

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle

**Die Prognose des primären medullären Schilddrüsenkarzinoms
nach operativer Intervention:
Eine risikoadaptierte Längsschnittstudie**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)**

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Christine Anita Hofmann

geboren am 05.04.1983 in Alzenau i. Ufr.

Betreuer: PD Dr. Andreas Machens

Gutachter:

Prof. Dr. H. Dralle, Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Prof. Dr. P. Lamesch, Klinikum St. Georg, Leipzig

Eröffnungsdatum: 29.04.2008

Datum der Verteidigung: 30.11.2009

Referat und bibliographische Beschreibung

Auf Grund der Seltenheit des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist die Durchführung von Studien zu Prognose und Therapie erschwert und bleibt großen Zentren vorbehalten, die sich auf die Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen spezialisiert haben. Überregionale Datenbanken mit gepoolten Patientendaten aus einer Vielzahl von Kliniken erreichen ebenfalls eine ausreichend große Anzahl an Erkrankungsfällen, allerdings um den Preis einer geringen Standardisierung bei Datenerhebung und Patientenbehandlung.

Die vorliegende Arbeit analysiert die Daten von 120 nachbeobachteten Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, die zwischen 1994 und 2002 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Halle (Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle) erstoperiert wurden. Den Schwerpunkt der Studie bildet die Analyse von Letalität und Rezidivhäufigkeit innerhalb dieser Patientengruppe und der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien.

Dieser Vergleich ergab, dass die bei der untersuchten Patientengruppe durchgeführte ausgedehnte Lymphadenektomie keinen maßgeblichen Einfluss auf die Letalität hatte, aber offenbar die Häufigkeit von Lokalrezidiven zu senken vermochte. Faktoren, die die Prognose im Bezug auf Letalität und das Auftreten von Lokalrezidiven beeinflussten, waren primärer Tumordurchmesser, Tumorwachstum über die Schilddrüsenkapsel hinaus, Infiltration der Luftröhre, Lymphknotenbefall und postoperativer Kalzitonspiegel. Die Letalität war zudem mit der Tumorfreiheit der Schnittränder und dem Vorliegen von Fernmetastasen assoziiert.

Sowohl der Anteil an Patienten mit Keimbahnmutation als auch der Anteil an jungen Patienten mit wenig fortgeschrittenem Tumorwachstum war in der vorliegenden aktuellen Arbeit höher als in vergleichbaren älteren Studien, was durch verstärktes biochemisches und genetisches Screening erklärbar ist.

Hofmann, Christine Anita: Die Prognose des primären medullären Schilddrüsenkarzinoms nach operativer Intervention: eine risikoadaptierte Längsschnittstudie. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 54 Seiten, 2008

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Referat und bibliographische Beschreibung	
Inhaltsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	
1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie und Unterformen.....	1
1.2 Biochemische und histologische Merkmale	3
1.3 Diagnose.....	4
1.4 Therapie und Prognose.....	5
2. Zielstellung.....	7
3. Patienten und Methoden.....	8
3.1 Patientengut.....	8
3.2 Datenerhebung.....	9
3.3 Operationstechnik und -ausmaß.....	9
3.4 Bestimmung des Kalzitoninspiegels.....	10
3.5 Histologische Untersuchung und Tumorstaging.....	10
3.6 Auswertung der klinisch-pathologischen Variablen.....	11
3.7 Statistische Auswertung.....	12
4. Ergebnisse.....	13
4.1 Nicht nachbeobachtete Patienten im Vergleich zur Gesamtgruppe... ..	13
4.2 Genmutationen bei erblichen medullären Schilddrüsenkarzinomen.....	14
4.3 Häufigkeit von Lokalrezidiven.....	15
4.4 Rezidivfreies Überleben einschließlich Prognosefaktoren.....	16
4.5 Häufigkeit karzinombedingter Todesfälle.....	24
4.6 Tumorspezifische Letalität einschließlich Prognosefaktoren.....	24
5. Diskussion.....	33
5.1 Studiendesign.....	33
5.1.1 Nachteile einer multizentrischen Studie.....	33
5.1.2 Nachteile einer monozentrischen Studie.....	34
5.2 Vergleich unseres Patientenguts mit publizierten Patientenkollektiven.....	35

5.3 Outcome unserer Studie im Literaturvergleich.....	36
5.3.1 Tumorfreies Überleben.....	36
5.3.2 Prognosefaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven.....	37
5.3.3 Tumorspezifische Letalität.....	38
5.3.4 Prognosefaktoren für Letalität.....	38
6. Schlussfolgerung.....	40
7. Zusammenfassung.....	41
Literaturverzeichnis.....	42
Thesen	53
Lebenslauf	
Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche	
Veröffentlichung der Studienergebnisse	
Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
Arg	Arginin
CEA	karzinoembryonales Antigen
Cys	Cystein
FMTC	Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
l	Liter
M.	Musculus
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
Mo.	Monate
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
N.	Nervus
ng	Nanogramm
pg	Pikogramm
®	Eingetragenes Warenzeichen
RET	Rearranged during Transfection
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SI	Système internationale
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
Tab.	Tabelle
V.	Vena
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom gehört mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 0,18 bei Männern bzw. 0,23 bei Frauen pro 100 000 Einwohnern [Bergholm et al. 1990] zu den seltenen Tumorerkrankungen. Diese Seltenheit erschwert die Durchführung von Outcome-Studien ganz wesentlich. So müssen oft Patienten aus einer Vielzahl von Kliniken über sehr lange Zeiträume rekrutiert werden, um eine ausreichend große Zahl an Studienteilnehmern zu erhalten. Erschwert wird die Datenauswertung zudem durch die geringe Anzahl von Ereignissen wie Lokalrezidiv bzw. Tod, da Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom oft sehr lange leben und nach totaler Thyreoidektomie mit gleichzeitiger Lymphadenektomie nur selten Lokalrezidive entwickeln. Gerade multivariate Analysen, die den Einfluss verschiedener Variablen auf den jeweiligen Studienendpunkt (rezidivfreies Überleben bzw. tumorspezifisches Überleben) gleichzeitig in einem einzigen statistischen Modell untersuchen, sind unter diesen Voraussetzungen schwer durchführbar. Nur ein sehr langer Beobachtungszeitraum bietet die Chance, dass genügend Ereignisse auftreten, die dann in einem multivariaten Modell aussagekräftige statistische Analysen ermöglichen. Allerdings besteht hier das Problem, dass mit zunehmender Studiendauer mehr und mehr Patienten verloren gehen, beispielsweise auf Grund der Belastung durch regelmäßige Nachuntersuchungen über viele Jahre bzw. durch Umzug in andere Bundesländer. Wenn allerdings verstärkt Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien aus der Nachbeobachtung ausscheiden, kommt es bei den in der Studie verbleibenden Patienten zu einer Verschiebung hin zu günstigen Tumorstadien mit entsprechend besserer Prognose. Je nach Ausmaß dieses 'Drop out Bias' ist es dann mitunter nicht mehr zulässig, von den verbliebenen Studienteilnehmern auf die ursprüngliche Ausgangspopulation rückzuschließen, wenn sich beide Patientengruppen hinsichtlich ihres Risikoprofils zu stark unterscheiden.

1.1 Epidemiologie und Unterformen

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) zählt zu den neuroendokrinen Tumoren. Es geht von den kalzitoningehaltigen parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse

aus, die im Laufe der Embryonalentwicklung aus Zellen der Neuralleiste entstehen [von Hinrichsen 1990]. Sein Anteil an allen Schilddrüsenkarzinomen beträgt 3-10% [Chong et al. 1975; Hundahl et al. 2000]. Die Erkrankung kann sowohl sporadisch als auch erblich auftreten. Etwa 75% der Fälle werden der sporadischen Form zugeordnet [Raue et al. 1993; Bergholm et al. 1997]. Die erbliche Form, die durch autosomal dominant vererbte Mutationen des RET Protoonkogens hervorgerufen wird [Mulligan et al. 1995; Michiels et al. 1997; Berndt et al. 1998], kann sich als familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC) ohne weitere Begleiterkrankungen manifestieren [Niccoli-Sire et al. 2001], aber auch im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) 2a bzw. 2b auftreten. In ca. 70% dieser Fälle liegt phänotypisch ein MEN 2a, in 5-10% der Fälle ein MEN 2b Syndrom vor, während 20-25% der Erkrankungen als FMTC eingestuft werden [Raue et al. 1993; Modigliani et al. 1998]. Die Art der Manifestation ist abhängig von der Art der RET-Mutation, allerdings eher im Sinne einer stochastischen als einer deterministischen Beziehung. So zeigen Studien lediglich das gehäufte, nicht jedoch das alleinige Auftreten bestimmter Mutationen bei den jeweiligen Unterformen des medullären Schilddrüsenkarzinoms [Frank-Raue et al. 1996; Eng et al. 1996; Höppner et al. 1997; Iwashita et al. 1999]. Während bei der klassischen MEN 2a, zusätzlich zum medullären Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytome und Hyperparathyreoidismus auftreten, sind für das Vollbild der MEN 2b neben der Entwicklung von Phäochromozytomen Hautfibrome, Schleimhautneurinome und marfanoider Habitus typisch. Allerdings zeigen nicht alle betroffenen Patienten die genannten Symptome, da deren jeweilige Ausprägung altersabhängig ist [Modigliani et al. 1998; Brauckhoff et al. 2004; Lakhani et al. 2007].

Der Altersgipfel für die Diagnose des sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinoms liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr [Yen et al. 2003; Bhattacharyya 2003], während erbliche Formen oft deutlich früher entdeckt werden [Raue et al. 1993]. Was den Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. Erstoperation betrifft, bestehen auch unter den Genträgern bedeutende Unterschiede. Während Indexpatienten im Durchschnitt mit Mitte 30 erstoperiert werden, geschieht dies bei Genträgern, bei denen die Diagnose im Rahmen eines Familienscreenings gestellt wurde, 10 und mehr Jahre früher [Modigliani et al. 1998]. Zudem bestehen zwischen Patienten mit FMTC, MEN 2a und MEN 2b deutliche Unterschiede im

Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose: 36, 27 bzw. 17 Jahre [Modigliani et al. 1998].

In welchem Alter medulläre Schilddrüsenkarzinome bei RET-Genträgern auftreten, hängt wesentlich von der Art der Keimbahnmutation ab [Dralle et al. 1998]. Hoch- und Höchsttrisikovarianten können schon in den ersten Lebensjahren zur Tumorentstehung führen, Mutationen mit geringerem Risiko in der zweiten bis dritten Dekade [Samaan et al. 1991; Machens et al. 2007 a]. Der Operationszeitpunkt für eine prophylaktische Thyreoidektomie wird deshalb entsprechend früh gewählt – in den ersten Lebensmonaten bei Höchsttrisikomutationen (Kodon 918), bis zum 5. Lebensjahr bei Hochrisikomutationen (Kodon 609, 611, 618, 620, 630, 634) und im 5-10 Lebensjahr bzw. bei Erhöhung des Kalzitonspiegels, wenn Mutationen mit geringerem Risiko (Kodon 768, 790, 791, 804, 891) vorliegen [Niccoli-Sire et al. 1999; Lakhani et al. 2007]. Da Fälle von medullärem Schilddrüsenkarzinom im Kindesalter beschrieben wurden, in denen präoperativ keine Erhöhung des Kalzitonspiegels messbar war, gilt die Durchführung einer prophylaktischen Thyreoidektomie auch bei normalen Kalzitonswerten als Methode der Wahl, um das Risiko einer von der Schilddrüse ausgehenden Tumorentwicklung auszuschalten [Gagel et al. 1988; Wells et al. 1994; Skinner et al. 1996; Machens et al. 2007 a].

1.2 Biochemische und histologische Merkmale

Histologisch zeigt das kalzitonsproduzierende medulläre Schilddrüsenkarzinom eine große Bandbreite an Zellformen von rund-oval bis spindelförmig. Häufig ist Amyloid nachweisbar [Williams et al. 1966; Bhanot et al. 2007; Das et al. 2007]. Finden sich im histologischen Präparat gehäuft aneuploide C-Zellen, so soll dies mit einer Verschlechterung der Prognose einhergehen [Ekman et al. 1990; Bergholm et al. 1997].

Die Identität der schon konventionell-lichtmikroskopisch vermuteten C-Zellen wird durch deren immunhistochemische Markierung mit einem Antikörper gegen Kalzitonsin bewiesen [Perry et al. 1996]. Neben Kalzitonsin sezernieren die Zellen des medullären Schilddrüsenkarzinoms oft vermehrt karzinoembryonales Antigen (CEA) [Machens et al. 2007 b] und Chromogranin A, mitunter auch Synaptophysin, Katecholamine, Serotonin oder Histamin, bzw. deren Metaboliten [de Groot et al.

2006 a]. Immunhistochemisch sind in den Tumorzellen zudem das Calcitonin gene related Peptid (CGRP), Katalcalcin, Chromogranin A, PHE5, Neuronen-spezifische Enolase und Synaptophysin Y38 nachweisbar. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Sekretionsmuster dieser Peptide und Prognose der Tumorerkrankung konnte bisher in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden [Scopsi et al. 1996; Dottorini et al. 1996].

1.3 Diagnose

Die Diagnose des sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinoms erfolgte früher meist nach Palpation eines Schilddrüsenknotens, seltener von vergrößerten Halslymphknoten oder als Zufallsbefund bei der histologischen Untersuchung eines Schilddrüsenresektats [Dottorini et al. 1996; Hyer et al. 2000]. Mit zunehmender Verbreitung des Kalzitinin-Screenings bei Patienten mit Knotenstrumen werden medulläre Schilddrüsenkarzinome immer öfter im Frühstadium entdeckt [Elisei et al. 2004]. Daher wird generell empfohlen, bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen eine Bestimmung des Kalzitoininspiegels durchzuführen. Dieses Kalzitoinin-Screening ist bei der Früherkennung des medullären Schilddrüsenkarzinoms der Feinnadelbiopsie überlegen [Pacini et al. 1994; Niccoli et al. 1997; Vierhapper et al. 2005].

In zumeist fortgeschrittenen Fällen treten allerdings auch Lokalsymptome wie Heiserkeit, Schluckstörungen oder Dyspnoe bzw. Allgemeinsymptome in Form von Knochenschmerzen, Hitzewallungen oder Diarrhoe auf [Brierley et al. 1996; Kebebew et al. 2000]. Selten kommt es bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom durch ektope Bildung von ACTH bzw. dessen Vorstufen zur Entstehung eines Cushing-Syndroms [Hyer et al. 2000; Smallridge et al. 2003], dessen Inzidenz von Laboureaux-Soares Barbosa mit 0,7% angegeben wird [Laboureaux-Soares Barbosa et al. 2005]. Mitunter wurden medulläre Schilddrüsenkarzinome zusammen mit Morbus Hirschsprung bei Genträgern von RET-Mutationen im Kodon 609, 611, 618 und 620 beschrieben [Pakarinen et al. 2005; Škába et al. 2006; Bütter et al. 2007].

In der Regel wird eine erste Verdachtsdiagnose anhand eines erhöhten basalen Kalzitoininspiegels gestellt. Anschließend wird versucht, diesen Anfangsverdacht mittels ultraschallgestützter Feinnadelbiopsie zytologisch zu sichern. Allerdings

gelingt gerade bei medullären Mikrokarzinomen der zytologische Nachweis oftmals nicht, so dass in diesen Fällen die endgültige Diagnosesicherung erst am Operationspräparat erfolgen kann.

Bei Erbllichkeit kann nach molekularbiologischer Sicherung des Genträgerstatus bei Familienangehörigen von RET-Familien eine prophylaktische Thyreoidektomie unter Umständen noch vor Tumorentstehung erfolgen. Die molekulare Diagnostik ist dem früher verbreiteten Kalzitinin-Screening, das gelegentlich falsch positive Ergebnisse mit der Konsequenz unnötiger Thyreoidektomien lieferte und ein Minimum kalzitoninsezernierender C-Zellen benötigt, auf Grund ihrer höheren Sensitivität und Spezifität überlegen [Lips et al. 1994].

Sowohl bei sporadischen als auch bei erblichen Tumorformen eignet sich Kalzitinin, das in den Vesikeln der C-Zellen gespeichert ist und durch Pentagastrin-Stimulation freigesetzt wird, als sensitiver Tumormarker gleichermaßen zur Diagnose und Verlaufskontrolle. Ist es nach der Operation nicht mehr im Blut nachweisbar, spricht man von „biochemischer Heilung“ [Machens et al. 2005]. Bei Patienten mit fortgeschrittenem medullären Schilddrüsenkarzinom ist auch das karzinoembryonale Antigen (CEA) im Blut erhöht, das als überwiegend membrangebundenes Antigen weniger durch Pentagastrin-Stimulation freigesetzt wird [Dottorini et al. 1996; Pellegriti et al. 2003; Machens et al. 2007 b]. Zur Bildgebung eignen sich Ultraschall, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Positronen- Emissionstomographie [Szakáll et al. 2002; Lakhani et al. 2007].

1.4 Therapie und Prognose

Da C-Zellen, anders als Schilddrüsenfollikelzellen, nicht den Natrium/Jod-Symporter exprimieren, sprechen medulläre Schilddrüsenkarzinome nicht auf Radiojodtherapie an, ebenso wenig wie auf externe Bestrahlung oder Chemotherapie. Letztere Verfahren werden daher überwiegend in kontrollierten Studien bei Patienten erprobt, deren weit fortgeschrittenes Tumorstadium weitere operative Eingriffe nicht mehr erlaubt [Wu et al. 1994; Brierley et al. 1996; Nocera et al. 2000; Fersht et al. 2001]. Noch im experimentellen Stadium befinden sich immunologische Therapieversuche [Kuwabara et al. 2007].

Das einzig effektive Behandlungsverfahren bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom stellt die Entfernung der Schilddrüse und der Lymphknoten mittels totaler Thyreoidektomie und systematischer zentraler, gegebenenfalls auch beidseitiger lateraler Lymphadenektomie der Halsweichteile dar [Scollo et al. 2003; Moley et al. 2007]. Dies konnte wiederholt in multivariaten Analysen gezeigt werden [Hyer et al. 2000; Gülben et al. 2006].

