

Aus der
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Langzeitverlauf und Risikofaktoren der seltenen onkozytären Variante des papillären
Schilddrüsenkarzinoms nach einer initialen (adjuvanten) Radioiodtherapie**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von
Annamirl Jellinek
aus Hannover

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Lehner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Matthias Kroiß apl. Prof. Dr. rer. nat. Horst Zitzelsberger
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Priv.-Doz. Dr. med. Andrei Todica
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	28.10.2021

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Epidemiologie und Klassifizierung der Schilddrüsenkarzinome	2
1.1.1.	Epidemiologie.....	2
1.1.2.	Klassifizierung.....	2
1.2.	Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom (DTC)	3
1.2.1.	Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC).....	3
1.2.2.	Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC).....	6
1.2.3.	Das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom	8
1.2.3.1.	Die onkozytäre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms (OPTC) ...	9
1.2.3.2.	Das onkozytär follikuläre Schilddrüsenkarzinom (OFTC)	9
1.3.	Diagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	10
1.3.1.	TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome	11
1.4.	Therapiemöglichkeiten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	13
1.4.1.	Chirurgische Therapie	13
1.4.2.	Radioiodtherapie (RIT)	14
1.4.3.	Perkutane Strahlentherapie	16
1.4.4.	Schilddrüsenhormonbehandlung.....	17
1.4.5.	Therapie des metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	17
1.5.	Nachsorge.....	18
1.5.1.	Thyreoglobulin	19
1.5.2.	Weitere bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	19
1.6.	Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.....	20
2.	Zielsetzung.....	20
3.	Material und Methoden.....	21
3.1.	Datenerhebung, Einschluss und Ausschluss	21

3.2.	Pathologie.....	24
3.3.	Therapie der Patienten	26
3.4.	Follow up der Patienten	26
3.5.	Endpunkte der Studie.....	27
3.6.	Gruppenmatching	28
3.7.	Angewandte statistische Verfahren.....	28
4.	Ergebnisse	29
4.1.	Primär-Datenbank.....	29
4.2.	Ergebnisse der Studiengruppe	30
4.2.1.	Patientendaten.....	30
4.2.2.	Outcome Analyse	32
4.3.	Vergleich der OPTC- mit der PTC-Gruppe	33
4.3.1.	Patientendaten.....	33
4.3.2.	Ergebnisse zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle nach Primärtherapie	34
4.3.3.	Ergebnisse während des Nachbeobachtungszeitraumes	35
4.3.4.	Ergebnisse bei der letzten Nachsorgeuntersuchung	41
4.3.5.	Ergebnisse am Ende des Beobachtungszeitraumes.....	41
4.4.	Analyse nach Matching der Patientengruppen OPTC und PTC.....	44
5.	Diskussion.....	46
5.1.	Diskussion der Ergebnisse	47
5.2.	Limitation	55
5.3.	Schlussfolgerung	56
6.	Zusammenfassung.....	56
7.	Tabellenverzeichnis	58
8.	Abbildungsverzeichnis.....	59
9.	Abkürzungsverzeichnis.....	60

10.	Literaturverzeichnis.....	62
11.	Danksagung	72
12.	Eidesstattliche Erklärung.....	73
13.	Veröffentlichungen	74

1. Einleitung

Das onkozytäre papilläre Schilddrüsenkarzinom (OPTC) ist eine sehr selten vorkommende Variante des konventionell papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC). Bisher haben sich nur wenige Studien mit dem direkten Vergleich von OPTC zu PTC beschäftigt. Viele Veröffentlichungen umfassen eine kleine Studienpopulation oder sind relativ alt (Berho & Suster, 1997; Hill et al., 1988). Weitaus mehr Studien haben sich mit dem onkozytär follikulären Schilddrüsenkarzinom (OFTC) befasst.

In all diesen Studien wird das Outcome von onkozytären Karzinomen kontrovers eingeschätzt. So wird unter anderem von einem aggressiveren Verhalten des OPTC im Vergleich zum PTC auf Grund von vermehrten Rezidiven und einer erhöhten krankheitsspezifischen Mortalität (Herrera et al., 1992) bzw. einem kürzeren rezidivfreien Überleben ausgegangen (Hong et al., 2016). Als Grund für die schlechte Prognose wird eine verminderte Aufnahme von Radioiod in die onkozytären Zellen diskutiert (Lopez-Penabad et al., 2003; Mills et al., 2009; Sanders & Silverman, 1998).

Als weitere Risikofaktoren, die das Outcome der Patienten negativ beeinflussen, stehen Alter, Geschlecht, TNM-Stadium, R-Status, Multifokalität, Tumorgroße, extrathyreoidale Ausbreitung des Tumors und Bestrahlung zur Debatte (Bhattacharyya, 2003; Haigh & Urbach, 2005; Liu et al., 2017; Petric et al., 2014; Xiong et al., 2017). Werden jedoch bestimmte Einflussfaktoren, wie u.a. Alter und Tumorgroße, angepasst, so ist die Prognose des OPTC vergleichbar mit dem des PTC (Liu et al., 2017). Die These des aggressiveren Verhaltens der onkozytären Karzinome werden von Veröffentlichungen, die das OFTC untersucht haben, unterstützt (Goffredo et al., 2013; Kushchayeva et al., 2008).

Deshalb war Ziel dieser Arbeit eine Datenbank über alle Schilddrüsenkarzinome, die an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU behandelt wurden, zu erstellen, anschließend die Patienten mit der Diagnose eines OPTC und PTC herauszufiltern und diese zu vergleichen. Weiterführend sollte der Langzeitverlauf und das Outcome bezüglich des Therapieansprechens des onkozytären papillären Schilddrüsenkarzinoms (OPTC) im Vergleich zum konventionellen Typ des papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC) nach initialer adjuvanter Radioiodtherapie untersucht werden. Abschließend sollten Risikofaktoren ermittelt werden, die das Outcome negativ beeinflussen.

1.1. Epidemiologie und Klassifizierung der Schilddrüsenkarzinome

1.1.1. Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich ca. 6100 Personen an einem Schilddrüsenkarzinom (Robert Koch-Institut, 2017). Die Inzidenz lag im Jahr 2014 für Männer bei 3,8 und für Frauen bei 9,2 pro 100.000 Personen (Robert Koch-Institut, 2017). Weltweit macht das Schilddrüsenkarzinom einen Anteil von etwa 1 % aller menschlichen Malignome aus (DeLellis et al., 2004). Es ist der am häufigsten vorkommende maligne Tumor des endokrinen Systems (DeLellis et al., 2004).

1.1.2. Klassifizierung

Schilddrüsenkarzinome werden nach der WHO-Klassifikation eingeteilt. Ihre Unterscheidung beruht auf morphologischen, klinischen und molekulargenetischen Gesichtspunkten. Die wichtigsten vier großen Gruppen der malignen epithelialen Tumore sind das differenzierte Schilddrüsenkarzinom - zu dem das papilläre sowie das follikuläre Schilddrüsenkarzinom gezählt wird -, das gering differenzierte, das undifferenzierte (anaplastische) sowie das medulläre Schilddrüsenkarzinom (DeLellis et al., 2004; Perren A. et al., 2012). Bis auf den medullären Subtyp, der von den C-Zellen der Schilddrüse entspringt, entwickeln sich die meisten anderen Subtypen aus den Follikelzellen der Schilddrüse (Robbins et al., 2010). Einen Überblick über die Einteilung der Schilddrüsenkarzinome zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Schilddrüsenkarzinome mit Follikelzell- und C-Zell-Differenzierung und ihre relative Inzidenz

Schilddrüsenkarzinome mit Follikelzelldifferenzierung		
1) Differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC)	Papilläres Karzinom (PTC) (80-90 %)	Konventioneller Typ Varianten*
	Follikuläres Karzinom (FTC) (10-20 %) - minimal-invasiv - gekapselt-angioinvasiv - breit-invasiv	Konventioneller Typ
		Varianten**
	NOS ("not otherwise specified")	
	Onkozytäres-Zell-Karzinom (Onkozytär follikuläres Schilddrüsenkarzinom, OFTC)	
2) Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC) (4-7 %)		
3) Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom (ATC) (<3 %)		
Karzinome mit C-Zell-Differenzierung		
4) Medulläres Karzinom (3-10 %)	sporadisch	
	hereditär (MEN2)	

Modifiziert nach Hundahl et al. (1998); Lloyed et al. (2017); Perren A. et al. (2012); *siehe Tabelle 2; **siehe Abschnitt 1.2.2

Diese Arbeit fokussiert sich auf das konventionelle papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) sowie auf dessen onkozytäre Variante (OPTC), weshalb diese im Folgenden in ihren klinischen und biologischen Eigenschaften genauer beschrieben werden. Zum besseren Verständnis wird auch ein kurzer Exkurs zum follikulären Schilddrüsenkarzinom (FTC) und dem onkozytär follikulären Schilddrüsenkarzinom (OFTC) vorgenommen.

1.2. Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom (DTC)

1.2.1. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC)

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) ist laut WHO „ein maligner epithelialer Tumor mit typischen Kernveränderungen“ (Lloyed et al., 2017; Perren A. et al., 2012).

Es bildet mit ca. 85 % die größte histologische Untergruppe der Schilddrüsenkarzinome (Fagin & Wells, 2016; Janovitz & Barletta, 2018). Obwohl in den vergangenen 30 Jahren die Inzidenz hierfür angestiegen ist (Robbins et al., 2010), konnte eine gleichbleibende oder sinkende Sterberate beobachtet werden (Lloyed et al., 2017). Am häufigsten tritt das papilläre Schilddrüsenkarzinom im Alter zwischen 25 und 50 Jahren auf (Robbins et al., 2010). Häufig werden papilläre Karzinome zufällig während Struma-Operationen bzw. in Autopsien entdeckt (DeLellis et al., 2004). Bei Kindern bildet das PTC den häufigsten malignen Schilddrüsentumor (DeLellis et al., 2004).

Die genauen Ursachen für die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms sind unbekannt. Einige Ursachen und Risikofaktoren sind jedoch beschrieben. Danach gehören zu den größten ätiologischen Faktoren eine erhöhte ionisierende Strahlenbelastung durch Bestrahlung der Kopf-Hals-Region sowie Strahlenunfälle innerhalb der ersten 20 Lebensjahre (Perren A. et al., 2012; Robbins et al., 2010); das zeigte sich vor allem deutlich nach der Chernobyl-Katastrophe im Jahr 1986 (DeLellis et al., 2004; Fridman et al., 2016). Die Latenzzeit zwischen Strahlenexposition und Auftreten eines PTC liegt zwischen 5 und mehr als 15 Jahren (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie (DGAV), 2012). Eine Assoziation mit familiärer Häufung konnte nachgewiesen werden (Korber et al., 2000). Ein weiterer Risikofaktor wurde in einer dänischen Kohortenstudie gefunden. Hierbei wurde eine Zunahme des DTC nach hormoneller Stimulation der Ovulation mit Clomifen bzw. Progesteron beobachtet (Dietlein et al., 2013). Als weitere Risikofaktoren werden Übergewicht, Diabetes, Rauchen, Alkoholkonsum sowie Nitratzufuhr beschrieben (Lloyed et al., 2017).

In Struma-Endemiegebieten treten über 50 %, in Nicht-Endemiegebieten 70-80 % der malignen Schilddrüsentumore als PTC auf (Perren A. et al., 2012). PTC treten sowohl in Strumen wie auch in nicht vergrößerten Schilddrüsen auf (Perren A. et al., 2012).

PTC können einzelne oder mehrere Tumorknoten in der Schilddrüse bilden (Robbins et al., 2010). Dabei können sie gut abgrenzbar, teilweise mit Kapsel umgeben vorkommen oder auch in das umliegende Gewebe infiltrieren (Robbins et al., 2010). Die Größe einzelner Tumoren variiert von < 1 mm bis zu mehreren Zentimetern. Um die Diagnose eines PTC stellen zu können, müssen bestimmte Merkmale vorliegen.

In erster Linie sind es die charakteristischen Zellkernveränderungen (Lloyed et al., 2017; Perren A. et al., 2012). Der Zellkern ist stark vergrößert und erscheint hierdurch

optisch leer (Robbins et al., 2010). Man spricht von einem „Milchglasaspekt“ (Perren A. et al., 2012). Verursacht wird dies durch im Kern enthaltenes feinkörniges Chromatin (Perren A. et al., 2012; Robbins et al., 2010). Von einem „nuclear grooving“ wird auf Grund der unregelmäßig geformten und eingekerbten Kernmembran gesprochen (Lloyd et al., 2017; Perren A. et al., 2012). Zytoplasmaausläufer, die sich in den Kern strecken, werden als Pseudo-Kerneinschlüsse bezeichnet (Lloyd et al., 2017; Robbins et al., 2010). Diagnoseweisend können auch runde, konzentrisch in Lamellen aufgebaute Kalkablagerungen, sogenannte Psammomkörper sein (Lloyd et al., 2017).

Ein weiteres typisches histologisches Merkmal, das jedoch unzureichende diagnostische Validität aufweist, kann das Bild verästelter papillärer und unregelmäßig geformter, länglich verzogener Follikel sein (Perren A. et al., 2012). Weiterhin treten auch solide Zellverbände und Plattenepithelmetaplasien auf (Perren A. et al., 2012).

Immunhistochemisch reagieren PTC positiv auf Zytokeratine, Thyreoglobulin (Tg), Thyroid transcription factor 1 (TTF-1) und PAX8. Viele andere immunhistochemische Marker werden diskutiert, um die Diagnose eines PTC zu stellen (Lloyd et al., 2017).

Das PTC metastasiert vor allem lymphogen in die regionären Halslymphknoten (Lloyd et al., 2017). Eine hämatogene Streuung tritt selten und in der Regel spät auf (Lloyd et al., 2017).

Die Prognose des PTC ist mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 93 % hervorragend (Hundahl et al., 1998; Lloyd et al., 2017). Betroffene Patienten unter 45 Jahren haben sogar eine Lebenserwartung, die der gesunden Kontrollpopulation entspricht (DeLellis et al., 2004; Perren A. et al., 2012). Ein Lokalrezidiv tritt bei etwa 5 bis 20 % auf; Fernmetastasen entwickeln sich bei etwa 10 bis 15 % (M. J. Schlumberger, 1999). Ein Patientenalter > 40-45 Jahre, die Tumorgröße > 3-4 cm, extrathyreoidale Ausbreitung und Fernmetastasen werden als Faktoren diskutiert, die das Outcome negativ beeinflussen (Lloyd et al., 2017).

Aufgrund ihres histologischen Erscheinungsbildes teilt die WHO 15 verschiedene Varianten des PTC ein (Tabelle 2) (Lloyd et al., 2017).

Tabelle 2: Histologische Varianten des PTC

Varianten des PTC	<ul style="list-style-type: none">- Papilläres Mikrokarzinom (≤ 10 mm)- Gekapselte Variante- Follikuläre Variante- Diffus sklerosierende Variante- Großzellige („tall cell“) Variante- Kolumnärzellige Variante- „Cribriform-morular“ Variante- „Hobnail“-Variante- PTC mit fibromatose-/ fasziitisähnlichem Stroma- Solide/ trabekuläre Variante- Onkozytäre Variante (OPTC)- Spindelzell-Variante- Klarzellige Variante- Makrofollikuläre Variante- Warthin-like Variante
--------------------------	---

nach der WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (Lloyd et al., 2017)

Auf die onkozytäre Variante des PTC wird unter Abschnitt 1.2.3.1 genauer eingegangen.

1.2.2. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC)

Die WHO definiert das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC) als eine aus Follikelzellen entstehende Schilddrüsenmalignität in welchen die diagnostischen Kernveränderungen, des papillären Schilddrüsenkarzinoms fehlen (Lloyd et al., 2017).

Bei etwa 10-20 % der malignen Schilddrüsenerkrankungen wird ein FTC diagnostiziert (Perren A. et al., 2012), wobei Frauen dreimal häufiger betroffen sind als Männer (DeLellis et al., 2004; Robbins et al., 2010). Die meisten Patienten erkranken zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt (Robbins et al., 2010). In Struma-Endemiegebieten liegt der Anteil der FTC sogar bei 40 % der malignen Schilddrüsentumoren (Perren A. et al., 2012). Ursache hierfür ist ein Iodmangel, der zu knotig vergrößerten Schilddrüsen führt und damit auch das Risiko für ein FTC erhöht (DeLellis et al., 2004; Perren A. et al., 2012; Robbins et al., 2010). Die Entstehung eines FTC wird auch durch eine Strahlenbelastung begünstigt (DeLellis et al., 2004).

Histologisch zeigt das FTC unterschiedliche Morphologien. Diese können von unterschiedlich großen Follikeln, die Kolloid enthalten, über solide oder trabekuläre Zellen variieren (Lloyd et al., 2017). Die typischen Kernveränderungen und

Psammomkörperchen, die das PTC kennzeichnen, fehlen beim FTC (Robbins et al., 2010).

Während in der traditionellen WHO-Klassifikation das FTC in ein minimal-invasives und ein breit-invasives Karzinom eingeteilt wurde (DeLellis et al., 2004), teilt nun die WHO in der aktuellen Auflage das FTC in drei Untergruppen ein: die minimalinvasive Form, die gekapselte angioinvasive Form und die grobinvasive Form (Lloyed et al., 2017). Dabei wird die Unterscheidung anhand der Infiltrationstiefe und Ausbreitung in das extrathyreoidal gelegene Gewebe getroffen. Die minimalinvasive Form infiltriert nur die dicke unregelmäßige Kapsel und es liegt keine Gefäßinvasion vor (Lloyed et al., 2017). Bei der gekapselten angioinvasiven Form kommt es zur Infiltration von Gefäßen innerhalb oder außerhalb der Tumorkapsel. Dabei werden so gut wie nie Lymphgefäße infiltriert (Lloyed et al., 2017). Hingegen durchdringt die grobinvasive Form die Kapsel, lässt diese häufig nicht mehr erkennen und infiltriert breit das angrenzende Schilddrüsengewebe sowie zahlreiche Kapselgefäße und große Venen (Lloyed et al., 2017; Perren A. et al., 2012). Der Einbruch in Kapsel und Gefäße gilt hierbei als Malignitätskriterium und unterscheidet das FTC von einem follikulären Adenom (Lloyed et al., 2017; Perren A. et al., 2012).

Durch den Einbruch in die Blutgefäße streut das FTC Fernmetastasen vor allem hämatogen in Lunge, Skelett, Gehirn und Leber (Lloyed et al., 2017; Perren A. et al., 2012).

Prognostisch hängt die Überlebensrate von Stadium und Ausmaß des Befalls zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ab (Robbins et al., 2010).

Auch für das FTC werden Varianten, wie z.B. die klarzellige Variante beschrieben. Im Gegensatz dazu werden in der aktuellen WHO-Klassifikation die onkozytär follikulären Schilddrüsenkarzinome (OFTC) auf Grund ihrer klinisch-pathologischen Eigenschaften und molekularen Veränderungen nun als eigene Entität aufgeführt und nicht mehr als Variante des FTC (Janovitz & Barletta, 2018; Lloyed et al., 2017).

Auch wenn das papilläre onkozytäre Schilddrüsenkarzinome (OPTC) weiterhin als Variante des PTC klassifiziert wird, werden im folgenden Abschnitt zunächst die allgemeinen Eigenschaften von onkozytären Veränderungen, danach getrennt voneinander das OPTC und OFTC beschrieben.

1.2.3. Das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom

Das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom tritt selten auf, hat besondere biologische Eigenschaften und wird kontrovers in der Literatur diskutiert. Onkozytäre Zellen kommen sowohl außerhalb von Neoplasien wie bei Autoimmunthyreoiditis und in Knotenstrumen sowie in onkozytären Adenomen und Karzinomen vor (Asa, 2004).

Bei der Namensgebung onkozytärer Tumore gibt es einige Verwirrung. Im englischsprachigen Raum wird das onkozytäre FTC als Hürthle-Zell-Tumor (Hurthle-cell-tumour) bezeichnet (Mete & Asa, 2010). Dieser Name ist jedoch irrtümlicherweise zu einem frühen Forschungszeitpunkt zustande gekommen und hat sich verankert. Eigentlich hat Karl Hürthle 1894 die parafollikulären Calcitonin produzierenden C-Zellen entdeckt (Hürthle, 1894). Die eigentlichen onkozytären Zellen wurden von Max Askanazy 1898 beschrieben (Askanazy, 1898). Deshalb werden sie auch als Askanazy-Zellen (Mete & Asa, 2010) oder auf Grund der eosinophilen Anfärbbarkeit der Onkozyten auch als Oxyphile bezeichnet (Shawky & Sakr, 2016).

Onkozytäre Zellen weisen makroskopisch ein mahagonibraunes Erscheinungsbild auf und sind häufig von einer Kapsel umgeben (Lloyed et al., 2017). Histopathologisch stellen sich Onkozyten als vergrößerte polygonale bis quadratische Epithelzellen mit klaren Zellgrenzen dar (Asa, 2004). Durch die Anreicherung von zahlreichen Mitochondrien zeigt sich ein granuläres, eosinophiles Zytoplasma (Mete & Asa, 2010). Der Zellkern ist hyperchromatisch, pleomorph und besitzt in der Regel einen prominenten eosinophilen Nucleolus (Asa, 2004; Lloyed et al., 2017). Besteht ein Schilddrüsenknoten zu mehr als 75% aus onkozytären Zellen, wird dieser als onkozytäre Neoplasie eingestuft (Asa, 2004; Lloyed et al., 2017). Die Unterscheidung zwischen Adenom und Karzinom ist klinisch nicht möglich und kann nur histologisch festgestellt werden. Dabei spielen die Kapselinvasion und bestimmte Wachstumsmuster eine große Rolle (Lloyed et al., 2017).

Immunohistologisch sind die onkozytären Zellen positiv für Thyreoglobulin und TTF-1 (Lloyed et al., 2017).

