weltweit anerkannt und ermöglicht, nicht nur bei Schilddrüsenmalignomen, eine möglichst einheitliche und vergleichbare Einteilung zur besseren Therapie und Prognose der jeweiligen Erkrankung.

In Bezug auf das differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist in den vergangenen Jahrzehnten viel kontrovers diskutiert worden. Bis zum heutigen Tag ist kein Konsens zu einer einheitlichen Vorgehensweise erzielt worden, z. B. zum Ausmaß der Operation, zur Notwendigkeit der Radiojodtherapie bei Low-Risk Patienten oder zur Auswirkung verschiedener Prognoseeinflüsse auf die Therapie. Mazzaferri et al. 1994<sup>59</sup> und Samaan et al. 1992<sup>73</sup> konnten in großen Studien zeigen, dass sich die Radiojodtherapie positiv auf die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms auswirkt und in Kombination mit der vorrausgegangenen Thyroidektomie eine gut etablierte Standardtherapie ist.<sup>28, 78, 85, 90</sup> Für das DTC existieren kaum prospektive Studien, jedoch eine Vielzahl von retrospektiven Arbeiten mit dem Ziel, eine möglichst genaue Prognose- und Risikoeinschätzung für das Überleben entwickeln zu können. So ist es nicht verwunderlich, dass es mehrere Scoring-Systeme gibt, die sich entsprechend der unterschiedlichen Klinikphilosophien in den weltweiten Therapie-vorschlägen wiederfinden. Die wichtigsten und meistzitierten sind neben anderen MACIS (distant Metastasis, Age, Completeness of primary tumor resection, local Invasion, and tumor Size), AMES (Age, distant Metastasis, tumor Extent and Size) und AGES (Age, histologic Grade, tumor Extent, distant metastasis, tumor Size).

Wie Passler et al. 2003 feststellten, sind diese Systeme aus populationsbezogenen multivarianten Analysen erstellt worden, sodass ihre Aussagekraft je nach Patientenkollektiv variiert. Zudem stehen nicht immer alle notwendigen Daten zur Einteilung zur Verfügung. Die Klassifikation der UICC/AJCC benötigt hingegen nur Patienten-bezogene Daten wie Alter, T, N, und M, die meistens vorliegen. Sie wird weitläufig



verwendet und ihre Aussagekraft ist weltweit anerkannt. Daher ist sie heutiger Standard zum Vergleich erhobener Daten<sup>63</sup>.

Diese Arbeit beschränkt sich vor allem darauf herauszufinden, welchen Einfluss die 2002 veröffentlichte 6. Auflage der UICC/AJCC TNM-Klassifikation<sup>84</sup> auf das Staging und auf die Prognose in der Patientenpopulation hatte.

Wie bei Lang et al. 2007<sup>52</sup> berichtet, führte die Umklassifizierung in erster Linie zu einer Umverteilung der T-Stadien. In unserem Kollektiv konnten ähnliche Werte gezeigt werden. Die Zahl von T1 und T3 nahm zu (21% zu 42% bzw. 9% zu 27%), während sie bei T2 und T4 abnahm (42% zu 22% bzw. 26% zu 6%).

Nachdem zahlreiche Analysen in der Vergangenheit zeigten, dass ein höheres Alter mit einem reduzierten Outcome korrelierte, ist dieses Kriterium 2002 von der UICC/AJCC in der TNM-Klassifikation erstmals berücksichtigt worden. Seitdem wurden Patienten jünger als 45 Jahre unabhängig vom T-Stadium als Stage I oder II eingeteilt, je nachdem ob Fernmetastasen vorliegen. Dahingegen wurde ab 45 Jahren eine straffere Gliederung verwendet.

Wir konnten für unseren Daten mit dem Wilcoxon-Test signifikante Unterschiede zwischen dem Alter <45 Jahren und ≥45 Jahren für das Gesamtüberleben ( $p=0,001$ ), das Krankheits-spezifische Überleben ( $p=0,047$ ), das Auftreten von Fernmetastasen ( $p=0,002$ ) und Lokalrezidiven ( $p=0,008$ ) nachweisen. Jedoch war für das Ereignis-freie Überleben ( $p=0,510$ ) und das LK-Metastasen-freie Überleben ( $p=0,569$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen den jüngeren und älteren Patienten zu beobachten.

Der initiale Tumordurchmesser ist als prognostischer Faktor in vielen Arbeiten bestätigt worden.<sup>24, 41, 59</sup>

In der TNM Klassifikation ist die Marge des T1-Stadiums von 1 cm auf 2 cm erweitert worden. Wir gehen davon aus, dass dies im Hinblick auf die Prognose eine Verschlechterung darstellte und für Therapieschemata, bei denen die ablativ Therapie beim papillären Mikrokarzinom <1 cm nicht standardmäßig durchgeführt wird, zu Unklarheiten in der Praxis führen kann. Machens et al. 2005<sup>57</sup> zeigten bei 500 ausgewerteten

Patienten, dass ab einem Durchmesser von 20 mm das Risiko sowohl für PTC als auch für FTC Fernmetastasen zu entwickeln anstieg. Darüber hinaus hatte das PTC bereits ab 5 mm ein signifikant höheres Risiko für LK-Metastasen und extrathyroidales Wachstum (FTC ab 20 mm). Für das Kölner Patientenkollektiv konnte festgestellt werden, dass beim PTC erst ab 1 cm Durchmesser das kumulative Risiko für LK-Metastasen relevant anstieg. Der kleinste Tumordurchmesser, bei dem Lymphknotenmetastasen auftraten, betrug 6 mm. Für das FTC konnte kein eindeutiger Punkt für einen Risikoanstieg ausgemacht werden. Das Risiko war geringer und erst ab 6 cm wurde ein sprunghafter Anstieg gesehen. Das erhöhte Risiko ab 1 cm lässt die Grenze zum pT1 überdenkenswert erscheinen.

Dies spiegelte sich ebenfalls in der Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von LK-Metastasen in Abhängigkeit von den TNM-Stadien im Vergleich beider Klassifikationen wider. Beim PTC führte die Umklassifizierung dazu, dass sich die Graphen der einzelnen Stadien noch schlechter voneinander abgrenzen ließen. Interessanterweise scheint sie für das FTC durchaus geeignet zu sein.