Weitere wichtige Prognosefaktoren sind die Metastasierung, die zumeist in Lunge, Leber, Knochen oder Lymphknoten erfolgt [Nocera et al. 2000; Mirallié et al. 2005; Gülben et al. 2006], sowie das Ausmaß des Lymphknotenbefalls [Bergholm et al. 1989; Scopsi et al. 1996; Hyer et al. 2000; Roman et al. 2006]. Trotz Tumorpersistenz leben Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom nach Operation oft relativ lange [van Heerden et al. 1990; Chen et al. 1998], allerdings besteht auch 10 Jahre nach Erstoperation noch eine Übersterblichkeit der Betroffenen [Bergholm et al. 1997].

In den folgenden Abschnitten der Arbeit sollen die Überlebens- und Rezidivraten bei medullärem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von klinisch-pathologischen Risikofaktoren an einem homogenen aktuellen Patientengut analysiert werden.

2. Zielstellung

Die vorliegende monozentrische Outcomestudie hat zum Ziel, an einem aktuellen Patientenkollektiv mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, das zwischen 1994 und 2002 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Universität Halle erstoperiert wurde, aktuelle Letalitäts- und Rezidivraten zu bestimmen und Risikofaktoren für Letalität und das Auftreten von Lokalrezidiven zu ermitteln. Diese aktuellen Daten sollen mit den Ergebnissen älterer Studien verglichen werden, die Patienten über einen deutlich längeren Zeitraum von mehreren Jahrzehnten rekrutierten.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientengut

In die Studie eingeschlossen wurden 128 Patienten, die zwischen November 1994 und Dezember 2002 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Halle (Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle) an einem medullären Schilddrüsenkarzinom erstoperiert wurden. Diese Klinik erhält auf Grund ihrer operativen Spezialisierung auf Schilddrüsenkarzinomoperationen Zuweisungen aus ganz Deutschland und kann daher viele Patienten in einem überschaubaren Zeitraum rekrutieren. Als Startpunkt wurde der 1. November 1994 gewählt, da an diesem Stichtag das Konzept der kompartmentorientierten Schilddrüsenchirurgie in Halle eingeführt wurde, das bis heute unverändert angewandt wird. Patienten, die ab dem 01.01.2003 operiert wurden, wurden nicht mehr in die Studie eingeschlossen, um einen Mindestbeobachtungszeitraum von drei Jahren zu ermöglichen.

Nicht berücksichtigt wurden Patienten mit Reoperationen, da diese gegenüber erstoperierten Patienten selektionsbedingt eine bessere Prognose besitzen. Dies ist dadurch begründet, dass reoperierte Patienten den Zeitraum bis zur Reoperation definitionsgemäß überlebt haben müssen, während erstoperierte Patienten nicht über eine solche „Unsterblichkeitsgarantie“ verfügen.

Fernmetastasen stellten dagegen kein Ausschlusskriterium dar, da Patienten mit MTC auch bei fortgeschrittener Krankheit eine im Vergleich zu anderen Tumorarten lange Lebenserwartung aufweisen [Roman et al. 2006; Kebebew et al.2000].

Vor jeder Operation wurde nach eingehender Aufklärung das schriftliche Einverständnis des Patienten bzw. bei minderjährigen Patienten der Sorgeberechtigten zur Operation entsprechend den gesetzlichen Vorgaben eingeholt. Das Resektionsausmaß richtete sich nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie [Röher et al.1997].

3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung basierte zum einen auf den Patientenakten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie im Universitätsklinikum Halle, zum anderen auf der Auswertung eines standardisierten Fragebogens zur Nachsorge, der an die nachbehandelnden Ärzte verschickt wurde. Den Patientenakten wurden im wesentlichen klinisch-pathologische Angaben zu Geschlecht, Geburtsdatum, Alter bei Erstdiagnose, RET-Mutationsstatus, Operationsdatum, Ausmaß der Lymphknotenresektion, Tumorart, Tumordurchmesser, Tumorstadium über die Schilddrüsenkapsel hinaus, Lymphknotenbefall im Halsbereich, Infiltration der Luftröhre, Befall der Absetzungsrän der des Operationspräparats, Fernmetastasen und postoperativer basaler Kalzitoninspiegel bei Entlassung entnommen.

Waren einzelne Angaben aus der Akte nicht zu ersehen oder anderweitig nicht zu beschaffen, wurden diese Patienten bei den entsprechenden statistischen Auswertungen nicht berücksichtigt. Outcome-Daten, wie Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts, letzter Kalzitoninspiegel (normal vs. erhöht), Auftreten von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen und Tod mit Todesdatum und -ursache, wurden von nachbehandelnden Ärzten mittels Fragebogen erhoben. Bei Bejahung von Lokalrezidiv oder Fernmetastasen wurden nähere Angaben wie Datum und Art der Diagnosesicherung (Bildgebung, histologische Untersuchung) und Lokalisation des Rezidivs bzw. der Metastase erfragt. In Einzelfällen wurden die im Fragebogen gemachten Angaben vom weiterbehandelnden Arzt telefonisch komplettiert. Zusätzlich erfolgte ein Datenabgleich mit dem Tumorregister des Tumorzentrums der Universität Halle.

3.3 Operationstechnik und -ausmaß

Bei allen 128 eingeschlossenen Studienpatienten wurde eine totale Thyreoidektomie an der nicht voroperierten Schilddrüse mit Hilfe von Lupenbrille und bipolarer Koagulation [Gilliland et al.1997, Dralle et al.1994, Tisell et al.1986] durchgeführt. Darüber hinaus wurden 117 dieser 128 Patienten (91%) einer systematischen Lymphadenektomie des zentralen Lymphknotenkompartiments unterzogen, das sich horizontal zwischen den beiden Karotisscheiden erstreckt und vertikal zwischen dem

Os hyoideum und der oberen Thoraxapertur liegt. Die lateralen Lymphknotenkompartimente, die medial durch die Karotisscheide, lateral durch den M. trapezius, kaudal durch die A. subclavia und kranial durch den N. hypoglossus begrenzt werden, wurden bei 90 (70%; ipsilateral) bzw. 87 Patienten (68%; kontralateral) systematisch lymphadenektomiert. Das mediastinale Lymphknotenkompartiment, das alle Lymphknoten zwischen V. brachiocephalica und Trachealbifurkation innerhalb des oberen vorderen und hinteren Mediastinums umfasst, wurde bei 32 (25%) der 128 Studienpatienten systematisch ausgeräumt. Bei vier asymptomatischen RET-Mutationsträgern ohne zervikale Lymphadenektomie normalisierten sich die unter Pentagastrinstimulation erhöhten Kalzitininwerte postoperativ, so dass von der Tumorfreiheit der Halslymphknoten ausgegangen werden konnte.

3.4 Bestimmung des Kalzitoinspiegels

Der Kalzitoinspiegel wurde mit Hilfe eines immunoradiometrischen two-site Kalzitoin-Assays bestimmt (ELSA-hCT[®], CIS Bio International, Gif-sur-Yvette, France). Die obere Normgrenze des Assays liegt bei 10 pg/ml (bzw. 10 ng/l in SI Einheiten), wie eine Untersuchung an 83 freiwilligen Probanden im Alter zwischen 7 und 60 Jahren ergab [Guilloteau et al.1990; Perdisot et al.1990]. Fiel der präoperativ erhöhte basale bzw. Pentagastrin-stimulierte Kalzitoinspiegel postoperativ bis unter dieses Grenzwerts ab, wurde dies als Normalisierung des Serumkalzitoinins gewertet. Zur Bestimmung des Kalzitoinspiegels unter Stimulation wurde den Patienten, nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung, Pentagastrin i.v. als Bolusinjektion verabreicht (0,5 µg/kg Körpergewicht, Pentavlon[®], Laboratoires SERB, Paris, France); sowohl vor Injektion als auch 2-5 Minuten nach Injektion wurden venös Blutproben entnommen.

3.5 Histologische Untersuchung und Tumorstaging

Für die histologische Untersuchung standen insgesamt 128 vollständige Schilddrüsen zur Verfügung. Nach makroskopischer Beurteilung durch den Pathologen wurde die Schilddrüse längs in einen rechten und linken

Schilddrüsenlappen getrennt. Anschließend wurden beide Schilddrüsenhälften, wie vorbeschrieben [Hinze et al.1998], in rechtem Winkel dazu von oben nach unten in Scheiben geschnitten. Nach Fixierung in Formalinlösung wurde die gesamte Schilddrüse in Paraffin eingebettet. Weichgewebe und Lymphknoten wurden separat bearbeitet. Alle Gewebe wurden konventionell mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt und immunhistochemisch mit einem polyklonalen Antikörper (Immunotech, Marseilles, Frankreich) in Avidin-Biotin Immunperoxidasetechnik markiert. Als medulläres Schilddrüsenkarzinom wurden C-Zellformationen eingestuft, die die Basalmembran überschritten und/oder das Lymph- oder Gefäßsystem infiltriert hatten. Der Durchmesser des Primärtumors wurde direkt am Schilddrüsenpräparat gemessen. Ein Lymphknotenbefall wurde in der Regel durch histologischen Nachweis gesichert; im Fall von Lokalrezidiven und Fernmetastasen wurde gegebenenfalls auf histologischen Nachweis verzichtet, wenn durch Ultraschall (bei Lebermetastasen), Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder 18- Fluorodeoxyglucose Positronen- Emissionstomographie, bzw. durch eine Kombination dieser Untersuchungsmethoden, das Tumorstadium zweifelsfrei dargestellt werden konnte.

3.6 Auswertung der klinisch-pathologischen Variablen

Analysiert wurden die Variablen Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, RET-Mutationsstatus, Tumordurchmesser, Überschreitung der Schilddrüsenkapsel, Anzahl der Lymphknotenmetastasen, Nachweis von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Primäroperation, Infiltration der Luftröhre, Ausmaß der Lymphknotenresektion, Tumorfreiheit der Schnittränder des Operationspräparats und postoperativer Kalzitoninspiegel. Endpunkte der Studie waren die Variablen Lokalrezidiv mit jeweiliger Lokalisation und Datum der Diagnosestellung bzw. Letalität. Hierzu war es notwendig, tumorbedingte von tumorunabhängigen Todesfällen abzugrenzen.

Die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs bzw. bis zum Tod des Patienten wurde vom Datum der Primäroperation ausgehend berechnet. Kontinuierliche Daten wurden wie folgt in Gruppen zusammengefasst: Alter bei Primärdiagnose in 20-Jahres-Intervallen; Tumordurchmesser in 20-mm-Intervallen; basale und stimulierte postoperative Kalzitoninspiegel \leq bzw. >10 pg/ml; und basaler Kalzitoninspiegel bei

Entlassung \leq bzw. $>$ 250 mg/ml. Oberhalb dieses Grenzwerts steigt die Wahrscheinlichkeit stark an, dass ein Lokalrezidiv vorliegt [Yen et al. 2003]. Die Nachuntersuchungen wurden an den weiterbetreuenden Einrichtungen in Eigenregie mit regelmäßigen Kalzitininbestimmungen, Computertomographie, Magnetresonanztomographie bzw. 18-Fluorodeoxyglucose Positronen-Emissionstomographie durchgeführt. Lokalrezidive und Todesursache wurden durch Auswertung von Patientenakten, Totenscheinen bzw. Obduktionsberichten sowie durch Heranziehen diesbezüglicher Informationen von weiterbehandelnden Ärzten gesichert. Lokales Tumorwachstum bei Patienten mit tumorinfiltrierten Schnitträndern am Operationspräparat wurde als Tumorpersistenz, nicht als Tumorrezidiv gewertet.

3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem SPSS-Statistikprogramm. Unterschiede zwischen ordinalen/gruppieren und kontinuierliche Daten wurden univariat mit dem zweiseitigen exakten Test nach Fisher bzw. mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon-Test auf Signifikanz getestet. Eine Korrektur für multiples Testen wurde nach der Bonferroni-Methode durchgeführt [Bland et al. 1995]. Outcome-Analysen (Zeitspanne zwischen Erstoperation und Tod, bzw. der Diagnose eines Lokalrezidivs) erfolgten nach der Kaplan-Meier-Methode [Kaplan, Meier 1958], wobei Unterschiede im Kurvenverlauf mit dem Logrank-Test auf Signifikanz getestet wurden [Peto et al. 1977]. Als signifikant wurde ein P-Wert $< 0,05$ angesehen.

Bei Überlebensanalysen wurde als Endpunkt der Todeszeitpunkt bzw. der Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes gewählt und die Zeitspanne zwischen Erstoperation und diesem Endpunkt in Monaten gemessen. Die Letalität wurde auf Grundlage der direkt oder indirekt durch das medulläre Schilddrüsenkarzinom bedingten Todesfälle bestimmt; Patienten, die an anderen Krankheiten oder durch Unfall verstarben, wurden zensiert.

Im Gegensatz zum Todeszeitpunkt, welcher klar definiert ist, lässt sich der Zeitpunkt der Rezidiventstehung nicht exakt festlegen, da das Tumorwachstum schon vor Diagnosestellung eingesetzt haben muss. Aus diesem Grund wird die Rezidivrate in der Kaplan-Meier-Analyse systematisch unterschätzt.

4. Ergebnisse

4.1 Nicht nachbeobachtete Patienten im Vergleich zur Gesamtgruppe

Wie in Tab.1 dargestellt, unterscheiden sich die 8 Patienten, die nicht für eine Nachbeobachtung zur Verfügung standen, nicht wesentlich von der Gruppe der 120 nachbeobachteten Patienten. Trotz gewisser Unterschiede waren beide Gruppen weitgehend vergleichbar im Bezug auf die 15 untersuchten klinischen bzw. pathologischen Variablen. Dies erlaubt es, von den 120 nachbeobachteten Patienten auf die Grundgesamtheit der 128 ursprünglichen Patienten rückzuschließen.

Tab. 1: Nicht nachbeobachtete Patienten im Vergleich zur Gesamtgruppe

Variable	Nachbeobachtung n (%)		p*
	Vorhanden 120 (94)	fehlend 8 (6)	
Männliches Geschlecht, %	48	38	0,72
Alter bei Diagnosestellung in Jahren, Mittelwert (95% Konfidenzintervall)	40,3 (36,4; 44,1)	40,1 (24,6; 55,7)	0,99
Familiäre Tumorerkrankung (RET Keimbahnmutation), %	53	50	>0,99
Primärer Tumordurchmesser, mm, Mittelwert (95% Konfidenzintervall)	16,3 ¹ (13,0;19,7)	17,6 ² (0;37,2)	0,86
Extrathyreoidales Wachstum, %	24	25	>0,99
Lymphknotenbefall, %	44	50	>0,99
Fernmetastasen bei Erstdiagnose, %	18	25	0,64
Infiltration der Trachea, %	7	0	>0,99
Lymphadenektomie zentrales Kompartiment, %	92	88	0,49
Lymphadenektomie laterales Kompartiment, ipsilateral, %	71	63	0,69
Lymphadenektomie laterales Kompartiment, kontralateral, %	68	63	0,71

Mediastinale Lymphadenektomie, %	25	25	>0,99
Tumorfremie Schnittränder (R0 Resektion), %	92	100	>0,99
Normaler postoperativer Kalzitonspiegel bei Entlassung ($\leq 10\text{pg/ml}$), %	56	57 ²	>0,99
Postoperativer Kalzitonspiegel bei Entlassung $>250\text{ pg/ml}$, %	25 ³	29 ²	>0,99

¹ Fehlende Angaben für 6 Patienten, davon 5 Patienten mit Wachstum des Tumors durch die Schilddrüsenkapsel

² Fehlende Angaben für 1 Patienten

³ Fehlende Angaben für 16 Patienten

* Zweiseitiger exakter Test nach Fisher bzw. exakter Mann-Whitney-Wilcoxon-Test

4.2 Genmutationen bei erblichen medullären Schilddrüsenkarzinomen

Unter den 120 nachbeobachteten Patienten fanden sich 63 Genträger mit einer Mutation des RET- Protoonkogens: 26 Indexpatienten (41%) und 37 Nonindex Patienten (59%). Bei diesen 63 Mutationsträgern fanden sich folgende Mutationen: Missense-Mutationen im Codon 634 (28 Patienten; 44%); Codon 918 (11 Patienten; 17%); Codon 790 (9 Patienten; 14%); Codon 768 (4 Patienten; 8%); Codon 611 und 620 (je 3 Patienten; 5%); Codon 618 und 804 (je 2 Patienten; 3%); und eine zuvor beschriebene, 12 Basenpaare umfassende Duplikation (1 Patient; 2%), die zur Insertion von 4 Aminosäuren zwischen Codon 634 (Cys) und 635 (Arg) führt [Roman et al. 2006]. Wie schon aus früheren Untersuchungen bekannt, war bei den Genträgern das Tumorwachstum generell weniger weit fortgeschritten als bei den Patienten mit sporadischem medullären Schilddrüsenkarzinom [Machens et al. 2002]. Infolgedessen war bei Patienten mit sporadischem MTC die mediane Überlebenszeit (45 vs. 70 Monate bei RET-Mutation; $p=0,035$) und die mediane Zeit bis zur Rezidiventstehung (50 vs. 72 Monate bei RET-Mutation; $p=0,042$) kürzer, wengleich diese Unterschiede lediglich nominal signifikant waren.

4.3 Häufigkeit von Lokalrezidiven

Wie in Tab. 2 dargestellt, wurden bei 6 Patienten mit tumorfreien Schnitträndern 8-94 Monate nach Erstoperation Lokalrezidive festgestellt. Von den insgesamt 10 Patienten mit tumorinfiltrierten Schnitträndern wiesen 6 Patienten 2-13 Monate nach Erstoperation bildgebend persistierende lokoregionale Tumoren auf. Vier der 6 Lokalrezidive wurden histopathologisch nachgewiesen: 1 Patient hatte ein zervikales Tumorinfiltrat im zentralen Kompartiment; 1 Patient wies im lateralen Kompartiment einen positiven Lymphknoten und 2 Patienten dort Tumorinfiltrate mit gleichzeitigem Lymphknotenbefall auf.