1.2.3.1. Die onkozytäre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms (OPTC)

OPTC bilden ungefähr einen Anteil von 1-11 % an den PTC (Asa, 2004; Mai et al., 2004; Montone et al., 2008). Auf Grund des seltenen Auftretens des OPTC existiert nur eine geringe Anzahl von Studien, welche die Prognose der betroffenen Patienten mit denjenigen Patienten, die von einem PTC betroffen sind, vergleichen. Bezüglich des klinischen Outcomes dieser Patienten zeigen diese Studien zusätzlich kontroverse Ergebnisse auf. Im Vergleich zu den PTC wurde ein aggressiveres und invasiveres Verhalten der OPTC beschrieben (Gross et al., 2009; Herrera et al., 1992; Hong et al., 2016). In Folge dessen zeigte sich eine erhöhte Rezidivrate sowie ein kürzeres rezidivfreies Überleben (Hong et al., 2016). Eine mögliche Ursache für dieses Verhalten wird in der geringeren Radioiodaufnahme, vor allem in Knochen und Lungenmetastasen gesehen (Janovitz & Barletta, 2018; Lopez-Penabad et al., 2003). Im Gegensatz dazu, haben andere Studien gezeigt, dass das OPTC eine ähnliche Prognose wie der konventionelle Typ des PTC hat, vor allem nach Matching der Risikofaktoren (Carr et al., 2018; Liu et al., 2017). Als Risikofaktoren wurden das männliche Geschlecht, höheres Alter, höheres TNM-Stadium, Multifokalität, extrathyreoidale Ausbreitung sowie Resttumorgewebe nach Thyreoidektomie beschrieben (Bhattacharyya, 2003; Liu et al., 2017; Lopez-Penabad et al., 2003; Mills et al., 2009; Oluic et al., 2017; Xiong et al., 2017, 2018).

1.2.3.2. Das onkozytär follikuläre Schilddrüsenkarzinom (OFTC)

Die Inzidenz des OFTC ist nicht vollkommen geklärt (Lloyd et al., 2017). Einige Studien haben beschrieben, dass OFTC 3-5 % der DTC ausmachen (Goffredo et al., 2013; Hundahl et al., 1998; Janovitz & Barletta, 2018; Nagar et al., 2013).

OFTC dringen im Gegensatz zu FTC häufiger in Gefäße und Lymphbahnen ein (Lloyd et al., 2017). Einige Autoren haben einen signifikant aggressiveren klinischen Verlauf und eine schlechtere Prognose des OFTC im Vergleich zum FTC beschrieben (Hundahl et al., 1998; Kushchayeva et al., 2008; Samaan et al., 1983). Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einem OFTC im Vergleich zu Patienten mit FTC vermehrt zu Lokalrezidiven und regionären Lymphknotenmetastasen neigen (Evans & Vassilopoulou-Sellin, 1998; McDonald et al., 1996) und vermehrt Fernmetastasen bilden (Shaha et al., 1996).

Nur wenige betroffene Patienten haben eine positive Radioiodaufnahme in Fernmetastasen gezeigt, was zu einer schlechteren Prognose führte (Lopez-Penabad et al., 2003). Trotzdem konnten Jillard et al. eine Korrelation mit einem verbesserten Überleben dieser Patienten aufzeigen (Jillard et al., 2016). Andere Studien haben gezeigt, dass es keine Unterschiede in der Prognose zwischen FTC und OFTC gibt, vor allem nach Matching der Risikofaktoren (Ernaga Lorea et al., 2018; Haigh & Urbach, 2005; Sugino et al., 2013). Die Risikofaktoren für das krankheitsfreie Überleben werden in der Literatur uneinheitlich beschrieben. Hierzu gehören männliches Geschlecht, fortgeschrittenes Alter, höheres TNM-Stadium, extrathyreoidale Ausbreitung und Resttumorgewebe nach Thyreoidektomie (Bhattacharyya, 2003; Chen et al., 1998; Ernaga Lorea et al., 2018; Kushchayeva et al., 2004; Kushchayeva et al., 2008; Kutun et al., 2011; Petric et al., 2014; Stojadinovic et al., 2001).

1.3. Diagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Bei der Diagnostik von Schilddrüsentumoren sollte neben der vollständigen Anamnese eine körperliche Untersuchung mit speziellem Augenmerk auf die Palpation der Schilddrüse und der Halslymphknoten durchgeführt werden. Auffällige Befunde, wie unförmige und derbe Konsistenz eines Knotens in der Schilddrüse oder eines palpablen nicht verschieblichen Lymphknotens sowie Dysphagie, Dyspnoe oder Heiserkeit können Hinweise auf ein malignes Geschehen in der Schilddrüse sein und sollten zu weiterer Diagnostik führen (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie (DGAV), 2012; Pacini, Schlumberger, et al., 2006; Robbins et al., 2010).

Mit Hilfe der Sonografie lässt sich die Struktur der Schilddrüse und der Lymphknoten sehr gut beurteilen (Pacini, Schlumberger, et al., 2006). Selbst nur wenige millimetergroße Lymphknoten können gefunden werden (Pacini, Schlumberger, et al., 2006). Malignitätskriterien eines sonografischen Befundes sind „echoarme Knoten mit irregulärer Randbegrenzung, Mikroverkalkungen und zentrale Hypervaskularisation“ (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie (DGAV), 2012).

Zur funktionellen Differenzierung von Knoten kann eine Technetium-99m-Pertheneat-Szintigraphie durchgeführt werden (Dietlein et al., 2014). Das Risiko

eines malignen Geschehens ist in hypofunktionellen Knoten höher als in hyperfunktionellen Knoten (DeLellis et al., 2004; Haugen et al., 2016).

Eine Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) sollte bei einem klinisch oder bildgebend malignitätsverdächtigen Knoten (> 1 cm) durchgeführt werden. Eine Operation mit histologischer Beurteilung (siehe hierzu Abschnitt 1.3.1) sollte immer bei einer zytologisch follikulären Neoplasie, malignitätsverdächtigen BRAF-positiven und eindeutig malignen Befunden erfolgen (DeLellis et al., 2004; Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie (DGAV), 2012; Gharib et al., 2010).

Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomografie (PET) sind in der Regel nicht indiziert, können aber zur Beurteilung von tiefer gelegenen Tumormassen, bei der Suche nach Fernmetastasen oder zum Auffinden von radioiodnegativen differenzierten Tumoren eingesetzt werden (Lloyd et al., 2017; Pacini, Schlumberger, et al., 2006).

Präoperative Messungen des Tg-Spiegels sind nicht sinnvoll, da diese durch zahlreiche Bedingungen verändert sein können (Haugen et al., 2016). Dahingegen ist das Tg ein wichtiger Marker in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (DeLellis et al., 2004).

1.3.1. TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome

Für die Klassifizierung in Risikogruppen und damit verbundene individuelle Therapiemaßnahmen gibt es weltweit viele verschiedene Systeme. Das am häufigsten und auch in Deutschland von der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) verwendete System ist die TNM-Klassifikation der UICC (7. Auflage, siehe Tabelle 3) (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie (DGAV), 2012; Dietlein et al., 2015; Wittekind, 2012). Dabei wird der Tumor postoperativ anhand des histopathologischen Tumortyps, der Ausdehnung und Größe („T“), Anzahl und Lokalisation von Lymphknotenmetastasen („N“) sowie dem Nachweis von Fernmetastasen („M“) klassifiziert. Auf dieser Grundlage können die Schilddrüsenkarzinome je nach histologischem Typ in Stadien eingeteilt werden. Dabei werden die differenzierten Schilddrüsenkarzinome (PTC und FTC) zusätzlich anhand des Alters (< 45 Jahre und ≥ 45 Jahre) eingeteilt

(Wittekind, 2012). Zusätzlich gibt die R-Klassifikation Auskunft über Vorhandensein oder Fehlen von Resttumorgewebe nach der Therapie (Wittekind, 2012), welche aber in die unten genannte Risikogruppen-Einteilung nicht mit einfließt. Es gilt zu beachten, dass in der aktuellen 8. Auflage der TNM-Klassifikation die Altersgrenze von 45 auf 55 Jahre angehoben wurde (Tuttle et al., 2017). Zusätzlich gab es eine Anpassung im T3-, N0- sowie N1-Stadium (siehe Tuttle et al., 2017). Da sowohl die aktuellen deutschen Leitlinien sowie die vorhandenen Studien die vorangegangene Auflage herangezogen haben, wurde auch in dieser Arbeit zur besseren Vergleichbarkeit mit der 7. Auflage der TNM-Klassifikation gearbeitet.

Aufgrund der TNM-Klassifikation teilt die DGN in Anlehnung an das System der European Thyroid Association die Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom in drei Risikogruppen ein (Dietlein et al., 2015; Dietlein et al., 2013; Pacini, Schlumberger, et al., 2006):

- Very-Low-Risk-Gruppe: pT1a, cN0, M0
- Low-Risk-Gruppe: pT1b, pT2, cN0/pN0, M0
- High-Risk-Gruppe: pT3, pT4, jedes N1, jedes M1¹

Anhand dieser Gruppierung soll die Indikation zu den verschiedenen Therapiemaßnahmen, wie die ablative Radioiodtherapie (RIT), die Empfehlung zur endogenen oder exogenen Stimulation des Thyreoidea stimulierenden Hormons (TSH) bei nachfolgenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, die Dosierung der Schilddrüsenhormon-Medikation und das Nachsorgekonzept gestellt werden (Dietlein et al., 2013).

¹ p= histopathologisch gesichert; c=klinischer Befund

1.4. Therapiemöglichkeiten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Bei der Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sollte stets interdisziplinär vorgegangen werden. Dabei sind die Fachdisziplinen der Endokrinologie, Pathologie, Chirurgie und Nuklearmedizin zu beteiligen (Pacini, Schlumberger, et al., 2006; Tiedje et al., 2015).

1.4.1. Chirurgische Therapie

Die S2-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur „Operativen Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen“ empfiehlt bei Vorhandensein eines PTC > 10 mm, bei Vorhandensein von Metastasen und/oder organüberschreitendem Wachstum - unabhängig von der Größe - sowie bei einem FTC die Entfernung des Primärtumors durch eine totale Thyreoidektomie. Liegen gleichzeitig Lymphknotenmetastasen vor, so wird eine zusätzliche zentrale Kompartimentresektion empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie (DGAV), 2012).

Bei Mikrokarzinomen ohne Organüberschreitung reicht eine Hemithyreoidektomie aus (Pacini, Schlumberger, et al., 2006). In bestimmten Fällen, wie organüberschreitendem Wachstum, Multifokalität, frühere Bestrahlung des Hals-Kopf-Bereichs oder histologische Varianten, sollte eine Komplettierungsoperation und eine eventuell anschließende ablative RIT erwogen werden (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie (DGAV), 2012; Haugen et al., 2016).

Bei onkozytären Schilddrüsenkarzinomen wird größenunabhängig eine totale Thyreoidektomie und zentrale Lymphknotendisektion empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie (DGAV), 2012). Wurde eine R0-Resektion (kein Resttumor vorhanden) primär ohne Lymphknotendisektion durchgeführt, sollte eine erweiterte Lymphknotenoperation erst bei erhöhtem Tg oder nachgewiesenen Metastasen durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie (DGAV), 2012).

Die weitere Therapieplanung basiert auf dem Gesamtbild der operativen Prozedur, dem histopathologischen Befundbericht mit WHO-Klassifikation, dem pTNM-Stadium

(s. Abschnitt 1.3.1) sowie auf der Anzahl und Lokalisation der untersuchten Lymphknoten (Tiedje et al., 2015).

1.4.2. Radioiodtherapie (RIT)

Neben der chirurgischen Therapie ist die RIT die zweite wichtige Säule in der Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

Die DGN und die europäische Leitlinie formulieren ihre Ziele in der vollständigen Entfernung von postoperativ verbliebenen Restschilddrüsen- bzw. Tumorgewebe, um eine optimale Voraussetzung zur Nachsorge zu schaffen (Dietlein et al., 2015; Pacini, Schlumberger, et al., 2006). Durch Tg-Messungen und Iod-131-Ganzkörperszintigrafien können so frühzeitig Tumorreste, Lokalrezidive und Metastasen erkannt und therapiert werden. (Dietlein et al., 2015; Pacini, Schlumberger, et al., 2006).

Bei der RIT verwendet man kombinierte Beta- und Gammastrahler (Schicha & Schober, 2013). Dem Patienten wird dabei in der Regel über eine Kapsel, bei Unfähigkeit zu Schlucken über intravenöse Applikation, das radioaktive Iodisotop Iod-131 als Natrium-Iod verabreicht (Dietlein et al., 2015). Nach Resorption über den Dünndarm gelangt das Radioiod über die Blutbahn zur Schilddrüse und wird hier von den in der Zellmembran sitzenden Natrium-Iodid-Symportern in die Thyreozyten aufgenommen, in die Follikelzellen eingebaut und in den Schilddrüsenhormonen gespeichert (Schicha & Schober, 2013). Eine effektive Radioiodablation wird durch eine Stimulation des restlichen Schilddrüsengewebes durch das TSH sicher gestellt (Pacini, Schlumberger, et al., 2006). Der TSH-Zielwert von > 30 mU/l kann durch eine endogene oder exogene Stimulation erreicht werden (Dietlein et al., 2015; Pacini, Schlumberger, et al., 2006). Sollte ein großes Restschilddrüsengewebe bei der ersten ablativen RIT vorhanden sein, genügt ein TSH-Wert von < 30 mU/l (Dietlein et al., 2015).

Bei der endogenen Stimulation wird der Patient nach der Operation durch Schilddrüsenhormonentzug oder durch Absetzen einer Schilddrüsenhormon-Medikation, wie Levothyroxin, für 4-5 Wochen in eine Hypothyreose gebracht (Pacini, Schlumberger, et al., 2006). Alternativ gibt es die Möglichkeit durch zweimalige Applikation von rekombinantem humanen TSH (rhTSH, Thyrogen®) diesen Zustand zu erlangen (Pacini, Ladenson, et al., 2006). Vorteil der exogenen Stimulation liegt in der

Vermeidung von Symptomen der Hypothyreose, da Levothyroxin weiterhin eingenommen werden kann (Pacini, Ladenson, et al., 2006). Bei älteren Patienten oder Patienten mit Begleiterkrankungen wie z.B. Depression, kardiopulmonalen Erkrankungen oder einer Niereninsuffizienz ist dies von Vorteil (Dietlein et al., 2015). Auch wird die Lebensqualität erhalten und die Wirkung von einzelnen Medikamenten nicht beeinträchtigt (Dietlein et al., 2015; Dietlein et al., 2013; Pacini, Schlumberger, et al., 2006). Zusätzlich wird die Strahlenbelastung des restlichen Körpers durch eine niedrigere Blutaktivität bei normaler Nierenfunktion gering gehalten (Hanscheid et al., 2006).

Durch die Betastrahlung, die eine Reichweite von wenigen Millimetern hat, wird das übrige Iod speichernde Schilddrüsengewebe und Karzinomgewebe selektiv bestrahlt und zerstört (Dietlein et al., 2015; Schicha & Schober, 2013; Tiedje et al., 2015). Unter Schonung des umgebenden Gewebes, treten hohe Strahlendosen nur begrenzt auf (Schicha & Schober, 2013). Die weiter reichende Gammastrahlung kann von außen erfasst werden, womit dann die Aktivitätsaufnahme bestimmt und für die Szintigraphie genutzt werden kann (Schicha & Schober, 2013).

Das Tumorstadium und etwaige Risikofaktoren entscheiden über die Indikation zur ablativen RIT. Eine RIT wird leitliniengerecht bei Patienten durchgeführt, die der Low-risk-Gruppe (pT1b, pT2, cN0, pN0, M0), der High-risk-Gruppe (pT3, pT4, jedes N1, jedes M1) (siehe hierzu auch Abschnitt 1.3.1) zuzuordnen sind oder bei Patienten mit einem papillären Mikrokarzinom mit weiteren Risikofaktoren (Dietlein et al., 2015). Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem Multifokalität, Organkapselinfiltration, gering differenzierter Subtyp des papillären Schilddrüsenkarzinoms, infiltratives Tumorwachstum, Tumordurchmesser 6-10 mm, Familiarität und perkutane Vorbestrahlung der Halsweichteile (Dietlein et al., 2015). Im Gegensatz zur deutschen Leitlinie, empfiehlt die American Thyroid Association (ATA) nur in der ATA-High-risk-Gruppe (T4, jedes N, jedes M) sowie bei jedem M1-Stadium eindeutig die postoperative RIT (Haugen et al., 2016). In der ATA-Low-risk-Gruppe (jedes T1, T2, N0, Nx, M0, Mx) wird bei aggressiven Histologien bzw. Gefäßinvasion die ablativ RIT in Betracht gezogen (Haugen et al., 2016). Tumore, die in der deutschen Leitlinie in die High-risk-Gruppe fallen (T3, N1a, N1b), sollen nach der ATA nur dann einer ablativen RIT unterzogen werden, wenn zum Beispiel multiple vergrößerte

Lymphknotenmetastasen nachweisbar sind oder das Alter des Patienten ein erhöhtes Risiko darstellt (Dietlein et al., 2015; Haugen et al., 2016).

Die lokoregionäre Rezidivrate und die krankheitsassoziierte Mortalität wird durch die ablative RIT im Langzeitverlauf von über 10 Jahren signifikant gesenkt. (Mazzaferri & Jhiang, 1994; Samaan et al., 1992; Sawka et al., 2008; Sawka et al., 2004).

Die angewendete Iod-131-Aktivität für die RIT ist klinikabhängig unterschiedlich. In den Leitlinien der DGN werden Aktivitäten zwischen 1100 MBq und 3700 MBq, in bestimmten Fällen (R1-Resektion, histopathologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen, pT4) werden auch höhere Dosen bis 7400 MBq empfohlen (Dietlein et al., 2015). Ziel ist es, mit einer einzigen Therapie eine erfolgreiche Ablation zu erreichen, dessen Beurteilung $\geq 4-12$ Monate später auf Grund des stimulierten Tg-Spiegels und ggf. durch eine diagnostische I-131-Ganzkörperszintigrafie stattfindet (Dietlein et al., 2015). Dabei wird die Zielgröße des Tg-Wertes für eine erfolgreiche Ablation in der Literatur unterschiedlich angegeben: Die ATA begründet eine erfolgreiche Ablation in einem nicht nachweisbaren Serum-Tg, bei fehlenden Tg-Antikörpern und unauffälliger Bildgebung (Haugen et al., 2016). Laut deutscher Leitlinie sollte „Der Zeitpunkt für die Messung des stimulierten Tg-Spiegels [...] innerhalb des Zeitfensters von $\geq 4-12$ Monaten so spät bemessen sein, dass in der Regel ein stimulierter Tg-Spiegel unterhalb einer (klinikinternen) Interventionsschwelle gemessen werden kann“ (vgl. Dietlein et al., 2015, S.13). An der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU liegt dieser Schwellenwert bei 0,5 ng/ml.

Circa 48-72 Stunden nach der ablativen RIT muss zum endgültigen Staging eine I-131-Ganzkörperszintigrafie mit Restaktivität durchgeführt werden. Dabei erhöht die Bildgebung mit der Einzelphoton-Emissionscomputertomografie (SPECT) oder SPECT/CT die Sensitivität (Dietlein et al., 2013). Werden dabei Lymphknotenmetastasen entdeckt, sollte die primäre Behandlung eine chirurgische Entfernung dieser sein (Pacini, Schlumberger, et al., 2006).

1.4.3. Perkutane Strahlentherapie

Eine Empfehlung zur adjuvanten externen Strahlentherapie liegt auf Grund zu geringer Radiosensitivität heutzutage nicht mehr vor. Ist eine Rezidivresektion chirurgisch nicht

möglich, kann man eine perkutane Strahlentherapie durchführen (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie (DGAV), 2012).

1.4.4. Schilddrüsenhormonbehandlung

Um den Anreiz für das Zellwachstum in Hypothyreose zu unterdrücken und um normale Schilddrüsenhormonwerte im Blut zu erzielen, werden Patienten mit einem DTC nach einer totalen Thyreoidektomie und RIT lebenslang mit Schilddrüsenhormonen (i.d.R. Levothyroxin-Monotherapie) behandelt (Haugen et al., 2016; Leenhardt et al., 2013; M. J. Schlumberger, 1998; Tiedje et al., 2015).

Bei der Einstellung des TSH-Wertes kommt es auf die Risikogruppe des Patienten an. Eine vollständige TSH-Suppression auf Werte $< 0,1$ mU/l empfiehlt die ATA und der European Consensus nur noch für High-Risk-Patienten und Patienten mit persistierender Erkrankung (Haugen et al., 2016; Pacini, Schlumberger, et al., 2006). Aus Mangel an Daten für einen Nutzen der Suppression bei Low-Risk-Patienten ohne Krankheitsnachweis, wird im Verlauf ein TSH-Wert im unteren Normbereich empfohlen (Haugen et al., 2016; Pacini, Schlumberger, et al., 2006). Die genauen TSH-Zielwerte sind nicht endgültig festgelegt und liegen zwischen 0,1-2 mU/l (Dietlein et al., 2013; Haugen et al., 2016).

Die Nebenwirkungen unter einer Suppressionstherapie sollten vor allem bei älteren Patienten oder Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen sowie Osteopenie bzw. Osteoporose beachtet werden (Haugen et al., 2016; Tiedje et al., 2015).

1.4.5. Therapie des metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Die Standardaktivitäten bei Vorliegen von inoperablen oder nicht vollständig entfernbaren Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen liegen bei 4.000 bis 11.000 MBq (Dietlein et al., 2015).

Metastasen werden meistens interdisziplinär behandelt. Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen sollten auch bei Radioiodspeicherung primär operativ entfernt und anschließend mit RIT behandelt werden (Dietlein et al., 2015; Pacini, Schlumberger, et al., 2006). Mikronoduläre und makronoduläre iod-speichernde

pulmonale Metastasen werden, ggf. mehrfach, mit ¹³¹Iod therapiert (Dietlein et al., 2015; Haugen et al., 2016). Dabei haben mikronoduläre iod-speichernde pulmonale Metastasen die bessere Chance auf eine komplette Remission (Ronga et al., 2004; M. Schlumberger et al., 1996). Die Möglichkeit einer chirurgischen Resektion oder Radiofrequenzablation sollte vor allem bei fehlender Iodspeicherung immer geprüft werden (Dietlein et al., 2013). Knochen- und Hirnmetastasen sollten aus einer Kombination von operativer Entfernung und RIT behandelt werden. Sollte eine komplette Resektion nicht durchführbar sein, kann eine Kombination aus Strahlentherapie, RIT und systemischer Therapie die Behandlung darstellen (Dietlein et al., 2015; Haugen et al., 2016).

1.5. Nachsorge

Durch eine lebenslange Nachsorge soll sichergestellt werden, dass mögliche Rezidive frühzeitig erkannt und therapiert werden (Haugen et al., 2016). Zudem werden die TSH-Suppression bzw. die Levothyroxin-Ersatztherapie überwacht, um eine zu aggressive bzw. zu schwache Therapie zu verhindern (Haugen et al., 2016). Regelmäßige Nachsorgetermine werden empfohlen. Dabei sollten diese in den ersten 5 Jahren alle 6 Monate und danach lebenslang jährlich stattfinden (Dietlein et al., 2013). An der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU finden in Anlehnung an die nationalen Leitlinien im ersten Jahr die Kontrollen in einem dreimonatlichen Abstand, im zweiten Jahr sechsmonatlich, danach jährlich statt. Im Verlauf werden die Abstände der Nachsorgetermine ggf. auf 18-24 Monate erhöht.

