

**Relevanz synchroner und metachroner Fernmetastasen für  
die Prognose differenzierter Schilddrüsenkarzinome**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Andrea Koch**  
aus Jülich  
2018

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. Hans-Jürgen Biersack
2. Gutachter: Professor Dr. med. Götz Schade

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2017

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Direktor: Professor Dr. med. Hans-Jürgen Biersack

Meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1 Epidemiologie und Pathologie	8
1.2 Therapie	9
1.3 Behandlung des Patientenkollektivs	12
1.4 Prognose und Prognose-abhängige Variablen	13
1.5 Fragestellung	14
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>14</b>
2.1 Methodik	14
2.2 Patienten	14
2.3 Statistische Auswertung	15
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>16</b>
3.1 Epidemiologische Ergebnisse	16
3.2 Überlebensraten in Abhängigkeit von verschiedenen Prognosefaktoren	20
3.2.1 Prognosefaktor Fernmetastasen	20
3.2.2 Prognosefaktor Alter	21
3.2.3 Prognosefaktor Geschlecht	24
3.2.4 Prognosefaktor Lymphknotenmetastasen	25
3.2.5 Prognosefaktor histologischer Tumorsubtyp	26
<b>4. Diskussion</b>	<b>29</b>

<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>34</b>
<b>6. Anhang</b>	<b>35</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>37</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>45</b>

## Abkürzungsverzeichnis

DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
<sup>131</sup> I	Iod-131
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom

## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie und Pathologie

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom (DTC) ist die häufigste maligne endokrine Neoplasie und macht insgesamt 1 % aller bösartigen Neuerkrankungen in Deutschland aus. Jährlich erkranken in Deutschland etwa 4.200 Frauen und 1.700 Männer an Schilddrüsenkarzinomen, wobei insgesamt ungefähr 700 Personen versterben. Die Inzidenzrate der Schilddrüsenkarzinome ist steigend und bei Frauen mehr als doppelt so hoch wie bei Männern. Vor allem kleine papilläre Schilddrüsenkarzinome treten vermehrt auf, was auf eine häufigere und technisch verbesserte Diagnostik zurückgeführt wird (Morris et al., 2013; Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013; Tuttle et al., 2010). Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Frauen liegt bei 52 Jahren, bei Männern bei 56 Jahren (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013). Die höchsten Inzidenzen liegen bei einem Erkrankungsalter zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Reiners et al., 2005). Die Inzidenz für DTC scheint unabhängig von der Jodversorgung zu sein, wobei die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, vor allem im Kindesalter, ein wichtiger Entstehungsfaktor ist (Hendry et al., 2016; Feldt-Rasmussen, 2001; Franceschi et al., 1993; Raue, 2005; Reiners et al., 2000).

Betrachtet man die Entität der Schilddrüsenkarzinome, so macht das DTC mit 90 % den größten Anteil daran aus. Das DTC wiederum wird in follikuläre (FTC) und papilläre (PTC) Karzinome unterteilt (Sherman, 2003). Histologisch werden in Deutschland papilläre Adenokarzinome mit 72 %, follikuläre Adenokarzinome mit 12 %, medulläre und anaplastische Karzinome mit je 2-3 % nachgewiesen (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013). Das DTC entwickelt sich aus den Follikelzellen der Schilddrüse (Hundahl et al., 1998). Im Gegensatz zum medullären Schilddrüsenkarzinom, welches autosomal dominant mit einer nahezu 100 %igen Penetranz vererbt wird, tritt DTC sporadisch auf, wobei hierbei in etwa 2-6 % der Fälle familiäre Häufungen beschrieben sind (Körber et al., 2000; Raue, 2005).

Neben den prognostisch günstigeren Subtypen der follikulären und papillären Karzinome treten das medulläre und das aggressiv wachsende anaplastische Schilddrüsenkarzinom

auf, welche beide aufgrund von schlechtem Therapieansprechen meist rasch zum Tode führen.

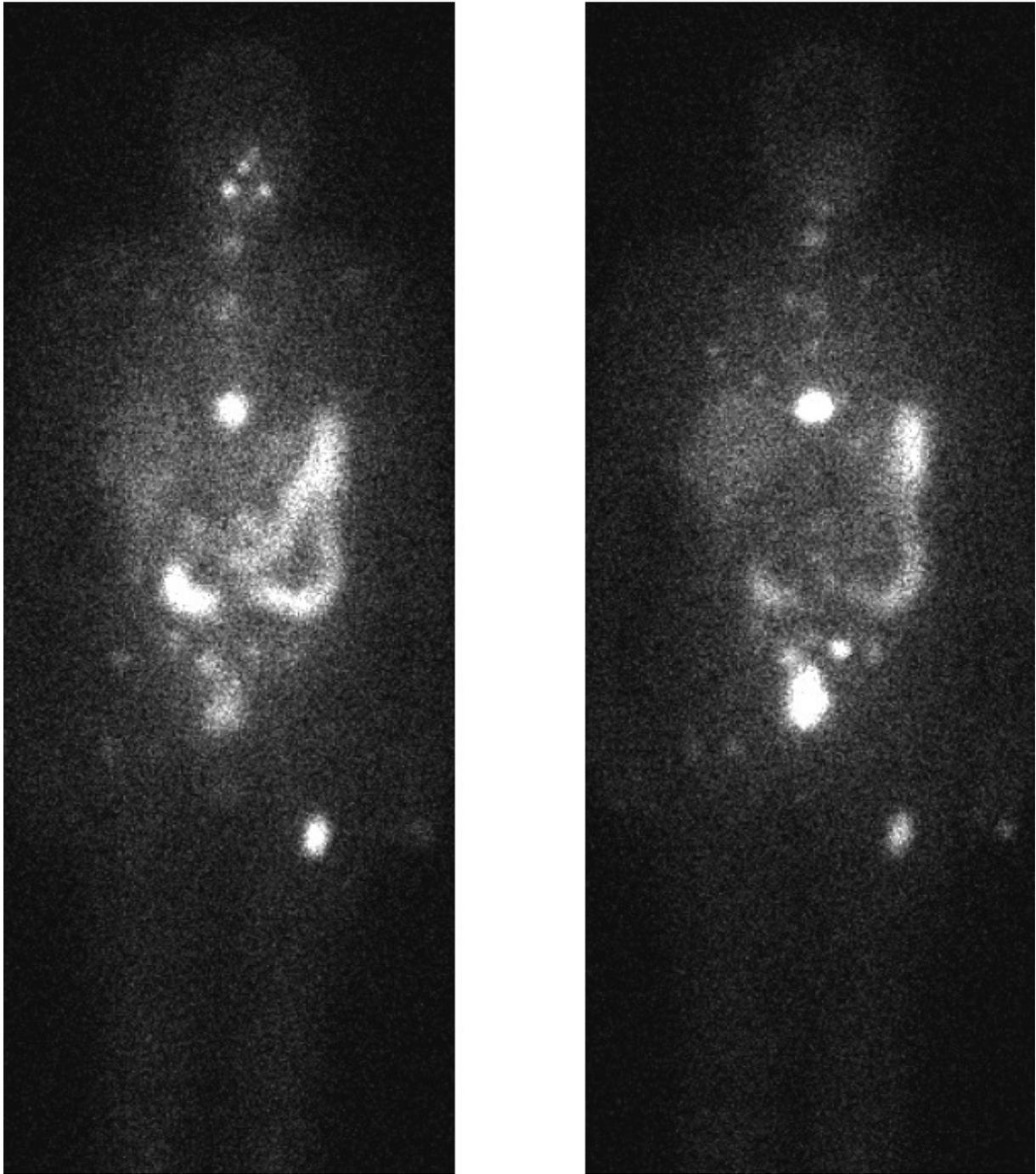
DTC fällt meist aufgrund seines jahrelang indolenten Charakters als Zufallsbefund bei der klinischen Untersuchung, der Sonographie oder im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs bei benigner Schilddrüsenerkrankung als Schilddrüsenknoten auf (Tuttle et al., 2010). Symptome treten beim DTC nur selten auf und sind in diesen Fällen mit der Lokalisation des Karzinoms assoziiert. Es wurden Symptome wie Heiserkeit, Dyspnoe oder Dysphagie, Schmerzen, symptomatische zervikale Lymphknotenmetastasen oder das Auftreten eines Horner-Syndroms beschrieben (Herold G., 2017).

Im Falle eines Verdachts auf Tumorwachstum wird zur weiteren Abklärung und Diagnose eine Feinnadelbiopsie entnommen (Möhlig et al., 2010).

Sowohl für die Prognoseerstellung als auch für die Therapiekonzeption ist eine Klassifikation der Tumore nach dem gängigen TNM-System erforderlich. Die Klassifikation findet anhand von Tumorgröße und Infiltration von Nachbarstrukturen (T) sowie dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) statt. Zur weiteren prognostischen Abschätzung fließen das Patientenalter und die Histologie des Tumors (Grading) mit ein.

## 1.2 Therapie

Konnte mit Hilfe der Feinnadelbiopsie eine Malignität des Schilddrüsenknotens festgestellt werden, so wird in einem ersten Schritt das Tumorgewebe operativ entfernt. Dazu muss der Tumor zunächst exakt lokalisiert werden, wofür ein Ganzkörperszintigramm nach Radiojodapplikation eingesetzt wird. Genutzt wird hierbei die beim Zerfall des Jod-Isotops freiwerdende  $\gamma$ -Strahlung. Im Ganzkörperszintigramm können nicht nur die Primärtumore, sondern zum Teil auch befallene Lymphknoten und Metastasen erfasst werden, sodass eine Klassifizierung möglich ist (Abb. 1).



**Abb. 1:** Ganzkörperszintigraphie mit multiplen ossären, jodspeichernden Fernmetastasen (in der Hals-, Brust-, Lendenwirbelsäule, Becken und Femora) bei regredienter Jodspeicherung in Projektion auf die Schilddrüsen-Loge (Nuklearmedizin der Universität Bonn).

Der Thyreoidektomie schließt sich eine Radiojodtherapie an. Die Radiojodtherapie basiert auf der Tatsache, dass Jod selektiv intrathyreoidal vor allem in der apikalen Zellmembran und den angrenzenden kolloidalen Bestandteilen angereichert wird (Glanzmann et al., 1975). Die Applikation von  $^{131}\text{I}$  führt folglich zu einer follikelnahen Anreicherung. Die homogene Reichweite der durch Zerfall des Isotops entstehenden  $\beta$ -Strahlung ermöglicht eine Schädigung des Schilddrüsenfollikels und der umgebenden vaskularisierten Struma, verschont dabei aber das umliegende extrathyreoidale Gewebe. Beeinträchtigt werden dabei die Regeneration und Hormonproduktion der Schilddrüse. Die Mechanismen der Follikulogenese sind bisher weitestgehend unbekannt. Schilddrüsenfollikel bilden die funktionellen Einheiten der Schilddrüse: zur Bildung einer epithelialen Basalmembran, auf der sich eine Monoschicht Thyreozyten befindet, kommt es durch Endothelzellinvasion und BMP-Smad-Signale in Thyreozyten. Der Aufbau der Basalmembran scheint hierbei entscheidend für die Follikulogenese zu sein (Villacorte et al., 2016). Nach Radiojodtherapie kommt zu einer Zellnekrose, die letzten Endes in einer Hypothyreose endet.