Tab.2: Lokalrezidiv und tumorbedingte Todesfälle

Alter bei Erst-diagnose, Jahre	Schnitt-ränder	Zeit bis Lokal-rezidiv, Monate	Sicherung des Lokalrezidivs/ der Tumorpersistenz	Zeit bis tumor-bedingter Tod, Mo.	Todesursache
56	frei	8	histologisch ¹		
30	frei	13	histologisch ²		
75	frei	25	histologisch ³		
69	frei	26	Obstruktion Trachea	26	Verlegung der Atemwege, Z.n. Stenteinlage
43	frei	30	keine genaueren Angaben	30	„Schilddrüsenkrebs“, laut Totenschein
20	frei	94	histologisch ⁴		
70	infiltriert	2	keine genaueren Angaben	2	„Fremdkörper in den Atemwegen“, laut Totenschein
64	infiltriert	6	keine genaueren Angaben	16	Maligner Pleuraerguss, Pneumonie
31	infiltriert	8	keine genaueren Angaben	9	Pneumothorax, Lungenmetastasen
10	infiltriert	12	Ultraschall Hals		
70	infiltriert	13	Ultraschall Hals		

¹ 1 von 2 lateralen Halslymphknoten befallen, 1 laterales Weichgewebsinfiltrat

² 1 lateraler Halslymphknoten befallen

³ 2 Nackenlymphknoten befallen, 1 Weichgewebsinfiltrat im Nacken

⁴ 1 Weichgewebsinfiltrat der Halsweichteile

12	frei			6	Sepsis infolge Pneumonie bei Lungenmetastasen
63	frei			14	Pneumonie bei Lungenmetastasen
69	frei			16	„Schilddrüsenkarzinom“, laut Totenschein
68	frei			23	Tumorprogress, Knochen- und Lungenmetastasen
61	frei			50	Tumorprogress, Lebermetastasen
45	infiltriert			36	Lungenversagen infolge Lungenmetastasierung
9	infiltriert			38	Tumorprogress

4.4 Rezidivfreies Überleben einschließlich Prognosefaktoren

Bei Analyse der 110 Patienten mit tumorfreien Schnitträndern mit der Kaplan-Meier-Methode erwiesen sich die meisten untersuchten Variablen, auch nach Korrektur für multiples Testen nach der Bonferroni-Methode, als signifikante Prognosefaktoren für rezidivfreies Überleben (Tab. 3): Primärer Tumordurchmesser in 20 mm-Intervallen; extrathyreoidales Wachstum; Anzahl der zervikalen Lymphknotenmetastasen; Fernmetastasierung; Infiltration der Luftröhre; postoperative Kalzitoninspiegel über 250 pg/ml; und anhaltende Hyperkalzitoninämie (alle $p \leq 0,005$; Logrank-Test). Nur nominal signifikant ($p=0,042$) war der RET-Mutationsstatus, und nicht signifikant waren männliches Geschlecht und Alter in 20-Jahres-Intervallen. Die Abbildungen 1.1-1.10 (S.18-22) zeigen das kumulierte Risiko für das Auftreten von Lokalrezidiven für die einzelnen Variablen.

Tab.3: Zeit bis zur Diagnose eines Lokalrezidivs bei den 110 nachbeobachteten Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom und tumorfreien Schnitträndern (Kaplan-Meier Analyse)

Variable	Ausprägung	Patienten, n	Lokalrezidive, n	Rezidivfreies Überleben, Mo., Median (Spannbreite)	p, Log-rank
Geschlecht	weiblich	58	3	65 (5-35)	0,92
	männlich	52	3	68,5 (8-113)	

Alter bei Erstdiagnose, in Jahren	≤ 20	22	1	72,7 (6-135)	0,18 ⁺
	21-40	32	1	69,5 (11-115)	
	41-60	35	2	65 (8-111)	
	> 60	21	2	46 (5-109)	
Tumortyp	erblich	59	1	72 (6-135)	0,042
	sporadisch	51	5	50 (5-111)	
Primärer Tumordurchmesser ^{1**}	≤ 20 mm	85	2	69 (5-135)	0,005 ^{**}
	20,1- 40 mm	11	2	45 (8-108)	
	40,1- 60 mm	9	2	79 (6-100)	
Tumorwachstum	intra-thyreoidal	91	2	70 (5-135)	< 0,001*
	extra-thyreoidal	19	4	45 (6-85)	
Zahl der befallenen Halslymphknoten	0	67 ^{***}	0	76 (5-135)	<0,001 ^{**}
	1-10	23	2	65 (11-108)	
	>10	20	4	39,5 (6-85)	
Fernmetastasen bei Erstdiagnose	nicht gesichert	95	3	70 (5-135)	< 0,001*
	gesichert	15	3	41 (6-84)	
Befall der Luftröhre	fehlend	107	3	68 (5-135)	< 0,001*
	vorhanden	3	3	26 (25-30)	
Postoperativer basaler Kalzitonspiegel bei Entlassung	normal	66	0	74,5 (5-135)	< 0,001*
	erhöht	44	6	45,5 (6-108)	
Postoperativer basaler Kalzitonspiegel bei Entlassung ²	≤ 250 pg/mL	77	2	73 (5-113)	< 0,001*
	> 250 pg/ml	20	4	43 (6-84)	

* Signifikant auch nach Korrektur für multiples Testen nach der Bonferroni-Methode

** Ohne 2 Patienten ohne Lokalrezidiv, deren Primärtumor größer als 60 mm war

*** Einschließlich 4 Nonindex-Patienten ohne Lymphadenektomie, deren erhöhter Kalzitonspiegel sich nach totaler Thyreoidektomie normalisierte.

+ Vergleich der beiden Gruppen an den entgegengesetzten Enden des Spektrums

¹ Fehlende Angaben für 3 Patienten, von denen 2 Patienten Tumorwachstum durch die Schilddrüsenkapsel aufwiesen

² Fehlende Angaben für 13 Patienten

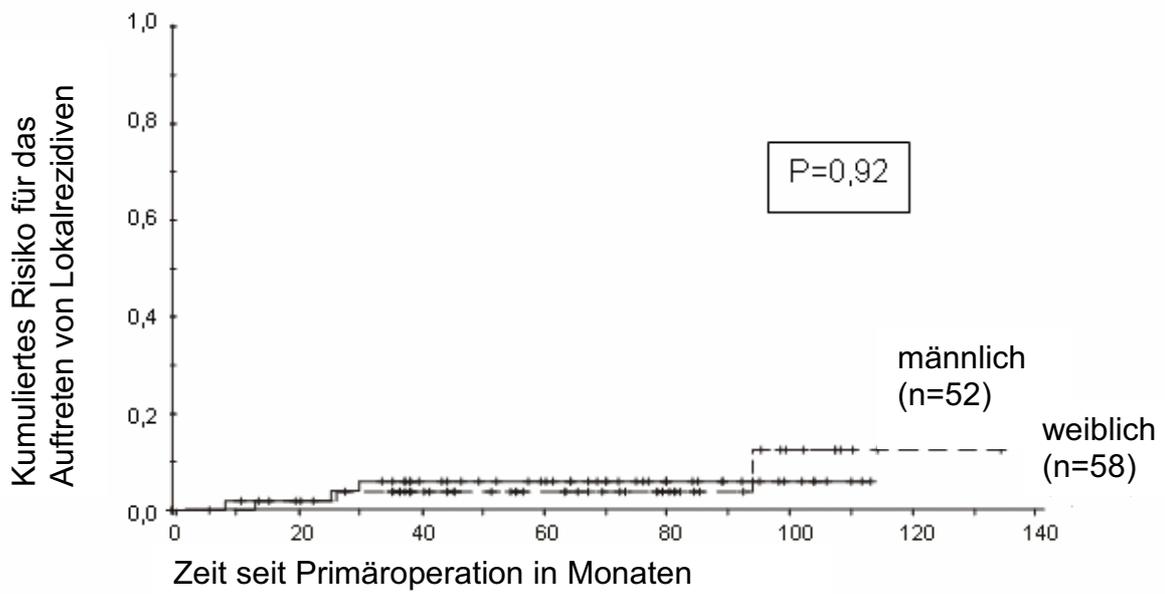


Abb.1.1: Auftreten von Lokalrezidiven nach Geschlecht

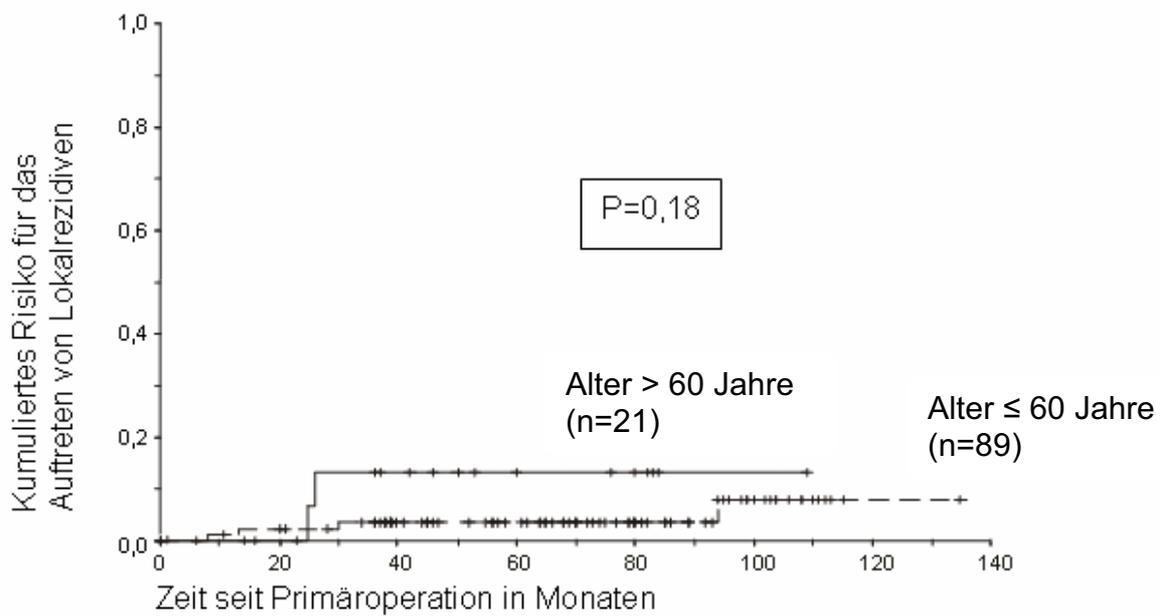


Abb.1.2: Auftreten von Lokalrezidiven nach Alter

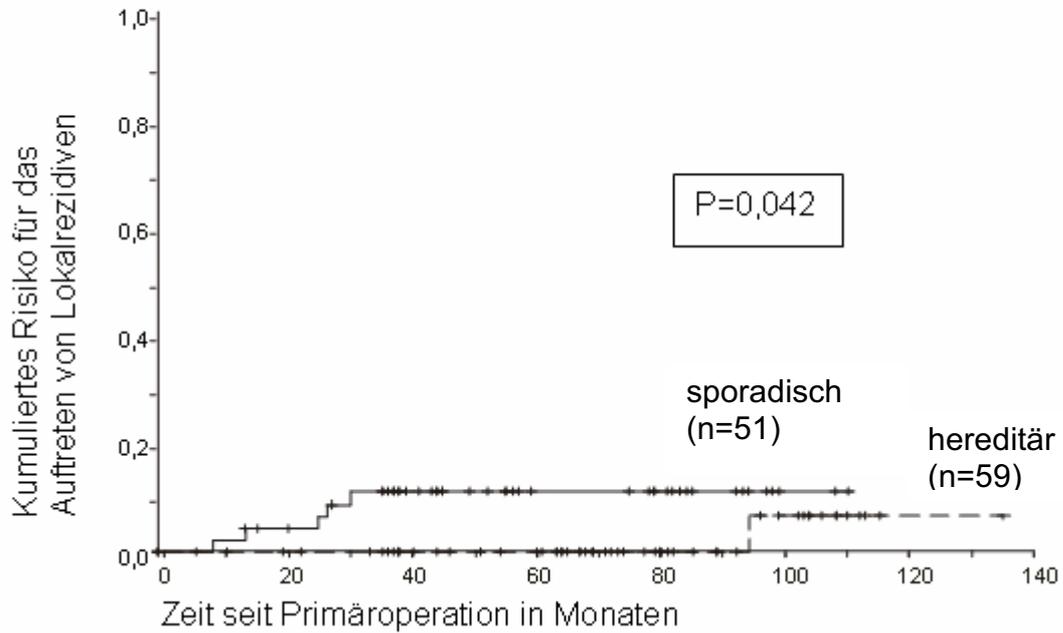


Abb.1.3: Auftreten von Lokalrezidiven nach Tumortyp

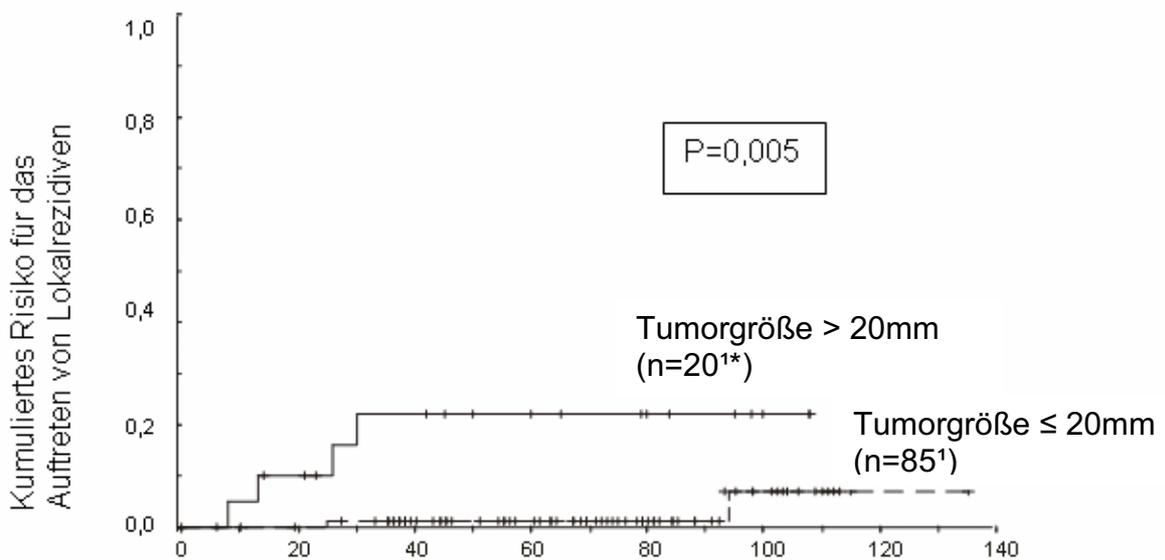


Abb.1.4: Auftreten von Lokalrezidiven nach Tumordurchmesser

¹ Fehlende Angaben für 3 Patienten, von denen 2 Tumorwachstum durch die Schilddrüsenkapsel aufwiesen

* Schließt 2 Patienten ohne Lokalrezidiv aus, bei denen Durchmesser Primärtumor > 60mm

