

Diplomarbeit

**Medulläres Schilddrüsenkarzinom
und Calcitonin
Eine retrospektive Analyse**

eingereicht von

Sabine Grohs

Mat.Nr.: 0212014

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin**

unter der Anleitung von

Univ.- Prof. Dr. Rainer Lipp

Graz, im August 2009

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, im August 2009

Sabine Grohs

Anmerkung:

Um das Lesen der vorliegenden Arbeit zu erleichtern, wurde aus praktischen Überlegungen das generische Maskulinum verwendet. Diese Schreibweise bezieht sich sowohl auf männliche als auch auf weibliche Personen.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir am Zustandekommen dieser Diplomarbeit geholfen haben.

Insbesondere danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Rainer Lipp für die hervorragende Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit. Seine fachliche Kompetenz und Hilfsbereitschaft trugen wesentlich zur Entstehung dieser Diplomarbeit bei. Auch dem gesamten Team des endokrinologisch-nuklearmedizinischen Labors möchte ich für die geduldige und freundliche Hilfestellung meinen Dank aussprechen.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Familie, die mir dieses Studium ermöglicht und mich in schwierigeren Zeiten immer unterstützt und mir Rückhalt gegeben hat.

Zusammenfassung

HINTERGRUND

Ziel dieser Diplomarbeit war eine bis dato nicht erfolgte Analyse der gemessenen Calcitonin-Werte des endokrinologisch-nuklearmedizinischen Labors im Einzugsgebiet der Medizinischen Universitätsklinik Graz.

METHODEN

Evaluiert wurden insgesamt 1.258 Patienten, bei denen im Zeitraum 2003 – 2007 in der endokrinologischen Abteilung der Universitätsklinik für Innere Medizin im Rahmen einer Schilddrüsenabklärung der Calcitonin-Spiegel mitbestimmt worden ist.

Hierfür wurden sämtliche Daten der betroffenen Patienten aus den elektronischen Datenbanken der endokrinologischen Ambulanz, der endokrinchirurgischen Ambulanz der Universitätsklinik für Chirurgie, als auch den entsprechenden Befunden des pathologischen Institutes hinsichtlich Anamnese, (medikamentöser bzw. chirurgischer) Therapie und Laborparameter zusammengefasst und analysiert.

ERGEBNISSE

Im Studienzeitraum von 5 Jahren wurde bei 5 (4 männlich, 1 weiblich) von 1.258 Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom und bei 7 (5 männlich, 2 weiblich) eine C-Zell-Hyperplasie neu diagnostiziert. Das entspricht einer Prävalenz von 0,4 % bzw. 0,5 %. Die Anwendung von statistischen Tests zeigte, dass Männer signifikant höhere Calcitonin-Werte aufweisen als Frauen. Die unterschiedlichen Schilddrüsenfunktionen, wie auch die morphologischen Schilddrüsenveränderungen haben keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe des Calcitonin-Spiegels. Es konnte jedoch eine schwach negative Korrelation zwischen dem Alter des Patienten und dem Calcitonin-Spiegel aufgezeigt werden. Die Prävalenz des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) in der Risikopopulation (Patienten mit Schilddrüsenknoten, n = 910) betrug 0,55 %.

Die Gegenüberstellung der mittels IRMA (Immunoradiometrischer Assay) und EIA (Enzymimmunoassay) gemessenen Calcitonin-Werte konnte starke Unterschiede zwischen diesen Messverfahren darstellen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Auffallend war eine hohe Rate an falsch-positiven Calcitonin-Werten bei einer niedrigen MTC-Prävalenz von 0,55 % in der Risikopopulation. Diese Tatsachen sind unter anderem ein Grund, warum das Calcitonin-Screening zur Detektion subklinischer MTC's noch immer als kontrovers angesehen wird. Die ETA (European Thyroid Association) empfiehlt daher in ihren aktuellen Richtlinien die initiale Calcitonin-Bestimmung nur bei Patienten mit Schilddrüsenknoten, die AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) und ATA (American Thyroid Association) hingegen unterstützen diese Diagnostik nur bei dringendem Verdacht auf ein MTC.

Um die Kosten für ein Calcitonin-Screening zu senken, müsste die Risikopopulation genauer definiert und der Grenzwert für das basale als auch das stimulierte Calcitonin so angesetzt werden, dass weniger falsch-positive Werte resultieren.

SCHLÜSSELWÖRTER

Medulläres Schilddrüsenkarzinom, Calcitonin, Calcitonin-Screening.

Abstract

INTRODUCTION

The aim of the study was to analyse the serum calcitonin values measured by the endocrinologic laboratory of the Medical University of Graz.

METHODS

This retrospective study included 1.258 patients from 2003 - 2007, which had a calcitonin measurement during diagnostic work-up in the context of a thyroid disease. The patient's data were taken from the endocrinologic division, the endocrinologic-surgery division and from the institute of pathology. The medical history, therapy and laboratory values have been evaluated.

RESULTS

Within these 5 years of study period a medullary thyroid carcinoma (MTC) was diagnosed in 5 (4 male, 1 female) and a C cell hyperplasia in 7 (5 male, 2 female) out of 1.258 patients, which represents a prevalence of 0.4 % and 0.5 %, respectively. The statistical analysis showed significant higher calcitonin values in men than in women. Thyroid diseases including functional as well as morphological disorders didn't show a statistical significant effect on the calcitonin value. In addition, it could be demonstrated that there is a slight negative correlation between the calcitonin levels and the patient's age. The comparison of calcitonin levels measured by IRMA (immunoradiometric assay) and EIA (enzyme immunoassay) demonstrated quite different results.

CONCLUSION

In this study there was a remarkable rate of false-positive calcitonin values with a low MTC prevalence of 0.55 % in the population at risk (patients with thyroid nodules, n = 910). These facts among others are the reason why calcitonin screening for the detection of occult clinical MTC's is still controversially discussed in the literature. In the latest ETA (European Thyroid Association) guidelines initial calcitonin measurement is recommended in patients with thyroid nodules, which is in contrast to the guidelines of the AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) and ATA (American Thyroid Association) where calcitonin screening is recommended only after a suspect fine-needle aspiration cytology.

The results of the present study indicates that there is an overlap between the calcitonin levels measured in patients with and without C cell hyperplasia. To increase the cost effectiveness for such a screening and to reduce the rate of false-positive values the study population at risk has to be defined more exactly and the cut-off value for basal and stimulated calcitonin should be rearranged.

KEYWORDS

Medullary thyroid carcinoma, calcitonin, calcitonin-screening.

Abkürzungen

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon, Corticotropin
AI	Autoimmunerkrankung
APUD-System	a mine p recursor u ptake and d ecarboxylation system
ATA	American Thyroid Association
bCT	basales Calcitonin
bds.	beidseits
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
ca.	cirka
CA	Karzinom
CCH	C-Zell-Hyperplasie
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Calcitonin
CV	Variationskoeffizient
cyst.	cystica
D	Dalton (Masseinheit)
dext.	dexter/dextra
EGFR	epidermal growth factor receptor
EIA	Enzymimmunoassay
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ETA	European Thyroid Association
(f)T ₃	(freies) Trijodthyronin
(f)T ₄	(freies) Thyroxin, Tetrajodthyronin
fmol	Femtomol
FMTC	familiäres MTC (familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom)
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GRP	Gastrin-releasing-Peptide
H ⁺	Wasserstoff-Ionen
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Universitätsklinik
HWZ	Halbwertszeit
I	Jod
i.v.	intravenös
IRMA	Immunoradiometrischer Assay
K ⁺	Kalium-Ionen
kg	Kilogramm
l	Liter
Lj.	Lebensjahr
LKH	Landeskrankenhaus
M.	Musculus
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
min.	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
morph.	morphologisch
MTC	Medullary Thyroid Carcinoma (Medulläres Schilddrüsenkarzinom)

N.	Nervus
NaCl	Natrium-Chlorid
ng	Nanogramm
NTCTCS	National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study
OP	Operation
pap. CA	papilläres Karzinom
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
Pg	Pentagastrin
pg	Picogramm
pmol	Picomol
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PTC	Papillary Thyroid Carcinoma (Papilläres Schilddrüsenkarzinom)
(p)TNM	Tumor, Nodes, Metastasis (Klassifikation für maligne Tumore)
RET-Protoonkogen	Rearranged during Transfection-Protoonkogen
RIA	Radioimmunoassay
SD	Standardabweichung
SD-Fkt.	Schilddrüsenfunktion
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
sin.	sinister/sinistra
stimCT	stimuliertes Calcitonin
TBG	Thyroxin bindendes Globulin
Tg-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TH	Thyreoiditis Hashimoto
TPO-AK	Thyreoidale-Peroxidase Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptorantikörper
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone
TSH	Thyreoidea Stimulating Hormone, Thyreotropin
USD	US Dollar
V.	Vena
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm
5-JÜLR	5-Jahresüberlebensrate
10-JÜLR	10-Jahresüberlebensrate

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anatomisch-histologische Grundlagen der Schilddrüse.....	1
1.2	Funktion der Schilddrüse.....	2
1.2.1	Calcitonin	3
1.3	Schilddrüsentumore	4
1.3.1	Epidemiologie.....	4
1.3.2	Einteilung	4
2	Medulläres Schilddrüsenkarzinom, C-Zell-Karzinom, MTC	5
2.1	Familiäre MTC-Formen	5
2.1.1	Multiple endokrine Neoplasie (MEN).....	6
2.2	Histopathologie.....	8
2.3	Metastasierung.....	9
2.3.1	Staging.....	9
2.3.1.1	pTNM-Klassifikation der malignen Schilddrüsentumore	10
2.3.1.2	European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).	12
2.3.1.3	National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study (NTCTCS).....	13
2.3.1.4	Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) [31]	13
2.4	Bildgebung	14
2.5	Therapie des MTC	14
2.6	Prognose des MTC	16
2.7	Nachsorge	16
2.8	Diagnose des (sporadischen) MTC	17
2.8.1	Pentagastrin-Stimulationstest	18
2.8.1.1	Alternative Stimulationstests	19
2.8.2	Feinnadelpunktion	20
2.9	Diagnose des hereditären MTC	20
2.10	Messverfahren	21
3	Fragestellung - Ziele.....	23
4	Methoden.....	24
4.1	Daten und Recherche.....	24
4.2	Patienten	26
4.3	Calcitonin-Messung – Allgemein.....	26
4.3.1	Basale Calcitonin-Messung	26
4.3.2	Pentagastrin-Test	27
4.3.3	Messverfahren zur CT-Bestimmung	27

5	Ergebnisse	29
5.1	Patienten im Überblick	29
5.2	Calcitonin-Übersicht.....	32
5.3	Geschlechterunterschied.....	34
5.4	Schilddrüsenfunktion.....	35
5.5	Klinische Diagnose.....	35
5.6	Patientenalter	36
5.7	Pentagastrin-Tests.....	37
5.8	Histopathologische Ergebnisse.....	37
5.9	MEN-Nachweis	39
5.10	Prävalenz	39
5.11	IRMA und EIA im Vergleich	40
6	Fallpräsentationen.....	44
6.1	MTC-Patienten	44
6.1.1	Patientin 1	46
6.1.2	Patient 2	46
6.1.3	Patient 3	47
6.1.4	Patient 4	49
6.1.5	Patient 5	50
6.2	CCH-Patienten.....	52
6.2.1	Patient 1	54
6.2.2	Patient 2	55
6.2.3	Patientin 3	56
6.2.4	Patient 4	57
6.2.5	Patient 5	58
6.2.6	Patient 6	59
6.2.7	Patientin 7	60
7	Diskussion.....	61
7.1	Schlussfolgerung	70
	Literaturverzeichnis.....	72
	Tabellenverzeichnis	77
	Abbildungsverzeichnis	78

1 Einleitung

Um das Krankheitsbild des medullären Schilddrüsenkarzinoms, dessen Pathogenese, pathologische Eigenschaften und klinische Manifestationen besser verstehen zu können, ist es entscheidend, die topographischen, physiologischen und histologischen Grundlagen der Schilddrüse zu kennen.

1.1 Anatomisch-histologische Grundlagen der Schilddrüse

„Die Schilddrüse gehört – zusammen mit den Inselzellen des Pankreas – zu den ersten endokrinen Organen, die sich im Embryo entwickeln und bereits pränatal im Sinne ihrer adulten Form und Funktion differenziert sind“ [1, Seite 240].

In der dritten Embryonalwoche entwickelt sich aus dem median verdickten Entoderm am Boden des Zungengrundes ein Epithelstrang, der sich auf der Höhe des zweiten Schlundbogens nach kaudal wachsend zum Ductus thyroglossus umformt. Dieser wächst zwischen Haut und Halseingeweiden in die Tiefe bis sich das distale Ende in zwei Lappen teilt.

Ab der zehnten Embryonalwoche kann man Kolloid und aktives Schilddrüsenhormon nachweisen. Zwischen den entstehenden Follikeln sind zu diesem Zeitpunkt bereits die parafollikulären C-Zellen zu finden, die aus dem ultimobranchialen Organ entstehen, das in der fünften Schlundtasche angelegt wird. Entwicklungsgeschichtlich und funktionell haben diese Zellen mit der Schilddrüsenanlage also nichts gemeinsam [1, 2].

Makroskopisch ist die Schilddrüse eine rotbraune, leicht höckerige, innersekretorische Drüse. Die beiden Lappen liegen halbringförmig vor dem zweiten bis vierten Trachealring und sind durch den Isthmus miteinander verbunden [3].

Das Gewicht der normalen Schilddrüse des Erwachsenen liegt zwischen 20 und 30 g [4, 5].

1.2 Funktion der Schilddrüse

Die Schilddrüse gehört zu der heterogenen Gruppe der Hormon produzierenden Organe. Wie man schon bei der Entstehung erkennen kann, besteht diese Drüse aus zwei unterschiedlichen Zellarten, die natürlich wiederum unterschiedliche Aufgaben bzw. Funktionen haben.

Einerseits bilden die für die Schilddrüse typischen Follikel die so genannten „Schilddrüsenhormone“ Tetrajodthyronin (Thyroxin, T_4) und Trijodthyronin (T_3). Ohne hier näher auf die Biosynthese dieser Hormone, die eng mit dem Jod-Stoffwechsel verbunden ist, einzugehen, muss ihre Funktion im Organismus dennoch kurz erwähnt werden [6].

- Steigerung des Grundumsatzes und Gesamtstoffwechsels durch vermehrten Sauerstoffverbrauch in nahezu allen Geweben [6,7],
- gesteigerte Thermogenese [8],
- Aktivierung der Gluconeogenese, Glykogenolyse und Lipogenese [6],
- fördernder Einfluss auf Wachstum und Entwicklung [7],
- Erhöhung der Kontraktilität des Herzmuskels durch Zunahme der β -Rezeptoren im Myocard [6].

Andererseits gibt es in der Schilddrüse auch einzelne dazwischen liegende so genannte parafollikuläre oder C-Zellen [4]. Sie sind vor allem im oberen und mittleren Drittel der beiden Schilddrüsenlappen lokalisiert [9]. Diese Zellen gehören zum diffusen endokrinen System oder APUD-System (**a**mine **p**recursor **u**ptake and **d**ecarboxylation system) [14]. Sie sind gekennzeichnet durch die Fähigkeit, Amine bzw. deren Vorstufen aufzunehmen und zu decarboxylieren und damit Peptidhormone zu bilden [8]. Die C-Zellen bilden vor allem Calcitonin (CT), aber auch Chromogranin A, Neuron spezifische Enolase und Serotonin [9].

Auf das von den C-Zellen gebildete Calcitonin wird aufgrund seiner Wichtigkeit für diese Diplomarbeit im folgenden Kapitel näher eingegangen.

1.2.1 Calcitonin

Humanes Calcitonin ist ein Polypeptidhormon aus 32 Aminosäuren mit einer Disulfidbrücke zwischen Position 1 und 7 und einem carboxyterminalen Prolinamid [10].

Die gesamte Peptidkette ist für die biologische Wirkung erforderlich [11].

Das Molekulargewicht beträgt 3500 D und die Halbwertszeit liegt je nach Literatur zwischen 45 Minuten und wenigen Stunden [8, 10-12].

Sowohl die physiologische Bedeutung von CT als auch seine pathophysiologische Rolle sind nicht völlig geklärt. Man weiß mittlerweile jedoch, dass CT die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen hemmt, indem es die Osteoklastenaktivität herabsetzt [7, 8, 10-12]. Da die Zellen des proximalen Tubulus und der Henle-Schleife spezifische Membranrezeptoren besitzen, steigert CT an der Niere die Ausscheidung von Kalzium- und Phosphat-, sowie in geringerem Maße auch von Natrium-, Kalium- und Magnesiumionen [8].

„Die Regulation der Calcitonin-Abgabe erfolgt durch die Kalziumionen-Konzentration im Extrazellularraum: Zunahme des Kalziumspiegels steigert, Abnahme hemmt die Hormonsekretion“ [11, Seite 398]. Aber nur ein akuter Kalziumanstieg im Plasma stimuliert die Ausschüttung, eine chronische Erhöhung des Kalziums führt nicht zu einem CT-Anstieg [10]. *„Die Calcitonin-Sekretion wird ferner nach Nahrungsaufnahme durch gastrointestinale Hormone, z.B. Gastrin und Cholezystokinin, stimuliert. Auf diese Weise werden die mit der Nahrung aufgenommenen Kalziumionen rasch in die Knochendepots eingebaut, so dass es nicht zu einem Anstieg der Blutkalziumionenkonzentration kommt. Das wiederum bedeutet, dass der Parathormonspiegel nicht abfällt, was eine rasche Ausscheidung der resorbierten Kalziumionen durch die Niere zur Folge hätte (so genannte „Kalzium-konservierende Wirkung“ von Calcitonin)“* [11, Seite 398].

Folgende Situationen können einen erhöhten CT-Spiegel bewirken: letztes Trimenon einer Schwangerschaft, orale Kontrazeption, ektope Produktion bei nicht-thyroidalen Tumoren wie z.B. kleinzelliges Bronchialkarzinom, neuroendokrine Tumoren, (chronische) Niereninsuffizienz [10, 12].

Krankheitssymptome aufgrund von erniedrigtem CT-Spiegels sind nicht bekannt [7].

Obwohl die physiologische Bedeutung des CT noch nicht befriedigend geklärt ist, kann es therapeutisch eingesetzt werden [8]. Es ist unter anderem indiziert bei schwerer Hyperkalzämie, Morbus Paget (Osteodystrophia deformans), Sudeck Syndrom im Stadium

II und III, (postmenopausaler) Osteoporose, Schmerzen infolge von Osteoporose oder tumorbedingter Osteolysen [9, 11].

„Wegen seiner Polypeptidstruktur muss Calcitonin parenteral (subkutan, tief intramuskulär, intravenös oder nasal) verabreicht werden“ [11, Seite 398].

Mögliche Nebenwirkungen sind unter anderem Nausea, Flush-Symptomatik, oder gastrointestinale Beschwerden [9, 11, 12].

CT gilt weiters als der wichtigste und sensitivste Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom [7, 14, 22, 23, 30, 32, 39, 40, 43].

1.3 Schilddrüsentumore

Es wird aufgrund des Themas dieser Diplomarbeit darauf verzichtet näher auf die gutartigen Erkrankungen der Schilddrüse einzugehen.

1.3.1 Epidemiologie

Wie in jedem Organ oder Gewebe können sich auch in der Schilddrüse Neoplasien entwickeln.

Die Malignome der Schilddrüse sind die häufigsten endokrinen Neoplasien. Die Inzidenz beträgt je nach Literatur 3/100.000 bis 9/100.000 Erkrankungen jährlich. Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom sind Frauen zweimal bis dreimal häufiger betroffen als Männer. Beim anaplastischen und C-Zell-Karzinom herrscht ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis [7, 13].

1.3.2 Einteilung

- Differenzierte Karzinome
 - a) Papilläres Karzinom (50-80 %) [5, 7]
 - b) Follikuläres Karzinom (10-30 %) [5, 7]
- Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom (3-10 %)
- Medulläres (C-Zellen-) Karzinom (1,4-12 %) [5, 7, 14-16]

In den folgenden Kapiteln wird nur auf das medulläre Schilddrüsenkarzinom näher eingegangen.

2 Medulläres Schilddrüsenkarzinom, C-Zell-Karzinom, MTC

- 1959: Das medulläre Schilddrüsenkarzinom wird erstmals von John B. Hazard und George Crile beschrieben [17].
- 1961 beschreibt JH Sippel den Zusammenhang zwischen Phäochromozytom und Schilddrüsenkarzinom [18].
- 1966 kann ED Williams demonstrieren, dass das medulläre Schilddrüsenkarzinom aus den Calcitonin produzierenden parafollikulären Zellen entsteht [19].
- 1968 wurde der Begriff „multiple endokrine Neoplasie Typ 2“ mit familiärem MTC, Phäochromozytom und Hyperparathyreoidismus assoziiert [20].
- 1993 wurde erkannt, dass für MEN 2a, MEN 2b und FMTC eine Mutation im RET-Protoonkogen verantwortlich ist [21].

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom tritt je nach Literatur in 70-85 % der Fälle sporadisch und in 15-25 % familiär gehäuft auf [2, 5, 7, 14, 22, 23].

Im Gegensatz zum genetischen MTC tritt der sporadische Tumor häufig in einem solitären Knoten auf. Er ist meist im oberen und mittleren Drittel des Schilddrüsenlappens lokalisiert, weil dort die Dichte an C-Zellen am größten ist [9, 13, 14].

Das sporadische MTC hat seinen Altersgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Die hereditären Karzinome treten jedoch schon im jüngeren Lebensalter auf [7].

2.1 Familiäre MTC-Formen

Die familiären Formen des MTC weisen einen autosomal-dominanten Erbgang auf. Sie treten im Rahmen der MEN 2a und MEN 2b-Syndrome oder isoliert als FMTC (familiäres MTC) bzw. MTC-only-Syndrome auf [24].

2.1.1 Multiple endokrine Neoplasie (MEN)

„Die multiplen endokrinen Neoplasien (MEN) sind gekennzeichnet durch das zeitlich unabhängige Auftreten endokriner, zum Teil maligner Tumoren“ [25, Seite 173].

Das **MEN 1**-Syndrom (Werner-Syndrom) ist charakterisiert durch Hypophysentumore (Prolaktinom, Akromegalie, Cushing-Syndrom), Tumore im Pankreas bzw. Duodenum (Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, VIPom) und primärem Hyperparathyreoidismus [5, 25, 26]. Diese Erkrankung entsteht durch die inaktivierende Mutation des MENIN-Tumorsuppressorgens am Chromosom 11q13 [5].

Die für die MEN 2-Syndrome verantwortliche Punktmutation des RET (**RE**arranged during Transfection) -Protoonkogens liegt auf dem Chromosom 10q11.2 und kodiert für einen Tyrosinkinase-Rezeptor. Die Mutation bei MEN 2a betrifft den extrazellulären zysteinreichen Anteil des RET-Protoonkogens [9]. „Es handelt sich hierbei um eine Punktmutation mit Austausch eines einzelnen Nukleotids. Beim MEN 2b-Syndrom wird eine Punktmutation in der intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne des RET-Protoonkogens beobachtet“ [25, Seite 173].

Das **MEN 2a**-Syndrom (Sipple-Syndrom) zeigt in fast 100 % der Fälle ein *medulläres Schilddrüsenkarzinom*, in 50 % der Fälle auch ein *Phäochromozytom* und in ca. 20-30 % der Fälle zusätzlich einen primären *Hyperparathyreoidismus* [7, 9, 21]. Das MTC ist der früheste Tumor der entsteht und die häufigste Krebs-assoziierte Todesursache der MEN 2a-Patienten [21].

MEN 2b (Gorlin-Syndrom) ist ein Syndrom, das mit *MTC* in Kombination mit *Phäochromozytom*, *Ganglioneurome* im Bereich der Schleimhäute des Mundes und des Gastrointestinaltraktes und *marfanoidem Habitus* einhergeht [5, 7, 9].