Bei jeder Kontrolle sollte eine klinische Untersuchung sowie die Sonografie des Halses mit speziellem Augenmerk auf das Schilddrüsenbett und die Halslymphknoten durchgeführt werden. $\geq 4-12$ Monate nach der ablativen RIT wird in Deutschland obligat eine diagnostische I-¹³¹-Ganzkörperszintigrafie und die Messung des Tg-Spiegels unter TSH-Stimulation durchgeführt (Dietlein et al., 2015). Danach wird diese nur noch bei einem Verdacht auf ein Rezidiv veranlasst. Jede Kontrolle beinhaltet eine Blutabnahme, bei der der Tumormarker Tg zusammen mit der Tg-Wiederfindung und der Tg-Antikörper bestimmt werden (Dietlein et al., 2013; Haugen et al., 2016). Die Tg-Werte sind erst im Verlauf aussagekräftig, wenn diese unter Levothyroxin-Substitution

gemessen werden (Dietlein et al., 2013). Bei einem Tg-Anstieg zwischen 0,2 und 2 ng/ml kann die Durchführung einer funktionellen und morphologischen Bildgebung überlegt werden (Dietlein et al., 2013). Die funktionelle Tg-Assay-Sensitivität sollte bei 0,1-0,3 ng/ml liegen. Zudem werden die Schilddrüsenfunktionsparameter (TSH, fT4, fT3) gemessen und bei einem bestehenden postoperativen Hypoparathyreoidismus wird die Substitutionstherapie überprüft (Dietlein et al., 2013).

1.5.1. Thyreoglobulin

Das Glykoprotein Thyreoglobulin (Tg) wird in den Follikeln der Schilddrüse gelagert und zur Synthese der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Triiodthyronin (T3) verwendet (Gay et al., 2010). Nachdem die Schilddrüse operativ und per RIT vollständig entfernt wurde, wird das Tg zu einem sensitiven und spezifischen Tumormarker für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom (Dietlein et al., 2013). Das Tg-Level und die Verlaufsserie des Wertes, die möglichst im gleichen Labor mit gleichem Assay gemessen werden sollte, können Rezidive oder eine Tumorpersistenz erkennen lassen (Dietlein et al., 2013; Pacini, Schlumberger, et al., 2006). Jeder Nachweis bzw. Anstieg eines unstimulierten oder stimulierten Tg im Verlauf sollte verdächtig sein (Dietlein et al., 2013; Pacini, Schlumberger, et al., 2006). Bei jeder Tg-Bestimmung müssen die Tg-Antikörper sowie die Tg-Wiederfindung mitbestimmt werden (Dietlein et al., 2013; Haugen et al., 2016). Beide Parameter können zu falsch negativen Tg-Messungen führen (Dietlein et al., 2013; Haugen et al., 2016). Auch können winzige Lymphknotenmetastasen auf Grund von zu wenig Tumormasse kein Tg ausschütten und so nicht entdeckt werden (Dietlein et al., 2013).

1.5.2. Weitere bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Bei Verdacht auf nicht-iodspeichernde Metastasen in Zusammenhang mit ansteigendem Tg und negativer I-131-Ganzkörperzintigrafie kann eine PET/CT mit F-18-Fluorodeoxyglukose (FDG-PET/CT) durchgeführt werden (Haugen et al., 2016). Dabei wird die Sensitivität durch eine exogene TSH-Stimulation gesteigert (Haugen et al., 2016). Die ATA empfiehlt auch, ein FDG-PET/CT als initiales Staging bei gering

differenzierten oder invasiven onkozytären Schilddrüsenkarzinomen in Betracht zu ziehen (Haugen et al., 2016). Weitere Bildgebung, wie ein CT des Thorax, wird bei einem Verdacht auf Lungenmetastasen eingesetzt, bei Verdacht auf Knochenmetastasen eine Skelettszintigrafie (Dietlein et al., 2015).

1.6. Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

In Deutschland unterscheidet sich die Lebenserwartung in den Stadien pT1-3, pN0, M0 für das papilläre und das traditionell minimalinvasive follikuläre Schilddrüsenkarzinom nach leitliniengerechter Therapie statistisch nicht von der der Normalbevölkerung (Verburg et al., 2013; Vrachimis et al., 2013). Eine geringere Lebenserwartung sieht man bei den wenig differenzierten und beim grobinvasiven FTC, das eher ältere Patienten betrifft, und bei den Tumorstadien pT4 und M1 (Verburg et al., 2013). Bei Patienten mit PTC und Fernmetastasen liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 81 %, bei Patienten mit FTC und Fernmetastasen bei 45 % (Gilliland et al., 1997). Ein Lymphknotenstatus N1b verringert das Überleben bei adäquater Therapie nicht (Verburg et al., 2013). Die lokoregionäre Rezidivrate ist aber bei Lymphknotenmetastasen im lateralen Halskompartiment (N1b) höher als diese im zervikozentralen Kompartiment (N1a) (de Meer et al., 2012).

2. Zielsetzung

Das PTC ist mit 85 % die am häufigsten auftretende Schilddrüsenmalignität (Fagin & Wells, 2016; Janovitz & Barletta, 2018). Im Vergleich zu anderen Arten des Schilddrüsenkarzinoms zeichnet es sich durch einen gemäßigten klinischen Verlauf und eine sehr gute Prognose aus (Hundahl et al., 1998). Neben dem konventionellen Typ des PTC wurden zahlreiche, verschiedene histopathologische Varianten für das PTC beschrieben. Unter anderem Subtypen mit schlechterer Prognose, wie zum Beispiel die großzellige, „Hobnail“, kolumnärzellige und diffus sklerosierende Variante des PTC (Janovitz & Barletta, 2018). Bis heute wird die Prognose des OPTC kontrovers diskutiert. Zusätzlich wurde das OPTC in vielen Veröffentlichungen nicht klar von dem onkozytär follikulären Schilddrüsenkarzinom (OFTC) abgegrenzt und mit diesem

zusammen ausgewertet (Bhattacharyya, 2003; Lopez-Penabad et al., 2003; Oluic et al., 2017). Deshalb war Ziel der vorliegenden Arbeit, den Langzeitverlauf und das Outcome bezüglich des Therapieansprechens des onkozytären papillären Schilddrüsenkarzinoms (OPTC) im Vergleich zum konventionellen Typ des papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC) nach initialer adjuvanter Radioiodtherapie zu untersuchen. Zu diesem Zweck sollte speziell die Entwicklung von Rezidiven und Metastasen sowie Gesamtüberlebens- als auch krankheitsspezifische Überlebensraten ermittelt werden. Ferner sollten Risikofaktoren für das Überleben gefunden werden.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

Hypothese A:

H0: Das Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Überleben des OPTC und des PTC unterscheiden sich nicht.

H1: Das OPTC weist gegenüber dem PTC ein geringeres Gesamtüberleben sowie krankheitsspezifisches Überleben auf.

Hypothese B:

H0: Die Rezidivrate von OPTC und PTC unterscheidet sich nicht.

H1: OPTC bilden häufiger Fernmetastasen, LK-Metastasen und/oder Lokalrezidive.

3. Material und Methoden

3.1. Datenerhebung, Einschluss und Ausschluss

Für diese Studie wurden retrospektiv Daten von Patienten ausgewertet, bei denen die histopathologisch gesicherte Diagnose eines OPTC bzw. PTC vorlag und die sich einer adjuvanten initialen Radioiodtherapie in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU zwischen 1993 und 2001 unterzogen. Hierfür wurden initial aus den stationären Patientenbüchern von den darin vermerkten 1224 Patienten diejenigen Patienten herausgefiltert, die im Zeitraum vom 1.1.1993 bis 31.12.2001 eine ablative I-131-RIT wegen eines Schilddrüsenkarzinoms erhalten haben (siehe auch Abbildung 1). Mit Hilfe der Patientenakten aus dem medizinischen Zentralarchiv der

Universitätsklinik, der internen Schilddrüsendatenbank, dem klinischen Informationssystem „LAMP“ und den Überlebensdaten des Tumorregisters München wurde dann retrospektiv über 1090 Patienten eine Primär-Datenbank erstellt.

Für die hier vorgelegte Auswertung wurden nur Daten von Patienten mit einem histopathologisch gesicherten OPTC und solche mit einem histopathologisch gesicherten PTC herangezogen. Patienten mit einem gering bzw. undifferenzierten, anaplastischen, medullären, klassisch follikulären Schilddrüsenkarzinom sowie solche mit einer großzellige Variante oder anderen Variante des PTC – mit Ausnahme des OPTC – wurden ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden auch Patienten, bei denen ein zeitlicher Abstand zwischen Operation und RIT von mehr als 12 Monaten vorlag, Patienten unter 18 Jahren und Patienten ohne Nachsorge. Patienten, die mit einer initialen Radioioddosis von weniger als 3000 MBq, auf Grund von Restschilddrüsengewebe in der Sonografie und/oder gleichzeitige hohe lokale Aufnahme von Radioiod in der I-131-Ganzkörperszintigrafie therapiert wurden, wurden ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen, um ein adäquates Thyreoidektomie-Stadium zu sichern. Der endgültigen Studiengruppe lagen somit insgesamt Daten von 563 Patienten (47 OPTC- und 516 PTC-Patienten) zugrunde. Die Daten der 516 PTC-Patienten dienten als Referenzgruppe.

Die Patientendaten mit gesichertem FTC und OFTC wurden in einer gesonderten Studie untersucht (siehe hierzu Abschnitt 13). Die Ergebnisse werden in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht besprochen.

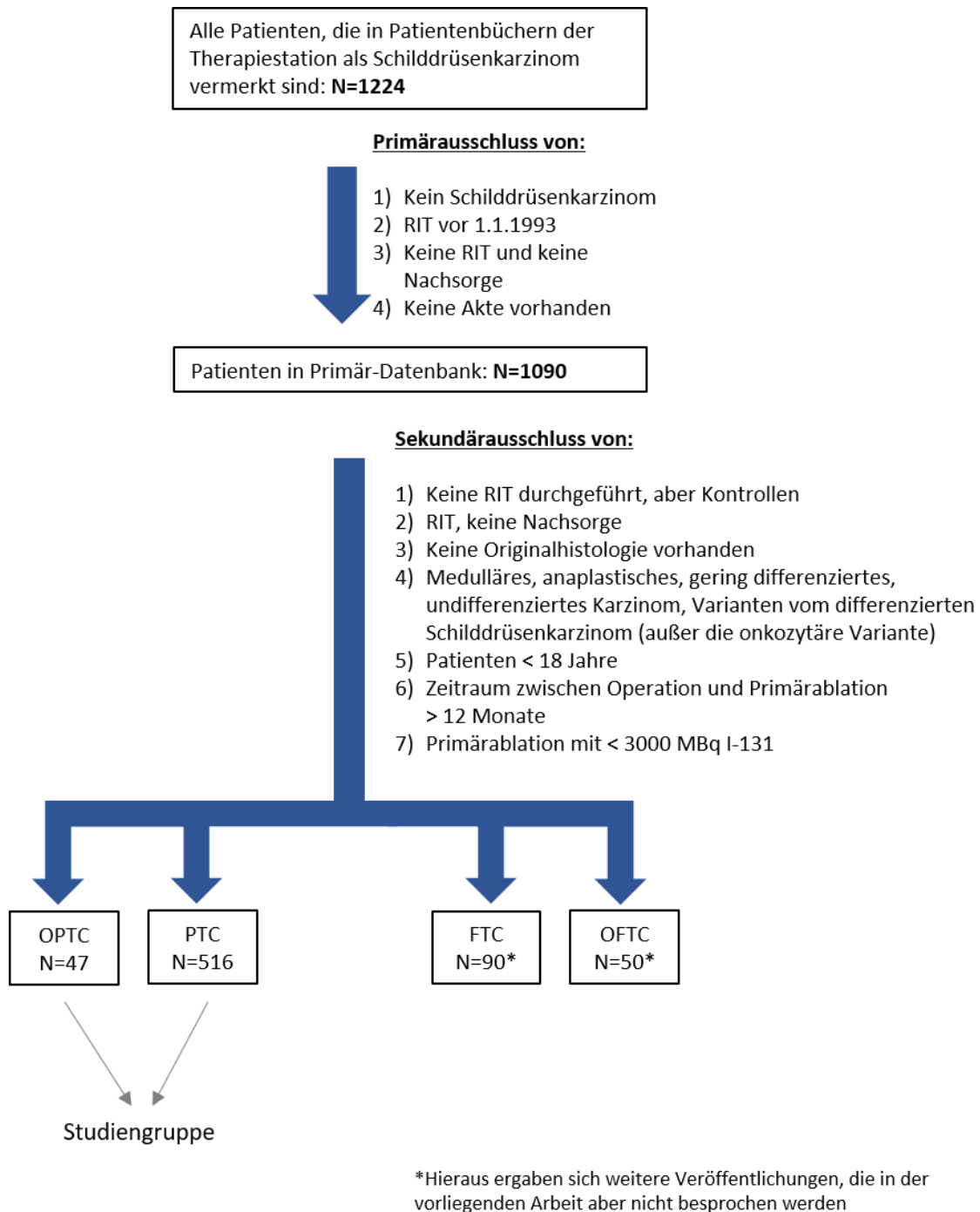


Abbildung 1: Methodik Einschluss/Ausschluss

3.2. Pathologie

In dem der Studie zugrunde liegenden Zeitraum von 1993 - 2001 hatte man in den pathologischen Berichten die 4. Auflage von 1992 (Hermanek, 1993) sowie die 5. Auflage von 1997 (Wittekind, 1997) der TNM-Klassifikation maligner Tumore der International Union against Cancer (UICC) verwendet, um das TNM-Staging zu klassifizieren. Um eine vergleichbare aktuelle Klassifikation zu erhalten, wurden die veralteten Auflagen mit Hilfe der Histologien an die 7. Auflage der UICC angepasst, so dass das TNM-Staging bei allen Patienten dem der 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumore entspricht (Edge et al., 2010; Wittekind, 2012). Die Darstellung erfolgt in Tabelle 3 und in den Tabelle 4 und 5.

Tabelle 3: TNM-Klassifikationen der 7. Auflage, 5. Auflage und 4. Auflage im Vergleich

TNM	7. Auflage	5. Auflage / 4. Auflage
T1	≤ 2 cm, begrenzt auf SD	≤ 1 cm, begrenzt auf SD
T1a	≤ 1 cm, begrenzt auf SD	
T1b	> 1-2 cm, begrenzt auf SD	
T2	> 2-4 cm, begrenzt auf SD	> 1-4 cm, begrenzt auf SD
T3	> 4 cm oder minimale Ausbreitung jenseits der SD (=Ausbreitung in M. Sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichgewebe) <ul style="list-style-type: none"> - Infiltration der Schilddrüsenkapsel mit Übertritt - Überschreiten der Schilddrüsenkapsel - Infiltration von perithyreoidalem Faszienn- und Fettgewebe - Infiltration von Halsweichteilen - Kontinuitätsausbreitung in das extrathyreoidale Weichgewebe - Infiltration von Epithelkörperchen - Infiltration des angrenzenden Muskel- und Bindegewebes - Nervenscheideninvasion - Infiltration der Vena jugularis 	> 4 cm, begrenzt auf SD
T4		Tumor jenseits der SD
T4a	Subkutangewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens, quergestreifte Muskulatur/ Skelettmuskulatur	
T4b	Prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße, A. carotis	
jedes T a		solitärer Tumor
jedes T b		Multifokaler Tumor

Nx	Regionäre LK nicht beurteilbar (< 0/6 LK)	Regionäre LK nicht beurteilbar
N0	keine regionären LK-Metastasen (> 6 LK)	keine regionären LK-Metastasen (> 6 LK)
N1	Regionäre LK-Metastasen - „Cervikal“ - Ipsilaterale Halslymphknoten - Rechte oder linke „Halsseite“ - Alle Unsicherheiten	Regionäre LK-Metastasen
N1a	Metastasen in LK des Level VI (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen präalaryngeale und Delphi-LK) - LK im perithyreoidalen Fettgewebe - Zentrales Kompartiment - Fossa jugularis - Randbereich der SD/ unterer Pol der SD - Ringknorpel - Medial unten - „zentral links“	Metastasen in ipsilateralen Hals-LK
N1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen (Level I, II, III, IV, V) oder retropharyngealen oder oberen mediastinalen LK - Kieferwinkel - Laterales Halskompartiment - Gefäß-Nerven-Scheide - Supraclavikulär - Neck-dissection entlang V. jugularis interna - „lateral unten“; „rechte Halsseite unten“; rechts lateral - Halsseite hinten - Karotisgabel - Rechtes Halsdreieck	Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie oder kontralateralen Hals-LK oder in mediastinalen LK
M0	Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen	Fernmetastasen

T: Tumor, N: Nodus, M: Metastase, SD: Schilddrüse; eigene Ergänzungen in kursiver Schrift; modifiziert nach (Hermanek, 1993; Wittekind, 1997, 2012)

Tabelle 4: TNM-Stadiengruppierung; Papillär- oder follikulär – Alter < 45 Jahre

Stadium I	Jedes T	Jedes N, Nx	M0; Mx
Stadium II	Jedes T	Jedes N, Nx	M1; Mx
Stadium III	-	-	-
Stadium IV	-	-	-

T: Tumor, N: Nodus, M: Metastase; modifiziert nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation (Wittekind, 2012); eigene Ergänzungen in kursiver Schrift

Tabelle 5: TNM-Stadiengruppierung; Papillär und follikulär–Alter ≥ 45 Jahre

Stadium I	T1a, T1b	N0; Nx	M0; Mx
Stadium II	T2	N0; Nx	M0; Mx
Stadium III	T3	N0; Nx	M0; Mx
	T1, T2, T3	N1a	M0; Mx
Stadium IVA	T1, T2, T3	N1b	M0; Mx
	T4a	N0, N1, Nx	M0; Mx
Stadium IVB	T4b	Jedes N, Nx	M0; Mx
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N, Nx	M1

T: Tumor, N: Nodus, M: Metastase; modifiziert nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation (Wittekind, 2012); eigene Ergänzungen in kursiver Schrift

3.3. Therapie der Patienten

Alle Patienten, die in die Studie einbezogen wurden, unterzogen sich einer totalen oder fast totalen (near-total) Thyreoidektomie und wurden für die adjuvante RIT in die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU überwiesen. Diese Patienten erhielten eine zervikale Sonografie des Schilddrüsenbetts und der Lymphknotenkompartimente I-VI. Die RIT wurde mit einer mittleren I-131-Dosis von 3771 ± 475 MBq in Hypothyreose nach Schilddrüsenhormonentzug in Übereinstimmung mit den deutschen und europäischen Empfehlungen durchgeführt (Dietlein et al., 2015; Pacini, Schlumberger, et al., 2006). TSH, fT4, fT3, Tg und Tg-Wiederfindung wurden vor der Radioiodgabe gemessen. Dabei wurde festgelegt, dass ein postoperativer, stimulierter Tg zum Zeitpunkt der ersten RIT von > 10 ng/ml, als „Tg out of proportion“ definiert wird. Diese Definition basiert auf einer derzeitigen ATA-Aussage, dass postoperative Tg-Werte (stimuliert oder unstimuliert) > 10 ng/ml die Wahrscheinlichkeit einer persistierenden oder wiederauftretenden Krankheit oder die Entstehung von Fernmetastasen oder das Versagen der initialen RIT und das Sterben an einem Schilddrüsenkarzinom erhöht (Haugen et al., 2016).

3.4. Follow up der Patienten

Nach der Primärablation wurden die Nachsorgeuntersuchungen normalerweise alle 3 Monate im ersten Jahr, alle 6 Monate im zweiten Jahr und danach jährlich durchgeführt. Bei jedem Kontrolltermin wurde eine zervikale Sonografie vom Schilddrüsenbett und den zervikalen Lymphknotenkompartimenten von einem

Nuklearmediziner durchgeführt. Zusätzlich wurden TSH, fT4, fT3, Tg und Tg-Wiederfindung bestimmt. Eine I-131-Ganzkörperszintigrafie wurde in Hypothyreose nach Schilddrüsenhormonentzug im Mittel $3,9 \pm 1,5$ Monate nach der ablativen Radioiodtherapie durchgeführt, um das Therapieansprechen zu überprüfen. Während der Nachsorge wurden zusätzlich radiologische Untersuchungen, wie z.B. Röntgen-Thorax, CT-Thorax und MRT vom Hals, oder ein Ganzkörper FDG-PET-Scan durchgeführt, wenn ein Tumorrezidiv vermutet wurde. Während des Nachbeobachtungszeitraumes waren die TSH-Zielwerte bis zum Jahr 2013 bei $< 0,1 \mu\text{U/ml}$ festgelegt. Nach dem Jahr 2013 wurden die TSH-Zielwerte für Patienten, die seit fünf Jahren *No evidence of disease* (NED) aufwiesen, auf 0,3 bis $1,0 \mu\text{U/ml}$ festgelegt. Die gleichen Zielwerte gelten auch für Patienten mit dem TNM-Stadium pT1/2, pN0, cM0 und R0. Bei zusätzlich durchgeführter RIT wurden standardmäßig 7400 MBq I-131 verabreicht. Abhängig von der individuellen Entscheidung des behandelnden Arztes wurden im Einzelfall auch nur mit 3700 MBq oder mit 9200 MBq I-131 therapiert. 9200 MBq I-131 wurde im Fall einer wiederauftretenden Krankheit verabreicht.