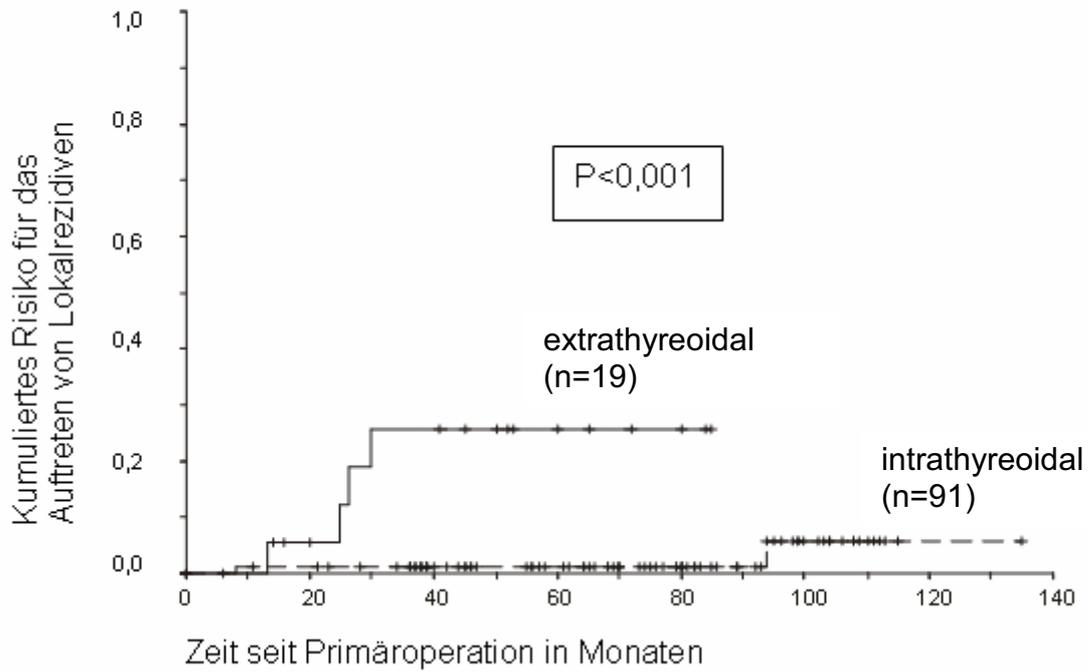


Abb.1.5: Auftreten von Lokalrezidiven nach Tumorwachstum

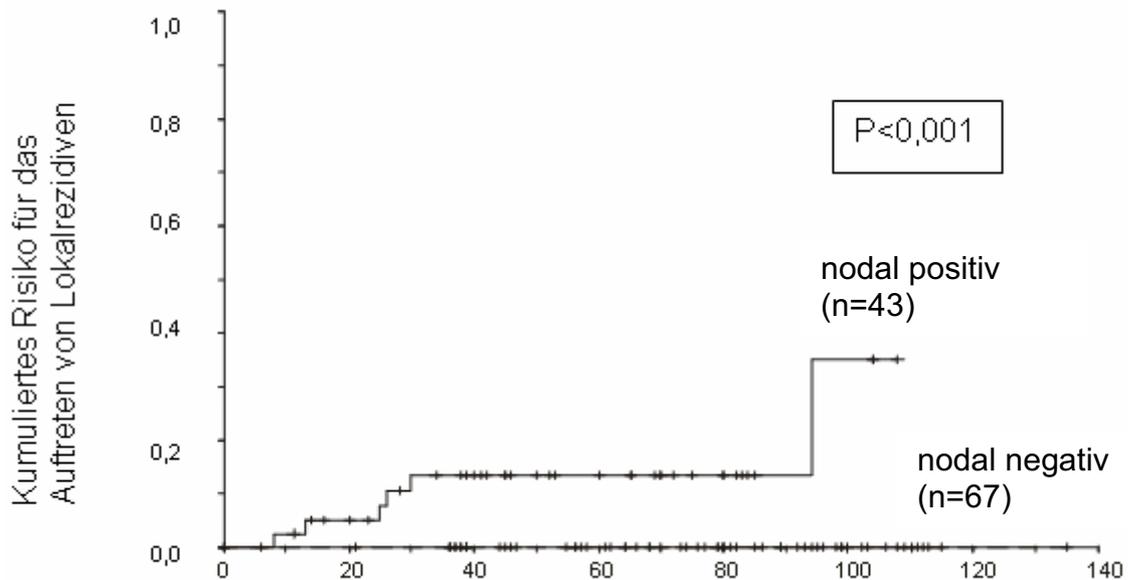


Abb.1.6: Auftreten von Lokalrezidiven nach Lymphknotenstatus

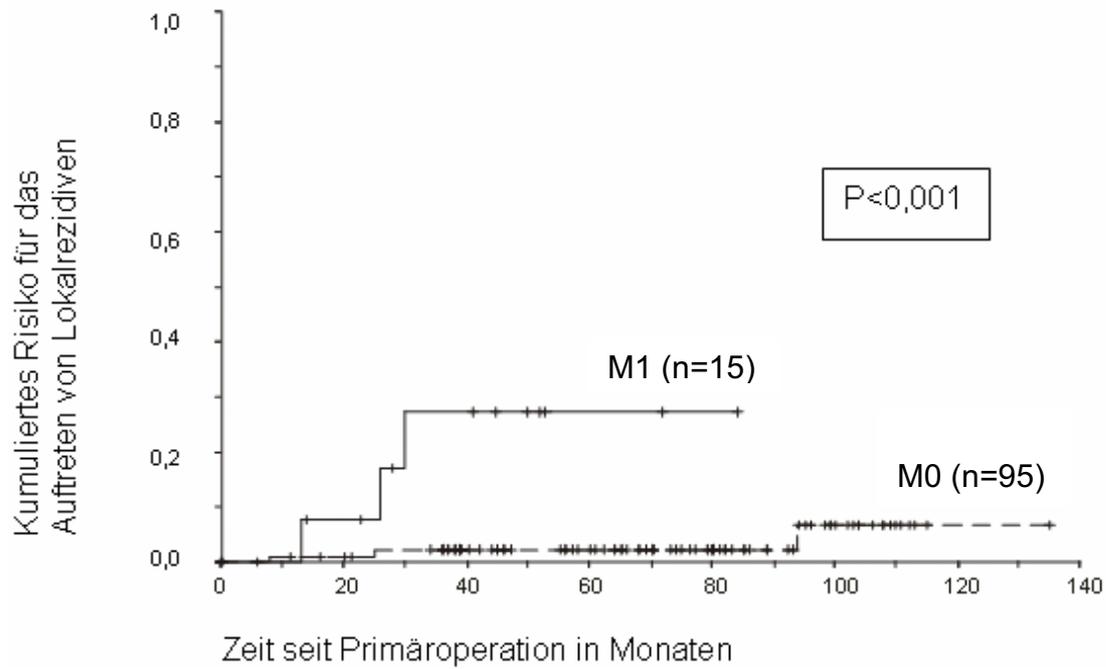


Abb.1.7: Auftreten von Lokalrezidiven nach Vorliegen von Fernmetastasen

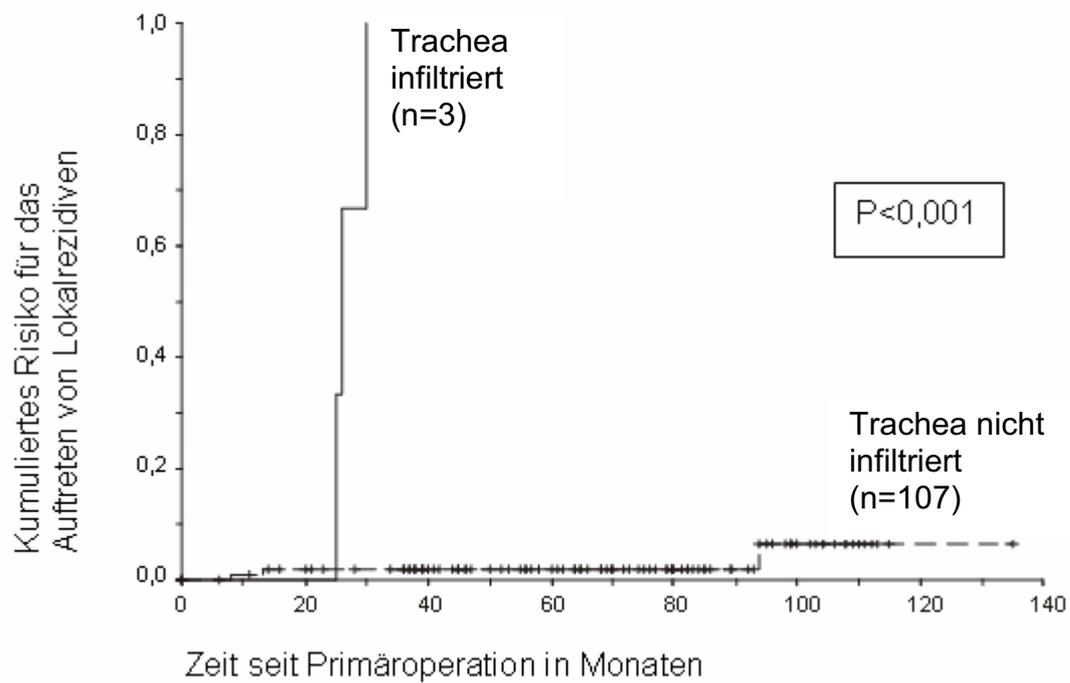


Abb.1.8: Auftreten von Lokalrezidiven nach Trachealinfiltration

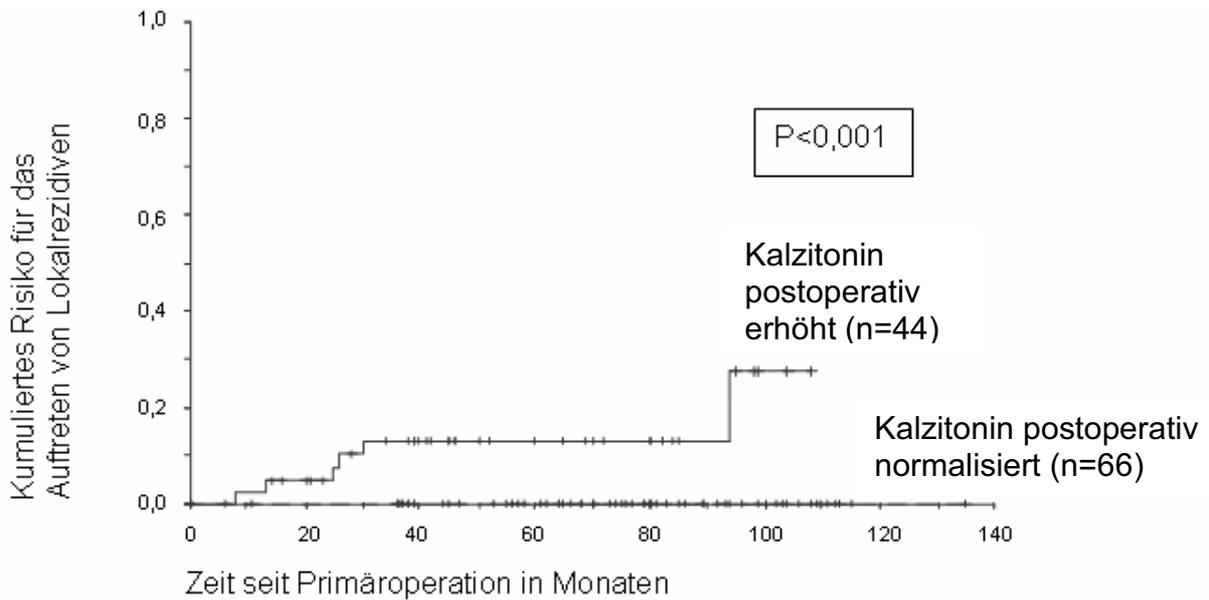


Abb.1.9: Auftreten von Lokalrezidiven nach postoperativer Normalisierung des Kalzitoninspiegels

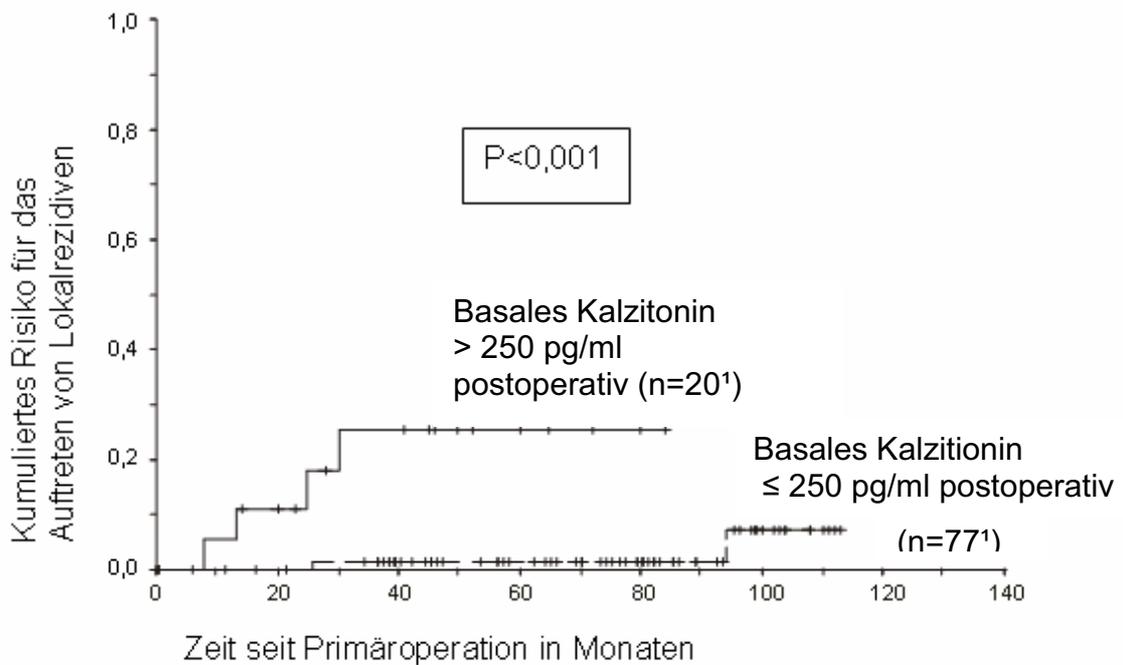


Abb.1.10: Auftreten von Lokalrezidiven nach Höhe des postoperativen Kalzitoninspiegels

¹ Fehlende Informationen zu 13 Patienten

Bei Patienten ohne Lymphknotenbefall und bei Patienten mit Normalisierung des Kalzitonspiegels bei Entlassung traten während der mittleren Nachbeobachtungsdauer von 64,5 Monaten keine Lokalrezidive auf. Wegen des seltenen Auftretens von Lokalrezidiven (bei nur 6 der 110 Patienten mit tumorfreien Schnitträndern) war eine multivariate Analyse nicht möglich. Insgesamt lag das mittlere rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren bei 95,2% (Abb.2), und die mittlere Rezidivrate betrug entsprechend 4,8%. Die mittlere Zeitspanne bis zur Diagnose des Lokalrezidivs lag bei 25,5 Monaten nach Erstoperation, mit einer Bandbreite von 8-94 Monaten.

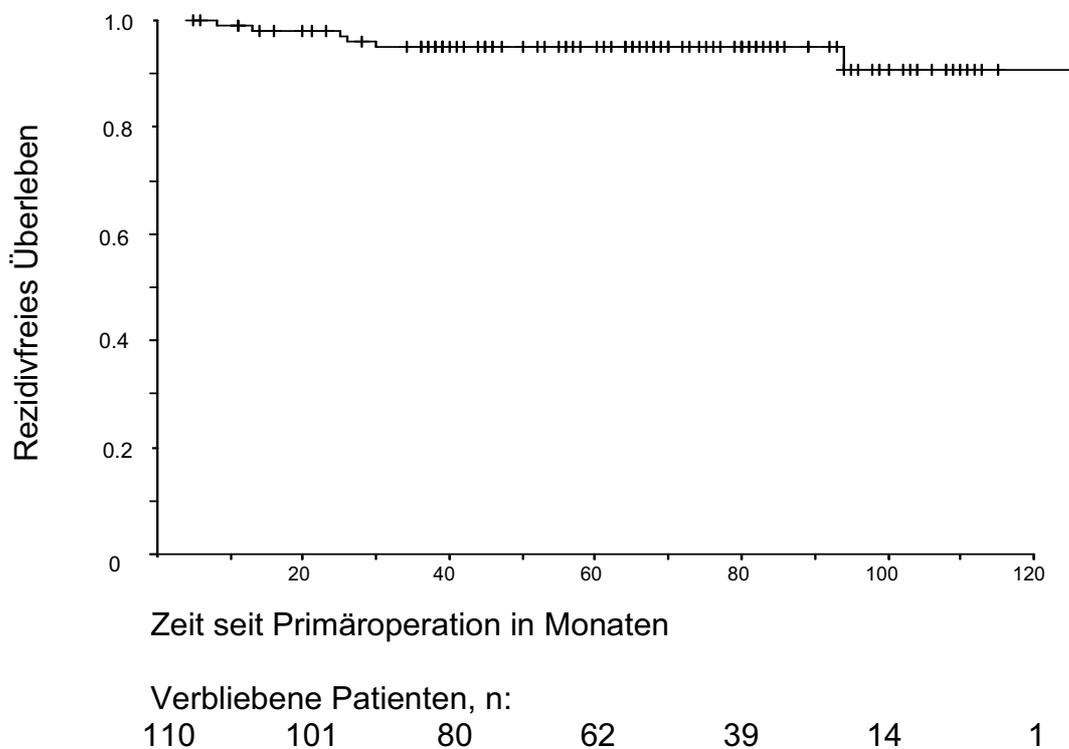


Abb.2: Rezidivfreies Überleben

4.5 Häufigkeit karzinombedingter Todesfälle

Insgesamt traten 19 Todesfälle auf, von denen 12 (63%) auf Tumorpersistenz bzw. Tumorrezidiv zurückzuführen waren (Tab.2, S.15): Von diesen 12 Patienten wiesen 4 Patienten Lungenmetastasen, ein Patient Lebermetastasen und ein Patient sowohl Lungen- als auch Knochenmetastasen auf. Zwei der 5 Patienten mit Lungenmetastasen entwickelten eine Lungenentzündung (vermutlich Retentionspneumonie) und je ein Patient Lungenversagen, Pneumothorax bzw. Tumorprogress. Zwei der tumorbedingten Todesfälle korrelierten mit dem Auftreten von Lokalrezidiven und drei weitere mit lokoregionaler Tumorpersistenz. Bei 7 weiteren tumorbedingten Todesfällen waren weder Tumorpersistenz noch Lokalrezidiv feststellbar.

Die übrigen 7 Todesfälle (37%) standen nicht mit dem medullären Schilddrüsenkarzinom in Verbindung: Todesursache waren ein lymphoplasmozytisches Immunglobulinom im Alter von 46 Jahren; eine Lungenembolie als Komplikation eines Harnblasenkarzinoms im Alter von 77 Jahren; eine Peritonitis in Folge Sigmadivertikelperforation im Alter von 58 Jahren; eine durch hämorrhagische Pneumonie bedingte Sepsis im Alter von 33 Jahren (durch Autopsie gesichert); ein bei einem Autounfall als Insasse erlittenes stumpfes Hochgeschwindigkeitstrauma im Alter von 13 Jahren; Linksherzversagen im Alter von 78 Jahren; und altersbedingter Tod mit 74 Jahren.

4.6 Tumorspezifische Letalität einschließlich Prognosefaktoren

Nach 5 Jahren lag das tumorspezifische Überleben bei 89,3%, die mittlere tumorbedingte Letalität entsprechend bei 10,7% und die mittlere Zeitspanne bis zum tumorbedingten Tod bei 19,5 Monaten nach Erstoperation, mit einer Bandbreite von 2-50 Monaten. Wie Abb.3 (S.25) zeigt, wurden mehr als 50 Monate nach Erstoperation keine tumorbedingten Sterbefälle mehr beobachtet.