Beim **FMTC** (non-MEN) tritt das medulläre Schilddrüsenkarzinom isoliert auf.

	MEN 2a (70 %)	MEN 2b (10 %)	Non-MEN (20 %)
Altersgipfel	20.-30. Lj.	10.-20. Lj.	40.-50. Lj.
Vererbung	autosomal- dominant		
RET-Protoonkogen	EXON 10, 11	EXON 16	EXON 10, 11

Tabelle 1: Genetische medulläre Schilddrüsenkarzinome [aus 7, Seite 645]

Lj. = Lebensjahr

Bei Patienten mit diesen Mutationen kann man eine altersabhängige Progression von einer CCH (C-Zell-Hyperplasie) zum MTC beobachten [14]. Beim MEN 2b entwickelt sich das MTC bereits im jüngeren Alter und ist meist aggressiver als beim MEN 2a [27]. Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen in der Kindheit sind beim MEN 2b-assoziierten MTC keine Seltenheit [21]. Die familiären MTC's sind generell aggressiver als die sporadischen MTC's [5, 13].

Dank moderner molekulargenetischer Verfahren können Patienten, die Träger dieser Keimbahnmutation sind, identifiziert werden und auch dessen Verwandte gezielt auf diese Mutation hin gescreent werden [5].

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom ist wegen der im Laufe des Lebens nahezu 100%igen Erkrankungswahrscheinlichkeit der Familienangehörigen eines Indexpatienten, die das mutierte RET-Gen nachweislich geerbt haben, eine präventive Thyreoidektomie sinnvoll [9, 13].

Somit sind MEN 2-Syndrome die ersten Erkrankungen, für die eine prophylaktische Operation empfohlen wird, basierend allein auf dem Ergebnis des genetischen Tests [21].

Wobei die Meinungen über den Zeitpunkt der Operation kontroversiell diskutiert werden.

Bei Patienten mit so genannten high-risk Mutationen in den Codons 883, 918 und 922, die mit MEN 2b assoziiert sind, sollte eine totale Thyreoidektomie mit zentraler Neck Dissection bis zum sechsten Lebensmonat, maximal bis zum ersten Lebensjahr in Betracht gezogen werden. Kinder mit Mutationen in den Codons 611, 618, 620, 634 und 891 sollten einer Thyreoidektomie und zentraler Neck Dissection bis zum fünften bzw. sechsten Lebensjahr unterzogen werden. Mutationen in den Codons 768, 790, 791 und 804 gelten als „intermediate risk“ und bei Trägern dieser Mutation sollten in kurzen Abständen CT und CEA (carcinoembryonales Antigen) bestimmt werden [9, 13, 14, 21].

Die histopathologische Untersuchung der entfernten Schilddrüse bei MEN-Patienten zeigt in fast allen Fällen eine Veränderung der C-Zellen, die entweder eine CCH (diffus oder nodulär), ein medulläres Mikrokarzinom oder ein medulläres Makrokarzinom isoliert oder *gleichzeitig* aufweisen kann. Darum ist es auch notwendig die gesamte Schilddrüse histologisch zu untersuchen [27].

Das hereditäre MTC ist eine multizentrische Erkrankung, deshalb sind die C-Zell-Veränderungen auch bilateral und multifokal und betreffen meistens die oberen zwei Drittel des Schilddrüsenlappens, weil dort die C-Zellen die höchste Dichte aufweisen [9, 13, 27, 28]. Bei MEN-Patienten wird die CCH als eine Präkanzerose angesehen, da sich aufgrund der vorliegenden Mutation in allen C-Zellen ein medulläres Karzinom entwickeln kann [9, 13]. Bei allen anderen Patienten ist die CCH nicht als Vorstufe eines MTC einzustufen [29].

Durch das molekulargenetische Screening konnte die 5-Jahresüberlebensrate auf 86 % und die 10-Jahresüberlebensrate auf 64 % verbessert werden [9].

Deshalb fordern mehrere Autoren, dass bei allen Patienten mit MTC eine Genanalyse durchgeführt werden soll, damit familiäre Formen frühzeitig erkannt und weitere Familienmitglieder untersucht werden können [2, 9, 13, 30-32]. Weil ein positives Ergebnis eine prophylaktische Thyreoidektomie nach sich ziehen würde, fordern einige Autoren sogar, dass die genetische Testung an zwei getrennten Labors und an zwei verschiedenen Blutproben durchgeführt wird, damit das Risiko des Vertauschens reduziert wird [9].

Nach erfolgter MTC-Operation sollten regelmäßig Vorsorgeuntersuchungen auf Phäochromozytom, durch Bestimmung der Katecholamine im Serum und im Harn, und beim MEN 2a zusätzlich auf primären Hyperparathyreoidismus, durch Bestimmung von Parathormon und Kalzium im Serum, durchgeführt werden [7, 13].

2.2 Histopathologie

Das histologische Bild des medullären Schilddrüsenkarzinoms kann stark variieren:

„Die C-Zellen können inselförmig hyperplastisch sein oder ein Karzinom bilden. Gutartige Formen (C-Zellen-Adenome) werden in der WHO-Systematik nicht aufgeführt.

Histologisch handelt es sich beim C-Zell-Karzinom um eine nicht abgekapselte Neubildung mit einem soliden, trabekulären, drüsigen, medullären, papillären, karzinoidähnlichen, kleinzelligen, anaplastischen oder spindelzelligen Aufbau. Das Stroma ist sehr faserreich

und häufig verkalkt. Ferner kann es in 60 % der Fälle Amyloidablagerungen einschließen. Die histologische Diagnose wird durch den immunhistochemischen Nachweis von Calcitonin in den Tumorzellen gesichert“ [24, Seite 274].

Mögliche andere Sekretionsprodukte des C-Zell-Karzinoms sind Schleim, ACTH, CEA, Histaminase, Melanin, Somatostatin, Gastrin-releasing-Peptide (GRP) und Serotonin [5, 24].

Außerdem kann man den neuroendokrinen Phänotyp der Tumorzellen anhand von Synaptophysin (in Vesikeln) und Chromogranin A (in der Matrix der neurosekretorischen Granula) mit Hilfe des Elektronenmikroskops nachweisen [5].

2.3 Metastasierung

Das MTC wächst langsam, metastasiert jedoch frühzeitig lymphogen in die zervikalen und mediastinalen Lymphknoten und später auch hämatogen in Leber, Lunge, Knochen und Gehirn [9, 26]. Bei 30-60 % der Patienten mit sporadischem MTC sind bereits bei Diagnosestellung regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden [9, 13, 15].

Zwischen der Höhe der CT-Konzentration und der Tumormasse besteht eine Korrelation [10, 30, 33].

Klinisch kann aufgrund der sezernierten neuroendokrinen Hormone bei einem Drittel der Patienten mit Metastasen eine therapieresistente Diarrhoe, aber auch Cushing Syndrom-ähnliche Symptome wie Flush auftreten [7, 9, 12, 31].

2.3.1 Staging

Die Ziele des Stagings bei einem histologisch gesicherten MTC sind mögliche locoregionale und Fernmetastasen zu finden und das eventuelle Vorhandensein von Tumoren im Zusammenhang mit MEN 2a und MEN 2b einzuschätzen [34].

Es existieren verschiedene Klassifikationssysteme für Schilddrüsentumore. Die gängigsten werden hier aufgelistet.

2.3.1.1 pTNM-Klassifikation der malignen Schilddrüsentumore

6. Auflage, 2002 (ab 01.01.2003)

5. Auflage, 1997 (bis 31.12.2002)

pT	Primärtumor		
T X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	TX	idem
T 0	Kein Anhalt für Primärtumor	T 0	idem
T 1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse	T 1	Tumor ≤ 1 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T 2	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse	T 2	Tumor > 1 cm und ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T 3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (M. sternothyroideus oder perithyreoidales Weichgewebe)	T 3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T 4a	Tumor mit Ausdehnung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens	T 4	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse
T 4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis		
m	multifokale Tumoren, gleich welcher Histologie, sollen mit (m) gekennzeichnet werden, wobei die höchste T-Kategorie die Klassifikation bestimmt	a/b	Jede T-Kategorie kann weiter unterteilt werden in: a) solitärer Tumor, b) multifokaler Tumor (der größte Tumorherd ist für die Klassifikation bestimmend)
Alle undifferenzierten/anaplastischen Karzinome werden als T 4 klassifiziert.		-	

Tabelle 2: pT-Einteilung der Schilddrüsenkarzinome [35]

pN	Regionäre Lymphknoten		
N X	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		idem
N 0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen		idem
N 1	Regionäre Lymphknotenmetastasen		idem
N 1a	Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen präalaryngeale Lymphknoten)	N 1a	Metastasen in ipsilateralen Halslymphknoten
N 1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten	N 1b	Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder in mediastinalen Lymphknoten
pN 0	Selektive Lymphknotendissektion und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN 0 klassifiziert werden.	pN 0	Selektive Neck-Dissection und histologische Untersuchung von 6 oder mehr Lymphknoten ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen
Ein histologisches Grading wird nicht angewendet.		-	

Tabelle 3: pN-Einteilung der Schilddrüsenkarzinome [35]

pM	Fernmetastasen		
M X	Fernmetastase können nicht untersucht werden		idem
M 0	Keine nachweisbaren Fernmetastasen		idem
M 1	Nachweisbare Fernmetastasen		idem

Tabelle 4: pM-Einteilung der Schilddrüsenkarzinome [35]

TNM	
Stadium I	T1, N0, M0
Stadium II	T2-4, N0, M0
Stadium III	Jedes T, N1, M0
Stadium IV	Jedes T, jedes N, M1

Tabelle 5: TNM-Staging der Schilddrüsenkarzinome [5, Seite 397]

„Die wesentlichen Unterschiede zwischen der TNM-Klassifikation 1997 und 2002: Das T1-Stadium beinhaltet alle Tumorgößen bis 2 cm (TNM 1997: bis 1 cm). Organüberschreitende Tumoren werden bei minimaler Invasion den T3-Stadien zugerechnet (TNM 1997: jede Organüberschreitung bedeutet T4-Stadium). Das undifferenzierte Karzinom (anaplastisches Karzinom) ist immer ein T4-Stadium. Beim Lymphknoten-Staging ist für die Bewertung pN0 nur mehr der Nachweis eines einzigen begutachteten tumorfreien Lymphknotens erforderlich“ [36].

2.3.1.2 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [31]

Scoring System
+ 12 falls männlich
+ 10 falls medullär oder follikulär wenig differenziert
+ 45 falls anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
+ 10 falls extrathyroidale Tumorinvasion
+ 15 falls 1 Fernmetastase vorliegt
+ 30 falls multiple Metastasen vorliegen
Summe aller Punkte

Tabelle 6: EORTC-Klassifikationssystem

Gruppe 1: < 50 Punkte
Gruppe 2: 50-65 Punkte
Gruppe 3: 66-83 Punkte
Gruppe 4: 84-108 Punkte
Gruppe 5: ≥ 109 Punkte

Tabelle 7: EORTC-Gruppeneinteilung

2.3.1.3 National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study (NTCTCS) [31]

NTCTCS	
Stadium I	C-Zell Hyperplasie
Stadium II	Tumorgröße <1cm
Stadium III	Tumorgröße ≥ 1 cm oder positive Lymphknotenmetastasen
Stadium IV	Extrathyroidale Invasion oder extracervikale Metastasen

Tabelle 8: NTCTCS-Staging des MTC

2.3.1.4 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) [31]

SEER Krankheitsausdehnung	
Lokal	Tumor auf die Schilddrüse begrenzt
Regional	Extrathyroidale Ausbreitung oder regionale Lymphknotenmetastasen
Metastasen	Metastasen in extrathyroidalen Lymphknoten oder Organen

Tabelle 9: MTC-Einteilung nach SEER-Kriterien

2.4 Bildgebung

Mehrere Studien haben sich mit der Fragestellung befasst, welche Bildgebungsverfahren man für die Metastasensuche bzw. für ein exaktes Staging einsetzen sollte. Roman et al. und Giraudet et al. empfehlen folgende Untersuchungsverfahren [14, 37]:

- Sonographie des Halses,
- Computertomographie des Thorax um die Lunge und das Mediastinum zu beurteilen,
- Magnetresonanztomographie der Leber,
- Skelettszintigraphie,
- Magnetresonanztomographie des axialen Skeletts.

Die Kombination dieser Bildgebungsverfahren stellt die derzeit genaueste Methode dar um einen exakten Überblick über das Ausmaß der Metastasierung zu erhalten. Das PET/CT allein hat eine niedrigere Sensitivität und einen niedrigeren prognostischen Wert als die Kombination der oben angeführten Untersuchungen [14, 37].

Die Malignitätskriterien bei der Schilddrüsenultraschalluntersuchung beschreiben Giraudet et al als hypoechogenen Knoten oder Masse mit peripherer Hypervaskularisation und Mikrokalzifikationen [37]. Eine andere Studie vertritt die Meinung, dass es zwischen einem MTC und einem anderen Schilddrüsentumor sonographisch keine Unterschiede gibt [15].

2.5 Therapie des MTC

Die derzeitige Therapie der Wahl und einzig kurative Therapiemöglichkeit ist die operative Entfernung des gesamten neoplastischen Gewebes. Als primäres Operationsverfahren sollte zumindest eine totale Thyreoidektomie durchgeführt werden. Viele Autoren empfehlen aufgrund der frühen lymphogenen Metastasierung zusätzlich zum gleichen Zeitpunkt eine zentrale Neck Dissection durchzuführen. Diese Operation umfasst vertikal den Bereich zwischen Os hyoideum bis Clavicula und horizontal den Bereich zwischen den Karotisscheiden [21]. Die Lymphknoten im oberen Mediastinalbereich (alle Lymphknoten zwischen V. brachiocephalica und Trachealbifurkation) und im lateralen Halsabschnitt sollten makroskopisch untersucht und bei Auffälligkeiten ebenfalls entfernt werden [9, 38]. Diese ausgedehnte Operation bietet die besten Heilungschancen [13]. Pelizzo et al. fanden jedoch heraus, dass Patienten mit zusätzlicher lateraler Neck

Dissection (Karotisscheide bis M. trapezius, N. hypoglossus bis V. subclavia) eine schlechtere Prognose hatten, als Patienten die nur einer Thyreoidektomie mit zentraler Neck Dissection unterzogen wurden [34, 38].

Beide Operationsvarianten sollten aufgrund ihrer recht hohen Komplikationsrate (Verletzung von Gefäßen und Nerven in dieser Region bzw. iatrogener Hypoparathyreoidismus) nur von erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden [21].

Die Therapie von inoperablen und metastasierten MTC's ist schwierig, weil MTC's meist nicht strahlensensibel sind [2, 7, 26].

Da sich das MTC am Jodstoffwechsel nicht beteiligt, ist eine Radiojodtherapie, die bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mit großem Erfolg angewandt wird, ebenso nicht sinnvoll [2, 7].

Vorerst war man der Meinung, dass eine externe Bestrahlung und Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung nur palliativ eingesetzt werden können. Neuere Studien beweisen allerdings, dass bei ausgedehnter lokaler Metastasierung im Halsbereich die externe Radiatio die Tumormasse und die Häufigkeit von Lokalrezidiven reduzieren kann [13, 31].

Auch neue Chemotherapeutika werden als Therapiemöglichkeit in aktuellen Studien beschrieben. Vandetanid (ZD6474, ZACTIMA) ist eine einmal täglich anzuwendende, orale antineoplastische Medikation, die selektiv RET-, VEGFR- (vascular endothelial growth factor receptor) und EGFR- (epidermal growth factor receptor) Tyrosinkinase hemmt. Es wird zum Beispiel zur Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms eingesetzt. Roman et al. beschreiben in ihrer Studie, dass man bei über 50 % der Patienten mit MTC einen signifikanten Abfall der CT-Konzentration beobachten konnte. Außerdem wurde Vandetanib von den Patienten generell gut toleriert [14].

2.6 Prognose des MTC

Die Prognose des MTC ist im Allgemeinen schlechter als die des papillären bzw. follikulären Karzinoms, aber besser als die des anaplastischen Karzinoms [31]. In erster Linie ist die Prognose vom Alter des Patienten bei Diagnosestellung, vom Stadium der Krankheit (früher Diagnosezeitpunkt) und schließlich auch vom Erfolg der Operation abhängig [14, 22, 31, 32, 39]. Die vollständige chirurgische Resektion des Tumors ist für einen MTC-Patienten wichtiger als für einen Patienten mit papillärem oder follikulärem Karzinom, weil eine Radiojodtherapie beim MTC nicht effektiv ist [16].

Das sporadisch auftretende MTC zeigt bei Fehlen von Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose eine recht gute Prognose [5]. Das MTC weist eine 5-Jahresüberlebensrate zwischen 50 und 86 % [9, 26] und eine 10-Jahresüberlebensrate von 50 bis 76 % auf [7, 15]. Eine Studie aus Japan ist noch optimistischer und beschreibt eine 10-Jahresüberlebensrate von 89 % und eine 20-Jahresüberlebensrate von 83 % [16].

Roman et al. geben sogar eine 10-Jahresüberlebensrate von 95 % an, wenn das MTC auf die Schilddrüse begrenzt ist, und 75 %, wenn das MTC eine regionale Ausbreitung aufweist [14].

Beim Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen sinkt die 10-Jahresüberlebensrate auf nur mehr 40 % [5, 14].

2.7 Nachsorge

Ein Patient gilt als geheilt, wenn der CT-Wert postoperativ im Referenzbereich (oft sogar unter der Nachweisgrenze) liegt und durch Pentagastrin nicht mehr stimulierbar ist.

Es gibt bis dato jedoch keine allgemein gültigen Empfehlungen was die Nachsorge eines operierten MTC betrifft. Viele Lehrbücher und Studien sind sich allerdings einig, dass neben der halbjährlichen Kontrolle der basalen Konzentration dann nur alle 2-5 Jahre ein Pentagastrin-Test durchgeführt werden sollte. Außerdem sollten bei Patienten, die einer prophylaktischen Thyreoidektomie unterzogen worden sind, die Katecholamine im Serum und Harn sowie Parathormon und Kalzium einmal jährlich bestimmt werden um ein im Rahmen einer MEN 2a oder MEN 2b entstandenes Phäochromozytom bzw. Hyperparathyreoidismus nicht zu übersehen.

Postoperativ persistierend erhöhte CT-Werte sprechen für einen Resttumor oder das Vorliegen von Metastasen [10, 12, 21].

2.8 Diagnose des (sporadischen) MTC

Zur Diagnose und Verlaufskontrolle dient primär das vom Tumor vermehrt produzierte CT; eventuell zusätzlich das CEA (carcinoembryonales Antigen), das ebenfalls erhöht sein kann [12].

Es besteht die Möglichkeit einerseits das basale Calcitonin (bCT) als auch das stimulierte Calcitonin (stimCT) zu bestimmen.

Die Messung des CT sollte immer unter den gleichen Bedingungen ablaufen. Die Blutabnahme sollte am nüchternen Patienten mit einem Serum- oder Plasmaröhrchen durchgeführt werden. 1ml Blut ist ausreichend. Innerhalb von 30 Minuten nach Abnahme soll die Blutprobe abzentrifugiert und wenn sie nicht gleich analysiert wird auf -20°C tief gefroren werden um dessen Stabilität zu gewährleisten [10, 12, 29].

Meistens wird die konventionelle Einheit pg/ml verwendet. Der *Umrechnungsfaktor* von pg/ml bzw. ng/l in die internationale Einheit pmol/l lautet: **pg/ml (ng/l) x 0,28 = pmol/l** [10, 12].

Falls eine Hypercalcitoninämie festgestellt wurde, darf man nicht außer Acht lassen, dass gewisse Störfaktoren existieren, die den CT-Wert verfälschen können. Mögliche Einflüsse sind Alkohol, Kalzium, Lipämie, Hyperbilirubinämie, Hämolyse, medikamentöse Einnahme von CT (auch als Nasenspray) und eine bestehende Niereninsuffizienz. Deshalb ist es wichtig eine genaue Medikamentenanamnese durchzuführen und den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten zu kennen. Falls andere Einflussfaktoren ausgeschlossen werden können, sollte die Hypercalcitoninämie in einer zweiten Messung (ggf. mit einem anderen Assay) bestätigt werden [29].

Für den Normbereich des CT gibt es bislang keine allgemein gültigen Werte. Der Referenzbereich ist abhängig von der jeweiligen Bestimmungsmethode und dem verwendeten Assay [10].

Im Gegensatz zu den Schilddrüsenhormonen im engeren Sinn, wird bei CT von vielen Labors ein unterschiedlicher Referenzbereich für Männer und Frauen angegeben. Einen zu niedrigen CT-Wert gibt es nicht. Ein niedriges CT hat auch keinen Krankheitswert bzw. bewirkt keine bestimmten Symptome [7].

„Der untere Grenzwert ist bislang mit keinem Assay zu eruieren“ [10, Seite 1318].

Der obere Grenzwert ist jedoch gut definiert aber vom jeweiligen Analyseverfahren abhängig.

Beispiele für Referenzbereiche von basalem Calcitonin (pg/ml):

Männer	Frauen
< 2-48	< 2-10 [5, 10]
< 8	< 4 [12]
≤ 10	≤ 10 [30, 33, 40-42]
≤ 20	≤ 20 [22]

Tabelle 10: Referenzbereiche von bCT

Ein empfehlenswerter Algorithmus ist die Kontrollbestimmung des basalen CT und bei wiederum positivem Befund die Messung nach Pentagastrin-Stimulation [29].

2.8.1 Pentagastrin-Stimulationstest

Der Pentagastrin-Test gilt als Goldstandard für die Primärdiagnose eines MTC bei suspektem Sonographiebefund und niedrig bis moderat erhöhten basalen CT-Werten [12].

Prinzip: Pentagastrin ist ein synthetisches Pentapeptid, bestehend aus einem carboxyl-terminalem Tetrapeptid, welches die aktive Komponente in allen natürlichen Gastrinen ist [23]. Patienten mit MTC oder CCH zeigen nach Gabe von Pentagastrin einen deutlich stärkeren CT-Anstieg als Normalpersonen [10].

Durchführung: Der Patient sollte nüchtern zur Blutabnahme kommen; auch Koffein oder Tabak sollte 24 Stunden zuvor nicht konsumiert werden [23]. Der CT-Spiegel wird je nach Literatur basal (0), 2, 5, 10, 15 Minuten nach der intravenösen Bolusinjektion von 0,5 µg Pentagastrin pro kg Körpergewicht bestimmt [13]. Einige Studien empfehlen sogar häufigere Messungen (0, 1, 2, 3, 5, 10, 15, 30 Minuten post injectionem) [22, 23, 31, 43].

Bekannte *Nebenwirkungen*, über die der Patient informiert werden sollte, sind retrosternales bzw. epigastrisches Engegefühl, Übelkeit, Erbrechen, metallischer Geschmack, Wärmeempfinden, Prickeln in den Extremitäten, Bauchkrämpfe, ösophageale Spasmen, Tachykardie. Die Symptome bilden sich jedoch meist innerhalb von zwei Minuten spontan zurück [9, 13].

Obwohl nach der Gabe von Pentagastrin viele Nebenwirkungen auftreten können, bleibt es der Test der ersten Wahl für die Diagnose des MTC, weil bis jetzt keine potenteren CT-Stimulatoren bekannt sind [23].

Beispiele für Referenzbereiche von Pentagastrin-Tests (pg/ml):

Männer	Frauen
< 79	< 50 [10]
< 60	< 60 [22]
< 100	< 100 [12, 23, 30, 40, 41]

Tabelle 11: Referenzbereiche von stimuliertem Calcitonin

2.8.1.1 Alternative Stimulationstests

Pentagastrin ist in vielen Ländern, unter anderem in Japan und den USA, nicht erhältlich [14, 42-44]. Bei mangelnder Verfügbarkeit von Pentagastrin kann alternativ auch Omeprazol oder Kalzium als CT-Stimulans verwendet werden [13]. Vitale et al. führen auch TRH als möglichen Stimulus für CT an, wobei nicht näher auf den biochemischen Wirkmechanismus eingegangen wird [23].