#### **4.8. Die prognostische Wertigkeit des primären Tumordurchmessers im Vergleich zur TNM-Klassifikation für das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom**

In dieser Studie wurden die Patienten unter Berücksichtigung des TNM-Stadiums und des Primärdurchmessers ausgewertet, die nach der Diagnose eines papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinoms Metastasen entwickelten. Im Vergleich zu anderen unizentrischen Studien mit Patientenzahlen zwischen 139 (Steinmüller et al.)<sup>87</sup> und 1599 (Samaan et al.)<sup>73</sup> wies diese Arbeit eine große Zahl an Patienten auf. Die Zahl der Patienten, die Lokalrezidive entwickelten, stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, die über Prozentsätze zwischen 1,6% (Eustatia-Rutten)<sup>34</sup> und 3,9% (Hay)<sup>42</sup> berichteten. Ein Vergleich mit anderen Studien kann schwierig sein, da einige Autoren nicht zwischen Rezidiven in der Schilddrüsenloge und lokalen zervikalen

Lymphknotenmetastasen differenzierten und so höhere Zahlen von Patienten mit Lokalrezidiven von bis zu 16,8% (Mazzaferri)<sup>59</sup> angaben. Fernmetastasen wurden in der selben Größenordnung entsprechend unserer Studie mit einer Häufigkeit von 9,6% (Machens)<sup>57</sup> bis 14,8% (Lerch)<sup>54</sup> angegeben. Eustatia-Rutten et al. berichteten über einen Prozentsatz von 8,2% der Patienten, die innerhalb eines durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraumes von 8,3 Jahren Fernmetastasen entwickelten.<sup>34</sup>

Es gab große Studien, die das Überleben beeinflussende Faktoren beim Schilddrüsenkarzinom untersuchten. Bhattacharyya et al. berichteten, dass für jede histologische Differenzierung steigendes Alter, männliches Geschlecht und der Grad der lokalen Ausdehnung das Überleben in einer Stichprobe von 18118 Patienten substantiell reduzierten. Zervikale Lymphknotenmetastasen beeinflussten das Überleben mit PTC und FTC nicht. Die durchschnittliche Größe des Primärtumors war 2,0 cm bei den Patienten mit PTC und 3,4 cm bei denen mit FTC.<sup>12</sup> In anderen Studien, die auf der SEER Datenbank mit 19918 Patienten basierten, berichteten Podnos et al. dass ein Alter > 45 Jahre, Vorhandensein von Fernmetastasen, großer Primarius und Beteiligung von Lymphknoten ein signifikant schlechteres Outcome bedeuteten.<sup>68</sup> Keine der beiden Studien enthielt jedoch eine detaillierte Analyse des Überlebens bezogen auf das T-Stadium oder die Größe des Primärtumors. Dies trifft auch für den Bericht der National Cancer Data Base zu, der Behandlungsmethoden und Überleben von 53856 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen analysierte.<sup>46</sup>

Es gibt nur wenige Studien, die den Einfluss des Wechsels der TNM Klassifikation von der 5. zur 6. Version untersuchten. Unsere Daten stimmen mit den Daten von Döbert et al. überein, die über einen Anstieg der T1- und T3-Stadien berichteten und eine Abnahme der T2- und T4-Stadien bei 169 Patienten.<sup>29</sup> Gleiche Ergebnisse in der Verteilung der T-Stadien wurden von Lang et al. berichtet<sup>52</sup>, die eine bessere Vorhersagbarkeit des karzinom-bezogenen Überlebens für die 6. Version der Klassifikation beschrieben. Wir untersuchten in unserer Studie nicht das karzinom-bezogene Überleben sondern unser Ziel war, das

Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen bei Patienten mit PTC und FTC nach einer „Standard-Behandlung“ mit Thyroidektomie und Radiojodtherapie zu untersuchen. Die Patienten wurden nach der 5. und 6. Version der TNM-Klassifikation eingestuft: Für Patienten mit PTC war kein System dem anderen überlegen, weil die Anzahl signifikanter Unterschiede bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven und Fernmetastasen gleich war. Allerdings gab es eine Zunahme der Signifikanzen zwischen 5. und 6. TNM-Klassifikation für Patienten mit FTC aufgrund einer Zunahme signifikanter Unterschiede zwischen pT1 bis pT3 und pT4 in der 6. TNM-Klassifikation. Ausgehend von einer theoretisch maximalen Anzahl von 30 signifikanten Unterschieden wurden für Patienten mit FTC nur vier nach der 5. Klassifikation beziehungsweise zehn nach der 6. Klassifikation festgestellt. Dies zeigt, dass das T-Stadium nicht sehr gut differenziert im Hinblick auf Lokalrezidive und Fernmetastasen.

Eine mögliche Lösung für dieses Problem kann die Bedeutsamkeit der Größe des Primärtumors für die Prognose sein. Einige Studien berichteten über einen signifikanten Unterschied bezüglich der Größe des Primarius zwischen PTC und FTC, wobei dieser beim FTC größer war (Samaan et al., Bhattacharyya et al., Lang et al.).<sup>12, 52, 73</sup>

Es zeigte sich die Bedeutung des Durchmessers des Primärtumors für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen, welches beim PTC signifikant häufiger war als beim FTC, während die Raten für ein Fortschreiten der Erkrankung von einem gleich großen Primarius zu Fernmetastasen insgesamt ähnlich waren. Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten von Machens et al.<sup>57</sup> überein, die unseres Wissens die ersten waren, die die kumulativen Risiken in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser analysierten. Es gab jedoch deutliche Unterschiede bezüglich der pulmonalen und ossären Metastasen. Während die von uns ermittelte Rate für Lungenmetastasen mit der von Machens et al. übereinstimmte, gab es für den selben Tumordurchmesser in unserem Patientenkollektiv eine signifikantes Überwiegen für ossäre Metastasen beim FTC.