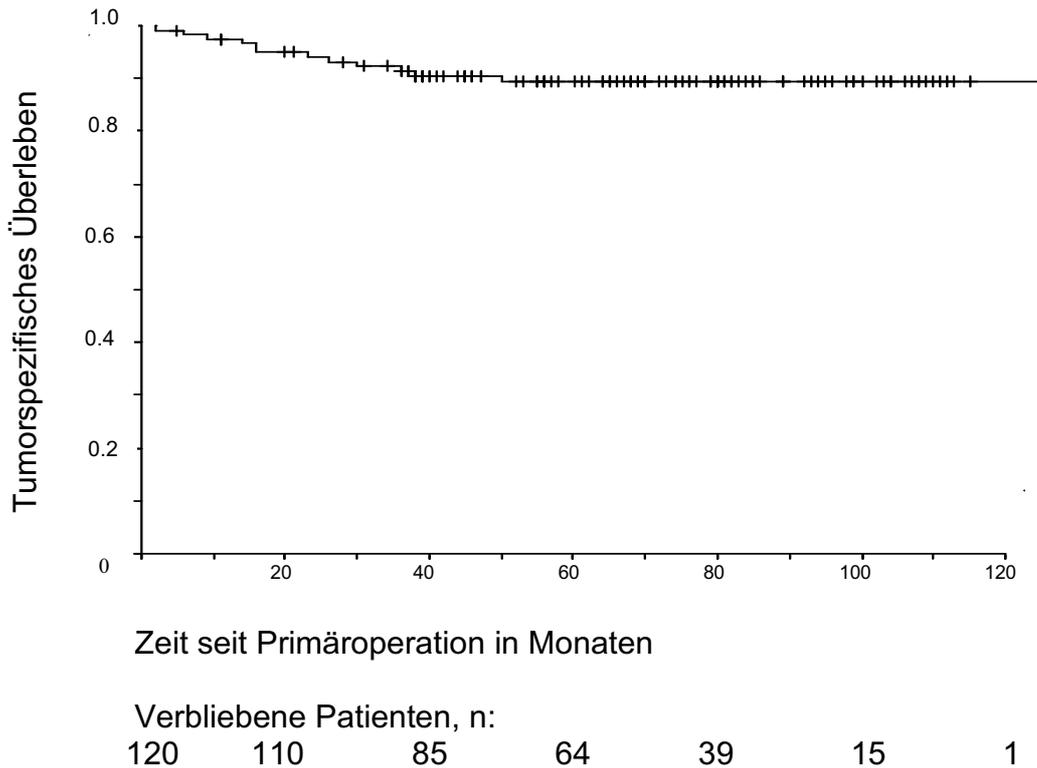


Abb.3: Tumorspezifisches Überleben

Dabei korrelierten, auch nach Korrektur für multiples Testen nach Bonferroni, die meisten untersuchten Variablen signifikant mit dem tumorspezifischen Überleben ($p < 0.001$; Logrank-Test; Tab.4, S.26), mit Ausnahme des Geschlechts (nicht signifikant), eines Alters über 60 Jahre bei Erstdiagnose und des RET-Mutationsstatus (letztere nur nominal signifikant). Die Abbildungen 4.1-4.11 (S.27-32) zeigen das kumulierte Letalitätsrisiko für die einzelnen Variablen.

Viele dieser signifikanten Variablen sind offenbar nicht unabhängig voneinander: Primärer Tumordurchmesser, Durchbruch des Primärtumors durch die Schilddrüsenkapsel, Infiltration der Luftröhre, Tumorfreiheit der Schnittränder des Operationspräparats, Zahl der Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasierung, postoperative Normalisierung des Kalzitonspiegels und anhaltende Hyperkalzitonämie nach Operation. Die Anzahl der Todesfälle (12 tumorbedingte Todesfälle unter 120 Patienten) während des medianen Beobachtungszeitraums von 64,5 Monaten war zu gering, um alle Variablen gleichzeitig in einem multivariaten Modell zu testen.

Tab.4: Zeit bis zum tumorbedingten Tod bei den 120 nachbeobachteten Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (Kaplan-Meier Analyse)

Variable	Ausprägung	Patienten, n	Tumorbedingte Todesfälle, n	Tumorbedingtes Überleben, Mo., Median (Spannweite)	p, Log-rank
Geschlecht	weiblich	62	4	64 (5-135)	0,19
	männlich	58	8	63,5 (2-113)	
Alter bei Erstdiagnose, in Jahren	≤ 20	25	2	68 (6-135)	0,039 ⁺
	21-40	34	1	69,5 (8-115)	
	41-60	37	2	64 (8-111)	
	> 60	24	7	39,5 (2-109)	
Tumorentität	erblich	63	3	70 (6-135)	0,035
	sporadisch	57	9	45 (2-111)	
Primärer Tumordurchmesser ^{1**}	≤ 20 mm	86	1	68,5 (2-135)	<0,001 ⁺⁺
	20,1- 40 mm	15	2	45 (8-108)	
	40,1- 60 mm	11	5	42 (6-100)	
Tumorzust	intra-thyreoidal	91	1	70 (5-135)	< 0,001*
	extra-thyreoidal	29	11	38 (2-85)	
Zahl der befallenen Halslymphknoten ²	0	67 ^{***}	0	76 (5-135)	<0,001 ⁺⁺
	1-10	25	3	65 (8-108)	
	>10	27	8	38 (2-85)	
Fernmetastasen bei Erstdiagnose	kein Anhalt	98	3	70 (2-135)	< 0,001*
	gesichert	22	9	38 (6-48)	
Befall der Luftröhre	fehlend	112	8	66,5 (2-135)	< 0,001*
	vorhanden	8	4	25,5 (6-55)	
Schnittträger	frei	110	7	66,5 (5-135)	< 0,001*
	infiltriert	10	5	24,5 (2-76)	
Postoperativer basaler Kalzitonspiegel bei Entlassung	normal	67	1	74 (5-135)	< 0,001*
	erhöht	53	11	42 (2-108)	

Postoperativer basaler Kalzitonspiegel bei Entlassung ³	≤ 250 pg/mL	78	3	71,5 (5-113)	
	> 250 pg/ml	26	7	39 (2-84)	< 0,001*

* Signifikant auch nach Korrektur für multiples Testen nach der Bonferroni-Methode.

** Schließt 2 Patienten ohne Lokalrezidiv aus, deren Primärtumor größer als 60 mm war

*** Einschließlich 4 Nonindex-Patienten ohne Lymphadenektomie, deren erhöhter Kalzitonspiegel sich nach totaler Thyreoidektomie normalisierte.

+ Vergleich der beiden Gruppen an den entgegengesetzten Enden des Spektrums

¹ Fehlende Angaben für 6 Patienten, von denen 5 Patienten Tumorwachstum durch die Schilddrüsenkapsel aufwiesen

² Ohne einen inoperablen Patienten, bei dem eine totale Thyreoidektomie mit Entfernung eines Tumorlymphknoten, aber wegen Tumorbefalls des mediastinalen Luftröhrenanteils keine systematische Lymphadenektomie durchgeführt worden war

³ Fehlende Angaben für 16 Patienten

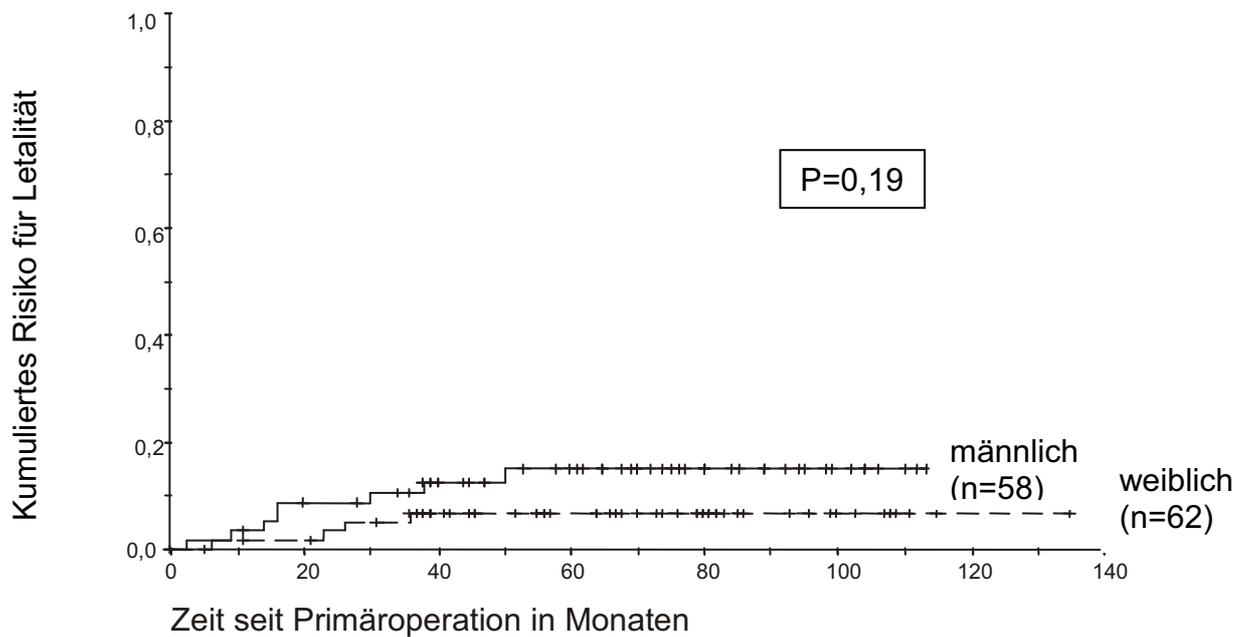


Abb.4.1: Letalität nach Geschlecht

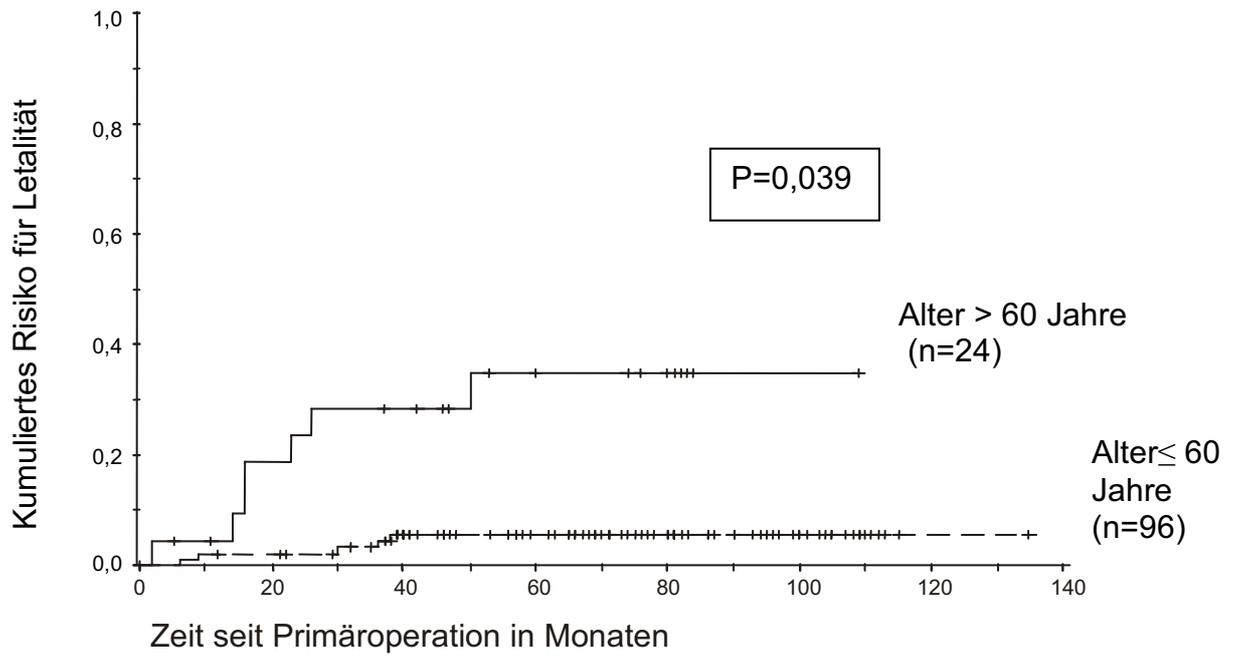


Abb.4.2: Letalität nach Alter

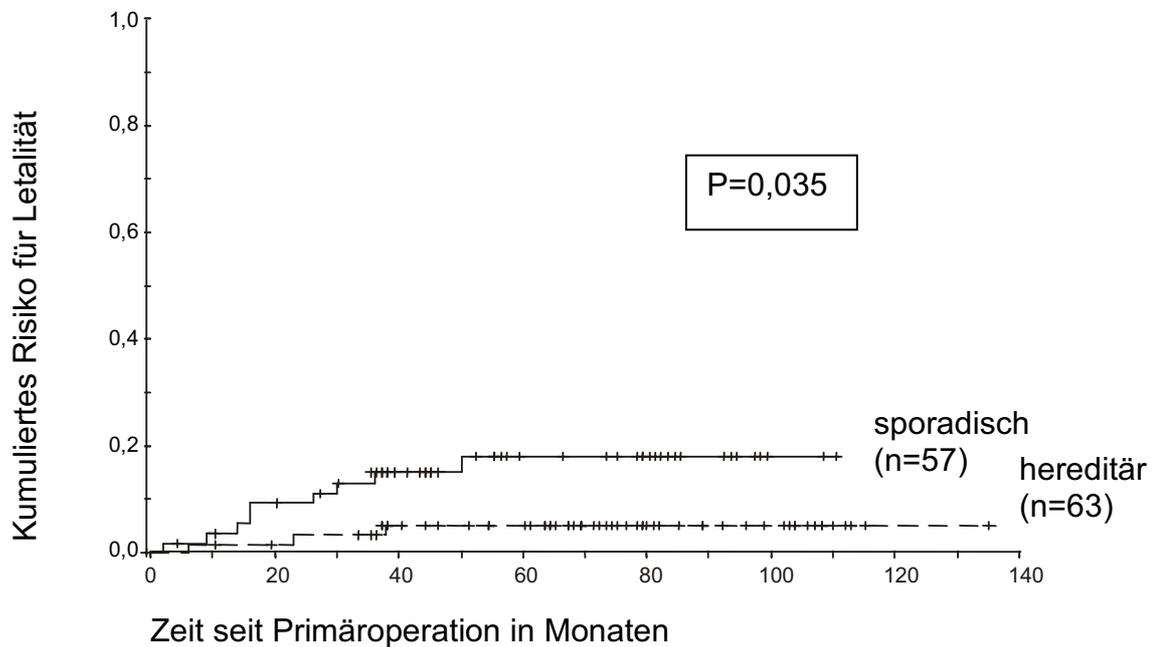


Abb.4.3: Letalität nach Tumortyp

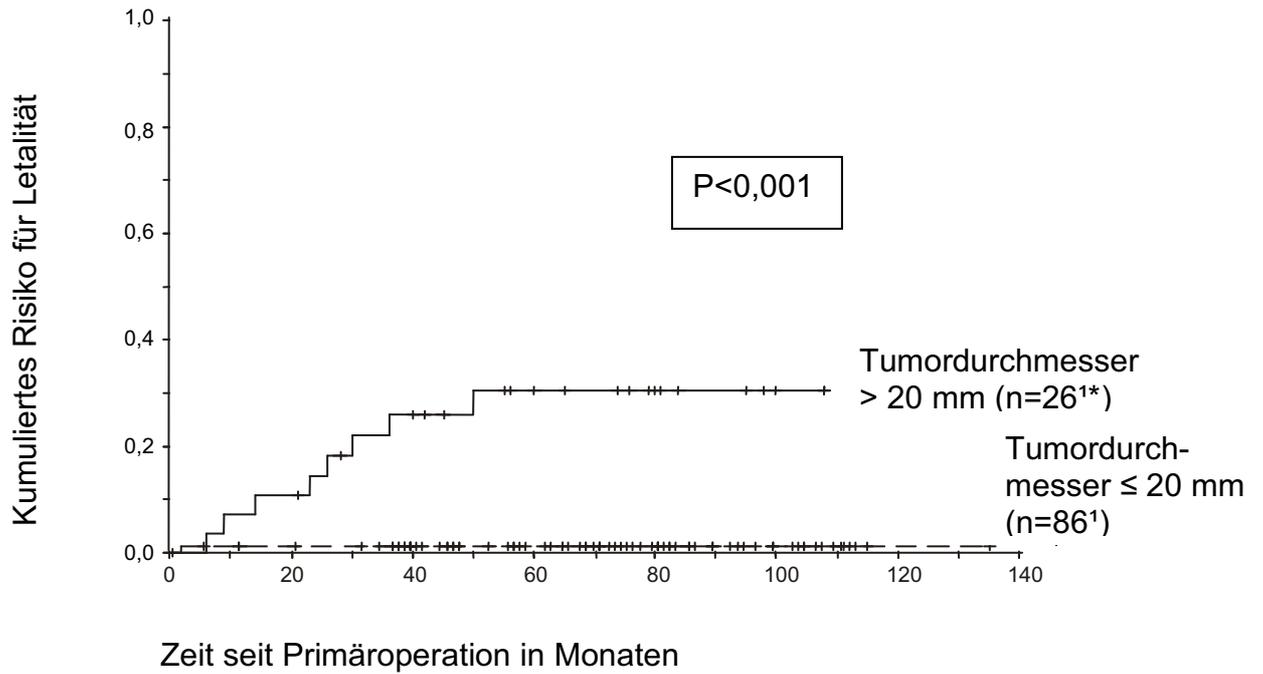


Abb.4.4: Letalität nach Tumordurchmesser

¹ Fehlende Informationen zu 6 Patienten, von welchen 5 Tumorwachstum durch die Schilddrüsenkapsel aufwiesen

* Schließt 2 Patienten aus ohne Lokalrezidiv aus, bei denen Durchmesser Primärtumor > 60 mm