Erster Schritt einer Radiojodtherapie ist die adjuvante Therapie unter Verabreichung von 2,0-3,7 GBq  $^{131}\text{I}$ , was relativ niedrigen Dosen entspricht. Das restliche tumoröse Schilddrüsengewebe wird so dezimiert (Dietlein et al., 2007). Während die erste Radiojodtherapie der Ablation von restlichem Tumorgewebe dient, wird die zweite Radiojodtherapie zur Suche nach möglichen Metastasen und deren Dezimierung eingesetzt. Da im Verlauf der Erkrankung jedoch die Anzahl der jodpositiven Tumorzellen abnimmt, muss in der zweiten Phase mit einer hohen Dosis (11 GBq  $^{131}\text{I}$ , 100-400 Gy) therapiert werden.

Die Radiojodtherapie wird stationär während eines Zeitraums von 48 Stunden durchgeführt. In dieser Zeitspanne wird das radioaktive Jod in die Jod-speichernde Zellen aufgenommen, aber auch nicht gespeichertes Radiojod ausgeschieden. Eine Uptake-Messung des  $^{131}\text{I}$  in der Schilddrüse sollte nach 24 Stunden erfolgen, die Dosisanpassung des Radiojods erfolgt patientenorientiert mit einer individuellen Dosis, die abhängig ist von der  $^{131}\text{I}$  Aufnahme im Schilddrüsenbett. Eine eigens für den Patienten angefertigte Kapsel mit Radiojod wird nach sechsstündiger Nahrungskarenz verabreicht. Während der Radiojodtests und -therapien müssen die Einnahme von Medikamenten oder Nahrungsmitteln vermieden werden, die die Aufnahme von Radiojod beeinflussen könnten. Auf der anderen Seite müssen der Patient und Mitbetroffene möglichst gut geschützt werden. Insofern

sollte bei Frauen eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein und eine solche wegen mutagener Nebenwirkungen mindestens ein Jahr nach Radiojodtherapie vermieden werden. Als typische Komplikationen einer Radiojod-Therapie werden Radiothyreoiditis, Gastritis oder auch dosisabhängige Knochenmarksdepressionen beschrieben (Dietlein et al., 2016).

Malignome zeichnen sich häufig durch eine geringere Jodaufnahme als die des normalen Schilddrüsengewebes aus, weshalb sie szintigraphisch auch als kalte Knoten klassifiziert werden können. Dies hat zur Folge, dass maligne Tumoren schlechter auf die Radiojodtherapie ansprechen und bei Radiojodresistenz somit eventuell weitere Therapiemaßnahmen wie z. B. eine perkutane Strahlentherapie oder Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren notwendig werden. Von einer Radiojodresistenz ist in diesem Falle die Rede, wenn das Karzinom bzw. die Metastase sowohl initial als auch im Verlauf des Krankheitsverlaufs kein Radiojod mehr aufnimmt oder aber keine relevante Strahlendosis erreicht werden kann (Brose et al., 2014; Schlumberger et al., 2015).

Zur Nachsorge erfolgt eine Langzeitbeobachtung mit dem Ziel der Früherkennung eines Rezidivs (Cooper et al., 2009). Hinweise auf Metastasen oder Rezidive können durch hohe Serumthyreoglobulinwerte bei zugleich niedriger Aufnahme von Jod (szintigraphisch kalter Knoten) gegeben sein. Eine lebenslange suppressive Schilddrüsen-Hormontherapie ist notwendig.

### 1.3 Behandlung des Patientenkollektivs

Entsprechend den allgemeinen Richtlinien zur Therapie von Schilddrüsenkarzinomen wurden alle hier eingeschlossenen Patienten einer vergleichbaren Therapie unterzogen. Bei allen 89 Patienten wurde postoperativ nach Thyroidektomie eine Radiojodtherapie durchgeführt. Ziel war es, restliches Tumor- und Schilddrüsengewebe zu abladieren. Zur weiteren Ablation wurde eine hohe  $^{131}\text{I}$ -Dosis angestrebt, auch in Radiojod-positiven Metastasen. Es wurde darauf geachtet, möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung eine Radiojodtherapie mit einer hohen oralen Dosis  $^{131}\text{I}$  von 100 mCi durchzuführen. Die zweite Radiojodtherapie (3,7-11,1 GBq) diente der Suche nach jodpositiven Metastasen. Zur Suche nach Fernmetastasen wurde 5-7 Tage nach Ablation eine Szintigraphie durchgeführt.

Bei Auftreten von Fernmetastasen wurde eine postablative Radiojodtherapie mit 11,1 GBq, bei Befund ohne Fernmetastasen eine Dosis von 3,7-7,4 GBq durchgeführt. Diese Diagnostik wurde auch während der Nachuntersuchungen eingesetzt.

Nach Abschluss der Radiojodtherapie begann eine Therapie mit Levothyroxin zur TSH-Suppression. Während des Beobachtungszeitraums wurde der Serumthyreoglobulinspiegel genutzt, um bei Erhöhung Hinweise auf ein noch bestehendes Tumorleiden zu zeigen. Bei Wiederauftreten, Zunahme oder Neuauftreten von Fernmetastasen wurden weitere Radiojodtherapien durchgeführt, wobei die Dosis der der post-ablativen entsprach.

#### 1.4 Prognose und Prognose-abhängige Variablen

Die Prognose für Patienten, die an DTC leiden, ist mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 85 % nach Thyreoidektomie und Radiojodablation gut bis exzellent (Higashi et al., 2011; Sautter-Bihl et al., 2001; Schlumberger, 1998; Zanotti-Fregonara et al., 2008a). Prognosefaktoren, die sich negativ auf das Überleben auswirken sind fortgeschrittenes Alter, aggressiver histopathologischer Subtyp, Metastasen ohne Radiojodaufnahme und das Vorhandensein von Fernmetastasen (Biersack und Grünwald, 2005; Durante et al., 2006; Higashi et al., 2011; Sampson et al., 2007; Showalter et al., 2008; Zanotti-Fregonara et al., 2008b).

In etwa 1-3 % der Fälle treten bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, in 7-23 % der Fälle treten Fernmetastasen erst im weiteren Krankheitsverlauf auf (Harness et al., 1974; Ruegemer et al., 1988; Schlumberger et al., 1986). Fernmetastasen wurden in Lunge, Knochen, Leber und/oder Gehirn gefunden (Haigh et al., 2005; Haq und Harmer, 2005; Qiu und Luo, 2009). Am häufigsten werden sie pulmonal und ossär diagnostiziert (Shaha et al., 1997). Die Inzidenzrate für synchrone Fernmetastasen liegt bei 11 % bei dem FTC und 2 % bei dem PTC (Schlumberger et al., 1986). Die Inzidenz metachroner Metastasen beträgt 20 % bei dem FTC und von 10 % bei dem PTC (Beierwaltes et al., 1982; Niederle et al., 1986). Fernmetastasen treten folglich häufiger bei dem FTC als bei dem PTC auf.

## 1.5 Fragestellung

Obwohl DTC eine sehr gute Prognose hat (Reiners et al., 2005), gibt es eine Vielzahl von Risikofaktoren, die das Überleben der Patienten beeinflussen. Diese wurden bereits im obigen Abschnitt Pathologie und Epidemiologie beschrieben. Im Gegensatz zu bereits als signifikant beschriebenen prognostischen Faktoren wie dem Alter der Patienten oder einem aggressiven histopathologischen Subtypen, wurde der Prognosefaktor der Fernmetastasen bisher nicht näher beschrieben.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es, die Entität der Fernmetastasen bei DTC näher zu spezifizieren und synchrone gegenüber metachronen Fernmetastasen hinsichtlich des Einflusses auf das Überleben zu untersuchen.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Methodik

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie, deren Ziel die Untersuchung von synchron versus metachron auftretenden Fernmetastasen bei DTC und deren Einfluss auf das Überleben der Patienten ist.

Die Gruppen wurden folgendermaßen klassifiziert: Patienten, bei denen Fernmetastasen zum Zeitpunkt der zweiten Radiojodtherapie diagnostiziert wurden, wurden der Gruppe der synchronen Fernmetastasen zugeordnet (also innerhalb eines Zeitraumes von  $\leq 6$  Monaten nach Diagnose von DTC), während Patienten, bei denen Fernmetastasen nach  $> 6$  Monaten diagnostiziert wurden, der Gruppe der metachronen Fernmetastasen zugeordnet wurden.

### 2.2 Patienten

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv von 89 Patienten wurde in der Klinik und Poliklinik der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn im Zeitraum zwischen 1972 und 2007 die Diagnose des DTC gestellt. Weiteres und für die Studie wichtiges Einschlusskriterium war das Vorhandensein von Fernmetastasen. Patienten mit

Thyreoglobulin-spezifischen Autoantikörpern im Serum wurden in der Studie nicht berücksichtigt. Unter den in die Studie aufgenommenen Patienten waren 32 Männer und 57 Frauen. Alle Patienten erhielten eine chirurgische Thyreoidektomie und wurden postoperativ mit einer Radiojodtherapie behandelt, wobei nach demselben Protokoll verfahren wurde. Sie erhielten eine initiale Radiojodtherapie zur Ablation (3,7 GBq) 4-5 Wochen nach Thyreoidektomie und eine postablative Radiojodtherapie (3,7-11,1 GBq) nach 3 Monaten. Je nach Progress der Erkrankung wurden weitere Zyklen verabreicht. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 19 und 400 Monaten, der mediane Wert des Beobachtungszeitraumes lag somit bei 73,5 Monaten.

Mithilfe von Radiojodtherapie und Szintigraphie konnten je nach Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen 51 Patienten der Gruppe der synchronen Fernmetastasen zugeordnet (57,3 %) werden. Die restlichen 38 Patienten wurden der Gruppe der metachronen Fernmetastasen (42,7 %) zugeordnet, hier kam es zu einem Auftreten der Fernmetastasen > 6 Monaten.

Die Informationen, die für die Studie relevant waren, wurden nach schriftlicher Zustimmung der Patienten oder deren Eltern auf der Basis von Patientenakten, nuklearmedizinischer und radiologischer Befunde erhoben.

Sowohl die Diagnosestellung als auch die Therapien wurden leitend durch Herrn Prof. Dr. med. Biersack betreut, sodass eine einheitliche Therapiestrategie gewährleistet war. Die Daten aus dem Therapieverfahren wurden in eine SPSS-Tabelle eingetragen und zur Durchführung der vorliegenden Arbeit zur Verfügung gestellt. Die Daten wurden vor der statistischen Auswertung auf Plausibilität überprüft.

### 2.3 Statistische Auswertung

Die Überlebenszeitanalyse wurde nach der Kaplan-Meier Methode durchgeführt. Dazu wurde das Überleben beginnend ab dem Zeitpunkt der Diagnose von Fernmetastasen analysiert. Eingeschlossen in die Analyse wurden Patienten bei denen das Tumorstadium ursächlich für den Tod war. Bei einem der Patienten konnte diese Assoziation nicht getroffen werden, sodass dieser nicht in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier berücksichtigt wurde. Die Patientendaten wurden durch Nummernzuteilung anonymisiert,

um den Datenschutz zu wahren. Das Tumor-bezogene Überleben wurde bei den Patienten mit DTC bezogen auf das Vorhandensein von Fernmetastasen analysiert, hierbei wurde der Prognosefaktor der Fernmetastasen weiter unterteilt in synchrone und metachrone Fernmetastasen.

Die Auswertung der Patientendaten wurde mit Hilfe des IBM® Statistikprogrammes SPSS®, Version 21 und 23, vorgenommen. Zunächst wurde der Logrank-Test genutzt, um den Verlauf der Überlebenskurven zu analysieren. Dieser Test ist ein nicht-parametrischer Test, der es erlaubt, mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit einen unterschiedlichen Kurvenverlauf zu postulieren. Als Signifikanzgrenze wurde in der vorliegenden Studie  $p = 0,05$  festgesetzt. Nur Faktoren, die sich bereits in der univariaten Analyse nach dem Logrank-Test als signifikant erwiesen hatten, wurden auch mittels multivariater Analyse nach Cox-Regressionsmodellen eingehender analysiert.