Beim **Kalzium-Stimulationstest** wird CT basal, 5, 10, 15 und 30 Minuten nach intravenöser Infusion von 150 mg Kalzium über zehn Minuten gemessen [13].

Wirkung: Ein akuter Kalziumanstieg im Blut fördert die CT-Freisetzung aus den C-Zellen.

Beim **Omeprazol-Test** wird über 4 Tage zweimal täglich 20 mg Omeprazol oral verabreicht. Jeden Morgen wird beim nüchternen Patienten der CT-Wert bestimmt.

Wirkung: Omeprazol, ein Benzimidazol, hemmt die Magensäuresekretion durch selektive Hemmung der Protonenpumpe ($H^+ K^+ ATPase$) in den Parietalzellen des Magens. Die durch Omeprazol gehemmte Magensäure bewirkt einen Anstieg der endogenen Gastrinkonzentration im Serum, was wiederum einen CT-Anstieg nach sich zieht.

Omeprazol ist ein nebenwirkungsarmes und kostengünstiges Medikament, das weitläufig verfügbar aber weniger potent als Pentagastrin ist. Der Omeprazol-Stimulationstest kann verwendet werden, wenn der Pentagastrin-Test kontraindiziert ist, er aufgrund seiner Nebenwirkungen abgelehnt wird oder in Ländern wo Pentagastrin nicht erhältlich ist [23].

2.8.2 Feinnadelpunktion

Da durch die Bestimmung des CT schon sehr kleine C-Zell-Karzinome erfasst werden können, hat die Feinnadelpunktion, die abhängig von der Tumorgroße eine Sensitivität um 50 % aufweist, an Bedeutung verloren. Wenn dennoch eine Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) angefordert wird, wird empfohlen das Material (zusätzlich) in einem flüssigen Transportmedium zu versenden, weil dadurch ein besserer CT-Nachweis erfolgen kann [29].

2.9 Diagnose des hereditären MTC

„Der Pentagastrin-Test im Rahmen des Familienscreenings hat durch die Möglichkeit der molekulargenetischen Diagnostik der MEN 2 durch den Nachweis von Punktmutationen im RET-Protoonkogen an Bedeutung verloren“ [10, Seite 1317]. Das molekulargenetische Screening zeigt die Grenzen des Pentagastrin-Tests auf. Sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Ergebnisse können vorkommen [9, 10, 23]. *„Bei falsch-negativen Pg-Testen und Nachweis eines RET-Protoonkogens findet sich oft ein Mikrokarzinom. Bei Patienten mit falsch-positiven Testen könnte eine C-Zell-Hyperplasie zugrunde liegen, die aber nicht zwangsläufig die Vorstufe eines MTC sein muss“* [12, Seite 229].

Die Mehrzahl der Autoren sind sich einig, dass im Rahmen eines Familienscreenings bei Angehörigen von Patienten mit MTC der CT-Stimulationstest heute durch die molekulargenetische Analyse des RET-Protoonkogens ersetzt werden sollte [12]. Dies ist zudem sicherer als den Pentagastrin-Test bei allen Familienangehörigen durchzuführen [10].

Außerdem erübrigt eine unauffällige molekulargenetische Diagnostik bei Familienangehörigen den jährlich zu wiederholenden Pentagastrin-Test [12].

Dieses Verfahren hat eine sehr hohe Spezifität und kann für die Therapieplanung hilfreich sein, vor allem bei asymptomatischen Familienangehörigen mit biochemisch negativen Ergebnissen [23].

Dietlein et al. fordern bei jedem neu diagnostizierten MTC die obligate Differenzierung zwischen sporadischem und hereditärem MTC, denn 3-5 % aller scheinbar sporadischen MTC's werden aufgrund eines RET-Mutationsnachweises in der Keimbahn letztendlich als

familiär eingestuft [29]. Es liegt meist eine Neumutation oder eine nicht eruierbare Familienanamnese zu Grunde [10].

2.10 Messverfahren

Um den Tumormarker CT basal oder nach Stimulation, aber auch andere Schilddrüsenparameter, wie zum Beispiel fT_3 , fT_4 , Thyroxin bindendes Globulin (TBG), TSH, TG-AK, TRAK, TPO-AK zu bestimmen, können in der Nuklearmedizin verschiedene In-vitro-Analyseverfahren zum Einsatz kommen.

Den Grundstein dafür legten Berson and Yalow im Jahre 1959, als sie erstmals einen Radioimmunoassay (RIA) für das Pankreashormon Insulin beschrieben. Sie konnten somit zeigen, dass mit Hilfe von radioaktiven Substanzen als analytisches Hilfsmittel und deren emittierte ionisierende Strahlung als Messsignal, Konzentrationen biologisch wichtiger Substanzen in Körperflüssigkeiten mit sehr hoher Nachweisempfindlichkeit und Spezifität bestimmbar sind. Der Radioimmunoassay war damit der Vorreiter der radioaktivitätsfreien Verfahren Enzymimmunoassay, Fluoreszenzimmunoassay und Lumineszenzimmunoassay [45].

Methoden	Markierungssubstanz	Messsignal	Erstbeschreibung
Radioimmunoassay	Radionuklid	ionisierende Strahlung	1959
Enzymimmunoassay	Enzym	Lichtabsorption durch enzymatisch gebildeten Farbstoff	1971
Fluoreszenzimmunoassay	fluoreszierende Verbindung	Fluoreszenzlicht	1973
Lumineszenzimmunoassay	lumineszierende Verbindung	Lumineszenzlicht	1978

Tabelle 12: Immunoassays [45, Seite 59]

Die Voraussetzung für alle immunologischen Nachweisverfahren sind die Herstellbarkeit eines spezifischen Antikörpers gegen die Testsubstanz X (Analytmolekül) als Antigen, sowie die Markierbarkeit der Testsubstanz, z.B. mit ^{125}I (HWZ: 60 Tage). Die Weiterentwicklung des RIA ist der immunoradiometrische Assay (IRMA), der mit der so genannten Doppelantikörpermethode arbeitet. Hierbei wird der lösliche Antigen-Antikörper-Komplex durch den zweiten Antikörper, der den ersten Antikörper spezifisch bindet, ausgefällt. Diese Methode ist zwar aufwendiger, aber auch wesentlich präziser als das ursprüngliche Verfahren.

Die untere Nachweisgrenze des RIA ist 1 pmol/l und die des IRMA ist 0,3 fmol/l [45].

Wenn auch die In-vitro-Diagnostik sehr exakt geringste Substanzmengen nachweisen kann, ist sie wie jedes andere Testverfahren mit Fehlermöglichkeiten behaftet. Üblicherweise wird als Normbereich der Mittelwert \pm doppelter Standardabweichung definiert. Dies bedeutet allerdings, dass 5 % aller Normalpersonen Werte außerhalb des Normbereiches haben und somit definitionsgemäß pathologisch sind. Daraus ergibt sich die Forderung, dass In-vitro-Parameter niemals isoliert zur Diagnose führen dürfen, sondern dass sie im Kontext mit Anamnese, klinischem Befund und weiteren technischen Parametern interpretiert werden müssen [46].

3 Fragestellung - Ziele

Ziel dieser Arbeit war es, sich intensiv mit dem Thema „medulläres Schilddrüsenkarzinom und der Bedeutung des Calcitonins als Tumormarker“ auseinander zu setzen und möglichst viele aussagekräftige Daten für die weitere Bewertung und Analyse retrospektiv zu sammeln.

Folgende Fragen sollten mit Hilfe von statistischen Testverfahren beantwortet werden:

- Haben Männer höhere CT-Werte als Frauen?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe des CT-Werts und dem Alter des Patienten?
- Unterscheiden sich die unterschiedlichen Schilddrüsenfunktionen hinsichtlich ihres CT-Wertes voneinander bzw. hat die Schilddrüsenfunktion einen Einfluss auf die Höhe des CT-Wertes?
- Unterscheiden sich die verschiedenen definierten „Diagnosen“ hinsichtlich ihres CT-Wertes voneinander bzw. gehen gewisse morphologische Veränderungen der Schilddrüse mit einem statistisch signifikant erhöhten CT-Wert einher?
- Wie viele medulläre Schilddrüsenkarzinome konnten im Rahmen der konsequenten Calcitonin-Bestimmung neu diagnostiziert werden (Prävalenz in der Studien- bzw. Risikopopulation)?

Nach systematischer Beantwortung dieser Fragen und Vergleichen mit anderen aktuellen Studien zu diesem Thema wollte man schließlich folgendes Ziel erreichen:

- Durch Empfehlung eines neuen Referenzbereiches für basales als auch stimuliertes Calcitonin soll eine Reduktion der falsch-positiven Fälle erzielt werden, trotzdem sollten alle medullären Schilddrüsenkarzinome erkannt werden (keine falsch-negativen Ergebnisse).

4 Methoden

4.1 Daten und Recherche

Diese Diplomarbeit gibt im Einleitungsteil einerseits einen allgemeinen Überblick über das medulläre Schilddrüsenkarzinom, dessen Erscheinungsformen und Häufigkeit (Inzidenz bzw. Prävalenz), molekulargenetischen Hintergrund und Diagnostik; andererseits werden dem Leser aktuelle Therapiemöglichkeiten, verschiedene Stagingssysteme und neue Kombinationen der Bildgebung näher gebracht.

Um an die entsprechenden Informationen zu gelangen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, in der sowohl einzelne Kapitel aus fundierten Lehrbüchern herangezogen und dementsprechend gekennzeichnet wurden, aber auch viel Wert auf neueste Daten aus Studien gelegt wurde.

In erster Linie wurden für die Recherche aktueller Erkenntnisse dieses Krankheitsbildes wissenschaftliche Datenbanken wie OVID und Medline verwendet.

Die Datenanalyse der CT-Messungen im endokrinologisch-nuklearmedizinischen Labor an der Universitätsklinik für Innere Medizin bildet jedoch den eigentlichen Kern dieser Arbeit. Hierfür wurden Daten der betroffenen Patienten aus den Arztbriefen der endokrinologischen Ambulanz, der endokrinchirurgischen Ambulanz der Universitätsklinik für Chirurgie, als auch den entsprechenden Befunden des pathologischen Institutes hinsichtlich Anamnese, (medikamentöser bzw. chirurgischer) Therapie und Laborparameter zusammengefasst und analysiert.

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte unter Verwendung der Statistik- und Analysesoftware SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Um die demographischen, klinischen und laborchemischen Daten mit einander zu vergleichen wurden nichtparametrische Tests wie der Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben und der Kruskal-Wallis-Test für mehr als zwei unabhängige Stichproben verwendet.

Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test herangezogen.

Um einen Zusammenhang zwischen zwei metrischen Variablen wie dem Alter der Patienten und deren CT-Wert aufzuzeigen, wurde eine Korrelation nach Spearman angewendet.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde in allen Testverfahren als statistisch signifikant akzeptiert.

Das Kapitel 6 beschäftigt sich zusätzlich mit den Fallpräsentationen von fünf neu diagnostizierten MTC-Patienten und sieben neu entdeckten CCH-Patienten. Es werden die klinischen Charakteristika dieser Fälle im Einzelnen beschrieben und anhand von Verlaufsdiagrammen die Veränderungen des Tumormarkers dargestellt.

4.2 Patienten

Einschlusskriterium für diese retrospektive Studie war jede CT-Messung im Zeitraum Januar 2003 bis Dezember 2007 (5 Jahre), die im endokrinologisch-nuklearmedizinischen Labor der Universitätsklinik für Innere Medizin durchgeführt wurde. Bis einschließlich April 2003 wurden die CT-Werte mittels EIA (Enzymimmunoassay) bestimmt. Seit April 2003 wird nun der IRMA (Immunoradiometrischer Assay) angewandt.

Ausschlusskriterien:

Aus der Studie ausgeschlossen wurden folgende Patienten:

- Gesunde Probanden, die im Jahr 2007 an einer Studie teilgenommen haben, bei der routinemäßig CT mitbestimmt worden ist. Diese Personen hatten allerdings keine Veränderungen in der Schilddrüse. (n = 102; 74 Männer, 28 Frauen),
- Patienten mit nicht verwertbaren CT-Werten (n = 3; 1 Mann, 2 Frauen),
- Patienten, über die keine weiteren klinischen Daten gefunden werden konnten („stornierte Patienten“, n = 7; 2 Männer, 5 Frauen).
- Um eine gültige Vergleichbarkeit der erhobenen CT-Werte zu gewährleisten, wurden alle Patienten, bei denen die CT-Messung nicht mittels IRMA durchgeführt wurde, sondern mit EIA, ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen (n = 58; 15 Männer, 33 Frauen).

4.3 Calcitonin-Messung – Allgemein

In den nächsten Unterkapiteln folgt eine Übersicht über die standardisierten Abläufe in der endokrinologischen Ambulanz und die im nuklearmedizinischen Labor verwendeten Analyseverfahren.

4.3.1 Basale Calcitonin-Messung

Bei den basalen Messungen wird ein CT-Wert $\leq 10,0$ pg/ml als normal angesehen. Alle Werte > 10 pg/ml gelten als pathologisch. Dies gilt für Männer und Frauen gleichermaßen.

4.3.2 Pentagastrin-Test

In der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin wird der Pentagastrin-Test wie folgt durchgeführt:

- Die Blutabnahme sollte in der Früh beim nüchternen Patienten erfolgen.
- $\frac{1}{2}$ Ampulle (1 ml) Pentagastrin verdünnen 1:10 mit 0,9 % NaCl.
- Die 10 ml der so hergestellten Lösung enthalten 250 μg Pentagastrin.
- Venösen Zugang legen.
- Basale Calcitonin-Bestimmung (2 Werte I, II), basale CEA-Bestimmung (I).
- i.v.-Injektion von 0,5 μg Pentagastrin/kg Körpergewicht über 10 Sekunden.
(dies entspricht 1,4 ml der wie oben beschriebenen Lösung für eine 70 kg-Person).
- Erneute Blutabnahme 2 Minuten (III), 5 Minuten (IV) und 10 Minuten (V) nach Injektion.
- CEA (II)-Abnahme auch nach 10 Minuten.

Grenzwerte:

Als pathologisch werden bei *Frauen* Werte $> 50 \text{ ng/l}$ und bei *Männern* Werte $> 80 \text{ ng/l}$ angesehen.

Weil ein C-Zell-Karzinom auch CEA vermehrt freisetzen kann, wird dies ebenfalls routinemäßig basal und nach Pentagastrin-Stimulation mitbestimmt [47].

4.3.3 Messverfahren zur CT-Bestimmung

Im nuklearmedizinischen Labor der Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin der Klinik für Innere Medizin am LKH Univ. Klinikum Graz wird seit April 2004 der IRMA zur Bestimmung des CT verwendet.

„Der BioSource Calcitonin-U.S. IRMA ist ein immunoradiometrischer Assay auf Grundlage der Separation beschichteter Röhrchen. Er verwendet monoklonale Antikörper, die gegen bestimmte Epitope von menschlichem Calcitonin gerichtet werden.“ Als Tracer wird ^{125}I iodmarkierter Antikörper (HWZ: 60 Tage) verwendet.

„Die Nachweisgrenze, definiert als die scheinbare Konzentration bei zwei Standardabweichungen über dem gemessenen Durchschnittswert bei Nullbindung, entspricht $0,9 \text{ pg/ml}$ “ [48].

Präzision

INTRA ASSAY

Serum	N	<X> ± SD (pg/ml)	CV (%)
A	20	25,6 ± 0,7	2,7
B	20	105,0 ± 1,5	1,4

Tabelle 13: Intraassay-Präzision des IRMA-Kit

INTER ASSAY

Serum	N	<X> ± SD (pg/ml)	CV (%)
A	10	26,9 ± 2,5	9,3
B	10	128,8 ± 6,0	4,6

Tabelle 14: Interassay-Präzision des IRMA-Kit

SD = Standardabweichung; CV = Variationskoeffizient

Die Tabellen 13 und 14 illustrieren die Intra- und Interassay-Variabilität des verwendeten IRMA-Kits und zeigen eine hohe Messgenauigkeit (CV < 10 %).

„Die Konzentration von intaktem Calcitonin in den Kalibratoren und Proben ist direkt proportional zur Menge der gemessenen Radioaktivität an den Röhrchenwänden.“

Die emittierte γ -Strahlung kann mit jeglichem Gamma-Counter gemessen werden [48].

Im nuklearmedizinischen Labor wird der WIZARD 1470 Automatic Gamma Counter der Firma Perkin Elmer (Wellesley, MA, USA) zur Messung des CT verwendet.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten im Überblick

Im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2007 (5 Jahre) wurden im endokrinologisch-nuklearmedizinischen Labor insgesamt 1.803 CT-Bestimmungen an 1.428 Patienten durchgeführt. 170 Patienten mussten im Laufe der Datensuche aus dieser Studie ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 4.2.). Letztendlich konnten die Daten von 1.258 Patienten in die Analyse miteinbezogen werden.

Die Tabelle 15 gibt einen Überblick über die im Rahmen der Datenrecherche erhobenen Parameter wie Geschlecht, Alter, Zuweiser, Schilddrüsenultraschall, Schilddrüsenfunktion und klinische Diagnose bzw. Schilddrüsenmorphologie.

Die Parameter Calcitonin-Wert, Pentagastrin-Test, histopathologisches Ergebnis nach erfolgter Operation, molekulargenetischer Nachweis von MEN (Mutation im RET-Protonkogen) werden im Text genauer aufgelistet.

Patientenanzahl	1.258 Patienten
Geschlecht	
männlich	345 Patienten
weiblich	913 Patientinnen
Alter	
Mittelwert \pm SD	52,6 \pm 15,6 Jahre
Spannweite	8 – 96 Jahre
Zuweiser	
intern (LKH Univ. Klinik Graz)	27,7 %
extern	66,9 %
unbekannt	5,3 %
Sonographie durchgeführt	
ja	72,2 %
nein	27,8 %
Schilddrüsenfunktion	
Euthyreose	89,4 %
(latente) Hypothyreose	4,9 %
(latente) Hyperthyreose	5,6 %

Klinische Diagnose	
unauffällig	3,5 %
Struma nodosa/diffusa	82,3 %
Autoimmunerkrankung ± Struma	13,2 %
post MTC-OP	0,9 %

Tabelle 15: Patienten im Überblick

Von den 1258 Patienten war die Mehrzahl weiblich (73 %) und nur 27 % männlich.

Das Durchschnittsalter aller Patienten beträgt $52,6 \pm 15,6$ Jahre. Die Prüfung auf Normalverteilung zeigte, dass das Alter insgesamt und geschlechtsbezogen betrachtet normalverteilt ist (Mittelwert der Männer: $53,1 \pm 16,0$ Jahre; Mittelwert der Frauen $52,4 \pm 15,4$ Jahre).

Mittels *univariater Varianzanalyse* konnte gezeigt werden, dass es zwischen Männern und Frauen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihres Alters gibt ($p = 0,523$).

Zusätzlich wurden die Patienten in Altersgruppen eingeteilt.

Die Abbildung 1 veranschaulicht die Altersaufteilung bei Männern und Frauen.

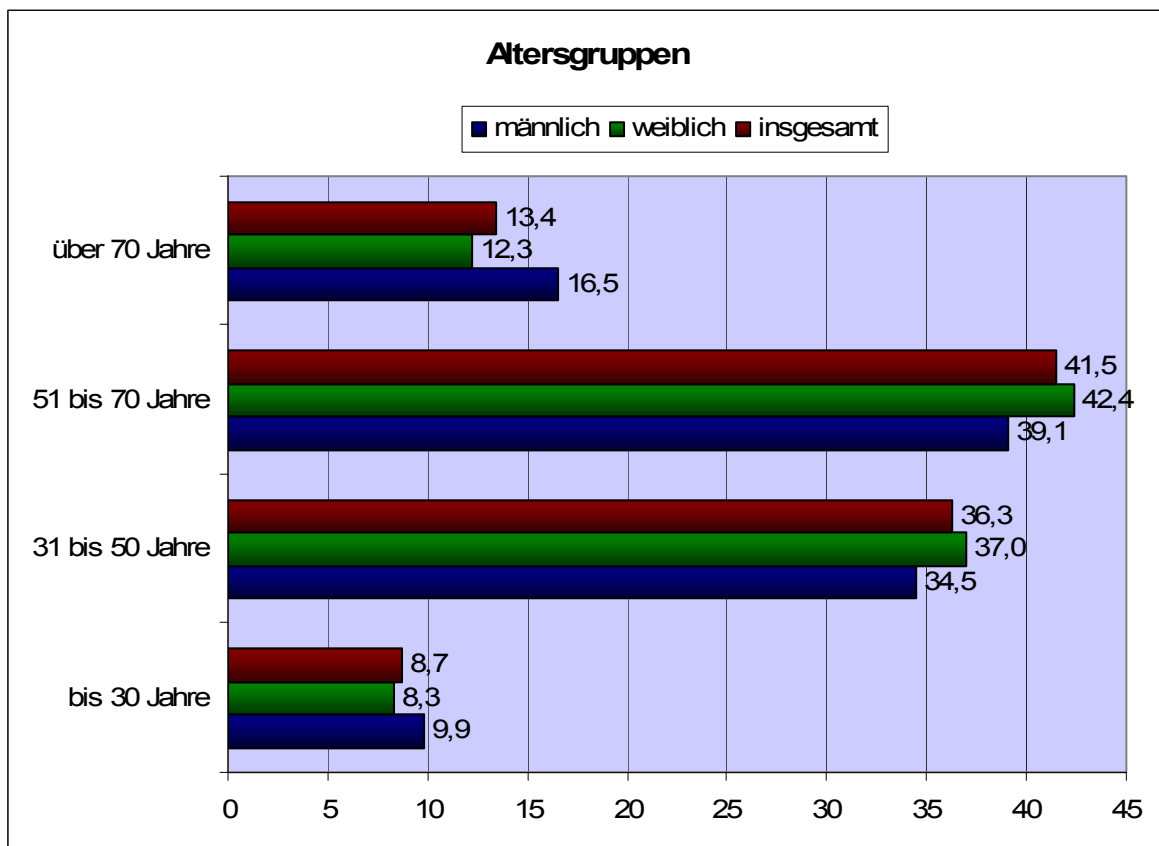


Abbildung 1: Altersgruppen (Angaben in %)

Der Großteil der Patienten (66,9 %) wurde vom Hausarzt bzw. vom niedergelassenen Internisten wegen suspekten Schilddrüsenbefunden zur weiteren Abklärung an die endokrinologische Ambulanz überwiesen. Die häufigste Ursache war mit 82,3 % eine Struma nodosa bzw. Struma diffusa et nodosa und mit 13,2 % eine Kombination aus Struma (knotig oder ohne Knoten) mit einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Darunter sind die Erkrankungen Thyreoiditis Hashimoto und Morbus Basedow zusammengefasst. Fast 1 % der Patienten, bei denen der CT-Wert im endokrinologisch-nuklearmedizinischen Labor bestimmt worden ist, waren schon bekannte MTC-Patienten, die weiterhin regelmäßig zur Nachsorge-Untersuchung kommen.

Bei 72 % der Patienten wurde im Rahmen der diagnostischen Abklärung in der endokrinen Ambulanz eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt.

