

Aus der Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. W.T. Knoefel

(ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. H-D.Röher)

**Prognosefaktoren des papillären Schilddrüsenkarzinoms
Ergebnisse der Chirurgischen Universitätsklinik
Düsseldorf im Vergleich mit international eingesetzten
Scoresystemen**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Drosoula-Aliki Papathanassiou

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: PD. Dr. med. J.Witte
Korreferent: PD. Dr.med. M.Schott

1. Einleitung	3
1.1 Allgemeine Betrachtungen zum Krankheitsbild des PTC	4
1.2 Krankheitsbild des PTC	5
1.2.1 Inzidenz	5
1.2.2. Allgemeine Symptomatik	5
1.2.3 Diagnostik	6
1.2.4 Multimodale Therapie	6
1.2.4.1 Operative Therapie	7
1.2.4.2 Radiojodtherapie	8
1.2.4.3 Perkutane Radiotherapie	8
1.3 Prognosefaktoren des papillären SD-Ca und angewandte Scoresysteme	9
1.4 Problemstellung der Arbeit	9
2. Patienten und Methoden	10
2.0.0 Allgemeines Studiendesign	10
2.0.1 Ziel der Studie	10
2.0.2 Studiendesign	11
2.0.2.1 Einschlusskriterien	11
2.0.2.2 Ausschlusskriterien	13
2.0.3 Analysegruppen	13
2.0.4 Datenerfassung	14
2.0.5 Beobachtungsparameter	14
2.0.5.1 Erfassungsbogen	15
2.0.5.2 Nacherfassungsbogen	19
2.0.6 Deskriptive Statistik	21
2.0.7. Uni- und Multivariate Analyse	21
2.0.8 Angewandte histologische Einteilung	22
2.0.9 TNM Klassifikation	23
2.0.10 Score-Klassifikation	24
2.0.10.1 UICC Score - Klassifikation [8,14]	24
2.0.10.2. AMES [13,37]	24
2.0.10.3 DE GROOT [31,38]	25
2.1.0 Statistische Methoden	25
2.1.1 Kaplan-Meier-Log-Rank	25
2.1.2 Cox-Regression	26
3. Ergebnisse	26
3.1.0 Basisdaten der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom	26

3.1.1 Geschlecht	28
3.1.2 Alter	29
3.1.3 Tumorgröße	30
3.1.4 Lymphknotenmetastasen	31
3.1.5 Fernmetastasen	32
3.1.6 Ausmaß der Primäroperation.....	33
3.1.7 Rezidiv	34
3.1.8 Tod.....	35
3.2 Prognose der Gruppe A (Primär- oder Komplettierungsoperation in UKD)	36
3.2.1 Univariate Analyse.....	36
3.2.1.1 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“	36
3.2.2 Multivariate Analyse.....	41
3.2.2.1 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“	41
3.2.2.2 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“	42
3.3 Prognose der Gruppe B (auswärtigen Primäroperation)	43
3.3.1 Univariate Analyse.....	43
3.3.1.1 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“	43
3.3.1.2 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“	45
3.3.2 Multivariate Analyse.....	47
3.3.2.1 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“	47
3.3.2.2 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“	47
3.4 Score-Systeme	48
3.4.1 Mortalität	48
3.4.1.1 AMES Score–System.....	48
3.4.1.2 UICC – Klassifikation.....	49
3.4.1.3 De Groot Score-System.....	49
3.4.2 Rezidiv	50
3.4.2.1 AMES Score-System	50
3.4.2.3 De Groot Score–System	52
4. Diskussion.....	54
5. Zusammenfassung	59
6. Literatur	61
7. Lebenslauf	68
8. Danksagung	69

1. Einleitung

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) gehört nach der **World Health Organisation-Konferenz 1986** in Zürich zu den bösartigen epithelialen Karzinomen der Schilddrüse. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom hat seinen Ursprung in den Thyreozyten und ist der bei weitem häufigste maligne Tumor der Schilddrüse mit einem Anteil von 70-80% in Gebieten ausreichender Jodversorgung [1,2,3,4]. Die Geschlechtsverteilung zwischen Männern und Frauen beträgt 2,4 zu 1 [5,2,6,].

Die papillären Schilddrüsenkarzinome variieren hinsichtlich ihrer Größe, ihrer mikroskopischen Architektur und regionalen Lymphknotenbeteiligung, was zu einer unterschiedlichen Beurteilung der Prognose führt. Dabei wird zwischen mikro-, intrathyroidalem und extrathyroidalem papillären Schilddrüsenkarzinomen unterschieden [7]. Papilläre Mikrokarzinome sind durch eine Gesamtgröße kleiner oder gleich 1 cm definiert, soweit sie die Kapsel nicht überschreiten. Generell werden sie von ihrer Prognose als excellent eingestuft.

Innerhalb der Schilddrüsenkapsel begrenzte Tumore werden intrathyroidal und solche, die die Kapsel durchbrechen, extrathyroidale Tumore genannt. Die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung bei letzteren ist deutlich erhöht. Typisch für das histologische Bild ist das Vorhandensein von papillären Strukturen in einem unterschiedlich breiten Stroma, wobei die Oberfläche von einreihigem Epithelüberzogen ist. Die klar erscheinenden Zellen weisen einen chromatinarmen Kern auf, der auch als Milchglaskern bezeichnet wird. Geschichtete, sphärische, kalzifizierte Strukturen (Psammonkörperchen) werden im Stroma charakteristischerweise beobachtet und entsprechen Zytoplasmavaginationen. Obwohl Mischtypen die Regel darstellen, können Tumore mit bis zu 90% follikulärer Komponente auftreten. Sie sollten jedoch nicht mit den aggressiveren angioinvasiven follikulären Schilddrüsenkarzinomen verwechselt werden.

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert primär lymphogen. Es sind vor allem die regionären Halslymphknoten betroffen. Die kummulative Inzidenz nachgewiesener Lymphknotenmetastasen in großen chirurgischen Fallstudien beträgt von 39% bis zu 56% bei Vorliegen einer lokal ausgeweiteten Erkrankung [7,8]. Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen beim kindlichen papillären Schilddrüsenkarzinom kann bis zu 90% anwachsen [9]. Eine hämatogene Metastasierung erfolgt meist relativ spät. Dabei sind vorwiegend die Knochen, die Leber und die Lunge betroffen. Die Kurabilität nach J131-Therapie oder Operation wird beschrieben [10].

1.1 Allgemeine Betrachtungen zum Krankheitsbild des PTC

Nach der Klassifikation der World Health Organisation (WHO) für die bösartigen Schilddrüsentumoren von 2004 wird das papilläre Karzinom den malignen epithelialen Tumoren zugeordnet und in die histologischen Varianten *follikuläre* Variante und *oxiphiler* Zelltyp unterteilt [85]. Es weist drei Erscheinungsformen auf:

- papilläres Mikrokarzinom (1 cm im Durchmesser oder kleiner)
- gekapselte Form
- diffus sklerosierende kapselüberschreitende Form

Hinsichtlich seines biologischen Verhaltens und seiner Prognose wird nach Angaben in der Literatur eine Abhängigkeit vom Alter des Patienten (unter 45 Jahren zeigen die Karzinome eine bessere Prognose als über 45 Jahre), vom Tumorstadium, von der Ausbreitungsform und vom Differenzierungsgrad diskutiert [2,5,83]. Insgesamt ist die Prognose im Vergleich zu anderen Schilddrüsenkarzinomen ausgezeichnet und beträgt nach 10 Jahren als Folge der häufigen Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes für das papilläre Schilddrüsenkarzinom 93% .

Im Gegensatz zu dem typischerweise primär hämatogen in die Knochen (osteolytisch) und Lungen metastasierenden follikulären Schilddrüsenkarzinom (FTC), dem bevorzugt in die Leber hämatogen und lymphogen metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) und dem ebenfalls sowohl lymphogen als auch hämatogen metastasierenden anaplastischen Schilddrüsenkarzinom (ATC), metastasiert das papilläre Schilddrüsenkarzinom bevorzugt lymphogen in die regionären (zervikalen) Lymphknotenstationen. Die Angabe des Differenzierungsgrades hat sich - im Gegensatz zu anderen malignen Tumoren, wo eine raschere Progression niedrig differenzierter Neoplasien gegenüber hochdifferenzierten Malignomen im Allgemeinen zu attestieren ist – nicht als prognostischrelevant erwiesen.

Eine unterschiedliche Prognoseeinschätzung besteht zwischen den histologischen Variationen des papillären Schilddrüsenkarzinoms [84]. Der Wunsch nach einer einheitlichen Behandlungsstrategie mit Abstufung des Behandlungsausmaßes nach allgemein gültigen Prognosekriterien führte zu den klinischen Studien von Hay, Cady und der EORTC [6,13,14,]. Dabei resultieren aus den unterschiedlichen Einschätzungen möglicher Prognosefaktoren verschiedene prognoseeinschätzende Scoresysteme [15,16].

1.2 Krankheitsbild des PTC

1.2.1 Inzidenz

Die jährlichen Inzidenzraten für differenzierte Schilddrüsenkarzinome liegen für Frauen zwischen 0,2 und 0,38 pro 100000 Einwohner und für Männer bei 0,12 bis 0,26 pro 100000 Einwohner, variieren aber abhängig von untersuchter Region und Bevölkerungsgruppe teilweise erheblich [17,73].

1.2.2. Allgemeine Symptomatik

Die Literaturlage bezüglich der frühen Erfassung von Erstsymptomen differenzierter Schilddrüsenkarzinome ist dünn, hebt jedoch die Bedeutung der klinischen Erfahrung des Untersuchers im Umgang mit diesem speziellen Patientenkollektiv hervor [18]. Der führende Befund bei 42,6% aller Patienten in einem Jodmangelgebiet war in einer retrospektiv von 1960-1980 und prospektiv von 1981-1987 durchgeführten Studie mit insgesamt 1116 Patienten der intrathyreoidale Solitärknoten [18]. Ein trotz ausreichender Therapie rasch wachsender, derber Knoten, der szintigraphisch keine Aktivität zeigt und somit als kalter Knoten klassifiziert wird, gilt als verdächtig und sollte immer punktiert und zytologisch abgeklärt werden [19,74,75]. Der suspekte, vergrößerte Lymphknoten als Erstsymptom trat mit 24,5% in der Altersgruppe der 20- bis 40-Jährigen deutlich häufiger auf als in der Gruppe der 50- bis 60-Jährigen mit 6,9% auf, so dass gerade im Kindesalter der cervikale Lymphknoten differentialdiagnostisch an ein papilläres Schilddrüsenkarzinom denken lassen sollte [20]. In früherer Zeit waren auf Grund mangelnder Beachtung und spät eingeleiteter Diagnostik fortgeschrittene Stadien des Schilddrüsenkarzinoms nicht selten.

Sie imponierten als derbe, höckrige Knoten in einer nicht verschieblichen Struma mit:

- fixierter Haut
- Heiserkeit (Rekurrensparese)
- Horner'schem Symptomenkomplex
- Hals-Ohren-Hinterhaupt-Schmerz
- Stridor bzw. Dyspnoe
- Schluckbeschwerden
- Einflusstauung.

Trotz verbesserter diagnostischer Methoden und höherem Gesundheitsbewusstsein der Menschen liegt die Herausforderung heute in der Abgrenzung der zahlreichen benignen Knoten von den wenigen malignen SD-Veränderungen. Somit kommt der präoperativen Diagnostik eine zunehmende Rolle bei der Planung der OP-Strategie zu.

1.2.3 Diagnostik

Wenn nach Anamnese und klinischer Untersuchung mit Palpation der Schilddrüse Tumorverdacht besteht, sind folgende technische Untersuchungen indiziert:

- Basislabor: BKS, Blutbild, fT3, fT4, TSH, TG, CEA
- SD-Sonographie (malignomsuspekt sind echofreie knotige Schilddrüsen-Areale, wobei die Differentialdiagnose zu Zysten manchmal schwer zu treffen ist)
- SD-Szintigraphie (dient zur Differenzierung zwischen nuklidspeichernden Adenomen und malignomsuspekten nichtspeichernden sogenannten „kalten Knoten“)
- Feinnadelpunktion (FNP) (dient der Materialgewinnung aus malignomsuspekten Schilddrüsen-Arealen zur weiteren Differenzierung im Rahmen histolo- bzw. cytopathologischer Aufarbeitung des Materials)
- Röntgen-Thorax (erbringt den Hinweis auf ggf. schon vorliegende pulmonale Fernmetastasierung zur Operationsplanung)
- Röntgenzielaufnahmen von Trachea und Ösophagus bei großen, teils retrosternal abtauchenden Strumen mit mechanischen Beschwerden (Stridor, Schluckbeschwerden)

1.2.4 Multimodale Therapie

Die Behandlung des papillären Schilddrüsenkarzinoms basiert heute auf einem multimodalen Therapiekonzept. Hierzu gehört als Basistherapie die Operation und abgestuft nach Tumorstadium eine Radiojod-Therapie oder in seltenen Einzelfällen die perkutane Radiatio.

1.2.4.1 Operative Therapie

Die Operation hat die vollständige Entfernung der Schilddrüse mit den zentralen Lymphknoten zum Ziel. Hierdurch ist erst eine eindeutige Tumorklassifikation möglich. Erst die komplette Beseitigung auch funktionsfähigen Schilddrüsengewebes schafft die Voraussetzung für eine effektiv wirksame Radiojod-Therapie.

Thyreoidektomie (Tx):

Der Regeleingriff beim prä- oder intraoperativ gesicherten papillären Schilddrüsenkarzinom ist die Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion. Hierbei werden die perithyreoidalen, präalaryngealen und prätrachealen isthmusnahen Lymphknoten entfernt [21,22,23].

Thyreoidektomie plus Lymphknotendisektion (Tx + LKD):

Beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit einer Tumorausdehnung T3, T4 sowie präoperativ sonographisch verdächtigen oder intraoperativ palpablen lateralen Halslymphknoten erfolgt die systematische ipsilaterale und ggf. auch kontralaterale Dissektion dieser Lymphknotengruppe. Sie wird im Sinne einer modifiziert radikalen Neck dissection unter Erhaltung der A. carotis, V. jugularis interna und des M. sternocleidomastoideus sowie der im Halsgebiet verlaufenden Nerven, insbesondere des N. vagus, durchgeführt. Die mediastinale Lymphknotendisektion (anteriore mediastinale Lymphknoten) erfolgt nur bei positivem Nachweis von Lymphknotenmetastasen im Übergang zum Mediastinum (Grenzlymphknoten) oder morphologisch in der Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder im Szintigramm nachgewiesener Lymphknotenvergrößerungen und gleichzeitigem Anstieg des Thyreoglobulins. Somit ist die mediastinale Lymphknotendisektion regelhaft keine Erweiterung des Primäreingriffes, sondern wird meist als Zweiteingriff oder Rezidiveingriff durchgeführt [75,76].

Eingeschränkte Thyreoidektomie (< Tx):

Unter bestimmten Voraussetzungen kann von diesem etablierten Standardverfahren abgewichen werden. Meist handelt es sich um zufällig bei einer Schilddrüsenoperation entdeckte papilläre Schilddrüsenkarzinome, die die Schilddrüsenkapsel nicht infiltrieren und

bei denen kein Hinweis auf Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen besteht. Diese werden nach der alten TNM-Klassifikation als T1-Karzinome (Mikrokarzinom < 1cm) kategorisiert. In diesem Fall ist die ausgedehnte Schilddrüsenresektion als subtotale oder Hemithyreoidektomie onkologisch bei kompletter Entfernung des Karzinoms ausreichend (eingeschränkte Radikalität)[24]. Daraus leitet sich als operative Strategie bei isolierten schilddrüsenkarzinomverdächtigen Knoten heute die Hemithyreoidektomie ggf. mit Entfernung zentraler Lymphknoten sowie dem intraoperativen Schnellschnitt ab [77].

1.2.4.2 Radiojodtherapie

Die Radiojodtherapie ist bei allen papillären Schilddrüsenkarzinomen nach Thyreoidektomie mit Ausnahme des Mikrokarzinoms (pT1a) indiziert. Sie erfolgt einzeitig ca. 4-6 Wochen postoperativ mit einer Aktivität zwischen 2,8 und 5,6 GBq ¹³¹J im Kontrollbereich mit einer Zeitdauer von 7-10d. Die in ablativer oder kurativer Absicht erfolgende Radiojodtherapie zielt auf die Entfernung des postoperativ verbliebenen Schilddrüsengewebes aber auch auf die Diagnostik bzw. Behandlung radiojodspeichernder Lymphknoten- und Fernmetastasen ab. Sie ist im Rahmen der Nachbehandlung dann erforderlich, wenn orthotop oder dystop gelegenes, radiojodspeicherndes Gewebe in der Radiojoddiagnostik nachgewiesen werden kann, und nachdem die Möglichkeit einer operativen Entfernung abgeklärt wurde [25,26,27].

1.2.4.3 Perkutane Radiotherapie

Die perkutane Radiotherapie ist auf die Therapie makroskopischer Tumorreste nach einer Operation (R2) oder primär inoperabler, nicht jodspeichernder Schilddrüsenkarzinome beschränkt. Sie erfolgt unter Megavolt-Bedingungen mit Herddosen zwischen 50-70 Gy in kurativer und zwischen 40-60 Gy in palliativer Intention sowie einer konventionellen Fraktionierung von 5x2 Gy/Woche. Hingegen ist die Indikation nach R0-Resektion und adäquater Radiojodtherapie bei Chirurgen und Nuklearmedizinern umstritten. Mangels prospektiver Studien konnte bislang ein Überlebensvorteil nicht eindeutig gesichert werden. Retrospektive Studien belegen teils jedoch eine Senkung der Lokalrezidivrate, so dass kontrollierte Studien hier wünschenswert und noch durchzuführen sind [28,29].

1.3 Prognosefaktoren des papillären SD-Ca und angewandte Scoresysteme

Zwar ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom ein Tumor mit einer im Allgemeinen ausgezeichneten Prognose und exzellenten Überlebenschancen, allerdings werden weiterhin abhängig von der angewandten Therapiemodalität protrahierte Verläufe mit erhöhter Rezidiv- und Mortalitätshäufigkeit beobachtet. Hieraus resultiert - da der krankheitsspezifische Tod selten ist - das das Auftreten eines Rezidives als Zielgröße wichtig wird. Vor allem bei Patienten unter 45 Jahren entspricht die Lebenserwartung im Allgemeinen nahezu derjenigen einer Kontrollpopulation, wobei bei älteren Patienten ein fraglich aggressiverer Verlauf zu beobachten ist. Somit besteht die Notwendigkeit, Prognose- und Klassifizierungssysteme zu entwerfen, anhand derer die Prognose papillärer Schilddrüsenkarzinome eingestuft werden können. Sie dienen dazu, eine angemessene operative Therapieentscheidung zu treffen [30]. Statistisch signifikante Prognosefaktoren fließen in die Scoresysteme von De Groot [31], der EORTC [15], AMES [13] und AGES ein [32]. Dennoch wird in der Literatur weiterhin kontrovers über den Wert, die Vergleichbarkeit und die Aussagekraft der Scoresysteme diskutiert. Mehrere Studien scheinen zu belegen, dass das Alter bei Primärdiagnose ebenso wie die Größe und die Ausdehnung des Tumors vor der Primäroperation statistisch signifikante Prognosefaktoren sind [2,3,33,34].