Es konnte somit die prognostische Bedeutung des Durchmessers des Primärtumors gezeigt werden. Der Vorteil der Größe des Primarius gegenüber dem T-Stadium liegt in der Tatsache, dass er in ein individuelles Risiko umgerechnet werden kann, während das selbe T-Stadium eine weite Streuung von Tumordurchmessern mit unterschiedlichen Risiken beinhaltet. So bedeutet zum Beispiel eine Steigerung des Durchmessers von 2 auf 4 cm ein mehr als doppelt so hohes Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen. Außerdem impliziert der selbe Tumordurchmesser unterschiedliche Risiken: Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen ist beim PTC unter einem Zentimeter selten, beim FTC unter einem Durchmesser von zwei Zentimeter. Die Änderung bezüglich der Tumordurchmesser zwischen 5. und 6. Auflage der TNM-Klassifikation kann also für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen beim FTC gerechtfertigt werden, nicht jedoch beim PTC.

Es existieren nur wenige Daten, die die zeitliche Abhängigkeit für das Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen untersuchen. Mizukami et al. berichteten, dass 4,7% ihrer Patienten bei Diagnosestellung oder binnen fünf Jahren nach Diagnose Fernmetastasen hatten, während 1,9% nach mindestens fünf Jahren ab ED (längstes postoperatives Intervall 34 Jahre) Fernmetastasen entwickelten.<sup>61</sup>

#### **4.9. Die modifizierte Analyse nach Schemper zum Vergleich der Assoziation zur Prognose in der 5. und 6. TNM-Klassifikation**

In der Literatur finden sich, wie bereits zuvor beschrieben, mehrere Untersuchungen, die den Wechsel der TNM-Klassifikation beschreiben und dessen Auswirkung auf die Prognose erarbeiten. Jedoch existiert keine Arbeit basierend auf einer statistischen Methode, die einen formal korrekten Vergleich zwischen der alten und neuen Klassifikation beschreibt.

Es konnte mittels der modifizierten Methode nach Schemper ein Maß gefunden werden, das erlaubt eine qualitative Aussage darüber zu

treffen, in wie weit die Stadieneinteilung einer Klassifikation mit dem ereignisfreien Überleben und der Prognose assoziiert ist.

Es konnten insgesamt bessere Werte für die 6. TNM Klassifikation gesehen werden, wobei signifikante Vorteile nur für das Gesamtkollektiv und im Hinblick auf Fernmetastasen- freies Überleben und das Gesamtüberleben gesehen wurden. Bei spezifischen Untersuchung der jeweiligen Histologien fehlen die signifikanten Ergebnisse. Es zeigten sich auch hier Tendenzen zu Gunsten der neuen Klassifikation.

Ein Vergleich mit Daten anderer Arbeiten bleibt abzuwarten.

## 5. Zusammenfassung

Für diese Arbeit wurden die Daten von 776 Patienten analysiert, die in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln aufgrund eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms mit Radiojodtherapiert worden sind. Es waren 591 Frauen und 185 Männer betroffen, womit sich ein Verhältnis vom ca. 3:1 ergab. Weiterhin verteilten sich die 776 Patienten auf 603 Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom, 162 mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom und sieben mit onkozytärem Schilddrüsenkarzinom, sowie auf vier Patienten, die sowohl ein papilläres als auch ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom hatten. Für die weitere Auswertung wurde das Hauptaugenmerk auf das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom gelegt, womit 98,6% aller Patienten abgebildet werden.

Insgesamt wurde bei den Patienten durchschnittlich im Alter von 49,1 Jahren ( $\pm 15,57$ ; Min 8, Max 89) ein Schilddrüsenkarzinom mit einem Tumordurchmesser von 2,18 cm ( $\pm 1,61$ ; Min 0,1, Max 9,0) diagnostiziert. Bei 22 Patienten (3,1%) wurde ein Lokalrezidiv festgestellt. Im Verlauf entwickelten 60 (8,4%) Patienten Lymphknotenmetastasen, verglichen mit 174 von 741 (23,5%) bei Erstdiagnose, und insgesamt 69 von 741 (9%) Patienten Fernmetastasen.

Es wurden klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen papillären und follikulärem Schilddrüsenkarzinom festgestellt. Die Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom waren zum Zeitpunkt der Diagnose nicht nur im Durchschnitt älter (50 vs. 45 Jahre), sondern wiesen auch ein signifikant größeren Tumordurchmesser auf (3,3 cm zu 1,89 cm ( $\pm 1,89$  cm beziehungsweise  $\pm 1,4$  cm;  $p < 0,001$ ). Weitere Unterschiede zeigten sich auch in der Lokalisation von Metastasen: So metastasierten beide Entitäten in ähnlicher relativer Anzahl in die Lunge, das papilläre überwog jedoch bei der Entwicklung von Lymphknotenmetastasen, während das follikuläre Schilddrüsenkarzinom im Verhältnis öfter Skelettmastasen aufwies.

Eine Kernfrage der Arbeit war, die Auswirkung des Wechsels der TNM-Klassifikation von der 5. auf die 6. aktuell gültige Auflage zu analysieren. Dabei ließen sich letztlich folgende Punkte zusammenfassen: Es kam aufgrund der veränderten Kriterien zu einer Umverteilung des Patientenkollektivs von pT2 zu pT1 und von pT4 zu pT3 der 6. Auflage. In einer detaillierten Analyse der kumulativen Risiken für das Auftreten von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen in Abhängigkeit von den einzelnen pT-Stadien der 5. und 6. TNM-Auflage wurde untersucht, inwieweit diese eine klare Trennung der einzelnen Stadien ermöglichen. Dabei wurden die Anzahl der signifikanten Unterschiede erhoben, um somit die beiden Klassifikationen miteinander vergleichen zu können. Für das papilläre Schilddrüsenkarzinom wurden sowohl in der 5. Auflage als auch in der 6. Auflage 15 signifikante Unterschiede im paarweisen Vergleich der einzelnen Stadien gefunden, während für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom ein deutlicher Anstieg von zuvor vier auf zehn Signifikanzen nach der neuen TNM-Auflage nachgewiesen wurden. Hieraus ließ sich schließen, dass keine der beiden Klassifikationen beim PTC Vorteile hatte, um eine signifikante Trennung der Stadien zu ermöglichen. Die 6. Auflage der TNM-Klassifikation ermöglichte lediglich eine bessere Einteilung für das FTC. Dies unterstreicht erneut die Notwendigkeit einer gesonderten Betrachtung der Schilddrüsenkarzinome entsprechend der jeweiligen Histologie.