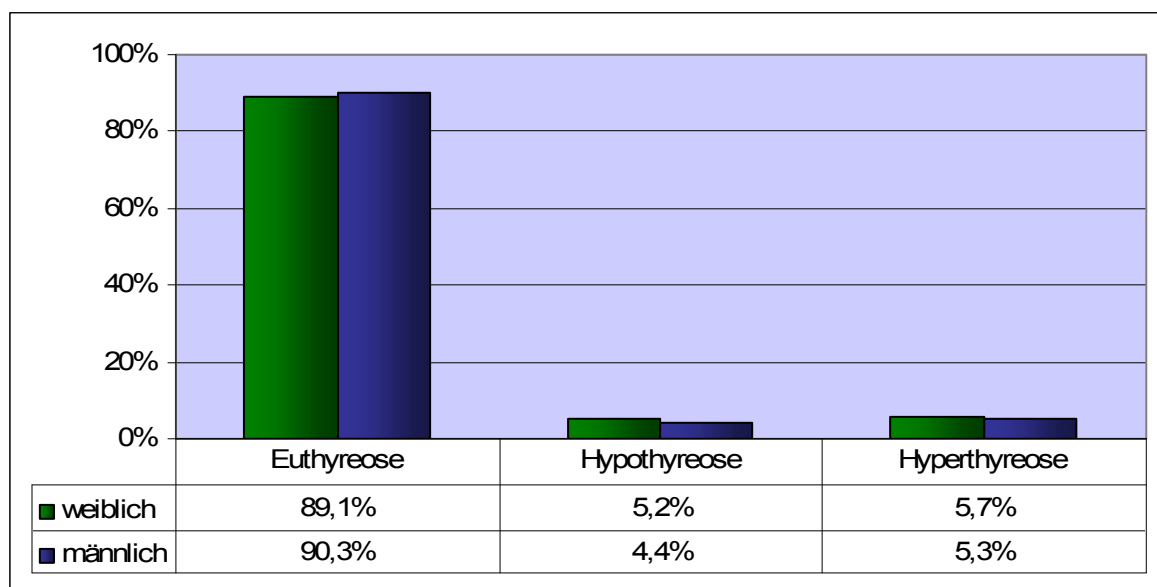


Abbildung 2: Schilddrüsenfunktion bei Männern und Frauen

Durch Bestimmung der Laborparameter fT_3 , fT_4 und TSH konnte bei 89,4 % der Patienten eine Euthyreose, bei 4,9 % eine (latente) Hypothyreose und bei 5,6 % eine (latente) Hyperthyreose festgestellt werden. Oftmals wurden auch die Schilddrüsenantikörper TRAK, Tg-AK, TPO-AK bestimmt und somit konnten zusätzlich die oben angeführten Autoimmunerkrankungen Thyreoiditis Hashimoto und Morbus Basedow diagnostiziert werden.

5.2 Calcitonin-Übersicht

Die Calcitonin-Bestimmungen der 1.258 PatientInnen ergaben folgende Werte:

Calcitonin (pg/ml)	
Median	5,100
Mittelwert	10,775
Standardabweichung	83,5413
Minimum	0,1
Maximum	2049,0

Tabelle 16: Calcitonin im Überblick

Bei 90 % der Patienten lag der basale CT-Spiegel im Normbereich ($\leq 10,0$ pg/ml). Also hatten umgekehrt betrachtet insgesamt **10 %** der Untersuchten einen CT-Wert $> 10,0$ pg/ml und waren somit schon als **erhöht** einzustufen. Von diesen 126 Patienten waren 39 % Frauen und 61 % Männer.

Wenn man Frauen und Männer getrennt beobachtet, liegen bei 94,6 % der Frauen die CT-Werte im Normbereich, aber nur bei 77,7 % der Männer. Umgekehrt betrachtet, liegen bei 22,3 % der Männer die CT-Werte über dem Grenzwert. Außerdem sind bei Männern 18,6 % der Werte im leicht erhöhten Bereich (10,1-20,0 pg/ml). Dennoch liegen 96,3 % der CT-Werte bei den Männern unter 20,0 pg/ml, bei den Frauen sind es 99,0 %.

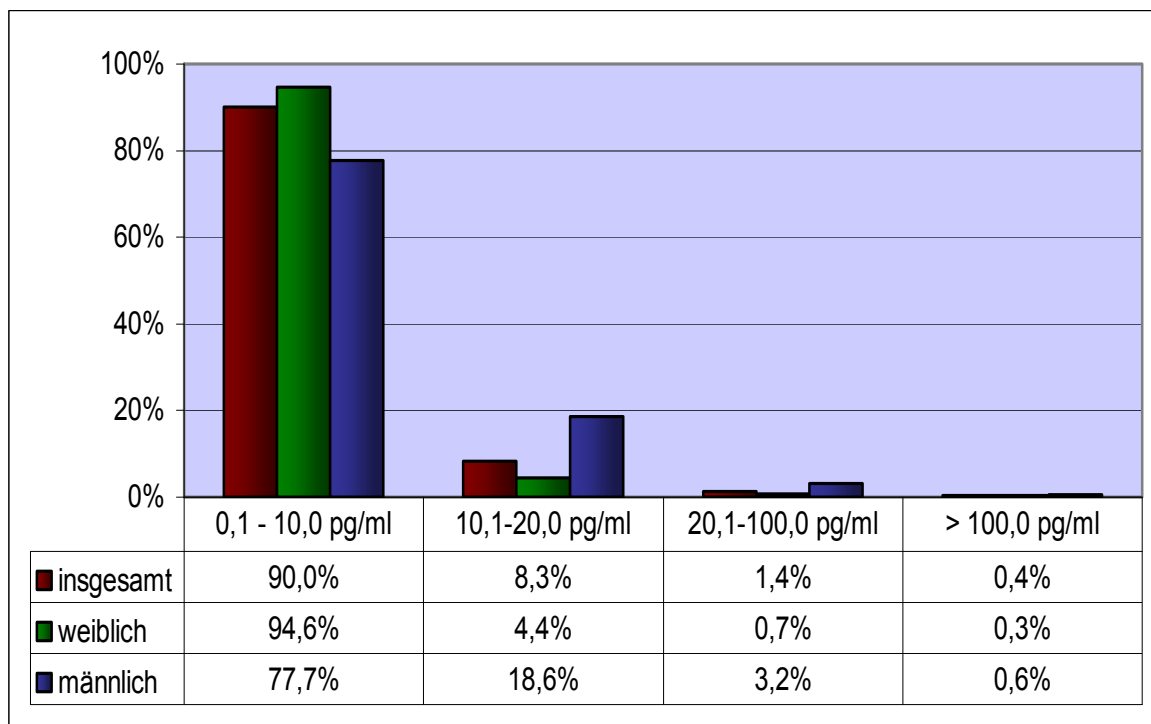


Abbildung 3: Calcitonin-Verteilung

Diese Feststellung wirft nun die Frage auf, ob Männer generell höhere „Normalwerte“ haben als Frauen.

Für die Beantwortung dieser Frage müssen weitere statistische Tests durchgeführt werden. Um jedoch das richtige Testverfahren auswählen zu können, musste man zuerst herausfinden, ob der Laborwert Calcitonin normalverteilt ist. Der Test auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) fiel signifikant aus und bestätigte somit, dass die CT-Werte (auch bei Männern und Frauen getrennt betrachtet) nicht normalverteilt sind. Dies veranschaulicht das unten stehende Histogramm deutlicher.

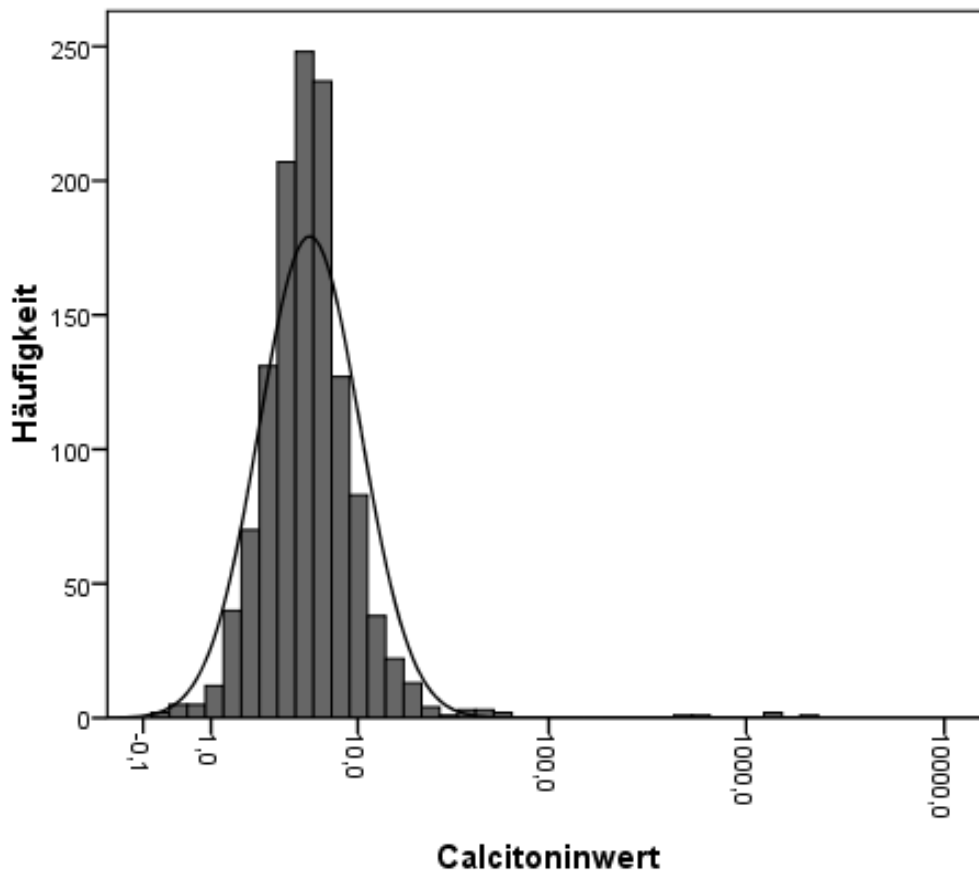


Abbildung 4: Histogramm mit Normalverteilungskurve (X-Achse logarithmisch)

5.3 Geschlechterunterschied

Um die Frage zu beantworten, ob Männer und Frauen sich in der Höhe ihres CT-Wertes unterscheiden, wurde der *Mann-Whitney-U-Test* angewendet.

Die Auswertung ergab ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$). Dies bestätigt die Annahme, dass Männer einen höheren CT-Wert haben als Frauen.

Der Median (Spannweite) der weiblichen Patienten betrug 4,7 pg/ml (0,1-2049,0), der Median der männlichen Patienten 7,0 pg/ml (0,3-1342,4).

5.4 Schilddrüsenfunktion

Die nächste Frage, die beantwortet werden soll, ist, ob sich die verschiedenen Schilddrüsenfunktionen hinsichtlich ihres CT-Wertes voneinander unterscheiden bzw. ob eine Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse mit einem erhöhten CT-Wert einhergeht.

In Tabelle 17 sind die Mediane und die Spannweite der CT-Werte in den verschiedenen Schilddrüsenfunktionsgruppen dargestellt. Auch hier kann man erkennen, dass die Werte nicht stark voneinander abweichen.

	Euthyreose	Hypothyreose	Hyperthyreose
Median pg/ml (Spannweite)	5,1 (0,1-2049,0)	5,05 (0,1-21,9)	5,95 (2,0-31,3)

Tabelle 17: Calcitonin-Mediane der Schilddrüsenfunktionen

Das Resultat des *Kruskal-Wallis-Tests* ist nicht signifikant ($p = 0,136$). Eine erhöhte oder verminderte Schilddrüsenfunktion geht nicht mit einem Anstieg des CT-Wertes einher. Somit sind diese beiden Untersuchungsmerkmale unabhängig voneinander zu betrachten.

5.5 Klinische Diagnose

Unterscheiden sich die verschiedenen definierten „klinischen Diagnosen“ hinsichtlich ihres CT-Wertes voneinander bzw. gehen gewisse morphologische Veränderungen der Schilddrüse mit einem statistisch signifikant erhöhten CT-Wert einher?

Auch hier wurde die Signifikanzprüfung mit dem *Kruskal-Wallis-Test* durchgeführt.

Es gab keinen Zusammenhang der „klinischen Diagnosen“ (unauffällig, Struma nodosa/diffusa, Autoimmunerkrankung \pm Struma, post MTC-OP) mit der Höhe des CT-Wertes ($p = 0,581$). Somit sind die klinischen Diagnosen der Schilddrüse und die Höhe des CT-Spiegels zwei von einander unabhängige Faktoren.

5.6 Patientenalter

Besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe des CT-Werts und dem Alter des Patienten?

Diese Frage sollte mit einer *bivariaten Korrelation nach Spearman* beantwortet werden.

Der Korrelationskoeffizient ist mit $-0,121$ nicht sehr hoch, aber das Resultat dieses Tests fällt stark signifikant aus ($p < 0,001$). Also besteht zwischen dem Parameter „Patientenalter“ und dem CT-Wert ein negativer Zusammenhang. Somit ist der CT-Wert im Alter tendenziell niedriger als bei jüngeren Patienten.

Der danach ebenfalls durchgeführte Kruskal-Wallis-Test, der die zuvor definierten Altersgruppen hinsichtlich eines Unterschiedes prüfte, zeigte auch ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$).

Zur Veranschaulichung zeigt das folgende Diagramm die Mediane der verschiedenen Altersgruppen im Vergleich.

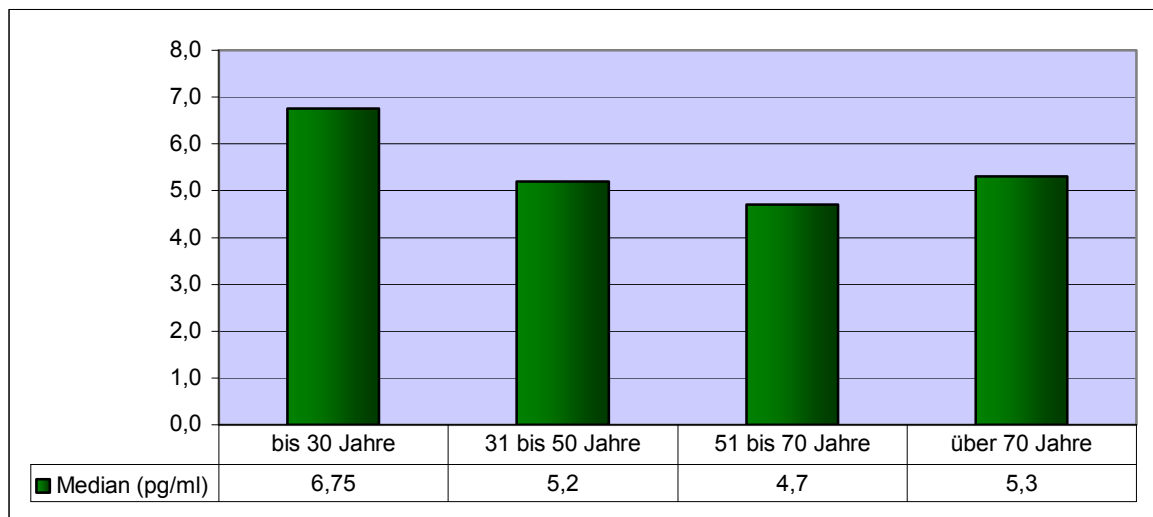


Abbildung 5: Mediane der Altersgruppen im Vergleich

Die Auswertung mittels Post hoc-Tests ergab, dass die Gruppe der unter 30-Jährigen signifikant höhere Werte hat im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen ($p < 0,001$).

5.7 Pentagastrin-Tests

Bei den 1.258 Patienten wurden insgesamt 67 Pentagastrin-Tests an 54 Patienten (18 Frauen, 36 Männer) durchgeführt. Die Ergebnisse waren 49mal unauffällig und 18mal pathologisch.

Es wurden bei 18 weiblichen Patienten 19 Pentagastrin-Tests durchgeführt, wobei 18 Tests (94,7 %) ein unauffälliges Ergebnis zeigten und 1 Test (5,3 %) pathologisch ausfiel.

Bei den 36 Männern wurden insgesamt 48 Pentagastrin-Tests durchgeführt. 31 Tests (64,6 %) zeigten ein unauffälliges, 17 (35,4 %) ein pathologisches Resultat.

Als Grenzwert nach Pentagastrin-Stimulation wurde bei Männern ein CT-Wert von 80,0 pg/ml, und bei Frauen 50,0 pg/ml angenommen.

5.8 Histopathologische Ergebnisse

Während des Untersuchungszeitraumes sind von dieser Studie insgesamt 116 Patienten operiert worden; das sind 9,2 % aller Patienten. Davon waren 77 Frauen (66,4 %) und 39 Männer (33,6 %).

Die histopathologischen Untersuchungen zeigten folgende Resultate:

- kein Karzinom bei 81 Patienten (69,8 %),
- ein papilläres oder follikuläres Karzinom hatten 22 Patienten (19,0 %),
- ein MTC hatten 4 Patienten (3,4 %),
- ein MTC mit papillärem Karzinom hatte 1 Patient (0,9 %),
- eine CCH hatten 5 Patienten (4,3 %),
- eine CCH mit papillärem Karzinom hatten 2 Patienten (1,7%),
- eine onkozytäre Metaplasie hatte 1 Patient (0,9 %).

In Abbildung 6 sind die Ergebnisse für Männer und Frauen getrennt dargestellt.

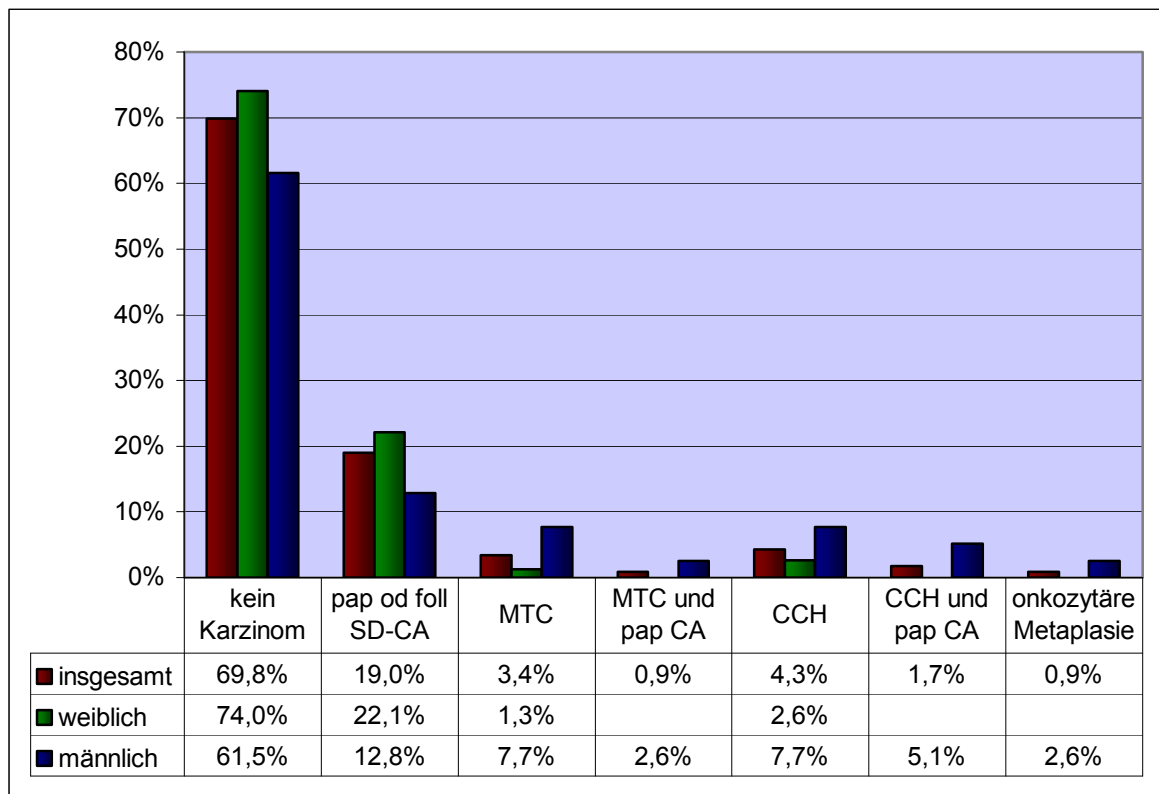


Abbildung 6: Histopathologische Ergebnisse im Überblick

Wenn man nun die Histologie den vorher definierten CT-Kategorien zuordnet, kann man erkennen, dass in der CT-Gruppe bis 10,0 pg/ml nur Patienten (n = 94) mit der Histologie „kein Karzinom“ (78,7 %) und „papilläres oder follikuläres Karzinom“ (21,3 %) sind. In der Kategorie 10,1 – 20,0 pg/ml finden sich Patienten (n = 13) mit keinem Karzinom (46,2 %), papillärem oder follikulärem Karzinom (7,7 %), und Patienten mit CCH bzw. CCH und papillärem Karzinom (30,8 % bzw. 15,4 %).

Von den operierten Patienten mit CT-Werten zwischen 20,1 – 100,0 pg/ml (n = 6) hatten 16,7 % kein Karzinom, 16,7 % ein papilläres oder follikuläres Karzinom, 33,3 % ein MTC, 16,7 % eine CCH und 16,7 % eine onkozytäre Metaplasie.

Die Histologie der Patienten mit CT-Werten über 100,0 pg/l (n = 3) war zu 100 % ein MTC (in Kombination mit einem papillärem Karzinom).

Auffallend ist noch, dass bei 90,9 % der Patienten mit papillärem oder follikulärem Karzinom der CT-Wert im Normbereich ($\leq 10,0$ pg/ml) lag.

Die Patienten mit CCH (in Kombination mit papillärem Karzinom) hatten zu 85,7 % (6 von 7 Patienten) einen CT-Wert zwischen 10,1 – 20,0 pg/ml, also im leicht erhöhten Bereich.

5.9 MEN-Nachweis

Die molekulargenetische Analyse einer Mutation im RET-Protoonkogen und somit der Nachweis eines MEN-Syndroms wurde bei 14 Patienten veranlasst.

Die fünf getesteten Frauen zeigten folgende Ergebnisse: einmal MEN negativ, dreimal MEN 1 positiv, einmal MEN 2a positiv.

Von den 9 gestesteten Männern waren 2 MEN negativ und 7 MEN 2a positiv.

5.10 Prävalenz

Wie viele medulläre Schilddrüsenkarzinome konnten im Rahmen der konsequenten CT-Bestimmung neu diagnostiziert werden (Prävalenz in der Studien- bzw. Risikopopulation)?

Es wurden 5 MTC-Fälle anhand von CT-Bestimmungen neu entdeckt, somit beträgt die MTC-Prävalenz in allen 1.258 Patienten 0,4 % (CCH Prävalenz 0,5 %).

Die MTC-Prävalenz in Patienten mit Knoten in der Schilddrüse (n = 910), die die eigentliche Risiko- bzw. Zielgruppe verkörpern, beträgt 0,55 % (CCH-Prävalenz 0,77 %).

5.11 IRMA und EIA im Vergleich

In diesem Kapitel wird dargestellt, welche unterschiedlichen Messwerte resultieren, wenn man den CT-Wert bei derselben Person mit zwei verschiedenen Assays bestimmt.

Im endokrinologisch-nuklearmedizinischen Labor wurde bis einschließlich April 2004 der CT-Spiegel mittels EIA bestimmt. Seit April 2004 wird der IRMA angewandt. Bei einigen Patienten wurde während dieser Umstellungszeit der CT-Spiegel mit beiden Assays gemessen.

Der bedeutendste Unterschied zwischen diesen beiden Messverfahren ist, dass beim EIA als Markierungssubstanz ein Enzym verwendet wird und beim IRMA ein Radionuklid.

In Tabelle 18 werden die basalen CT-Messungen von 8 Patienten veranschaulicht.

IRMA (pg/ml)	EIA (pg/ml)
3,6	0,4
5,0	1,1
5,1	0,3
6,2	0,5
6,5	1,2
24,2	11,8
46,4	51,5
93,2	136,6

Tabelle 18: IRMA- und EIA-Messwerte im Vergleich

In der Abbildung 7 sind die CT-Werte von fünf Patienten graphisch dargestellt. Man kann erkennen, dass bei derselben Blutprobe stark unterschiedliche CT-Spiegel mit den verschiedenen Assays gemessen werden. Bei beiden Analyseverfahren ist der Grenzwert mit 10,0 pg/ml festgesetzt. Die IRMA-Werte sind jedoch um ein Vielfaches höher als die EIA-Messwerte.

