Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Nuklearmedizin

Prof. Dr. med. A. Beer

Langfristige Auswirkungen der Radiojod-Therapie auf das Blutbild bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Verfasserin:

Katharina Kneer

Ulm

2016

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. T. Wirth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. M. Luster
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. M. Kornmann
Tag der Promotion:	19.01.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis II
1. Einleitung 1
2. Material und Methoden 4
2.1. Materialien und Patientenkollektiv 4
2.2. Methodik 5
2.3. Statistische Analyse 10
3. Ergebnisse 14
3.1. Einfluss der Radiojod-Therapie auf das Blutbild 14
3.2. Klinische Charakteristika 21
3.3. Deskriptive Daten 24
3.4. Einfluss von rhTSH auf das Blutbild 27
3.5. Blutbild abhängig von Metastasen zu Beginn und bei Therapieende 29
3.6. Blutbild abhängig von anderen Merkmalen/Einflussgrößen 37
3.7. Therapieerfolg abhängig von Metastasen zu Beginn 39
3.8. Zweitneoplasien 41
3.9. Zusammenfassung der Ergebnisse 47
4. Diskussion 48
4.1. Diskussion der Ergebnisse 48
4.2. Probleme bei der Datenerfassung 65
4.3. Schlussfolgerung 65
5. Zusammenfassung 67
6. Literaturverzeichnis 69
Lebenslauf 75

Abkürzungsverzeichnis

^{131}I	Jod-Isotop 131
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ATC	anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
AUL	akute undifferenzierte Leukämie
BET	Brusterhaltende Therapie
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
CHEK2	offizielles Symbol für das Gen auf Chromosom 2, das für die Checkpoint Kinase 2 codiert. Das Protein wird bei DNA-Schaden hergestellt.
Ci	Curie = 37 GBq; 1mCi = 37 MBq, veraltete Einheit der Aktivitätsmenge
CLL	chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CML	chronische myeloische Leukämie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease / chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTC	differenziertes Schilddrüsenkarzinom
EANM	European Association of Nuclear Medicine
FAB	French-American-British-Klassifikation für akute Leukämien
FDG	Flourdesoxyglukose, mittels F^{18} markierte Glukose als Radiopharmakon
FDG-PET	PET mit Fluordesoxyglukose, stellt Glukosestoffwechsel dar
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
GBq	Giga-Becquerel, 1 GBq = 1000 MBq, Einheit für Aktivitätsmenge
Gy	Gray, Einheit der Dosisleistung
i.v.	intravenös
LK	Lymphknoten
MBq	Mega-Becquerel, Einheit für Aktivitätsmenge
MCH	mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCV	mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
MVA	mittlere verabreichte Aktivität
PDTC	gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom
PET(CT)	Positronenemissionstomographie kombiniert mit Computertomografie
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
rad	veraltete Einheit der Energiedosis bis 1986. Einheitszeichen: rd, 1rd = 0,01 Gy
RB	Referenzbereich
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase
rhTSH	rekombinantes humanes TSH
RI	Radiojod
RIT	Radiojod-Therapie

SOP	standard operational procedure
TC	Schilddrüsenkarzinom
Tg	Thyreoglobulin
TNM	Klassifizierung eines soliden Tumors, T = Histologie, N = Lymphknotenstatus, M = Fernmetastasen
TSH	Thyroid stimulierendes Hormon
UICC	Union Internationale Contre le Cancer / International Union Against Cancer
VKA	verabreichte kumulative Aktivität
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Seit 1999 sind in Deutschland die Sterberaten bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom leicht gesunken. Allerdings stieg die Inzidenz für Schilddrüsenkarzinome deutlich an, nicht zu Letzt durch verbesserte Detektionsmethoden. [1, 22] So genannte Mikrokarzinome können in fast bei einem Drittel von Patienten entdeckt werden, in Abhängigkeit von der pathologischen Schnittdicke. [55] Diese Entwicklung findet sich auch in anderen Ländern wie zum Beispiel England, Österreich und den USA. [22]

Schilddrüsenkarzinome werden in differenzierte, anaplastische (ATC) und medulläre (MTC) Karzinome unterteilt. Diese Auswertung berücksichtigt die differenzierten Schilddrüsenkarzinome, die sich aus den Follikelzellen entwickeln und Jod für die Hormonproduktion aufnehmen. In der Gruppe der differenzierten Schilddrüsenkarzinome (DTC) werden das papilläre (PTC), das follikuläre (FTC), das insuläre und das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom unterschieden. Das papilläre Mikrokarzinom wurde unter dem PTC erfasst [38] und nicht als eigenständige Gruppe behandelt. Die Tumorarten unterscheiden sich in Aggressivität, Wachstum und unterschiedlicher lymphogener und hämatologischer Metastasierung. Am häufigsten ist das PTC, dann das FTC, MTC und ATC. [38] Das MTC kommt familiär gehäuft vor und entsteht aus parafollikulären C-Zellen. Das ATC und das MTC sind aufgrund ihres Zellursprunges der Radiojod-Therapie (RIT) nicht zugänglich.