3.5. Endpunkte der Studie

Nach der initialen Primärablation und beim zuletzt dokumentierten Kontrolltermin wurde die Gesamtzahl der Patienten mit *Evidence of disease* (ED) und *No evidence of disease* (NED) berechnet. NED wurde wie folgt definiert: Tg unter der Nachweisgrenze vom jeweiligen Assay. Dieses wurde während des Nachbeobachtungszeitraumes sensitiver (erste Kontrolle $< 1,6 \text{ ng/ml}$ bei allen Patienten; letzte Kontrolle des Nachbeobachtungszeitraumes: $< 0,5 \text{ ng/ml}$ bei 89 %, $< 1 \text{ ng/ml}$ bei 4 % und $< 1,6 \text{ ng/ml}$ bei 7 % der Patienten); kein Hinweis auf morphologischen oder funktionellen Tumor. Die Rezidivrate wurde nur für Patienten mit M0/Mx-Status und kompletten Therapieerfolg in der ersten Kontrolle nach ablativer RIT berechnet, was ein unauffälliges I-131-Ganzkörperszintigramm und einen stimulierten Tg-Wert unter der Nachweisgrenze von $< 1,6 \text{ ng/ml}$ einschloss. Ein Rezidiv wurde angenommen, wenn Tg-Werte über die Nachweisgrenze anstiegen oder wenn ein Tumorherd während des Follow up zwischen der zweiten und der letzten Nachsorgeuntersuchung entdeckt wurde. Das Gesamtüberleben wurde als Zeitraum vom Tag der Operation bis zum Tod

jedweder Ursache definiert. Das krankheitsspezifische Überleben wurde als Zeitraum vom Tag der Operation bis zum Zeitpunkt des tumorabhängigen Todes definiert. Eine komplette Remission (CR) wurde als funktionelles und/oder morphologisches Verschwinden von allen Tumorherden und einem Tg unter der Nachweisgrenze definiert. Partielle Remission (PR) wurde angenommen, wenn Tumorherde sich um mindestens 30 % verkleinerten und der Tg-Wert damit übereinstimmte. Persistierten weiterhin Tumorherde und lag der Tg-Wert über der Nachweisgrenze, ohne dass dieser eine deutliche Abnahme zeigte, wurde eine stabile Erkrankung (SE) angenommen. Zeigte der Tg eine deutliche Abnahme, wurde dieser Zustand als PR klassifiziert. PD wurde angenommen, wenn eine oder mehrere Tumorherde auftraten und/oder ein eindeutiges Fortschreiten eines bereits existierenden Tumorherdes nachweisbar war (mindestens 20 % Wachstum des längsten Durchmessers des Zielherdes, wenn eine morphologische Bildgebung verfügbar war).

3.6. Gruppenmatching

Um einen Einfluss der Patientenbasisdaten auf das Überleben in einer Subgruppen-Analyse auszuschließen, wurde ein Gruppenmatching zwischen den OPTC- und PTC-Patienten durchgeführt. Angepasst wurden Alter, Geschlecht, TNM-Klassifikation, R-Stadium, Tumorgröße und Radioiod-Dosis. Nach dem Matching konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

3.7. Angewandte statistische Verfahren

Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics (Version 25.0, IBM North America) benutzt. In der deskriptiven Statistik wurden metrische Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) bzw. Median (Minimum; Maximum (Min; Max)) und grafisch als Boxplot dargestellt. Kategoriale Variablen wurden als absolute Häufigkeiten mit Prozentzahlen beschrieben. Prozentangaben wurden auf eine ganze Zahl gerundet. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Der Vergleich von normalverteilten parametrischen Variablen zwischen OPTC- und PTC-Patienten wurde mit dem Student's t-test durchgeführt; der Mann-Whitney-U-Test wurde für nichtparametrische Daten verwendet. Kategoriale Variablen

wurden mittels Fisher-Exakt-Test ausgewertet. Der Vergleich von Gesamtüberleben und krankheitsspezifischem Überleben wurde auf der Grundlage der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-rank-Test berechnet. Das Überleben wurde als Mittelwert (95 %-Konfidenzintervall) dargestellt, da der Median hier nicht erreicht wurde. Für das Gesamtüberleben wurde als Ereignis der Zeitpunkt des Todes jedweder Art festgelegt; zensiert wurden Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Ereignis auftrat. Für das krankheitsspezifische Überleben wurde der Tod infolge des Schilddrüsenkarzinoms (= tumorabhängig) als Ereignis definiert; zensiert wurden Patienten, bei denen innerhalb des Beobachtungszeitraums kein Ereignis auftrat oder dessen Tod unabhängig vom Schilddrüsenkarzinom eintrat. Der Einfluss von bestimmten Variablen auf das Überleben wurde mit Hilfe der Cox-Regression berechnet. Hierfür wurden Parameter, die einen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- bzw. krankheitsspezifische Überleben in der univariaten Analyse aufwiesen, in die multivariate Analyse eingeschlossen. Umgekehrt wurden Parameter mit einem p -Wert $\geq 0,05$ nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen. Das multivariate Regressionsmodell wurde durchgeführt, um Prognosefaktoren herauszufinden, die mit einem krankheitsbezogenen spezifischen Überleben bzw. dem Gesamtüberleben assoziiert sind. Statistische Signifikanz wurde definiert als zweiseitige p -Werte $< 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1. Primär-Datenbank

Nach dem initialen Filtern der Patientendaten lässt sich folgendes Gesamtkollektiv in der Primär-Datenbank beschreiben:

Von 1090 Patienten waren 73,6 % weiblich und 26,4 % männlich. Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei $52,3 \pm 15,1$ Jahren. Der jüngste Patient war 7,3 Jahre und der älteste 90,7 Jahre alt. Das Gesamtkollektiv wurde $9,6 \pm 6,5$ Jahre nachbeobachtet. Es konnten 15 verschiedene Karzinome aus den pathologischen Berichten eruiert werden. Die im Gesamtkollektiv vorkommenden verschiedenen Histologien sind der Tabelle 6 zu entnehmen. Hierbei gilt es zu beachten, dass die Terminologie und Klassifikation der Varianten der differenzierten

Schilddrüsenkarzinome sich in der Vergangenheit mehrfach geändert hat und somit die aufgeführten Bezeichnungen sich im Einzelfall von den Histologien in Abschnitt 1.1.2 unterscheiden.

Tabelle 6: Auflistung aller vorkommenden Karzinome im Gesamtkollektiv

Histologie	N
PTC inkl. papilläres Mikrokarzinom	601 (55 %)
PTC mit follikulärer Variante	139 (13 %)
OPTC	51 (5 %)
PTC mit diffus sklerosierender Variante	38 (4 %)
PTC mit hochprismatischer Variante	1 (< 1 %)
PTC mit insulärer Variante	1 (< 1 %)
PTC mit großzelliger Variante („tall cells“)	5 (1 %)
FTC (konventionell)	146 (13 %)
OFTC	71 (7 %)
FTC mit hellzelliger Variante	3 (< 1 %)
FTC mit insulärer Variante	4 (< 1 %)
Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC)	1 (< 1%)
Undifferenziertes (anaplastisches) Schilddrüsenkarzinom (ATC)	8 (1 %)
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	6 (1 %)
Gemischte Histologien bzw. multifokale Tumore mit unterschiedlichen Anteilen	15 (1 %)

4.2. Ergebnisse der Studiengruppe

4.2.1. Patientendaten

Für die vorliegende Arbeit wurden die Patientendaten von insgesamt 563 Patienten ausgewertet. Die Ausgangsdaten der OPTC- und PTC-Gruppe werden in Tabelle 7 dargestellt. Eingeschlossen wurden 431 weibliche (77 %) und 132 männliche (23 %) Patienten. Das mittlere Alter lag bei $50,7 \pm 13,5$ Jahren. Von den 563 Patienten hatten 47 Patienten (8 %) die Diagnose eines OPTC und 516 Patienten (92 %) die eines PTC. 131 Patienten (23 %) wurden mit einer Thyreoidektomie und ablativer RIT, 289 Patienten (51 %) mit einer Thyreoidektomie, Lymphadenektomie (LAE) und ablativer RIT, 28 Patienten (5 %) mit Thyreoidektomie, ablativer RIT und externer Bestrahlung des Halses (ERT), und 115 Patienten (20 %) mit Thyreoidektomie, LAE, ablativer RIT sowie ERT des Halses behandelt.

Tabelle 7: Patientendaten zum Zeitpunkt der Primärpräsentation

	Gesamt N=563	OPTC N=47 (8 %)	PTC N=516 (92 %)	p-Wert
Alter (Jahre); MW ± SD	50,7 ± 13,5	55,2 ± 12,3	50,3 ± 13,5	0,016
> 45 Jahre	377 (67 %)	37 (79 %)	340 (66 %)	0,077
Weiblich	431 (77 %)	38 (81 %)	393 (76 %)	0,59
Initiale I-131-Dosis (MBq); MW ± SD	3771 ± 475 (IQA 160)	3798 ± 557 (IQA 185)	3769 ± 467 (IQA 160)	0,932
Kumulative I-131-Dosis (MBq); MW ± SD	7085 ± 8149 (IQA 3850)	9236 ± 11110 (IQA 3768)	6889 ± 7809 (IQA 3850)	0,344
Beobachtungszeitraum (Jahre); Median (Min; Max)	9,9 (0.3; 23.5)	7,9 (0.3; 23)	9,9 (0.3; 23.5)	0,814
Zeit zwischen OP und RIT (Tage); Median (Min; Max)	45 (11; 328)	46 (11; 121)	44 (14; 328)	0,658
Tumorgröße (cm), MW ± SD	1,6 ± 1,3 (IQA 1,5)	2,8 ± 1,8 (IQA 2,15)	1,5 ± 1,2 (IQA 1,5)	< 0,001
Mittlere Tumorgröße > 4cm; (11 % unbekannt)	32 (6 %)	8 (20 %)	24 (5 %)	0,002
Multifokalität (11 % unbekannt)	136 (27 %)	9 (21 %)	127 (28 %)	0,375
Tg out of proportion initial	110 (20 %)	12 (26 %)	98 (19 %)	0,336

MW ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; IQA: Interquartilsabstand, MBq: Megabecquerel; (Wenter et al., 2019)

Eine initiale adjuvante RIT wurde durchschnittlich 49 ± 22 Tage nach der Operation mit einer initialen Dosis von 3771 ± 475 MBq I-131 in Hypothyreose mit einem TSH-Wert > 30 µU/ml durchgeführt. Die Durchschnitts-Tumorgröße lag bei 1,6 ± 1,3 cm. 32 Patienten (6 %) hatten einen Tumor größer als 4 cm. Ein „Tg out of proportion“ zum Zeitpunkt der ersten RIT lag bei 110 Patienten (20 %) vor. Multifokalität wurde bei 136 Patienten (27 %) beobachtet. Die Einteilung in die TNM-Klassifikation und die Tumor-Stadien sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 8: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome bei Primärpräsentation

TNM-Klassifikation	Gesamt N=563	OPTC N=47 (8 %)	PTC N=516 (92 %)	p-Wert
pTx	29 (5 %)	5 (11 %)	24 (5 %)	0,015 (pT1/2 vs. pT3/4; $p = 0,861$)
pT1a, pT1b	317 (56 %)	18 (38 %)	299 (58 %)	
pT2	64 (11 %)	11 (23 %)	53 (10 %)	
pT3	138 (25 %)	13 (28 %)	125 (24 %)	
pT4a	14 (3 %)	0 (0 %)	14 (3 %)	
pT4b	1 (< 1 %)	0 (0 %)	1 (< 1 %)	
pN0	282 (50 %)	22 (47 %)	260 (50 %)	0,036
pN1a, pN1b, pN1	122 (22 %)	5 (11 %)	117 (23 %)	
pNx	159 (28 %)	20 (43 %)	139 (27 %)	
cM0, cMx	549 (98 %)	45 (96 %)	504 (98 %)	0,329
cM1	14 (3 %)	2 (4 %)	12 (2 %)	
pR0	352 (63 %)	32 (68 %)	320 (62%)	0,815
pR1	21 (4 %)	1 (2 %)	20 (4 %)	
pR2	2 (< 1 %)	0 (0 %)	2 (< 1 %)	
pRx	2188 (33 %)	14 (30 %)	174 (34 %)	

T: Tumor, N: Nodus, M: Metastase, R: Resektion, p: histopathologisch, c: klinisch; (Wenter et al., 2019)

Tabelle 9: Tumorstadien der Schilddrüsenkarzinome bei Primärpräsentation

Stadium	Gesamt N=563	OPTC N=47 (8 %)	PTC N=516 (92 %)	p-Wert
I	378 (67 %)	24 (51 %)	354 (69 %)	0,065
II	30 (5 %)	6 (13 %)	24 (5 %)	
III	77 (14 %)	9 (19 %)	68 (13 %)	
III-IVa	7 (1 %)	0 (0 %)	7 (1 %)	
IVa	44 (8 %)	4 (9 %)	40 (8 %)	
IVb	1 (< 1 %)	0 (0 %)	1 (<1 %)	
IVc	10 (2 %)	2 (4 %)	8 (2 %)	
fehlend	16 (3 %)	2 (4 %)	14 (3 %)	

(Wenter et al., 2019)

4.2.2. Outcome Analyse

Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 9,9 (0,3; 23,5) Jahren. Bei der ersten Kontrolle nach initialer RIT hatten 407 von 563 Patienten (72 %) NED. Rezidive wurden bei 25 von den 407 Patienten (6 %) mit NED bei der ersten Kontrolle beobachtet. Bei der letzten Kontrolle hatten 514 von 563 Patienten (91 %) NED. 96 Patienten (17 %) waren verstorben. Das Schilddrüsenkarzinom war bei 15 von 563 Patienten (3 %) die Todesursache (Abbildung 2).

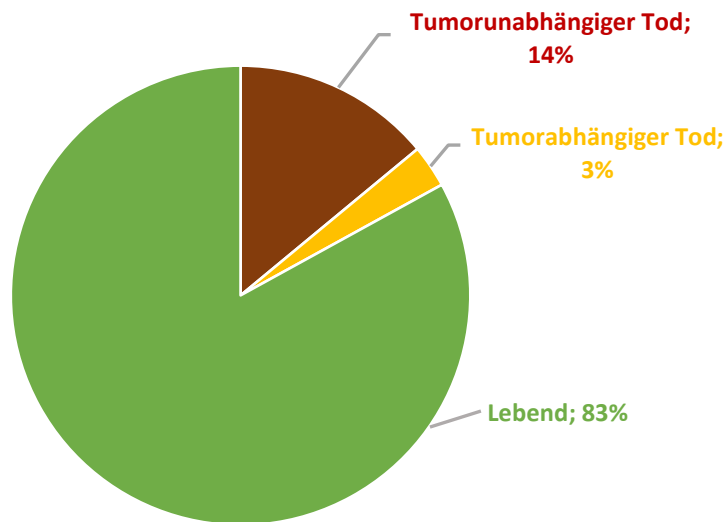


Abbildung 2: Tumorabhängige und –unabhängige Mortalität der Gesamtgruppe

4.3. Vergleich der OPTC- mit der PTC-Gruppe

4.3.1. Patientendaten

In diesem Abschnitt werden die Patientendaten der OPTC- und PTC-Gruppe gegenübergestellt und in den Fokus genommen. Die Tabelle 7-9 fassen die zugehörigen Patientendaten und Tumorstadien für die jeweiligen Gruppen zusammen. Patienten mit OPTC waren signifikant älter als die Patienten mit PTC ($p = 0,016$, Abbildung 3).

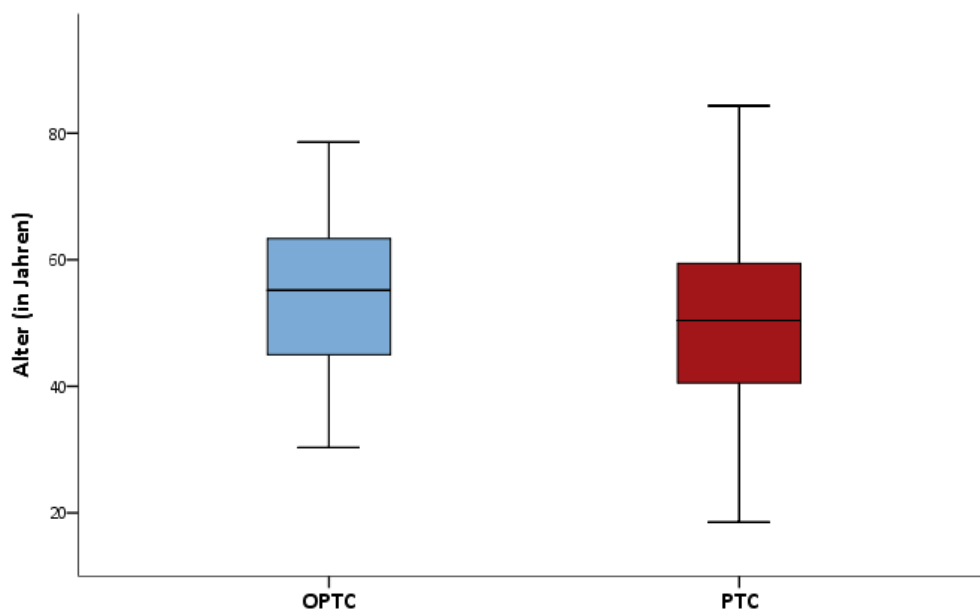


Abbildung 3: Boxplot Alter, $p = 0,016$

Die durchschnittliche Tumorgöße zum Zeitpunkt der Diagnose war in der OPTC-Gruppe im Vergleich zur PTC-Gruppe signifikant größer ($2,8 \pm 1,8$ cm versus $1,4 \pm 1,2$ cm, $p < 0,001$, Abbildung 4). Patienten mit OPTC hatten signifikant häufiger einen Tumor mit einer Größe > 4 cm.

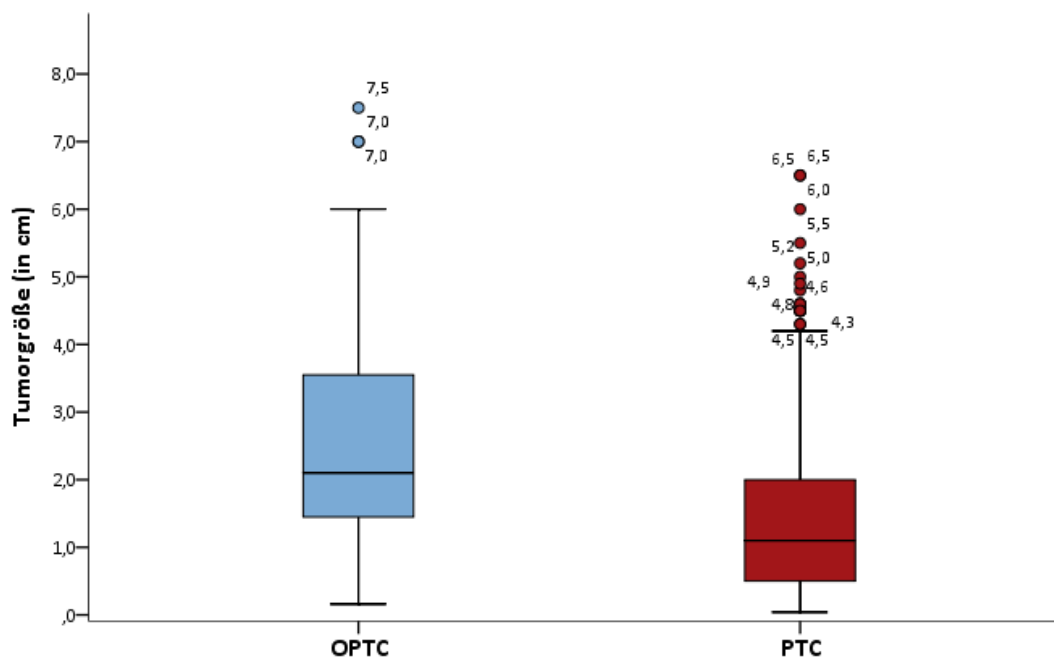


Abbildung 4: Boxplot Tumorgöße; $p < 0,001$; die Streuungspunkte über dem Maximum geben den exakten Wert der Tumorgöße an

Keinen signifikanten Unterschied zeigte sich beim Geschlecht, beim Zeitraum zwischen Operation und RIT, bei der initialen RIT-Ablationsdosis, bei der Multifokalität, beim „Tg out of proportion“ zum Zeitpunkt der ersten RIT und bei der mittleren Beobachtungszeit. In beiden Gruppen waren Frauen häufiger betroffen als Männer (81 % in der OPTC- und 76 % in der PTC-Gruppe). Bei Patienten mit PTC lagen zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen vor ($p = 0,036$). Fernmetastasen präsentierten sich zu Beginn bei zwei Patienten in der OPTC-Gruppe (4 %) und bei 12 Patienten (2 %) in der PTC-Gruppe ohne statistische Signifikanz.

4.3.2. Ergebnisse zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle nach Primärtherapie

Zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle nach der initialen RIT zeigten 33 Patienten (70 %) mit OPTC und 374 Patienten mit PTC (73 %) NED ($p = 0,735$). Von den Patienten mit ED bei der ersten Kontrolle lag bei 9 OPTC-Patienten (19 %) und bei 69 PTC-Patienten

(13 %) der Tg über der Nachweisgrenze ($> 1,6 \text{ ng/ml}$; $p = 0,272$). Bei der Sonografie des Halses wurden Auffälligkeiten im Schilddrüsenbett oder in den Halslymphknoten bei 9 % in der OPTC-Gruppe (2 Patienten mit Schilddrüsenrestgewebe, 2 Patienten mit Lymphknoten) und bei 17 % in der PTC-Gruppe (20 Patienten mit Schilddrüsenrestgewebe, 68 Patienten mit Lymphknoten, $p = 0,226$) gefunden. Pathologische Anreicherungen wurden bei 9 Patienten mit OPTC (19 %) und bei 132 Patienten mit PTC (26 %, $p = 0,627$) in der diagnostischen I-131-Ganzkörperszintigrafie gefunden (Abbildung 5).

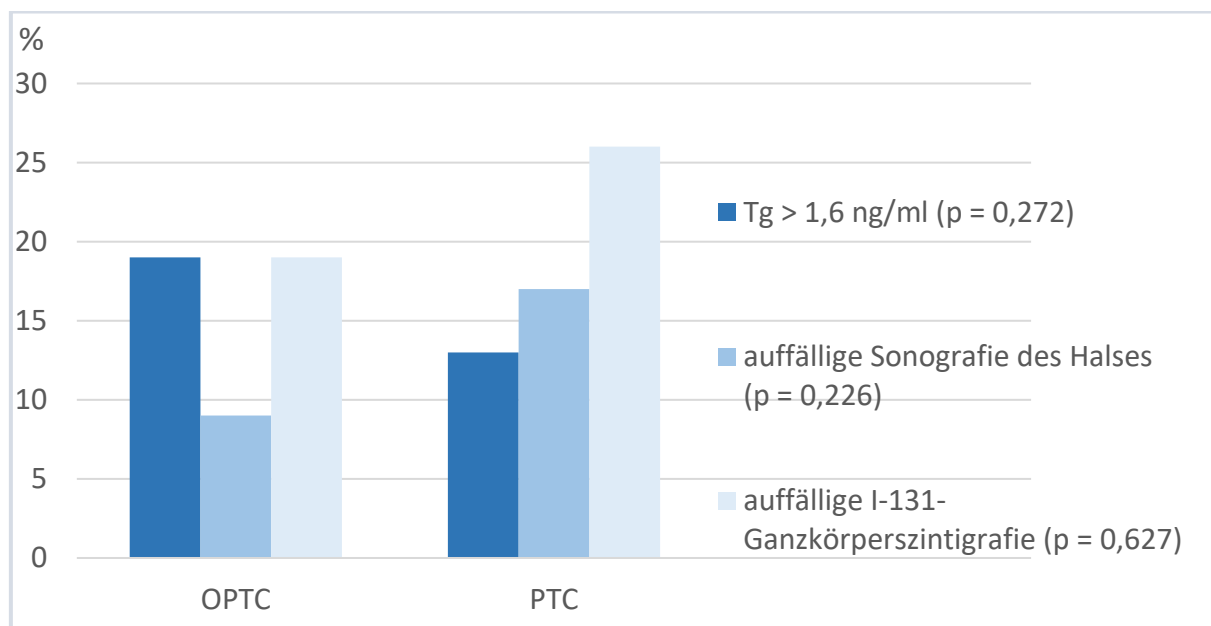


Abbildung 5: Auffälligkeiten bei Patienten mit ED zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle nach Primärtherapie

4.3.3. Ergebnisse während des Nachbeobachtungszeitraumes

Während des Nachbeobachtungszeitraumes wurde bei insgesamt 94 Patienten, die bei der ersten Kontrolle ein ED hatten, ein weiterer RIT-Zyklus durchgeführt. Mehr als einen zusätzlichen RIT-Zyklus (2-13 zusätzliche RIT) bekamen 32 Patienten, ein weiterer Zyklus RIT und operative Maßnahmen wurden bei drei Patienten, mehr als ein extra Zyklus RIT und operative Maßnahmen wurden bei sieben Patienten durchgeführt. RIT, OP und ERT erhielt ein Patient und konsequente TSH-Suppression bekamen 19 Patienten. Patienten mit ED bei der ersten Kontrolle nach der initialen RIT wurden während der Nachsorge weniger geheilt ($p = 0,035$). Abbildung 6 und 7 stellen grafisch die Primärtherapie, den Verlauf und das Outcome der OPTC- und der PTC-Gruppe während des Beobachtungszeitraumes dar.