### **3. Ergebnisse**

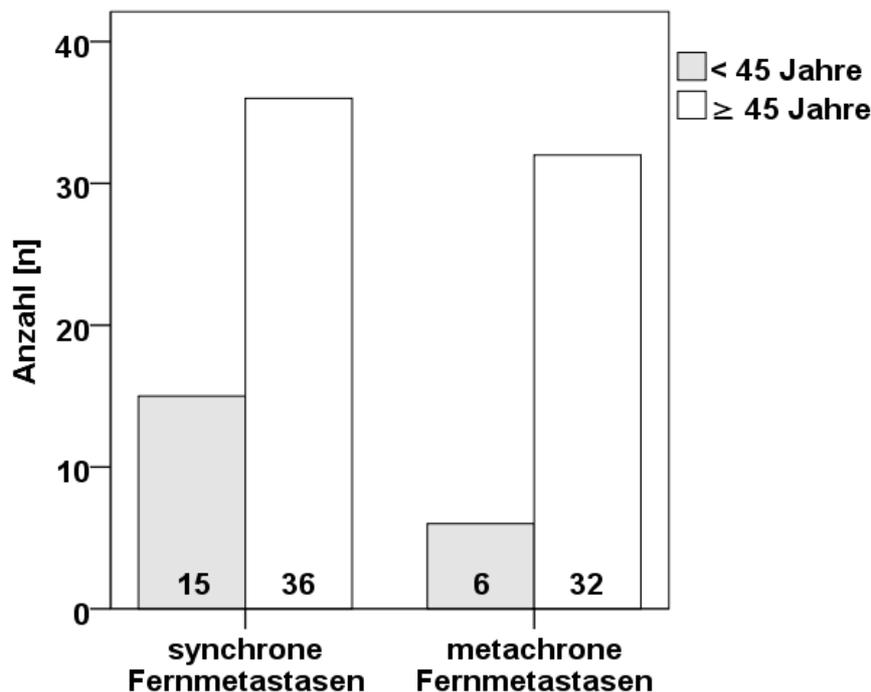
#### **3.1 Epidemiologische Ergebnisse**

Ein entscheidender Faktor für die Prognose von Tumorpatienten mit und ohne Fernmetastasen ist das Alter bei Erkrankung. Da dieses in der Regel nicht bekannt ist wird üblicherweise das Alter bei Stellung der Erstdiagnose verwendet. Wird die Altersverteilung in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv betrachtet, zeigte sich ein mittleres Erkrankungsalter von  $52,6 \pm 17,7$  Jahren (Abb. 3), das mittlere Alter bei Diagnosestellung der Frauen lag bei  $49,2 \pm 18,3$  Jahren, das der Männer bei  $58,5 \pm 15$  Jahre. Das mittlere Alter bei Diagnose war geschlechtsabhängig signifikant unterschiedlich ( $p = 0,016$ ,  $n = 89$ , T-Test unabhängiger Stichproben). Da der Fokus dieser Arbeit auf prognostischen Unterschieden zwischen syn- und metachronen Fernmetastasen liegt, wurde als nächstes das Alter in diesen beiden Subgruppen analysiert. Patienten mit synchron aufgetretenen Fernmetastasen ein mittleres Alter von  $50,65 \pm 21,30$  Jahren, die Patienten mit metachron aufgetretenen Fernmetastasen waren im Mittel  $55,14 \pm 10,85$  Jahre alt. Das Alter des jüngsten Patienten betrug 7 Jahre, der älteste Patient war 85 Jahre alt. Das Alter der

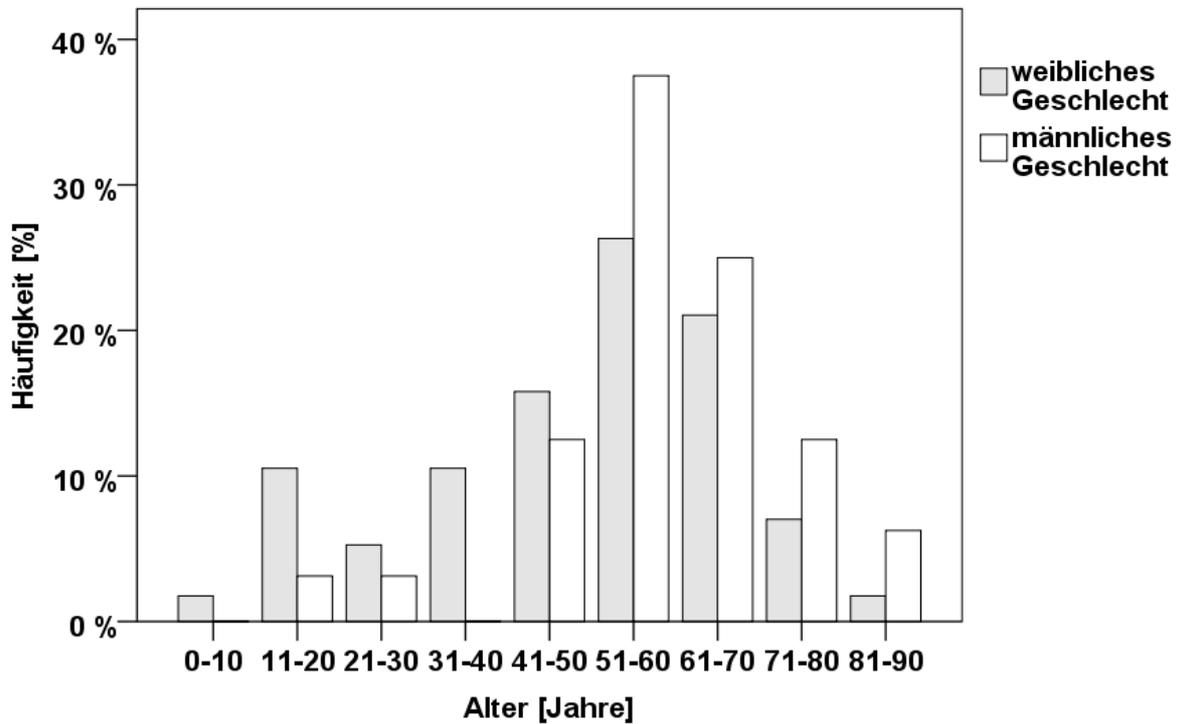
Patienten unterschied sich nach Unterteilung in die Gruppen der synchronen und metachronen Metastasen nicht signifikant ( $p = 0,198$ ,  $n = 89$ , T-Test unabhängiger Stichproben).

Trotz der signifikant unterschiedlichen Altersverteilung beider Geschlechter ( $p = 0,016$ ) hat das Geschlecht keinen entscheidenden Einfluss auf die altersabhängige Prognose von DTC Patienten bei einem  $p = 0,375$  in der univariaten Analyse.

Die Patienten wurden zusätzlich entsprechend der UICC Klassifikation in die Altersbereiche  $< 45$  Jahre (23,6 %) oder  $\geq 45$  Jahre (76,4 %) unterteilt. In beiden Gruppen waren Frauen deutlich häufiger (64 %) vertreten als Männer. Patienten, die jünger als 45 Jahre bei Diagnosestellung waren, hatten ähnlich viele synchrone Fernmetastasen wie ältere Patienten. Gleiches galt für Patienten mit metachronen Fernmetastasen (Abb. 2). Es kann also zusammenfassend festgehalten werden, dass das mittlere Alter der Patienten mit DTC und syn- sowie metachronen Fernmetastasen vergleichbar war.

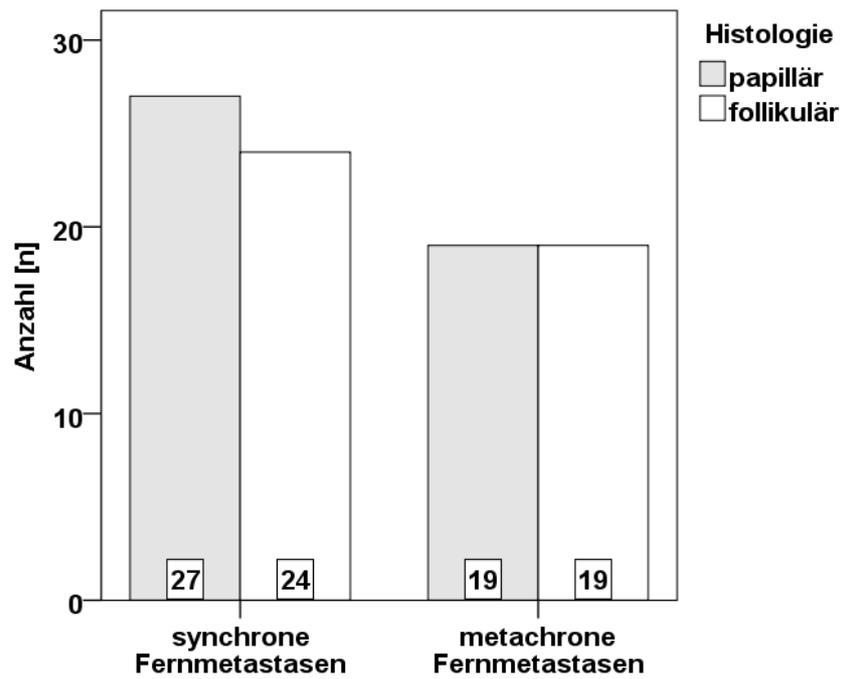


**Abb. 2:** Auftreten von synchronen und metachronen Fernmetastasen bei jungen und alten Patienten. Synchrone Fernmetastasen traten in 51 Fällen, metachrone Fernmetastasen in 38 Fällen auf. Grundsätzlich wurden bei älteren Patienten vermehrt Fernmetastasen gefunden. Gleichzeitig überwog die Diagnose von synchronen Fernmetastasen gegenüber den metachronen Fernmetastasen, unabhängig vom Alter.

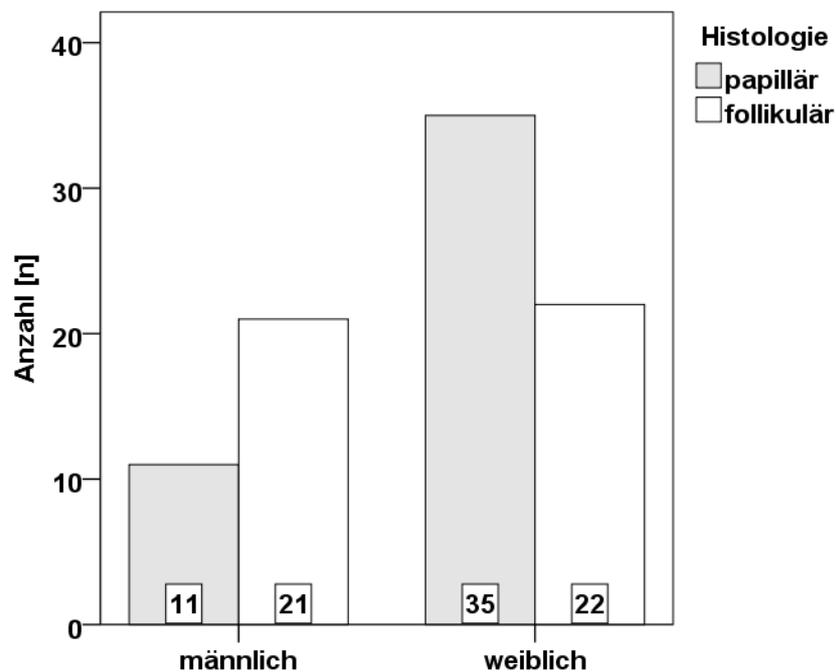


**Abb. 3:** Vergleich der Altersverteilung in männlichen und weiblichen Patienten mit DTC. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung der Frauen lag bei  $49,2 \pm 18,3$  Jahren, das der Männer bei  $58,5 \pm 15$  Jahren.