Diese massiven Abweichungen sind auch der Grund, warum in dieser Diplomarbeit die EIA-Messungen von vorn herein für die statistische Analyse ausgeschlossen wurden.

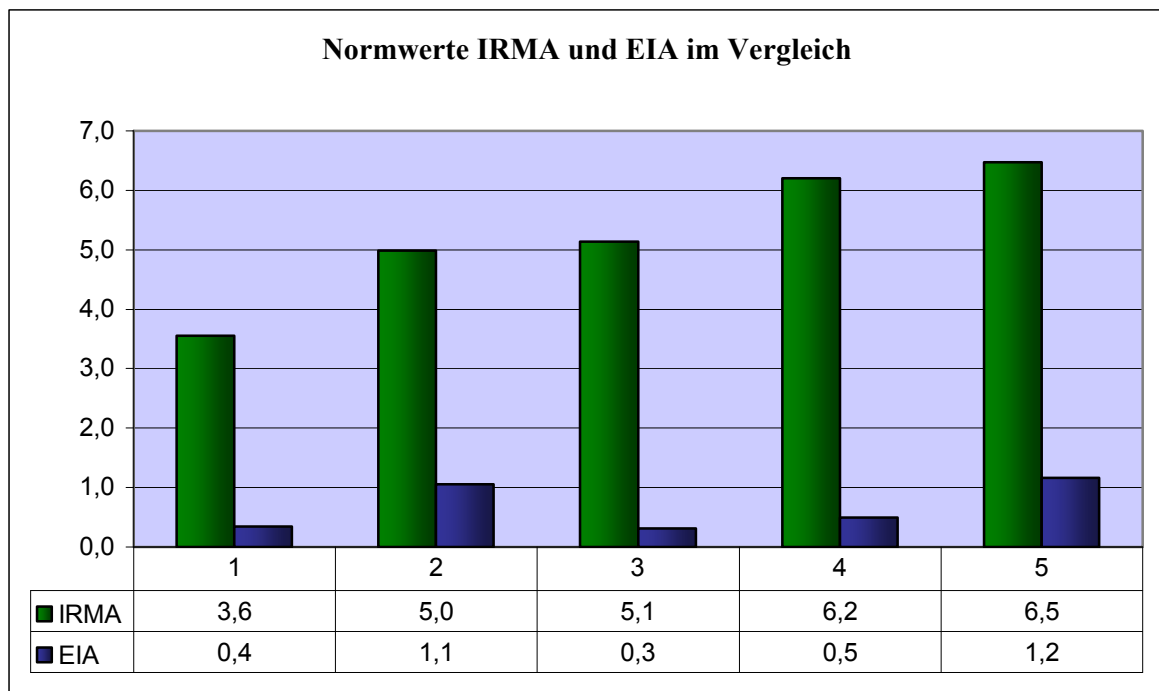


Abbildung 7: IRMA- und EIA-Normwerte im Vergleich

In der nächsten Tabelle sind Pentagastrin-Tests von zwei Patienten aufgelistet. In derselben Blutprobe ist jeweils mit IRMA und EIA der CT-Spiegel bestimmt worden. Man erkennt auch hier wiederum, dass die Werte stark differieren.

		Pg-Test IRMA (pg/ml)	Pg-Test EIA (pg/ml)
Patient 1	basal	10,1	1,3
	nach 2 min.	74,2	88,7
	nach 5 min.	50,6	63,2
	nach 10 min.	28,2	42,6
Patient 2	basal	53,5	86,7
	Maximum nach Pg	2124,0	1144,0

Tabelle 19: IRMA und EIA Pg-Tests im Vergleich

Im Falle des ersten Pentagastrin-Tests (Abbildung 8) fällt auf, dass bei diesem männlichen Patienten die mit dem IRMA gemessenen Werte noch im Normbereich liegen (Maximum nach Stimulation 74,2 pg/ml), und beim Pg-Test mit EIA schon pathologisch sind (88,7 pg/ml). Der vom nuklearmedizinischen Labor definierte Grenzwert von 80 pg/ml für Männer und 50 pg/ml für Frauen gilt für beide Messverfahren.

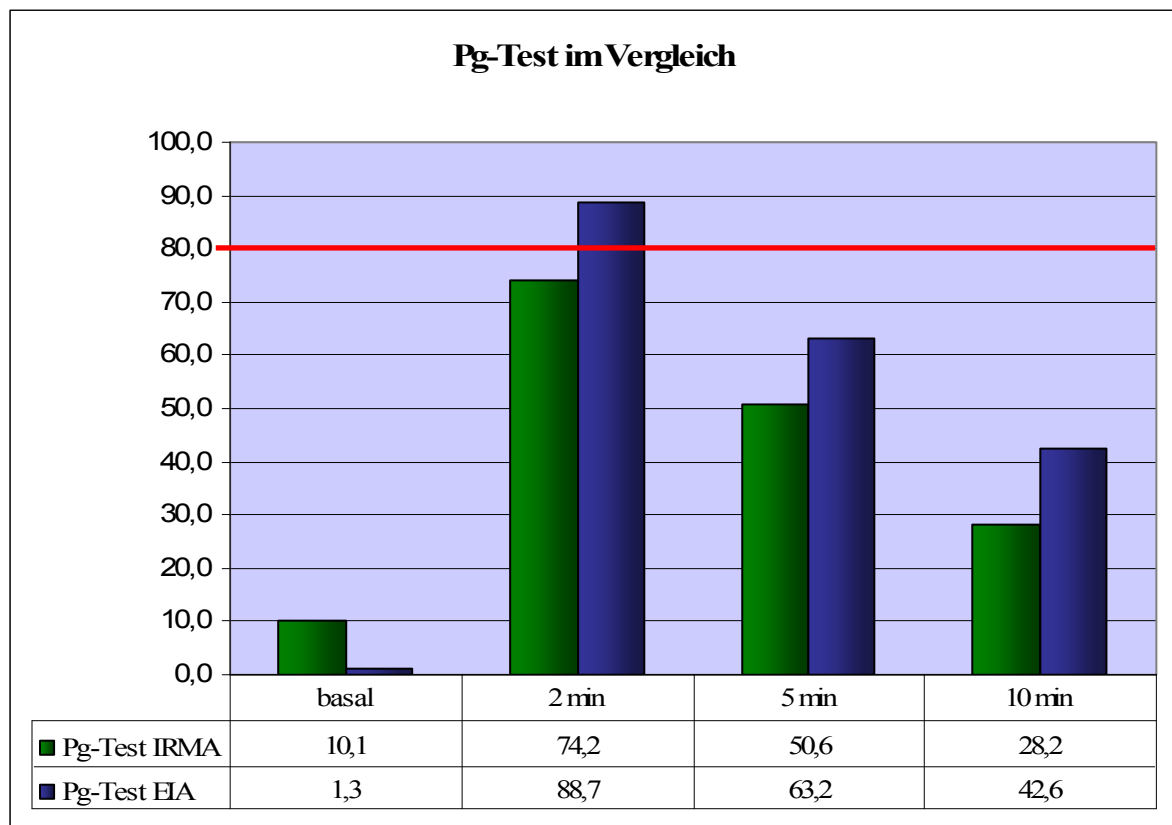


Abbildung 8: IRMA und EIA Pg-Test von Patient 1

Bei der graphischen Darstellung mehrerer Blutproben-Ergebnisse (bCT und stimCT) kann man einen anderen interessanten Aspekt erkennen. In den niedrigen Bereichen sind die Werte des IRMA stets höher als die des EIA. Doch in den stark erhöhten Bereichen wendet sich das Blatt und die mit dem EIA gemessenen CT-Werte sind höher als die IRMA-Werte.

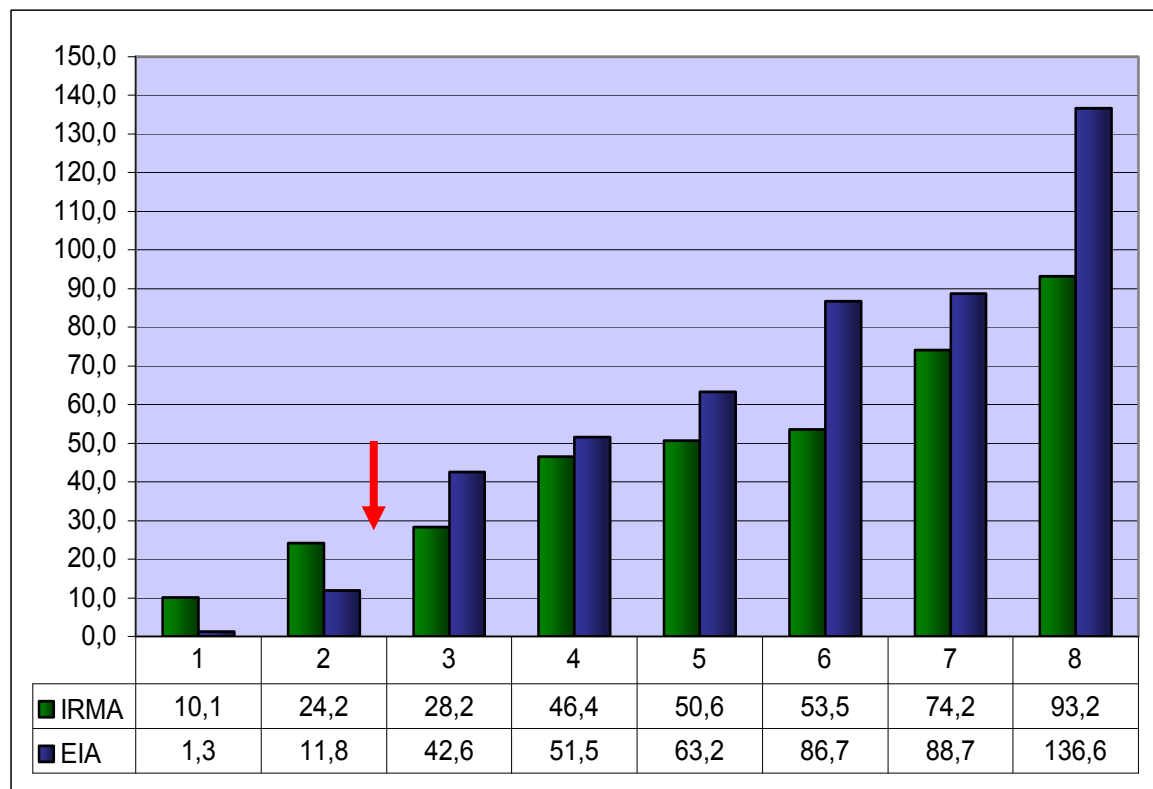


Abbildung 9: IRMA- und EIA-Umkehr

6 Fallpräsentationen

6.1 MTC-Patienten

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Histologie	MTC	MTC + pap. CA	MTC	MTC	MTC
TNM	pT3b N1b	pT1b N0	pT2 N1b	pT1 N1a	pT1 N0 (MikroMTC)
Stadium	III	I	III	III	I
Calcitonin	2049,0 pg/ml	492,9 pg/ml	1342,4 pg/ml	53,5 pg/ml	46,4 pg/ml
Geschlecht	weiblich	männlich	männlich	männlich	männlich
Alter	44 Jahre	58 Jahre	64 Jahre	51 Jahre	48 Jahre
Zuweiser	extern	extern	intern (HNO)	extern	intern
Sonographie	ja	ja	ja	ja	ja
SD-Fkt.	Euthyreose	Euthyreose	Euthyreose	Euthyreose	Euthyreose
morph. Diagnose	Struma uninodosa sin. + AI	Struma uninodosa cyst. dext.	Struma nodosa sin.	Struma nodosa dext.	Struma nodosa bds.
Pg-Test	nein	nein	ja (1)*	ja (4)**	ja (5)***
Pg-Ergebnis	-	-	hoch pathologisch	2 prae OP + 2 post OP pathologisch	alle post OP unauffällig
MEN	unbekannt	negativ (sporadisches MTC)	unbekannt	MEN 2a	MEN 2a

Tabelle 20: MTC-Patienten im Überblick

- * Pg-Test wurde einmal durchgeführt
- ** Pg-Test wurde viermal durchgeführt
- *** Pg-Test wurde fünfmal durchgeführt
- pap. CA = papilläres Karzinom
- SD-Fkt. = Schilddrüsenfunktion
- morph. Diagnose= sonomorphologische Diagnose
- sin. = sinister/ra, dext. = dexter/ra, bds. = beidseits
- cyst. = cystica
- OP = Operation

In der Tabelle 20 sind die wichtigsten Daten zu den fünf MTC-Patienten zusammengefasst. Im Allgemeinen fällt auf, dass von den insgesamt fünf MTC-Patienten, vier männlich sind (80 %).

Das Durchschnittsalter ist 53 Jahre und entspricht dem der gesamten Studienteilnehmer. Obwohl die CT-Werte zwischen 4 und 200mal höher als der Grenzwert lagen, war die Schilddrüsenfunktionslage bei allen MTC-Patienten euthyreot.

Bei jedem Patienten konnte sonographisch eine knotige Schilddrüsenveränderung nachgewiesen werden.

Die CT-Werte lagen allesamt im stark erhöhten bis sehr hohen Bereich mit einem Median von 492,9 pg/ml und einer Spannweite von 46,4 – 2049,0 pg/ml. Man kann erkennen, dass Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC höhere CT-Werte haben, als Patienten in einem niedrigeren Stadium.

Wenn zur präoperativen Festigung des Verdachts auf ein MTC zusätzlich noch ein Penta-gastrin-Stimulationstest durchgeführt worden ist, zeigten diese ein hoch pathologisches Ergebnis.

Zu bemerken ist auch, dass nicht bei allen Patienten nach der histopathologisch gesicherten Diagnose eine molekulargenetische Analyse des RET-Protoonkogens durchgeführt wurde. Diese Vorgangsweise hat jedoch bei einem betroffenen Patienten und dessen Bruder stattgefunden. Mit Hilfe des molekulargenetischen Screenings konnte der Bruder eines MTC-Patienten als Mutationsträger identifiziert und somit frühzeitig einer prophylaktischen Thyreoidektomie zugewiesen werden. Die histopathologische Untersuchung zeigte, dass sich auch bei diesem asymptomatischen Patienten bereits ein (Mikro-) MTC entwickelt hat.

Im folgenden Abschnitt werden klinische Aspekte zu den betroffenen Patienten genauer beschrieben.

6.1.1 Patientin 1

Bei Patientin 1 existieren außer ihrem stark erhöhten basalen Wert ansonsten keine weiteren CT-Messungen. Die Patientin ist aufgrund ihres sehr hohen Basalwertes (2049,0 pg/ml) mit starkem Verdacht auf ein MTC einer Operation zugewiesen worden. Eine totale Thyreoidektomie mit zentraler Neck Dissection wurde durchgeführt, mit folgendem histopathologischen Ergebnis: **MTC pT3b N1b** (Stadium III).

Obwohl der Patientin eine anschließende molekulargenetische Analyse, eventuell mit Familienscreening empfohlen wurde, ist sie zu keiner Nachsorgeuntersuchung mehr erschienen.

6.1.2 Patient 2

Der Patient 2 repräsentiert ein ideales Beispiel dafür, dass durch das CT-Screening bereits medulläre Schilddrüsenkarzinome im Stadium I erkannt und erfolgreich therapiert werden können.

Im Laufe der sonographischen Abklärung eines Knotens in der Schilddrüse, der sich im Szintigramm als minderspeichernd erwies, wurde bei diesem Patienten zusätzlich der CT-Spiegel gemessen. Aufgrund des zweimalig stark erhöhten basalen Wertes wurde der Patient initial einer totalen Thyreoidektomie mit zentraler Neck Dissection zugewiesen. Die histopathologische Aufarbeitung ergab einerseits das präoperativ bereits vermutete **medulläre Schilddrüsenkarzinom (pT1b N0)**, und andererseits ein **papilläres Karzinom (pT1a N0)** als Zufallsbefund.

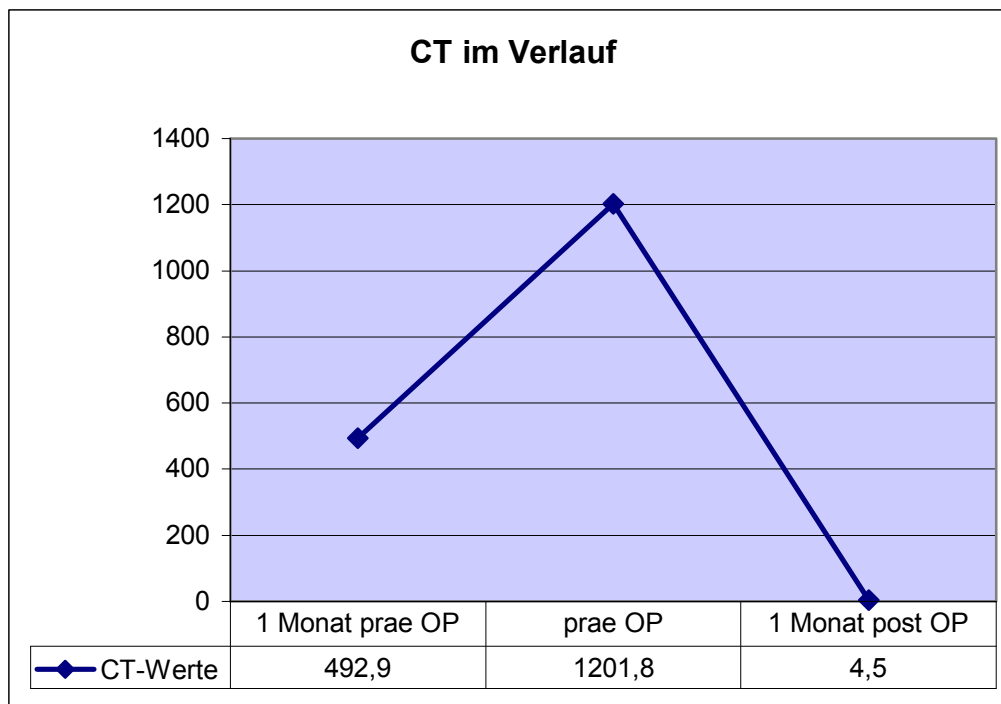


Abbildung 10: CT-Werte von MTC-Patient 2

Da bei diesem Patienten der postoperative CT-Wert im Normbereich liegt, kann von einer biochemischen Heilung ausgegangen werden.

Es wurde auf ein Familienscreening verzichtet, weil der molekulargenetische Test, der bei diesem Patienten postoperativ nach gesicherter MTC-Diagnose durchgeführt wurde, ein negatives Ergebnis zeigte.

Obwohl der postoperative CT-Spiegel darauf hinweist, dass alle Tumoranteile entfernt werden konnten, sollten trotzdem jährliche CT-Messungen gemacht werden um ein mögliches Rezidiv frühzeitig zu erkennen.

6.1.3 Patient 3

Der Patient 3 wurde initial auf der Hals-Nasen-Ohren-Universitätsklinik wegen eines suspekten Halslymphknotens operiert. Die histologische Aufarbeitung des entfernten Lymphknotens ergab den dringenden Verdacht einer Lymphknotenmetastase eines Primärtumors der Schilddrüse.

Bei der diagnostischen Abklärung an der endokrinologischen Ambulanz zeigte die Sonographie einen inhomogenen Knoten im linken Schilddrüsenlappen. Unter anderem wurde der CT-Spiegel basal und nach Stimulation mit Pentagastrin bestimmt.

Der Pentagastrin-Test ergab folgendes hoch pathologisches Ergebnis:

basal 1342,4 pg/ml; nach 2 min 647,1 pg/ml; nach 5 min 1497,7 pg/ml; nach 10 min 4375,2 pg/ml.

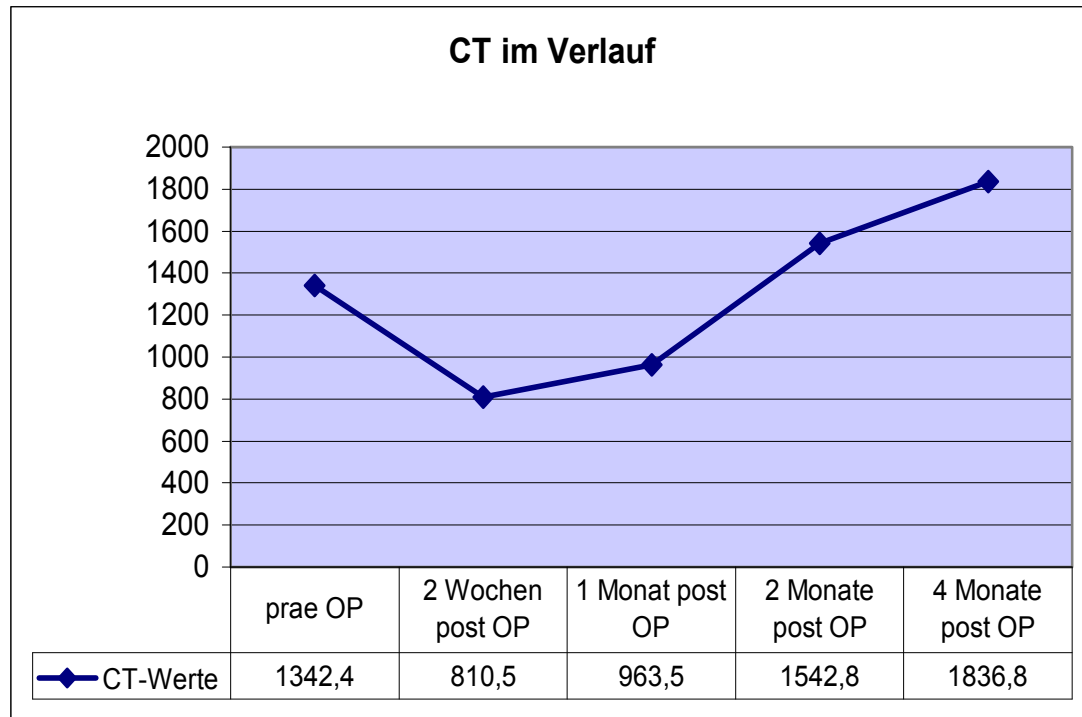


Abbildung 11: CT-Werte von MTC-Patient 3

In der Abbildung 11 kann man gut erkennen, dass der CT-Spiegel nach erfolgter totaler Thyreoidektomie mit zentraler Neck Dissection um fast 40 % gesunken ist, jedoch bei weitem nicht im Normbereich liegt. Dieser Rückgang weist darauf hin, dass offensichtlich ein großer Teil der malignen Zellen entfernt worden ist. Der anschließende kontinuierliche Anstieg des CT lässt jedoch vermuten, dass nicht alle Anteile des **MTC**, das als **pT2 N1b** klassifiziert wurde, reseziert worden sind.

6.1.4 Patient 4

Bei Patient 4 wurden im Rahmen der Abklärung eines Schilddrüsenknotens mehrere Laborparameter inklusive CT bestimmt. Wegen des erhöhten basalen Wertes (53,5 pg/ml) wurde danach auch ein Pentagastrin-Test durchgeführt. Dieser zeigte ein hoch pathologisches Ergebnis:

basal 53,5 pg/ml; nach 2 min 2124 pg/ml; nach 5 min 1785 pg/ml; nach 10 min 1370 pg/ml.

Der Verdacht auf ein **medulläres Schilddrüsenkarzinom** wurde nach der Thyreoid-ektomie und gleichzeitiger zentraler Neck Dissection bestätigt: **MTC pT1 N1a**.

Obwohl der CT-Spiegel postoperativ stark gesunken ist, haben sich die Werte nicht dauerhaft normalisiert, sondern zeigten relativ starke Schwankungen (Abbildung 12). Auch die Pentagastrin-Tests, die nach einem Jahr und nach drei Jahren postoperativ durchgeführt wurden, zeigten beide Male ein pathologisches Resultat (Maximum nach Pentagastrin: 296 pg/ml bzw. 421 pg/ml).