Die Bedeutung der Lymphknoten- und Fernmetastasen als Prognosefaktoren in Bezug auf die Rezidivhäufigkeit und Mortalität wird weiterhin kontrovers diskutiert und unterschiedlich beurteilt [35,36,78,79]. Als Problempunkt bleibt hier anzumerken, dass in diesen Studien definierte Zielgröße meist der krankheitsspezifische Tod und nicht das Auftreten des ersten Rezidives definiert wird.

1.4 Problemstellung der Arbeit

In der Vergangenheit sind zahlreiche Versuche unternommen worden, Prognosefaktoren des papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC) in Bezug auf das Rezidiv und den krankheitsspezifischen Tod zu untersuchen [13,30]. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, durch Definition von Prognosefaktoren, Chirurgen Entscheidungskriterien an die Hand zu geben, die es ermöglichen, die individuell bestmögliche Therapie mit ausreichender Radikalität bei geringstmöglicher Morbidität festzulegen. Darüber hinaus sollte es eine

Entscheidungshilfe im Falle eines zufällig entdeckten Schilddrüsenkarzinoms sein, ob eine Komplettierungs- oder Rezidivoperation notwendig ist. Bisher waren die Aussagen zu Prognosefaktoren jedoch eher widersprüchlich und die Score-Systeme wurden allgemein in der täglichen Praxis nicht angewandt. Daher ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit anhand einer homogenen Patientengruppe der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf aus den Jahren 1986-1998 die Prognosefaktoren des papillären Schilddrüsenkarzinoms für die Zeit bis zum ersten Rezidiv und für den krankheitsspezifischen Tod zu erarbeiten und sie mit den gängigen Scoresystemen zu vergleichen. Die sich möglicherweise ergebenden praktischen Konsequenzen werden für den klinisch-chirurgischen Einsatz (operative Radikalität) dargestellt [81].

2. Patienten und Methoden

2.0.0 Allgemeines Studiendesign

Alle Patienten, die von April 1986 bis Dezember 1998 wegen eines histologisch gesicherten, papillären Schilddrüsenkarzinoms an der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf (UKD) operiert worden waren, wurden in einer prospektiven Verlaufsbeobachtungsstudie mit teils retrospektiver Basisdatenerfassung aufgenommen. An der UKD erfolgte bei diesen Patienten entweder eine Primär- oder Komplettierungsoperation oder eine Rezidivoperation nach auswärtig durchgeführter Primäroperation. Bei allen Operationen, die als Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD erfolgten, wurde eine einheitliche operative Behandlungsstrategie über die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie hinaus durchgeführt. Die Dokumentation der Basisdaten der Patienten mit einer Rezidivoperation erfolgte bezogen auf den Zeitpunkt der in einem auswärtigen Krankenhaus durchgeführten Primäroperation retrospektiv. Ab dem Zeitpunkt der Rezidivoperation an der UKD wurde sie prospektiv weitergeführt. Bei diesen Patienten ist jedoch nicht von einer einheitlichen Behandlungsstrategie auszugehen.

2.0.1 Ziel der Studie

Die Ziele der Studie wurden wie folgt definiert:

zunächst sollten am vorliegenden Patientenkollektiv Prognosefaktoren des papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC) mittels uni- und multivariater Analyse eruiert werden, die die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidives (Rezidiv genannt) sowie die Überlebenszeit (Mortalität oder krankheitsspezifischer Tod genannt) determinieren.

In einem zweiten Schritt sollte ein Vergleich und Anwendung der zur Zeit anerkannten und benutzten Score-Systeme AMES [37], UICC (TNM) [14] und De Groot [38] mit dem Basisdaten des uns vorliegenden Patientenkollektivs nach Primär- oder Komplettierungsoperation durchgeführt werden.

2.0.2 Studiendesign

Es wurden alle wegen eines histologisch gesicherten papillären Schilddrüsenkarzinoms in der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf im Zeitraum zwischen April 1986 und Dezember 1998 operierten Patienten in eine prospektive Verlaufsbeobachtungsstudie aufgenommen.

2.0.2.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten mit einer Primäroperation in der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf sowie erstmalig wegen einer Komplettierungsoperation in der Universitätsklinik Düsseldorf operierten Patienten wurden ebenso wie Patienten mit einer Rezidivoperation in der Universitätsklinik Düsseldorf in die Studie aufgenommen. Hierbei wurde die Primäroperation als die erste wegen eines Schilddrüsenkarzinoms durchgeführte Operation angesehen. Die Komplettierungsoperation wurde als innerhalb von 6 Monaten nach einer auswärtig erfolgten Primäroperation durchgeführte Re-Operation definiert.

Spezielle Einschlusskriterien waren:

- Histologie :

Anwendung der WHO-Klassifikation und Separation der differenzierten Schilddrüsenkarzinome nach vorliegenden, kontrollierten histologischen Schnittpräparaten in die Gruppe der papillären und follikulären SD-Ca (siehe 2.0.8) [1, 39]. Pathologische

Stadieneinteilung der papillären und follikulären SD-Ca nach der TNM- Klassifikation mit Ergänzung durch die klinische Beurteilung (siehe 2.0.9) [41,43].

- Ort der Operation :

Primär- oder Komplettierungseingriff zwischen April 1986 und Dezember 1998 an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf (UKD) Primäroperation in einer auswärtigen Klinik, später Rezidiveingriff zwischen April 1986 und Dezember 1998 an der Universitätsklinik Düsseldorf.

- Ausreichende Vollständigkeit der Basisdaten und verfügbare Verlaufsbeobachtungsdaten bis zum dokumentierten ersten Rezidiv oder Tod.
- Dokumentation der Operationsart bei der Primäroperation nach folgenden Untergruppen:

Erstoperation:

Die Erstoperation ist die Operation, bei der histologisch die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms gestellt werden konnte. Dies betrifft auch die zufällige Entdeckung eines Karzinoms im Rahmen einer Schilddrüsenresektion ohne vorherigen Verdacht auf Malignom.

Komplettierungsoperation:

Komplettierungsoperationen sind alle Operationen, die innerhalb eines Zeitraumes von sechs Monaten nach der Erstoperation durchgeführt wurden und der Vervollständigung der Operation im Sinne der onkologischen Radikalität dienen. Aufgrund der Datenlage war eine Trennung zwischen persistierendem Resttumorgewebe und Frührezidiv nicht möglich.

Primäroperation:

Die Primäroperation umfasst die den Leitlinien entsprechende, vollständige operative Primärbehandlung des Schilddrüsenkarzinoms. Dabei kann dieses Ziel durch eine ein- oder mehrzeitige Operation innerhalb von 6 Monaten nach Diagnosestellung des Schilddrüsenkarzinoms erreicht werden.

Rezidivoperation:

Rezidivoperationen sind alle operativen Eingriffe, die später als sechs Monate nach der Erstoperation durchgeführt wurden. Die Einteilung ist insbesondere für auswärtig voroperierte Patienten notwendig, die erst unabhängig von einer den Leitlinien entsprechenden, vollständigen Voroperation zur Rezidivoperation überwiesen wurden. Alle überlebenden oder rezidivfreien Patienten wurden mindestens ein Jahr nach dokumentierter Erstoperation mit der Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms einer Verlaufsbeobachtung unterzogen.

2.0.2.2 Ausschlusskriterien

Fehlende oder nicht dokumentierte Basisdaten, wie z.B. Histologie, Tumorstadium, Primäroperation (insbesondere bei auswärtig voroperierten Patienten). Fehlende Nachuntersuchungsergebnisse bei Unerreichbarkeit oder fehlender Beantwortung der postoperativen Erhebungsbögen (lost to follow-up). Unbekannte Todesursache oder unbekannter Todeszeitpunkt. Unbekannter Zeitpunkt für das Auftreten des ersten Rezidives.

2.0.3 Analysegruppen

Sämtliche in die Studie einfließende Patienten wurden zunächst in zwei Obergruppen aufgeteilt :

als **Gruppe A** wurden die Patienten zusammengefasst, die einer Primäroperation und / oder Komplettierungsoperation in der Universitätsklinik Düsseldorf unterzogen wurden.

Als **Gruppe B** wurden die Patienten zusammengefasst, die eine auswärtige Primäroperation aufwiesen und lediglich einer Rezidivoperation in der Universitätsklinik Düsseldorf unterzogen wurden.

Innerhalb dieser Gruppen wurden

- Alter
- Geschlecht
- vorliegendes Tumorstadium
- Vorliegen von Lymphknotenmetastasen

- Vorliegen von Fernmetastasen
- Art der Tumorherde
- Maß der Primäroperation

nach den Zielkriterien

- aufgetretenes Rezidiv
- aufgetretener krankheitsbezogener Tod

analysiert.

2.0.4 Datenerfassung

Die Dokumentation der Patientendaten erfolgte anonymisiert, und computergestützt mittels einer Excel-Datei. Hierzu wurde eine separate Verweisliste von persönlichen Daten auf eine Patientenidentifikationsnummer (PID) erstellt (**Datei P**). Die Daten wurden zudem anonymisiert in einer Datei für die Primäroperation (**Datei I**) und in einer Datei für die Rezidivoperation (**Datei II**) aufgeschlüsselt. Eine prospektive Beobachtung aller Verlaufsdaten ab Eintritt der Patienten in die Behandlung an der Universitätsklinik Düsseldorf wurde über Mitteilungen des weiterbehandelnden Arztes oder über eigene Erhebungsbögen durchgeführt. Die Basisdaten der Patienten mit einer auswärtig durchgeführten Primäroperation und dem Eintritt in die Studie wegen eines Rezidiveingriffes an der Universitätsklinik Düsseldorf wurden retrospektiv erhoben.

2.0.5 Beobachtungsparameter

Die möglichen Prognosefaktoren Geschlecht, dichotomisiertes Alter (< 45/>45 Jahre), Tumorgröße (T1/T2/T3/T4), Lymphknotenstadium (N0/N1) und Fernmetastasen (M0/M1) bezogen auf Rezidiv und Mortalität (ja/nein) kamen zur Auswertung.

2.0.5.1 Erfassungsbogen

Fragebogen SD-CA

Seite 1

1. Allgemeines

Name _____
 Vorname _____
 M / W _____
 Geb. _____
 Straße _____
 Ort _____
 Archiv Nr. _____

Prom.Thema:

1. multifokal
2. Micro CA (T1)
3. T4
4. N u M

Hausarzt _____
 Arzt für _____
 HA-Straße _____
 HA-Ort _____
 HA-Tel. _____

Beh.Arzt _____
 Arzt für _____
 BA-Straße _____
 BA-Ort _____
 BA-Tel. _____

2. Diagnose nach Primär-OP

pT _____ Stadium 0
 pN _____ 1
 a / b _____ 2
 pM _____ 3
 pG _____ 4

Tu-Typ 1 papillär
 2 follikulär
 3 onkozytär
 4 enddiff

Lokalisation:

singulär _____(x)
 multifokal _____(x)
 unilat. (re./ li.) _____(x)
 Isthmus _____(x)
 bilat. _____(x)
 sonst./ Bemerkung: _____

⇒ (x) 0 = keine Angaben
 1 = ja
 2 = nein

3. Diagnostik vor Primär-OP

Sono _____(x)
 Szinti-Jod _____(x)
 -Thallium _____(x)
 -Tc _____(x)
 - _____(x)
 Zytol. / Histo. _____(x)
 Rö- Thorax _____(x)
 Ö-Breischl. _____(x)
 Trachea _____(x)
 CT _____(x)
 MRT _____(x)
 PET _____(x)
 andere _____(x)

[kalte/r Knoten _____(x)]
 [Anzahl _____]

4. Labor vor Primär-OP

Tumormarker:
 Tg erhöht? _____(x); _____ng/ml

SD- spezifisch:

0=n; 1=↓; 2=↑; 3=kA

f T3 _____
 f T4 _____
 TSH basal _____
 nach TRH _____

Stoffwechsellage:

- 0 kA
- 1 euthyreot
- 2 hyperthyreot
- 3 hypothyreot

5. Anamnese

Bestrahlung der Hals / Thymusregion v. 10-20 Jahren ? ____ (x)
 Wurde der Pat. schon wg. Struma operiert ? ____ (x)
 wann? _____
 Nahm der Pat. bereits Thyreostatika ____ (x), SD-Hormone ____ (x)
 Strumawachstum trotz ausreichender Substitution ? ____ (x)
 Familienanamnese ? SD-Ca: _____ ____ (x)
 sonstige Ca: _____
 SD-Erkrankungen: _____
 sonst. Befunde /
 Erkrankungen ? _____

6. Tu-Klinik

SD-Knoten ? 0 kA
 1 ja
 2 nein

verdächtige Lk ? ____ (x)
 wo? _____
 Heiserkeit ____ (x)
 Halsschmerzen ? ____ (x)
 Schluckbeschwer.? ____ (x)
 Atemnot ? ____ (x)
 Horner-Symptom.? ____ (x)
 Stridor ? ____ (x)
 obere Einflußstau.? ____ (x)
 Schluckverschiebl.? ____ (x)
 Fernmetastasen ? ____ (x)
 wo? _____

7. Struma (bei Primär-OP)

____ (x)
 Bez.: _____
 Seit wann: _____
 Grad (bei Tu- Klinik)
 0 kA
 1 1
 2 1-2
 3 2
 4 2-3
 5 3
 6 permagna

8. Wie kam es zur Diagnose ?

Ort (a): _____
 0 kA
 1 Uni-Düsseld. (01)
 2 Uni-Düsseld. (nicht 01)
 3 andere Klinik

9. Primär- OP

Datum der Primär-OP: _____, Ort _____ (a)
 Komplettierungs-OP: _____, Ort _____ (a)

Abstand zw. Primär- u. Kompl.OP: _____ Tage
 Alter des Pat. bei Primär-OP: _____ Jahre

Art der Primär-OP: 0 kA
 1 <Tx
 2 Tx
 3 Tx + einseit. Neck Diss.
 4 Tx + bds. Neck Diss.

14. Krankheitsverlauf

Pat. verstorben ? 1 ja
2 nicht lt. Akte

Todesdatum: _____
Todesursache 0 kA
1 wegen SD-Ca
2 wegen anderer Urs.

Rezidive?

____(x)
Anzahl der Rezidiv- OP: n= _____

15. Aktuellste Patientendaten

Datum des aktuellsten Befundes: _____
Beobachtungszeitraum in Jahren: _____

Veränderung?: ____ (x)

pT ____ Stadium 0
pN ____ 1
a / b ____ 2
pM ____ 3
pG ____ 4

Veränderung der Histol. ____ (x)
onkozytär ____ (x)
enddiff. ____ (x)
(Jodspeicherung↓)

Fernmetastasen ? ____ (x)

Lokalisation:
1 Knochen
2 Lunge
3 LK
4 Gehirn
5 andere: _____

Klinik: 0 kA
1 Tumorfreiheit (R0)
2 okkultes Rest Tu (Tg)
3 mikroskopischer Rest Tu (R1)
4 makroskopischer Rest Tu (R2)

Diagnost: Sono ____ (x)
Szinti-Jod ____ (x)
-Thallium ____ (x)
-Tc ____ (x)
- ____ (x)
Zytol./ Histo. ____ (x)
Rö-Thorax ____ (x)
Ö-Breischl. ____ (x)
Trachea ____ (x)
CT ____ (x)
MRT ____ (x)
PET ____ (x)
andere ____ (x)

Labor: Tg erhöht? ____ (x) ____ ng/ml

0=n; 1=↓; 2=↑; 3=k.A.

f T3 ____
f T4 ____
TSH basal ____
nach TRH ____

Stoffwechsellage:

0 kA
1 euthyreot
2 hypert.
3 hypot.

2.0.5.2 Nacherfassungsbogen



MEDIZINISCHE EINRICHTUNGEN

Chirurgische Klinik und Poliklinik

Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie Direktor: Universitätsprofessor Dr. H.D. Röher

Heinrich Heine-Universität
Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie,
Gebäude-Nr. 12.41,
Moorenstr. 5,
40225 Düsseldorf

Telefon: (0211) 811 - 1
Durchwahl: (0211) 811 - 6399
Telefax: (0211) 811 - 7359

Auskunft erteilt: Dr. Simon / Dr. Witte

Datum und Zeichen Ihres Schreibens

Mein Zeichen

Datum

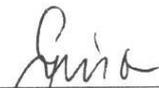
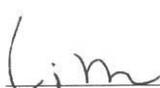
in der chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf wurde Ihr/e o.g. Patienten/in wegen eines Schilddrüsen-Malignoms operiert.

Da wir schon seit längerer Zeit keine weiteren Rückinformationen über den Verlauf der Malignomerkrankung Ihres Patienten erhalten haben, erkundigen wir uns mit diesem Brief freundlichst nach dem Befinden des Patienten und nach aktuell erhobenen Befunden.

Die letzten uns vorliegenden Befunde datieren vom

Es wäre schön, wenn Sie den beigefügten Fragebogen benutzen würden. Schon jetzt vielen Dank für Ihre Bemühungen.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

 Prof. Dr. Röher (Direktor der Klinik)	 Prof. Dr. Goretzki (Ltd. OA der Klinik)	 PD/Dr. Simon (OA der Klinik)	 Dr. Witte (OA der Klinik)
---	---	--	---

PS.: Rücksendeadresse bereits auf der Rückseite des Fragebogens,- diesen einfach falten

Name:
Geb.-Datum:

1.) Ist der / die Patient/in noch in Ihrer Behandlung ?

Ja
 Nein *

*evtl. weiterbehandelnder Arzt :

2.) Letzter, uns vorliegender Befund, vom :
Verfügen Sie über aktuellere Befunde ?

	Unauffällig	verdächtig / pathologisch	keine Angaben
Klinik :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonographie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Szintigraphie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rö / CT :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Labor :	(f) T3 : _____		
	(f) T4 : _____		
	TSH b : _____		
	Thyreoglobulin : _____		
	Derzeitige schilddrüsenpezifische Medikation : _____		

3.) Seit dem durchgeführten therapeutische Maßnahmen ?

	Ja	Nein	
Radiojodtherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	GBq (insg. seit o.g. Datums): _____
Radiatio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gy (insg. seit o.g. Datums): _____
Chemotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

4.) A) Besteht z.Z. Verdacht auf ein Tumorrezidiv / Fernmetastasen ?

Nein
 Ja *
 keine Angaben

* Lokalisation : Lokoregionär / SD-Bett
 Lymphknoten
 Lunge
 Skelett
 andere : _____

B) Sind aktuell Tumorrezidive / Fernmetastasen bekannt / gesichert ?

Nein
 Ja *
 keine Angaben

* Lokalisation : Lokoregionär / SD-Bett
 Lymphknoten
 Lunge
 Skelett
 andere : _____

5.) Ist der/ die Patient/in evtl. verstorben ?

Nein
 ja *
 keine Angaben

* Todesdatum : _____
Todesursache : wegen SD-CA
 wegen anderer Ursachen : _____
 keine Angaben

6.) Ist es Ihnen möglich, uns folgende Befunde in Kopien zukommen zu lassen ?