Da weder die 5. noch die 6. Auflage der TNM-Klassifikation eine gute Einteilung zur Prognoseeinschätzung bot, wurde der primäre Tumordurchmesser als Prognosekriterium untersucht, der zum Einen im klinischen Alltag leicht erfassbar ist und zum Anderen unabhängig von einer Klassifikation oder anderen Faktoren sowohl für das papilläre als auch für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom ein Risikoabschätzung ermöglicht. Für beide Histologien zeigte sich bei zunehmendem Primärtumordurchmesser ein steigendes kumulatives Risiko für das Auftreten von Lokalrezidiven, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen, wobei sich die Nullpunkte, die Steilheit und das Gesamtrisiko je nach Metastasenart und je nach Histologie unterschieden. Zum Beispiel verlief die Kurve für das kumulative Risiko,



Lymphknotenmetastasen zu entwickeln, beim PTC steiler als beim FTC ( $p=0,006$ ), während die Kurve für das kumulative Risiko für ossäre Metastasen beim FTC steiler verlief als beim PTC. Somit eignet sich der Tumordurchmesser, um eine schnelle zuverlässige Prognoseeinschätzung vornehmen zu können.

Als Fazit der Arbeit lässt sich abschließend zusammenfassen, dass die 6. Auflage der TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms wenig Vorteile gegenüber der alten Auflage bietet. Lediglich für das FTC ermöglichen die neuen Kriterien eine bessere Trennung der einzelnen T-Stadien hinsichtlich dem kumulativen Risiko Metastasen zu entwickeln und somit auch hinsichtlich der Prognose. Es bleibt zu überdenken, ob eine separate Betrachtung der Histologien in der TNM-Klassifikation Beachtung finden sollte. Gleichzeitig konnten wir zeigen, dass sich vor allem der primäre Tumordurchmesser zur Einschätzung der Prognose eignet und somit in der klinischen Therapie von Bedeutung ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glattre E. Survival and causes of death in thyroid cancer: a population-based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Res* 1991; 51:1234-41.
2. Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE. Prognostic importance of Various Clinicopathological features in Papillary Thyroid Carcinoma. *Eur J Cancer* 1992; 29A:44-51.
3. Als C, Bähr H, Glaser C, Rosler H. Zur Wahl der Therapie bei der unifokalen funktionellen Autonomie der Schilddrüse mit Hyperthyreose. *Schweiz. Med. Wochenschr* 1997:892-898.
4. Bal CS, Kumar A, Chandra P, Dwivedi SN, Pant GS. A prospective clinical trial to assess the efficacy of radioiodine ablation as an alternative to completion thyroidectomy in patients with differentiated thyroid cancer undergoing sub-total thyroidectomy. *Acta Oncol* 2006; 45:1067-72.
5. Balan KK, Raouf AH, Critchley M. Outcome of 249 patients attending a nuclear medicine department with well differentiated thyroid cancer; a 23 year review. *Br J Radiol* 1994; 67:283-91.
6. Bares B. Leitlinie für die Skelettszintigraphie. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin.
7. Baudin E, Travagli JP, Ropers J Microcarcinoma of the Thyroid Gland. *Cancer* 1997; 83:553-559.
8. Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:825-8.
9. Becker W DH, Esser I, Gärtner R, Grütters A, Hehrmann R, Herrmann J, Horn K, Hüfner M, Kahaly G, Pickardt CR, Raue F, Reiners C, Schicha H, Schleusner H, Schober O, Schröder S, Scriba PC. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Vol. 38, 1997:277-280.
10. Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of 234 consecutive patients. *J Surg Oncol* 1998; 68:237-41.
11. Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Hirsch D. Clinicopathological Characteristics and Long-term Outcome in Patients with Distant Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *World J Surg* 2006.
12. Bhattacharyya N. A population-based analysis of survival factors in differentiated and medullary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128:115-23.
13. BRAHMS. DYNOTest® Tg-pluS - Immunoradiometrischer Assay (IRMA) zur quantitativen Bestimmung von Thyreoglobulin (h-Tg) in Humanserum (Coated Tube System). Gebrauchsanweisung 2002.
14. Burgess JR, Dwyer T, McArdle K, Tucker P, Shugg D. The Changing Incidence and Spectrum of Thyroid Carcinoma in Tasmania (1978-1998) during a Transition from Iodine Sufficiency to Iodine Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1513-1517.

15. Burke JP, Hay ID, Dignan F, Long-term trends in thyroid carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1935-1999. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:753-8.
16. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA. Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976; 184:541-552.
17. Cappelli C, Braga M, De Martino E, Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: experience at an endocrine center in Italy. *Surg Today* 2006; 36:125-30.
18. Cappelli C, Pirola I, Braga M, Prognostic factors in well-differentiated thyroid carcinoma in patients treated and followed in the same institution. *Ann Ital Chir* 2006; 77:107-13.
19. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary Carcinoma of the Thyroid - A Clinicopathologic Study of 241 Cases Treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985; 55:805-828.
20. Chopra IJ. An update on management of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroidology* 1993; 5:57-60.
21. Chow SM, Law SC, Au SK Differentiated thyroid carcinoma: comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute. *Head Neck* 2002; 24:670-7.
22. Cushing SL, Palme CE, Audet N, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Prognostic factors in well-differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2004; 114:2110-5.
23. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH Follicular Thyroid Carcinoma: Histology and Prognosis. *Cancer* 2004; 100:1123-1129.
24. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:414-24.
25. DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2946-53.
26. Dietlein M DJ, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O Guideline for in vivo- and in vitro procedures for thyroid diseases. *Nuklearmedizin* 2003:109-11.
27. Dietlein M, Dressler J, Eschner W Verfahrensweisung für die Iod-131 Ganzkörper-Szintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 3). Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin 2007.
28. Dietlein M, Moka D, Schicha H. Radioiodine therapy in thyroid cancer. In: Biersack HJ, Grünwald F, eds. *Thyroid cancer : current concepts in diagnosis and therapy*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2001.
29. Döbert N, Menzel C, Oeschger S, Grünwald F. Differentiated thyroid carcinoma: the new UICC 6th edition TNM classification system in a retrospective analysis of 169 patients. *Thyroid* 2004; 14:65-70.
30. Donohoe K, Henkin R, Royal H Procedure Guideline for Bone Scintigraphy. *Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines Manual* 1997:150-153.
31. Donohue J, Goldfien S, Miller T. Do the prognoses of papillary and follicular thyroid carcinomas differ? *Am J Surg* 1984; 148:168.