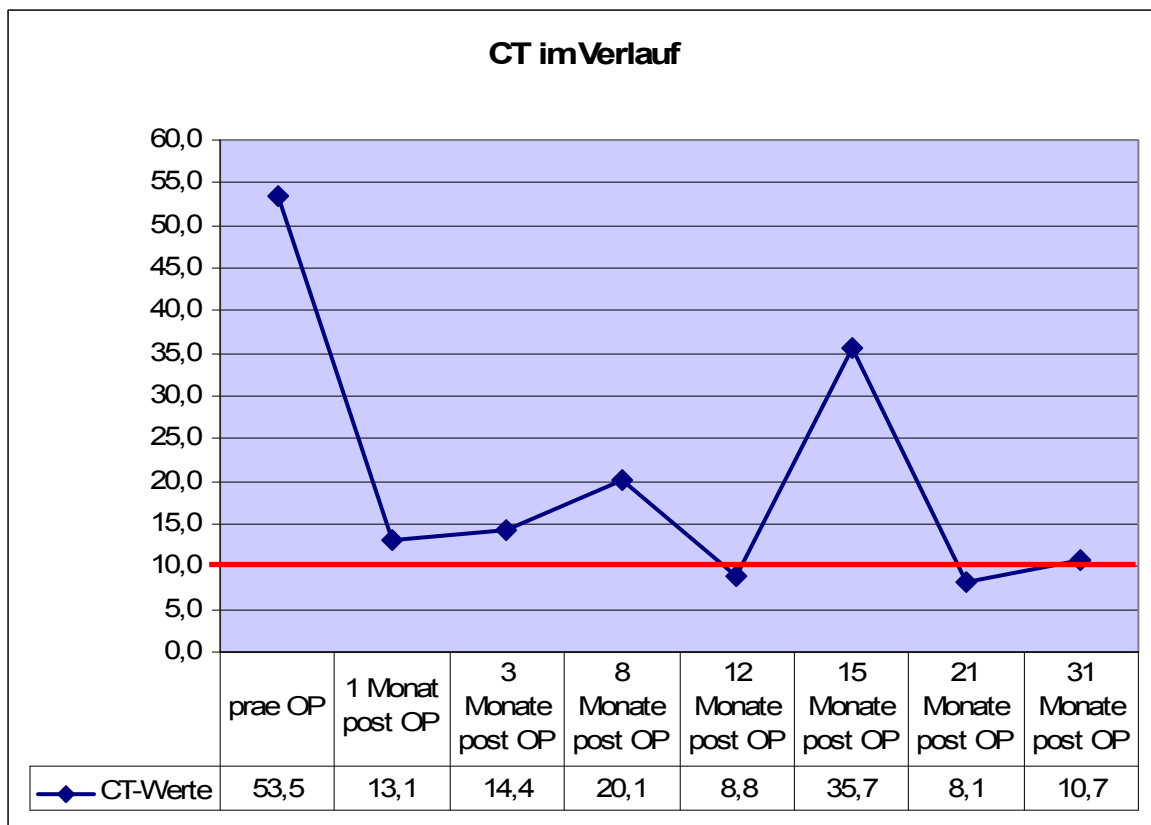


Abbildung 12: CT-Werte von MTC-Patient 4

Nach gesicherter histopathologischer Diagnose wurde auch bei diesem Patienten eine molekulargenetische Analyse, dessen Ergebnis eine **MEN 2a-Mutation** ist, durchgeführt. Daraufhin wurden die Verwandten ersten Grades speziell auf diese Mutation hin getestet.

6.1.5 Patient 5

Der Patient 5 ist der Bruder des MEN 2a-positiven Patienten 4. Dieser Verlauf ist ein gutes Beispiel dafür, welchen Benefit eine molekulargenetische Analyse für den betroffenen Patienten haben kann. Patient 5 ist von vorn herein einer Genanalyse unterzogen worden, weil bei seinem Bruder ein MTC im Rahmen einer MEN 2a-Mutation entdeckt worden ist. Patient 5 ist auch Träger der entsprechenden Mutation und hat somit ebenfalls ein nahezu 100%iges Risiko im Laufe seines Lebens ein MTC zu entwickeln.

Der basale CT-Wert war mit 46,4 pg/ml ebenso erhöht und somit wurde der Patient einer Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion unterzogen. Die Histologie ergab ein **medulläres Mikrokarzinom pT1 N0**.

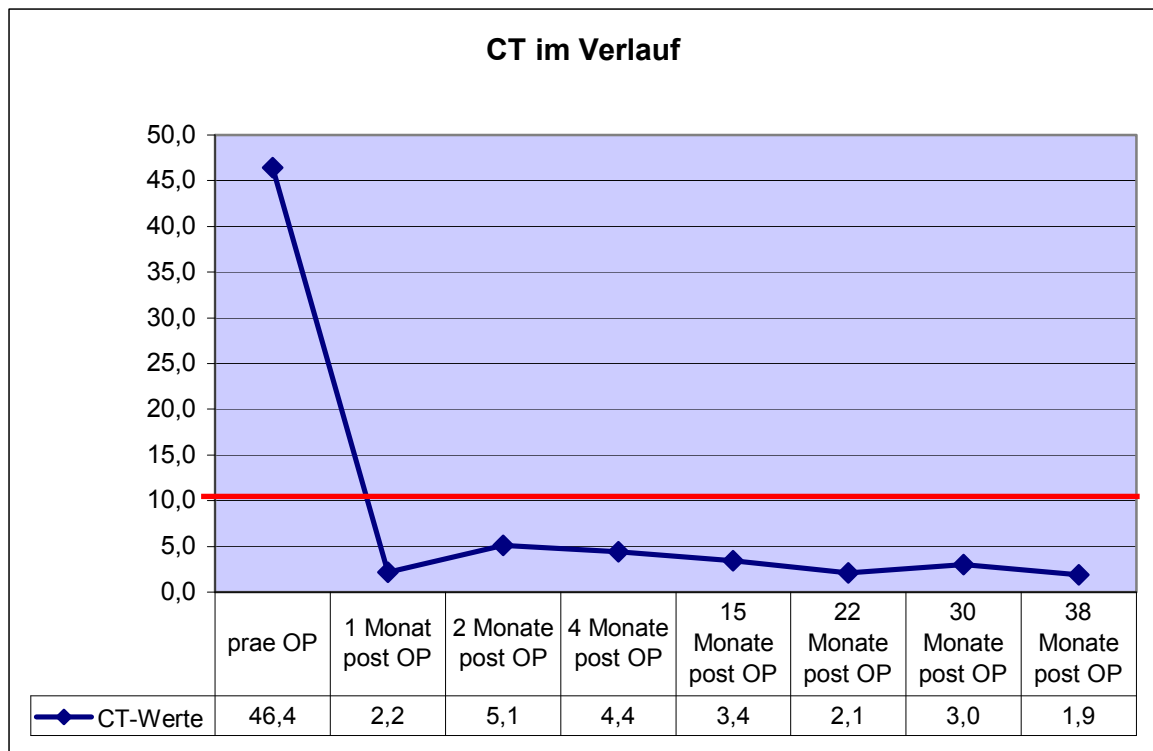


Abbildung 13: CT-Werte von MTC-Patient 5

Die Abbildung 13 zeigt die CT-Werte vor und nach der Operation. Postoperativ sinkt der Tumormarker unter den Grenzwert und verbleibt im niedrigen Normbereich. Auch die Pentagastrin-Tests, die im Rahmen der jährlichen Nachsorgeuntersuchung durchgeführt wurden, waren allesamt unauffällig.

Mit Hilfe des molekulargenetischen Screenings konnte Patient 5 als MEN 2a-Mutations-träger identifiziert werden. Durch die unverzügliche chirurgische Intervention war es möglich das MTC in einem kurativen Stadium zu resezieren.

Der postoperative CT-Spiegel stieg basal und nach Pentagastrin-Stimulation nie über den Normbereich.

6.2 CCH-Patienten

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Histologie	CCH + pap. CA	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH + pap. CA	CCH
Calcitonin	<i>13,1 pg/ml</i>	<i>15,9 pg/ml</i>	<i>38,9 pg/ml</i>	<i>10,7 pg/ml</i>	<i>13,4 pg/ml</i>	<i>17,0 pg/ml</i>	<i>15,6 pg/ml</i>
Geschlecht	männlich	männlich	weiblich	männlich	männlich	männlich	weiblich
Alter	42 Jahre	30 Jahre	49 Jahre	39 Jahre	30 Jahre	39 Jahre	33 Jahre
Zuweiser	extern	extern	intern	extern	extern	extern	extern
Sonographie	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
SD-Fkt.	Euthyreose	Euthyreose	Euthyreose	Euthyreose	Euthyreose	Euthyreose	Euthyreose
morph. Diagnose	Struma diffusa et multinodosa	Struma diffusa et nodosa dext	Struma diffusa et multinodosa	Struma uninodosa sin + Hashimoto	Struma diffusa et nodosa	Struma uninodosa cystica sin.	Struma uninodosa dext.
Pg-Test	ja (1)*	ja (1)	ja (1)	ja (2)**	ja (1)	ja (2)	ja (1)
Pg-Ergebnis	pathologisch	pathologisch	unauffällig	prae OP: pathologisch post OP: unauffällig	pathologisch	prae OP: pathologisch post OP: unauffällig	unauffällig
MEN	unbekannt	unbekannt	unbekannt	MEN positiv	MEN negativ	unbekannt	unbekannt

Tabelle 21: CCH-Patienten im Überblick

In Tabelle 21 sind die wichtigsten Daten zu den Patienten mit CCH zusammengefasst.

Das Durchschnittsalter dieser Patienten ist mit 37 Jahren deutlich niedriger als das der MTC-Patienten (53 Jahre).

Das Geschlechtsverhältnis ist wie bei den MTC-Patienten unausgeglichen. Auch bei den CCH-Fällen sind mehr Männer als Frauen betroffen (m:w = 5:2).

Alle Patienten mit CCH weisen eine euthyreote Schilddrüsenfunktion und sonographisch nachgewiesene Schilddrüsenknoten auf.

Die Kombination von CCH und papillärem Schilddrüsenkarzinom ist in 2 von 7 Fällen aufgetreten (28,6 %).

Einen interessanten Aspekt stellt die Tatsache dar, dass der bei jedem Patienten durchgeführte Pentagastin-Test unabhängig von der Höhe des gemessenen basalen CT-Werts teilweise unauffällig und teilweise pathologisch ausgefallen ist. Bei dem Patienten mit einem bCT von 10,7 pg/ml ist der Pg-Test pathologisch, während bei der Patientin mit einem deutlich erhöhten bCT von 38,9 pg/ml die Pg-Injektion keinen starken Anstieg des CT hervorgerufen hat.

Die Spannweite der basalen CT-Spiegel reicht von einem nur minimalen Anstieg über den Grenzwert bis zur vierfachen Erhöhung (10,7 – 38,9 pg/ml).

6.2.1 Patient 1

Patient 1 wurde von einem externen Mediziner zur Abklärung von multiplen Schilddrüsenknoten in die endokrinologische Ambulanz überwiesen. Sonographisch bestätigte sich die Struma diffusa et multinodosa. Bei der ersten Vorstellung in der Ambulanz wurden nicht nur routinemäßig die freien Schilddrüsenhormone mit TSH, sondern zusätzlich auch das CT bestimmt. Da dieser Wert mäßig erhöht war (13,1 pg/ml), wurde der Patient nach zwei Monaten zur zweiten Messung inklusive Pentagastrin-Test bestellt. Dieser zeigte ein pathologisches Ergebnis mit einem maximalen CT-Anstieg von 179 pg/ml, woraufhin der Patient mit Verdacht auf eine Erkrankung der C-Zellen einer Operation zugewiesen wurde. Eine totale Thyreoidektomie erbrachte folgendes histopathologisches Resultat:

C-Zell-Hyperplasie und als „Nebenbefund“ ein **papilläres Schilddrüsenkarzinom pT1 N1a**.

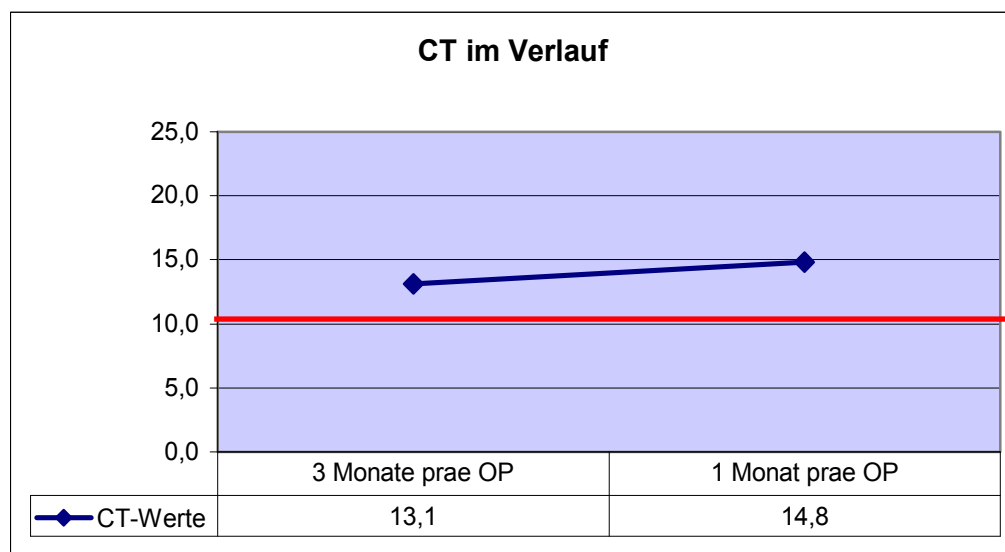


Abbildung 14: CT-Werte von CCH-Patient 1

Postoperative Untersuchungsergebnisse bzw. Laborparameter können keine angeführt werden, weil der Patient erst am Ende des Erhebungszeitraums operiert wurde.

Eine bedeutende Information wäre auch, ob dieser Patient eine Mutation im RET-Proto-onkogen aufweist, denn dann müsste man die CCH als Präkanzerose interpretieren und die Nachsorge müsste anders gehandhabt werden.

Interessanterweise hat dieser Patient bei nur mäßig erhöhtem bCT einen eindeutig pathologischen CT-Anstieg nach Pentagastrin-Stimulation. Dies lässt natürlich an ein mögliches

MTC denken. Mit dieser Intention wurde der Patient schließlich auch operiert. Dass neben der CCH histologisch auch ein papilläres Karzinom gefunden werden konnte, ist ein nicht unwesentlicher Nebenbefund.

6.2.2 Patient 2

Bei dem 30-jährigen Patienten 2 zeigte sich sonographisch ein echoarmer Knoten mit Halo im rechten Schilddrüsenlappen. Weil außerdem der bCT-Spiegel mit 15,9 pg/ml gering erhöht war, wurde bei diesem Patienten nach zwei Monaten ein Pentagastrin-Test durchgeführt. Der maximale Anstieg betrug 204 pg/ml und war somit klar pathologisch.

Die histopathologische Aufarbeitung der entfernten Schilddrüse zeigte eine **C-Zell-Hyperplasie**.

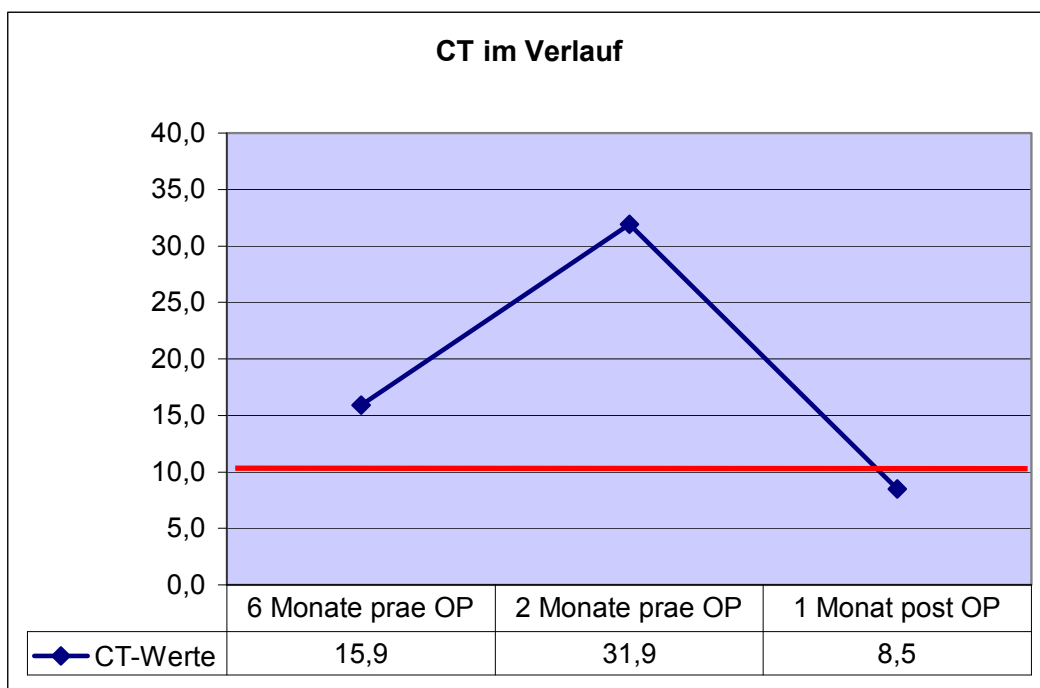


Abbildung 15: CT-Werte von CCH-Patient 2

Der postoperativ gemessene bCT-Wert war deutlich gesunken und lag dann im Normbereich, weshalb auch keine weiteren Bestimmungen mehr durchgeführt wurden.

Die Frage, ob die histologisch diagnostizierte CCH im Rahmen einer Mutation eine Präkanzerose darstellt und die Gefahr birgt sich in ein MTC weiter zu entwickeln, bleibt aufgrund der fehlenden Genanalyse unbeantwortet.

6.2.3 Patientin 3

Die Patientin 3 wies sonographisch eine multinodöse Schilddrüse auf. Bei einer euthyreoten Funktionslage war der gemessene CT-Wert deutlich erhöht.

Nach einem Monat wurde bei der Patientin erneut basal und nach Pentagastrin-Stimulation der CT-Spiegel bestimmt. Obwohl das basale CT wiederum stark erhöht war, zeigte der Pg-Test ein unauffälliges Ergebnis. Aufgrund des normalen CT-Stimulationstests beschloss man mit einer Operation noch zuzuwarten.

Die Patientin blieb jedoch insgesamt mit nur geringen Schwankungen im erhöhten Bereich (siehe Abbildung 16), weshalb ihr letztendlich eine chirurgische Entfernung der Schilddrüse empfohlen wurde.

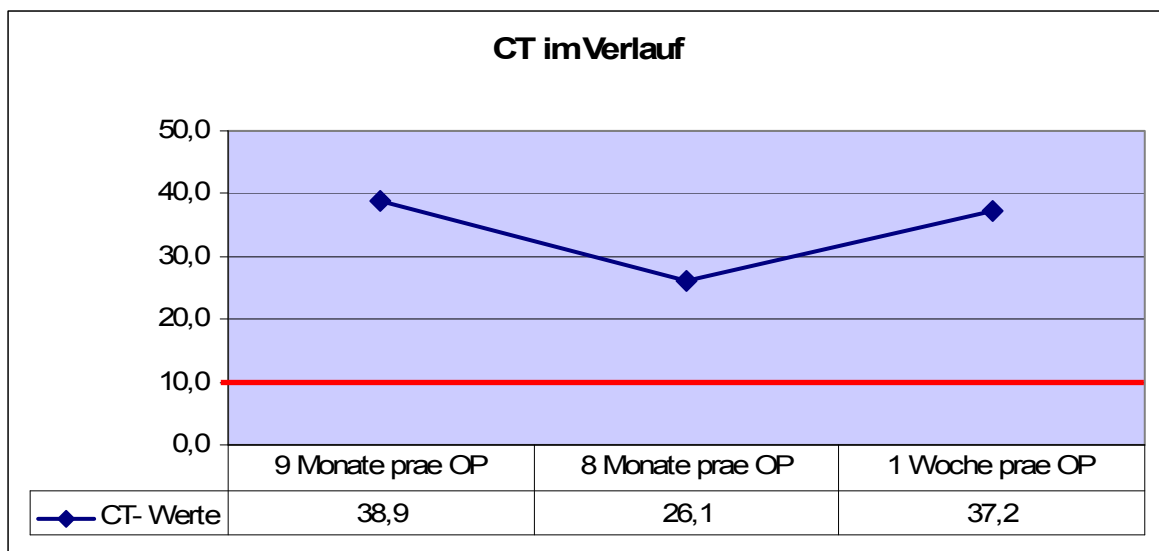


Abbildung 16: CT-Werte von CCH-Patientin 3

Die prophylaktisch durchgeführte Thyreoidektomie bestätigte das Vorhandensein einer **C-Zell-Hyperplasie**. Bei dieser Patientin haben ansonsten keine postoperativen CT-Messungen stattgefunden.

6.2.4 Patient 4

Der Patient 4 hatte die laborchemische bzw. sonographische Diagnose einer Thyreoiditis Hashimoto mit Struma uninodosa sinistra. Obwohl das basal gemessene CT einen nur minimal erhöhten Wert zeigte (10,7 pg/ml), wurde der Patient zwei Monate später wieder zur CT-Bestimmung geladen. Diesmal war der basale CT-Spiegel noch höher (17,3 pg/ml) und der maximale Wert nach Pentagastrin-Stimulation betrug 125,5 pg/ml und war somit eindeutig pathologisch.

Weil man eine Erkrankung der C-Zellen, in erster Linie ein MTC, vermutete, wurde bei Patient 4 eine totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotenresektion durchgeführt. Die histologische Untersuchung zeigte eine **multiple C-Zell-Hyperplasie**.

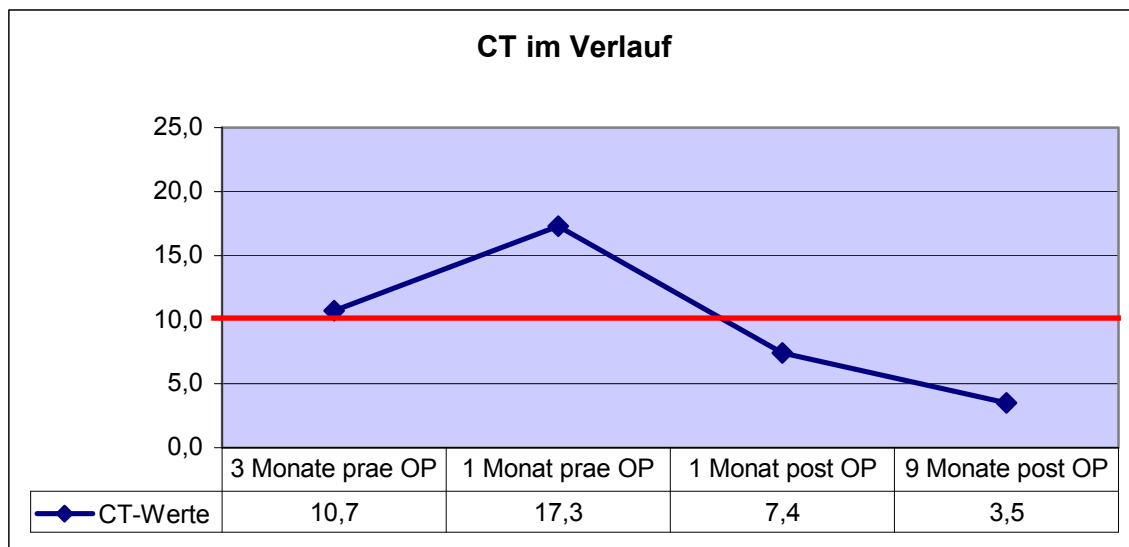


Abbildung 17: CT-Werte von CCH-Patient 4

Der postoperative CT-Spiegel fiel unter den Grenzwert und der gleichzeitig durchgeführte P_g-Test war unauffällig (Maximum nach Stimulation 3,9 pg/ml).