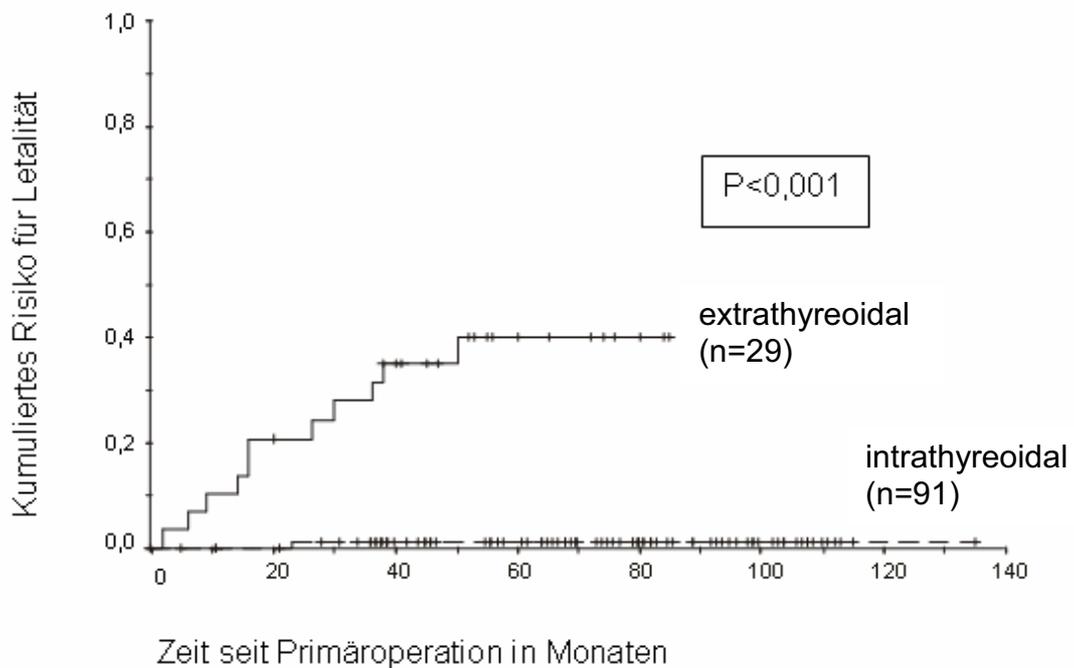


Abb.4.5: Letalität nach Tumorwachstum

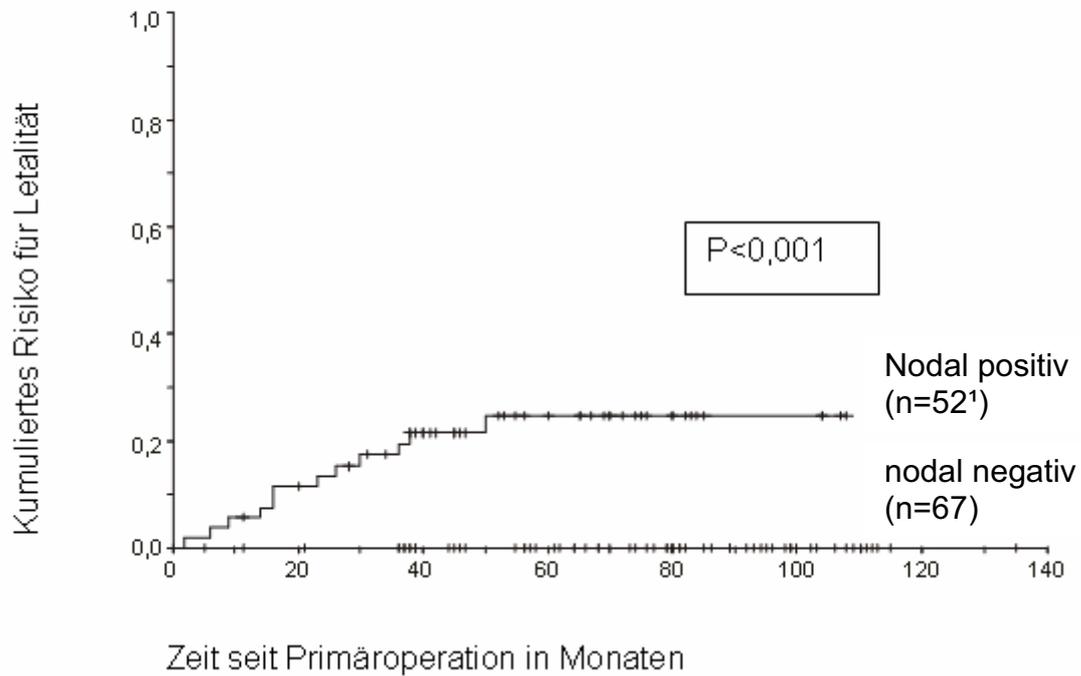


Abb.4.6: Letalität nach Lymphknotenstatus

¹ Ohne einen inoperablen Patienten, bei dem eine totale Thyreoidektomie mit Entfernung eines Tumorlymphknoten, aber wegen Tumorbefalls des mediastinalen Luftröhrenanteils keine systematische Lymphadenektomie durchgeführt worden war

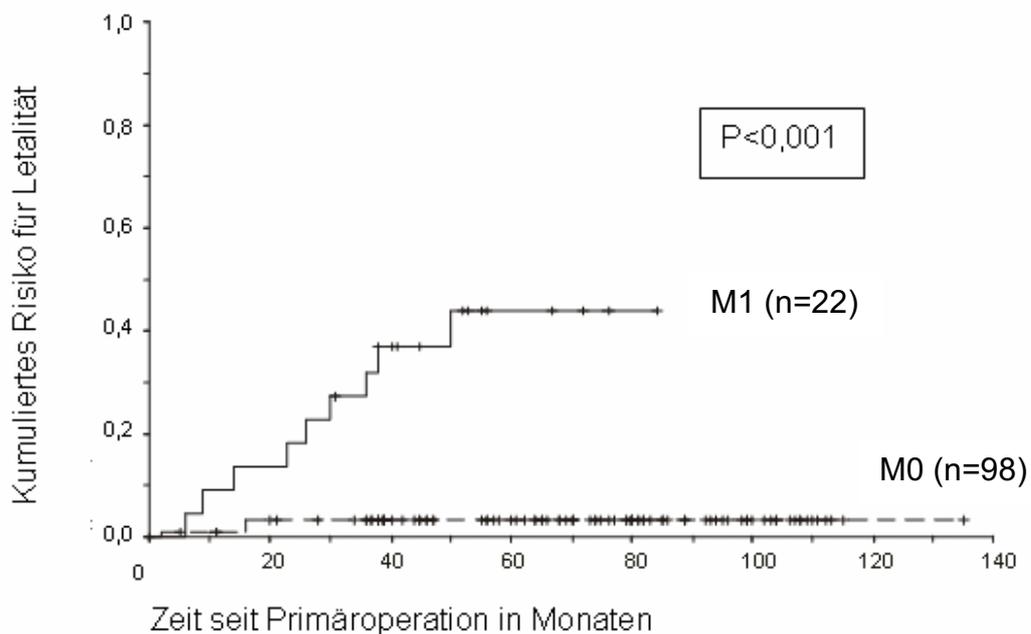


Abb.4.7: Letalität nach Vorliegen von Fernmetastasen

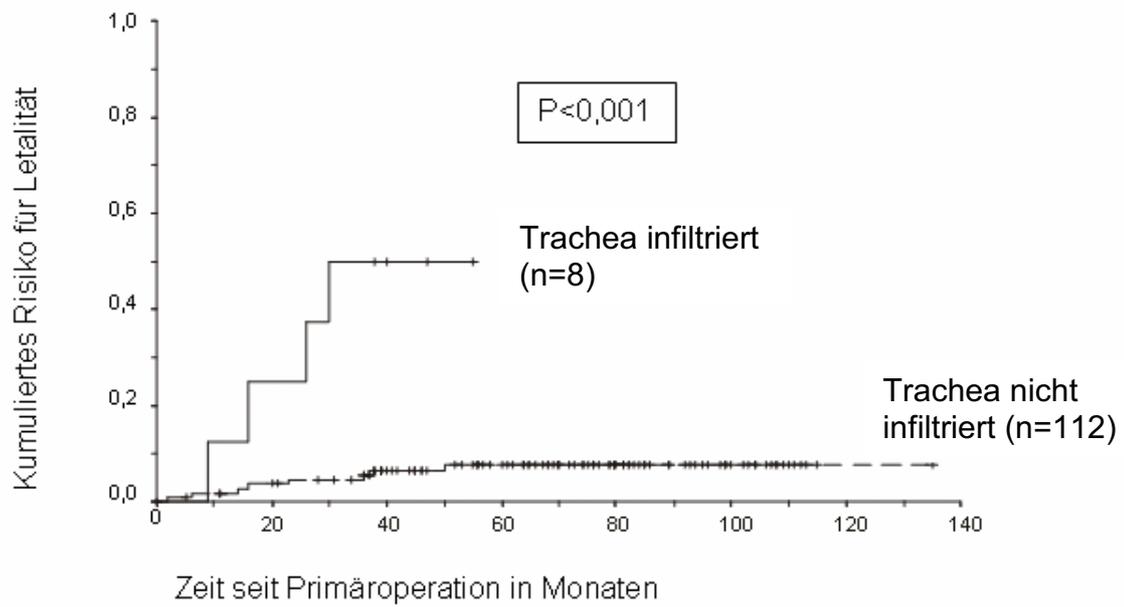


Abb.4.8: Letalität nach Trachealinfiltration

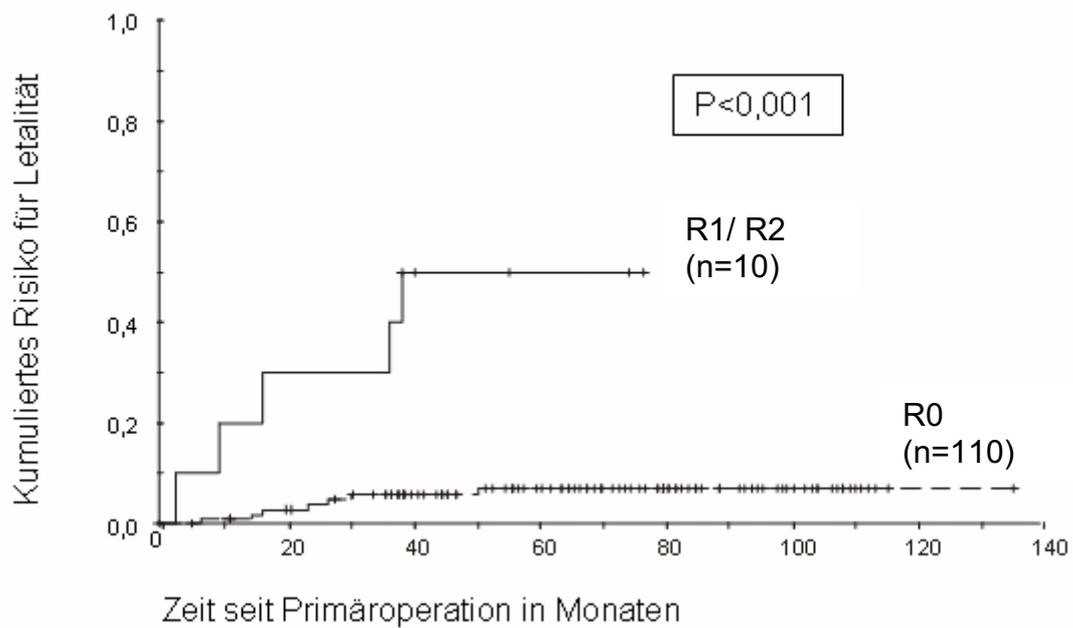


Abb.4.9: Letalität nach Tumorfreiheit der Schnitttränder

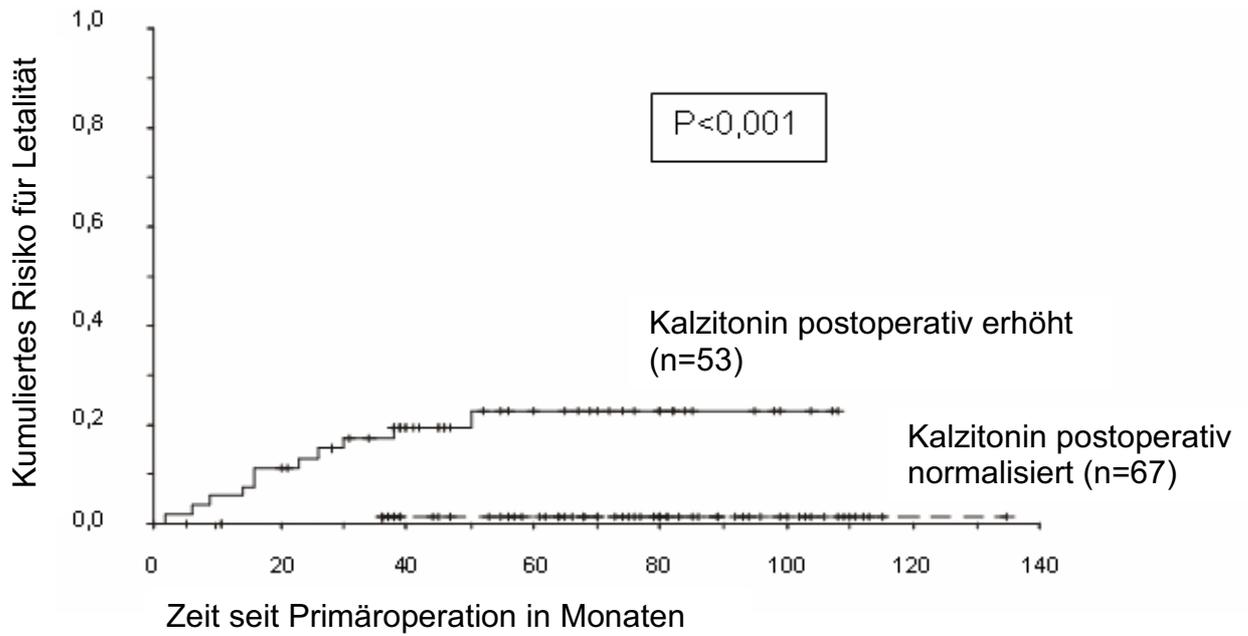


Abb.4.10: Letalität nach postoperativer Normalisierung des Kalzitoninspiegels

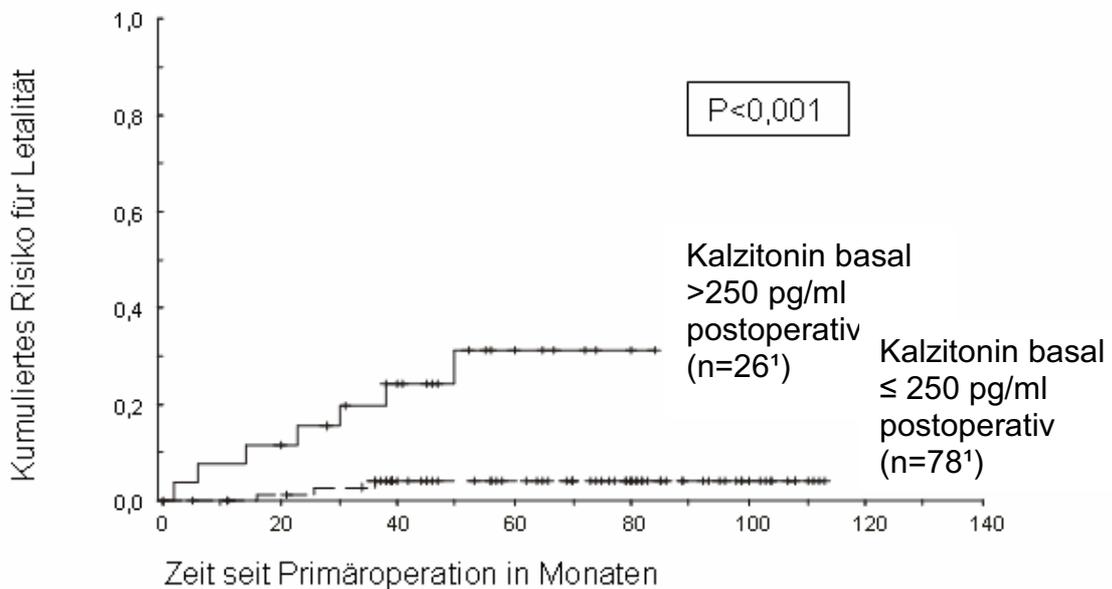


Abb.4.11: Letalität nach Höhe des postoperativen Kalzitoninspiegels

¹ Fehlende Angaben zu 16 Patienten

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich von früheren Studien dadurch, dass grundsätzlich nur erstoperierte Patienten in die Studie eingeschlossen und reoperierte Patienten konsequent ausgeschlossen wurden. Hierdurch wurde eine höhere Homogenität der Patientengruppe hinsichtlich ihres klinisch-pathologischen Risikoprofils erreicht. Das standardisierte Operationsverfahren (totale Thyreoidektomie und systematische Lymphadenektomie) und der begrenzte Rekrutierungszeitraum (8,2 Jahre) gewährleisteten eine weitgehende Kontrolle operationstechnischer Risikofaktoren und damit eine genauere Analyse des Einflusses klinisch-pathologischer Faktoren auf die Entstehung von Lokalrezidiven bzw. auf die Letalität bei erstoperiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Andere aktuelle monozentrische Studien mit vergleichbarem Grad an Standardisierung und Größe liegen derzeit nicht vor.

5.1 Studiendesign

5.1.1 Nachteile einer multizentrischen Studie

Flächendeckende staatliche Tumorregister, wie die Datenbank des Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programms in den USA, können durch ihre großen Fallzahlen und langen Nachbeobachtungszeiträume einige Probleme lösen, die typischerweise bei der Datensammlung bei seltenen Krankheiten auftreten. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Register methodenbedingt begrenzt: Die mangelnde Standardisierung feingeweblicher Untersuchungen, die an einer Vielzahl pathologischer Institute vorgenommen wurden, die fehlende Standardisierung des Operationsausmaßes (subtotale vs. totale Thyreoidektomie; selektive oder systematische Lymphadenektomie vs. Verzicht auf Ausräumung der Lymphknoten) und wechselnde Definitionen der Studienendpunkte (Tumorrezidiv vs. Tumorpersistenz; tumorspezifisches Überleben vs. Gesamtüberleben) und darüber hinaus die Unvollständigkeit bzw. Ungenauigkeit der von einer Vielzahl von Einrichtungen gesammelten Daten beeinträchtigen die Aussagekraft von Studien anhand dieses Datenmaterials. Die SEER Datenbank beschränkt sich beispielsweise

auf Patienten, die im Rahmen des SEER-Programms aktiv nachbeobachtet werden und schließt damit alle Patienten ohne lückenlose Nachbeobachtung aus [Gilliland et al. 1997; Roman et al. 2006]. Zudem unterscheidet die SEER-Datenbank nicht zwischen Tumorbefall des Schilddrüsenbetts und benachbarter Weichteile und Lymphknotenbefall, die unter dem Oberbegriff „lokale Tumordinfiltration“ subsummiert werden. Auch die Todesursache wird nicht in der SEER-Datenbank registriert, so dass Analysen der SEER-Daten zum tumorabhängigen Überleben ausgeschlossen sind. Die SEER-Datenbank enthält darüber hinaus weder Laborwerte (z.B. Serumkalzitinin) oder genetischen Befunde (z.B. Keimbahnmutationen im RET-Protoonkogen), noch Angaben zur Tumorfreiheit der Schnittränder der Operationspräparate oder zur Rezidiventstehung bzw. der Notwendigkeit einer Zweitoperation. Bei Patienten, die vor 1998 registriert wurden, fehlen zudem Daten zu lokaler Tumorausbreitung bzw. zum Lymphknotenstatus [Roman et al. 2006]. Ein Großteil der in die Datenbank aufgenommenen Angaben stammt von Allgemeinchirurgen mit begrenzter Erfahrung auf dem Gebiet der endokrinen Chirurgie, insbesondere mit seltenen Tumorarten wie dem medullären Schilddrüsenkarzinom. Die mangelnde endokrin-chirurgische Erfahrung dieser Operateure führt zu erheblichen Unterschieden im jeweiligen operativen Vorgehen und trägt damit sehr zur fehlenden operativen Standardisierung bei [Roman et al. 2006].