Primär-Op-Bericht
 pathologische Auswertung der Primär-Op
 Entlassungsbrief nach der Primär-Op

2.0.6 Deskriptive Statistik

Mittels einer Exel-Datei wurden sämtliche in die Auswertung eingeflossenen Parameter aus dem vorliegenden Patientenkollektiv anonymisiert erfasst wobei für binominale Faktoren wie das Geschlecht, das Alter, die Lymphknotenmetastasen, die Fernmetastasen, die Tumorherde sowie das Rezidiv und den krankheitsspezifischen Tod der Schlüssel 1 = positiv, 2 = negativ und 0 = keine angaben Anwendung fanden. Für die komplexeren Faktoren wie das vorliegende Tumorstadium, das Maß der Primäroperation, die vorliegende Zuordnung des jeweiligen Patienten in das AMES, UICC und De Groot Stadium fand ein eigens hierfür konzipierter Maskenschlüssel wie folgt Anwendung:

- Ziffern 1 bis 4 für die Stadieneinteilung des Tumors nach TNM sowie nach De Groot
- Ziffern 1 und 2 für Einteilung der Hoch- oder Niedrigrisikogruppe nach AMES
- Ziffer 0 für fehlende diesbezügliche valide Angaben.

Qualitative Daten wurden durch Häufigkeit und relativer Häufigkeit präsentiert. Quantitative Variablen wurden als Median mit Quartilen und Spannweite (Range) sowie als Mittelwert angegeben. Die deskriptiven Daten wurden getrennt nach papillären und follikulären SD-Ca dargestellt.

2.0.7. Uni- und Multivariate Analyse

Die Parameter Geschlecht (m, w), Alter (< 45Jahre / >= 45Jahre), Tumorgröße (T1,T2,T3,T4), Lymphknotenmetastasen (N0,N1), Fernmetastasen (M0,M1) Ausmaß der Primäroperation (<TX, TX, TX plus LKD), Rezidiv (ja/nein), Mortalität (ja, nein) wurden als mögliche Prognosefaktoren in einer Risikoanalyse mit der Zielgröße Zeit bis zum ersten Rezidiv oder krankheitsspezifischer Tod (Mortalität) mittels Kaplan-Meier-Log-Rank- auf Signifikanz univariat analysiert. Signifikanz bestand bei $p < 0.05$. Mittels Cox-Regression erfolgte eine multivariate Analyse der Prognosefaktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen. Der Ein- und Ausschluss der Parameter mit dem Cox-Modell erfolgte schrittweise und mit den Vorgaben des Programmes SPSS (SPSS for windows, Release 10.05 (27.Nov.1999), Standart Version (expires 01.2.02)) (Einschluss: $p < 0,05$; Ausschluss: $p > 0,10$).

Geschätzt wurde für die in das Modell eingeschlossenen Parameter der Koeffizient β (positiv: Verschlechterung der Prognose; negativ: Verbesserung der Prognose), $\text{Exp } \beta$ (entspricht dem relativen Risiko bei Vorliegen des Faktors) und die Streuung (95%-Konfidenzintervall).

2.0.8 Angewandte histologische Einteilung

In dem der Universitätsklinik Düsseldorf angegliederten pathologischen Institut wurden die operativen histologischen Präparate nach der gängigen WHO-Klassifikation analysiert und die Schilddrüsenkarzinome wie folgt typisiert [1, 39].

Formen der SD-Malignome (2004) und Definition des papillären Ca	
1.2.1 Epitheliale Tumoren	
1.2.1.1 Epitheliale Tumoren (A) gutartig	I follikuläres Adenom II andere
1.2.1.2 Epitheliale Tumoren (B) bösartig	I follikuläres Ca II papilläres Ca III medulläres Ca IV anaplastisches Ca V andere
1.2.2 Nichtepitheliale Tumoren	
1.2.2.1 maligne Lymphome	
1.2.2.2 sekundäre Tumore (Metastasen)	I Malignes Melanom II Bronchial-Ca III Mamma-Ca IV hellzelliges Adeno-Ca/Niere
1.2.2.3 verschiedene Tumoren	
1.2.2.4 nichtklassifizierbare Tumoren	
1.2.2.5 tumorähnliche Läsionen	
Anmerkung:	
1.2.1.2 II Papilläres Karzinom (ICD-0-8260/3). Histologische Varianten: Follikuläre Variante, onkozytäre Variante, diffus-sklerosierende Variante, Ausbreitungsformen: gekapselt und nicht gekapselt.	

Tab. 1: WHO – Klassifikation der Schilddrüsentumore

2.0.9 TNM Klassifikation

Das pTNM-System beschreibt die Tumorausbreitung (T), das Ausmaß des Lymphknotenbefalls (N) und die Fernmetastasen (M). Es erfolgte nach den Richtlinien der UICC (International Union against Cancer) [40].

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T2	Tumor mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T4	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse
Anmerkung: Jede T-Kategorie kann weiter unterteilt werden in: a solitärer Tumor b multifokaler Tumor (der größte Tumor ist für die Klassifikation bestimmend)	
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten
N1b	Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder in mediastinalen Lymphknoten
M	Fernmetastasen
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die Stadieneinteilung erfolgt mit Hilfe der Klassifizierung nach den Regeln der UICC(1993) und berücksichtigt nicht die Veränderungen nach den Regeln der UICC (2002).

Tab. 2: TNM -Klassifikation

2.0.10 Score-Klassifikation

Auf die Daten der eigenen Patienten wurden die Kriterien der AMES, UICC und De Groot Score-Systeme angewandt. In der vorliegenden Studie erfolgte mit den drei Score-Systemen die Prognoseeinschätzung auch in Bezug auf das Rezidiv, obwohl die Score Systeme bisher nur für die Prognoseeinschätzung der zu erwartenden Überlebenszeit konzipiert und angewandt wurden [41].

2.0.10.1 UICC Score - Klassifikation [8,14]

2.1.10.1.1 < 45 Jahre	STAGE I	jedes T / jedes N / M0
	STAGE II	jedes T / jedes N / M1
2.1.10.1.2 > 45 Jahre	STAGE I	T1 / N0 / M0
	STAGE II	T2 / N0 / M0 und T3 / N0 / M0
	STAGE III	T4 / N0 / M0 und jedes T / N1 / M0
	STAGE IV	jedes T / jedes N / M1

Tab.3: UICC Score-Klassifikation für papilläre Schilddrüsenkarzinome

2.0.10.2. AMES [13,37]

A	Age	< - > 40 years
M	Distant metastasis	M0/M1
E	Extent	T4N1/ M1
S	Size	diameter x 0,2
<p>Niedrigrisikopatienten : - alle jungen Patienten (Männer < 40 J ; Frauen <50 J.)</p> <p style="padding-left: 40px;">- alle älteren Patienten a) mit intrathyreoidalem papillärem Schilddrüsenkarzinom (T1-T3)</p> <p style="padding-left: 80px;">b) Primärtumor < 5cm</p> <p style="padding-left: 80px;">c) keine Fernmetastasierung</p>		
<p>Hochrisikopatienten : - alle anderen Patienten</p>		

Tab.4: AMES Score – Klassifikation

2.0.10.3 DE GROOT [31,38]

		Extend of disease	Risk of death
I	T1 – T3	intrathyroidal	1
II	(alle N1)	Metastasen in cervikalen Lymphknoten	1
III	(alle T4)	extrathyroidal	5,8- fache
IV	(alle M)	Fernmetastasen	47,0- fache

Tab.5: Klassifikation der papillären Schilddrüsenkarzinome nach DeGroot

2.1.0 Statistische Methoden

2.1.1 Kaplan-Meier-Log-Rank

An Individuen interessiert häufig die Wahrscheinlichkeit eine Zeitdauer t zu überleben. Die definierte Überlebenswahrscheinlichkeit ist für solche Überlebensstudien essentiell. Diese Funktion wird in der Praxis über relative Häufigkeiten geschätzt, da nicht bei jeder Beobachtungseinheit der Zeitpunkt des kritischen Endereignisses und damit die Überlebenszeit exakt ermittelt werden kann. Von den bis zum Zeitpunkt t_i unter Ausfallrisiko stehenden Individuen, ihre Zahl sei r_i seien d_i zum Zeitpunkt t_i ausgefallen, c_i seien zumindest bis zum Zeitpunkt t_i in der Studie gewesen, sind noch nicht ausgefallen, werden aber auch nicht weiter berücksichtigt, d.h. die Untersuchungseinheiten werden zensiert, daher c_i , dann ist $q_i = d_i / r_i$ der Anteil der Ausgefallenen, der den vorhergehenden Zeitpunkt $t_i - 1$ überlebt hat. Die Überlebenswahrscheinlichkeit $\hat{S}(t)$, d.h. die Wahrscheinlichkeit, eine Zeitdauer t zu überleben, lässt sich dann als Produkt nach Kaplan und Meier (1958) schätzen [42].

$$S(t_i) = \frac{n_1 - d_1}{n_1} \cdot \frac{n_2 - d_2}{n_2} \cdot \dots \cdot \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

2.1.2 Cox-Regression

Wichtig für Überlebensstudien in Abhängigkeit von Einflußgrößen (z.B. Risikofaktoren) ist insbesondere die Cox-Regression. Beide sind wichtig um Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und Krankheiten zu modellieren. Allgemein verwendet man den Begriff *Regression* um den stochastischen Zusammenhang zwischen metrisch skalierten Merkmalen zu beschreiben [43].

3. Ergebnisse

3.1.0 Basisdaten der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum von 1986 -1998 430 Patienten mit einem papillärem Schilddrüsenkarzinom operiert. Die Analyse der erhobenen Daten erfolgte abhängig vom Ort der Primär- oder Komplettierungsoperation. Wurde die Primär- oder Komplettierungsoperation im Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt, so wurden die Patienten der Gruppe A zugeteilt. Erfolgte die Primäroperation auswärtig und nur eine

Rezidivoperation im Universitätsklinikum Düsseldorf, wurden die Patienten der Gruppe B zugeteilt. Somit umfasste Gruppe A 346 Patienten, die Gruppe B 94 Patienten.

Papilläres SD-CA	Primär- oder Kom- plettierungsoperation UKD	auswärtige Primäroperation und Rezidiv- operation UKD	Gesamt		p-Wert χ^2 -Test
	N [Pat.]	N [Pat.]	N[Pat.]	(%)	
Geschlecht					
männl.	107	40	147	(33,4)	0,0367
weibl.	239	54	293	(66,6)	
Alter					
< 45Jahre	190	43	233	(53,0)	0,1301
>=45Jahre	156	51	207	(47,0)	
Tumor-Stadium					
T1	73	10	83	(18,9)	0,0182
T2	144	32	176	(40,0)	
T3	30	15	45	(10,2)	
T4	92	30	122	(27,7)	
k.A.	7	7	14	(3,2)	
Lymphknotenmetastasen					
N0	188	36	224	(50,9)	0,5166
N1	156	36	192	(43,6)	
k.A.	2	22	24	(5,5)	
Fernmetastasen					
M0	322	78	400	(90,9)	0,1734
M1	15	7	22	(5,0)	
k.A.	9	9	18	(4,1)	
Tumorherde					
unifokal	197	35	232	(52,7)	1,000
multifokal	124	21	145	(33,0)	
k.A.	25	38	63	(14,3)	
Maß der Primäroperation					
<Tx	79	12	91	(20,7)	0,0001
Tx	121	68	189	(42,9)	
Tx+eLKD	109	8	117	(26,6)	
Tx+bLKD	37	5	42	(9,6)	
k.A.	0	1	1	(0,2)	
Rezidiv					
Ja	40	81	121	(27,5)	0,0001
Nein	306	13	319	(72,5)	
Tod					
wg.SD-ca	4	10	14	(3,2)	0,0001
lebend	342	84	426	(96,8)	

Tab.1: Basisdaten zum Zeitpunkt der Erstoperation: Demographische Daten, Tumordaten, Operation und Verlauf beim papillärem Schilddrüsenkarzinom : k.A. - keine verfügbaren Angaben, Tx – Thyreoidektomie, eLKD - einseitige modifizierte Lymphknotendissektion, bLKD - beidseitige modifizierte Lymphknotendissektion, UKD - Universitätsklinik Düsseldorf, SD-CA - Schilddrüsenkarzinom

3.1.1 Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung betrug 107 männliche Individuen versus 239 weibliche in Gruppe A und 40 männliche versus 54 weibliche Individuen in Gruppe B, so dass eine Gleichverteilung in den Gruppen A und B nicht gewährleistet ist. Bei einem p-Wert von 0,0367 im χ^2 -Test ist das Geschlechtsverhältnis von weiblichen gegenüber männlichen Patienten in Gruppe B signifikant niedriger. Fasst man allerdings die beiden Gruppen A und B zusammen mit einer Gesamtanzahl von 440 Patienten, entspricht das prozentuale Verhältnis mit 66,6% Frauen gegenüber 33,4 %Männern den in der Literatur angegebenen epidemiologischen Daten mit einer 2-3fach höheren Inzidenz für das weibliche Geschlecht.

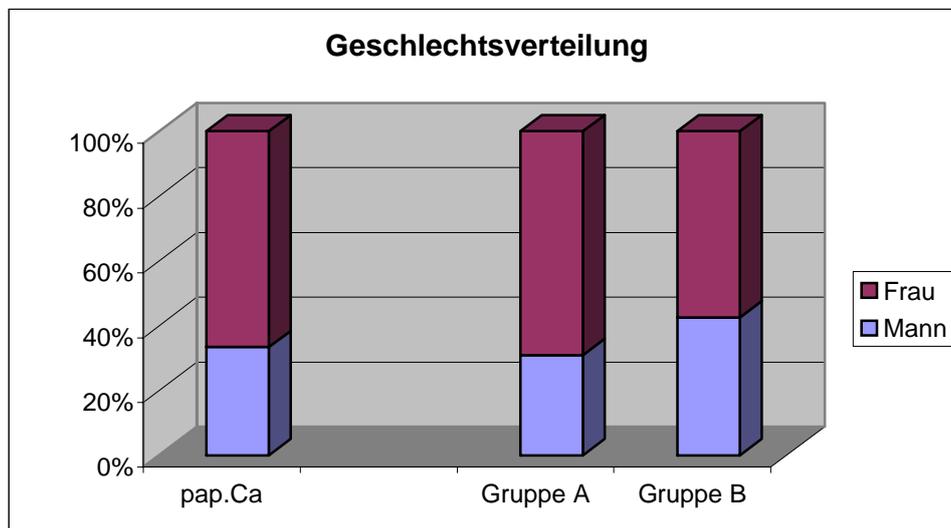


Abb. 1: Prozentuale Geschlechtsverteilung in den hinsichtlich ihrer Gesamtanzahl differenzen Gruppen A und B

3.1.2 Alter

Die Altersverteilung in beiden Gruppen stellt sich anhand der in der Literatur vorgegebenen Grenze < bzw. >= 45.Lebensjahr mit insgesamt 53% < 45LJ und 47% >= 45LJ dar. Im Median betrug das Alter der Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom 43 Jahre (30Jahre-55 Jahre). Hierbei waren 190 Patienten in Gruppe A und 43 Patienten in Gruppe B jünger als 45 Jahre, denen gegenüber 156 Patienten in Gruppe A und 51 Patienten in Gruppe B älter oder gleich 45 Jahre, standen. Hinsichtlich der Altersverteilung unterschieden sich die beiden Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander (p-Wert von 0,1301 im χ^2 -Test).

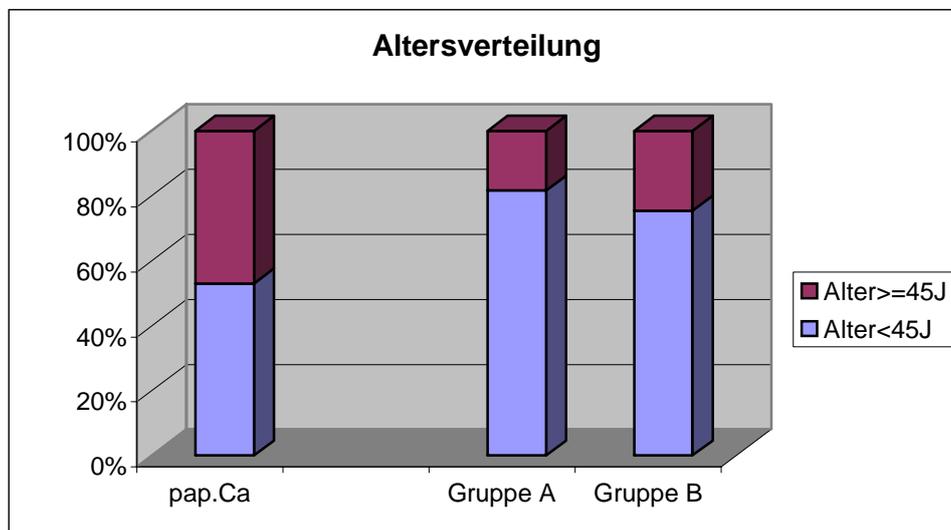


Abb. 2: Altersverteilung in der Gesamtgruppe der Patienten mit PTC sowie in den hinsichtlich ihrer Anzahl unterschiedlichen Gruppen A und B

3.1.3 Tumorgröße

Insgesamt gehörten 83 (18,8%) der Patienten dem Tumorstadium T1, 176 (40%) dem Tumorstadium T2, 45 (10,2%) dem Tumorstadium T3 und 122 (27,7%) dem Tumorstadium T4 an. Bei 14 (3,2%) der Patienten, jeweils 7 in Gruppe A und 7 in Gruppe B ließen sich keine validen Informationen evaluieren. Von den insgesamt 83 Patienten im Stadium T1 gehörten 73 der Gruppe A und 10 der Gruppe B, im Stadium T2 144 der Gruppe A und 32 der Gruppe B, im Stadium T3 30 der Gruppe A und 15 der Gruppe B sowie im Stadium T4 92 Patienten der Gruppe A und 30 Patienten der Gruppe B an. Somit führte in der Gruppe A der Anteil der T1- und T2- Tumore mit 62,7% gegenüber dem 47,8% betragenden Anteil der T3- und T4- Tumore in der Gruppe B, sodass hinsichtlich der Tumorgröße ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand (p-Wert von 0,0182 im χ^2 -Test).