Die molekulargenetische Analyse zeigte eine **Mutation im RET-Protoonkogen**. Somit stellt die bei Patient 4 nachgewiesene CCH eine Präkanzerose dar und birgt das Risiko zur malignen Entartung, wenn nicht alle Anteile der Schilddrüse reseziert werden konnten.

6.2.5 Patient 5

Patient 5 wurde mit der Diagnose Struma diffusa et nodosa sinistra von extern mit der Bitte um Abklärung in die endokrinologische Ambulanz überwiesen. Die laborchemische Untersuchung zeigte eine euthyreote Funktion mit mäßig erhöhtem CT (13,4 pg/ml). Um den Wert in einer zweiten Messung zu bestätigen, wurde der Patient nach zwei Monaten zur basalen und stimulierten CT-Messung geladen.

Diesmal war der CT-Spiegel wiederum höher als der Normbereich und der maximale Wert nach Pentagastrin-Injektion betrug 184 pg/ml und war somit deutlich pathologisch.

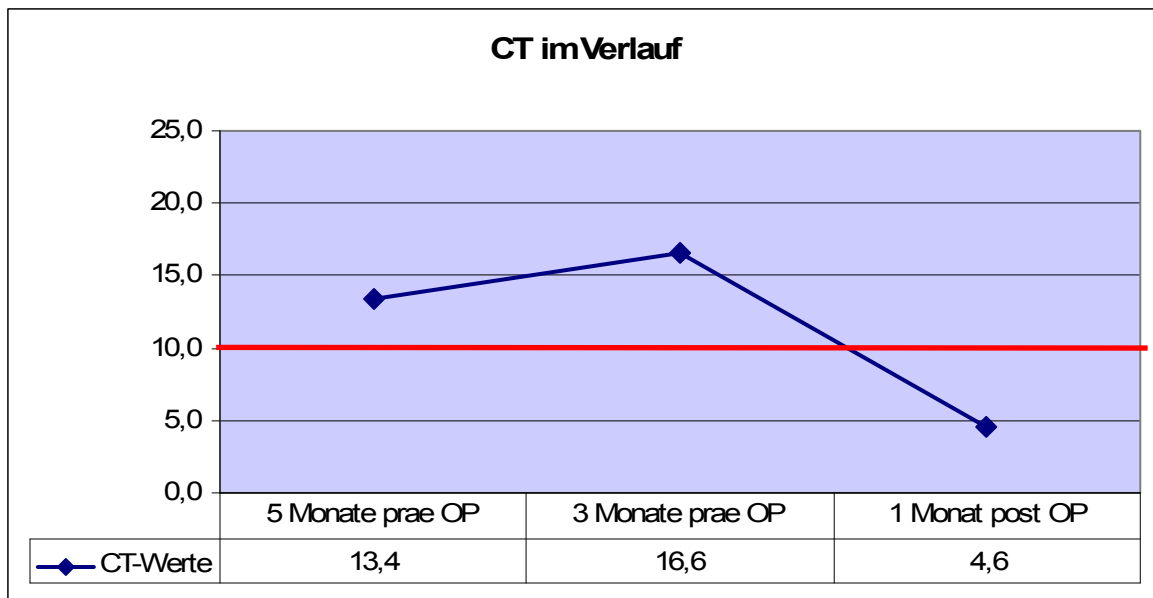


Abbildung 18: CT-Werte von CCH-Patient 5

Angesichts dieser Untersuchungsergebnisse wurde mit dem Einverständnis des Patienten eine totale Thyreoidektomie mit zentraler Neck Dissection durchgeführt. Statt dem vorerst vermuteten MTC zeigte das Resektat jedoch eine **C-Zell-Hyperplasie**.

Der basale CT-Spiegel sank postoperativ unter den Grenzwert und die anschließende Genanalyse wies keine Mutation auf. Somit wurde die CCH als sporadisch deklariert und bedarf keiner intensiven Nachsorgeuntersuchungen.

6.2.6 Patient 6

Bei der sonographischen Untersuchung der Schilddrüse des Patienten 6 kam eine Struma uninodosa cystica sinistra zur Darstellung. Dass dieser zystische Knoten im Szintigramm minderspeichernd war und der CT-Wert des Patienten mit 17,0 pg/ml über dem Normbereich lag, ließ den Untersucher bereits an die Möglichkeit einer malignen Veränderung der C-Zellen denken. Der präoperativ noch durchgeführte Pentagastrin-Stimulationstest war mit einem maximalen Anstieg von 120,7 pg/ml eindeutig pathologisch.

Mit dem Einverständnis des Patienten wurde die gesamte Schilddrüse entfernt (totale Thyreoidektomie) mit folgendem histologischen Ergebnis: **papilläres Mikrokarzinom und C-Zell-Hyperplasie**.

Die Abbildung 19 soll veranschaulichen, dass bei diesem Patienten während dem 2,5-jährigen Nachsorgezeitraum der CT-Spiegel nie über den Grenzwert hinaus angestiegen ist.

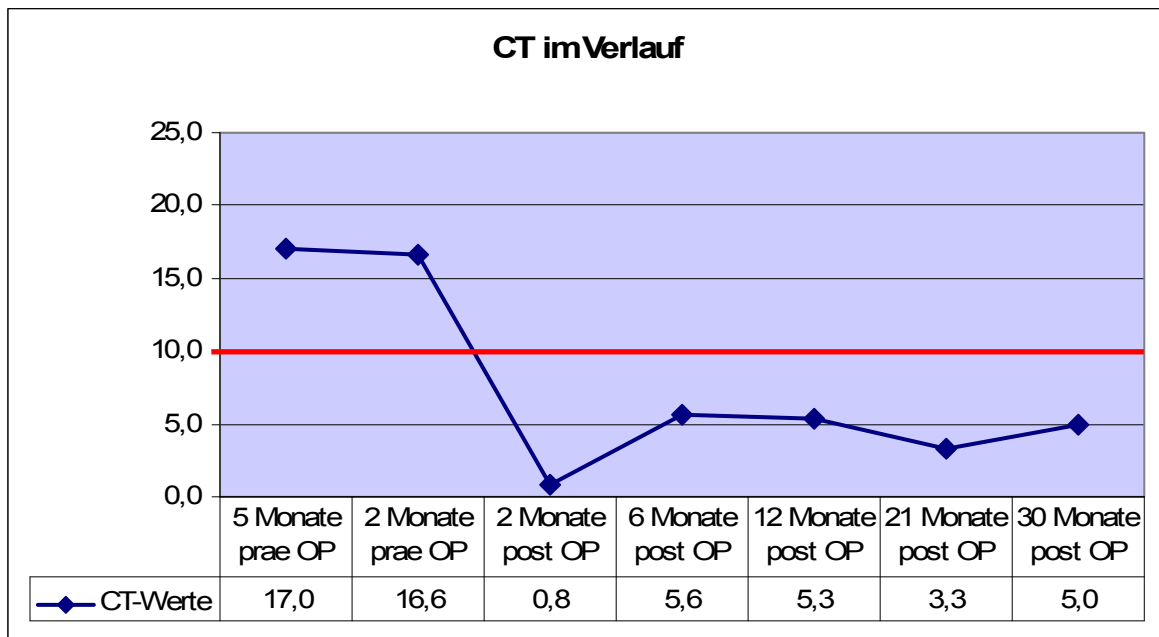


Abbildung 19: CT-Werte von CCH-Patient 6

Weil postoperativ der CT-Spiegel stark abfiel und auch nach Pentagastrin-Stimulation nicht mehr über den Grenzwert stieg, kann von einer biochemischen Heilung ausgegangen werden.

6.2.7 Patientin 7

Die Patientin 7 kam zur Abklärung eines palpablen Knotens in die endokrinologische Ambulanz. Sonographisch fand man einen echoarmen Knoten im rechten Schilddrüsenlappen (Struma uninodosa dextra).

Die Laborparameter zeigten eine euthyreote Schilddrüsenfunktion, jedoch einen über dem Normbereich liegenden CT-Wert (15,6 pg/ml). Deswegen wurde die Patientin gebeten einen Monat später zur erneuten CT-Messung und Sonographiekontrolle zu erscheinen. Der basale CT-Wert lag nun im Normbereich und auch der durchgeführte Stimulationstest mit Pentagastrin war unauffällig.

Weil die Patientin zunehmend beunruhigt wirkte und der Knoten eine beachtliche Größe aufwies, wurde die Schilddrüse chirurgisch entfernt.

Die histologische Diagnose ergab eine **C-Zell-Hyperplasie**.

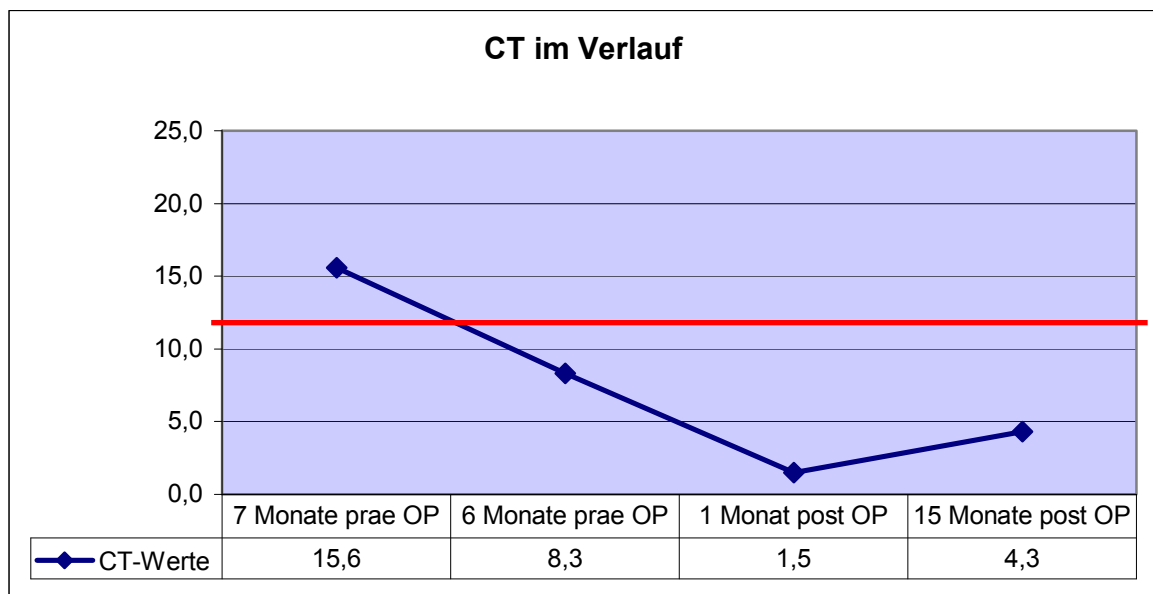


Abbildung 20: CT-Werte von CCH-Patientin 7

Die jährlichen postoperativen CT-Messungen sind allesamt im niedrigen Normbereich gelegen.

7 Diskussion

Knoten in der Schilddrüse werden heutzutage sehr häufig diagnostiziert, oftmals als Zufallsbefund bei der Palpation der Schilddrüse im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung. Gharib et al. erklären den Anstieg der Patienten mit Schilddrüsenknoten unter anderem durch die Anwendung von sensitiveren Bildgebungsverfahren [49].

Eine Studie aus Deutschland, das wie Österreich zu den Jodmangelgebieten zählt, fand mittels Ultraschalluntersuchungen heraus, dass 20 % der Bevölkerung im Alter zwischen 20 und 79 Jahren Knoten in der Schilddrüse aufweisen. Die Prävalenz steigt bei den Patienten zwischen 70 und 74 Jahren auf 52 % bei den Frauen und auf 29 % bei den Männern [50].

In Österreich betrug im Jahr 2006 die Inzidenz aller Schilddrüsenmalignome 4,4/100.000 Einwohner für Männer und 10,8/100.000 Einwohner für Frauen. Die Krebsmortalität war bei Männern mit 0,5/100.000 etwas höher als mit 0,4/100.000 bei Frauen.

Wenn man die Statistiken im Verlauf betrachtet, fällt auf, dass (von 1983 bis 2006) die jährlichen Inzidenzen ansteigen und die Mortalität (von 0,9 auf 0,5 bei den Männern und von 1,3 auf 0,4 bei den Frauen) sich annähernd halbiert hat [51].

Roti et al. beschreiben in ihrer retrospektiven Studie, dass die steigende Inzidenz vor allem auf die neu entdeckten papillären (Mikro-) Karzinome zurückzuführen ist. In den 9 Jahren follow-up-Zeit entwickelte kein einziger Patient Metastasen, wenn der Tumor einen Durchmesser < 8 mm hatte [52]. Dies ist möglicherweise einer der Gründe, warum die Mortalität sinkt während die Inzidenz steigt.

Unter dem Begriff „Schilddrüsenmalignome“ sind jedoch alle bösartigen Neubildungen der Schilddrüse zusammengefasst.

Die Tatsache, dass ein immer größer werdender Anteil der Bevölkerung Schilddrüsenknoten aufweist, erfordert Strategien und Richtlinien um die Dignität festzustellen, eine spezifische Therapie einzuleiten und ein dementsprechendes Follow-up in die Wege zu leiten. Es ist allgemein bekannt, dass mit dem CT ein sensitiver und zuverlässiger Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom existiert.

Im Jahre 2006 wurden die Guidelines der AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), ATA (American Thyroid Association) und ETA (European Thyroid Association) bezüglich der Behandlungsplanung von Schilddrüsenknoten veröffentlicht. Grundsätzlich sind solche Guidelines als Empfehlungen zu betrachten, die, unter Berück-

Alle Fachgesellschaften sind sich einig, dass CT ein sensitiver und exakter Marker für das Vorliegen eines MTC ist. Nun stellt sich die Frage, welche Kriterien ein Laborparameter erfüllen sollte, um für ein Screening herangezogen zu werden.

Dietlein et al. beschreiben die Voraussetzungen um einen Laborparameter für ein Screening zu empfehlen folgendermaßen:

- „*valides Testverfahren*,
- *hinreichende Prävalenz der Erkrankung in einer definierten Population (Einschlusskriterien)*,
- *hinreichende Sensitivität und Spezifität der Laborergebnisse*,
- *Effektivität der Therapie*“ [29].

Auf den folgenden Seiten werden diese Punkte ausführlich diskutiert.

- **Valides Testverfahren**

Für ein MTC-Screening sollten nur Tests verwendet werden, die keine Kreuzreaktionen mit immaturem CT aufweisen [40]. In dieser Diplomarbeit konnte gezeigt werden, dass stark unterschiedliche Messwerte resultieren, wenn man in derselben Blutprobe das CT mit zwei verschiedenen Assays bestimmt. Auch Yokoi et al. verglichen zwei verschiedene CT-Kits miteinander und kamen zu dem Ergebnis, dass die Messwerte je nach Kit stark variieren können. Bei dem ersten Kit waren die CT-Werte allesamt im Normbereich, während beim zweiten Kit alle Werte im pathologischen Bereich lagen [43]. Eine andere Studie, die einen Chemilumineszenzassay mit einem immunoradiometrischen Assay verglich, fand hingegen eine starke und signifikante Korrelation zwischen den beiden Messverfahren [53].

- **Sensitivität und Spezifität der Laborergebnisse**

Alle Studien sind sich einig, dass das bCT zwar ein sensitiver Marker ist, jedoch eine beschränkte Spezifität, vor allem in den mild erhöhten Bereichen aufweist. Der Anstieg nach Stimulation durch Pentagastrin-Injektion ist jedoch ein spezifisches Merkmal für das Vorliegen einer Erkrankung der C-Zellen [40, 43].

Im Gegensatz dazu beschreiben Iacobone et al. die FNAC als inadäquat um subklinische MTC's zu diagnostizieren [30]. Elisei et al. haben in ihrer Studie mit der FNAC viele falsch-negative Befunde erhalten. Ein Grund hierfür ist, dass ein MTC auch oft in kleinen

Knoten oder in Schilddrüsen ohne Knoten vorkommen kann, die für die FNAC schwer zugänglich sind [40]. Deshalb weisen die Patienten, deren MTC durch eine FNAC diagnostiziert wurde im Vergleich zu den MTC-Patienten, die durch das CT-Screening entdeckt wurden, signifikant fortgeschrittenere Tumorstadien auf. Somit hat bei der Diagnostik des MTC ein pathologischer CT-Wert eine höhere Sensitivität und Spezifität als die FNAC [22].

- **Effektivität der Therapie**

Elisei et al. kommen außerdem zu dem Schluss, dass die CT-Messung als Screening bei Patienten mit Schilddrüsenknoten die Diagnose und Therapie von medullären Schilddrüsenkarzinomen in frühen Stadien ermöglichte, und dadurch eine bessere Prognose und eine potentielle Heilung resultierte. Als Bekräftigung führen sie die 5- bzw. 10-Jahresüberlebensrate an, die bei Patienten in der Gruppe mit CT-Screening 97,7 % (5-JÜLR) bzw. 86,8 % (10-JÜLR) betrug, bei Patienten in der Gruppe mit FNAC nur 81,5 % bzw. 43,7 % [22].

Auch andere Autoren sind sich einig, dass eine frühe Diagnose ausschlaggebend ist um die Prognose des MTC zu verbessern [30, 31, 40].

Vor allem Patienten mit einem FMTC oder MEN 2a, die in einem frühen Stadium diagnostiziert werden und danach einer totalen Thyreoidektomie mit zentraler Neck Dissection unterzogen wurden, weisen eine exzellente Prognose auf [31].

- **Hinreichende Prävalenz der Erkrankung in einer definierten Population**

In dieser Diplomarbeit beträgt die MTC-Prävalenz in allen Patienten (n = 1258) 0,4 % (mit CCH 0,95 %). Die MTC-Prävalenz in Patienten mit Knoten in der Schilddrüse (n = 910, eigentliche Risiko- bzw. Zielgruppe) ist 0,55 % (mit CCH 1,32 %). Diese Ergebnisse liegen im Vergleich zu anderen Studien im Mittelbereich.

Rink et al. haben bei Patienten mit Schilddrüsenknoten eine sehr niedrige MTC-Prävalenz von 0,14 % herausgefunden [33]. Schuetz et al. führten in ihrer Studie CT-Screenings bei Hashimoto-Patienten durch. Die MTC-Prävalenz in dieser Gruppe betrug nur 0,18 % [41]. Ansonsten liegen die Prävalenzen bei Patienten mit Schilddrüsenknoten zwischen 0,24 % und 0,62 % [22, 30, 40, 42].

Diese Diplomarbeit beschäftigte sich unter anderem mit der Tatsache, dass falsch-positive Ergebnisse vorkommen können, wenn ein Laborparameter wie CT eine hohe Sensitivität aber gleichzeitig auch eine mangelhafte Spezifität aufweist. Deswegen suchte man nach möglichen Einflussfaktoren, denen in Zukunft mehr Beachtung geschenkt werden sollte.

Die vorliegende Studie konnte unter anderem zeigen, dass Männer signifikant höhere CT-Werte haben als Frauen ($p < 0,001$). Der Median (Spannweite) der männlichen Patienten ist mit 7,0 pg/ml (0,3-1342,4) deutlich höher als der Median der weiblichen Patienten (4,7 pg/ml; 0,1-2049,0). Der Großteil, der von der Verfasserin dieser Diplomarbeit gelesenen Literatur, bestätigt diese Annahme [10, 32], wohingegen lediglich eine Arbeit weder beim basalen CT noch beim stimulierten CT signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede finden konnte [42].

In dieser retrospektiven Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass sich die Schilddrüsenfunktionsgruppen Euthyreose, (latente) Hypothyreose und (latente) Hyperthyreose nicht statistisch signifikant in ihrem CT-Wert unterscheiden. Es gab auch keinen Zusammenhang zwischen der klinisch-morphologischen Diagnose und der Höhe des gemessenen CT-Wertes.

Weiters konnte eine zwar nicht sehr stark ausgeprägte, aber dennoch statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem Patientenalter und dem CT-Wert aufgezeigt werden ($r = -0,121$; $p < 0,001$).

Ainahi et al. haben hingegen keine Korrelation zwischen der Höhe des CT-Wertes und der Altersverteilung herausfinden können [32].

In dieser Studie waren bei 10 % aller untersuchten Patienten der CT-Wert im erhöhten Bereich, von diesen konnte aber nur bei 4 % ein MTC nachgewiesen werden.

Rink et al. beschreiben bei Patienten mit nodulärer Schilddrüsenerkrankung in 1,6 % der Fälle erhöhte bCT-Werte (> 10 pg/ml), davon hatten 7,2 % ein MTC. Alle MTC-Patienten zeigten einen pathologischen Pg-Test (> 80 pg/ml) [10, 33].

Bei Karanikas et al. war bei 6,8 % der Patienten mit Schilddrüsenerkrankung der CT-Wert erhöht. Aber 1,7 % der gesunden Vergleichsgruppe zeigte ebenfalls erhöhte bCT-Werte, davon hatte aber keiner einen pathologischen Pentagastrin-Test. Darin sehen sich die

Autoren in der Annahme bekräftigt, dass der Pentagastrin-Test zur weiteren Therapieplanung notwendig ist und ein spezifischeres diagnostisches Element darstellt [40].

In der Studie von Elisei et al. hatten 0,43 % der Patienten mit Schilddrüsenknoten erhöhte bCT-Werte. Bei allen fiel der Pentagastrin-Test pathologisch aus und in der Operation konnte das vermutete MTC bestätigt werden. Also war hier sowohl das basale als auch das stimulierte CT zu 100 % spezifisch (keine falsche-positiven Fälle) [22].

Mäßig erhöhte basale CT-Werte können auch eine andere Ursache als eine Erkrankung der C-Zellen haben, wie zum Beispiel eine chronische Niereninsuffizienz, Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI), Thyreoiditis Hashimoto (TH) oder andere (benigne) Schilddrüsenerkrankungen [10, 14].

In einer Wiener Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Thyreoiditis Hashimoto signifikant öfter erhöhte bCT-Werte aufwiesen [40]. Ein Grund hierfür könnte sein, dass bei 20 % der Patienten mit Thyreoiditis Hashimoto gleichzeitig eine CCH vorliegt [54].

Diese Feststellung kann in der vorliegenden Diplomarbeit jedoch nicht bestätigt werden.

Bezug nehmend auf diese Erkenntnisse empfehlen Karanikas et al. die bCT-Messung auch bei Patienten mit einer Immunthyreopathie Hashimoto durchzuführen. Diese Autoren beschreiben zusätzlich den Fall eines Patienten mit subakuter Thyreoiditis de Quervain, der erhöhtes bCT und einen pathologischen Pg-Test auch zwei Jahre nach klinischer Remission aufwies [40].

Yokoi et al. führten eine Studie bei 455 Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom (PTC) durch und stellten fest, dass auch hier häufiger erhöhte bCT-Werte vorkommen. Der präoperative Pg-Test war jedoch unauffällig. Die bCT-Spiegel blieben aber auch postoperativ im erhöhten Bereich, während der CEA-Spiegel immer unauffällig war [43].

Auch in anderen Studien fiel auf, dass 7 % der Patienten mit sporadischem MTC auch ein okkultes PTC aufwiesen [31]. In dieser Diplomarbeit hatten 20 % der MTC-Patienten gleichzeitig auch ein PTC. Bei den CCH-Fällen waren es sogar 28,6 %.

Grundsätzlich geht man davon aus, dass ein normaler bCT-Wert < 10 pg/ml ein MTC praktisch ausschließt [14], obwohl einige Studien über MTC's mit normalen CT-Werten berichten. So berichten Dora et al. über den Fall eines Patienten mit fortgeschrittenem MTC (mit Lymphknotenmetastasen) und normalen CT- und CEA-Werten. Dieser Patient ist wegen multiplen echoarmen, soliden Knoten ohne Verdacht auf das Vorhandensein

eines MTC operiert worden. Eine mögliche Erklärung ist, dass die malignen Zellen zwar CT synthetisieren, aber es nicht sezernieren können. Die genaue Prävalenz sowie die beste Nachsorgemethode sind für solche Patienten bis jetzt nicht bekannt [39].