DTC beinhaltet die histologischen Subtypen des papillären und des follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Im hier vorliegenden Patientenkollektiv waren 46 Patienten (51,7 %) am papillären Subtyp, 43 Patienten (48,3 %) am follikulären Subtyp erkrankt. Vergleicht man das Auftreten der papillären und follikulären Subtypen nach Geschlecht, fällt auf, dass bei männlichen Patienten mit DTC primär das follikuläre Erscheinungsbild auftrat, während bei Frauen in vergleichbarer Relation der papilläre Subtyp überwog (Abb. 4). Wurde diese Subtypisierung in Tumore mit syn- und metachrone Fernmetastasen unterteilt, so zeigte sich im Mittel keine signifikante Differenz ( $p = 0,787$ ,  $n = 89$ , T-Test unabhängiger Stichproben) (Abb. 5). Es gibt folglich keine Korrelation zwischen Fernmetastasen und histologischem Subtypen, sodass ein Einfluss des histologischen Subtypen auf die verschlechterte Prognose bei Auftreten metachroner Fernmetastasen auszuschließen ist.



**Abb. 4:** Vergleich des Auftretens von histologischen Subtypen des DTC in männlichen und weiblichen Patienten. Während der folliculäre Subtyp bei männlichen Patienten überwog, war der papilläre Subtyp vermehrt bei weiblichen Patienten zu finden.



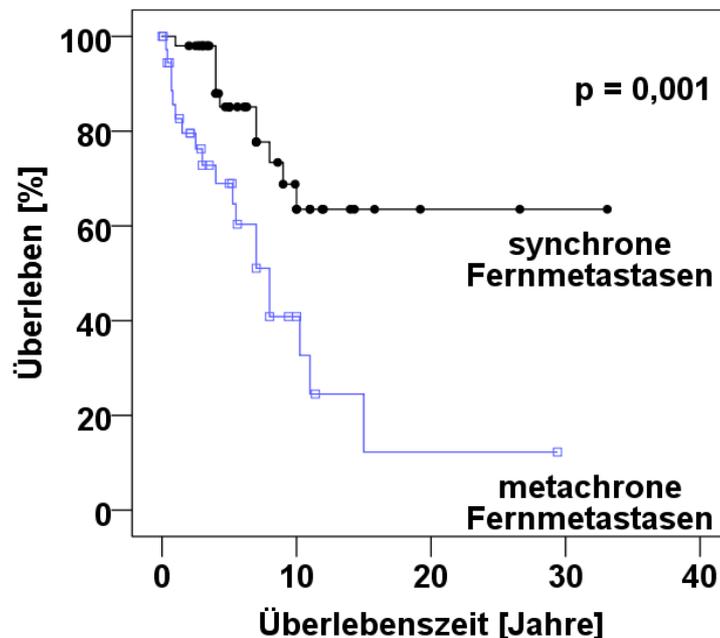
**Abb. 5:** Vergleich des Auftretens von histologischen Subtypen des DTC bei syn- und metachronen Fernmetastasen. In beiden Metastasierungstypen wurden vergleichbare Patientenzahlen mit papillären und folliculären histologischen Subtyp diagnostiziert.

### 3.2 Überlebensraten in Abhängigkeit von verschiedenen Prognosefaktoren

Zentrale Frage dieser Arbeit und bisher nicht untersucht ist, ob das Auftreten von syn- und metachronen Fernmetastasen einen Einfluss auf das Überleben von DTC Patienten hat. Im Folgenden möchte ich deshalb einige Prädiktoren, die das Überleben von DTC Patienten beeinflussen könnten, untersuchen.

#### 3.2.1 Prognosefaktor Fernmetastasen

Grundsätzlich findet eine Darstellung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier statt, in dem das prozentuale Überleben der Überlebenszeit gegenübergestellt wird. Dies gibt einen Überblick über den prozentualen Anteil der noch lebenden Patienten ab dem Zeitpunkt der Diagnose.



**Abb. 6:** Vergleich des Überlebens von Patienten mit synchronen versus metachronen Fernmetastasen. Das Überleben war signifikant schlechter bei Auftreten von metachronen Fernmetastasen ( $p = 0,001$ ;  $n = 89$ ; Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test).

In der Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 6 ist zu sehen, dass Daten von Patienten mit metachronen Fernmetastasen eine deutlich stärker abfallende Überlebenskurve haben als solche mit synchronen Fernmetastasen.

Das Überleben der Patienten war je nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Fernmetastasen (synchron versus metachron) hoch signifikant unterschiedlich ( $p = 0,001$ ,  $n = 89$ ; Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test).

Entsprechend konnte für die Gruppe der Patienten mit DTC und metachronen Fernmetastasen ein Median von 8,00 Jahren und ein Konfidenzintervall von 5,4 – 10,6 Jahren errechnet werden. Die mediane Überlebensrate von Patienten mit synchron aufgetretenen Fernmetastasen lag dagegen außerhalb des Untersuchungszeitraums, musste also über 40 Jahre liegen.

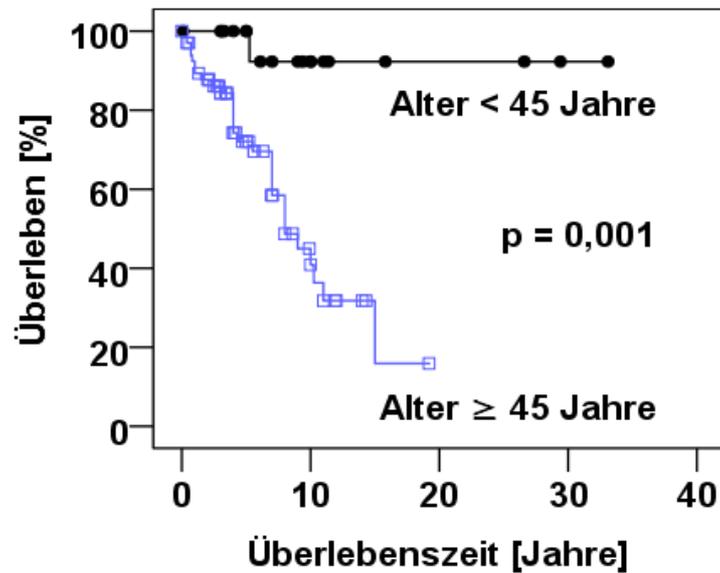
Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose von Fernmetastasen betrug für Patienten mit synchron aufgetretenen Fernmetastasen 85,1 % und für Patienten mit metachron aufgetretenen Fernmetastasen 69,0 % (Abb. 6).

Die 10-Jahres-Überlebensrate der Gruppe der synchronen Fernmetastasen betrug 63,5 % und die der Gruppe der metachronen Fernmetastasen 40,8 % (Abb. 6).

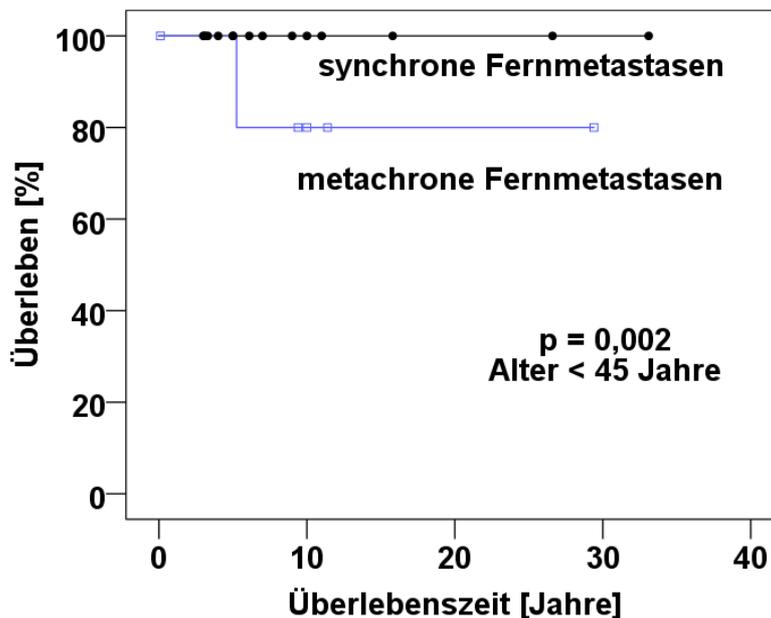
### 3.2.2 Prognosefaktor Alter

Der Prognosefaktor Alter hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von DTC Patienten ( $p \leq 0,0003$ ). Das Überleben der Patienten, die älter als 45 Jahre waren, war signifikant schlechter und vergesellschaftet mit einer höheren Todesrate verglichen mit Patienten von unter 45 Jahren (Abb. 7,  $p = 0,001$ ,  $n = 89$ ; Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test).

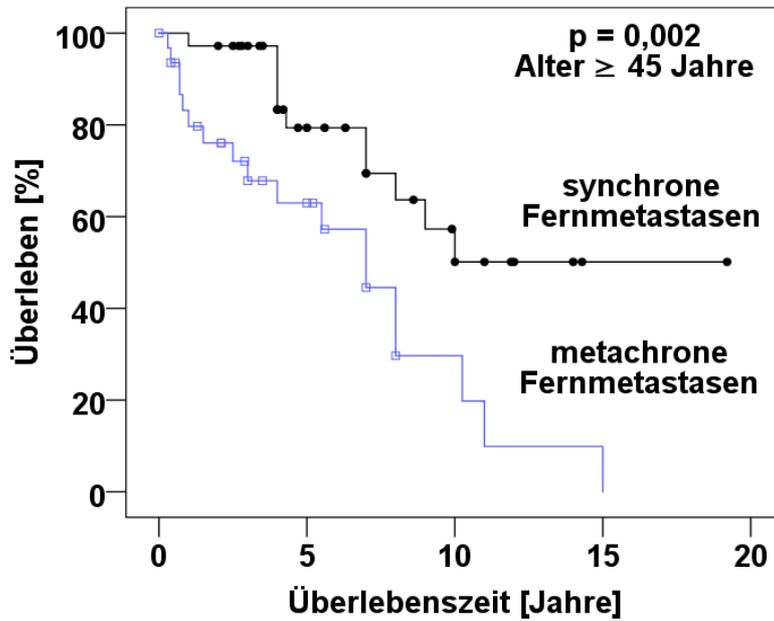
Unabhängig davon, welches Alter die Patienten hatten, wurde die Überlebenszeit in dem Moment gemindert, in dem metachrone Fernmetastasen auftraten. Dies galt sowohl für die Gruppe der Patienten unter 45 Jahren ( $n = 20$ ) als auch für die Gruppe der Patienten, welche über 45 Jahre alt waren ( $n = 68$ ). Mit einer Signifikanz von  $p = 0,002$  widerlegt dies die Annahme, dass nur das Alter ( $\geq 45$  Jahren) für die höhere Todesrate verantwortlich ist (Abb. 8 a, b).



**Abb. 7:** Vergleich des Überlebens unterteilt nach Alter. Patienten älter als 45 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose hatten eine signifikant kürzere Überlebenszeit ( $p = 0,001$ ;  $n = 89$ ; Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test).