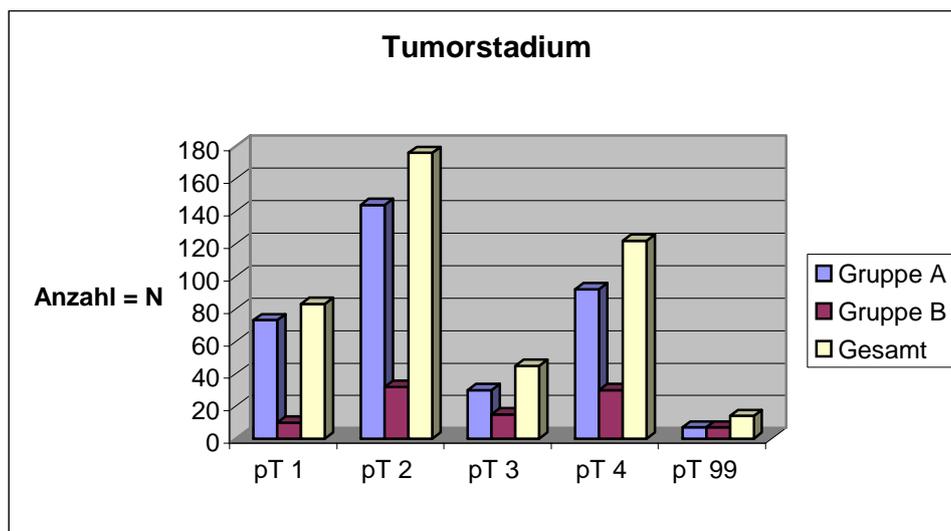


Abb. 3: Verteilung der Tumorgrößen pT1-4 in der Gesamtanzahl der Patienten mit PTC sowie in beiden hinsichtlich ihrer Anzahl differenter Gruppen A und B

3.1.4 Lymphknotenmetastasen

Lymphknotenmetastasen wiesen insgesamt 224 (50,9%) der Individuen auf. Demgegenüber standen 192 (43,5%) lymphknotenmetastasenfreie Individuen. Bei 24 (5,5%) der Individuen, jeweils 2 in Gruppe A und 22 in Gruppe B, ließen sich keine validen Informationen evaluieren. In Gruppe A waren 156 Patienten als N0 und 188 Patienten als N1 eingestuft worden. In Gruppe B gab es jeweils 36 Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen. Somit bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen zwischen den beiden Gruppen A und B (p-Wert von 0,5166 im χ^2 -Test).

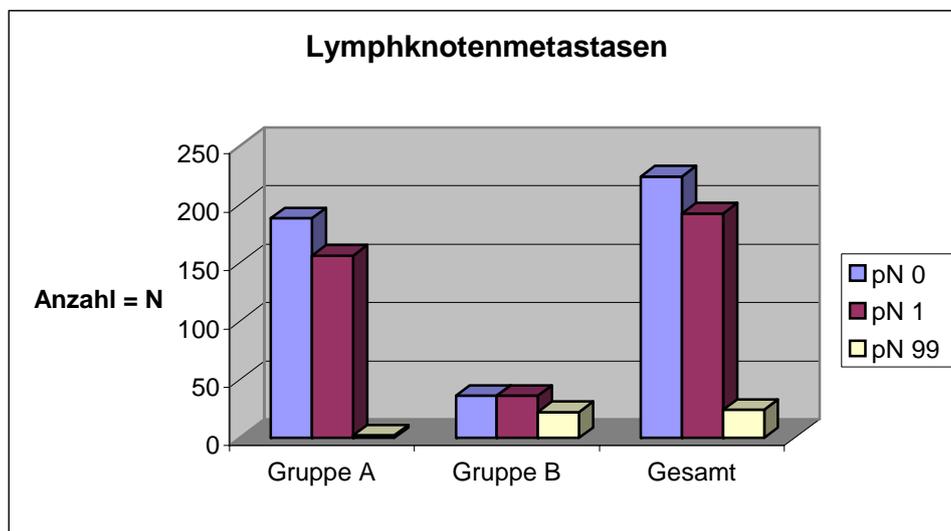


Abb. 4: Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in der Gesamtgruppe der Patienten mit PTC sowie in den hinsichtlich ihrer Anzahl differierten Gruppen A und B

3.1.5 Fernmetastasen

Bezüglich des Fernmetastasierungsgrades waren 322 Patienten der Gruppe A und 78 Patienten der Gruppe B, das entspricht mit 400 Patienten einer prozentualen Verteilung von 90,9%, als fernmetastasenfrei M0 zu klassifizieren. Demgegenüber standen insgesamt nur 22 (5%) als M1 klassifizierte Patienten, die sich mit einer Anzahl von 15 Patienten in Gruppe A und mit einer Anzahl von 7 Patienten in Gruppe B wiederfanden. Auch hier ließen sich bei 18 (4,1%) der Patienten, jeweils 9 in Gruppe A und Gruppe B keine validen Informationen evaluieren. Die beiden Gruppen wiesen hinsichtlich ihrem Anteil an Fernmetastasen keine statistisch signifikante Differenz auf (p-Wert von 0,1734 im χ^2 -Test).

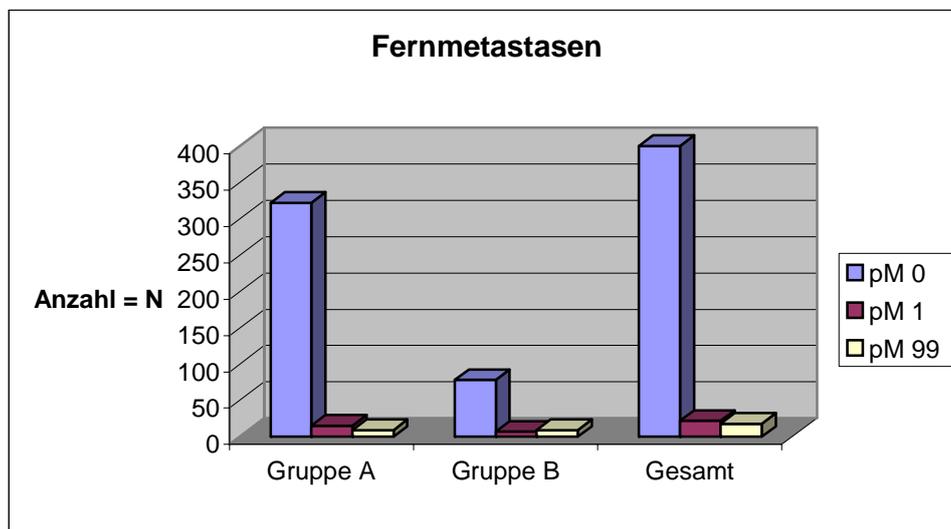


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung von Fernmetastasen in der Gesamtgruppe der Patienten mit PTC sowie in den hinsichtlich ihrer Anzahl differenten Gruppen A und B.

Die prozentualen Ergebnisse der letzten beiden Prognosefaktoren Vorhandensein bzw. Fehlen von Fern- und / oder Lymphknotenmetastasen spiegeln erneut das in der Literatur beschriebene biologische Verhalten von primär in die regionalen Lymphknoten metastasierenden papillären Schilddrüsenkarzinom die erst in fortgeschritteneren Stadien Fernmetastasen aufweisen, wieder.

3.1.6 Ausmaß der Primäroperation

Insgesamt 91 (20,7%) der Patienten bekamen eine Operation < Tx, wobei hiervon 79 der Gruppe A und 12 der Gruppe B angehörten. 121 Patienten aus Gruppe A und 68 Patienten aus Gruppe B, somit insgesamt 189 (42,9%) der Patienten, wurden vollständig thyreoidektomiert (Tx). Einer Thyreoidektomie mit einseitiger modifizierter Lymphknotendisektion (Tx+eLKD) wurden insgesamt 117 (26,6%) der Patienten, 109 aus Gruppe A und 8 aus Gruppe B unterzogen. Einer Thyreoidektomie mit beidseitiger modifizierter Lymphknotendisektion (Tx+bLKD) wurden insgesamt 42 (9,6%) der Patienten, 37 aus Gruppe A und 5 aus Gruppe B unterzogen. Bei 1 (0,2%) der Patienten aus Gruppe B ließ sich das Ausmaß der auswärtigen Primäroperation nicht eruieren. In Gruppe A wurden 42% initial mittels Thyreoidektomie plus Lymphknotendisektion operiert gegenüber 14% in der Gruppe B, so dass eine statistisch signifikante Differenz hinsichtlich des Ausmaßes der Primäroperation zwischen den Gruppen A und B bestand (p-Wert von 0,0001 im χ^2 -Test).

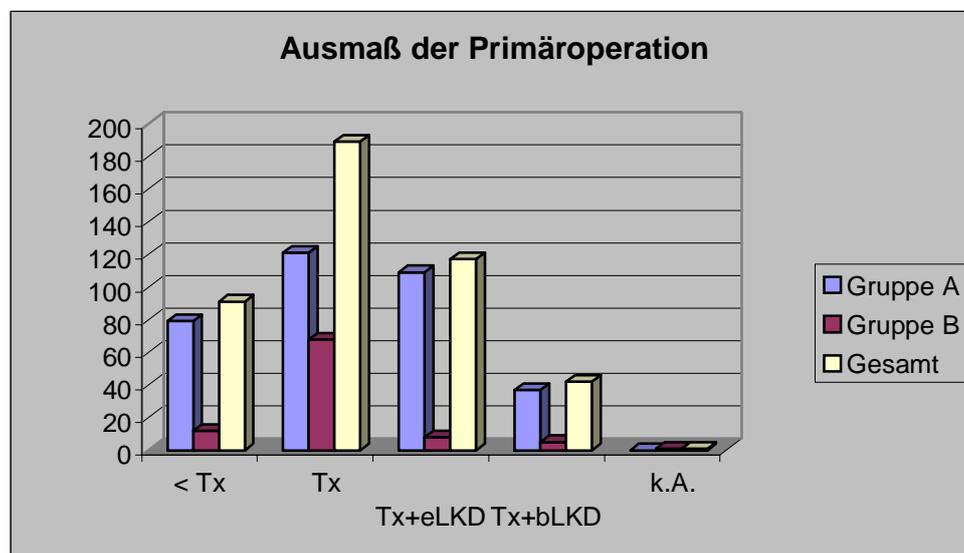


Abb.6: Häufigkeitsverteilung des Ausmaßes der Primäroperation in der Gesamtgruppe der Patienten mit PTC sowie in den Hinsichtlich ihrer Anzahl differenten Gruppe A und B.

3.1.7 Rezidiv

Ein Rezidiv im Untersuchungszeitraum entwickelten insgesamt 121 (27,5%) Patienten, 40 Patienten der Gruppe A und 81 der Patienten der Gruppe B. 306 Patienten der Gruppe A und 13 der Gruppe B, d.h. insgesamt 319 Patienten (72,5%), wiesen kein Rezidiv auf. Somit traten in Gruppe A mit 12% statistisch signifikant weniger Rezidive auf als in Gruppe B mit einer Rezidivhäufigkeit von 86% (p-Wert von 0,0001 im χ^2 -Test).

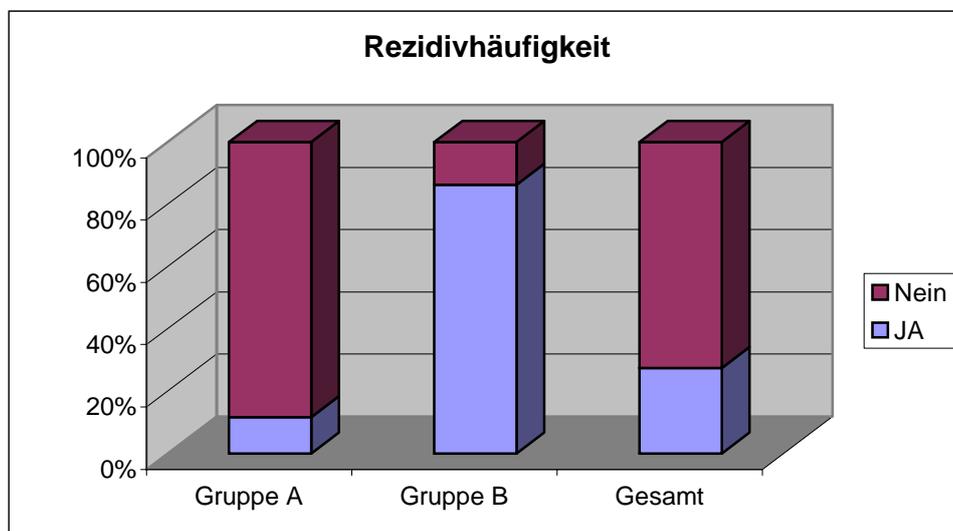


Abb.7: Häufigkeitsverteilung der Rezidive in der Gesamtgruppe der Patienten mit PTC sowie in den hinsichtlich ihrer Anzahl unterschiedlichen Gruppen A und B

3.1.8 Tod

Die krankheitsspezifische Mortalität, d.h. die wegen des diagnostizierten papillären Schilddrüsenkarzinoms verstorbenen Patienten, waren mit einer Gesamtzahl von 14 (3,2%), erwartungsgemäß gering. Davon entfielen 4 auf Gruppe A und 10 auf Gruppe B. Ihnen gegenüber standen 342 lebende Patienten der Gruppe A und 84 lebende Patienten der Gruppe B, somit insgesamt 426 Patienten 96,8%. Es bestand hinsichtlich der Mortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p-Wert von 0,0001 im χ^2 -Test).

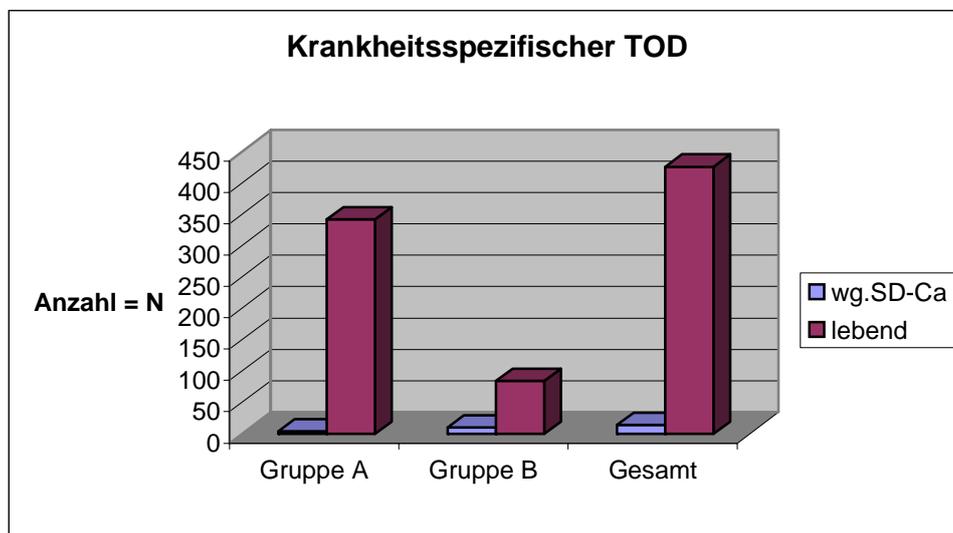


Abb.8: Häufigkeitsverteilung der Mortalität in der Gesamtgruppe der Patienten mit PTC sowie in den hinsichtlich ihrer Anzahl unterschiedlichen Gruppen A und B

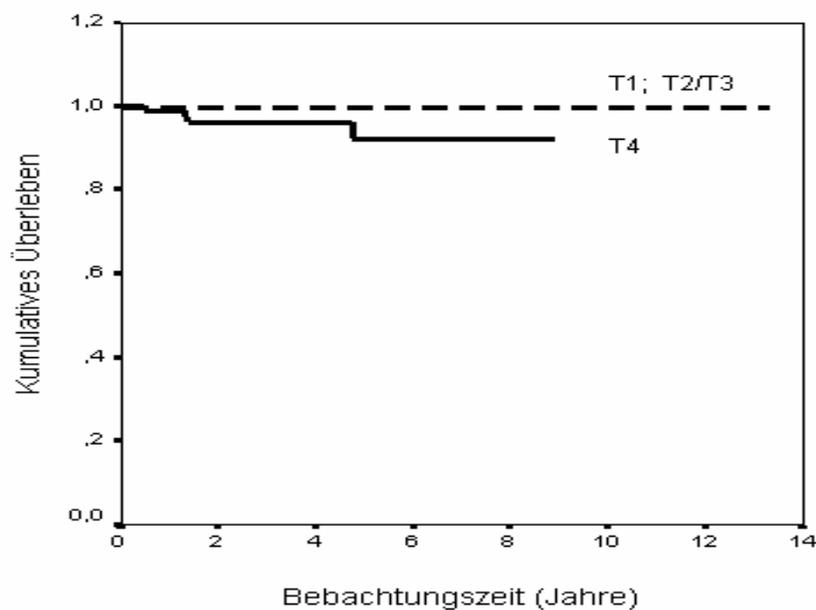
3.2 Prognose der Gruppe A (Primär- oder Komplettierungsoperation in UKD)

3.2.1 Univariate Analyse

3.2.1.1 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“

Bei der univariaten Analyse der Überlebenszeit nach Primär- oder Komplettierungsoperation ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für die Parameter Tumorstadium, Fernmetastasen, Alter und Rezidiv. Keine Unterschiede wurden für die Faktoren Geschlecht ($p=0,8769$), Lymphknotenmetastasen ($p=0,2161$), Tumorherde ($p=0,8498$) und Ausmaß der Primäroperation ($p=0,3379$) gefunden.