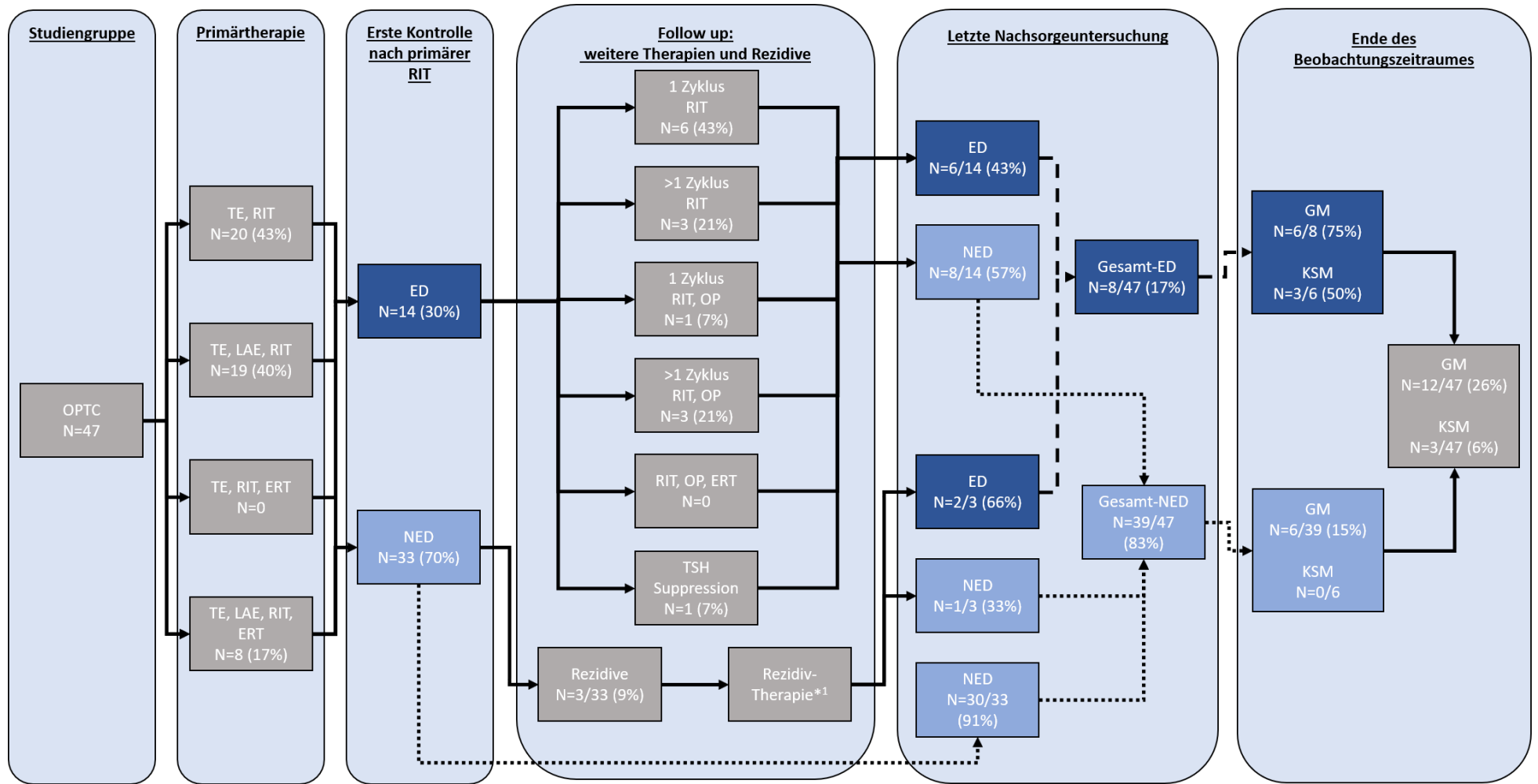


Abbildung 6: Primärtherapie, Verlauf und Outcome des OPTC (modifiziert nach Wenter et al. (2019))

OPTC: onkozytäre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms, TE: Thyreoidektomie, RIT: Radioiodtherapie, LAE: Lymphadenektomie, ERT: Externe Bestrahlungstherapie, OP: Operation, GM: Gesamtmortalität, KSM: Krankheitsspezifische Mortalität

*1 siehe Tabelle 10

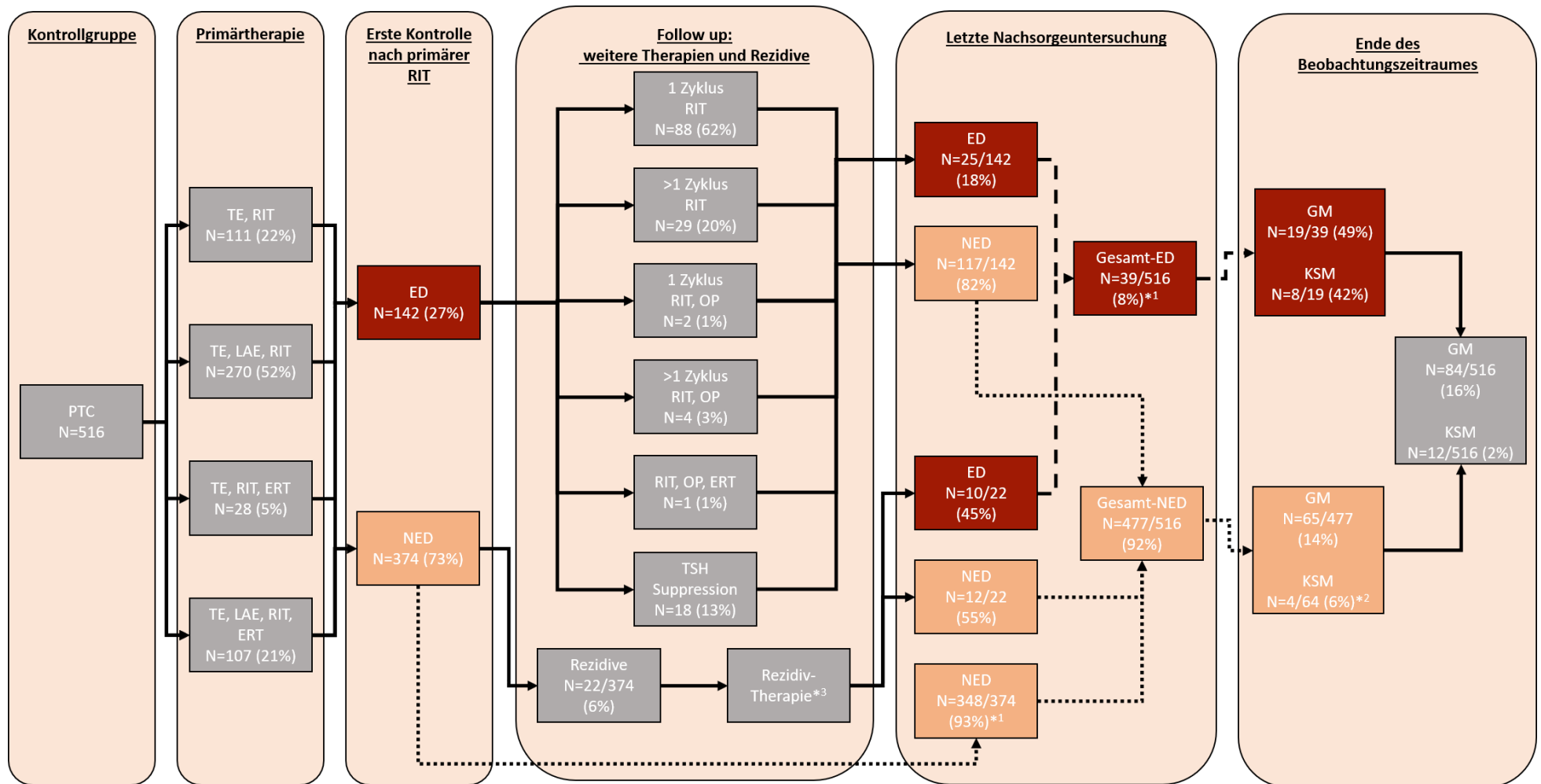


Abbildung 7: Primärtherapie, Verlauf und Outcome des PTC (modifiziert nach Wenter et al. (2019))

PTC: Papilläres Schilddrüsenkarzinom, TE: Thyreoidektomie, RIT: Radioiodtherapie, LAE: Lymphadenektomie, ERT: Externe Bestrahlungstherapie, OP: Operation, GM: Gesamt mortalität, KSM: Krankheitsspezifische Mortalität

*1 Vier Patienten mit NED bei der 1.Kontrolle (#15, #971, #982, #995) hatten ED bei der letzten Kontrolle a.G. sensitiverer diagnostischer Methoden während des Beobachtungszeitraumes

*2 Vier Patienten (#555, #715, #729, #925) mit NED bei der letzten Kontrolle starben abhängig vom Schilddrüsenkarzinom laut des Tumorregisters

*3 siehe Tabelle 10

Bei 9 % der Patienten mit OPTC (3/33) und 6 % der Patienten mit PTC (22/374), die bei der ersten Kontrolle NED hatten traten im Verlauf Rezidive auf ($p = 0,443$). Bei einem Patienten mit OPTC (#93) konnte nur ein biochemisches Rezidiv festgestellt werden. Dieser wurde konsequent mit einer TSH-Suppression behandelt und wurde im Beobachtungszeitraum geheilt. Zwei Patienten mit OPTC (Patienten #96, #662) zeigten initial ein biochemisches Rezidiv. Im weiteren Krankheitsverlauf wurden Fernmetastasen in der Lunge bei beiden Patienten diagnostiziert und mit vier bzw. fünf zusätzlichen Zyklen RIT behandelt. Während der Behandlung blieb bei einem Patienten der Tg-Wert stabil, bei dem anderen Patienten stieg dieser stetig an. Bei beiden Patienten zeigten die Lungenmetastasen keine Radioiodanreicherung. Bei Patient #662 wurde eine atypische Lungenresektion nach dem fünften RIT-Zyklus durchgeführt. Beide Patienten zeigten bei der letzten Kontrolluntersuchung ED und weiteres Wachstum der Lungenmetastasen führte schließlich bei beiden Patienten zum Tod. Ein Überblick über die Rezidive während des Beobachtungszeitraumes zeigt Tabelle 10.

Bei den Patienten mit PTC zeigten sich die Rezidive in Lymphknoten (3/22) oder in Lymphknoten und Fernmetastasen (5/22) oder in Fernmetastasen (3/22). 11/22 Patienten mit PTC (45 %) zeigten ein biochemisches Rezidiv ohne morphologisches und funktionelles Korrelat.

Rezidive traten nach einem Median von 2,8 Jahren in der OPTC-Gruppe und nach einem Median von 4,0 Jahren in der PTC-Gruppe auf, jedoch ohne statistische Signifikanz. Bei Patienten mit Rezidiven wurden 33 % der Patienten mit OPTC (1/3) und 55 % der Patienten mit PTC (12/22) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes kurativ behandelt ($p = 0,593$). Zu diesem Zeitpunkt war der Tg-Wert unter der Nachweisgrenze und es war auch kein morphologischer oder funktioneller Nachweis von Metastasen vorhanden.

Tabelle 10: Patienten mit Rezidiven während des Follow-up

Patientennummer	Gruppe	TNM	Initiale Therapie	Rezidiv	Zeit bis Rezidiv (in Jahren)	Durchgeführte Behandlung(en) nach Auftreten eines Rezidivs während des Follow-up	Outcome (Letzte Nachsorgeuntersuchung)
#13	PTC	T3NxMxRx	TE, RIT, ERT	Biochemisches Rezidiv	2,18	TSH-Suppression	ED (unbestimmt)
#28	PTC	T1aNxMxR0	TE, RIT	Biochemisches Rezidiv	18,99	TSH-Suppression	NED
#122	PTC	T3NxMxRx	TE, RIT, ERT	Biochemisches Rezidiv	7,06	TSH-Suppression	ED (unbestimmt)
#170	PTC	T2N0MxRx	TE, LAE, RIT	Biochemisches Rezidiv	1,62	TSH-Suppression	ED (unbestimmt)
#227	PTC	T3N1MxR1	TE, LAE, RIT, ERT	Biochemisches Rezidiv	3,84	TSH-Suppression	NED
#298	PTC	T1bN0MxR0	TE, LAE, RIT	Biochemisches Rezidiv	3	RIT	ED (unbestimmt)
#485	PTC	T1bN0MxR0	TE, LAE, RIT	Biochemisches Rezidiv	1,82	RIT	NED
#558	PTC	T1aN0MxR0	TE, LAE, RIT	Biochemisches Rezidiv	4,09	RIT	NED
#571	PTC	T1aN0MxR0	TE, LAE, RIT	Biochemisches Rezidiv	1,2	RIT	NED
#596	PTC	T1aN0MxR0	TE, LAE, RIT	Biochemisches Rezidiv	0,94	RIT	NED
#724	PTC	T1aN0MxRx	TE, LAE, RIT	Biochemisches Rezidiv	7,06	TSH-Suppression	NED
#1211	PTC	T3NxMxRx	TE, RIT, ERT	Biochemisches Rezidiv, gefolgt von LK- und Fernmetastasen (Lungenmetastasen, gefolgt von Knochenmetastasen des Os ilium und einer Rippe)	8,37	RIT, OP	ED (PD)
#484	PTC	T4aNxMxR0	TE, RIT, ERT	Biochemisches Rezidiv, gefolgt von LK- und Fernmetastasen (Lungenmetastasen)	8,46	RIT, OP, ERT	ED (PD)
#1112	PTC	T4aN1bMxR2	TE, LAE, RIT	Biochemisches Rezidiv, gefolgt von LK- und Fernmetastasen (Lungenmetastasen)	4,01	RIT, OP	ED (PD)

Patientennummer	Gruppe	TNM	Initiale Therapie	Rezidiv	Zeit bis Rezidiv (in Jahren)	Durchgeführte Behandlung(en) nach Auftreten eines Rezidivs während des Follow-up	Outcome (Letzte Nachsorgeuntersuchung)
#716	PTC	T1bNxMxR0	TE, RIT	Biochemisches Rezidiv, gefolgt von Fernmetastasen (Lungenmetastasen)	10,91	RIT	ED (PD)
#51	PTC	T1aN1bMxR0	TE, LAE, RIT	Biochemisches Rezidiv, gefolgt von LK- und Fernmetastasen (Knochenmetastase einer Rippe)	5,32	≥ 2 Zyklen RIT, OP	ED (PD)
#180	PTC	T3N1bMxRx	TE, LAE, RIT, ERT	LK-Metastase	0,75	RIT, OP	NED
#186	PTC	TxN1bMxR0	TE, LAE, RIT, ERT	LK-Metastase	5,32	OP	NED
#470	PTC	T1aN0MxR0	TE, LAE, RIT	LK-Metastase	0,22	OP	NED
#619	PTC	T3N0MxRx	TE, LAE, RIT, ERT	Fernmetastasen (Lungenmetastasen)	0,08	unbekannt	NED
#248	PTC	T3NxMxRx	TE, RIT, ERT	Fernmetastasen (Lungenmetastasen)	8,88	> 2 Zyklen RIT, Redifferenzierungstherapie mit Rosiglitazon, OP	ED (PD)
#1145	PTC	T1bN0MxR0	TE, LAE, RIT	Fernmetastasen (Knochenmetastase des Os ilium)	8,76	RIT, Redifferenzierungstherapie mit Rosiglitazon, OP	NED
#93	OPTC	T2N0MxRx	TE, LAE, RIT	Biochemisches Rezidiv	5,11	TSH-Suppression	NED
#96	OPTC	T3NxMxR0	TE, RIT	Biochemisches Rezidiv, gefolgt von Fernmetastasen (Lungenmetastasen)	1,24	≥ 2 Zyklen RIT, OP	ED (PD)
#662	OPTC	T3N1bMxR0	TE, LAE, RIT, ERT	Biochemisches Rezidiv, gefolgt von Fernmetastasen (Lungenmetastasen)	2,78	≥ 2 Zyklen RIT, OP	ED (PD)

TE: Thyreoidektomie, RIT: Radioiodtherapie, LAE: Lymphadenektomie, ERT: Externe Bestrahlung des Halses, OP: Operation, ED: Evidence of disease, NED: No evidence of disease, LK: Lymphknoten, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon, PD: Progressive Erkrankung, (modifiziert nach Wenter et al. (2019))

4.3.4. Ergebnisse bei der letzten Nachsorgeuntersuchung

Bei der letzten Nachsorgeuntersuchung hatten Patienten mit OPTC signifikant häufiger ein ED (17 % der Patienten mit OPTC vs. 8 % der Patienten mit PTC, $p = 0,046$). Bei 83 % der Patienten mit OPTC (39/47) und bei 92 % der Patienten mit PTC (477/516) war der Tg-Wert unter der Nachweisgrenze und es wurde kein Nachweis von morphologischem oder funktionellem Tumorgewebe gefunden.

4.3.5. Ergebnisse am Ende des Beobachtungszeitraumes

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 12 von 47 Patienten mit OPTC (26 %) und 84 von 516 Patienten mit PTC (16 %) verstorben ($p = 0,108$). 3 von 47 Patienten mit OPTC (6 %) und 12 von 516 Patienten mit PTC (2 %) waren in Folge des Schilddrüsenkarzinoms verstorben ($p = 0,103$).

Die 5-, 10- und 20-Jahres-Gesamtüberlebensraten lagen bei den OPTC-Patienten bei 97 %, 82 % und 65 %, bei den PTC-Patienten lagen sie bei 96 %, 90 % und 61 % (Abbildung 8). Das mittlere Gesamtüberleben lag in der OPTC-Gruppe bei 17,8 Jahren (15,5-20,2) und in der PTC-Gruppe bei 19,5 Jahren (18,8-20,2; $p = 0,251$).

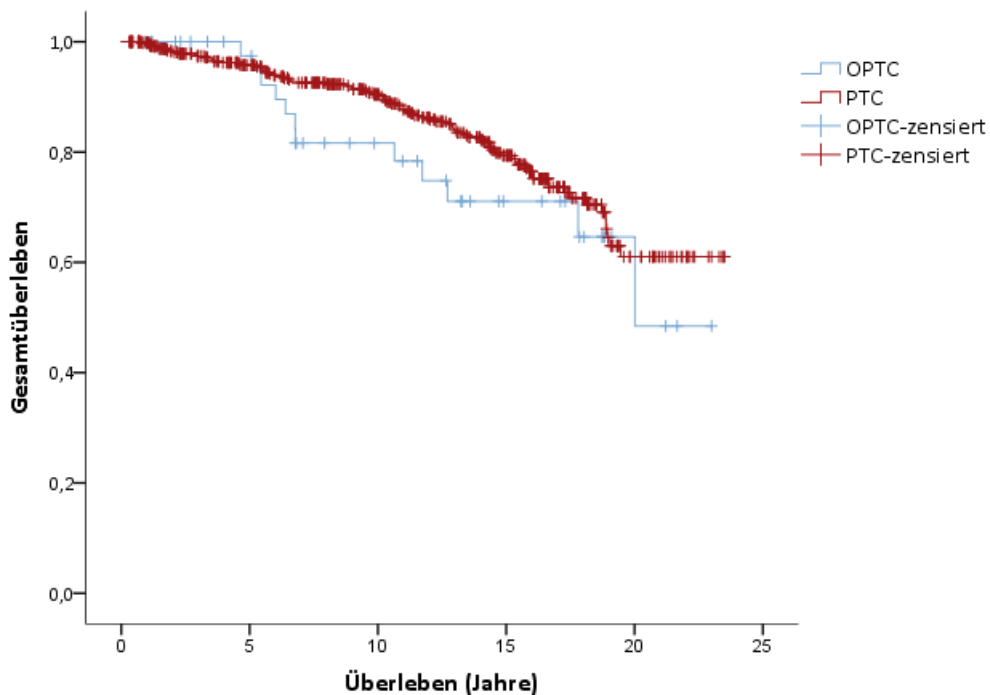


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben der Gesamtgruppe, $p = 0,251$

Die 5-, 10- und 20-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensraten lagen bei 100 %, 97 % und 84 % in der OPTC-Gruppe und bei 99 %, 98 % und 95 % in der PTC-Gruppe (Abbildung 9). Das mittlere krankheitsspezifische Überleben lag in der OPTC-Gruppe bei 21,6 Jahren (20,1-23,1) und in der PTC-Gruppe bei 22,9 Jahren (22,5-23,2; $p = 0,142$).