Viele Studien, die sich mit dem Thema „medulläres Schilddrüsenkarzinom“ befasst haben, empfehlen letztendlich den Referenzbereich für CT neu zu definieren um die Rate an falsch-positiven Werten zu senken und somit die Spezifität dieses Tumormarkers zu erhöhen.

Roman et al. empfehlen ein bCT > 50 pg/ml als pathologisches Ergebnis anzunehmen. Dies würde die Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen reduzieren und trotzdem noch jedes MTC erkennen lassen [14].

Iacobone et al. fordern Grenzwerte von bCT > 30 pg/ml und stimCT > 200 pg/ml um ein MTC präoperativ zu diagnostizieren. Der positive Vorhersagewert für diese Kriterien ist 92,6 %, der negative Vorhersagewert ist 76,0 %. Die Spezifität beträgt 90,5 %, die Sensitivität 80,6 %. Iacobone et al. wollten außerdem biochemisch zwischen CCH und MTC unterscheiden indem sie versuchten, zwei separate Grenzwerte zu definieren um ausgedehnte Operationen bei CCH-Patienten zu vermeiden. Dies ist jedoch nicht gelungen, weil sich die CT-Werte von CCH und MTC stark überschneiden [30].

In dieser Diplomarbeit war der höchste bCT-Wert bei einem CCH-Patienten 38,9 pg/ml und der niedrigste bCT-Wert bei einem MTC-Fall 46,4 pg/ml. Somit liegt die Grenze zwischen benigne und maligne sehr knapp beieinander und lässt auch hier keinen klaren Grenzwert zu.

Scheuba et al. befürworten bei jedem Patienten mit einem pathologischen Pentagastrin-Test (stimCT > 100 pg/ml) eine Operation durchzuführen [55].

Rink et al. empfehlen einen Grenzwert von 15,0 pg/ml für bCT und 80,0 pg/ml für stimCT bei Männern und Frauen. Damit würden noch alle MTC's erkannt werden, aber die Rate an falsch-positiven Werten wird gesenkt [33].

In der Studie von Elisei et al. hatte kein MTC-Patient normale CT-Werte. Die Autoren vertreten die Meinung, dass jedes Labor je nach Erfahrung den Grenzwert für bCT und stimCT selbst definieren muss [22].

Auch in dieser Diplomarbeit hatte jeder MTC-Patient (teils stark) erhöhte CT-Werte. Bei einem Grenzwert von 20 pg/ml wären 99 % der Frauen (statt 94,6 %) und 96,3 % der

Männer (statt 77,7 %) noch im normalen Bereich. Alle MTC-Fälle würden erkannt, aber 6 von 7 CCH-Fällen blieben unentdeckt (bCT zwischen 10,7 und 38,9 pg/ml).

Karanikas et al. empfehlen den Grenzwert von 10,0 pg/ml (bei Männern und Frauen) beizubehalten. Jeder höhere Cut-Off würde die Sensitivität der bCT-Messung wesentlich senken um eine „neoplastische“ CCH aufzudecken. Die Autoren vertreten nämlich die Meinung, dass eine CCH immer als Präkanzerose anzusehen ist, auch wenn keine Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens vorliegt [40].

Costante et al. berichten wiederum, dass die CCH in sporadischen MTC's keine maligne Entartung zeigt. Sie sehen jedoch ein ungelöstes Problem darin, dass kein Cut-Off definiert ist um zwischen CCH und MTC biochemisch zu unterscheiden. Diese Unterscheidung war auch mit dem Pentagstrin-Test nicht möglich [22, 42].

Das gleiche Problem ist in dieser Diplomarbeit festgestellt worden. Der Pentagastrin-Test fiel auch bei CCH-Patienten mit einem nur leicht erhöhten bCT $< 20,0$ pg/ml pathologisch aus.

- **Empfohlenes Vorgehen**

Rink et al. empfehlen bei einem bCT > 10 pg/ml eine zweite Messung durchzuführen und bei nochmaliger Erhöhung und Ausschluss einer Niereninsuffizienz und PPI-Therapie einen Pg-Test durchzuführen (Referenzbereiche m > 80 , w > 50). Bei allen MTC-Patienten in ihrer Studie fiel der Pg-Test pathologisch aus [33].

Eine zweite bestätigende bCT-Messung ist notwendig, denn 36 – 64 % der Patienten hatten beim Pentagastrin-Test einen normalen bCT-Wert [40, 41]. Auch in dieser Diplomarbeit lag bei fast der Hälfte der Patienten beim Pg-Test das bCT im Normbereich. Außerdem sollte eine genaue (Medikamenten-) Anamnese erfolgen, denn auch andere Erkrankungen können zu einer Erhöhung des CT-Spiegels führen (siehe oben) [40, 41].

Alle Autoren sind sich einig, dass die Patienten einer Operation zugeführt werden sollten, wenn der Pentagastrin-Test pathologisch ausfällt [33, 40-42, 55]. Costante et al. empfehlen eine Operation ohne vorherigen Pg-Test, wenn der bCT-Spiegel > 100 pg/ml beträgt [42]. Die Operation sollte aus einer totalen Thyreoidektomie und gleichzeitiger zentraler Neck Dissection bestehen [30, 42]; bei positiven Lymphknoten ist die ergänzende laterale Neck Dissection wünschenswert [30].

Pelizzo et al. weisen bei der Wahl der Ausdehnung des chirurgischen Eingriffs jedoch darauf hin, dass eine ausgedehnte Operation mit einer schlechteren Prognose einhergeht [34].

- **Kosten:**

Am LKH - Univ. Klinikum Graz werden für eine CT-Messung 51,50 € verrechnet. Wenn man nun die MTC-Prävalenz in Patienten mit Schilddrüsenknoten mit 0,55 % berücksichtigt, würde jedes durch ein CT-Screening diagnostizierte MTC 9.370 € kosten.

In einer französischen Studie kostete eine CT-Messung 23 €. Ein durch systematische CT-Messungen neu entdecktes MTC verursachte in dieser Studie (MTC-Prävalenz 0,62 %) somit Kosten von 3.710 € [30].

In der Studie mit Hashimoto-Patienten von Schuetz et al. kostete ein diagnostizierte MTC 29.000 €, wobei die MTC-Prävalenz mit 0,18 % deutlich niedriger war als in anderen Studien [41].

Bei Elisei et al. wurde pro diagnostiziertem MTC 12.500 USD (8.800 €) für CT-Bestimmungen ausgegeben (MTC-Prävalenz 0,4 %). Die Autoren vertreten aber die Meinung, dass, wenn der gleiche Patient in einem späteren Stadium diagnostiziert und behandelt werden würde, und dadurch keine post-operative CT-Normalisierung erreichen könnte, dies zumindest jährliche teure diagnostische Untersuchungen für die Suche nach Residuen bzw. Metastasen und mehrere zusätzliche operative Eingriffe nach sich ziehen würde. Die Kosten für die Tests und Re-Operationen würden höchstwahrscheinlich höher ausfallen als die Detektion eines MTC-Falles in einem früheren Stadium [22].

- **Zukünftige Forderungen**

Eine frühe und exakte Diagnose und Therapie verbessert die Prognose und ermöglicht eine langfristige Heilung. Bei Patienten mit gesichertem MTC sollte eine RET-Analyse durchgeführt werden um ein mögliches familiäres MTC nicht zu übersehen [30-32]. Da beim biochemischen Familienscreening viele falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse herauskommen, sollte bei den Familienangehörigen eines Patienten mit familiärem MTC ebenfalls eine molekulargenetische Analyse erfolgen [32].

Außerdem sollten alle MTC-Patienten schon präoperativ auf das Vorhandensein eines Phäochromozytoms untersucht werden [31]. Zusätzliche postoperative Messungen der Katecholamine sowie des Parathormons und Kalzium werden ebenfalls empfohlen.

Pelizzo et al. fordern die bCT-Messung zumindest bei allen Patienten, die wegen einer Knotenstruma operiert werden sollten. CEA sollte jedoch nicht routinemäßig mitbestimmt werden [34].

Eine zweite CT-Messung ist notwendig um Kosten zu ersparen, denn bei bis zu zwei Drittel der Patienten war das bCT beim Pentagastrin-Test im Normbereich [40, 41].

Karanikas et al. sind der Meinung, dass die Prävalenz des MTC in der Risikogruppe (Patienten mit Schilddrüsenerkrankung) zu gering ist um die CT-Messung generell als Screening zu empfehlen [40].

Schuetz et al. empfehlen zusätzlich zu den Patienten mit Schilddrüsenknoten auch bei Patienten mit Thyreoiditis Hashimoto (TH) die CT-Messung und stützen sich dabei auf die Tatsache, dass 20 % der Patienten mit TH auch eine CCH haben [41, 54].

Elisei et al. fordern die Bestimmung des bCT als Routineuntersuchung bei der klinischen Abklärung von Schilddrüsenknoten zu integrieren, gefolgt von einem Pentagastrin-Stimulationstest bei allen Fällen mit erhöhtem bCT. Mit Hilfe dieser Erkenntnisse kann der Chirurg radikaler operieren und ermöglicht somit bessere Chancen auf eine postoperative komplette Remission [22].

7.1 Schlussfolgerung

Diese retrospektive Studie konnte zeigen, dass die gemessenen CT-Werte bei Männern durchschnittlich höher waren als bei Frauen und dass sich die Höhe der Messwerte invers proportional zum Patientenalter verhielt. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass sich die verschiedenen Schilddrüsenfunktionen nicht signifikant in ihrem CT-Wert voneinander unterscheiden. Weiters wurde demonstriert, dass die Höhe des CT-Werts nicht mit einer klinischen Diagnose (unauffällig, Struma nodosa/diffusa, Autoimmunerkrankung ± Struma) verbunden ist.

Da sich die Höhe der gemessenen bCT-Werte bei MTC und CCH überlappen und die CCH (bei Vorhandensein einer RET-Mutation) als Präkanzerose angesehen werden muss, sollten die Referenzwerte mit 10 pg/ml belassen werden.

Im Falle eines bCT-Wertes > 10 pg/ml, empfiehlt es sich das bCT ein zweites Mal zu messen. Bei nochmaliger Erhöhung sollte ein Pentagastrin-Test durchgeführt werden. Falls dieser pathologisch ausfällt und man somit den dringenden Verdacht auf das Vorhandensein eines MTC bestätigt, sollte man unverzüglich eine Thyreoidektomie mit zentraler Neck Dissection anstreben.

Diese Diplomarbeit konnte eine Prävalenz von 0,4 % für Patienten mit MTC und 0,56 % für Patienten mit CCH zeigen. Ein zusätzlich entdecktes papilläres Karzinom konnte bei 20 % der MTC-Patienten und 29 % der CCH-Patienten gefunden werden.

In dieser Studie fielen daher Kosten von 12.875 € pro diagnostiziertem MTC-Patienten an.

In Zeiten der zunehmenden finanziellen Ressourcenknappheit ist es daher notwendig zu hinterfragen, ob diese hohen Ausgaben für den Nachweis eines MTC gerechtfertigt sind.

Obwohl sich letztendlich die meisten Studien für eine initiale CT-Messung bei Patienten mit Schilddrüsenknoten bzw. teilweise auch bei Patienten mit Immunthyreoiditis Hashimoto ausgesprochen haben, vertreten Dietlein et al. folgende Meinung:

„Solange epidemiologisch-basierte Daten zur Prävalenz des MTC und epidemiologisch-basierte Daten zu dem Vorhersagewert einer milden Hypercalcitoninämie fehlen (...), kann der Verzicht auf ein Calcitonin-Screening bei Patienten mit einer Knotenstruma oder einem Schilddrüsenknoten ohne sonomorphologische Charakteristika, die für ein MTC sprechen könnten, sowie unauffälliger Eigen- und Familienanamnese nicht als Behandlungsfehler eingestuft werden“ [29].

Literaturverzeichnis

- [1] Moore KL, Persaud TVN. Embryologie: Entwicklungsstadien - Frühentwicklung - Organogenese - Klinik. 5. Auflage. München: Urban & Fischer; 2007. S. 239-240.
- [2] Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. 5. Auflage. München: Urban & Fischer; 2004. S. 1476.
- [3] Waldeyer. Anatomie des Menschen. 17. Auflage. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, Herausgeber. Berlin: Walter de Gruyter; 2003. S. 337-340.
- [4] Bucher O, Wartenberg H. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 12. Auflage. Bern: Hans Huber Verlag; 1997. S. 316-319.
- [5] Böcker, Denk, Heitz. Pathologie. 3. Auflage. München: Urban & Fischer; 2004. S. 385-404; 433-437.
- [6] Löffler G. Basiswissen Biochemie. 5. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2003. S. 498-503.
- [7] Herold G. Innere Medizin. Version 2005. Köln: Herold; 2005. S. 645-649.
- [8] Klinke R, Silbernagl S. Lehrbuch der Physiologie. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. S. 360-361; 447-449.
- [9] DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrinology Volume 2. 5th Edition. Oxford: Elsevier LTD; 2006. S. 2181-2187; 2249-2251.
- [10] Thomas L. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Auflage. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft; 2008. S. 1316-1319.
- [11] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2008. S. 385-398.
- [12] Gressner AM, Arndt T. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Band 1. Klinische Chemie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. S. 228-229.
- [13] Harrisons Innere Medizin. Herausgeber: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M. 16. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2005. 2284-2288; 2403-2407.
- [14] Roman S, Mehta P, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: early detection and novel treatments. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:5-10.
- [15] Bozkurt MF, Ugur Ö, Banti E, Grassetto G, Rubello D. Functional nuclear medicine imaging of medullary thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2008;29:934-942.

- [16] Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Miya A, Kobayashi K, Akasu H, et al. Excellent prognosis of patients with nonhereditary medullary thyroid carcinoma with ultrasonographic findings of follicular tumor or benign nodule. *World J Surg.* 2009;33:963-968.
- [17] Hazard JB, Crile G, Hawk WA. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid – a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1959;19:152-161.
- [18] Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med.* 1961;31:163-166.
- [19] Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol.* 1966;19:114-118.
- [20] Friedell GH, Carey RJ, Rosen H. Familial thyroid cancer. *Cancer.* 1962;15:241-245.
- [21] Skinner MA. Management of hereditary thyroid cancer in children. *Surg Oncol.* 2003;12:101-104.
- [22] Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10.864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:163-168.
- [23] Vitale G, Ciccarelli A, Caraglia M, Galderisi M, Rossi R, Del Prete S, et al. Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: Omeprazole vs Pentagastrin. *Clin Chem.* 2002 Sep;48:1505-1510.
- [24] Thomas C. *Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik.* 14. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2006. S. 272-274.
- [25] Buselmaier W, Tariverdian G. *Humangenetik.* 4. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. S. 173.
- [26] Gerok W, Huber Ch, Meinertz T, Zeidler H. *Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt.* 11. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2007. S. 955-956.
- [27] Ashworth M. The pathology of preclinical medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2004;15:227-231.
- [28] Etit D, Faquin WC, Gaz R, Randolph G, DeLellis RA, Pilch BZ. Histopathologic and clinical features of medullary microcarcinoma and C-cell hyperplasia in prophylactic thyroidectomies for medullary carcinoma: a study of 42 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:1767-1773.
- [29] Dietlein M, Wieler H, Schmidt M, Schwab R, Goretzki PE, Schicha H. Routine measurement of serum calcitonin in patients with nodular thyroid disorders? *Nuklearmedizin.* 2008;47:65-72.

- [30] Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, De Micco C, Henry J-F. Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated calcitonin levels. *World J Surg.* 2002;26:886-890.
- [31] Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh Q-Y, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer.* 2000;88:1139-1148.
- [32] Ainahi A, Kebbou M, Timinouni M, Benabdeljalil N, Oufara S. Treatment, evaluation, follow-up and familial screening of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurement. *Indian Journal of Cancer.* 2006;43:75-79.
- [33] Rink T, Truong PN, Zimny M, Diener J, Schroth H.J, Grünwald F. Validierung eines Referenzbereichs für Calcitonin zur Früherkennung medullärer Schilddrüsenkarzinome im endemischen Strumagebiet. *Nuklearmedizin.* 2007; 2:A63.
- [34] Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:493-497.
- [35] <http://msds-studie.uni-muenster.de>
Verfügbar unter: <http://www.uni-muenster.de/MSDS-Studie/pubdoc/tnm2003.pdf>
Zugegriffen am 12.07.2009
- [36] <http://www.schilddruesenerkrankungen.at>
Verfügbar unter:
http://www.schilddruesenerkrankungen.at/site/de/Schilddruesenkarzinom/Leitfaden_fuer_aerzte/Schilddruesenkarzinom_Leitfaden_fuer_aerzte/Allgemeines/Stadieneinteilung_TNM_/content.shtml
Zugegriffen am 12.07.2009
- [37] Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4185-4190.
- [38] Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastrin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2234-2238.
- [39] Dora JM, da Silva Canalli MHB, Capp C, Punaes MK, Vieira JGH, Maia AL. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Thyroid.* 2008;18:895-899.
- [40] Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:515-519.

- [41] Schuetz M, Beheshti M, Oezer S, Novotny C, Paul M, Hofmann A, et al. Calcitonin Measurement for early detection of medullary thyroid carcinoma or its premalignant conditions in hashimoto's thyroiditis. *Anticancer Res.* 2006;26(1B):723-727.
- [42] Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:450-455.
- [43] Yokoi K, Imai T, Shibata A, Hibi Y, Kikumori T, Funahashi H, et al. Mild persistent hypercalcitoninemia after total thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Journal.* 2003;50:453-458.
- [44] Hodak SP, Burman KD. The calcitonin conundrum - is it time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):511-514.
- [45] Schicha H, Schober O. *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung.* 6. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2007. S. 58-64.
- [46] Kauffmann, Moser, Sauer. *Radiologie.* 2. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag; 2001. S. 512-514.
- [47] Vinzenz Stepan und Harald Dobnig. SOP 14 Pentagastrin-Test (Calcitonin-Stimulationstest), 12/2005.
- [48] Packungsbeilage des BioSource CT-U.S.-IRMA Kit; Katalognummer KIP0429. Beipackzettelnummer 1700541/de. Belgien: BioSource Europe S.A.
- [49] Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:493-505.
- [50] Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a iodine-deficient area. *Thyroid.* 2003;13:803-810.
- [51] Statistik Austria
Verfügbar unter:
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/schilddruese/index.html
PDF: Schilddrüse (C73) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983
PDF: Schilddrüse (C73) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983
Zugegriffen am 20.07.2009
- [52] Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2171-2178.

- [53] Sylla NM, Lombardo F, Schlumberger M, Bidart JM. Evaluation of an immunoassay for calcitonin. *Dakar Med.* 2008;53:76-83.
- [54] Guyetant S, Wion-Barbot N, Rousselet MC, Franc B, Bigorgne JC, Saint-Andre JP. C-cell hyperplasia associated with chronic lymphatic thyroiditis: a retrospective quantitative study of 112 cases. *Hum pathol.*1994;25:514-521.
- [55] Scheuba C, Kaserer K, Moritz A, Drost R, Vierhapper H, Bieglmayer C, et al. Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences. *Endocr Relat Cancer.* 2009; 16:243-253.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Genetische medulläre Schilddrüsenkarzinome [aus 7, Seite 645].....	7
Tabelle 2: pT-Einteilung der Schilddrüsenkarzinome [35]	10
Tabelle 3: pN-Einteilung der Schilddrüsenkarzinome [35].....	11
Tabelle 4: pM-Einteilung der Schilddrüsenkarzinome [35].....	11
Tabelle 5: TNM-Staging der Schilddrüsenkarzinome [5, Seite 397]	12
Tabelle 6: EORTC-Klassifikationssystem	12
Tabelle 7: EORTC-Gruppeneinteilung.....	13
Tabelle 8: NTCTCS-Staging des MTC	13
Tabelle 9: MTC-Einteilung nach SEER-Kriterien	13
Tabelle 10: Referenzbereiche von bCT	18
Tabelle 11: Referenzbereiche von stimuliertem Calcitonin	19
Tabelle 12: Immunoassays [45, Seite 59].....	21
Tabelle 13: Intraassay-Präzision des IRMA-Kit	28
Tabelle 14: Interassay-Präzision des IRMA-Kit	28
Tabelle 15: Patienten im Überblick.....	30
Tabelle 16: Calcitonin im Überblick	32
Tabelle 17: Calcitonin-Mediane der Schilddrüsenfunktionen.....	35
Tabelle 18: IRMA- und EIA-Messwerte im Vergleich.....	40
Tabelle 19: IRMA und EIA Pg-Tests im Vergleich.....	41
Tabelle 20: MTC-Patienten im Überblick.....	44
Tabelle 21: CCH-Patienten im Überblick	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersgruppen (Angaben in %)	30
Abbildung 2: Schilddrüsenfunktion bei Männern und Frauen	31
Abbildung 3: Calcitonin-Verteilung	33
Abbildung 4: Histogramm mit Normalverteilungskurve (X-Achse logarithmisch)	34
Abbildung 5: Mediane der Altersgruppen im Vergleich	36
Abbildung 6: Histopathologische Ergebnisse im Überblick	38
Abbildung 7: IRMA- und EIA-Normwerte im Vergleich	41
Abbildung 8: IRMA und EIA Pg-Test von Patient 1	42
Abbildung 9: IRMA- und EIA-Umkehr	43
Abbildung 10: CT-Werte von MTC-Patient 2	47
Abbildung 11: CT-Werte von MTC-Patient 3	48
Abbildung 12: CT-Werte von MTC-Patient 4	49
Abbildung 13: CT-Werte von MTC-Patient 5	50
Abbildung 14: CT-Werte von CCH-Patient 1	54
Abbildung 15: CT-Werte von CCH-Patient 2	55
Abbildung 16: CT-Werte von CCH-Patientin 3	56
Abbildung 17: CT-Werte von CCH-Patient 4	57
Abbildung 18: CT-Werte von CCH-Patient 5	58
Abbildung 19: CT-Werte von CCH-Patient 6	59
Abbildung 20: CT-Werte von CCH-Patientin 7	60

Anhang – Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sabine Grohs
geboren am 06. August 1984 in Tamsweg
Familienstand: ledig

Schulbildung

09/1994 – 06/2002 Bundesgymnasium Judenburg
Reifeprüfung mit Auszeichnung bestanden

Hochschulbildung

09/2008 – 08/2009 Diplomarbeit zum Thema „Medulläres Schilddrüsenkarzinom und Calcitonin“ bei Univ. Prof. Dr. Lipp
10/2002 Studienbeginn Humanmedizin an der Universität Graz

Vertiefende Ausbildung (Spezielle Studienmodule)

06/2008 Erkrankungen des Knochens und der Gelenke
01/2008 Case-based Learning in Klinik und Praxis
06/2007 Klinische Endokrinologie – Interdisziplinär
03/2006 Modernste Methoden zur Messung der Body Composition
01/2006 Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten
01/2005 Angewandte Physiologie

Praktisches Jahr (3. Studienabschnitt)

10 Wochen Unfallchirurgie LKH Judenburg
10 Wochen Innere Medizin Elisabeth Klinik Berlin, Deutschland
5 Wochen Augenheilkunde Biratnagar Eye Hospital, Nepal
5 Wochen Allgemeinmedizin Praxis Dr. Gudrun Uran

Famulaturen

07/2008 Gynäkologie und Geburtshilfe, LKH-Judenburg
02/2008 Innere Medizin, LKH-Knittelfeld
09/2007 Radiologie (Ultraschall, CT), LKH Univ. Klinik Graz
04/2007 Gynäkologie und Geburtshilfe, LKH-Judenburg
09/2006 Radiologie (Nuklearmedizin, Strahlentherapie-Radioonkologie), LKH Univ. Klinik Graz
08/2005 - 09/2005 Allgemein Chirurgie, LKH-Judenburg
06/2004 – 07/2004 Innere Medizin, LKH-Knittelfeld