**Abb. 8 a:** Altersstratifizierte Überlebensrate bei jüngeren DTC Patienten mit syn- und metachronen Fernmetastasen. Patienten jünger als 45 Jahre zeigen einen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate, wenn Gruppen mit synchronen (10-Jahres-Überlebensrate 100 %) und metachronen (10-Jahres-Überlebensrate 80 %) Fernmetastasen verglichen werden ( $p = 0,002$ ,  $n = 89$ ; Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test).

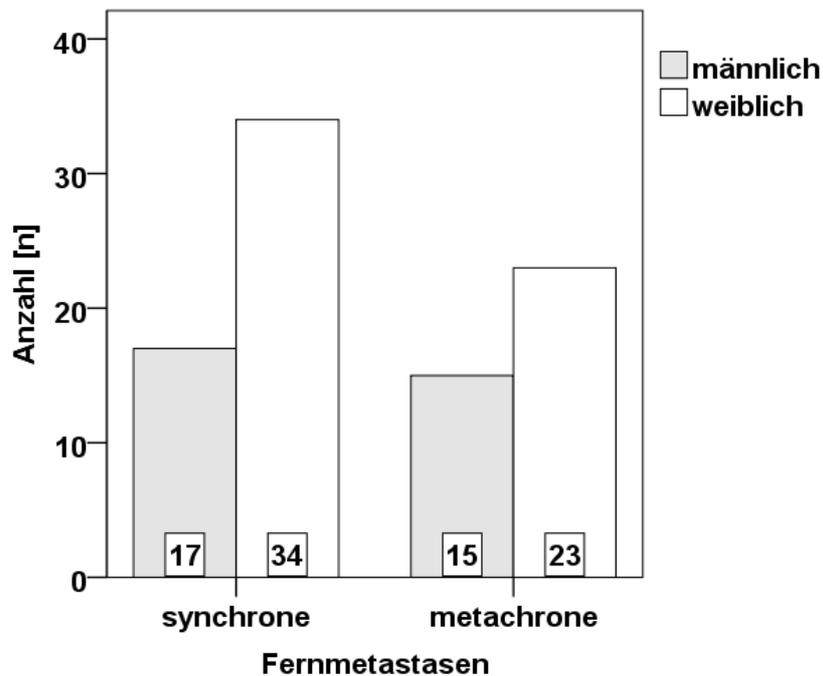


**Abb. 8 b:** Altersstratifizierte Überlebensrate bei älteren DTC Patienten mit syn- und metachronen Fernmetastasen. Patienten älter als 45 Jahre zeigen einen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate, wenn Gruppen mit synchronen (10-Jahres-Überlebensrate 50 %) und metachronen (10-Jahres-Überlebensrate 20 %) Fernmetastasen verglichen werden ( $p = 0,002$ ,  $n = 89$ ; Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test).

In der multivariaten Analyse waren sowohl das Alter  $\geq 45$  Jahre (Hazard Ratio 13,54; 95 %-Konfidenzintervall 1,83 – 100,3;  $p = 0,01$ ) als auch das Auftreten metachroner Fernmetastasen (Hazard Ratio 3,08; 95 %-Konfidenzintervall 1,46 – 6,51;  $p = 0,003$ ) unabhängige Prädiktoren bezogen auf die Überlebensrate der Patienten. Die Hazard Ratio gibt in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit des Versterbens an und bezieht sich auf den jeweiligen Prognosefaktor. Bei einem Hazard Ratio  $> 1$  ist das Sterberisiko erhöht, ein Hazard Ratio von 1 nimmt an, dass es keinen Unterschied zwischen den beobachteten Gruppen gibt, bei einem Hazard Ratio  $< 1$  wird von einer geringeren Sterberate ausgegangen. Betrachtet man die Hazard Ratio des Alters, so ist ein höheres Alter mit kürzerer Überlebenszeit vergesellschaftet, das Risiko von Patienten  $> 45$  Jahren zu versterben, um das 13,54-fache erhöht. Das Konfidenzintervall ist jedoch sehr breit gestreut, was von der kleinen Stichprobe herrührt. Wegen der großen Streuung wird die Aussagekraft unsicherer. Verglichen damit ist das Konfidenzintervall bei Fernmetastasen weniger breit gestreut. Zusätzlich ist die Signifikanz erhöht, was den prognostischen Wert des Prognosefaktors unterstreicht.

### 3.2.3 Prognosefaktor Geschlecht

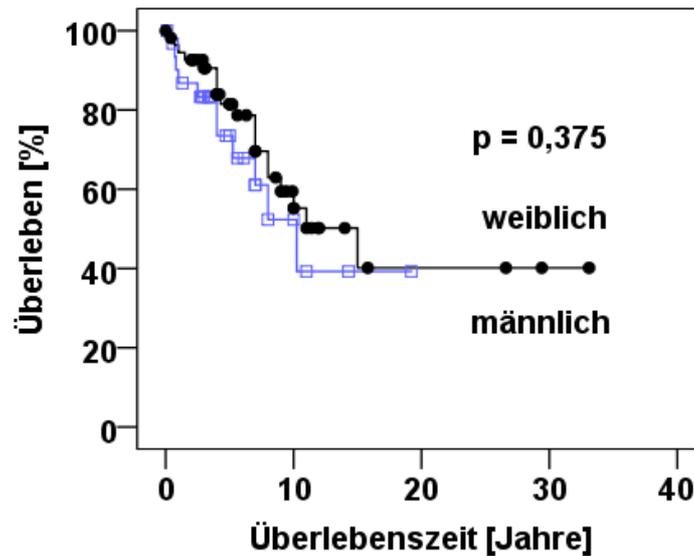
Wie oben gezeigt werden konnte, erkrankten Frauen wesentlich häufiger an DTC als Männer. Gleichzeitig ist das Alter der Frauen bei Diagnosestellung niedriger, sowie die Metastasierungsrate höher (Abb. 9). Während die frühe Diagnosestellung die Therapieaussichten verbessern sollte, ist die Metastasierung ein negativer Prädiktor für die Überlebensrate. Deswegen wurde im Folgenden getestet, ob das Geschlecht einen Einfluss auf das Überleben von Patienten hat. Für den Prognosefaktor Geschlecht konnte im Gesamtkollektiv kein signifikanter Einfluss auf das Überleben ausgemacht werden ( $p = 0,375$ ,  $n = 89$ ; Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test) (Abb. 9). Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug 52,3 % für Männer und 55,2 % für Frauen.



**Abb. 9:** Geschlecht der an differenziertem Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten mit Verteilung auf synchrone ( $n = 51$ ) und metachrone ( $n = 38$ ) Fernmetastasen.

Männliche und weibliche DTC Patienten unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf das Überleben beim Vorhandensein von synchronen und metachronen Fernmetastasen ( $p = 0,556$ ,  $n = 89$ , T-Test unabhängiger Stichproben, Abb. 10).

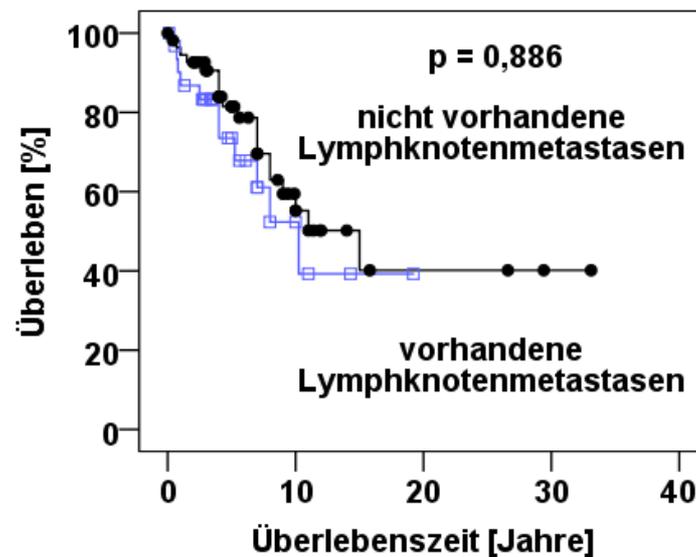
Mit einem in der univariaten Analyse nicht signifikanten Ergebnis von  $p = 0,375$  nimmt die Verteilung keinen entscheidenden Einfluss auf die Subgruppe der Fernmetastasen.



**Abb. 10:** Abhängigkeit der Überlebensrate von DTC Patienten vom Geschlecht. Bezüglich des Prognosefaktors Geschlecht konnte in der statistischen Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten beobachtet werden ( $p = 0,375$ ,  $n = 89$ ; Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test).

### 3.2.4 Prognosefaktor Lymphknotenmetastasen

Lymphknotenmetastasen sind Teil der TNM-Klassifikation und spielen bei vielen Tumoren eine wichtige Rolle für die Prognoseeinschätzung und die Therapieplanung. Deshalb wurde das Patientenkollektiv nach dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen gruppiert und die Überlebensrate verglichen. Beim DTC erwies sich das Auftreten von Lymphknotenmetastasen nicht als signifikanter Faktor ( $p = 0,886$ ) bezogen auf das Überleben der Patienten (Abb. 11).

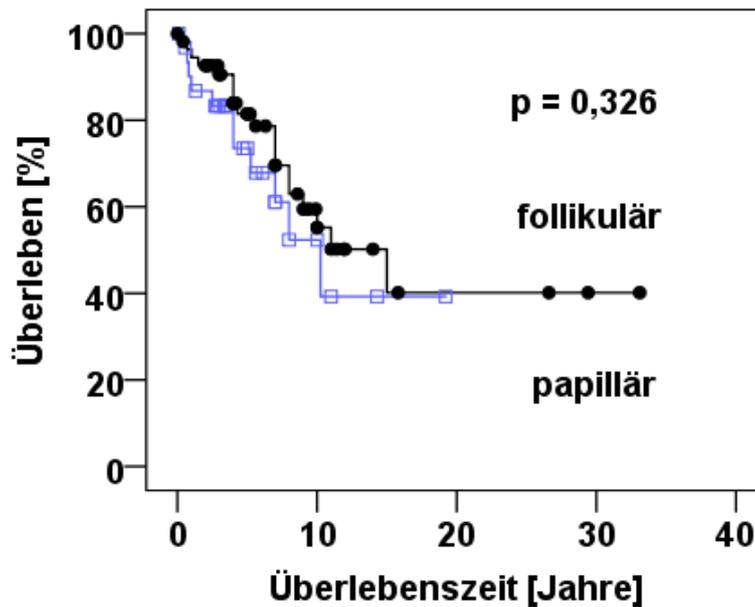


**Abb. 11:** Abhängigkeit des Überlebens von DTC Patienten vom Status der Lymphknotenmetastasen. In der statistischen Analyse konnte keine Signifikanz des Prognosefaktors Lymphknotenmetastasen auf das Überleben der Patienten festgestellt werden ( $p = 0,886$ ,  $n = 89$ ; Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test).

### 3.2.5 Prognosefaktor histologischer Tumorsubtyp

Da synchrone und metachrone Fernmetastasen beim follikulären und papillären Tumorsubtyp gleich häufig auftraten (Abb. 5), sich die Überlebensraten bei DTC Patienten mit syn- und metachronen Fernmetastasen aber unterscheiden, stellt sich die Frage, ob der histopathologische Tumorsubtyp einen Einfluss auf die Überlebensrate von DTC-Patienten mit synchronen und metachronen Fernmetastasen hat.