Tumorstadium

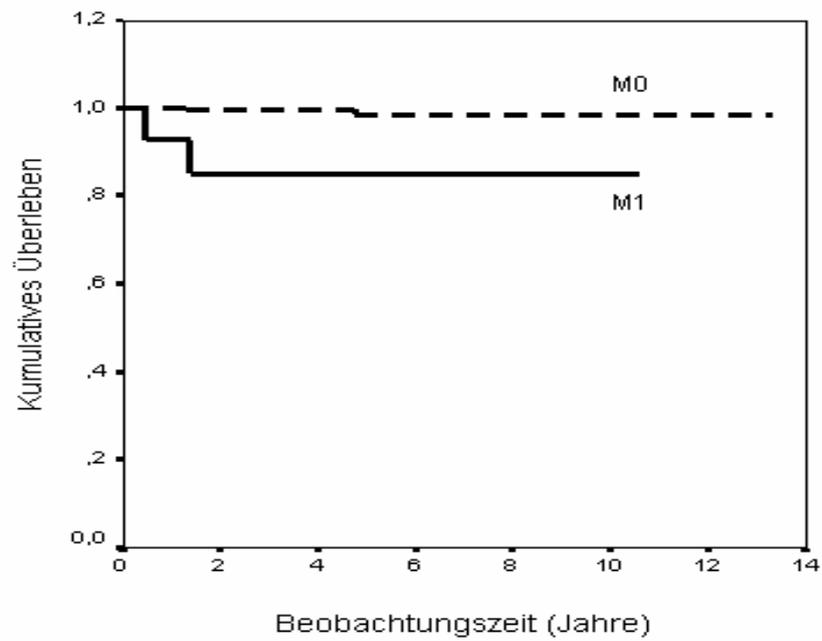


Anzahl unter Risiko:

T1	73	43	29	12	6	5	3
T2/T3	174	123	73	35	16	13	3
T4	92	63	34	11	2	0	0

Abb.9: 5-Jahresmortalität beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf das Tumorstadium ($p=0,004$)

Fernmetastasen

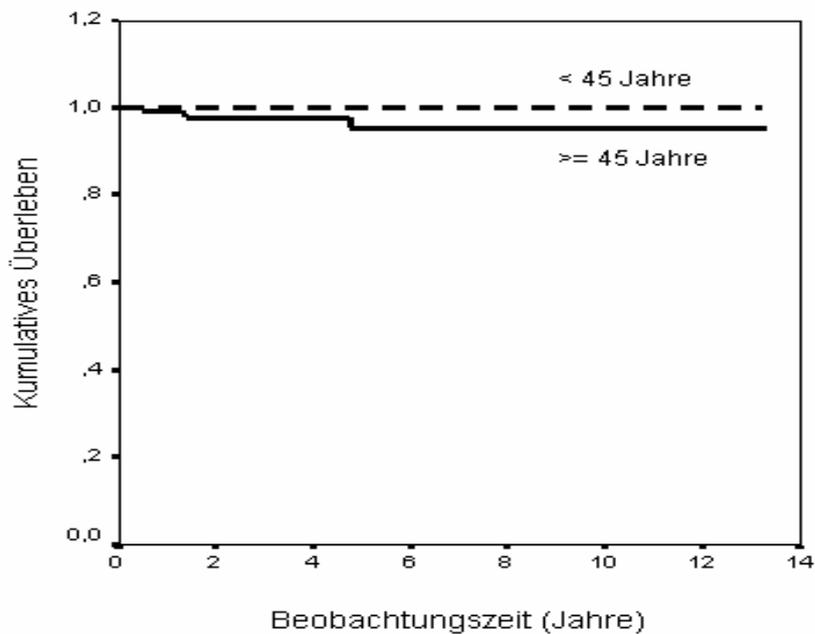


Anzahl unter Risiko:

M0	322	218	129	55	23	18	6
M1	15	10	6	3	1	1	0

Abb.10: 5-Jahresmortalität beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf die Fernmetastasen (p<0,001)

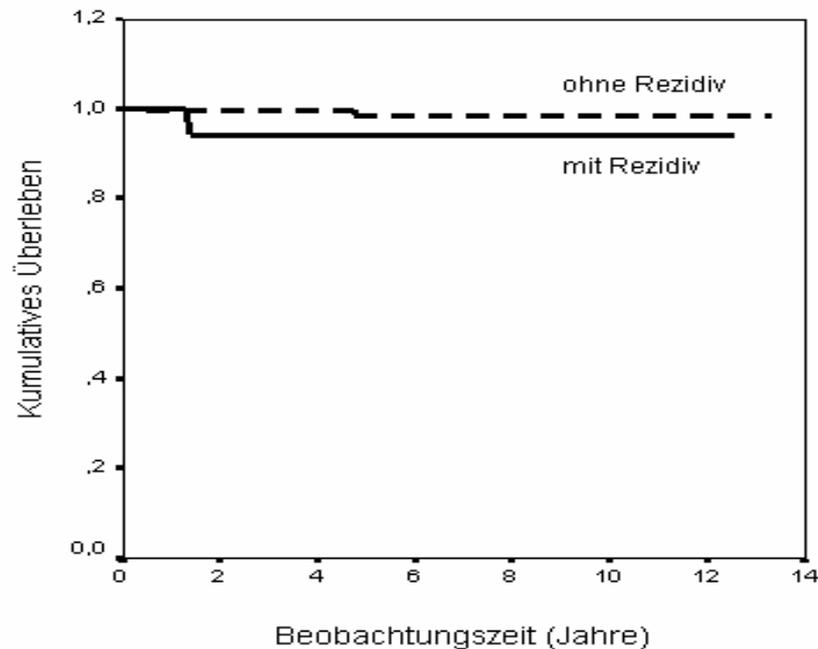
Alter



Anzahl unter Risiko: < 45 Jahre	191	133	80	41	17	11	3
≥ 45 Jahre	155	102	59	19	8	8	3

Abb.11: 5-Jahresmortalität beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf das Alter (p=0,0237)

Rezidiv



Anzahl unter Risiko:

ohne Rezidiv	306	207	117	48	18	16	4
mit Rezidiv	40	28	22	12	8	4	2

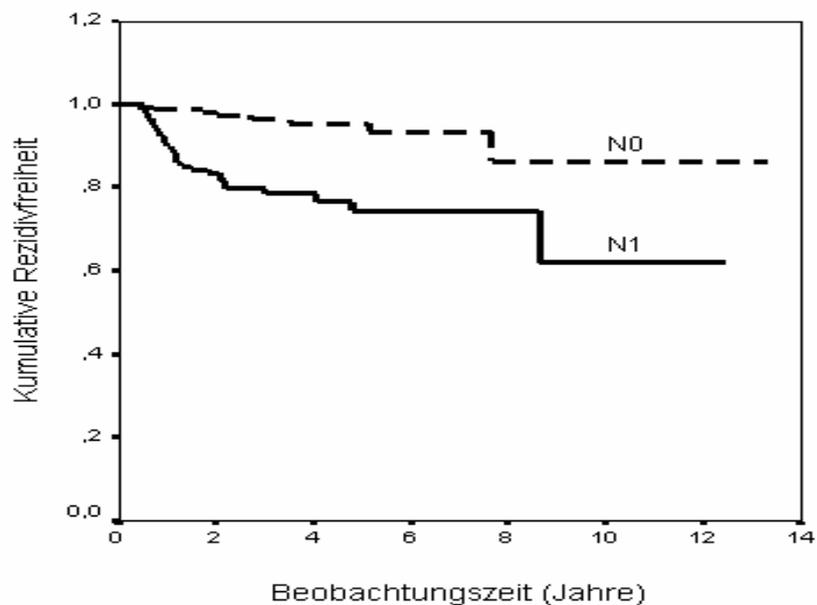
Abb.12: 5-Jahresmortalität beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf das Rezidiv ($p=0,0298$)

Bei der univariaten Analyse der Prognosefaktoren im Hinblick auf das Zielkriterium „Überlebenszeit“ der Gruppe A erwiesen sich das Tumorstadium ($p=0,004$), das Vorliegen von Fernmetastasen ($p<0,001$), das Alter ($p=0,0237$) sowie das Vorliegen eines Rezidivs ($p=0,0298$) als statistisch signifikante Einflußgrößen. Das bedeutet, dass Patienten mit einem Tumorstadium bis T3, die in der Universitätsklinik Düsseldorf einer Primär- und / oder Komplettierungsoperation unterzogen wurden, über dem Untersuchungszeitraum eine statistisch **erhöhte** kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen gegenüber Patienten mit dem Tumorstadium T4. Das Fehlen von Fernmetastasen **erhöhte** statistisch signifikant die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen gegenüber den Patienten mit positivem Nachweis von Lymphknotenmetastasen. Analog hierzu hatten Patienten ohne Nachweis eines Rezidivs gegenüber solchen mit einem Rezidiv ebenfalls eine **erhöhte** kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit. Zuletzt wiesen Patienten jünger 45 als Jahre eine statistisch signifikant erhöhte kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber 45 Jahre alten oder älteren Patienten auf.

3.2.1.2 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Lymphknotenmetastasen, Tumorherde und Ausmaß der Primäroperation waren für die Ausbildung eines Rezidives nach der Primäroperation prognostisch signifikant. Keinen Einfluss auf die Entstehung eines Rezidives hatten Alter ($p=0,65$), Geschlecht ($p=0,11$), Tumorstadium ($p=0,18$) und Fernmetastasen ($p=0,56$).

Lymphknotenmetastasen

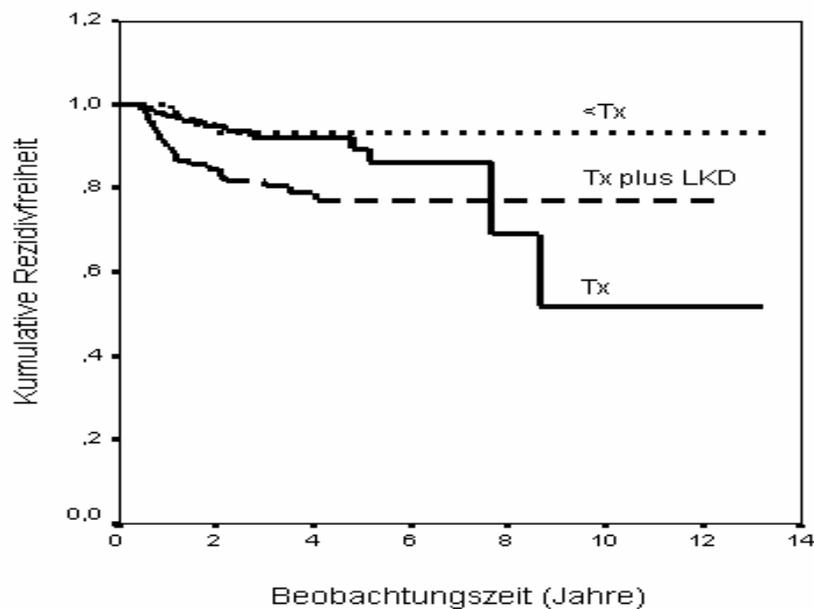


Anzahl unter Risiko:

N0	188	126	75	30	11	10	3
N1	156	94	45	18	6	4	1

Abb.13: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf die Lymphknotenmetastasen ($p<0,001$)

Ausmaß der Primäroperation



Anzahl unter Risiko:							
<Tx	79	52	34	17	7	6	1
Tx	121	78	41	13	4	3	2
Tx plus LKD	146	90	45	18	6	5	1

Abb.14: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Kompletierungsoperation in Bezug auf das Ausmaß der Operation (p=0,0081)

Bei der univariaten Analyse der Prognosefaktoren im Hinblick auf das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ der Gruppe A erwiesen sich das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (p<0,001), die Unifokalität der Tumorherde (p=0,0115) sowie das Ausmaß der Primäroperation (p=0,0081) als statistisch signifikante Einflußgrößen. Das bedeutet, dass Patienten ohne Lymphknotenmetastasen N0 gegenüber solchen mit Lymphknotenmetastasen N1 über dem Untersuchungszeitraum eine statistisch signifikant **erhöhte** kumulative Rezidivfreiheit boten. Darüber hinaus scheinen Patienten mit einem unifokalen gegenüber Patienten mit einem multifokalen papillären Schilddrüsenkarzinom eine statistisch signifikant **erhöhte** kumulative Rezidivfreiheit zu genießen. Patienten, die als Primäroperation einer Hemithyreoidektomie (< Tx) unterzogen wurden, wiesen eine statistisch signifikant **erhöhte** kumulative Rezidivfreiheit gegenüber lediglich vollständig thyreoidektomierten (Tx) oder Patienten, die einer Thyreoidektomie plus modifizierter Lymphknotendissektion (Tx+LKD) unterzogen wurden, auf. Jedoch scheint sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes nach ca. 7 Jahren sogar ein zusätzlicher Benefit für Patienten die einer Thyreoidektomie plus modifizierter Lymphknotendissektion (Tx+LKD) unterzogen wurden gegenüber lediglich vollständig thyreoidektomierten (Tx) Patienten abzuzeichnen, der

in erster Linie mit der Radikalität der Primäroperation und dem jeweils vorliegendem Tumorstadium bei Diagnosestellung hinreichend erklärt werden kann.

3.2.2 Multivariate Analyse

3.2.2.1 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“

PrognosefaktorenMortalität	p-Wert	Koeffizient β	Relatives RisikoExp (β)	95% Konfidenzintervall für relatives Risiko
M-Stadium M1 vs. M0	0,006	2,776	16,049	2,216 –116,236

Tab.2: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation für die „Überlebenszeit“

Bei der multivariaten Analyse der Prognosefaktoren im Hinblick auf das Zielkriterium „Überlebenszeit“ der Gruppe A zeigten die Prognosefaktoren Tumorstadium, Alter und Rezidiv keine statistische Signifikanz mehr auf. Sie waren somit keine unabhängigen Prognosefaktoren. Hingegen kristallisierte sich als unabhängiger Prognosefaktor das **M-Stadium** heraus. Das bedeutet, dass bei Vorhandensein von Fernmetastasen sich **das Risiko** für Patienten der Gruppe A auf **das 16-fache erhöht** am papillären Schilddrüsenkarzinom zu versterben. Bei der multivariaten Analyse der Prognosefaktoren im Hinblick auf das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ der Gruppe A zeigten die Prognosefaktoren Tumorherde und Ausmaß der Primäroperation keine statistische Signifikanz mehr auf. Auch sie waren keine unabhängigen Parameter mehr für die Ausbildung eines Rezidives. Hingegen war **das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen** als unabhängiger Prognosefaktor von Bedeutung. Patienten mit Lymphknotenmetastasen wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Lymphknotenmetastasen **ein 4,7-fach erhöhtes Risiko** für die Ausbildung eines Rezidives auf.

3.2.2.2 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

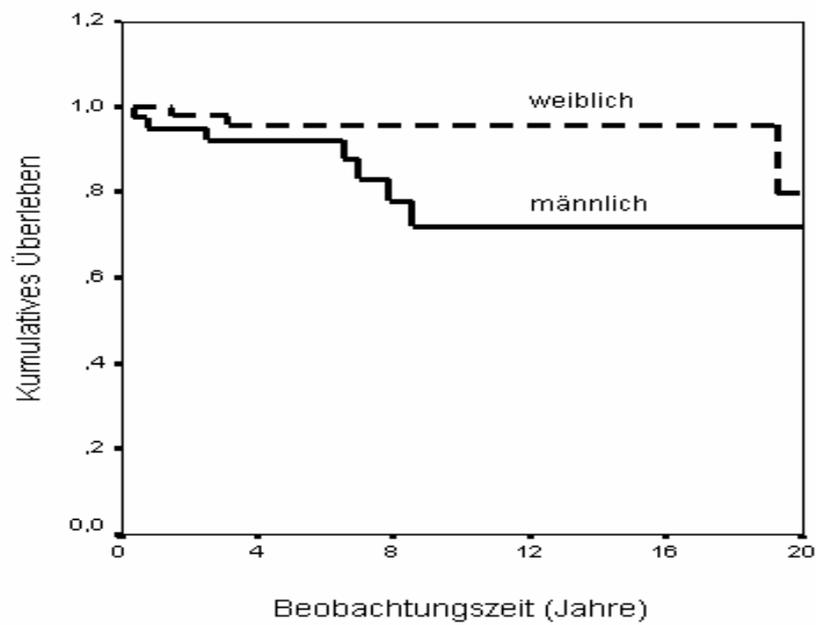
Prognosefaktor	Rezidiv	p-Wert	Koeffizient β	Relatives RisikoExp (β)	95% Konfidenzintervall für relatives Risiko
N-Stadium	N1 vs. N0	<0,001	1,542	4,674	2,096 – 10,424

Tab.3: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

3.3 Prognose der Gruppe B (auswärtigen Primäroperation)

3.3.1 Univariate Analyse

3.3.1.1 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“ Geschlecht

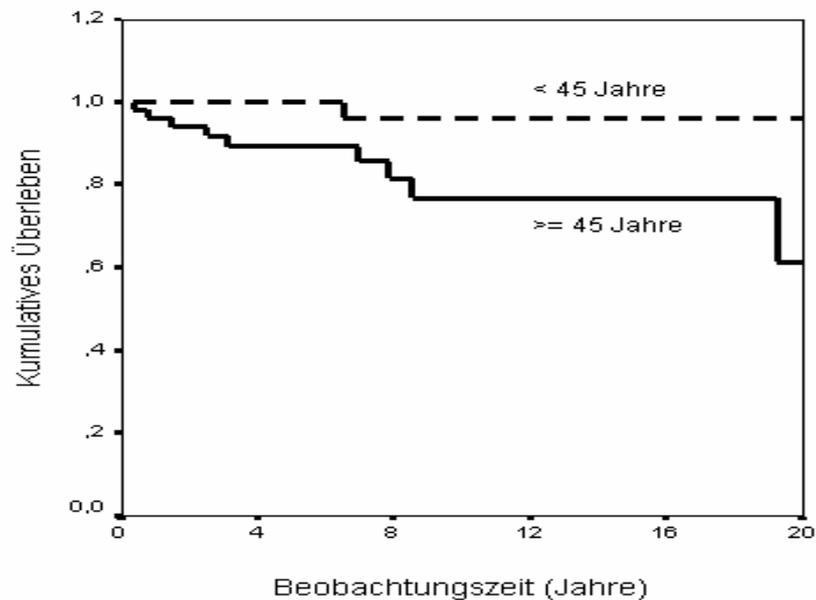


Anzahl unter Risiko:

weiblich	54	42	23	11	7	5
männlich	40	28	15	9	3	2

Abb.15: 5-Jahresmortalität beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation in Bezug auf das Geschlecht (p=0,048)

Alter



Anzahl unter Risiko:

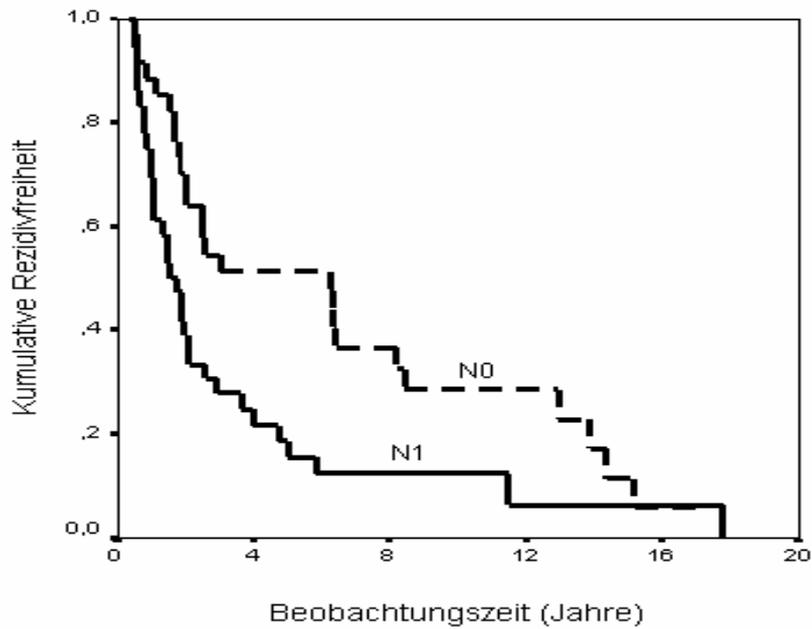
< 45 Jahre	43	35	19	11	4	2
≥ 45 Jahre	51	34	19	9	6	3

Abb.16: 5-Jahresmortalität beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation in Bezug auf das Alter (p=0,0186)

Bei der univariaten Analyse der Prognosefaktoren im Hinblick auf das Zielkriterium „Überlebenszeit“ der Gruppe B erwiesen sich das Geschlecht (p= 0.048) und das Alter (p=0,0186) als statistisch signifikante Einflußgrößen. Das bedeutet, dass bei weiblichen gegenüber männlichen an einem papillären Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit statistisch signifikant **erhöht** ist. In der Gruppe B wiesen Patienten jünger als 45 Jahre eine statistisch signifikant **erhöhte** kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber 45 Jahre alten oder älteren Patienten auf. Hingegen wiesen die Prognosefaktoren Tumorstadium (p=0,9003), Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (p=0,1226), Vorhandensein von Fernmetastasen (p=0,5209), Tumorherde (p=0,9655), Ausmaß der Primäroperation (p=0,5714) und Vorliegen eines Rezidives (p=0,9016) keine statistische Signifikanz auf.