32. Duren M, Yavuz N, Bukey Y Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated thyroid cancer: experience of an endocrine surgery center in an iodine-deficient region. *World J Surg* 2000; 24:1290-4.
33. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid* 2003; 13:949-58.
34. Eustatia-Rutten CFA, Corssmit EPM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and Death Causes in Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91:313-319.
35. Farahati J, Geling M, Mader U Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981-1995. *Thyroid* 2004; 14:141-7.
36. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997; 79:564-73.
37. Gomez- Sosa E, Fleites G, Suarez JC, al. E. Cancer del tiroides. Revision estadística de 10 años en el INOR. *Rev Cub Oncol* 1986; 2:285.
38. Gulcelik MA, Gulcelik NE, Kuru B, Camlibel M, Alagol H. Prognostic Factors Determining Survival in Differentiated Thyroid Cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96:598-604.
39. Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G. Efficient synthesis of no-carrier-added 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med* 1985; 27:235-238.
40. Hampel R. Aktuelle Jodversorgung in Deutschland. In: Dietlein M, Schicha H, eds. *Schilddrüse 2003, Zufallsbefund SD-Knoten, Latente Schilddrüsenfunktionsstörungen*
16. *Konferenz über die menschliche Schilddrüse. Heidelberg: De Gruyter Verlag -Berlin, 2004.*
41. Hay ID, Grant CS, Van Heerden JA. Papillary thyroid microcarcinoma a study of 535 cases observed in a 50-Year period *Surgery* 1992; 113:1139-1147.
42. Hay ID, Thompson GB, Grant CS Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26:879-85.
43. Henderson R. Problems and Prediction in Survival-Data Analysis. *Statistics in Medicine* 1995; 14:161-184.
44. Hölzer S, Reiners C, Mann K, Bamberg Mea. Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. *Cancer* 2000; 89:192-201.
45. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP 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; 89:202-17.

46. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report on 53,856 Cases of Thyroid Carcinoma Treated in the U.S.,1985-1995. *Cancer* 1998; 83:2638-2648.
47. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y. Clinical Significance of Lymph Node Metastasis of Thyroid Papillary Carcinoma Located in One Lobe. *World J Surg* 2006; 30:1821-1828.
48. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A. Prognostic Significance of Extrathyroid Extension of Papillary Thyroid Carcinoma: Massive but not Minimal Extension Affects the Relapse-free Survival. *World J Surg* 2006; 30:780-786.
49. Joensuu H, Kleni PJ, Paul R, Tuominen J. Survival and Prognostic Factors in thyroid carcinoma. . *Acta Radiol Oncol* 1986; 25:243.
50. Kent JT OQJ. Measures of dependences for censored survival data. *Biometrika* 1988; 75:525-534.
51. Krebsgesellschaft D. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie 2002, 3. Auflage 2002. 2002.
52. Lang B, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Restaging of Differentiated Thyroid Carcinoma by the Sixth Edition AJCC/UICC TNM Staging System: Stage Migration and Predictability. *Ann Surg Oncol* 2007.
53. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:730-8.
54. Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15:2067-75.
55. Lin JD, Hsieh SH, Chang HY, Huang CC, Chao TC. Outcome after treatment for papillary thyroid cancer. *Head Neck* 2001; 23:140-6.
56. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Disparities between male and female patients with thyroid cancers: sex difference or gender divide? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:500-5.
57. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2269-73.
58. Mazzaferri E. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9:421.
59. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418-28.
60. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, Van Heerden JA, Taylor WF. Prognostic Factors in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:978-996.
61. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, al. E. Distant Metastases in Differentiated Thyroid Carcinomas: A Clinical and Pathologic Study. *Human Pathology* 1990; 21:283-290.
62. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:819-24.
63. Passler C, Prager G, Scheuba C, Kaserer K, Zettinig G, Niederle B. Application of staging systems for differentiated thyroid carcinoma in an endemic goiter region with iodine substitution. *Ann Surg* 2003; 237:227-34.

64. Passler C, Scheuba C, Asari R, Kaczirek K, Kaserer K, Niederle B. Importance of tumour size in papillary and follicular thyroid cancer. *Br J Surg* 2005; 92:184-9.
65. Passler C, Scheuba C, Prager G. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11:131-9.
66. Pelizzo MR, Toniato A, Grigoletto R. Surgical Treatment of Papillary Thyroid Carcinoma: Uni-and Multivariate Analysis of Prognostic Factors (TNM Staging System Included). *J Exp Clin Cancer Res* 1997; 16:261-265.
67. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbutto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3713-20.
68. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 2005; 71:731-4.
69. Reddy RM, Grigsby PW, Moley JF, Hall BL. Lymph node metastases in differentiated thyroid cancer under 2 cm. *Surgery* 2006; 140:1050-4; discussion 1054-5.
70. Reschke K KS, Kopf D, Lehnert H. Role of ultrasound in the diagnosis of thyroid autonomy. 1998:42-44.
71. Rodriguez-Cuevas S, Almendra S, Reyes Cardoso JM, Rodriguez E. Papillary thyroid Cancer in Mexico: Review of 409 Cases. *Head Neck* 1993; 15:537-545.
72. Roti E, Rossi R, Transforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, al. E. Clinical and Histological Characteristics of Papillary Thyroid Microcarcinoma: Results of a Retrospective Study in 243 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2171-2178.
73. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:714-20.
74. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Benker G, Reinwein D. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 1:51-55.
75. Sato N, Oyamatsu M, Koyama Y, Emury I, Tamiya Y, Hatakeyama K. Do the Level of Nodal Disease According the TNM Classification and the Number of Involved Cervical Nodes Refelct Prognosis in Patients With Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland? *Cancer* 1998; 69:151-155.
76. Sautter-Bihl ML, Raub J, Hetzel-Sesterheim M, Heinze HG. Differentiated thyroid cancer: prognostic factors and influence of treatment on the outcome in 441 patients. *Strahlenther Onkol* 2001; 177:125-31.
77. Schemper M. The Explained variation in proportional hazards regression. *Biometrika* 1990; 77:216-218.
78. Schicha H, Dietlein M. Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Zentralbl Chir* 1997; 122:266-273.
79. Schicha H, Schober O. Nuklearmedizin - Basiswissen und klinische Anwendung. Vol. 5. Auflage. Köln, Münster: Schattauer, 2003.

80. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37:598-605.
81. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. II ediz.: Nucleon ed., 2003.
82. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992; 164:658-61.
83. Sobin LH WC. UICC : TNM classification of Malignant Tumours 5th ed. . New York: Wiley-Liss, 1997.
84. Sobin LH WC. UICC : TNM Classification of Malignant Tumours 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002.
85. Solomon B, Wartofsky L, Burman K. Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:333-339.
86. Steinhausen ES. Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsen-Karzinoms - Inaugural Dissertation zur Erlangung des Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. 2007.
87. Steinmuller T, Klupp J, Rayes N Prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg* 2000; 166:29-33.
88. Stojadinovic A, Shoup M, Nissan A Recurrent differentiated thyroid carcinoma: biological implications of age, method of detection, and site and extent of recurrence. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:789-98.
89. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N. Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: Survival predictors and the importance of local control. *Surgery* 2008; 143:35-42.
90. Sweeney DC, Johnston GS. Radioiodine therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:803-839.
91. Trimboli P, Ulisse S, Graziano FM Trend in thyroid carcinoma size, age at diagnosis, and histology in a retrospective study of 500 cases diagnosed over 20 years. *Thyroid* 2006; 16:1151-5.
92. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, Radioiodine, and External Radiation Therapy on the Clinical Outcome of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer* 1998; 82:375-388.
93. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55:794-804.
94. Voralu K, Norsal'adah B, Naing NN, Biswal BM. Prognostic factors of differentiated thyroid cancer patients in Hospital Universiti Sains Malaysia. *Singapore Med J* 2006; 47:688-92.
95. Waseem Z, Palme CE, Walfish P, Freeman JL. Prognostic implications of site of recurrence in patients with recurrent well-differentiated thyroid cancer. *J Otolaryngol* 2004; 33:339-44.
96. Wienhard K, Eriksson L, Grootoonk S, Casey M, Pietrzyk U, Heiss WD. Performance Evaluation of the Positron Scanner ECAT EXACT *J of Comput assist Tomogr* 1992; 16:804-813.

## 7. Veröffentlichungen

Teile dieser Dissertationsarbeit sind wie folgt bereits veröffentlicht worden :

1.

Schmidt MC, Meixner M, Dietlein M, Kobe C, Schicha H.

Kaplan-Meier Auswertung zum Auftreten von Lymphknoten-  
Metastasen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen in Abhängigkeit  
der 5. und 6. Auflage der TNM-Klassifikation

45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Hannover,  
25. – 28.4.2007

Nuklearmedizin 2007; 46: A6 (V5)

2.

Schmidt M, Meixner M, Dietlein M, Kobe C, Schicha H.

Kaplan-Meier Auswertung zum Auftreten von Lymphknoten- und  
Fernmetastasen bei papillären  
und follikulären Schilddrüsenkarzinomen nach 5. und 6. Auflage der TNM-  
Klassifikation

46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Leipzig, 23.  
– 26.4.2008

Nuklearmedizin 2008 47: A73 (V173)

3.

Schmidt M , Meixner M, Dietlein M, Kobe C, Schicha H.

Kaplan-Meier analysis for occurrence of lymph node and distant metastases in  
papillary and follicular thyroid carcinoma: comparison of T-stage and primary  
tumour size for occurrence of metastases

Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October  
11 – 15, 2008 – Munich, Germany