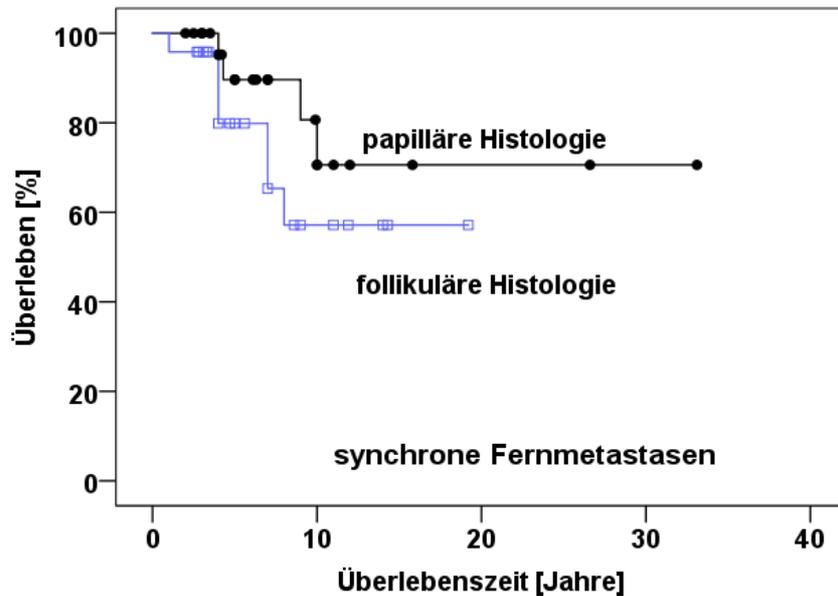
Die Gesamtbetrachtung aller DTC Tumore und Gruppierung nach Tumorsubtyp lässt die Frage eindeutig verneinen ( $p = 0,326$ , Abb. 12).



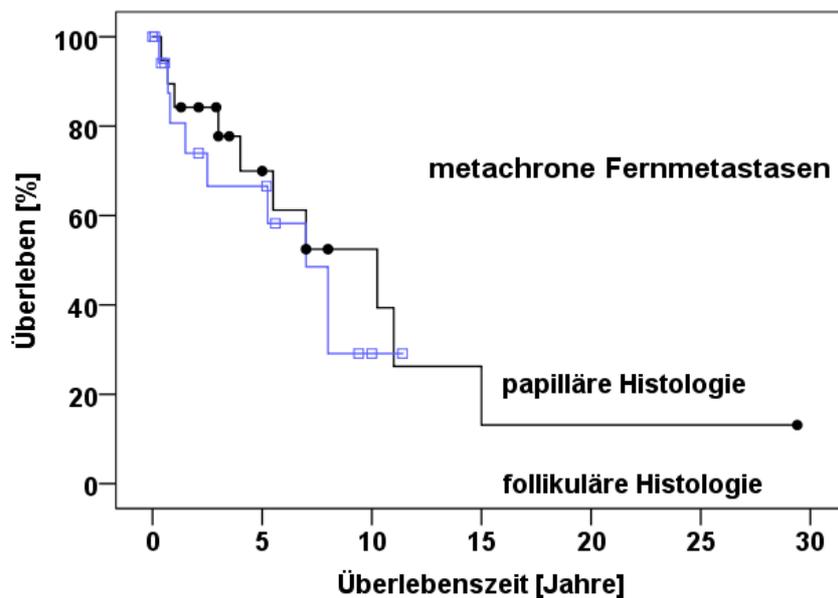
**Abb. 12:** Abhängigkeit des Überlebens von DTC Patienten vom histologischen Tumorsubtyp. Der Prognosefaktor Histologie erwies sich in der statistischen Analyse bezogen auf das Überleben der Patienten als nicht signifikant ( $p = 0,326$ ,  $n = 89$ ; Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test).

Wurden anschließend nur DTC Patienten mit synchronen Fernmetastasen berücksichtigt, zeigte sich die Überlebenszeit von DTC Patienten mit folliculärem Subtyp mit 80 %iger Wahrscheinlichkeit gegenüber den Patienten mit papillärem Subtyp verringert ( $p = 0,2$ ,  $n = 89$ , Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test; Abb. 13).

Der Vergleich von Überlebensraten von DTC Patienten mit papillären und folliculären Subtypen und metachronen Fernmetastasen erbrachte hingegen keinen signifikanten Unterschied (Abb. 14).



**Abb. 13:** Patienten mit synchronen Fernmetastasen zeigen keinen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate, wenn Gruppen mit papillären (10-Jahres-Überlebensrate 70 %) und follikulären (10-Jahres-Überlebensrate 57 %) Subtypen verglichen werden ( $p = 0,2$ ,  $n = 89$ , Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test).



**Abb. 14:** Patienten mit metachronen Fernmetastasen zeigen keinen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate, wenn Gruppen mit papillären (10-Jahres-Überlebensrate 39 %) und follikulären (10-Jahres-Überlebensrate 29 %) Subtypen verglichen werden ( $p = 0,2$ ,  $n = 89$ , Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und Log Rank Test).

## 4. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte anhand einer retrospektiven Studie an 89 Patienten mit metastasierenden differenzierten Schilddrüsenkarzinomen postuliert werden, dass das Auftreten von metachronen Fernmetastasen die Überlebenschancen von Patienten deutlich verschlechtert. Dieser Prädiktor ist unabhängig vom Alter, vom Geschlecht, dem Auftreten von Fernmetastasen oder einem histologischen Subtyp.

Die vorliegenden Befunde fußen auf Patientendaten, die über einen langen Beobachtungszeitraum von 1972 bis 2007 in der Klinik und Poliklinik der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn gesammelt worden sind. Da das DTC eine geringe Inzidenz hat und die langen Beobachtungszeiträume zum ungewollten Verlust von Patientendaten, z. B. wegen vorzeitigem Abbruch der Verlaufsdatenerhebung („Lost to follow-up“) führt, ist die Patientenanzahl relativ gering. Um trotzdem plausible Ergebnisse zu erzielen wurden maximal zwei Faktoren pro statistische Analyse eingeschlossen, sodass mindestens 15 Patienten pro Untersuchungsgruppe vorlagen. Die vorliegenden Daten sind als retrospektive Studie ausgelegt und unterliegen den generellen Restriktionen dieses Studientyps. Dazu zählen oft nur unvollständige Patientendaten (z. B. wegen eines vorzeitigen Abbruchs der Nachuntersuchungen und der Verlaufsdatenerhebung), die fehlende Ermittlung eines absoluten Risikos, eine fehlende Kontrollgruppe sowie fehlende Erstellung eines Kausalzusammenhangs, sodass nur Hypothesen generiert werden können. Vorteile der retrospektiven Studie sind die gute Durchführbarkeit bei seltenen Erkrankungen und langen Latenzzeiten, mögliche geringe Fallzahlen, die Nutzung bereits existierender Daten und Krankengeschichten sowie die ethische Unbedenklichkeit, da keine personenbezogenen Daten genutzt wurden.

Gerade weil retrospektive Studien die Gefahr von Falschbewertungen enthalten, ist es wichtig, die Plausibilität der Ergebnisse zu überprüfen. Dies ist für die Prognoseerstellung von Schilddrüsenkarzinomen insofern möglich, als die hier untersuchten Prognosefaktoren bereits Einzug in der Literatur gefunden haben. So ist bekannt, dass Fernmetastasen einen signifikanten negativen Einfluss auf die Überlebensrate von Patienten haben. In der Literatur sind bereits eine Vielzahl von Prognose- und Risikofak-

toren beschrieben, welche kontrovers diskutiert werden. Nach uni- und multivariater Analyse der Risikofaktoren Fernmetastasen, Alter, Geschlecht, Lymphknotenmetastasen und Histologie bei einem Patientenkollektiv mit gesichertem DTC, sollen diese Risikofaktoren nun auch einzeln mit bereits vorliegenden anderen Studien verglichen werden.

Bisher fand der Prognosefaktor der Metastasen bereits Einzug in Scoring-Systeme und war mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet (Gilliland et al., 1997; Hay et al., 1993; Higashi et al., 2011; Lang et al., 2007; Lundgren et al., 2006; O'Neill et al., 2010; Qiu et al., 2011). Selten jedoch wurde der Zeitpunkt des Auftretens von Fernmetastasen nach Erstdiagnose systematisch bezüglich der prognostischen Signifikanz analysiert.

Erste Ansätze zur Unterscheidung finden sich in der Arbeit von Orita et al., in der ein schlechteres Überleben beobachtet wurde, sobald bei DTC-Patienten metachrone Fernmetastasen in Knochen und an anderen Stellen als den Knochen auftraten. Ausgenommen waren hiervon Fernmetastasen in der Lunge, die das Überleben nicht negativ beeinflussten. Hierbei wurde jedoch nur eine univariate Analyse durchgeführt (Orita et al., 2010). Das Patientenkollektiv war mit 52 Patienten nach Selektion der in die Studie eingegangenen Patientendaten mit Metastasen in Knochen zahlenmäßig vergleichbar mit der vorliegenden Studie. Die Anzahl der in die Studie aufgenommenen Patienten scheint einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis zu haben, sei es aus statistischen Gründen oder aus Gründen der einsetzbaren Inklusionsparameter. Do et al. (2005) berichteten, dass die Überlebensraten derer mit synchronen Fernmetastasen sich von denen mit metachronen Fernmetastasen nicht signifikant unterschieden. Hier konnte allerdings nur ein Patientenkollektiv von 28 Patienten rekrutiert werden. Diese Heterogenität in den Ergebnissen ist konsistent mit Untersuchungen im Feld der Gastroenterologie. Einige Arbeiten berichteten über einen prognostischen Vorteil metachroner Lebermetastasen (Scheele und Altendorf-Hofmann, 2001; Scheele et al., 2003), während andere keinen signifikanten Unterschied nachweisen konnten (Bockhorn et al., 2008; Miller et al., 2007; Tsai et al., 2007; Mekenkamp et al., 2010). Da hier deutlich mehr Patienten mit Fernmetastasen diagnostiziert werden und entsprechend in Studien verwendet werden können, spricht dies dafür, dass die Anzahl der zur Verfügung stehenden Patientendaten nicht ausschlaggebend für das Ergebnis ist, sondern vielmehr das Studiendesign.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ausgewählt, andere Karzinome wie das anaplastische und medulläre Schilddrüsenkarzinom wurden nicht berücksichtigt. Als weiteres Auswahlkriterium wurde das Auftreten von Fernmetastasen genutzt und diese wiederum in synchron und metachron aufgetretene unterteilt.

In unserer Studie war das Auftreten von metachronen Fernmetastasen auch in der multivariaten Analyse als unabhängiger negativer Prädiktor mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert (Tabelle 2). Selbst nach Stratifizierung des Patientenkollektivs in  $< 45$  und  $\geq 45$  Jahre zeigten die Patienten mit metachronen Fernmetastasen ein deutlich verringertes Überleben. In der multivariaten Analyse konnte das signifikant schlechtere Überleben bei Auftreten von metachronen Fernmetastasen bestätigt werden, ebenfalls bei einem Alter  $\geq 45$  Jahren. Dies zeigt das große prognostische Potential der Ausprägung der Fernmetastasen.

Die anderen Variablen betrachtend erwies sich, über den Zeitpunkt des Auftretens der Fernmetastasen hinausgehend, nur das Alter der Patienten als signifikant bezüglich des Tumor-bezogenen Überlebens. Dieses Ergebnis ist konsistent mit früheren Studien, welche das Alter als signifikante Größe im Hinblick auf das 10-Jahres-Überleben dargestellt haben (Higashi et al., 2011; Sautter-Bihl et al., 2001; Schlumberger, 1998; Durante et al., 2006). Dieses Ergebnis korreliert zudem mit der Einteilung des Patientenkollektivs in die Altersgruppen  $< 45$  und  $\geq 45$  Jahre, eine Gruppierung, die bereits mehrfach Einzug in Staging-Klassifikationen erhalten hat (UICC, AJCC, NTCTCS, ACA) (D'Avanzo et al., 2004; Edge et al., 2010; Haugen et al., 2016; Mihailovic et al., 2009; Pitoia et al., 2013). Die Stratifizierung in  $< 45$  und  $\geq 45$  Jahre zeigte eine signifikante Korrelation der höheren Altersgruppe mit schlechterem Überleben.