Für den papillären und follikulären Typ haben Frauen ein mehr als doppelt so hohes Lebenszeitrisiko zu erkranken wie Männer. Für diese Tatsache wurde allerdings noch keine abschließende wissenschaftliche Erklärung gefunden. Ein Ansatz ist, dass sich bei Frauen die Risikofaktoren wie positive Familienanamnese, Vorliegen benigner Schilddrüsenerkrankungen, lange Dauer der Reproduktivität, erhöhte Thyroid-stimulierendes Hormon (TSH)-Werte, Adipositas und Jodmangel gehäuft auftreten. [1] Die Inzidenz des DTC im Vergleich zu anderen bösartigen Krebserkrankungen in Deutschland ist mit circa 1,9% bei Frauen und 0,7% bei Männern relativ gering. Reiners et al. [40] zeigten, dass Patienten, die nach Thyreoidektomie mit Radiojod therapiert worden waren, eine höhere Überlebensrate hatten. Mit jahrzehntelanger Erfahrung in der Radiojod-Therapie liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate weltweit bei fast 92% bei Frauen und bei 86% bei Männern. Man begründet diesen Unterschied damit, dass das DTC bei Frauen oft früher, in einem besser behandelbaren Stadium entdeckt wird. [22]

Die Radiojod-Therapie ist ein Standardverfahren in der Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Säulen des Therapiealgorhythmus bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom sind die totale Thyreoidektomie, die Ablation von

Restgewebe mit Radiojod (RI), die Nachsorge mit Sonographie, Schilddrüsenhormon- und Thyreoglobulin-Bestimmung. [35]

Van Nostrand [52] diskutierte die Vor- und Nachteile der Radiojod-Therapie ausführlich 2009. Nach RIT und kompletter Ablation kann das Thyreoglobulin als Tumormarker genutzt werden, die Therapie zielt speziell auf Schilddrüsengewebe ab, dabei sinkt die Mortalitäts- und Rezidivrate der Patienten.

Die Gabe von Radiojod kann jedoch akute und späte Nebenwirkungen hervorrufen, vor allem in den Geweben, die den Na^+/J^--Symporter exprimieren. [49, 30] Dazu gehören ekkrine Drüsen. Deshalb verursacht die RIT als frühe vorrübergehende Nebenwirkung eine Strahlenthyreoiditis im Restgewebe, gelegentlich eine Gastritis, Sialdenitis und passagere Leuko- und Thrombozytopenien.

Allerdings sind als potentielle Spätfolgen der RIT das Sicca-Syndrom, die Lungenfibrose, Myelodepression und Leukämien zu berücksichtigen, [29, 41] es wird schon seit Jahren untersucht, ob der Einsatz einer RIT das Risiko für Zweitmalignome erhöht. [20]

Man geht davon aus, dass das RI sich nicht nur im Tumorgewebe anreichert und dort den erwünschten Effekt erfüllt, sondern dass es auch in anderen Geweben zu DNA-Schäden führen kann. Diskutiert werden ein erhöhtes Risiko für das Mamma-Karzinom, Speicheldrüsen-Karzinom, Malignes Melanom und Leukämien. [20] Der Zusammenhang der Knochenmarksdepression und der Leukämien als Nebenwirkungen der RIT ist noch nicht ausreichend belegt worden. Doch schon 1987 zeigten Günter et al. [16], dass sich das Risiko für Leukämien unter RIT erhöht.

Als bewiesen gilt, dass die RIT sich zumindest kurzfristig auf das Blutbild auswirkt. 2010 wurde von Verburg et al. [53] gezeigt, dass die Leukozyten und Thrombozyten innerhalb der ersten vier Wochen nach hochdosierter RIT deutlich abfallen und sich nach spätestens drei Monaten wieder auf das Ausgangsniveau erholen. Ob sich Auswirkungen der RIT bei Gabe von Standardaktivtäten auf das Blutbild auch noch nach einem Jahr nachweisen lassen, untersuchten 2009 Molinaro et al.. [33] Diese retrospektive Studie zeigte, dass Leukozyten und Thrombozyten noch nach über einem Jahr statistisch signifikant vermindert waren, der Hämoglobingehalt änderte sich nicht.

Dies nahmen wir zum Anlass in einer retrospektiven Studie zu untersuchen, ob sich die RIT auch noch nach über 4 Jahren Behandlungszeit auf das Blutbild auswirkt. Um das Ergebnis besser in den derzeitigen Stand der Forschung einordnen zu können, konzentrierten wir uns bei der Auswertung vor allem auf Leukozyten, Thrombozyten und das Hämoglobin.