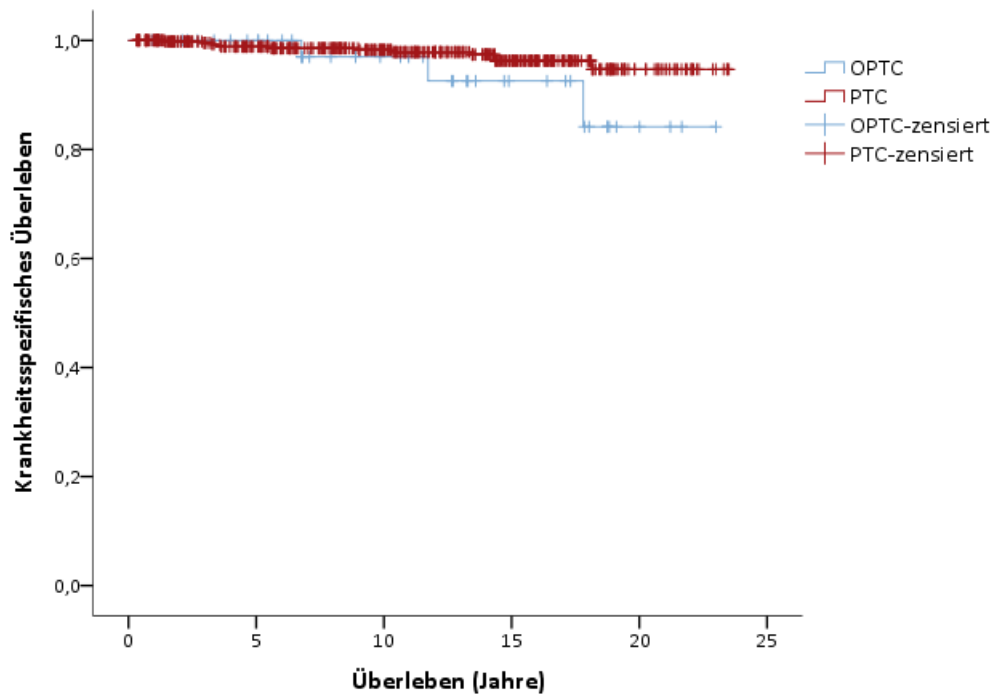


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Krankheitsspezifisches Überleben der Gesamtgruppe, $p = 0,142$ (modifiziert nach Wenter et al. (2019))

In der univariaten Analyse stellten sich Alter, T-Stadium, N-Stadium, M-Stadium, R-Stadium, Tumorgöße sowie „Tg out of proportion“ zum Zeitpunkt der ersten RIT als Faktoren heraus, die das Gesamtüberleben negativ beeinflussen (Tabelle 11). In der multivariaten Analyse zeigte sich das Alter als alleiniger unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben. Das OPTC stellte für die Gesamtmortalität weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Risikofaktor dar.

Tabelle 11: Risikofaktoren für die Gesamtmortalität

		Gesamtmortalität			
Kovariable	Ausprägung	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht	weiblich	Ref			
	männlich	1,182 (0,951-1,470)	0,132		
Alter (Jahre)	Mittelwert	1,114 (1,093-1,135)	< 0,001	1,103 (1,081-1,127)	< 0,001
Histologie	OPTC	Ref			
	PTC	0,838 (0,619-1,135)	0,254		
T-Stadium	T1	Ref		Ref	
	> T1	2,596 (1,713-3,935)	< 0,001	1,154 (0,688-1,936)	0,586
N-Stadium	N0, Nx	Ref		Ref	
	N1, N2	2,213 (1,460-3,354)	< 0,001	1,599 (0,930-2,750)	0,09
M- Stadium	M0, Mx	Ref		Ref	
	M1	1,612 (1,065-2,441)	0,024	1,458 (0,886-2,401)	0,138
R- Stadium	R0, Rx	Ref		Ref	
	R1, R2	3,657 (1,828-7,315)	< 0,001	1,720 (0,745-3,969)	0,204
Tumorgröße	≤ 4 cm	Ref		Ref	
	> 4 cm	4,888 (2,625-9,102)	< 0,001	1,494 (0,720-3,102)	0,281
Multifokalität	Nein	Ref			
	Ja	0,658 (0,375-1,157)	0,147		
Tg out of proportion	Nein	Ref		Ref	
	Ja	1,985 (1,297-3,037)	0,002	1,514 (0,908-2,527)	0,112

HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, Ref: Referenzwert, OPTC: onkozytäre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms, PTC: Papilläres Schilddrüsenkarzinom, T: Tumor, N: Nodus, M: Metastase, R: Resektion

Alter, T-Stadium, R-Stadium, Tumorgröße und „Tg out of proportion“ zum Zeitpunkt der ersten RIT waren mit einem kürzeren krankheitsspezifischen Überleben in der univariaten Analyse assoziiert (Tabelle 12). In der multivariaten Analyse wurde das Alter zum Zeitpunkt der ersten RIT als unabhängiger negativer Prognosefaktor für das krankheitsspezifische Überleben identifiziert. Auch für die krankheitsspezifische Mortalität stellte das OPTC keinen signifikanten Risikofaktor im Vergleich zum PTC dar.

Tabelle 12: Risikofaktoren für die krankheitsspezifische Mortalität

		Krankheitsspezifische Mortalität			
Kovariable	Ausprägung	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht	weiblich	Ref			
	männlich	0,476 (0,172-1,312)	0,151		
Alter (Jahre)	Mittelwert	1,203 (1,134-1,277)	< 0,001	1,183 (1,097-1,276)	< 0,001
Histologie	OPTC	Ref			
	PTC	0,632 (0,355-1,192)	0,156		
T-Stadium	T1	Ref		Ref	
	> T1	20,504 (2,695-155,997)	0,004	4,903 (0,541-44,434)	0,157
N-Stadium	N0, Nx	Ref			
	N1, N2	2,524 (0,898-7,094)	0,079		
M- Stadium	M0, Mx	Ref			
	M1	2,436 (1,154-5,143)	0,019	2,458 (0,912-6,620)	0,075
R- Stadium	R0, Rx	Ref		Ref	
	R1, R2	4,907 (1,091-22,067)	0,038	1,419 (0,157-12,818)	0,755
Tumorgröße	≤ 4cm			Ref	
	> 4cm	10,516 (2,714-40,748)	0,001	2,588 (0,522-12,836)	0,244
Multifokalität	Nein				
	Ja	1,328 (0,4-4,414)	0,643		
Tg out of proportion	Nein	Ref			
	Ja	4,61 (1,67-12,728)	0,003	1,791 (0,386-8,317)	0,457

HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, Ref: Referenzwert, OPTC: onkozytäre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms, PTC: Papilläres Schilddrüsenkarzinom, T: Tumor, N: Nodus, M: Metastase, R: Resektion; (modifiziert nach Wenter et al. (2019))

4.4. Analyse nach Matching der Patientengruppen OPTC und PTC

Die Patienten der beiden Gruppen wurden bezüglich Alter, Geschlecht, TNM-Klassifikation, R-Stadium, Tumorgröße und Radioioddosis gematcht. 231 Patienten (185 Patienten mit PTC, 46 Patienten mit OPTC) wurden in die gematchte Gruppen-Analyse eingeschlossen. Nach dem Matching waren keine signifikanten Unterschiede zwischen der OPTC- und PTC-Gruppe im Patienten-Outcome zu sehen. Nach der ersten RIT hatten 72 % der OPTC-Gruppe und 69 % der PTC-Gruppe keinen Krankheitsnachweis (NED) ($p = 0,858$). 62 % der Patienten mit OPTC und 72 % der Patienten mit PTC mit ED bei der ersten Kontrolle waren am Ende des Beobachtungszeitraumes kurativ behandelt worden ($p = 0,511$). Rezidive wurden während des Beobachtungszeitraumes bei 9 % der OPTC- und bei 6 % der PTC-

Patienten entdeckt ($p = 0,697$). Bei der letzten Kontrolluntersuchung hatten 85 % der OPTC-Patienten und 87 % der PTC-Patienten ein NED ($p = 0,637$).

Die Gesamtmortalitätsrate nach Matching lag bei 24 % in der OPTC-Gruppe und bei 22 % in der PTC-Gruppe. Die 5-, 10-, und 20-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 97 %, 84 %, 66 % bei den OPTC-Patienten und 93 %, 87 %, 54 % bei den PTC-Patienten (Abbildung 10). Das mittlere Gesamtüberleben nach Matching lag in der OPTC-Gruppe bei 18,2 Jahren (15,9-20,5) und in der PTC-Gruppe bei 18,3 Jahren (17,0-19,6; $p = 0,899$).

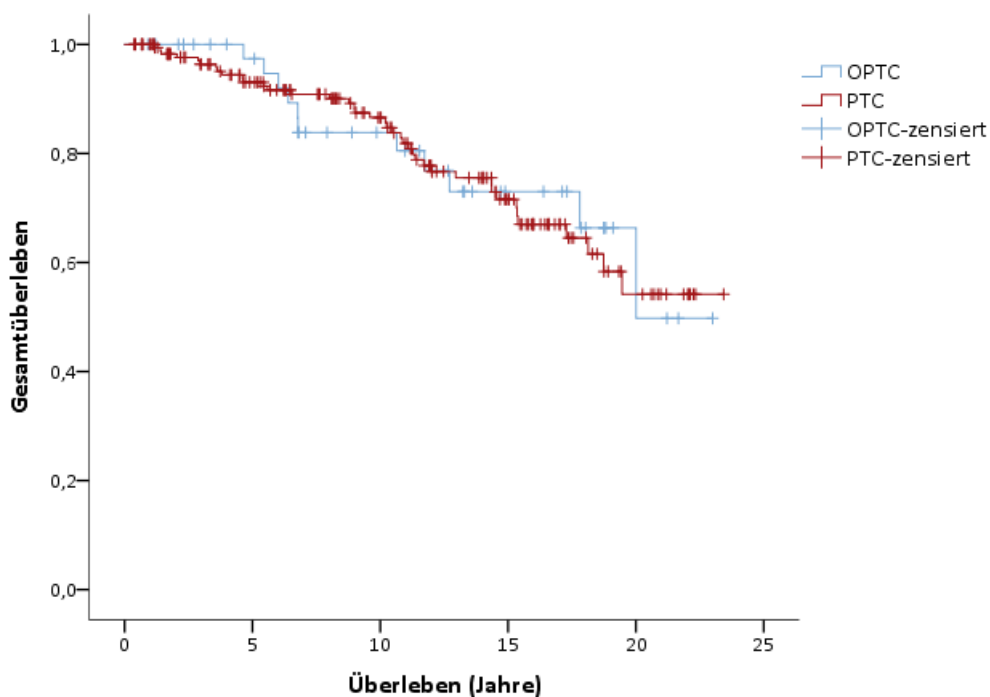


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben nach Gruppenmatching, $p = 0,899$

Die 5-, 10-, 20-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate lag bei 100%, 97%, 84% bei Patienten mit OPTC und bei 98%, 97%, 90% bei Patienten mit PTC (Abbildung 11). Das mittlere krankheitsspezifische Überleben lag bei 21,6 Jahren (20,1-23,1) in der OPTC-Gruppe und bei 22,4 Jahren (21,6- 23,1) in der PTC-Gruppe ($p = 0,595$).

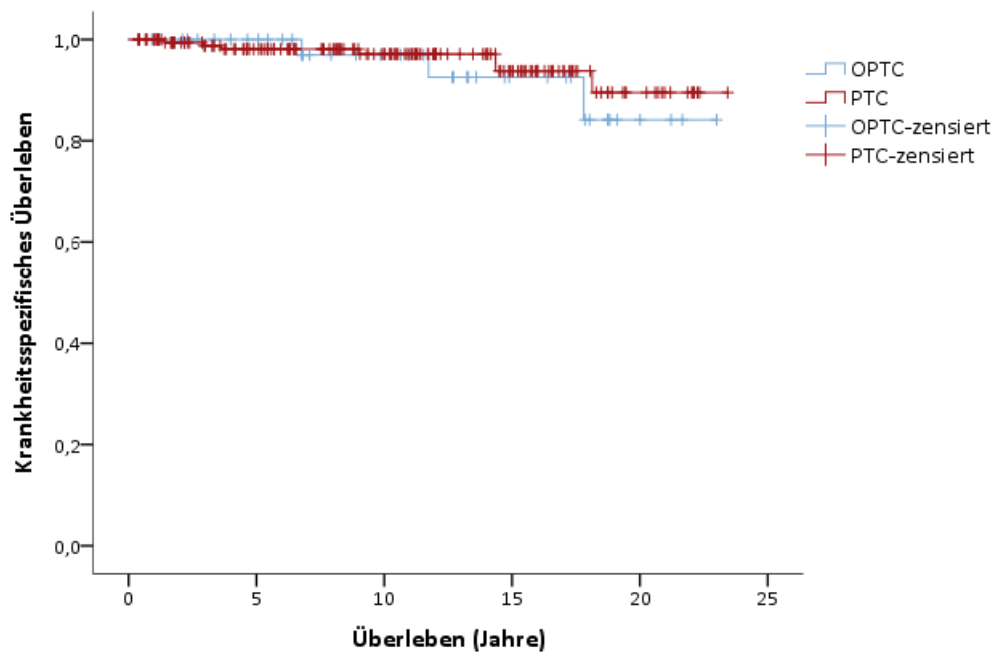


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve: Krankheitsspezifisches Überleben nach Gruppenmatching, $p = 0,595$; (modifiziert nach Wenter et al. (2019))

5. Diskussion

Für diese Arbeit wurden die Daten von insgesamt 563 Patienten ausgewertet, bei denen entweder die Diagnose der onkozytären Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms (OPTC, $N = 47$) oder des konventionellen Typs des papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC, $N = 516$) vorlag. Ziel dieser Arbeit war es 1.) den Langzeitverlauf und das Outcome des OPTC mit dem PTC in einer großen Patientenkohorte zu vergleichen, die in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU behandelt wurde und 2.) Risikofaktoren sowohl für das Gesamtüberleben als auch das krankheitsspezifische Überleben zu ermitteln.

Die Ergebnisse der Datenanalyse lassen folgende Rückschlüsse in Bezug auf die aufgestellten Hypothesen zu:

Hypothese A: Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der OPTC- und der PTC-Gruppe im Gesamtüberleben ($p = 0,251$) und im krankheitsspezifischen Überleben ($p = 0,142$). Somit konnte die Nullhypothese nicht widerlegt werden.

Hypothese B: Die Rezidivrate von OPTC und PTC unterschied sich nicht statistisch signifikant voneinander ($p = 0,443$). Somit konnte die Nullhypothese nicht widerlegt werden.

Als alleiniger unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben stellte sich der Faktor Alter heraus.

5.1. Diskussion der Ergebnisse

Die meisten veröffentlichten Daten zeigen, dass sich OPTC häufiger in älteren Patienten (≥ 51 Jahren) entwickeln (Berho & Suster, 1997; Herrera et al., 1992; Liu et al., 2017; Xiong et al., 2017). Dies geht mit den Daten der vorliegenden Studie einher, in der Patienten mit OPTC ($55,2 \pm 12,3$ Jahre) im Vergleich zu Patienten mit konventionellen PTC signifikant älter waren. Bei konventionellen PTC liegt das durchschnittliche Alter, in dem ein Karzinom auftritt bei < 49 Jahren (Herrera et al., 1992; Liu et al., 2017; Xiong et al., 2017). Auch Patienten mit einem OFTC sind signifikant älter im Vergleich zu denen mit konventionellem Typ (Ernaga Lorea et al., 2018; Kushchayeva et al., 2008).

In dieser Studie zeigte sich in der OPTC-Gruppe eine mittlere Tumorgöße von $2,8 \pm 1,8$ cm. Bisher wurden onkozytäre Tumore mit einer Größe zwischen 1,9 bis 4,5 cm angegeben (Barnabei et al., 2009; Bhattacharyya, 2003; Ernaga Lorea et al., 2018; Goffredo et al., 2013; Hong et al., 2016; Kutun et al., 2011; Oluic et al., 2017; Petric et al., 2014; Zhang et al., 2008). Dabei zeigten OFTC tendenziell eine größere Tumorgöße mit 2,6 bis 4,5 cm (Barnabei et al., 2009; Bhattacharyya, 2003; Ernaga Lorea et al., 2018; Goffredo et al., 2013; Kutun et al., 2011; Oluic et al., 2017; Petric et al., 2014) als OPTC mit einer Größe von 1,9 bis 3,2 cm (Berho & Suster, 1997; Herrera et al., 1992; Hong et al., 2016). Die gemessene mittlere Tumorgöße der vorgelegten Studie reiht sich in die veröffentlichten Tumorgößen der letztgenannten Autoren ein. Auch zeigt sie, dass onkozytäre Varianten sich größer als ihr konventioneller Typ darstellen (Goffredo et al., 2013; Hong et al., 2016).

Bei Erstdiagnose hatten PTC-Patienten signifikant häufiger einen N1-Status als die OPTC-Patienten ($p = 0,036$). Dies geht einher mit der Veröffentlichung von Herrera et al., in der signifikant häufiger LK-Metastasen bei Patienten mit PTC gefunden wurden

(40% vs. 5 %, $p < 0,0001$) (Herrera et al., 1992) und mit der Veröffentlichung von Liu et al., die auch einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bzgl. des N-Status gesehen haben (Liu et al., 2017).

Fernmetastasen wurden in der vorgelegten Arbeit bei der Erstdiagnose in 4 % der Fälle in der OPTC-Gruppe und in 2 % der Fälle in der PTC-Gruppe gefunden. Allerdings war dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant und zeigt nur eine Tendenz zu häufigerem Auftreten von Fernmetastasen bei onkozytären Karzinomen. Ein statistisch signifikantes Ergebnis kann auch von anderen nicht bestätigt werden (Hong et al., 2016; Liu et al., 2017).

Des Weiteren werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert, die das Überleben negativ beeinflussen. So stellten sich in dieser Arbeit für die Gesamtmortalität das Alter, das T-, das N-, das M-Stadium, der Resektionsstatus, die Tumorgröße und ein „Tg out of proportion“ als Risikofaktoren in der univariaten Analyse dar.

Für die krankheitsspezifische Mortalität wurden das Alter, das T- und M-Stadium, der R-Status, die Tumorgröße und ein „Tg out of proportion“ als Risikofaktoren in der univariaten Analyse gefunden. Sowohl für die Gesamtmortalität als auch die krankheitsspezifische Mortalität zeigte sich ein erhöhtes Alter als einziger unabhängiger Risikofaktor in der multivariaten Analyse.

Ein höheres Alter wird auch in verschiedenen anderen Veröffentlichungen, die das OPTC untersucht haben, als negativer Prognosefaktor ermittelt (Beckner et al., 1995; Liu et al., 2017; Xiong et al., 2017). Studien, die das OFTC untersucht haben, kommen zu dem gleichen Ergebnis (Bhattacharyya, 2003; Haigh & Urbach, 2005; Petric et al., 2014; Sugino et al., 2013). Diese Studien beziehen sich aber nicht nur auf die Risikofaktoren bzgl. der Mortalität sondern zum Teil auch auf das krankheitsfreie Überleben, also dem Zeitpunkt bis zum Wiederkehren der Erkrankung (Petric et al., 2014). Haigh & Urbach stellen in ihrer Studie die Behauptung auf, dass OFTC als aggressiver eingestuft werden könnten, da Patienten mit dieser Histologie älter sind und gar keine biologische Aggressivität vorliegt (Haigh & Urbach, 2005).

Als ein weiterer Risikofaktor wird die Tumorgröße diskutiert. In der vorgelegten Arbeit zeigte sich eine Tumorgröße von > 4 cm nicht als unabhängiger Risikofaktor für das Überleben. Dies stimmt mit dem von Hong et al. ermittelten Ergebnis überein (Hong et

al., 2016). Andere Studien, die potenzielle Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem OPTC untersucht haben, haben die Tumorgröße nicht mit eingeschlossen (Liu et al., 2017). Jedoch beschreiben einige Veröffentlichungen, die das OFTC untersucht haben, eine große Tumorgröße als negativen Prognosefaktor (Bhattacharyya, 2003; Haigh & Urbach, 2005; Kutun et al., 2011; Sugino et al., 2013).

Die Histologie hatte keinen negativen Einfluss auf das Überleben, was mit der aktuellen Studie von Liu et al. übereinstimmt (Liu et al., 2017). Hong et al. hingegen fanden heraus, dass eine onkozytäre Veränderung im Tumor einen negativen Effekt auf das krankheitsfreie Überleben hat (Hong et al., 2016). Es bleibt also weiterhin zu untersuchen, ob eine onkozytäre Histologie einen negativen Einfluss auf das Outcome darstellt.

Ein "Tg out of proportion" war in der univariaten Analyse als Risikofaktor herausgefiltert worden. Verschiedene Studien zeigten ein vermindertes Überleben von Patienten, bei denen nach der Operation ein hohes stimuliertes Tg $> 10\text{-}30$ ng/ml gemessen wurde (Haugen et al., 2016; Heemstra et al., 2007; Lin et al., 2002; Piccardo et al., 2013).

In der univariaten Analyse zeigten sich initiale Metastasen in den Lymphknoten oder in peripheren Organen als Risikofaktoren für das Überleben. Auch in anderen Untersuchungen wurden der N1- und M1-Status als prognostische Faktoren sowohl für die krankheitsspezifische als auch die Gesamtmortalität beschrieben (Liu et al., 2017; Xiong et al., 2017). Fernmetastasen bei Diagnose konnten auch von mehreren anderen Veröffentlichungen als Risikofaktoren ermittelt werden (Haigh & Urbach, 2005; Kushchayeva et al., 2004; Kushchayeva et al., 2008; Petric et al., 2014; Sugino et al., 2013). Diese zuletzt genannten schlossen jedoch auch Patienten mit OFTC ein, sodass der Vergleich nur eingeschränkt möglich ist.

Unklar ist, ob ein höheres T-Stadium einen negativen Einfluss auf das Überleben hat. In der vorgelegten Arbeit stellte sich das T-Stadium nur in der univariaten Analyse als Risikofaktor heraus, jedoch konnte in der multivariaten Analyse von verschiedenen anderen Autoren das T-Stadium als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität ermittelt werden (Liu et al., 2017; Xiong et al., 2017).

Ähnlich verhält es sich mit der Multifokalität, welche in der vorgelegten Arbeit auch nur in der univariaten Analyse einen Risikofaktor darstellte, jedoch in anderen Untersuchungen als unabhängiger Risikofaktor für die krankheitsspezifische Mortalität (Xiong et al., 2017) und für die Gesamtmortalität (Lopez-Penabad et al., 2003) eingestuft wurde. Dabei schlossen aber Lopez-Penabad et al. in ihrer Auswertung OFTC-Patienten ein.

Als weitere Risikofaktoren für das Outcome in der multivariaten Analyse werden der R-Status (Petric et al., 2014), das männliche Geschlecht (Hong et al., 2016; Liu et al., 2017; Xiong et al., 2017), der Umfang der chirurgischen Resektion (Kushchayeva et al., 2008), die extrathyreoidale Ausbreitung (Kushchayeva et al., 2008; Kutun et al., 2011; Liu et al., 2017; Lopez-Penabad et al., 2003) und die Erfahrung des Chirurgen (Oluic et al., 2017) beschrieben.