Das zusätzliche Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Fernmetastasen erwies sich als nicht signifikant in Bezug auf das Tumor-bezogene Überleben. Dieser negative Befund ist interessant, da der Prognosefaktor Lymphknotenmetastasierung kontrovers diskutiert wird. Eine Studie deklariert das Auftreten von Lymphknotenmetastasen als nicht signifikant für das Überleben von Patienten mit DTC (Sautter-Bihl et al., 2001), eine andere beschreibt diesen Faktor als signifikant (Lundgren et al., 2006). Da das Patientenkollektiv in der Studie von Sautter-Bihl et a. mit 441 Patienten wesentlich geringer

war als das bei Lundgren et al. Genutzte, ist der letzteren Arbeit mehr Gewicht einzuräumen. Jüngere Studien aus China belegen eine solche Abhängigkeit der Prognose von Lymphknotenmetastasen (He et al., 2016). Zudem wird das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bereits in der TNM-Klassifikation genutzt, was für die Akzeptanz dieses Ergebnisses spricht. Die Kompartiment-orientierte Lymphknotendissektion ist eine wichtige und effektive Therapiemaßnahme zur Senkung der Rezidivrate, sodass die Reoperationsrate sinkt (Dralle et al., 2013) und die Prognose verbessert wird. Lymphknotenmetastasen spielen also eine wichtige Rolle bei der Entscheidung der Therapie und des Ausmaßes derselben. Die gute Kurabilität bei Therapie der Lymphknotenmetastasen ist womöglich der entscheidende Faktor für die fehlende Signifikanz bezüglich des Überlebens in der vorliegenden retrospektiven Studie. Weiterhin ist die Aussagekraft durch die geringe Patientenzahl von 89 limitiert. Ebenfalls nicht auszuschließen sind Effekte wie fortgeschrittene Metastasierung und Verbreitung des Karzinoms mit ungleicher Verteilung in den Patientenkollektiven.

Wie bereits in anderen Studien (Reiners et al., 2005; Sautter-Bihl et al., 2001) gezeigt, kann die Analyse der in diesem Patientenkollektiv gewonnenen Daten die Annahme bestätigen, dass das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Der erheblich größere Anteil an erkrankten Frauen (64 %) im vorliegenden Patientenkollektiv spiegelt sich auch in anderen Studien wider, in denen von einer doppelt so hohen Inzidenz der Frauen an DTC zu erkranken die Rede ist (Robert Koch-Institut, 2010), sodass dies die Normalverteilung unseres Patientenkollektivs stützt. Ebenfalls das höhere Alter der erkrankten männlichen Patienten spiegelt sich in unserer Studie wider (Robert Koch-Institut, 2010).

Für den Prognosefaktor des histopathologischen Subtyps ergab sich kein signifikanter Einfluss auf das Überleben. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einiger Studien, die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen papillärem und follikulärem Subtypen sehen (Hundahl et al., 1998; Mazzaferri und Jhiang, 1994). Lundgren et al. (2006) beschrieben den Faktor als signifikant in Bezug auf das Überleben der Patienten mit DTC. Sowohl papilläre als auch follikuläre Subtypen sind mit einer guten Prognose vergesellschaftet und werden zumeist identisch unter differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in Klassifikationen geführt.

Zusammenfassend zeigten sich in unserer Studie in der multivariaten Analyse die Prognosefaktoren Fernmetastasen und Alter als unabhängig und signifikant bezogen auf das Überleben von DTC Patienten.

Auffallend in den diskutierten Studien ist, dass abhängig vom Patientenkollektiv verschiedene Prognosefaktoren eine Signifikanz in der Auswertung erlangen und es zu einer unterschiedlichen prognostischen Gewichtung kommt. Ursache hierfür sind die geringe Inzidenz des DTC und die Notwendigkeit ausreichend langer Nachuntersuchungen zur Validierung des Ergebnisses. Zur Erlangung einer größeren Sicherheit der Aussagekraft der Ergebnisse wäre die Ausweitung des Patientenkollektivs notwendig, um so einen größeren Vertrauensbereich zu erlangen. Bei seltenen Krankheitsbildern wie dem differenzierten Schilddrüsenkarzinom böten sich klinikübergreifende Datenpools an. Die in der vorliegenden Kohorte erhobenen Daten legen eine Ergänzung bei der Evaluierung der Prognose von Fernmetastasen nahe: hier sollte der Zeitpunkt des Auftretens mit berücksichtigt werden. Die geringe Anzahl von Todesfällen in der Untergruppe der Patienten < 45 Jahre könnte die Aussagekraft in dieser Kohorte jedoch schwächen. Weiterhin erschwert die Heterogenität der Lokalisationen der Fernmetastasen die vergleichende Analyse der einzelnen Lokalisationen. Weitere Limitation ist, dass das angewandte Behandlungsprotokoll sich unvermeidlich aufgrund des länger zurückliegenden Behandlungsstandards vom derzeit gültigen Leitlinien-Standard unterscheidet, beispielsweise die Behandlung mit geringerer Strahlendosis (1-3,7 GBq), insbesondere in Abwesenheit von metastasierender Erkrankung.

Die vorläufigen Ergebnisse bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens von Fernmetastasen bedürfen folglich weiterer Analysen in größeren Kohorten, bevor es Einzug in die klinische Praxis und Entscheidungsfindung halten kann.

## 5. Zusammenfassung

Auch wenn das Schilddrüsenkarzinom zu den Karzinomen mit geringer Inzidenz zählt und mit modernen Behandlungsmethoden gute Behandlungserfolge erzielt werden, sterben jährlich etwa 700 Patienten an diesem Tumor. Ein nicht unerheblicher Anteil dieser versterbenden Patienten zeigen Fernmetastasen in unterschiedlichen Organen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das zeitliche Auftreten von Fernmetastasen bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom als potentiellen Prognosefaktor zu identifizieren, so dass Therapien rechtzeitig adaptiert werden können.

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen, radiologischen und nuklearmedizinischen Daten von 89 Patienten mit DTC und gleichzeitig vorliegenden Fernmetastasen, welche sich am Universitätsklinikum Bonn zwischen 1972 und 2007 in Behandlung befanden, erfasst und ausgewertet. Bei durchschnittlich gleichem Alter und Verteilung der Geschlechter sowie histologischen Subtypen wurde die Überlebensrate dieser unterschiedlichen Entitäten genauer analysiert.

Es konnte gezeigt werden, dass entgegen einiger älterer Studien die Unterscheidung in synchron und metachron aufgetretene Fernmetastasen bei Patienten mit DTC im Hinblick auf das Überleben der Patienten wichtig ist. Die bessere Überlebensrate war sowohl bei jüngeren (< 45 Jahre) als auch älteren ( $\geq$  45 Jahre) DTC-Patienten mit Auftreten synchroner Fernmetastasen gegeben.

Demgegenüber hatten sowohl Histologie, als auch Lymphknotenpräsenz und Geschlecht keinen Einfluss auf das Tumor-bezogene Überleben bei Patienten mit DTC.

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen für einen prognostischen Wert der Einteilung der Fernmetastasen in die Entitäten synchron und metachron und sollten künftig zur Risikobewertung von Patienten mit DTC mit einbezogen und folglich bei Diagnose von DTC mit in der Therapieplanung berücksichtigt werden.

## 6. Anhang

In Tabelle 1 sind die Anzahl und Proportionen von Patienten aufgelistet, die innerhalb des Untersuchungszeitraums von 1972 bis 2007 innerhalb einer Gruppe mit der hier definierten und untersuchten Prognosefaktoren überlebt haben, bzw. verstorben sind.

**Tab. 1:** Auswertung der Patientendaten, eingeteilt nach Vorhandensein von Fernmetastasen, Alter, Geschlecht, Histologie und Lymphknotenmetastasen.

<b>Merkmal</b>	<b>Alle Patienten (n = 89)</b>	<b>Überlebende (n = 52)</b>	<b>Verstorbene (n = 37)</b>
<b>Fernmetastasen</b>			
synchron	51 (57,3 %)	34 (65,4 %)	17 (46 %)
metachron	38 (42,7 %)	18 (34,6 %)	20 (54 %)
<b>Alter</b>			
< 45 Jahre	21 (23,6 %)	17 (32,7 %)	4 (10,8 %)
≥ 45 Jahre	68 (76,4 %)	35 (67,3 %)	33 (89,2 %)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	32 (36 %)	18 (34,6 %)	14 (37,8 %)
weiblich	57 (64 %)	34 (65,4 %)	23 (62,2 %)
<b>Histologie</b>			
papillär	46 (51,7 %)	28 (53,8 %)	18 (48,6 %)
follikulär	43 (48,3 %)	24 (46,2 %)	19 (51,4 %)
<b>Lymphknoten- metastasen</b>			
vorhanden	38 (42,7 %)	23 (44,2 %)	15 (40,5 %)
nicht vorhanden	51 (57,3 %)	29 (55,8 %)	21 (59,5 %)

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse der Prognosefaktoren dargestellt. Nur die sich in der univariaten Analyse als signifikant darstellenden Faktoren der Fernmetastasen und des Alters gingen im Folgenden auch in die multivariate Analyse ein. In der multivariaten Analyse waren sowohl das Alter  $\geq 45$  als auch das Auftreten metachroner Fernmetastasen unabhängige Prädiktoren bezogen auf die Überlebensrate der Patienten.

**Tab. 2:** Zusammenfassung der statistischen Analyse nach Kaplan-Meier und Cox Regressionsmodellen. Uni- und multivariate Analyse der Prognosefaktoren bezüglich des Tumor-bezogenen Überlebens.