3.2.2.2 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Lymphknotenmetastasen

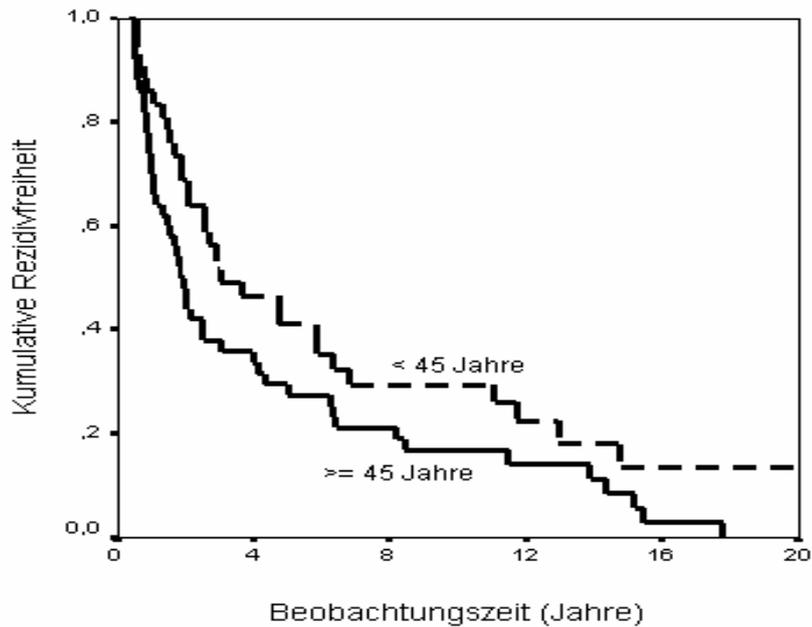


Anzahl unter Risiko:

N0	36	15	8	6	1	0
N1	36	8	4	1	1	0

Abb.17: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation in Bezug auf die Lymphknotenmetastasen (p=0,0121)

Alter

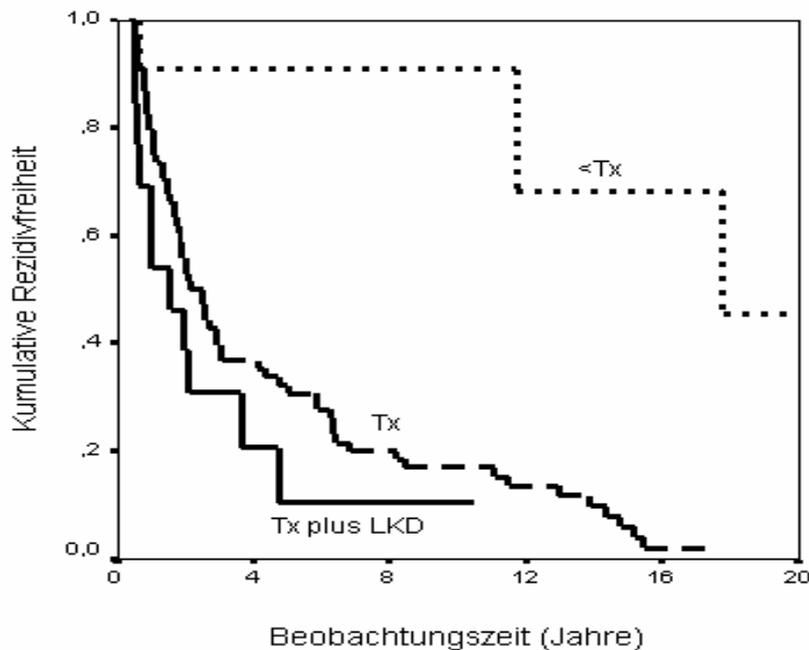


Anzahl unter Risiko:

< 45 Jahre	43	17	9	6	3	2
≥ 45 Jahre	51	17	10	5	1	0

Abb.18: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation in Bezug auf das Alter (p=0,0462)

Ausmaß der Primäroperation



Anzahl unter Risiko:

<Tx	12	7	4	3	3	2
Tx	68	24	13	8	1	0
Tx plus LKD	13	2	1	0	0	0

Abb.19: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation in Bezug auf das Ausmaß der Primäroperation ($p=0,0003$)

Bei der univariaten Analyse der Prognosefaktoren im Hinblick auf das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ der Gruppe B erwiesen sich das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen ($p=0,0121$), das Alter ($p=0,0462$), sowie das Ausmaß der Primäroperation ($p=0,0003$) als statistisch signifikante Einflußgrößen. Das bedeutet erneut eine **erhöhte** kumulative Rezidivfreiheit für Patienten der Gruppe B ohne Lymphknotenmetastasen N0 gegenüber solchen Patienten mit vorhandenen Lymphknotenmetastasen N1. Auch hier wiesen Patienten jünger als 45 Jahre eine statistisch signifikant **erhöhte** kumulative Rezidivfreiheit gegenüber 45 Jahre alten oder älteren Patienten auf. Patienten der Gruppe B, bei denen eine Primäroperation im Sinne einer Hemithyreoidektomie (<Tx) durchgeführt worden war, wiesen eine statistisch hochsignifikante **erhöhte** kumulative Rezidivfreiheit über dem Untersuchungszeitraum gegenüber Patienten mit einer vollständigen Thyreoidektomie (Tx) und diese wiederum gegenüber Patienten mit einer Thyreoidektomie plus modifizierten Lymphknotendissektion (Tx+LKD) auf. Die Prognosefaktoren Geschlecht ($p=0,0704$), Tumorstadium ($p=0,1049$), Vorhandensein von Fernmetastasen ($p=0,6854$) und Tumorherde ($p=0,2$) wiesen hingegen keine statistische Signifikanz auf.

3.3.2 Multivariate Analyse

3.3.2.1 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“

PrognosefaktorenMortalität	p-Wert	Koeffizient β	Relatives RisikoExp (β)	95% Konfidenzintervall für relatives Risiko
Geschlecht männl. vs. weibl.	0,025	1,997	7,366	1,289 – 42,087

Tab.4: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation für die „Überlebenszeit“

Bei der multivariaten Analyse der Prognosefaktoren im Hinblick auf das Zielkriterium „Überlebenszeit“ der Gruppe B zeigte der Prognosefaktor Alter keine statistische Signifikanz mehr auf. Er war somit kein unabhängiger Prognosefaktor. Hingegen kristallisierte sich als unabhängiger Prognosefaktor das **Geschlecht** heraus. Das bedeutet, dass für männliche Patienten der Gruppe B **das Risiko** auf **das 7-fache erhöht** ist am papillären Schilddrüsenkarzinom zu versterben. Bei der multivariaten Analyse der Prognosefaktoren im Hinblick auf das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ der Gruppe B zeigte der Prognosefaktor Alter keine statistische Signifikanz mehr auf. Auch er war kein unabhängiger Parameter mehr für die Ausbildung eines Rezidives. Hingegen waren **das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen** und **das Ausmaß der Primäroperation** als unabhängige Prognosefaktoren von Bedeutung. Patienten mit Lymphknotenmetastasen wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Lymphknotenmetastasen **ein 1,9-fach erhöhtes Risiko** für die Ausbildung eines Rezidives auf. Darüber hinaus bestand für Patienten mit vollständiger Thyreoidektomie versus Patienten mit Schilddrüsenresektion **ein 9,7-faches Risiko** ein Rezidiv auszubilden ebenso wie **ein 9,5-faches Risiko** ein Rezidiv auszubilden für Patienten mit Thyreoidektomie plus modifizierter Lymphknotenresektion versus Patienten mit Schilddrüsenresektion.

3.3.2.2 Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

PrognosefaktorenRezidiv	p-Wert	Koeffizient β	Relatives RisikoExp (β)	95% Konfidenzintervall für relatives Risiko
N-Stadium N1 vs. N0	0,025	0,668	1,950	1,089 – 3,492
Prim.Op. Tx** vs. <Tx *	0,025	2,273	9,705	1,322 – 71,256
Tx+LKD*** vs. <Tx*	0,034	2,255	9,533	1,189 – 76,457

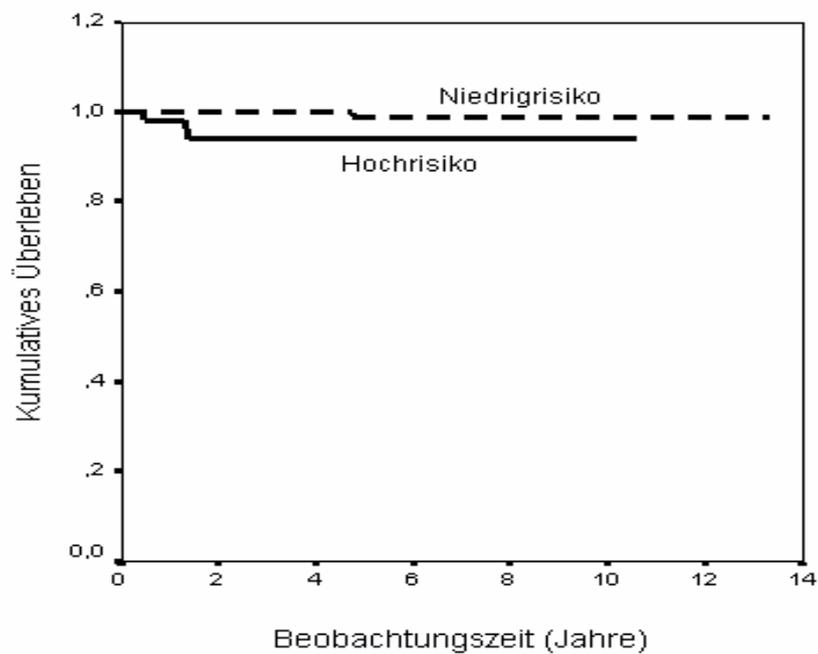
Tab.5: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ <Tx = Schilddrüsenresektion** Tx = Thyreoidektomie*** Tx+LKD = Thyreoidektomie plus modifizierte Lymphknotenresektion

Die Patienten der Gruppe A, somit alle Patienten mit Primär- und / oder Komplettierungsoperation in der Universitätsklinik Düsseldorf, wurden hinsichtlich der Zielgröße „Überlebenszeit“ und „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ zusätzlich unter zu Hilfenahme der Score-Systeme AMES, De Groot und UICC-Klassifikation analysiert.

3.4 Score-Systeme

3.4.1 Mortalität

3.4.1.1 AMES Score-System

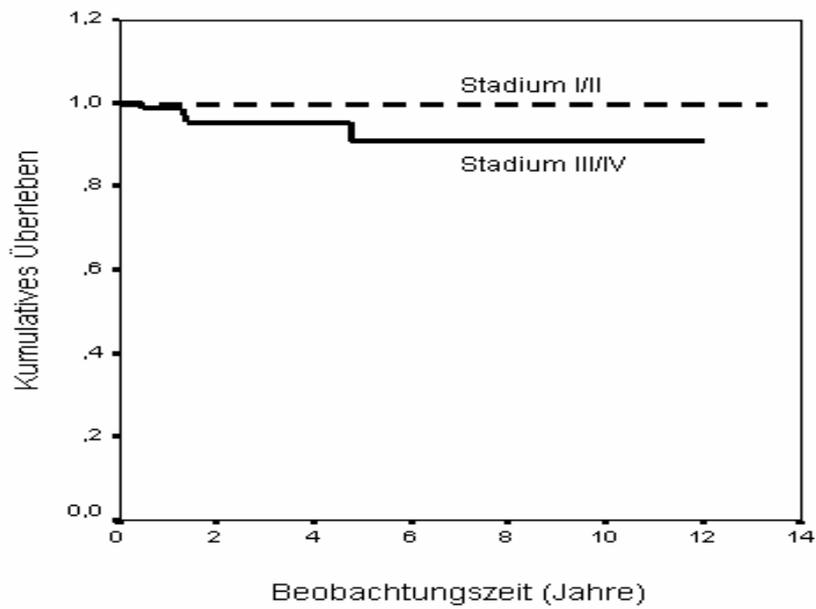


Anzahl unter Risiko:

Niedrigrisiko	276	191	112	52	23	18	6
Hochrisiko	60	37	23	6	1	1	0

Abb.20: AMES-Score beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf die „Überlebenszeit“ (p=0,0023)

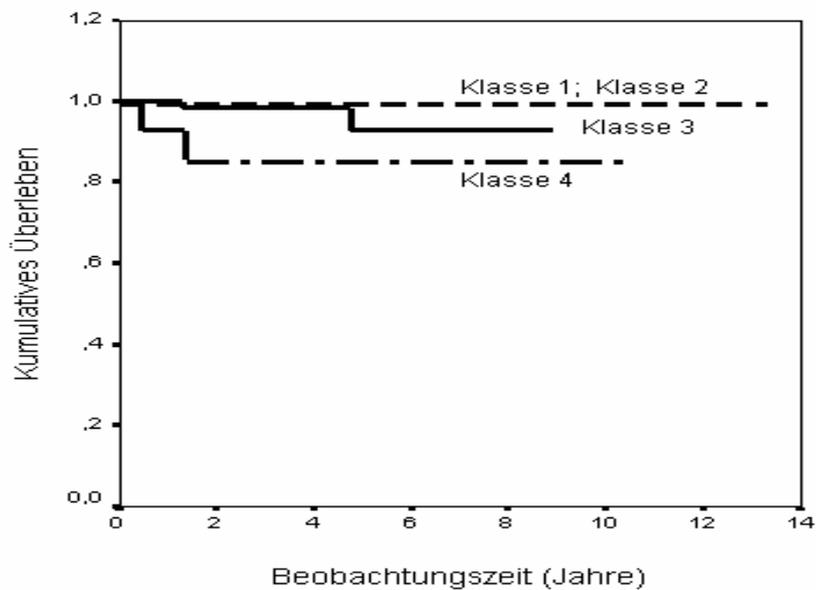
3.4.1.2 UICC – Klassifikation



Anzahl unter Risiko:							
Stadium I/II	259	180	106	49	20	15	5
Stadium III/IV	80	50	30	9	4	4	1

Abb.21: UICC-Stadien beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf die „Überlebenszeit“ (p=0,0002)

3.4.1.3 De Groot Score-System

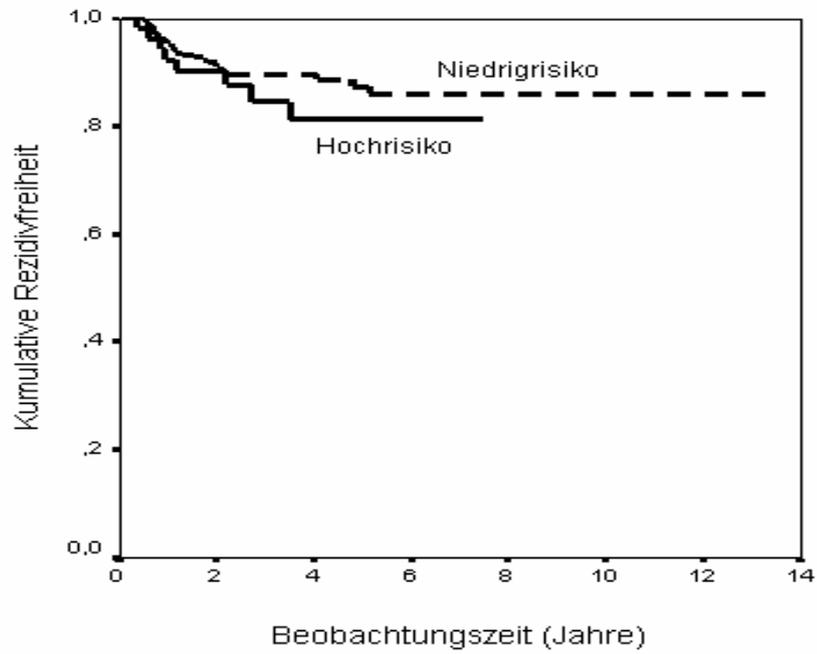


Anzahl unter Risiko:							
Klasse 1	151	103	62	30	15	12	3
Klasse 2	87	59	38	17	7	6	3
Klasse 3	77	52	28	8	1	0	0
Klasse 4	15	10	6	3	1	1	0

Abb.22: De Groot-Klassen beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf die „Überlebenszeit“ (p=0,0001)

3.4.2 Rezidiv

3.4.2.1 AMES Score-System

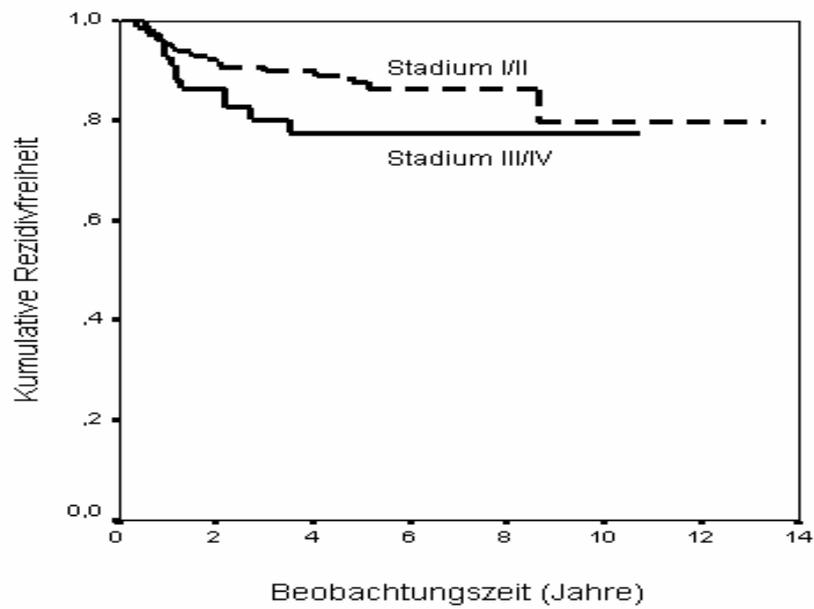


Anzahl unter Risiko:

Niedrigrisiko	276	177	96	41	16	14	4
Hochrisiko	60	37	21	5	0	0	0

Abb.23: AMES-Score beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ (p=0,3475)

3.4.2.2 UICC – Klassifikation

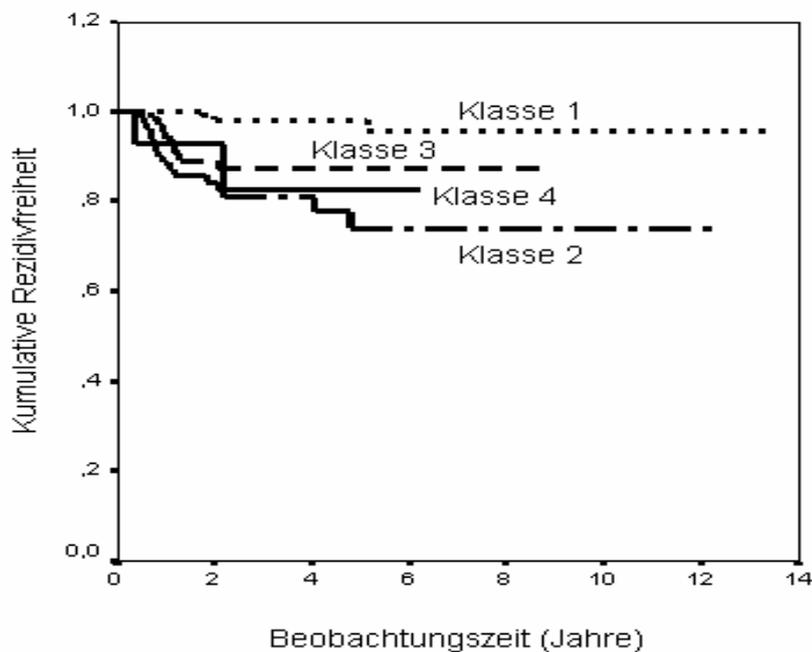


Anzahl unter Risiko:

Stadium I/II	259	169	92	39	14	12	4
Stadium III/IV	80	47	25	7	2	2	0

Abb.24: UICC-Stadien beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ (p=0,0669)

3.4.2.3 De Groot Score-System



Anzahl unter Risiko:

Klasse 1	151	102	59	26	11	10	3
Klasse 2	87	51	28	10	4	4	1
Klasse 3	77	48	25	8	1	0	0
Klasse 4	15	10	6	2	0	0	0

Abb.25:DeGroot-Klassen beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ (p=0,0002)

Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,0023$) für die beiden Risikogruppen nach AMES-Klassifikation bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Niedrig- und Hochrisikogruppe. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 98% für Niedrigrisikopatienten versus 94% für Hochrisikopatienten. Bezüglich der kumulativen Rezidivfreiheit, somit der unterschiedlichen Rezidiventwicklung zwischen Niedrig- und Hochrisikopatienten, ergab sich nach AMES-Klassifikation keine statistisch signifikante Differenz im Vergleich der Risikogruppen ($p=0,3475$). Im Zeitintervall von 5 Jahren nach Primäroperation trat bei 13% der Patienten in der Niedrigrisikogruppe und bei 19% in der Hochrisikogruppe ein Rezidiv auf. Die gemäß der UICC-Klassifikation eingeteilten Patienten der Gruppe A wurden zunächst aus Fallzahlgründen in die Stadien I/II und Stadien III/IV bei vergleichbarem Risiko sinnvoll zusammengefasst. Auch hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,0002$) bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den

Stadiengruppen. Die 5-Jahresüberlebensrate der Stadien III/IV betrug 90% wohingegen in den Stadien I/II alle Patienten überlebten. Bezüglich der kumulativen Rezidivfreiheit, somit des zeitlichen Verlaufs bis zur Ausbildung des ersten Rezidives zwischen den Stadien I/II und III/IV zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz ($p=0,0669$). Im Zeitintervall von 5 Jahren nach Primäroperation wiesen 13% der Patienten in den Stadien I/II und 23% in den Stadien III/IV ein erstes Rezidiv auf. Für die vier Risikoklassen nach De Groot zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Klassen 1-3 in Bezug auf die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber der Klasse 4 ($p=0,0001$). Im Zeitintervall von 5 Jahren überlebten in den Klassen 1-2 100% der Patienten wohingegen in der Klasse 3 die 5 Jahresüberlebensrate 93% und in der Klasse 4 85% betrug. **Somit bestätigte sich auch bei Anwendung des De Groot Score-Systems für die Überlebensprognose beim papillären Schilddrüsenkarzinom die statistische Signifikanz der Fernmetastasen (Klasse 4) gegenüber den Klassen 1-3.** Bezüglich der kumulativen Rezidivfreiheit wiesen die Patienten der Klasse 2, somit Patienten mit Lymphknotenmetastasen gegenüber den Klassen 1, 3 und 4 signifikant häufiger Rezidive auf ($p=0,0002$). Im Beobachtungsintervall von 5 Jahren wiesen 2% der Patienten in Klasse 1, 26% in Klasse 2, 13% in Klasse 3 und 18% in Klasse 4 ein erstes Rezidiv auf. **Obwohl nicht für die Prognoseeinschätzung in Bezug auf das Rezidiv konzipiert, bestätigt das De Groot Score-System doch die klinische Bedeutung der Lymphknotenmetastasen für die Ausbildung eines Rezidives nach Primär- oder Komplettierungsoperation eines papillären Schilddrüsenkarzinoms.**

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Zielsetzung durchgeführt, Prognosefaktoren für die Zielgrößen „Überlebenszeit“ und „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ für eine homogene Patientengruppe mit Primär- oder Komplettierungsoperation bei papillärem Schilddrüsenkarzinom zu evaluieren. Darüber hinaus sollten die angewandten und anerkannten Scoresysteme (unter Punkt 2.0.9 und 2.0.10 aufgeführt) hinsichtlich ihrer Aussagekraft bei dem von uns behandelten Patientenkollektiv analysiert werden. Die Verlaufsbeobachtung dieser Patienten, die zwischen 1986 und 1998 operiert worden waren, erfolgte *p r o s p e k t i v*. Dabei besteht die Homogenität dieser als Gruppe A bezeichneten Patientengruppe, in der über Jahre gleichgebliebenen Behandlungsstrategie der Primär- oder Komplettierungsoperation von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Ebenso wurden Patienten mit retrospektiver Datenerfassung in diese Studie aufgenommen, bei denen *a u s w ä r t s* eine Primäroperation durchgeführt worden war und die wegen einer Rezidivoperation zwischen 1986 und 1998 an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden. Letztere, als Gruppe B bezeichnete Patientengruppe erwies sich seitens der Operationsstrategie als heterogen und aufgrund des Einschlusskriteriums „Rezidiv“ stark selektiert. Bei den uni- und multivariaten Analysen der Prognosefaktoren fanden insbesondere die zeitlichen Verläufe für das Auftreten des krankheitsspezifischen Todes und des ersten Rezidives Beachtung. Allen vorliegenden Studien, die sich mit Prognosefaktoren der papillären Schilddrüsenkarzinome befassen ist gemeinsam, dass sie als bedeutsame Schwäche auf der retrospektiven Basisdatenerhebung und auf der nicht prospektiv durchgeführten Zuordnung der eingeschlossenen Patienten basieren. Dennoch sind prospektiv randomisierte Studien aufgrund der geringen Inzidenz von papillären Schilddrüsenkarzinomen und der konsekutiv langen Patientenrekrutierung und Datenerfassung nicht praktikabel [44,45].

In Anbetracht der geringen Ausprägung von Mortalität und Rezidiv bei papillären Schilddrüsenkarzinomen ist das Problem der adäquaten Nachbeobachtungszeit hervorzuheben, um statistisch eindeutig auswertbare Verlaufsbeobachtungsdaten zu erlangen. In diesem Zusammenhang trat wie bei allen pro- und retrospektiven Studien mit langer Nachbeobachtungszeit das Problem einer Anzahl von Patientendatenverlusten auf („Lost to follow up“). Bei der Auswertung und dem Vergleich der Prognosefaktoren mit Ergebnissen verschiedener Studien fiel eine mangelnde Vergleichbarkeit auf. Teils differieren die selektierten Patientenkollektive erheblich untereinander in ihrer Zusammensetzung, in der Länge ihrer Verlaufsbeobachtung (Follow-up), teils sind unterschiedliche statistische

Auswertungen im Sinne uni- versus multivariater Analysen mit unterschiedlich untersuchten Prognosefaktoren zur Anwendung gekommen [46,83,84].

So ergeben sich bei der Interpretation Besonderheiten im Sinne z.B. einer geänderten Bedeutung des T-Stadiums als Prognosefaktor insofern, als dass papilläre Schilddrüsenkarzinome im Vergleich zu älteren Studien inzwischen früher diagnostiziert werden und somit die Anzahl an fortgeschrittenen, entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen sinkt, was sich wiederum in einer besseren Überlebensprognose von Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen widerspiegelt [80,82]. Zusätzlich erfuhr auch die Charakterisierung des Alters eine Veränderung, da Patienten bei der Erstdiagnose aufgrund des demographischen Faktors heute deutlich älter sind [47].

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse in der Analyse der Prognosefaktoren besteht eine kontroverse Diskussion über die Bedeutung und die notwendige Länge des so genannten Follow-up. Nach Literaturangaben [48,49] ist das Risiko ein Rezidiv des papillären Schilddrüsenkarzinoms zu entwickeln innerhalb der ersten 5 Jahre am größten, was auch die eigenen Ergebnisse, mit innerhalb der ersten 4 Jahre beobachtetem Auftreten von 74% der Rezidive, bestätigen. Dennoch wird im Hinblick auf die Mortalität bei papillären Schilddrüsenkarzinomen ebenso wie bei der restlichen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Mortalität innerhalb der ersten 5 [48,49] bzw. 10 Jahre am höchsten ist [31,50,51,52,53] und Rezidive und Todesfälle jenseits der 5 und 10 Jahresgrenze auftreten können, die Empfehlung abgeleitet, Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom wie dem papillären Schilddrüsenkarzinom, einer 15-25 jährigen Nachbeobachtungszeit zu unterziehen [54,55]. Bei Beobachtungszeiträumen von mehr als 15 Jahren treten allerdings zunehmende Probleme eines sich verändernden Patientenkollektives in Bezug auf die prozentuale Alters-, Geschlechts-, und TNM-Verteilung sowie Änderung der Therapiestrategie auf. In großen Tumorzentren der USA wurden Prognosefaktoren bei großen Patientenkollektiven, die von papillären Schilddrüsenkarzinomen dominiert waren u.a. in der Lahey Clinic, im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center und in der Mayo Clinic analysiert [50,56,57,58].

In der europäischen Studie der European Organisation for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C)erfolgte die Analyse von allen Schilddrüsenkarzinomentitäten aus mehreren Zentren mit teils sehr kleinen Einzelzahlen und unterschiedlichen operativen Standarts [15]. Prognosefaktoren wie das Alter, der Differenzierungsgrad, das extrakapsuläre Tumorstadium, die Tumorgöße und das Vorliegen von Fernmetastasen bezüglich der Zielgröße Zeit bis zum Auftreten des krankheitsspezifischen Todes werden darüber hinaus in

Analysen herangezogen um die Patienten in eine Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe einzustufen. Dem Rezidiv wurde als Prognosefaktor des papillären Schilddrüsenkarzinoms dabei keine Beachtung geschenkt, da es allgemein als chirurgisch beherrschbar gilt[59].

Andere in der Literatur beschriebene Evaluationssysteme [16,37,60,61] stellen ebenfalls eine Vielzahl von Risiko- und Prognosefaktoren heraus, unter ihnen erneut das Alter, der Differenzierungsgrad, die Tumorgröße, das Vorliegen von Fernmetastasen aber auch das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen und das Geschlecht [41]. Bei so vielen ebengenannten, teils voneinander abhängigen, teils kontrovers diskutierten Prognosefaktoren ist es oftmals schwierig, den Versuch zu unternehmen, die Überlebenswahrscheinlichkeit oder Rezidivwahrscheinlichkeit eines Einzelfalles zu prognostizieren oder Patientengruppen mitgleicher Überlebens- bzw. Rezidivwahrscheinlichkeit zu definieren. Zu diesem Zweck analysierten wir prospektiv die Bedeutung dieser Variablen mittels uni- und multivariater statistischer Methoden bei einem Patientenkollektiv mit histologisch gesichertem papillären Schilddrüsenkarzinom, welches im Zeitraum von 1986 bis 1998 und einer Verlaufsbeobachtung bis 2000, an der chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf behandelt wurde. Der durchschnittliche Verlaufsbeobachtungszeitraum betrug 5,5 Jahre (Varianz zwischen 0,05 und 25 Jahren). Darüber hinaus wendeten wir retrospektiv die altersabhängigen Score-Systeme AMES, UICC und das altersunabhängige Score-System nach De Groot auf unser Patientenkollektiv an, um ihre Praktikabilität für den täglichen klinischen Gebrauch zu analysieren. Obwohl ursprünglich nur in Bezug auf die Prognosebeurteilung für die Überlebenszeit konzipiert, erfolgte in dieser klinischen Studie die Überprüfung der Einsatzfähigkeit der Score-Systeme mit den Daten der eigenen Patienten auch in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv. In unserer Studie stellten sich in der univariaten Analyse das Tumorstadium [5,15, 62, 63, 64, 65], das Alter [15, 63, 64, 65, 66] und das Vorhandensein eines Rezidives für die Gruppe A und das Geschlecht [15, 63, 64], sowie das Alter [15,63,64,65,66] für die Gruppe B als statistisch signifikante Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“ heraus. Hingegen blieb in der multivariaten Analyse mit dem Zielkriterium „Überlebenszeit“ für die Gruppe B lediglich das Geschlecht [15] als unabhängiger Prognosefaktor übrig, für die Gruppe A stellte sich das M-Stadium [14,62,67,68] als neuer unabhängiger Prognosefaktor heraus. Eine mögliche Erklärung für das Erreichen eines Signifikanzniveaus der Variable „Geschlecht“ in diesem Fall liegt möglicherweise in der überproportionalen Vertretung männlicher Individuen in Gruppe B gegenüber der hinsichtlich epidemiologischer Daten normalverteilten Gruppe A. In der univariaten Analyse hinsichtlich der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ stellten sich für

die Gruppe A und B das N-Stadium und das Ausmaß der Primäroperation sowie darüber hinaus die Unifokalität der Tumorherde [7] lediglich für die Gruppe A als statistisch signifikante Prognosefaktoren heraus. In der multivariaten Analyse blieb für die Gruppe A das N-Stadium [69,70,71] als signifikanter Prognosefaktor übrig, wohingegen für die Gruppe B weiterhin sowohl das N-Stadium [69,70,71], als auch das Ausmaß der Primäroperation [64, 65] unabhängige signifikante Prognosefaktoren darstellen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist unter Umständen in dem stadienangepassten, primär onkologisch gerechten operativen Vorgehen bei der Primäroperation des papillären Schilddrüsenkarzinoms an der Universitätsklinik Düsseldorf zu sehen. Insgesamt wird allerdings deutlich, dass abhängig von dem vorliegenden Patientenkollektiv in unterschiedlichen Studien verschiedene Variablen als abhängige oder unabhängige Risikofaktoren eine statistische Signifikanz erreichen und somit als Prognosefaktoren deklariert werden. Von Behrs et al [8], Cady et al [13] sowie De Groot et al [38] wurden Score-Systeme etabliert, die solche Risikofaktoren beinhalteten, die möglichst allgemeingültige Aussagen hinsichtlich des prognostischen Outcomes von Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom erlaubten. In diesem Zusammenhang spielen das vorliegende TNM-Stadium kombiniert mit dem auch sonst in der Literatur vielbeschriebenen kontrovers diskutiertem Risikofaktor ALTER für die Gruppierung in Risikoklassen nach UICC und AMES die größte Rolle. So stellt Hay et al [54,72] unter anderem das Alter sehr wohl als entscheidende Variable für eine Prognoseeinschätzung, sowohl hinsichtlich einer Rezidiventwicklung, als auch hinsichtlich eines Eintretens des krankheitsspezifischen Todes heraus. Hingegen bekräftigt Schelfout et al [5] die Bedeutungslosigkeit genau dieser Variable für eine Risikoeinschätzung differenzierter Schilddrüsenkarzinome. In der vorliegenden Studie gelang unter Einteilung des eigenen Patientenkollektivs in Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppen nach AMES und UICC eine statistische Signifikanz lediglich hinsichtlich der 5-Jahresüberlebensrate mit einer 98% (Abb. 14) bzw. 100% (Abb. 15) Überlebenswahrscheinlichkeit für die Niedrigrisikoklasse versus 94% (Abb.14) bzw. 90% (Abb.15) für die Hochrisikoklasse aufzuzeigen. Hinsichtlich des Zeitraumes bis zum Auftreten des ersten Rezidives ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Risikoklassen aufzeigen (Abb. 17 und 18). Unter Einteilung des Patientenkollektivs in vier altersunabhängige Risikoklassen nach De Groot ergab sich neben der statistisch signifikanten Differenz der 5-Jahresüberlebensrate (Abb. 16) auch eine statistisch signifikante Differenz hinsichtlich des Auftretens des ersten Rezidives innerhalb der 4 Risikoklassen (Abb.19). Somit bestätigt das De Groot-Score System, obwohl nicht für die Prognoseeinschätzung in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs konzipiert, die in dieser

Studie hervorzuhebende klinische Bedeutung der Lymphknotenmetastasen unabhängig vom Alter der Patienten.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war, Prognosefaktoren für die Überlebenszeit und die Zeit bis zum ersten Rezidiv beim papillären Schilddrüsenkarzinom (PTC) zu analysieren. Hierzu führten wir eine prospektive Verlaufsbeobachtungsstudie mit teils retrospektiver Basisdatenerfassung durch. Die eigenen Ergebnisse wurden mit bereits vorliegenden Literaturergebnissen diskutiert und mit den Score-Systemen, die die Prognose beim Schilddrüsenkarzinom abschätzen sollen, verglichen. Einschlusskriterien waren die sichere histologische Zuordnung nach der WHO-Klassifikation und die pathologische Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation sowie die Vollständigkeit der zu erhebenden Daten. Die Patienten wurden nach dem Ort der Operation in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe A umfasste alle zwischen April 1986 und Dezember 1998 an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführten Primär- bzw. Komplettierungseingriffe, Gruppe B die hier durchgeführten Rezidiveingriffe.

Ausschlusskriterien waren fehlende oder nicht ausreichend dokumentierte Basisdaten sowie fehlende Nachuntersuchungsergebnisse. Insgesamt erfüllten N=440 Patienten die Studienkriterien. Auf die Gruppe A, der primär an der Universitätsklinik Düsseldorf operierten, entfielen N=346, auf die wegen eines Rezidives an der Universitätsklinik Düsseldorf operierten (Gruppe B) entfielen N=94 Patienten. Die statistische Auswertung erfolgte mittels uni- und multivariater Analyse der erhobenen Daten. Fernmetastasen (M1) waren unabhängiger Prognosefaktor für die Mortalität, Lymphknotenmetastasen unabhängiger Prognosefaktor für die Zeit bis zum ersten Rezidiv. Im Vergleich der Score-Systeme mit den erhobenen eigenen Daten zeigte sich in der Anwendung der Score-Systeme UICC / AMES / De Groot Signifikanz für das Risiko zu versterben. Für die Zeit bis zum ersten Rezidiv bestand lediglich Signifikanz mit dem Score-System nach De Groot. Dieses altersunabhängige Score-System zeigte somit die beste Übereinstimmungen zu den multivariat analysierten Prognosefaktoren der eigenen Untersuchung.

Das etablierte operative Standardverfahren beim papillären Schilddrüsenkarzinom ist die Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion. Das Ausmaß der durchzuführenden Operation orientiert sich an dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen als eindeutigem Prognosefaktor für das Rezidiv und sollte bei positivem Nachweis von Lymphknotenbefall durch eine ein- oder beidseitige Lymphknotendissektion ergänzt werden. Bei der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei T3 und T4 papillären Schilddrüsenkarzinomen ergibt sich als Konsequenz der vorliegenden Arbeit die Empfehlung eine Lymphknotendissektion durchzuführen. Sind bereits Fernmetastasen eingetreten, ist die Prognose für das Überleben

schlecht. Zur Verlängerung der Rezidivfreiheit sollte bei diesen Patienten dennoch eine Thyreoidektomie mit lateraler Lymphknotendissektion durchgeführt werden.