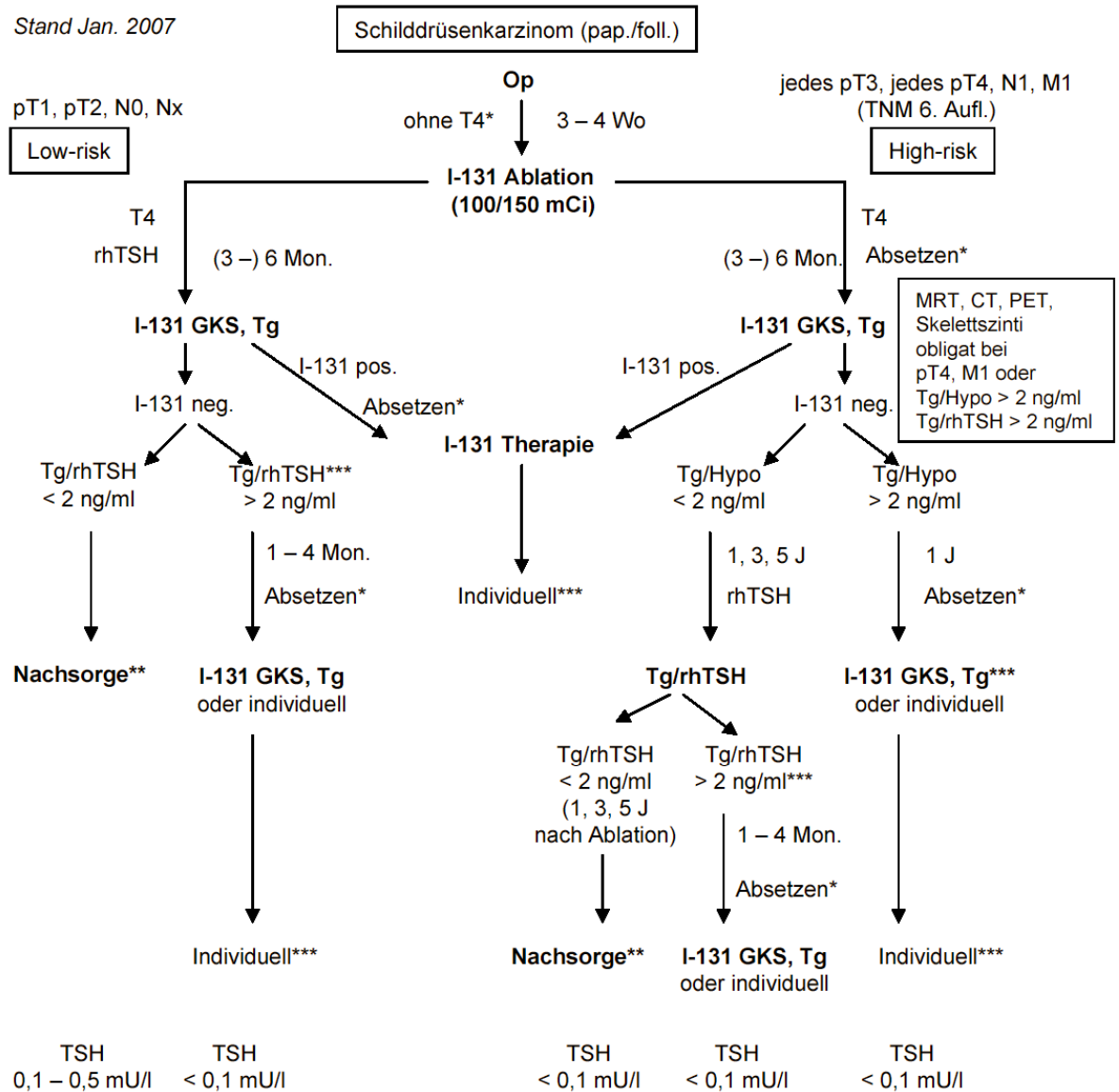
P708



## 8. Anhang

### 8.1. Behandlungsschema des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in der Klinik und Poliklinik der Universität zu Köln

Stand Jan. 2007



rhTSH vor I-131 GKS  
Injektion Mi (Nuk), Do (Nuk)  
Fr (Nuk stat.)

rhTSH vor Tg  
Injektion Do (Nuk), Fr (Nuk)  
Tg/rhTSH Mo + Di (Nuk amb.)

\* statt Hypothyreose ggf. unter rhTSH (neurol./psych., Herz-Kreislauf-Erkr., Hypothyreose-Unverträglichkeit)

\*\* Standard-Nachsorge: Sono, TSH, Tg unter T4: über 5 J 2x/J, dann 1x/J

\*\*\* Erweiterte Nachsorge, wenn Tg/Hypo oder Tg/rhTSH > 2 ng/ml: MRT, CT, PET, Skelettszintigraphie.

## 8.2. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 : Die Verteilung des gesamten Patientenkollektives im Hinblick auf Geschlecht und Histologie .....	22
Abbildung 2 : Stadieneinteilung aller Schilddrüsenkarzinome entsprechend der 5. Auflage der TNM-Klassifikation.....	23
Abbildung 3 : Stadieneinteilung aller Schilddrüsenkarzinome entsprechend der 6. Auflage der TNM-Klassifikation.....	24
Abbildung 4 : Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt des initialen Stagings .....	25
Abbildung 5 : Vergleich der Lymphknotenmetastasen im Verlauf in Abhängigkeit von den Tumorstadien entsprechend beider TNM-Klassifikationen. ....	27
Abbildung 6 : Quantitative Darstellung der Fernmetastasen entsprechend ihrer Lokalisation .....	28
Abbildung 7 : Vergleich der Lokalrezidive in Abhängigkeit vom Tumorstadium entsprechend beider TNM-Klassifikationen .....	30
Abbildung 8 : Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv im Hinblick auf das Gesamtüberleben; Tumorstadien entsprechend der 5. Auflage der TNM-Klassifikation.....	32
Abbildung 9 : Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv im Hinblick auf das Gesamtüberleben; Tumorstadien entsprechend der 6. Auflage TNM Klassifikation .....	33
Abbildung 10 : Altersverteilung der Patienten mit papillärem SD-Ca .....	35
Abbildung 11 : Tumordurchmesser bei Erstdiagnose beim papillären SD-Ca ..	36
Abbildung 12 : Stadieneinteilung der papillären Schilddrüsenkarzinome entsprechend der 5. Auflage der TNM-Klassifikation.....	37
Abbildung 13 : Stadieneinteilung der papillären Schilddrüsenkarzinome entsprechend der 6. Auflage der TNM-Klassifikation.....	37
Abbildung 14 : Auftreten von LK-Met. im Verlauf beim papillären SD-Ca in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	39
Abbildung 15 : Prozentuale Verteilung von LK-Met. beim papillären SD-Ca in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	40
Abbildung 16 : Zeitliches Auftreten von Lymphknotenmetastasen beim papillären SD- Ca .....	41

Abbildung 17 : Kaplan-Meier-Kurve zum LK-Metastasen-freien Überleben beim papillären Schilddrüsenkarzinom nach 5. TNM-Auflage .....	42
Abbildung 18 : Kaplan-Meier-Kurve zum LK-Metastasen-freien Überleben beim papillären Schilddrüsenkarzinom nach 6. TNM-Auflage .....	43
Abbildung 19 : Kumulatives Risiko für Lymphknoten-Metastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser beim papillären Schilddrüsenkarzinom .....	44
Abbildung 20 : Kreisdiagramm zur Verteilung der Fernmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom.....	46
Abbildung 21 : Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das PTC im Hinblick auf Gesamtüberleben; Tumorstadien entsprechend der TNM-Klassifikation 5. Auflage .....	48
Abbildung 22 : Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das PTC im Hinblick auf Gesamtüberleben; Tumorstadien entsprechend der TNM-Klassifikation 6. Auflage .....	49
Abbildung 23 : Altersverteilung der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom .....	50
Abbildung 24 : Tumordurchmesser bei Erstdiagnose beim follikulären Schilddrüsenkarzinom.....	51
Abbildung 25 : Stadieneinteilung des FTC entsprechend der 5. Auflage der TNM-Klassifikation .....	51
Abbildung 26 : Stadieneinteilung des FTC entsprechend der 6. Auflage der TNM-Klassifikation .....	52
Abbildung 27 : Auftreten von LK-Met. im Verlauf beim follikulären Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	53
Abbildung 28 : Kaplan-Meier-Kurve zum LK-Metastasen-freien Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom nach 5. TNM-Auflage.....	54
Abbildung 29 : Kaplan-Meier-Kurve zum LK-Metastasen-freien Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom nach 6. TNM-Auflage.....	55
Abbildung 30 : Kumulatives Risiko für Lymphknoten-Metastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser beim follikulären Schilddrüsenkarzinom ....	56
Abbildung 31 : Kreisdiagramm zur Verteilung der Fernmetastasen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom.....	57