	N (%)	Tumorbefragtes Überleben		Univariate Analyse	Multivariate Analyse	
		Median	95 %-KI	p	HR (95 %-KI)	p
<b>Alle Patienten</b>	89					
<b>Fernmetastasen</b>						
synchron	51 (57,3)	NR	NR	0,001	3,08 (1,46 – 6,51)	0,003
metachron	38 (42,7)	8	5,4 – 10,6			
<b>Alter</b>						
< 45 Jahre	21 (23,6)	NR	NR	0,001	13,54 (1,83 – 100,3)	0,011
$\geq 45$ Jahre	68 (76,4)	8	5,7 – 10,3			
<b>Geschlecht</b>						
männlich	32 (36)	10,3	6,0 – 14,5	0,375		
weiblich	57 (64)	15	7,4 – 22,6			
<b>Histologie</b>						
papillär	46 (51,7)	11	4,6 – 17,4	0,326		
follikulär	43 (48,3)	8	NR			
<b>Lymphknotenmetastasen</b>						
ja	51 (57,3)	10,3	4,2 – 16,3	0,886		
nein	38 (42,7)	11	7,5 – 14,5			

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; p: Signifikanz; HR: Hazard Ratio; NR: nicht erreicht

## 7. Literaturverzeichnis

**Beierwaltes** WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A. Survival time and “cure” in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med* 1982; 23: 561-568

**Bell** E, Grünwald F. Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 2000

**Bertz** J, Hentschel S; Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinic A, Lehnert M, Schön D, Stegmaier C, Ziegler H. Krebs in Deutschland, 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, Saarbrücken, 2004

**Biersack** HJ, Grünwald F. Thyroid Cancer. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 2005

**Bockhorn** M, Frilling A, Frühauf NR, Neuhaus J, Molmenti E, Trarbach T, Malagó M, Lang H, Broelsch CE. Survival of Patients with Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastases - is there a Difference? *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1399-1405

**Brose** MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 319-328

**Busnardo** B, De Vido D. The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 322-326

**Cooper** DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-1214

**D'Avanzo A**, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid* 2004; 14: 453–458

**Dietlein M**, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Reiners C, Schicha H, Schober O. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3). *Nuklearmedizin* 2007; 46: 213-219

**Dietlein M**, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Verburg FA, Luster M. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik. Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Nuklearmedizin* 2016; 03: 87

**Do MY**, Rhee Y, Kim DJ, Kim CS, Nam KH, Ahn CW, Cha BA, Kim KR, Lee HC, Park CS, Lim SK. Clinical Features of Bone Metastases Resulting from Thyroid Cancer: A Review of 28 Patients over a 20-year Period. *Endocr J* 2005; 52: 701-707

**Dralle H**, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, Goretzki PE, Niederle B, Scheuba C, Clerici T, Hermann M, Kußmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram P, Trupka A, Zielke A, Karges W, Luster M, Schmid KW, Vordermark D, Schmoll HJ, Mühlenthaler R, Schober O, Rimmele H, Machens A; German Societies of General and Visceral Surgery; Endocrinology; Nuclear Medicine; Pathology; Radiooncology; Oncological Hematology; and the German Thyroid Cancer Patient Support Organization Ohne Schilddrüse leben e.V. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 347-375

**Durante C**, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lombroso JD, Vathaire FD, Schlumberger M. Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2892-2899

**Edge SB, Compton CC.** The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471–1474

**Eustatia-Rutten CFA, Corssmit EPM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW.** Survival and Death Causes in Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 313-319

**Feldt-Rasmussen U.** Iodine and cancer. *Thyroid* 2001; 11: 483-486

**Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, MacFarlane GJ.** The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog* 1993; 4: 25-52

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

**Glanzmann C, Koestner F, Horst W.** Therapie der Hyperthyreose mit Radio-Isotopen des Jods: Erfahrungen bei über 2.000 Patienten. *Klein Wochenschr* 1975; 53: 669-678

**Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE.** Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 81-89

**Haq M, Harmer C.** Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 87-93

**Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky LI.** American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133

**Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS.** Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050-1057

**Harness** JK, Thompson NW, Sisson JC, Beierwaltes WH. Proceedings: Differentiated thyroid carcinomas. Treatment of distant metastases. Arch Surg 1974; 108: 410-419

**He** LY, Wang WW, Ibrahima BA, Han S, Li Z, Cai Z, Chen ML, Chen BZ, Tan HS, Zeng HS, Dai XL, Zhou MW, Zhang GQ, Li GX. The prognostic value of regional lymph node metastases in patients of Guangdong Province, China with differentiated thyroid cancer: A multicenter retrospective clinical study. Medicine (Baltimore) 2016; 95:41

**Hendry** JH, Niwa O, Barcellos-Hoff MH, Globus RK, Harrison JD, Martin MT, Seed TM, Shay JW, Story MD, Suzuki K, Yamashita S. Stem cell biology with respect to carcinogenesis aspects of radiological protection. Ann ICRP 2016; 45: 239-252

**Herold** G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold (Verlag), 2017: 761-764

**Higashi** T, Nishii R, Yamada S, Nakamoto Y, Ishizu K, Kawase S, Togashi K, Itsasaka S, Hiraoka M, Misaki T, Konishi J. Delayed Initial Radioactive Iodine Therapy Resulted in Poor Survival in Patients with Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma: A Retrospective Statistical Analysis of 198 Cases. J Nucl Med 2011; 52: 683-689

**Hundahl** SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. Cancer 1998; 83: 2638-2648

**Körber** C, Geling M, Werner E, Mörtl M, Mäder U, Reiners C, Farahati J. Incidence of the Familial Non-medullary Thyroid Carcinoma in the Patient Register of the Clinic and Polyclinic of Nuclear Medicine, University of Würzburg. Nuklearmedizin 2000; 39: 27-32

**Krämer** JA, Schmid KW, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, Lerch H, Gerss J, Frankewitsch T, Schober O, Riemann B. Primary tumor size is a prognostic parameter in patients suffering from differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal growth: results of the MSDS trial. Eur J Endocrinol 2010; 163: 637-644

**Lang** BHH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Prognostic Factors in Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. Their Implications for Cancer Staging. Ann Surg Oncol 2007; 14: 730-738

**Lundgren** CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically Significant Prognostic Factors for Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 524-531

**Mazzaferri** EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428

**Mekenkamp** LJM, Koopman M, Teerenstra S, van Krieken JHJM, Mol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer* 2010; 103: 159-164

**Mihailovic** J, Stefanovic L, Malesevic M, Markoski B. The importance of age over radioiodine avidity as a prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma with distant metastases. *Thyroid* 2009; 19: 227–232

**Miller** G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, D'Angelica M, Fong Y, Blumgart LH, DeMatteo RP. Outcomes after Resection of synchronous or metachronous Hepatic and Pulmonary Colorectal Metastases. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 231-238

**Möhlig** M, Pfeiffer AFH, Spranger J. Endokrinologie und Stoffwechsel. In: Baenkler HW, Goldschmidt H, Hahn JM, Hinterseer M, Knez A, Lafrenz M, Möhlig M, Pfeiffer AFH, Schmidt HHJ, Schmidt M, Spranger J, Witzens-Harig M, Zidek W, Hrsg. *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2010: 307-363

**Morris** LGT, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: The influence of access to care. *Thyroid* 2013; 23: 885–891

**Niederle** B, Roka R, Schemper M, Fritsch A, Weissel M, Ramach W. Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer: indication and results. *Surgery* 1986; 100: 1088-1097

**O'Neill** CJ, Oucharek J, Learoyd D, Sidhu SB. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *Oncologist* 2010; 15: 146-156

**Orita** Y, Sugitani I, Matsuura M, Ushijima M, Tsukahara K, Fujimoto Y, Kawabata K. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2010; 147: 424-431

**Parkin** DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents. Vol. VI. IARC Scientific Publications No. 120. IARC, Lyon, 1992

**Pitoia** F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E, Cross G, Tuttle RM. Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer riskstratified according to the American thyroid association and Latin American thyroid society risk of recurrence classification systems. *Thyroid* 2013; 23: 1401–1407

**Qiu** ZL, Luo QY. Erector spinae metastases from differentiated thyroid cancer identified by I-131 SPECT/CT. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 37-140

**Qiu** ZL, Song HJ, Xu YH, Luo QY. Efficacy and Survival Analysis of <sup>131</sup>I Therapy for Bone Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1-9

**Raue** F. Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe/Heft 1* 2005, s00761-004-0816-y

**Reiners** C, Biko J, Demidchik EP, Drozd V. Thyroid cancer after exposure to ionizing irradiation; histology, staging and clinical data. In: Peter F, Wiersinga W, Hostalek U. *Thyroid and Environment*. Stuttgart – New York: Schattauer, 2000: 193-204

**Reiners** C. Diagnostik, Therapie und Nachbehandlung des Schilddrüsenkarzinoms. Bremen – London – Boston: UniMed, 2003

**Reiners** C, Geling M, Luster M, Farahati J, Mäder U. Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe* 2005; 11: 11-19

**Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.** Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI, 2013: 108-111

**Robert Koch-Institut.** Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklungen und Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI, 2010: 124-131

**Ruegemer JJ,** Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 501-508

**Sampson E,** Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007; 110: 1451–1456

**Sautter-Bihl ML,** Raub J, Hetzel-Sesterheim M, Heinze HG. Differentiated Thyroid Cancer: Prognostic Factors and Influence of Treatment on the Outcome in 441 Patients. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 125-131

**Scheele J,** Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K. Resektion colorektaler Lebermetastasen – Welche Faktoren bestimmen die Patienten-selektion? *Chirurg* 2001; 72: 547-560

**Scheele J,** Altendorf-Hofmann A. Indikationsstellung und Prognosefaktoren bei der Resektion kolorektaler Lebermetastasen. *Chir Gastroenterol* 2003; 19: 315-323

**Schlumberger M,** Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, Fragu P, Lumbroso J, Caillou B, Parmentier C. Long term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 960-967

**Schlumberger MJ.** Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306

**Schlumberger M,** Pacini F. *Thyroid Tumors.* Paris, France: Nucleon, 2003

**Schlumberger M,** Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, De Las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621-630

**Shaha** AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg* 1997; 174: 474-476

**Sherman** SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501–511

**Showalter** TN, Siegel BA, Moley JF, Baranski TJ, Grigsby PW. Prognostic factors in patients with well-differentiated thyroid cancer presenting with pulmonary metastasis. *Cancer Biother Radiopharm* 2008; 23: 655– 659

**Tsai** MS, Su YH, Ho MC, Liang JT, Chen TP, Lai HS, Lee PH. Clinicopathological Features and Prognosis in Resectable Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 786-794

**Tuttle** RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh QY, Ehya H, Farrar WB, Haddad RI, Kandeel F, Kloos RT, Kopp P, Lamonica DM, Loree TR, Lydiatt WM, McCaffrey JC, Olson JA Jr, Parks L, Ridge JA, Shah JP, Sherman SI, Sturgeon C, Waguespack SG, Wang TN, Wirth LJ, National Comprehensive Cancer Network. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 1288-1274

**Villacorte** M, Delmarcelle AS, Lernoux M, Bouquet M, Lemoine P, Bolsée J, Umans L, De Sousa Lopes SC, Van Der Smissen P, Sasaki T, Bommer G, Henriët P, Refetoff S, Lemaigre FP, Zwijsen A, Courtoy PJ, Pierreux CE. Thyroid follicle development requires Smad1/5- and endothelial cell-dependent basement membrane assembly. *Development* 2016; 143: 1958-1970

**Wu** K, Hou SM, Huang TS, Yang RS. Thyroid Carcinoma with Bone Metastases: A Prognostic Factor Study. *Clin Med Oncol* 2008; 2: 129-134

**Zanotti-Fregonara** P, Rubello D, Hindié E. Bone metastases of differentiated thyroid cancer: the importance of early diagnosis and <sup>131</sup>I therapy on prognosis. *J Nucl Med* 2008a; 49: 1902-1903

**Zanotti-Fregonara** P, Hindié E, Faugeron I, Moretti JL, Ravasi L, Rubello D, Toubert ME. Update on the diagnosis and therapy of distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol* 2008b; 33: 313–327

## 8. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Hans-Jürgen Biersack für die Überlassung des Dissertationsthemas, Herrn Professor Dr. med. Samer Ezziddin für die Betreuung und Herrn Dr. med. Kim Biermann für die Unterstützung bei der Datenbearbeitung und -akquise.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Professor rer. nat. Stephan Baader für die Übernahme der Betreuung meiner Dissertation und die freundliche und konstruktive Hilfe beim Feinschliff meiner Arbeit bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Studienkollegen und Freunden Katrin Cremer, Feliza Dovermann, Andrea Hoffmann, Kristina Kreutle, Anja Kruse, Constantin Lux, Constanze Mühlenberg, Edwina Post, Tobias Rhein, Paula Sánchez Villaamil, Manuel Schäfer, Raúl Séron Möller, Marcus Wagner, Katharina Waerder und Özlem Yüksel.

Und zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Ariane Cieslak für die langjährige Betreuung und Unterstützung auf dem Weg zur endgültigen Abgabe meiner Dissertation bedanken.