Tumorregister mit Spezialisierung auf eine bestimmte Tumorart, wie das landesweite französische Register für das medulläre Schilddrüsenkarzinom [Modigliani et al. 1998], enthalten zusätzliche tumorspezifische Angaben, z.B. entsprechende Labor- und Hormonwerte, genetische Daten und die Todesursache. Allerdings sind auch diese Registerdaten weitgehend unstandardisiert.

5.1.2 Nachteile einer monozentrischen Studie

Außer groß angelegten Studien mit einer Vielzahl teilnehmender Studienzentren können nur wenige große chirurgische Zentren die notwendige homogene Vorgehensweise sicherstellen [Kebebew et al. 2000]. Solche hochspezialisierten Zentren scheitern häufig bei dem Versuch, eine ausreichend hohe Anzahl von

Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom in einem überschaubaren Zeitraum zu rekrutieren. Um ausreichend große Patientenzahlen zu bekommen, nehmen viele dieser Spitzenzentren lange, 20 bis 40 Jahre umfassende Rekrutierungszeiträume in Kauf [Brierley et al. 1996; Dottorini et al. 1996; Kebebew et al. 2000; de Groot et al. 2006 b; Grozinsky-Glasberg et al. 2007]. Dieser Ansatz, Patienten aus mehreren Jahrzehnten in einer einzigen Studie zu poolen, birgt allerdings die Gefahr, dass die Studienpopulation zu heterogen wird, um zeitabhängige Ergebnisse unverzerrt analysieren zu können („time bias“). So wurden in den letzten Jahrzehnten unter anderem die Operationsmethoden weiterentwickelt, beispielsweise durch die kompartmentorientierte Lymphadenektomie unter Verwendung von Lupenbrillen und bipolarer Koagulationspinzetten [Tisell et al. 1986; Dralle et al. 1994]. Diese Innovationen hatten eine Minimierung des Gewebstraumas und eine Reduzierung eingriffstypischer Komplikationen wie Rekurrensparese und Hypoparathyroidismus zur Folge. Die Verfeinerung der Operationstechnik erlaubte damit größere Eingriffe, sowie eine exakte histologische Kartierung des Lymphknotenbefalls gerade bei den in jüngerer Zeit operierten Patienten. Diese neuen Daten ermöglichten wiederum eine genauere Ausrichtung der Operationsstrategie an das natürliche Metastasierungsverhalten medullärer Schilddrüsenkarzinome. Gleichzeitig wurden bessere Bildgebungsverfahren (hochauflösender Ultraschall, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Positronen- Emissionstomographie) entwickelt, die durch ihr immer besseres Auflösungsvermögen gerade kleiner Tumorabsiedelungen ein genaueres Tumorstaging mit einer zunehmenden Klassifizierung dieser Tumore in fortgeschrittene Tumorstadien bewirkten [Feinstein et al. 1985].

5.2 Vergleich unseres Patientenguts mit publizierten Patientenkollektiven

Unser vergleichsweise kurzer Rekrutierungszeitraum von 8,2 Jahren für 128 Patienten liegt weit unter den Rekrutierungszeiträumen anderer monozentrischer Studien, die 23 Jahre für 53 Patienten [Dottorini et al. 1996], 34 Jahre für 120 Patienten [de Groot et al. 2006 b], 35 Jahre für 51 Patienten [Grozinsky-Glasberg et al. 2007] und 39 Jahre für 73 [Brierley et al. 1996] bzw. 104 Patienten [Kebebew et al. 2000] benötigten. Im Vergleich zu anderen monozentrischen Studien [Brierley et al. 1996; Dottorini et al. 1996; Kebebew et al. 2000; de Groot et al. 2006 b;

Grozinsky-Glasberg et al. 2007] waren unsere Patienten etwas jünger (Durchschnitt: 40 vs. 43-46 Jahre), wiesen häufiger Keimbahnmutationen im RET-Protoonkogen auf (53% vs. 17-45%) und zeigten seltener Lymphknotenbefall (44% vs. 47-74), was durch umfassenderes biochemisches bzw. genetisches Screening erklärbar ist [Lips et al. 1994; Fitze et al. 2002; Elisei et al. 2004]. Da der Anteil an RET-Genträger in unserer Studie höher war als in anderen, auf Schilddrüsenerkrankungen spezialisierten Einrichtungen [Modigliani et al. 1998; Kebebew et al. 2000; de Groot et al. 2006 b], kommt alternativ als Erklärung hierfür auch eine verstärkte Zuweisung jüngerer Genträger mit kleineren, noch nicht metastasierten Tumoren in Frage. Darüber hinaus ermöglichten die Fortschritte der chirurgischen Operationstechnik häufiger als in früheren Studien die Durchführung einer totalen Thyroidektomie sowie einer systematischen Lymphadenektomie (92 vs. 43-78%).

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie unterschied sich nicht wesentlich von Patienten bislang publizierter Studien hinsichtlich Geschlecht (52 vs. 50-57% weiblich), Durchbruch des Tumors durch die Schilddrüsenkapsel (24 vs. 28%), Fernmetastasierung (18 vs. 7-23%) und Durchführung einer totalen Thyroidektomie (100 vs. 98%). Trotz der Aktualität der vorliegenden Daten entspricht die mittlere Nachbeobachtungszeit von 5,4 Jahren der anderer Studien, die einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 3 bzw. 5 Jahren erreichten [Modigliani et al. 1998; Kebebew et al. 2000], nicht aber der wesentlich längeren acht- bzw. neunjährigen Nachbeobachtungszeit in der Studie von de Groot [de Groot et al. 2006 b] bzw. Grozinsky-Glasberg [Grozinsky-Glasberg et al. 2007].

5.3 Outcome unserer Studie im Literaturvergleich

5.3.1 Tumorfrees Überleben

Das tumorfreie Überleben bei medullärem Schilddrüsenkarzinom wurde bisher kaum untersucht, vermutlich, weil dies eine ausgedehnte zervikale Operation mit detaillierter histologischer Aufarbeitung exakt kartierter, möglichst zusammenhängender Operationspräparate erfordert. Nur unter Kenntnis des histologischen Ausgangsbefunds (Tumorfreiheit der Schnittränder der Operationspräparate) lassen

sich echte Lokalrezidive von nach der Erstoperation in situ verbliebenen Tumorresten (Tumorpersistenz) abgrenzen. Bei einer vergleichbaren Lokalrezidiv-Definition trat in der Studie von de Groot bei 50% der Studienteilnehmer (60 von 120 Patienten) innerhalb von 8 Jahren ein Lokalrezidiv auf [de Groot et al. 2006 b]. Wahrscheinlich in Folge der ausgedehnten Lymphaden-ektomie, die an der Uniklinik Halle standardisiert durchgeführt wurde, erreichte der Anteil an Lokalrezidiven in unserer Studie lediglich 4,8% nach 5 Jahren, bzw. insgesamt 5,4%, d.h. 6 der 110 erstoperierten Patienten mit tumorfreien Schnitt-rändern waren betroffen. Auch wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass langsam wachsende Lokalrezidive sich innerhalb der relativ kurzen mittleren Nachbeobachtungszeit von 64,5 Monaten (5,4 Jahre) dem bildgebenden Nachweis entzogen haben und möglicherweise erst im weiteren zeitlichen Verlauf darstellbar gewesen wären, ist es dennoch wahrscheinlich, dass bei weniger ausgedehnter Schilddrüsenoperation und Lymphadenektomie die Anzahl der Lokalrezidive deutlich höher gewesen wäre. Bei vier Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv histologisch gesichert wurde, fanden sich die Tumorfokale und Lymphknotenmetastasen vor allem im lateralen Halsbereich (Tab.2). Rückblickend deuten diese Daten darauf hin, dass die kompartimentorientierte Lymphadenektomie im zentralen Kompartiment im Großen und Ganzen ausreichend war, aber in einigen Fällen im lateralen Kompartiment noch weiter in den Nackenbereich hätte ausgedehnt werden sollen.

5.3.2 Prognosefaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven

Signifikant mit dem Auftreten von Lokalrezidiven korrelierten in univariater Analyse primärer Tumordurchmesser, Durchbruch des Tumors durch die Schilddrüsenkapsel, Befall der Halslymphknoten, Fernmetastasierung, Infiltration der Luftröhre und postoperativer Kalzitoninspiegel. Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen war eine multivariate Analyse nicht möglich. Da Prognosefaktoren für die Entstehung eines Lokalrezidivs bislang nicht ähnlich rigoros analysiert wurden, ist ein Literaturvergleich an dieser Stelle nicht durchführbar.

5.3.3 Tumorspezifische Letalität

Im Vergleich zu anderen aus der Literatur bekannten Studien mit einem hohen Anteil an Patienten mit erblichem medullärem Schilddrüsenkarzinom liegt die karzinombedingte Sterberate unserer Studie mit 10,7% nach 5 Jahren im unteren Bereich. Die gleiche Letalitätsrate von 10,7% fand sich in der Studie von Kebebew [Kebebew et al. 2000], eine höhere Rate von 12% bei Grozinsky-Glasberg [Grozinsky-Glasberg et al. 2007] und von 14,3% bei Modigliani [Modigliani et al. 1998]. Diese Daten legen den Schluss nahe, dass ein noch ausgedehnteres chirurgisches Vorgehen zur besseren lokoregionären Tumorkontrolle die Letalität nicht nennenswert gesenkt hätte.

Auch bei älteren Patienten wurde eine ähnlich umfangreiche Lymphadenektomie durchgeführt wie bei jüngeren Patienten. Dieses Vorgehen stand in Gegensatz zu vielen Studien, in denen das Ausmaß der Operation bei älteren Personen deutlich eingeschränkt wurde [Gilliland et al. 1997]. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen besaß auch in der Studie von de Groot [de Groot et al. 2006 b], der die Letalität in Bezug zur Sterblichkeitsrate der Allgemeinbevölkerung setzte, der Faktor Alter keine wesentliche prognostische Bedeutung.

5.3.4 Prognosefaktoren für Letalität

Eine Reihe von Faktoren korrelierten in der univariaten Kaplan-Meier Analyse mit der Letalität. Allerdings war auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen eine multivariate Analyse nicht möglich.

In der vorliegenden Arbeit stellten Tumordurchmesser (in 20-mm-Intervallen), Durchbruch des Tumors durch die Tumorkapsel, Anzahl der tumorinfiltrierten Lymphknoten im Halsbereich, Infiltration der Luftröhre und Fernmetastasierung statistisch signifikante Risikofaktoren dar. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen zeigte sich eine prognostische Relevanz des Tumorstadiums in verschiedenen multivariaten Analysen [Bergholm et al. 1997; Modigliani et al. 1998; Roman et al. 2006;], wie auch des postoperativen Kalzitininwertes [Modigliani et al. 1998; Pellegriti et al. 2003]. Ebenfalls statistisch signifikant in der vorliegenden Studie war die Infiltration der Schnittträger des Operationspräparats; allerdings

korrelierte dieser Faktor offensichtlich eng mit der zum Operationszeitpunkt bestehenden Tumorausdehnung.

Das Alter bei Erstoperation stellte in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Prognosefaktor dar. Dieser Befund stimmt überein mit den Ergebnissen von de Groot [de Groot et al. 2006 b], nicht jedoch mit den Analysen anderer Studien [Raue et al. 1993; Scopsi et al. 1996; Modigliani et al. 1998]. Männliches Geschlecht war weder in der vorliegenden, noch in den meisten anderen Studien mit einer signifikanten Prognoseverschlechterung assoziiert [Bergholm et al. 1997; Pellegriti et al. 2003]. Der RET-Mutationsstatus hatte ebenfalls keine nennenswerte Auswirkung auf die Letalität, wie auch in vergleichbaren Studien [Bergholm et al. 1997; Hyer et al. 2000]. Lediglich in der univariaten Analyse zeigte sich in einigen Arbeiten für die erbliche Form der Schilddrüsenkarzinome eine signifikant niedrigere Mortalität [Raue et al. 1993; Modigliani et al. 1998]. Dieses Ergebnis ist aller Wahrscheinlichkeit nach durch die frühere Diagnosestellung bei Genträgern und die deswegen geringere Tumorausbreitung zum Operationszeitpunkt bedingt.

6. Schlussfolgerung

Im Vergleich zu anderen Arbeiten fand sich in der vorliegenden Studie, durch verstärktes biochemisches und histologisches Screening bedingt, ein höherer Anteil junger Patienten mit lokal begrenztem Tumorwachstum; der Genträgeranteil stieg durch die verbesserten Möglichkeiten des Screenings durch Analyse des RET-Protoonkogens; die Anzahl der als sporadisch fehlklassifizierten Tumoren wurde vermindert; zudem sank der Anteil von Patienten mit Lymphknotenbefall, und dies trotz erweitertem Resektionsausmaß und detaillierter histologischer Aufarbeitung. Der wachsende Anteil an Patienten mit noch begrenztem Tumorwachstum lässt erwarten, dass in Zukunft Lokalrezidive, Fernmetastasierung und tumorbedingte Todesfälle zunehmend seltener beobachtet werden können. Dies dürfte die Durchführung zukünftiger Outcome-Studien erheblich erschweren.

Die Letalität war vergleichbar mit der anderer Studien, obwohl in diesen nicht bei allen Patienten eine ausgedehnte Lymphadenektomie durchgeführt worden war. Dies legt den Schluss nahe, dass eine ausgedehnte Lymphadenektomie keinen entscheidenden Einfluss auf die Letalität bei medullärem Schilddrüsenkarzinom hat. Im Gegensatz dazu traten Lokalrezidive in der hier untersuchten Patientengruppe deutlich seltener auf als bei vergleichbaren Patientenkollektiven, so dass von einer Senkung der Rezidivrate durch ein ausgedehntes operatives Vorgehen ausgegangen werden kann.

Die univariate Kaplan-Meier Analyse ergab als Prognosefaktoren für Letalität und das Auftreten von Lokalrezidiven die Faktoren primärer Tumordurchmesser, Tumorwachstum über die Schilddrüsenkapsel hinaus, Infiltration der Luftröhre, Lymphknotenbefall und postoperativer Kalzitoninspiegel. Die Höhe der Letalität war zudem mit dem Vorliegen von Fernmetastasen und der Tumorfreiheit der Schnittränder assoziiert. Im Gegensatz zu den Ergebnissen einiger anderer Studien, in denen das Ausmaß der Operation bei älteren Patienten reduziert wurde, stellte das Alter in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Prognosefaktor dar. Dies lässt darauf schließen, dass bei Anwendung der operativen Standardtherapie das Alter keinen Einfluss auf die Letalität bei medullärem Schilddrüsenkarzinom hat.

7. Zusammenfassung

In der Nachbeobachtung von 120 Patienten, die zwischen 1994 und 2002 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Halle wegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms erstoperiert wurden, fand sich eine 5-Jahres-Letalität von 10,7% und eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 4,8%. Der Vergleich mit anderen, älteren Studien lässt vermuten, dass die an der Universitätsklinik Halle durchgeführte ausgedehnte Lymphadenektomie zwar nicht zu einer Steigerung der Überlebensrate geführt haben dürfte, jedoch offenbar Lokalrezidive vermeiden half.

Als Risikofaktoren für Letalität und Auftreten von Lokalrezidiven erwiesen sich primärer Tumordurchmesser, Tumorwachstum über die Schilddrüsenkapsel hinaus, Infiltration der Luftröhre, Lymphknotenbefall und postoperativer Kalzitoninspiegel. Das Ausmaß der Letalität korrelierte zudem mit dem Auftreten von Fernmetastasen und der Infiltration der Schnittränder der Operationspräparate. Auf Grund der aus statistischer Sicht unzureichenden Zahl von Ereignissen konnte lediglich eine univariate Kaplan-Meier Analyse durchgeführt werden. Allerdings behielten in älteren, weniger standardisierten Studien Tumorstadium und postoperativer Kalzitoninspiegel ihre prognostische Bedeutung auch in der multivariaten Analyse.

Im Vergleich zu anderen, im allgemeinen älteren Studien wies das hier untersuchte Patientenkollektiv ein geringeres Durchschnittsalter, einen höheren Anteil an familiären Erkrankungen und ein weit weniger fortgeschrittenes Tumorwachstum auf. Diese Tendenz zu jüngeren Patienten mit niedrigeren Tumorstadien ist durch verstärktes biochemisches und genetisches Screening erklärbar, ebenso wie der erhöhte Anteil familiärer Erkrankungen, da durch die Genanalyse die Rate der fälschlicherweise als sporadisch klassifizierten Fälle sinkt.