Rezidivraten werden in der Literatur für Patienten mit OPTC mit 14 % bis 28 % angegeben (Beckner et al., 1995; Gross et al., 2009; Herrera et al., 1992). Es gilt hierbei zu beachten, dass Beckner et al. auch Patienten eingeschlossen haben, bei denen die Primärbehandlung zum Teil ohne ablative RIT stattfand und/oder nur eine Lobektomie oder eine Exzision von Schilddrüsenknoten beinhaltete (Beckner et al., 1995). Herrera et al. untersuchten Patienten, die nur einer chirurgischen Therapie unterzogen wurden, die auch weniger als eine Lobektomie beinhalten konnte, was die hohe Rezidivrate von 28 % erklären kann. Eine kürzlich erschienene Studie zeigte sogar eine Rezidivrate von 30,8 % auf (Hong et al., 2016). Hong et al. schlossen auch Patienten ein, die nur eine Lobektomie und Patienten, die keine Radioiodablationstherapie erhielten. Zudem wurden auch Patienten mit weniger als 75 % onkozytärer Veränderung des PTC eingeschlossen (Hong et al., 2016). Die WHO stuft erst ab einer onkozytären Veränderung von mindestens 75 % einen Schilddrüsenknoten als onkozytäre Neoplasie ein (Lloyed et al., 2017). Mehrere Studien konnten ein signifikant häufigeres Auftreten von Rezidiven bei OPTC-Patienten im Vergleich zu PTC-Patienten beobachten (Herrera et al., 1992; Hong et al., 2016). Höhere Rezidivraten zeigen auch Studien, die das OFTC mit dem FTC verglichen (Ernaga Lorea et al., 2018; Kushchayeva et al., 2008; Sugino et al., 2013). Aus den vorgenannten Studien geht nicht klar hervor, was als ein Rezidiv gewertet wird und ab welchem Zeitpunkt nach Therapie die Rezidive mit einbezogen werden. Grogan et. al rechneten unter anderem eine

persistierende Erkrankung zu der Rezidivrate hinzu, wodurch die Vergleichbarkeit nur eingeschränkt möglich ist (Grogan et al., 2013). In der Studie von Gross mit 23 Patienten metastasierte das OPTC v.a. in die Lymphknoten in der Halsregion (Gross et al., 2009). In der vorliegenden Studie wurden Patienten, die bei der ersten Kontrolle keinen Krankheitsnachweis (NED) hatten, in die Rezidivrate einbezogen. Als Rezidivrate wurden sowohl biochemische Rezidive als auch morphologische Rezidive wie Lokalrezidive, LK-Metastasen und Fernmetastasen mit eingerechnet. In der Gruppe der OPTC traten vorwiegend Fernmetastasen im Vergleich zur Gruppe der PTC auf, in der auch LK-Metastasen, LK-Metastasen zusammen mit Fernmetastasen oder nur Fernmetastasen auftraten. Ob onkozytäre Karzinome vermehrt in periphere Organe metastasieren oder in Halslymphknoten muss in größeren Studiengruppen untersucht werden. Im Vergleich zu den veröffentlichten Zahlen ist die Rezidivrate in der vorgelegten Arbeit mit 9 % relativ gering und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen. Möglicherweise führt ein multimodales umfangreiches Behandlungskonzept zu einer geringen Rezidivrate. Denn es wurden nur Patienten eingeschlossen, die mit einer totalen bzw. fast totalen Thyreoidektomie und anschließender RIT gefolgt von Hormonsubstitution behandelt wurden. Patienten mit einer Lobektomie oder ohne RIT wurden ausgeschlossen. Ein weiterer Grund für die relativ niedrige Rezidivrate in der vorliegenden Arbeit könnte sein, dass auf Grund einer zu kurzen Beobachtungszeit mit einem Median von 9,9 Jahren mögliche Rezidive, die sich nach einem sehr langen Zeitraum entwickeln, nicht erfasst wurden. In der Veröffentlichung von Grogan et al. konnten Rezidive nachgewiesen werden, die erst nach 30 Jahren entstanden sind (Grogan et al., 2013).

Als ein Grund für die Annahme des aggressiveren Verhaltens von onkozytären Karzinomen wird die geringere Speicherung von Radioiod diskutiert. Sanders et al. konnten, obwohl Radioiod bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen einen positiven Effekt bei Rezidiven aufwies, dies nicht sicher bei OFTC nachweisen, da sie kein verbessertes Outcome fanden (Sanders & Silverman, 1998). Lopez-Penabad et al. stellten jedoch einen Überlebensvorteil fest beim Einsatz von Radioiod zur Ablation von Restgewebe, aber nicht bei der Behandlung von Metastasen (Lopez-Penabad et al., 2003). In der Studie von Mills et al. wird sogar von einem schlechteren krankheitsspezifischen Überleben im Zusammenhang mit einer Radioiod-Ablation gesprochen (Mills et al., 2009). Jedoch wurde dieser Effekt nur in der univariaten

Analyse gesehen. In der multivariaten Analyse konnte die RIT nicht als unabhängiger Risikofaktor für das Überleben nachgewiesen werden (Mills et al., 2009). Sie stellen die These auf, dass trotz schlechter Radioiod-Avidität, eine Ablation dadurch einen Überlebensvorteil bringen kann, dass im Langzeitverlauf die Tg-Messung verbessert wird (Mills et al., 2009). Goffredo et al. zeigten wiederum, dass die Durchführung einer RIT mit einer reduzierten krankheitsspezifischen Mortalität einhergeht. Jedoch wurde dieser Effekt nur in der univariaten Analyse, aber nicht in der multivariaten Analyse gezeigt (Goffredo et al., 2013). Besic zeigte eine Aufnahme von Radioiod in Rezidive und in Fernmetastasen (Besic et al., 2003). Diese angesprochenen Studien beziehen sich jedoch bisher nur auf das OFTC. Für das OPTC liegen bisher keine Studien vor, die die Aufnahme von Radioiod in die onkozytären Zellen untersucht haben, weswegen weitere Studien gebraucht werden, um die Langzeitauswirkungen der Radioiodtherapie bei onkozytären Karzinomen zu klären.

In der vorliegenden Arbeit konnten die im Verlauf aufgetretenen Lungenmetastasen bei zwei Patienten in der OPTC-Gruppe kein Radioiod speichern. Ein weiterer Hinweis auf eine verringerte Wirkung von Radioiod könnten die wenigen kurativen Behandlungen der Patienten, die bei der ersten Kontrolle einen Krankheitsnachweis hatten, sein. Hier hatten bei der letzten Nachsorgeuntersuchung 43 % der OPTC-Patienten und nur 18 % der PTC-Patienten noch ED. Ob die Bildung von mehr Rezidiven bzw. weniger kurativen Behandlungen an mangelnder Radioiodaufnahme lag, oder andere Effekte einen Einfluss haben, bleibt ungeklärt. Jillard et al. zeigten einen Überlebensvorteil bei Patienten mit OFTC, die mit Radioiod behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die keine Radioiodablation erhielten. Anzumerken ist jedoch, dass die Gruppe der Patienten die Radioiod erhielten, signifikant jünger waren, als die Patienten ohne RIT (Jillard et al., 2016).

Am Ende des Untersuchungszeitraumes waren 26 % der OPTC-Gruppe und 16 % der PTC-Gruppe gestorben. Das Schilddrüsenkarzinom war in 6 % der Patienten mit OPTC und 2 % der Patienten mit PTC die Todesursache. Weder die Gesamtmortalitätsrate noch die krankheitsspezifische Mortalitätsrate unterschieden sich statistisch signifikant zwischen Patienten mit OPTC und Patienten mit PTC. Die krankheitsspezifischen Überlebenskurven der Vergleichsgruppen verliefen ähnlich mit einem geringen Auseinanderweichen nach 20 Jahren. Es wurde kein statistisch signifikanter

Unterschied sowohl zwischen den Gesamtüberlebenskurven als auch den krankheitsspezifischen Überlebenskurven ermittelt. Die 5-, 10-, 20- Jahres-Überlebensrate für das krankheitsspezifische Überleben lag bei 100 %, 97 % und 84 % in der OPTC-Gruppe. Es wurden bisher nur 5- und 10- Jahres-krankheitsspezifische Mortalitätsraten für das OPTC im Vergleich zum PTC mit 5 % und 17 % vs. 1,5 % und 3,6 % ($p = 0,0005$) veröffentlicht (Herrera et al., 1992). Die Prognose der vorliegenden Studie ist hierzu im Vergleich deutlich positiver. Herrera et al. schlossen Patienten in ihre Studie ein, die nur eine chirurgische Therapie und keine RIT erhielten, sodass das gute Ergebnis der vorliegenden Studie dadurch erklärt werden kann (Herrera et al., 1992). Andere spezifische Überlebensraten wurden für das OPTC nicht veröffentlicht. In der Studie von Liu et al. wurden Kaplan-Meier-Kurven für ein Follow up von 10 Jahren von OPTC- und PTC-Patienten im Vergleich dargestellt, jedoch werden keine spezifischen Überlebensraten angegeben. Die Verläufe der Kurven sowohl für die krankheitsspezifische als auch die Gesamtmortalität unterscheiden sich auch hier nicht signifikant voneinander, so dass hier die These eines ähnlichen Outcomes des onkozytären Karzinoms im Vergleich zum konventionellen Karzinom unterstützt wird.

Überlebenskurven und -raten für das OFTC im Vergleich zum FTC werden hingegen mehrfach in der Literatur angegeben. Hier finden sich krankheitsspezifische Überlebensraten für 5 Jahre von 84 % - 96 % (Bhattacharyya, 2003; Kushchayeva et al., 2004; Nagar et al., 2013; Petric et al., 2014), für 10 Jahre von 49 % - 88 % (Bhattacharyya, 2003; Haigh & Urbach, 2005; Kushchayeva et al., 2004; Nagar et al., 2013; Petric et al., 2014; Stojadinovic et al., 2001) und für 20 Jahre von 67 % (Petric et al., 2014). Nur Haigh et al. verglichen die Überlebenskurven des OFTC mit dem konventionellen FTC und fanden für das krankheitsspezifische Überleben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Haigh & Urbach, 2005). Bhattacharyya et al. verglichen ihre OFTC-Studiengruppe mit einer gematchten FTC-Gruppe und fanden auch keinen signifikanten Unterschied (Bhattacharyya, 2003).

Von Sugino et al. wurden 10- und 20-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 93,1 % und 83,5 % für das OFTC angegeben, jedoch ohne eine Vergleichsgruppe (Sugino et al., 2013). Goffredo et al. gaben Gesamtüberlebensraten am Ende des Beobachtungszeitraumes von 82,1 % für die OFTC-Gruppe an (Goffredo et al., 2013). Hier unterschied sich die Vergleichsgruppe mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom

signifikant von der OFTC-Gruppe (Goffredo et al., 2013). In der vorgelegten Arbeit beliefen sich die 5-, 10- und 20- Jahres-Gesamtüberlebensraten auf 97 %, 82 % und 65 %. Diese Überlebensraten waren deutlich höher als die in den zuvor genannten Studien. Der Vergleich mit follikulären Karzinomen wird jedoch dadurch limitiert, dass das FTC im Vergleich zum PTC sich biologisch unterschiedlich verhält (Lloyed et al., 2017) und ihm ein schlechteres Outcome zugeschrieben wird (Hundahl et al., 1998; Mazzaferri & Jhiang, 1994). Des weiteren konnten Nagar et al. zeigen, dass bei Diagnose vor ca. 40-50 Jahren das Überleben zwischen den Vergleichsgruppen weit auseinander ging und sich dann im Laufe der Zeit angleich und verbesserte (Nagar et al., 2013). Das verbesserte Überleben zum heutigen Zeitpunkt wird der besseren Behandlung und Nachsorge zugesprochen (Nagar et al., 2013). Neue Studien mit den aktuellen Behandlungsstrategien werden gebraucht, um die Ergebnisse in der heutigen Zeit einordnen zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patientendaten der beiden untersuchten Gruppen auf mögliche Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, TNM-Klassifikation, R-Stadium, Tumorgröße und Radioioddosis gemacht, um ein Confounding zu verhindern und die Gruppen gezielter vergleichen zu können. Danach waren keine signifikanten Unterschiede zwischen der OPTC- und PTC-Gruppe im Patienten-Outcome zu sehen. So war vor Matching bei der letzten Nachsorgeuntersuchung im Beobachtungszeitraum bei Patienten mit OPTC signifikant häufiger ein ED ($p = 0,046$) beobachtet worden. Dieser Unterschied zeigte sich nach Matching der Einflussfaktoren nicht mehr. Auch die Gesamt- und krankheitsspezifische Mortalitätsrate unterschieden sich auch weiterhin nicht signifikant voneinander. Dies wird in der Studie von Liu et al. bestätigt, in der das Matching auf Alter, Geschlecht, TNM-Stadium, Multifokalität, Ausbreitung und Bestrahlungstherapie erfolgte (Liu et al., 2017). Hiernach hatten OPTC-Patienten kein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zur PTC-Gruppe. In der Überlebensanalyse für die Gesamtmortalität hatten Patienten mit OPTC sogar ein signifikant besseres Überleben als die Patienten mit PTC (Liu et al., 2017). Carr Azadeh A. et al. untersuchten eine Gruppe von 21 OPTC-Patienten im Vergleich zu einer gematchten PTC-Gruppe und stellten keine aggressivere Variante fest (Carr et al., 2018).

Studien, die das OFTC im Vergleich zum FTC untersuchten, fanden auch heraus, dass nach Matching von Einflussfaktoren kein signifikanter Unterschied zwischen dem onkozytären und dem konventionellen Karzinom im Gesamtüberleben vorhanden war (Bhattacharyya, 2003). Auch nach Zuteilung zu einer Low-Risk und einer High-Risk-Gruppe, die das Alter, das Geschlecht, die Tumorgröße und die extrathyreoidale Ausbreitung beinhalteten, konnte zwischen der OFTC- und der FTC-Gruppe kein signifikanter Unterschied beim Überleben festgestellt werden (Sanders & Silverman, 1998).

Weitere Studien mit großen Patientenkohorten und jüngeren Daten, die die aktuellen Behandlungsstrategien anwenden, werden gebraucht, um die Prognose von nicht nur papillären onkozytären Varianten, sondern auch von follikulären onkozytären Varianten des Schilddrüsenkarzinoms im Vergleich mit seinem konventionellen Typ (PTC/FTC) zu evaluieren. Außerdem sollte auch in zukünftigen Studien auf die Klassifikation der onkozytären Schilddrüsenkarzinome geachtet werden und zwischen den einzelnen Untergruppen genau unterschieden werden, wie z.B. zwischen der onkozytären Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms und dem onkozytären follikulären Schilddrüsenkarzinom.

5.2. Limitation

Die vorgelegte Arbeit zeigt einige Limitationen. Zunächst wurden die Daten retrospektiv erhoben, so dass einige Patientendaten nicht mehr vorhanden waren. Die histologischen Originalschnitte waren auf Grund des langen Beobachtungszeitraumes nicht mehr vorhanden und konnten somit nicht erneut begutachtet werden, sodass nur die pathologischen Berichte der zuweisenden Kliniken einbezogen werden konnten. Die Diagnostikmöglichkeiten haben sich im Lauf der Jahre verbessert. Heutzutage können mit Hilfe moderner Diagnosegeräte (z.B. SPECT/(CT)) eindeutige Entscheidungen über den genauen Aufnahmeort von Radioiod getroffen werden, während dies vor 20 Jahren mit Hilfe der I-131-Ganzkörperzintigrafie nicht sicher unterschieden werden konnte. Auch ist die Entdeckung von Rezidiven oder Fernmetastasen dadurch verbessert worden. Die laborchemischen Diagnostikmöglichkeiten in Bezug auf den Tumormarker Tg haben sich weiterentwickelt und sind heute sehr sensibel. Weiterhin stammen die Daten aus einem einzigen Institut, was eine Generalisierung der Ergebnisse einschränkt.

5.3. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass OPTC-Patienten, trotz höherem Alter und größerer Tumorgroße bei Erstdiagnose, bei einer konsequenten Durchführung des multimodalen Handlungskonzepts von near-total bzw. totaler Thyreoidektomie in Folge einer adjuvanten ablativen RIT ein ähnliches Outcome im Vergleich zu PTC-Patienten in Bezug auf das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben haben. Nach Matching von Risikofaktoren zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit eines ED am Ende des Beobachtungszeitraumes. Jedoch ist weiterhin fraglich, ob häufiger und nach einem kürzeren Zeitraum Rezidive in OPTC-Patienten auftreten. Weiterhin muss geklärt werden, ob onkozytäre Zellen vermindert Radioiod aufnehmen und somit schlechter behandelbar und vielleicht auch schlechter in der I-131-Ganzkörperszintigrafie diagnostizierbar sind; daher sollte in Zukunft bei onkozytären Patienten vermehrt auf alternative Diagnostik ein Augenmerk gelegt werden, um keine Rezidive zu übersehen. Außerdem sollte auch weiterhin die Nachsorge in den ersten Jahren konsequent mehrmals im Jahr und danach lebenslang stattfinden. Anhand der ermittelten Risikofaktoren sollte bei Diagnosestellung eine Risikostratifizierung stattfinden, um ein individuelles Behandlungskonzept für den Patienten zu erstellen.

6. Zusammenfassung

Das onkozytäre papilläre Schilddrüsenkarzinom stellt eine sehr seltene Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms dar. Es konnte bisher nicht ausreichend geklärt werden, ob die onkozytäre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms einen negativen Einfluss auf das Überleben und die Rezidivrate hat.

Ziel dieser Arbeit war es, den Langzeitverlauf und das Outcome sowie Risikofaktoren für das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben der onkozytären Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms mit dem des konventionellen papillären Schilddrüsenkarzinoms zu vergleichen, nachdem eine totale bzw. fast-totale Thyreoidektomie gefolgt von einer adjuvanten Radioiodtherapie durchgeführt worden war.

Hierfür wurden insgesamt 563 Patienten (47 OPTC- und 516 PTC-Patienten) eingeschlossen. Die Daten wurden bezüglich Primärpräsentation, Rezidivrate und Therapieansprechen verglichen. Es wurden die Gesamtmortalitäts- und krankheitsspezifischen Mortalitätsraten mit Hilfe der Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Mit Hilfe der Cox-Regression wurden in einer univariaten und einer multivariaten Analyse Risikofaktoren für das Gesamt- und krankheitsspezifische Überleben herausgearbeitet. Um einen Einfluss der Patientenbasisdaten auf das Überleben auszuschließen, wurde ein Gruppenmatching zwischen den OPTC- und PTC-Patienten durchgeführt.

OPTC-Patienten waren bei Primärpräsentation signifikant älter ($55,2 \pm 12,3$ Jahre) als die PTC-Patienten ($50,3 \pm 13,5$ Jahre; $p = 0,016$). Die Tumore der OPTC-Patienten waren signifikant größer ($p < 0,001$). Als unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben (HR 1,103; 95 % KI 1,081-1,127) sowie das krankheitsspezifische Überleben (HR 1,183; 95 % KI 1,097-1,276) stellte sich in der multivariaten Analyse nur das Alter heraus. Risikofaktoren für das Überleben in der univariaten Analyse waren außerdem T-Stadium, N-Stadium (Risikofaktor nur für das Gesamtüberleben), M-Stadium, R-Stadium, Tumorgröße und „Tg out of proportion“ (Tg > 10 ng/ml). Die Rezidivrate lag in der OPTC-Gruppe bei 9 %, in der PTC-Gruppe bei 6 % ($p = 0,443$). Bei der letzten Nachsorgeuntersuchung konnte häufiger ein Evidence of disease nachgewiesen werden ($p = 0,046$). Nach Matching der Einflussfaktoren wurde dieser Unterschied nicht mehr gesehen. Auch die tumorabhängige Mortalitätsrate unterschied sich mit 6 % in der OPTC-Gruppe und 2 % in der PTC-Gruppe nicht signifikant voneinander ($p = 0,103$).

Die 5-, 10- und 20-Jahres-Überlebensraten für das Gesamtüberleben lagen für die OPTC-Patienten bei 97 %, 82 % und 65 %, bei den PTC-Patienten lagen sie bei 96 %, 90 % und 61 % ($p = 0,251$). Die 5-, 10- und 20-Jahres-Überlebensraten für das krankheitsspezifische Überleben waren noch besser und lagen für die OPTC-Patienten bei 100 %, 97 % und 84 %, für die PTC-Patienten bei 99 %, 98 % und 95 % ($p = 0,142$).