6. Literatur

- [1] Hedinger, Ch., Williams, E.D., Sobin, L.H.: The WHO histological classification of thyroid tumors:A commentary on the second Edition. *Cancer* 63: 908-911, 1989
- [2] Mazzaferri,E., Jhiang, S.: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am. J. Med.*97:418-428,1994
- [3] Mazzaferri,Elong-term-outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy: Department of Internal Medicine, The Ohio State University, Columbus, Ohio,USA *Endocr Pract* 6 (6) :469-76,2000
- [4] Galanti MR, Sparen P,Karlsson A, Grimelius L,Ekbom A. Is residence in areas of endemic goiter a risk factor for thyroid cancer? *Int J Cancer* 1995; 61:615-621
- [5] Schelfout, L.J.D.M., Creutzberg, C.L., Hamming, J.F., Fleuren, G.J., Smeenk, D., Hermanns, J.,Van de Velde, C.J.H.: Multivariate analysis of survival in differentiated thyroid cancer: the Prognostic significance of the age factor, *Eur. J.Cancer Clin.Oncol.*24: 331-337,1988
- [6] Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:545-576
- [7] Woolner, L.B.,: Thyroid carcinoma: Pathological classification with data on prognosis.*Semin.Nucl.Med.*I: 481,1971
- [8] Beahrs, O.H., (American Joint Committee on Cancer): Manual for Staging of cancer. 4th.ed. Philadelphia: JB Lipincott, 1992: 53-56Hayles A.B, Johnson L.M, Beahrs O.H, Woolner L.B. Carcinoma of the thyroid in children. *Am J Surg* 1963, 106:735-43
- [9] Rossi R, Cady B, Silverman ML, Wool MS, ReMine SG, Hodge MB, Salzman FA. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1986; 10:612-622
- [10] Hay,I.D. Papillary thyroid carcinoma.*Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:545-575
- [11] Akslen LA., Livolsi VA. : Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1902-8
- [12] Cady, B., Rossi, A.: An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 104:947-953,1988
- [13] Tenvall, J., Björklund, A., Möller, T., Ranstam, J., Akerman, M.: Is the EORTC prognostic index of Thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma?. *Cancer* 57: 1405-1414, 1986

- [14] Byar, D.P., Green, S.B., Dor, P., Williams, E.D., Colon, J., van Gilse, H.A., Mayer, M., Sylvester, R.J., van Glabbeke, M.: A prognostic Index for the Thyroid Carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur. J. Cancer* 15:1033-1041, 1979
- [15] Hay, I.D., Bergstrahl, E.J., Goellner, J.R.: 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* 114:1050-1058, 1989
- [16] Parkin, D.M., Muir, C.S., Whelan, S.L. et al.: Cancer incidence in five continents. Lyon, France: IARC scientific publication No. 120, 1992 (vol 6)
- [17] Reinwein D, Benker G, Windeck R, Eigler FW, Leder L-D, Mlynek M-L, Creutzig H, Reiners C. Erstsymptome bei Schilddrüsenmalignomen: Einfluß von Alter und Geschlecht in einem Jodmangelgebiet. Erfahrungen an 1116 Patienten. *Dtsch Med Wschr* 1989; 114:775-782
- [18] Goretzki PE, Frilling A, Ohmann C, Wins L, Grussendorf M, Röher HD. Unterschiedliche Strategien in Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. *Chirurg* 1989;60:398-402
- [19] Zimmermann D, Hay ID, Gough IR, Goellner Jr, Ryan JJ, Grant CS, McConahay WM. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: Long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 1988; 104:1157-1166
- [20] Simon D, Goretzki PE, Gorelev V, Ebling B, Reishaus E, Lyons J, Haubruck H, Röher HD: Significance of p53 gene in Human Thyroid Tumors. *World J Surg* 1994; 18:535-541
- [21] Witte J, Goretzki PE, Röher HD. Chirurgie der differenzierteren Schilddrüsenkarzinome. *Onkologie* 1997; 3:22-27
- [22] Junginger Th. (Hrsg.) Leitlinien der Therapie maligner Schilddrüsentumoren. In : Grundlagen der Chirurgie. Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. 1996; 3 G70:1-8
- [23] Röher HD, Simon D, Witte J, Goretzki PE. Principals of limited or radical surgery for differentiated Thyroid cancer. *Thyroidol Clin Exp* 1993; 5:93-96
- [24] Reiners C, Farahati J. Postoperative Radioiodtherapie. In: Endokrine Chirurgie, M. Rothmund (Ed.) Springer Heidelberg-New York 2000: 158-166

- [25] Georgi P, Emrich D, Heidenreich P, Moser E, Reiners C, Schicha H. Radiojodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin 1999; 38:221-223
- [26] Samaan, N.A., Schultz, P.N., Hickey, R.C., Goepfert, H., Haynie, Th.P., Johnston, D.A., Ordonez, N.G.: The result of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: A retrospective review of 1599 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75:714-720,1992
- [27] Farahati J, Reiners C, Stüben M, Müller SP, Stüben G, Sauerwein W, Sack H. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996; 77:172-180
- [28] Witte J, Dieken J, Papathanassiou D, Röher HD. Bedeutung der Lymphknoten- und Fernmetastasen für das Ausmaß der chirurgischen Therapie von papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen. *Visceralchirurgie* 2002; 37:404-409
- [29] Dean, D.S., Hay, I.D.: Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma: Division Of Endocrinology and Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, USA *Cancer Control* 7 (3): 229-39,2000
- [30] DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 414-424
- [31] Hay, I.D., Grant, C.S., Taylor, W.F.: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 102:1088-1095, 1987
- [32] McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo clinic, 1946 through 1970: initial manifestation, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin.Proc.*1986; 61:978-996
- [33] Halnan KE. Influence of age and sex on incidence and prognosis of thyroid cancer. 344 cases followed for 10 years. *Cancer* 1966; 19(11):1534-6.
- [34] Chen H, Udelsmann R. Papillary thyroid carcinoma: justification for total thyroidectomy and management of lymph node metastases. *Surg Oncol Clin N Am.*1998; 7(4):645-63
- [35] Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferi E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Steward AK, Holzer S. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the unites states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000; 89(1):202-17.

- [36] Pasieka, J.L., Zedenius, J., Auer, G.: Addition of nuclear DANN content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid cancer. *Surgery* 112:1154-1160,1992
- [37] DeGroot, L.T., Kaplan, E.L., Shukla, M.S., Salti, G., Straus, F.H.: Morbidity and Mortality in Follicular Thyroid Cancer. *J. Clin.Endocrinol. Metab.* 80:2946-2953, 1995
- [38] Jukkola A., Bloigu R., Ebelig T., Salmela P., Blanco G.: Prognostic factors in the differentiated papillary thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocrinol.Relat. Cancer* 2004; 11 (3):571-9
- [39] Hermanek, P.: Prognostic factor research in oncology: Chirurgische Universitätsklinik Erlangen *J. Clin. Epidemiol* 52(4) :371-4, 1999
- [40] Danila R., Andriescu L., Grigorovici A., Dragomir C., Galusca B., Vulpoi C., Ungureanu C., Mogos V.: Differentiated thyroid cancer-staging and prognostic systems. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2005; 109(1): 71-6.
- [41] D.G.Altmann(1991): practical statistics for medical research.Chapman and Hall, London
- [42] I.Guggenmoos-Holzmann und K.-D. wenecke (1995) :Medizinische Statistik. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin
- [43] Vickery A.L., Wang, C.A., Walker, A.M.: Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the thyroid.*Cancer* 1987; 60:2587
- [44] Cunningham M.P., Duda, R.B., Recant, W., Chmiel, J.S., Sylvester, J., Fremgen, A.: Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am. J. Surg.* 1990; 160:344-347
- [45] Hay, I.D.: Prognostic factors in thyroid carcinoma. *Thyroid today* 1989; 12:1-9
- [46] Christensen, L.B., Ljungberg, O., Tibblin, S.: Surgical treatment of thyroid carcinoma in a defined population: 1960 to1977. *Am. J. Surg.* 1983; 146:349-354
- [47] Cady, B., Sedgwick, C.E., Meissner, W.A., Wool, M.S., Salzman, F.A., Werber, J.: Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1979; 43:810-820
- [48] Fransilla, K.: Prognosis in thyroid carcinoma. *Cancer* 1975; 36:1138-1146
- [49] Loh, K.C., Greenspan, F.S., Gee, L., Miller, Tr., Yeo, P.P.B.: Pathological Tumor-Node-Metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 1997; 82:3553-3562
- [50] Moreno-Egea, A., Rodriguez-Gonzales, J.M., Sola-Peres, J., Soria-Cogollos, T, Parilla-Paricio, P.: Multivariate analysis of histopathological features as prognostic factors in patients with papillary Thyroid carcinoma. *Br. J. Surg.* 1995 ; 82 :1092-1094

- [51] Salvesen, H., Njolstad, P.R., Akslen, L.A., Albrektsen, G., Soreide, O., Varhaug, J.E.: Papillary Thyroid carcinoma : a multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the p-TNM staging system. *Eur. J. Surg.* 1992 ; 158 :583-589
- [52] Segal, K., Friedental, R., Lubin, E., Shvero, J., Sulkes, J., Feinmesser, R.: Papillary carcinoma Of the thyroid. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1995; 113:356-363
- [53] Tubiana, M., Schlumberger, M., Rougier, Ph., Laplanche, A., Benhamou, E., Gardet, P., Caillou, B., Travagli, J.-P., Parmentier, C.: Long-Term Results and Prognostic Factors in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer* 55:794-804, 1985
- [54] Harness, J.K., McLeod, M.K., Thompson, N.W., Noble, W.C., Burney, R.E.: Deaths due to differentiated thyroid cancer: a 46-year perspective. *World J.Surg.* 12: 623-629, 1998
- [55] Cady, B., Rossi, R., Silverman, M., Wool, M.: Further evidence of the validity of risk group Definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1985; 98:1171-1178
- [56] Shah, J.P., Lorre, T.R., Dharker, D., Strong, E.W., Begg, C., Vlamis, V. Prognostic factors in Differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am. J. Surg.* 1992; 164:658-661
- [57] Samaan, N.A., Maheshwari, Y.K., Nadal, S. et al.: Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 56:11131-1138
- [58] Cady, B. Beyond risk-groups. A new look at differentiated thyroid cancer. *Surgery* 1998; 124:947-957
- [59] Kukkonen, S.T., Haapiainen, R.R.k., Franssila, K.O.: Papillary thyroid carcinoma: the new age related TNM classification system in a retrospective analysis of 199 patients. *World J. Surg.* 14:837-842, 1990
- [60] Shaha, A.R., Loree, T.R., Shah, J.R.: Intermediate risk group for differentiated carcinoma of the thyroid *Surgery* 116:1036-1041, 1994
- [61] Böttger, TH., Klupp, J., Sürger, K., Jungiger, TH.: Prognostisch relevante Faktoren beim follikulären Schilddrüsenkarzinom. *Langenbecks Arch.Chir.* 375:266-271, 1990
- [62] Cunningham, M.P., Duda, R.B., Recant, W., Chmiel, J.S.: Survival discriminants for differentiated Thyroid cancer. *Am J. Surg* 160: 344-347, 1990
- [63] Akslen, L.A., Haldorsen, T., Thoresen, S.O., Glatte, E.: Incidence of thyroid cancer in Norway 1970-1985. *APMIS* 98:549-558, 1990
- [64] Shaha, A.R., Shah, J.P., Loree, Th., R.: Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant Metastasis. *Am. J. Surg* 174: 474-476, 1997

- [65] Müller-Gärtner, H.W., Brzac, H.T., Rehpenning, W.: Prognostic indices for tumor relapse and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 67: 1903-1911, 1991
- [66] Van Heerden , J.A., Hay, I.D., Goellner, J.R., Salomao, D., Ebersold, J.R., Bergstrahl, E.J., Grant, C.S. : Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: A nonthreatening malignancy. *Surgery* 112:1130-8,1992
- [67] Lerch, H., Schober, O., Kuwert, T., Saur, H.W.: Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J.Clin.Oncol.* 15:2067-2075,1997
- [68] Seiler, C.A., Schäfer, M., Büchler, M.W.: Pro und Contra Lymphadenektomie beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom. *Zentralbl. Chir.* 125: 835-841, 2000
- [69] Brennan, M.D., Bergstahl, E.J., van Heerden, J.A., McConahey, W.M.: Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 66: 11,1990
- [70] Dralle, H., Grimm, O.: Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Der Chirurg* 67:788-806, 1996
- [71] Hay, I.D., Feld, S., Garcia, M.: American Association of clinical Endocrinologists: Clinical practice guidelines for the management of thyroid carcinoma. *Endocr. Pract.* 3:60-71, 1997
- [72] Franssila, K., Saxen, E. Teppo, L., Bjarnason, O., Tulinius, H., Normann, T., Ringertz, N.: Incidence Of different morphological types of thyroid cancer in the Nordic countries, *acta Path. Microbiol.Scand.*89:49, 1981
- [73] Franceschi, S., : Iodine intake and thyroid carcinoma - a potential risk factor. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 106:38-44, 1998
- [74] McHenry, Dh.R., Rosen, L.B., Walfish, P.J.: Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am. J. Surg.* 162: 353-356,1991
- [75] Singer, P.A., Cooper, D.S., Daniels, G.H., Ladenson, P.W., Greenspan, F.S., Levy, E.G., Bravernan, L.E., Clarc, O.H., McDougall, I.R., Aim, K.V., Dorfmann, St.G.: Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch.Intern.Med.* 156:2165-2172, 1996
- [76] Shaha, A.R., Byers, R.M., Terz, J.J: Thyroid cancer surgical practice guidelines: scope and format of guidelines. *Oncology* 11:1228, 1997
- [77] Witte, J., Schlottmann, U., Simon, D., Dotzenrath, C., Ohmann, C., Goretzki, P.E.: Bedeutung der Lymphknotenmetastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome und C-

Zell-Katzinome für deren Prognose – eine Metaanalyse. Zentralbl. Chir. 122:259-265,1997

- [78] Harwood, J., Diartek, O., Dunphy, J.: Significance of lymphnode metatasis in differentiated thyroid cancer. Cancer 43: 810-816, 1979
- [79] Schlumberger, M.J.: Papillary and follicular thyroid carcinoma. N.Eng.J.Med.338:297-306,1998
- [80] Simon, D., Goretzki, P.E., Witte, J., Röher, H.D.: Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. World.J.Surg. 20:860-866, 1996
- [81] Farahati, J., Reiners, Ch., Stuschke, M., Müller, S.P., Stüben, G., Sauerwein, W., Sack, H.: differentiated thyroid cancer.Cancer 77:172-180,1996
- [82] Tzavara, I.: Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from Greece: Department of Endocrinology-Diabetes-Metabolism, Evangelismos Hospital, Athens,Greece Clin Endocrinol (Oxf) 30 (5) :643-54,1999
- [83] Grant, C.S., Hay, I.D., Gough, I.R., Bergstrahl, E.J., Goellner, J.R., McConahey W.M.: Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: Is extent of surgical resection important? Surgery 1988; 104:954-962
- [84] Duskova J. : Known pitfalls of the thyroid neoplasm diagnostics in the view of the new 2004 WHO Classification. Cesk.Pathol. 2006; 42(1):24-87.

7. Lebenslauf

Persönliche Daten	Name: Drosoula- Alikı Papathanassiou Geburt: 09.11.1974 in Arta, Griechenland Familienstand: ledig Nationalität: Deutsch / Griechisch Konfession: griechisch-orthodox	
Schulischer Werdegang	Besuch der Heinrich-Heine-Grundschule Düsseldorf	08/ 1980 – 07/ 1984
	Besuch des Luisengymnasiums Düsseldorf/ Abitur	08/ 1984 – 06/ 1993
Studium	Zahnmedizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	WS 93/94
	Humanmedizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	SS 94-SS 00
Examina	Ablegung der Ärztlichen Vorprüfung	08/ 1996
	Ablegung des 1. Staatsexamens	03/ 1998
	Ablegung des 2. Staatsexamens	08/ 1999
	Ablegung des 3. Staatsexamens	10/ 2000
Famulaturen	Innere Medizin am St.Josef- Krankenhaus Haan (Schwerpunkt: Sonographie) Chirurgie am Staatl. Allg. Krankenhaus Sismanoglion Athen, Griechenland Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Boakye, Düsseldorf Gynäkologie am Obsterical- Gynaecological Center of Athens „Helena el Venizelou“	
Studienbegleitende Tätigkeiten	Sonographie- Grundkurs der HHU Düsseldorf	WS 97/98
	Kursus „Farbkodierte Duplexsonographie“	SS 98
	CT- Kurs der HHU Düsseldorf	SS 98
	Vorpräparantin des Makroskopischen Präparierkurses	10/98- 02/99
	Tutorin des Sonographiekurses der HHU Düsseldorf	10/98- 02/00
Praktisches Jahr	Klinikum Wuppertal-Barmen: Innere Medizin in der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie Radiologie in den Bereichen konventionelles Röntgen, CT, MRT und interventionelle Radiologie Chirurgische Universitätsklinik Athen: Chirurgie in den Abteilungen für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß-, Thorax- und Unfallchirurgie	
AiP	01.02.2001- 31.08.2001	Chirurgische Klinik der Kliniken der Landeshaupt Düsseldorf KH Gerresheim (Schwerpunkt : Allgemein- u. Unfallchirurgie)
	01.09.2001 - 31.07.2002	Abteilung für radiologische Diagnostik, Nuklearmedizin u. Strahlentherapie am Evangelischen KH Bethesda Mönchengladbach
Assistenz	01.08.2002 -01.05.2005 seit 02.08.2005	Klinik für Radiologie am Helios-Klinikum Wuppertal Institut für diagnostische Radiologie des UKD
Fachärztin für Diagnostische Radiologie	seit 04.05.2006	
Zusatzstudiengang	seit SS 2006	Public Health an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Sonstiges	Fremdsprachen: Englisch und Griechisch sicher in Wort und Schrift Französisch Grundkenntnisse	

8. Danksagung

Mein Dank gilt all jenen, die mir bei der Durchführung der Dissertation behilflich waren:

Im besonderen möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. med. Röher und Herrn PD. Dr. med. Witte für die Bereitstellung des interessanten Themas und vor allem für die außergewöhnliche Unterstützung meiner Arbeit in theoretischen und praktischen Fragen, sowie die angenehme Atmosphäre bedanken.

Vielen Dank an Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Ohmann und an Dr. Yang des Koordinierungszentrums für klinische Studien des UKD für die ausgezeichnete Unterstützung in Fragen der medizinischen Statistik und Präsentation meiner Arbeit.

Bei Frau Dr. med. dent. Loch möchte ich mich für die bereitwillige Durchsicht des Manuskriptes und ihre hilfreichen Anmerkungen bedanken.

Meinen Kollegen in und außerhalb der Klinik danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und das freundschaftliche Arbeitsklima.

Die vielen praktischen Tipps und Hinweise von Herrn P. Radouniklis waren für mich ebenso unentbehrlich, wie die wertvolle Unterstützung von Frau A. Papathanassiou und Frau C. Jahnke in organisatorischen Belangen.

Und ganz besonders danke ich meinen Eltern und meiner Familie für ihre Unterstützung in all den Jahren.