Abbildung 32 : Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das FTC im Hinblick auf Gesamtüberleben; Tumorstadien entsprechend der TNM-Klassifikation 5. Auflage.....	58
Abbildung 33 : Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das FTC im Hinblick auf Gesamtüberleben; Tumorstadien entsprechend der TNM-Klassifikation 6. Auflage.....	59
Abbildung 34 : Stadienverteilung beim onkozytären Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zwischen alter und neuer TNM Klassifikation.....	61
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen nach TNM 5. Auflage für das papilläre Schilddrüsenkarzinom..	69
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen nach TNM 6. Auflage für das papilläre Schilddrüsenkarzinom..	70
Abbildung 37 : Schema zur Definition der getesteten Signifikanzbeziehungen zwischen den jeweiligen pT-Stadien .....	71
Abbildung 38: Summe der Signifikanzen für das papilläre Schilddrüsenkarzinom im Gesamtvergleich aller Kaplan-Meier-Kurven .....	73
Abbildung 39: Summe der Signifikanzen für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom im Gesamtvergleich aller Kaplan-Meier-Kurven .....	73
Abbildung 40: Kumulatives Risiko für Lokalrezidive in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser.....	75
Abbildung 41: Kumulatives Risiko für Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser.....	76
Abbildung 42: Kumulatives Risiko für Fernmetastasen im Allgemeinen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser .....	77
Abbildung 43: Kumulatives Risiko für Lungenmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser.....	78
Abbildung 44: Kumulatives Risiko für Skelettmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser.....	79
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von Fernmetastasen für das Gesamtkollektiv.....	81
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zum Fernmetastasen-freien Überleben beim Gesamtkollektiv der Schilddrüsenkarzinompatienten nach 5. TNM-Auflage.....	82

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zum Fernmetastasen-freien Überleben beim Gesamtkollektiv der Schilddrüsenkarzinompatienten nach 6. TNM-Auflage.....	83
Abbildung 48: Graphische Darstellung des modifizierten Vergleich nach Schemper zum Fernmetastasen-freien Überleben beim Gesamtkollektiv der Schilddrüsenkarzinompatienten zwischen der 5. (alten) und der 6. (neuen) TNM-Klassifikation.....	84

### 8.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Gegenüberstellung 5. und 6. Auflage der TNM-Klassifikation.....	12
Tabelle 2 : Verteilung der Histologien.....	21
Tabelle 3 : Stadieneinteilung aller Schilddrüsenkarzinome entsprechend der 5. Auflage der TNM-Klassifikation.....	24
Tabelle 4 : Stadieneinteilung aller Schilddrüsenkarzinome entsprechend der 6. Auflage der TNM-Klassifikation.....	25
Tabelle 5 : Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt des initialen Stagings.....	26
Tabelle 6 : Patienten, die Lymphknotenmetastasen im Verlauf entwickelten ...	26
Tabelle 7 : Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit der T-Stadien.....	27
Tabelle 8 : Fernmetastasen bei ED .....	29
Tabelle 9: Gesamtüberleben (over-all survival) .....	33
Tabelle 10 : Tod, Schilddrüsenkarzinom bedingt.....	34
Tabelle 11 : Log-Rank-Test zur Kaplan-Meier-Kurve: Lymphknotenmetastasen beim PTC in Abhängigkeit von den T-Stadien nach 5. Auflage .....	42
Tabelle 12 : Log-Rank-Test zur Kaplan-Meier-Kurve: Lymphknotenmetastasen beim PTC in Abhängigkeit von den T-Stadien nach 6. Auflage .....	43
Tabelle 13 : Übersicht über das Gesamtüberleben für das PTC .....	47
Tabelle 14 : Karzinom-bedingte Todesursache bei den verstorbenen Patienten mit PTC.....	47
Tabelle 15 : Paarweiser Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für das FTC in Bezug auf das Gesamtüberleben entsprechend der TNM 5. Auflage mittels Log-Rank-Test .....	58
Tabelle 16 : Paarweise Vergleiche der Kaplan-Meier-Kurven für das FTC in Bezug auf das Gesamtüberleben entsprechend der TNM 6. Auflage mittels Log-Rank-Test .....	59
Tabelle 17 : 1-/ 5-/ 10-Jahres Überlebensanalysen in Abhängigkeit von der Histologie .....	63
Tabelle 18 : 1-/ 5-/ 10-Jahres Überlebensanalysen in Abhängigkeit vom Alter.	64
Tabelle 19 : Klinisch-pathologische Charakteristika (Versuchskollektiv) .....	67
Tabelle 20 : Paarweise Vergleiche der Kaplan-Meier-Kurven für LK-Met. nach TNM 5. Auflage (Versuchskollektiv).....	69

Tabelle 21 : Paarweiser Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für LK-Met. nach TNM 6. Auflage (Versuchskollektiv).....	70
Tabelle 22 : Tabelle der Signifikanzen des paarweisen Log-Rank-Tests zu den Kaplan-Meier-Kurven der jeweiligen Endpunkte in Abhängigkeit von der Histologie und der TNM-Klassifikation nach 5. und 6. Auflage	72
Tabelle 23 : Vergleich des kumulativen Risikos für Lokalrezidive in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser mittels Log-Rank-Test.....	75
Tabelle 24 : Vergleich des kumulativen Risikos für Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser mittels Log-Rank-Test..	76
Tabelle 25: Vergleich des kumulativen Risikos für Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser mittels Log-Rank-Test .....	77
Tabelle 26 : Vergleich des kumulativen Risikos für Lungenmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser mittels Log-Rank-Test..	78
Tabelle 27 : Vergleich des kumulativen Risikos für Skelettmetastasen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser mittels Log-Rank-Test .....	79
Tabelle 28: Auswertung der Analyse nach Schemper und der Vergleich beider TNM-Klassifikationen in Abhängigkeit der Histologie und Ereignisse	85

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Köln, 25.10.2010

Markus Meixner