Die Ergebnisse zeigen, dass trotz größeren Tumoren und höherem Alter, in denen sich OPTC präsentieren, die Langzeitprognose des OPTC vergleichbar mit dem des konventionellen PTC ist, nachdem eine adjuvanten Radioiodtherapie durchgeführt wurde und Einflussfaktoren gematcht wurden.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schilddrüsenkarzinome mit Follikelzell- und C-Zell-Differenzierung und ihre relative Inzidenz.....	3
Tabelle 2: Histologische Varianten des PTC	6
Tabelle 3: TNM-Klassifikationen der 7.Auflage, 5. Auflage und 4. Auflage im Vgl.	24
Tabelle 4: TNM-Stadiengruppierung; Papillär- oder follikulär – Alter < 45 Jahre.....	25
Tabelle 5: TNM-Stadiengruppierung; Papillär und follikulär– Alter ≥ 45 Jahre	26
Tabelle 6: Auflistung aller vorkommenden Karzinome im Gesamtkollektiv	30
Tabelle 7: Patientendaten zum Zeitpunkt der Primärpräsentation.....	31
Tabelle 8: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome bei Primärpräsentation	32
Tabelle 9: Tumorstadien der Schilddrüsenkarzinome bei Primärpräsentation	32
Tabelle 10: Patienten mit Rezidiven während des Follow-up	39
Tabelle 11: Risikofaktoren für die Gesamtmortalität	43
Tabelle 12: Risikofaktoren für die krankheitsspezifische Mortalität	44

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Methodik Einschluss/Ausschluss	23
Abbildung 2: Tumorabhängige und – unabhängige Mortalität der Gesamtgruppe.....	33
Abbildung 3: Boxplot Alter	33
Abbildung 4: Boxplot Tumorgroße.....	34
Abbildung 5: Auffälligkeiten bei Patienten mit ED zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle nach Primärtherapie	35
Abbildung 6: Primärtherapie, Verlauf und Outcome des OPTC	36
Abbildung 7: Primärtherapie, Verlauf und Outcome des PTC	37
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben der Gesamtgruppe	41
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Krankheitsspezifisches Überleben der Gesamtgruppe	42
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben nach Gruppenmatching	45
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve: Krankheitsspezifisches Überleben nach Gruppenmatching.....	46

9. Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Commission on Cancer
ATA	American Thyroid Association
ATC	Anaplastisches Karzinom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CR	Complete Remission (komplette Remission)
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
KSM	Krankheitsspezifische Mortalität
DTC	Differentiated thyroid carcinoma (Differenziertes Schilddrüsenkarzinom)
ED	Evidence of disease
ERT	External radiation therapy of the neck (Externe Bestrahlung des Halses)
FDG	Fluorodeoxyglukose
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
FTC	Follicular thyroid carcinoma (Follikuläres Schilddrüsenkarzinom)
HR	Hazard Ratio
IQA	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
M	Fernmetastase
Max.	Maximum
MBq	Megabecquerel
Min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW ± SD	Mittelwert ± Standardabweichung
N	Nodus
NED	No evidence of disease
OFTC	Oncocytic follicular thyroid carcinoma (Onkozytär follikuläres Schilddrüsenkarzinom)

OP	Operation
GM	Gesamtmortalität
OPTC	Oncocytic variant of PTC (Onkozytäre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms)
PD	Progressive disease (fortschreitende Erkrankung)
PDTC	Poorly differentiated thyroid carcinoma (Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom)
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie
PR	Partielle Remission
PTC	Papillary thyroid carcinoma (Papilläres Schilddrüsenkarzinom)
R	Resektion
Ref	Referenzwert
rhTSH	Rekombinantes humanes Thyreoidea-stimulierendes Hormon
RIT	Radioiodtherapie
SD	Schilddrüse
SE	Stabile Erkrankung
SPECT	Single photon emission computed tomography (Einzelphoton-Emissionscomputertomografie)
T	Tumor
Tg	Thyreoglobulin
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTF-1	Thyroid transcription factor 1
UICC	International Union Against Cancer
WHO	World Health Organization

10. Literaturverzeichnis

- Asa, S. L. (2004). My approach to oncocytic tumours of the thyroid. *J Clin Pathol*, 57(3), 225-232. doi:10.1136/jcp.2003.008474
- Askanazy, M. (1898). Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntniss des morbus basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. *Dtsch Arch Klin Med*, 61, 118-186.
- Barnabei, A., Ferretti, E., Baldelli, R., Procaccini, A., Spriano, G., & Appetecchia, M. (2009). Hurthle cell tumours of the thyroid. Personal experience and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 29(6), 305-311. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20463834>
- Beckner, M. E., Heffess, C. S., & Oertel, J. E. (1995). Oxyphilic papillary thyroid carcinomas. *Am J Clin Pathol*, 103(3), 280-287. doi:10.1093/ajcp/103.3.280
- Berho, M., & Suster, S. (1997). The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol*, 28(1), 47-53. doi:10.1016/s0046-8177(97)90278-1
- Besic, N., Vidergar-Kralj, B., Frkovic-Grazio, S., Movrin-Stanovnik, T., & Auersperg, M. (2003). The role of radioactive iodine in the treatment of Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Thyroid*, 13(6), 577-584. doi:10.1089/105072503322238845
- Bhattacharyya, N. (2003). Survival and prognosis in Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 129(2), 207-210. doi:10.1001/archotol.129.2.207
- Carr, A. A., Yen, T. W. F., Ortiz, D. I., Hunt, B. C., Fareau, G., Massey, B. L., . . . Wang, T. S. (2018). Patients with Oncocytic Variant Papillary Thyroid Carcinoma Have a Similar Prognosis to Matched Classical Papillary Thyroid Carcinoma Controls. *Thyroid*, 28(11), 1462-1467. doi:10.1089/thy.2017.0603
- Chen, H., Nicol, T. L., Zeiger, M. A., Dooley, W. C., Ladenson, P. W., Cooper, D. S., . . . Udelsman, R. (1998). Hurthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg*, 227(4), 542-546. doi:10.1097/00000658-199804000-00015

- de Meer, S. G., Dauwan, M., de Keizer, B., Valk, G. D., Borel Rinkes, I. H., & Vriens, M. R. (2012). Not the number but the location of lymph nodes matters for recurrence rate and disease-free survival in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg*, 36(6), 1262-1267. doi:10.1007/s00268-012-1427-1
- DeLellis, R. A., Lloyd, R. V., Hietz, P. U., & Eng, C. (2004). WHO classification of tumours, pathology and genetics of tumours of endocrine organs (3rd ed. Vol. 8): IARC.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie (DGAV). (2012). Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen. Verfügbar unter: https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf abgerufen am 02.09.2020
- Dietlein, M., Eschner, W., Grünwald, F., Lassmann, M., Verburg, F. A., & Luster, M. (2015). *Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4)*. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Göttingen.
- Dietlein, M., Eschner, W., Lassmann, M., Verburg, F. A., & Luster, M. (2014). *Schilddrüsenszintigraphie (Version 4)*. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Göttingen.
- Dietlein, M., Luster, M., & Reiners, C. (2013). Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Behandlungskorridore und interdisziplinäre Konzepte. Update 2013/2014. (Vol. 5: R1-R32): Thieme-Refresher Onkologie 2013.
- Edge, S., Byrd, D., Compton, C., Fritz, A., Greene, F., & Tritt, A. (2010). *AJCC cancer staging manual (7th ed.)*. New York: Springer.
- Ernaga Lorea, A., Migueliz Bermejo, I., Anda Apinaniz, E., Pineda Arribas, J., Toni Garcia, M., Martinez de Esteban, J. P., & Insausti Serrano, A. M. (2018). Comparison of clinical characteristics of patients with follicular thyroid carcinoma and Hurthle cell carcinoma. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 65(3), 136-142. doi:10.1016/j.endinu.2017.12.006
- Evans, H. L., & Vassilopoulou-Sellin, R. (1998). Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Am J Surg Pathol*, 22(12), 1512-1520. doi:10.1097/00000478-199812000-00008

- Fagin, J. A., & Wells, S. A., Jr. (2016). Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(23), 2306-2307.
doi:10.1056/NEJMc1613118
- Fridman, M., Lam, A. K., & Krasko, O. (2016). Characteristics of young adults of Belarus with post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma: a long-term follow-up of patients with early exposure to radiation at the 30th anniversary of the accident. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 85(6), 971-978. doi:10.1111/cen.13137
- Gay, R., Rothenburger, A., Baumann, R., Brenner, B., Burckhardt, G., Draguhn, A., . . . Walzog, B. (2010). Physiologie. In R. Klinke, H.-C. Pape, A. Kurtz, & S. Silbernagl (Eds.), *Physiologie* (6. Auflage ed., Vol. 6, pp. 547-554). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Gharib, H., Papini, E., Paschke, R., Duick, D. S., Valcavi, R., Hegedus, L., & Vitti, P. (2010). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*, 16(3), 468-475.
doi:10.4158/EP.16.3.468
- Gilliland, F. D., Hunt, W. C., Morris, D. M., & Key, C. R. (1997). Prognostic factors for thyroid carcinoma. *Cancer*, 79(3), 564-573. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19970201)79:3<564::Aid-cnrcr20>3.0.Co;2-0
- Goffredo, P., Roman, S. A., & Sosa, J. A. (2013). Hurthle cell carcinoma: a population-level analysis of 3311 patients. *Cancer*, 119(3), 504-511.
doi:10.1002/cncr.27770
- Grogan, R. H., Kaplan, S. P., Cao, H., Weiss, R. E., Degroot, L. J., Simon, C. A., . . . Schechter, R. B. (2013). A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery*, 154(6), 1436-1446; discussion 1446-1437. doi:10.1016/j.surg.2013.07.008
- Gross, M., Eliashar, R., Ben-Yaakov, A., Weinberger, J. M., & Maly, B. (2009). Clinicopathologic features and outcome of the oncocytic variant of papillary thyroid carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 118(5), 374-381.
doi:10.1177/000348940911800510

- Haigh, P. I., & Urbach, D. R. (2005). The treatment and prognosis of Hurthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hurthle cell counterpart. *Surgery*, 138(6), 1152-1157; discussion 1157-1158. doi:10.1016/j.surg.2005.08.034
- Hanscheid, H., Lassmann, M., Luster, M., Thomas, S. R., Pacini, F., Ceccarelli, C., . . . Reiners, C. (2006). Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med*, 47(4), 648-654. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16595499>
- Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., . . . Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020
- Heemstra, K. A., Liu, Y. Y., Stokkel, M., Kievit, J., Corssmit, E., Pereira, A. M., . . . Smit, J. W. (2007). Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 66(1), 58-64. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02685.x
- Hermanek, P. (1993). TNM-Klassifikation maligner Tumoren (P. Hermanek, Trans. 4. Aufl., 2. Rev. 1992 ed.). Berlin u.a.: Springer.
- Herrera, M. F., Hay, I. D., Wu, P. S., Goellner, J. R., Ryan, J. J., Ebersold, J. R., . . . Grant, C. S. (1992). Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg*, 16(4), 669-674; discussion 774-665. doi:10.1007/BF02067351
- Hill, J. H., Werkhaven, J. A., & DeMay, R. M. (1988). Hurthle cell variant of papillary carcinoma of the thyroid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 98(4), 338-341. doi:10.1177/019459988809800413
- Hong, J. H., Yi, H. S., Yi, S., Kim, H. W., Lee, J., & Kim, K. S. (2016). Implications of oncocytic change in papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 85(5), 797-804. doi:10.1111/cen.13115

- Hundahl, S. A., Fleming, I. D., Fremgen, A. M., & Menck, H. R. (1998). A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*, 83(12), 2638-2648. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19981215)83:12<2638::aid-cnrc31>3.0.co;2-1
- Hürthle, K. (1894). Beiträge zur Kenntniss des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse. Pflüger, *Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere*, 56(1-3), 1-44. doi:10.1007/bf01662011
- Janovitz, T., & Barletta, J. A. (2018). Clinically Relevant Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol*, 29(4), 357-364. doi:10.1007/s12022-018-9548-1
- Jillard, C. L., Youngwirth, L., Scheri, R. P., Roman, S., & Sosa, J. A. (2016). Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hurthle Cell Carcinoma. *Thyroid*, 26(7), 959-964. doi:10.1089/thy.2016.0246
- Korber, C., Geling, M., Werner, E., Mortl, M., Mader, U., Reiners, C., & Farahati, J. (2000). Incidence of familial non-medullary thyroid carcinoma in the patient register of the Clinic and Polyclinic of Nuclear Medicine, University of Würzburg. *Nuklearmedizin*, 39(1), 16-21. doi:10.1055/s-0038-1632239
- Kushchayeva, Y., Duh, Q. Y., Kebebew, E., & Clark, O. H. (2004). Prognostic indications for Hurthle cell cancer. *World J Surg*, 28(12), 1266-1270. doi:10.1007/s00268-004-7602-2
- Kushchayeva, Y., Duh, Q. Y., Kebebew, E., D'Avanzo, A., & Clark, O. H. (2008). Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. *Am J Surg*, 195(4), 457-462. doi:10.1016/j.amjsurg.2007.06.001
- Kutun, S., Turanli, S., Kavlakoglu, B., & Cetin, A. (2011). The predicting factors for clinical outcomes in patients with Hurthle cell carcinoma: how we do it. *Clin Otolaryngol*, 36(1), 73-77. doi:10.1111/j.1749-4486.2011.02212.x
- Leenhardt, L., Erdogan, M. F., Hegedus, L., Mandel, S. J., Paschke, R., Rago, T., & Russ, G. (2013). 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*, 2(3), 147-159. doi:10.1159/000354537

- Lin, J. D., Huang, M. J., Hsu, B. R., Chao, T. C., Hsueh, C., Liu, F. H., . . . Weng, H. F. (2002). Significance of postoperative serum thyroglobulin levels in patients with papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Surg Oncol*, 80(1), 45-51. doi:10.1002/jso.10089
- Liu, C., Zhao, Q., Zeng, W., Chen, C., Ming, J., Wang, S., . . . Huang, T. (2017). Do patients with oxyphilic cell papillary thyroid carcinoma have a poor prognosis? Analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database 2004-2013 with propensity score matching. *Oncotarget*, 8(44), 77075-77085. doi:10.18632/oncotarget.20355
- Lloyd, R. V., Osamura, R. Y., Klöppel, G., & Rosai, J. (2017). *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs* (4th ed. Vol. 10).
- Lopez-Penabad, L., Chiu, A. C., Hoff, A. O., Schultz, P., Gaztambide, S., Ordonez, N. G., & Sherman, S. I. (2003). Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer*, 97(5), 1186-1194. doi:10.1002/cncr.11176
- Mai, K. T., Thomas, J., Yazdi, H. M., Commons, A. S., Lamba, M., & Stinson, A. W. (2004). Pathologic study and clinical significance of Hurthle cell papillary thyroid carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 12(4), 329-337. doi:10.1097/00129039-200412000-00007
- Mazzaferri, E. L., & Jhiang, S. M. (1994). Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*, 97(5), 418-428. doi:10.1016/0002-9343(94)90321-2
- McDonald, M. P., Sanders, L. E., Silverman, M. L., Chan, H. S., & Buyske, J. (1996). Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors and results of surgical treatment. *Surgery*, 120(6), 1000-1004; discussion 1004-1005. doi:10.1016/s0039-6060(96)80046-8
- Mete, O., & Asa, S. L. (2010). Oncocytes, oxyphils, Hurthle, and Askanazy cells: morphological and molecular features of oncocytic thyroid nodules. *Endocr Pathol*, 21(1), 16-24. doi:10.1007/s12022-009-9102-2
- Mills, S. C., Haq, M., Smellie, W. J., & Harmer, C. (2009). Hurthle cell carcinoma of the thyroid: Retrospective review of 62 patients treated at the Royal Marsden Hospital between 1946 and 2003. *Eur J Surg Oncol*, 35(3), 230-234. doi:10.1016/j.ejso.2008.06.007

- Montone, K. T., Baloch, Z. W., & LiVolsi, V. A. (2008). The thyroid Hurthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. *Arch Pathol Lab Med*, 132(8), 1241-1250. doi:10.1043/1543-2165(2008)132[1241:TTHOCA]2.0.CO;2
- Nagar, S., Aschebrook-Kilfoy, B., Kaplan, E. L., Angelos, P., & Grogan, R. H. (2013). Hurthle cell carcinoma: an update on survival over the last 35 years. *Surgery*, 154(6), 1263-1271; discussion 1271. doi:10.1016/j.surg.2013.06.029
- Oluic, B., Paunovic, I., Loncar, Z., Djukic, V., Diklic, A., Jovanovic, M., . . . Zivaljevic, V. (2017). Survival and prognostic factors for survival, cancer specific survival and disease free interval in 239 patients with Hurthle cell carcinoma: a single center experience. *BMC Cancer*, 17(1), 371. doi:10.1186/s12885-017-3370-x
- Pacini, F., Ladenson, P. W., Schlumberger, M., Driedger, A., Luster, M., Kloos, R. T., . . . Reiners, C. (2006). Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(3), 926-932. doi:10.1210/jc.2005-1651
- Pacini, F., Schlumberger, M., Dralle, H., Elisei, R., Smit, J. W., Wiersinga, W., & European Thyroid Cancer, T. (2006). European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*, 154(6), 787-803. doi:10.1530/eje.1.02158
- Perren A., Komminoth P., & Schmid K.W. (2012). Schilddrüse. In W. Böcker & T. Aigner (Eds.), *Pathologie* (pp. 303-321). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Petric, R., Gazic, B., & Besic, N. (2014). Prognostic factors for disease-specific survival in 108 patients with Hurthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. *BMC Cancer*, 14, 777. doi:10.1186/1471-2407-14-777
- Piccardo, A., Arecco, F., Puntoni, M., Foppiani, L., Cabria, M., Corvisieri, S., . . . Orlandi, F. (2013). Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. *Clin Nucl Med*, 38(1), 18-24. doi:10.1097/RLU.0b013e318266d4d8
- Robbins, S. L., Cotran, R. S., & Kumar, V. (2010). *Pathologic basis of disease*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

- Robert Koch-Institut. (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014.
doi:10.17886/rkipubl-2017-007
- Ronga, G., Filesi, M., Montesano, T., Di Nicola, A. D., Pace, C., Travascio, L., . . . Vestri, A. R. (2004). Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 48(1), 12-19. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194999>
- Samaan, N. A., Maheshwari, Y. K., Nader, S., Hill, C. S., Jr., Schultz, P. N., Haynie, T. P., . . . Litton, C. E. (1983). Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 56(6), 1131-1138.
doi:10.1210/jcem-56-6-1131
- Samaan, N. A., Schultz, P. N., Hickey, R. C., Goepfert, H., Haynie, T. P., Johnston, D. A., & Ordonez, N. G. (1992). The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 75(3), 714-720. doi:10.1210/jcem.75.3.1517360
- Sanders, L. E., & Silverman, M. (1998). Follicular and Hurthle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy. *Surgery*, 124(6), 967-974. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9854570>
- Sawka, A. M., Brierley, J. D., Tsang, R. W., Thabane, L., Rotstein, L., Gafni, A., . . . Goldstein, D. P. (2008). An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37(2), 457-480, x. doi:10.1016/j.ecl.2008.02.007
- Sawka, A. M., Thephamongkhon, K., Brouwers, M., Thabane, L., Browman, G., & Gerstein, H. C. (2004). Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(8), 3668-3676.
doi:10.1210/jc.2003-031167
- Schicha, H., & Schober, O. (2013). *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*: Schattauer Verlag.

- Schlumberger, M., Challeton, C., De Vathaire, F., Travagli, J. P., Gardet, P., Lumbroso, J. D., . . . Parmentier, C. (1996). Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 37(4), 598-605. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8691248>
- Schlumberger, M. J. (1998). Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*, 338(5), 297-306. doi:10.1056/NEJM199801293380506
- Schlumberger, M. J. (1999). Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest*, 22(11 Suppl), 3-7. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726999>
- Shaha, A. R., Shah, J. P., & Loree, T. R. (1996). Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg*, 172(6), 692-694. doi:10.1016/s0002-9610(96)00310-8
- Shawky, M., & Sakr, M. (2016). Hurthle Cell Lesion: Controversies, Challenges, and Debates. *Indian J Surg*, 78(1), 41-48. doi:10.1007/s12262-015-1381-x
- Stojadinovic, A., Ghossein, R. A., Hoos, A., Urist, M. J., Spiro, R. H., Shah, J. P., . . . Singh, B. (2001). Hurthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal. *J Clin Oncol*, 19(10), 2616-2625. doi:10.1200/JCO.2001.19.10.2616
- Sugino, K., Kameyama, K., Ito, K., Nagahama, M., Kitagawa, W., Shibuya, H., . . . Ito, K. (2013). Does Hurthle cell carcinoma of the thyroid have a poorer prognosis than ordinary follicular thyroid carcinoma? *Ann Surg Oncol*, 20(9), 2944-2950. doi:10.1245/s10434-013-2965-y
- Tiedje, V., Schmid, K. W., Weber, F., Bockisch, A., & Fuhrer, D. (2015). Differenzierte Schilddrüsenkarzinome. *Internist (Berl)*, 56(2), 153-168. doi:10.1007/s00108-014-3637-0
- Tuttle, R. M., Haugen, B., & Perrier, N. D. (2017). Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*, 27(6), 751-756. doi:10.1089/thy.2017.0102

- Verburg, F. A., Mader, U., Tanase, K., Thies, E. D., Diessl, S., Buck, A. K., . . . Reiners, C. (2013). Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients \geq 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(1), 172-180. doi:10.1210/jc.2012-2458
- Vrachimis, A., Riemann, B., Gerss, J., Maier, T., & Schober, O. (2013). Peace of mind for patients with differentiated thyroid cancer? [Seelenfriede für Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom?]. *Nuklearmedizin*, 52(4), 115-120. doi:10.3413/Nukmed-0563-13-02
- Wenter, V., Jellinek, A., Unterrainer, M., Ahmaddy, F., Lehner, S., Albert, N. L., . . . Todica, A. (2019). Long-term outcome of rare oncocytic papillary (Hurthle cell) thyroid carcinoma following (adjuvant) initial radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46(12), 2526-2535. doi:10.1007/s00259-019-04456-8
- Wittekind, C. (1997). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Wittekind, C. (2012). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Weinheim: Wiley-Blackwell.
- Xiong, Y., Zhao, Q., Li, Z., Wang, S., Guo, H., Liu, Z., & Huang, T. (2017). Propensity score matching analysis of the prognosis for the rare oxyphilic subtype of thyroid cancer (Hurthle cell carcinoma). *Oncotarget*, 8(60), 101362-101371. doi:10.18632/oncotarget.20732
- Xiong, Y., Zhao, Q., Li, Z., Wang, S., Guo, H., Liu, Z., & Huang, T. (2018). Correction: Propensity score matching analysis of the prognosis for the rare oxyphilic subtype of thyroid cancer (Hurthle cell carcinoma). *Oncotarget*, 9(22), 16273. doi:10.18632/oncotarget.25000
- Zhang, Y. W., Greenblatt, D. Y., Repplinger, D., Bargren, A., Adler, J. T., Sippel, R. S., & Chen, H. (2008). Older age and larger tumor size predict malignancy in hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Ann Surg Oncol*, 15(10), 2842-2846. doi:10.1245/s10434-008-0079-8

11. Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht entstanden ohne die fachliche und persönliche Unterstützung einiger wichtiger Personen.

Zunächst einmal möchte ich mich bei meinem Doktorvater Sebastian Lehner und meinem Betreuer Andrei Todica für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit bedanken. Mein Dank gilt auch all den Mitarbeitern aus der „NUK“, die mir mit ihrer fachlichen Expertise weitergeholfen haben.

Weiterhin möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für die Unterstützung während des Studiums, der Promotionsphase und meines ganzen Lebens herzlich danken. Meinem Freund Davide bin ich für seine unendliche Geduld und Motivation dankbar. Und nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich stets ermutigten und persönlich unterstützt haben.

12. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Langzeitverlauf und Risikofaktoren der seltenen onkozytären Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms nach einer initialen (adjuvanten) Radioiodtherapie“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht habe und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ludwigshafen, den 02.11.2021

Annamirl Jellinek

13. Veröffentlichungen

Teile der Ergebnisse dieser Arbeit wurden in folgenden Fachzeitschriften als Originalarbeit veröffentlicht:

Wenter V, **Jellinek A**, Unterrainer M, Ahmaddy F, Lehner S, Albert NL, Bartenstein P, Knösel T, Spitzweg C, Ilhan H, Todica A. Long-term outcome of rare oncocyctic papillary (Hurthle cell) thyroid carcinoma following (adjuvant) initial radioiodine therapy. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2019.

Wenter V, Albert NL, Unterrainer M, Ahmaddy F, Ilhan H, **Jellinek A**, Knösel T, Bartenstein P, Spitzweg C, Lehner S, Todica A. Clinical impact of follicular oncocyctic (Hürthle cell) carcinoma in comparison with corresponding classical follicular thyroid carcinoma. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2020.