Literaturverzeichnis

[1] Bergholm U, Adami HO, Auer G, Bergström R, Bäckdahl M, Grimelius L, Hansson G, Ljungberg O, Wilander E, and the Swedish MTC Study Group: Histopathologic characteristics and nuclear DNA content as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma. A nationwide study in Sweden. *Cancer* 64 (1989) 135-142

[2] Bergholm U, Adami HO, Telenius-Berg M, Johansson H, Wilander E: Incidence of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma in Sweden 1959 through 1981. A nationwide study in 126 patients. Swedish MCT Study Group. *Acta Oncologica* 19 (1990) 9-15

[3] Bergholm U, Bergström R, Ekblom A: Long term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 79 (1997) 132-138

[4] Berndt I, Reuter M, Saller B, Frank-Raue K, Groth P, Grußendorf M, Raue F, Ritter MM, Höppner W: A new hot spot for mutations in the RET-protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83 (1998) 770-774

[5] Bhanot P, Yang J, Schnadig VJ, Logroño R: Role of FNA cytology and immunochemistry in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma: report of six cases and review of the literature. *Diagnostic Cytopathology* 35 (2007) 285-292

[6] Bhattacharyya N: A population-based analysis of survival factors in differentiated and medullary thyroid carcinoma. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 128 (2003) 115-123

[7] Bland JM, Altman DG: Multiple significance tests: the Bonferroni method. *British Medical Journal* 310 (1995) 170

- [8] Brauckhoff M, Lorenz K, Ukkat J, Brauckhoff K, Gimm O, Dralle H: Medullary thyroid carcinoma. *Scandinavian Journal of Surgery* 93 (2004) 249-260
- [9] Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T: Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 6 (1996) 305-310
- [10] Bütter A, Gagné J, Al-Jazaeri A, Emran MA, Deal C, St-Vil D: Prophylactic thyroidectomy in pediatric carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A or familial medullary thyroid carcinoma: mutation in C620 is associated with Hirschsprung's disease. *Journal of Pediatric Surgery* 42 (2007) 203-206
- [11] Chen H, Roberts JR, Ball DW, Eisele DW, Baylin SB, Udelsman R, Bulkley GB: Effective long-term palliation of symptomatic, incurable metastatic medullary thyroid cancer by operative resection. *Annals of Surgery* 227 (1998) 887-895
- [12] Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 35 (1975) 695-704
- [13] Das DK, Mallik MK, George SS, Sheikh ZA, Pathan SK, Haji BE, Al-Quaddomi SA, Mirza K, Ajrawi MT, Amir T, Dey P, Francis IM: Secretory activity in medullary thyroid carcinoma: a cytomorphological and immunocytochemical study. *Diagnostic Cytopathology* 35 (2007) 392-337
- [14] de Groot JWB, Kema IP, Breukelman H, van der Veer E, Wiggers T, Plukker JTM, Wolffenbittel BHR, Links TP: Biochemical markers in the follow-up of medullary thyroid cancer. *Thyroid* 16 (2006 a) 1163-1170
- [15] de Groot JWB, Plukker JTM, Wolffenbittel BHR, Wiggers T, Sluiter WJ, Links TP: Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. *Clinical Endocrinology* 65 (2006 b) 729-736

[16] Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L: Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma: prognostic significance and impact on treatment of clinical and prognostic variables. *Cancer* 77 (1996) 1556-1565

[17] Dralle H, Damm I, Scheumann GFW, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, Pichlmayr R: Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surgery Today* 24 (1994) 112-121

[18] Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Görtz G, Niederle B, Wahl RA, Koch B, Walgenbach S, Hampel R, Ritter MM, Spelsberg F, Heiss A, Hinze R, Höppner W: Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World Journal of Surgery* 22 (1998) 744-751

[19] Ekman ET, Bergholm U, Bäckdahl M, Adami HO, Bergström R, Grimelius L, Auer G, The Swedish Medullary Thyroid Cancer Study Group: Nuclear DNA content and survival in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 65 (1990) 511-517

[20] Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Lacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F: Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10 864 patients with nodular thyroid disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89 (2004) 163-168

[21] Eng C, Clayton C, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjöld M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM: The relationship between specific RET-protocogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *Journal of the American Medical Association* 276 (1996) 1575-1579

[22] Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK: The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *The New England Journal of Medicine* 312 (1985) 1604-1608

[23] Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C: The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid* 11 (2001) 1161-1168

[24] Fitze G, Schierz M, Bredow J, Saeger HD, Roesner D, Schackert HK: Various penetrance of familial medullary thyroid carcinoma in patients with RET protooncogene codon 790/791 germline mutations. *Annals of Surgery* 236 (2002) 570-575

[25] Frank-Raue K, Höppner W, Frilling A, Kotzerke J, Dralle H, Haase R, Mann K, Seif F, Kirchner R, Rendl J, Deckart HF, Ritter MM, Hampel R, Klempa J, Scholz GH, Raue F, and The German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group: Mutations of the RET-protooncogene in German multiple endocrine neoplasia families: relation between genotype and phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81 (1996) 1780-1783

[26] Gagel RF, Tashjian AH, Cummings T, Papathanasopoulos N, Kaplan MM, DeLellis RA, Wolfe HJ, Reichlin S: The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2A. An 18-year experience. *The New England Journal of Medicine* 318 (1988) 478-484

[27] Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR: Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program 1973-1991. *Cancer* 79 (1997) 564-573

[28] Grozinsky-Glasberg S, Benbassat CA, Tsvetov G, Feinmesser R, Peretz H, Shimon I, Lapidot M: Medullary thyroid cancer: a retrospective analysis of a cohort treated at a single tertiary care center between 1970 and 2005. *Thyroid* 17 (2007) 549-556

[29] Guilloteau D, Perdrisot R, Calmettes C, Baulieu JL, Lecomte P, Kaphan G, Milhaud G, Besnard JC, Jallet P, Bigorgne JC: Diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid (MCT) by calcitonin assay using monoclonal antibodies: criteria for the pentagastrin stimulated test in hereditary MCT. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 71 (1990) 1064-1067

[30] Gülben K, Berberoğlu U, Boyabath M: Prognostic factors for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World Journal of Surgery* 30 (2006) 1-7

[31] von Hinrichsen K: Endokrine Organe. In: von Hinrichsen K (Hrsg.): *Human-embryologie. Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1990, S.620

[32] Hinze R, Holzhausen HJ, Gimm O, Dralle H, Rath FW: Primary hereditary medullary thyroid carcinoma- C-cell morphology and correlation with preoperative calcitonin levels. *Virchows Archives* 433 (1998) 203-208

[33] Höppner W, Ritter MM: A duplication of 12 bp in the critical cysteine rich domain of the RET-protooncogene results in a distinct phenotype of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Human Molecular Genetics* 6 (1997) 587-590

[34] Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK, Hölzer S: Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. An American college of surgeons commission on cancer patient care evaluation study. *Cancer* 89 (2000) 202-217

[35] Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C: Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *European Journal of Surgical Oncology* 26 (2000) 686-690

[36] Iwashita T, Kato M, Murakami H, Asai N, Ishiguro Y, Ito S, Iwata Y, Kawai K, Asai M, Kurokawa K, Kajita H, Takahashi M: Biological and biochemical properties of RET with kinase domain mutations identified in multiple endocrine neoplasia type 2B and familial medullary thyroid carcinoma. *Oncogene* 18 (1999) 3919-3922

[37] Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 53 (1958) 457-481

[38] Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH: Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 88 (2000) 1139-1148

[39] Kuwabara K, Nishishita T, Morishita M, Oyaizu N, Yamashita S, Kanematsu T, Obara T, Mimura Y, Inoue Y, Kaminishi M, Kaga K, Amino N, Kitaoka M, Ito K, Miyauchi A, Noguchi S, Uchimarui K, Akagawa E, Watanabe N, Takahashi TA, Sato K, Inazawa T, Nakaoka T, Yamashita N: Results of a phase I clinical study using dendritic cell vaccinations for thyroid cancer. *Thyroid* 17 (2007) 53-58

[40] Laboureaux-Soares Barbosa S, Rodien P, Leboulleux S, Niccoli-Sire P, Kraimps JL, Caron P, Archambeaud-Mouvieroux F, Conte-Devolx B, Rohmer V, the Groupe d'Étude des Tumeurs Endocrines: Ectopic adrenocorticotrophic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. *Thyroid* 15 (2005) 618-623

[41] Lakhani VT, You YN, Wells SA: The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Annual Review of Medicine* 58 (2007) 253-265

[42] Lips C, Landsvater RM, Hoppener J, Geerdink RA, Blijham G, Jansen-Schillhorn van Veen JM, van Gils A, de Wit MJ, Zewald RA, Berends M, Beemer FA, Brouwers-Smalbraak J, Jansen R, Ploos van Amstel HK, van Vroonhoven T, Vroom TM: Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *The New England Journal of Medicine* 331 (1994) 828-835

- [43] Machens A, Dralle H: Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma. *World Journal of Surgery* 31 (2007 a) 957-968
- [44] Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H: Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World Journal of Surgery* 26 (2002) 22-28
- [45] Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H: Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90 (2005) 2029-2034
- [46] Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Archives of Surgery* 142 (2007 b) 289-293
- [47] Michiels FM, Chappuis S, Caillou B, Pasini A, Talbot M, Monier R, Lenoir GM, Feunteun J, Billaud M: Development of medullary thyroid carcinoma in transgenic mice expressing the RET protooncogene altered by a multiple endocrine neoplasia type 2A mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (1997) 3330-3335
- [48] Mirallié E, Vuillez JP, Bardet S, Frampas E, Dupas B, Ferrer L, Faivre-Chauvet A, Murat A, Charbonnel B, Barbet J, Goldenberg DM, Chatal JF, Kraeber-Bodéré F: High frequency of bone/bone marrow involvement in advanced medullary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90 (2005) 779-788
- [49] Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I, and the GETC Study Group: prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clinical Endocrinology* 48 (1998) 265-273

[50] Moley JF, Fialkowski EA: Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma. *World Journal of Surgery* 31 (2007) 946-956

[51] Mulligan LM, Ponder BAJ: Genetic basis of endocrine disease: multiple endocrine neoplasia type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 80 (1995) 1989-1995

[52] Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B and The French Medullary Study Group: interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (1997) 338-341

[53] Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, Henry JF, Proye C, Bigorgne JC, Bstandig B, Modigliani E, Morange S, Schlumberger M, Conte-Devolx B, and The French Calcitonin Tumors Study Group (GETC): Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/ FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. *European Journal of Endocrinology* 141 (1999) 468-474

[54] Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Franc S, Chabrier G, Baldet L, Maes B, Savagner F, Giraud S, Bezieau S, Kottler ML, Morange S, Conte-Devolx B, and The French Calcitonin Tumors Study Group (GETC): Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine RET mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86 (2001) 3746- 3753

[55] Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M and the Groupe d'Etude des Tumeurs á Calcitonine (GETC): Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *British Journal of Cancer* 83 (2000) 715-718

[56] Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A: Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 78 (1994) 826-829

[57] Pakarinen MP, Rintala RJ, Koivusalo A, Heikkinen M, Lindahl H, Pukkala E: Increased incidence of medullary thyroid carcinoma in patients treated for Hirschsprung's disease. *Journal of Pediatric Surgery* 40 (2005) 1532-1534

[58] Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, Schlumberger M: Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *British Journal of Cancer* 88 (2003) 1537-1542

[59] Perdisot R, Bigorgne JC, Guiloteau D, Jallet P: Monoclonal immunoradiometric assay of calcitonin improves investigation of familial medullary thyroid carcinoma. *Clinical Chemistry* 36 (1990) 381-383

[60] Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J: Physiologic versus neoplastic C-Cell hyperplasia of the thyroid. Separation of distinct histologic and biologic entities. *Cancer* 77 (1996) 750-756

[61] Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox-DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J & Smith PG: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *British Journal of Cancer* 35 (1977) 1-39

[62] Raue F, Kotzerke J, Reinwein D, Schröder S, Röher HD, Deckart H, Höfer R, Ritter M, Seif F, Buhr H, Beyer J, Schober O, Becker W, Neumann H, Calvi J, Winter J, Vogt H, and the German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group: Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients from the German Medullary Thyroid Carcinoma Register. *The Clinical Investigator* 71 (1993) 7-12

[63] Röher HD, Simon D, Goretzki PE: Leitlinien onkologische Chirurgie- Maligne Schilddrüsentumoren. Langenbecks Archiv für Chirurgie 144 (1997) 142-145

[64] Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid carcinoma. Demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer 107 (2006) 2134-2142

[65] Samaan NA, Draznin MB, Halpin RE, Bloss RS, Hawkins E, Lewis RA: Multiple endocrine syndrome type IIB in early childhood. Cancer 68 (1991) 1832-1834

[66] Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, Schlumberger M: Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88 (2003) 2070-2075

[67] Scopsi L, Sampietro G, Boracchi P, Del Bo R , Gullo M, Placucci M, Pilotti S: Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid. A retrospective study of 109 consecutive patients. Cancer 78 (1996) 2173-2183

[68] Škába R, Dvořáková Š, Václavíková E, Vlček P, Frantlová M, Bendlová B: The risk of medullary thyroid carcinoma in patients with Hirschsprung's disease. Pediatric Surgery International 22 (2006) 991-995

[69] Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, Norton JA, Wells SA: Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. Journal of Pediatric Surgery 31 (1996) 177-182

[70] Smallridge RC, Bourne K, Pearson BW, van Heerden JA, Carpenter PC, Young WF: Cushing's syndrome due to medullary thyroid carcinoma: diagnosis by proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88 (2003) 4565- 4568

[71] Szakáll S, Ésik O, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Sinkovics I, Ágoston P, Trón L: 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* 43 (2002) 66-71

[72] Tisell LE, Hansson G, Jansson S, Salander H: Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 99 (1986) 60-66

[73] van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM: Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Annals of Surgery* 212 (1990) 395-400

[74] Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S: Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid* 15 (2005) 1267-1272

[75] Wells SA, Chi DD, Toshima K, Dehner LP, Coffin CM, Dowton B, Ivanovich JL, DeBenedetti MK, Dilley WG, Moley JF, Norton JA, Donis-Keller H: Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Annals of Surgery* 220 (1994) 237-250

[76] Williams ED, Brown CL, Doniach I: Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of Clinical Pathology* 19 (1966) 103-113

[77] Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, de Bustros A, Baylin SB, McGuire WP: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73 (1994) 432-436

[78] Yen TWF, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Lee JE, Evans DB: Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 134 (2003) 890-901

Thesen

1. Die Suche nach Keimbahnmutationen im RET-Protoonkogen bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom senkt die Zahl der als sporadisch fehlklassifizierten Fälle und erhöht gleichzeitig den Anteil erblicher Tumorerkrankungen.
2. Verstärktes biochemisches und genetisches Screening führt zu einem zunehmenden Anteil jüngerer Patienten mit niedrigeren Tumorstadien, die die Vergleichbarkeit jüngerer mit älteren Patientenkollektiven erschwert.
3. Da das medulläre Schilddrüsenkarzinom heute durch verstärktes Screening zunehmend im lokal begrenzten Stadium entdeckt wird, lässt sich meist keine weitere Steigerung der Überlebensraten durch eine Ausweitung des operativen Vorgehens erreichen.
4. Eine ausgedehnte systematische Lymphadenektomie im Halsbereich mit totaler Thyreoidektomie senkt die Häufigkeit von Lokalrezidiven bei nodal-positiven und die Schilddrüsenkapsel penetrierenden medullären Schilddrüsenkarzinomen, nicht aber bei nodal-negativen Tumoren, deren Wachstum auf die Schilddrüse begrenzt ist.
5. Alter stellt keinen negativen Prognosefaktor für die tumorspezifische Letalität dar, solange auch im Alter die gleiche operative Standardtherapie wie bei jüngeren Patienten zur Anwendung kommt.

6. Primärer Tumordurchmesser, Tumorwachstum über die Schilddrüsenkapsel hinaus, Infiltration der Luftröhre, Lymphknotenbefall und postoperativer Kalzitoninspiegel sind mit dem Auftreten von Lokalrezidiven assoziiert.

7. Primärer Tumordurchmesser, Tumorwachstum über die Schilddrüsenkapsel hinaus, Infiltration der Luftröhre, Tumorfreiheit der Schnittländer, Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung und postoperativer Kalzitoninspiegel korrelieren beim medullären Schilddrüsenkarzinom mit der Letalität.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Christine Anita Hofmann

Wohnort: Hoher Weg 6 (A1 134)
06120 Halle

Geburtsdatum: 5. April 1983

Geburtsort: Alzenau i. Ufr.

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Familienstand: Ledig

Schulbildung:

1989-1993: Grundschule Gunzenbach

1993-2002: Spessart-Gymnasium Alzenau

Studium:

seit 08/2002: Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

WS 2004/2005: Auslandssemester an der Masaryk Universität Brno (CZ)

Halle, den 20.02.2008

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit eidesstattlich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Unterlagen angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Frühere Promotionsversuche der Autorin bestehen nicht. Die vorliegende Arbeit wurde weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgestellt.

Halle, den 20.02.2008

Veröffentlichung der Studienergebnisse

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits auszugsweise veröffentlicht in:

Machens A, **Hofmann C**, Hauptmann S, Dralle H:

Locoregional recurrence and death from medullary thyroid carcinoma in a contemporaneous series: 5-year results.

European Journal of Endocrinology 157 (2007) 85-93.

Danksagung

Meinen Dank für die Überlassung des Themas und die zahlreichen wertvollen Hinweise zur Durchführung der Studie möchte ich gegenüber Herrn Prof. Dr. med. H. Dralle, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, zum Ausdruck bringen.

Mein Dank für die kontinuierliche Unterstützung, Ermutigung und vor allem für die große Hilfe bei der Auswertung der Datenmenge gilt Herrn PD Dr. Machens, der als direkter Betreuer meiner Dissertation immer bereit war, mich bei auftretenden Schwierigkeiten zu unterstützen und der die Entstehung dieser Arbeit von Anfang an begleitet hat.

Herrn Prof. Dr. med. S. Hauptmann und den Mitarbeitern des Pathologischen Instituts danke ich für die sorgfältige histologische Untersuchung und Dokumentation der Operationspräparate, die erst die exakte Kartierung der Tumorausdehnung und Lymphknotenmetastasen ermöglichte.

Gleichzeitig möchte ich auch den anderen Teilnehmern der halbjährlich stattfindenden Doktorandenkolloquien für ihre Hinweise und Verbesserungsvorschläge danken.