Außerdem sollten in der Auswertung unter anderem die Histologie des Schilddrüsenkarzinoms, das Erkrankungsalter, die verabreichte kumulative Aktivität (VKA) dokumentiert werden um einen möglichen Einfluss auf das Blutbild zu kontrollieren.

Des Weiteren berücksichtigten wir eine eventuelle Metastasierung der Patienten bei Diagnosestellung und am Ende der Therapie. Das Vorliegen von Knochenmetastasen könnte eine mögliche erhöhte lokale Strahlung im Knochenmark zur Folge haben und sich somit auf das hämatopoetische System auswirken.

Ferner untersuchten wir, ob auch in dieser Stichprobe eine Häufung von Zweitmalignomen nach multiplen Radiojod-Therapien, im Besonderen von Leukämien zu beobachten war. Dabei sollten auch eventuell erfolgte Chemotherapien und externe Bestrahlungen mit erfasst werden, um eine mögliche Assoziation mit der RIT hinsichtlich der Auswirkung auf das Blutbild zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1. Materialien und Patientenkollektiv

Die retrospektive Auswertung der Daten erfolgte anhand einer individuellen Analyse der Patientenakten. Für diese Längsschnittuntersuchung wurden Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ausgewählt, die mindestens eine RIT nach Thyreoidektomie erhalten hatten und im Hinblick auf die betrachteten Parameter vollständig von 1994 – 2011 an der Uniklinik Ulm dokumentiert waren. Es wurden nur Patienten mit PTC, FTC, onkozytärem TC und insulärem TC eingeschlossen.

Des Weiteren wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen ein Blutbild kurz vor erster RIT vorlag und mindestens ein zweites nach vier oder mehr Jahren. Es wurde keine Selektion bezüglich der Stadien vorgenommen. Wenn Patienten weniger als 4 Jahre nachbeobachtet wurden oder das erste Blutbild kurz vor erster RIT nicht dokumentiert war, wurden diese nicht in das Patientenkollektiv aufgenommen. Mögliche Störgrößen waren Entzündungen, Infekte, COPD, Rauchen und Alkoholgenuss, die das Blutbild (MCH, MCV und Leukozyten) verändern können. Ein Problem bei der Erfassung von Nikotin- und Alkoholkonsum stellten die zum Teil unvollständig ausgefüllten und ungenauen Anamnesen dar. Deshalb wurden die Daten soweit vorhanden aufgenommen und bei Auffälligkeiten in Betracht gezogen. Ansonsten konnten sie als Störgrößen nicht berücksichtigt werden. Von der Studie wurden Patienten ausgeschlossen, die „blutbildverändernde Medikamente“ wie zum Beispiel Azathioprin oder Methotrexat einnahmen oder wenn in der Gesamtanamnese schwerwiegende Erkrankungen oder Operationen aufgetreten waren. Erkrankungen und Operationen wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie potentiell das Blutbild beeinflusst hatten. Da die Medikamente Azathioprin, Mesalazin, Methotrexat, Ciclosporin, Cyclophospahmid, Biologicals und Clozapin ausgeschlossen wurden, wurden keine Patienten, die an entzündlichen Darmerkrankungen, Rheumatoider Arthritis oder Schizophrenie erkrankt waren, aufgenommen.

Hingegen wurden Patienten mit Zweitmalignomen nicht ausgeschlossen, auch wenn sie im Verlauf eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Patienten, die während der Nachsorge des DTC mit externer Bestrahlung und/oder Chemotherapie therapiert worden waren, wurden noch einmal separat auf Auffälligkeiten im Blutbild untersucht.

2.2. Methodik

2.2.1. Ablauf einer Radiojod-Therapie

Das Nachsorge-Regime der Uniklinik Ulm sah bis vor einiger Zeit regelmäßige stationäre Untersuchungen der betroffenen Patienten in Form einer sogenannten RI-Diagnostik vor. Vor jeder Anwendung von ^{131}I erfolgte eine Bestimmung des Blutbilds. Wir verglichen das Blutbild vor der ersten RIT mit Blutbildern nachfolgender RIT oder Kontrolluntersuchungen. Bei den meisten Patienten lagen Werte zumindest nach einem, fünf und zehn Jahren post-RIT vor.

Die Patienten wurden überwiegend nach einem einheitlichen Regime behandelt (Abbildung 1): nach Thyreoidektomie wurde der Tumor histologisch klassifiziert (nach WHO). Das Tumorstaging richtete sich nach der aktuellen UICC-Stadieneinteilung, welche sich bezüglich der TNM-Klassifikation mehrfach in den letzten 50 Jahren änderte. Es wurden demnach nicht nur das UICC-Stadium als Daten aufgenommen, sondern auch die TNM-Klassifikation im Besonderen.

Vor jeder RIT musste über zwei Wochen eine jodarme Diät eingehalten werden und die Levothyroxingabe 3-4 Wochen davor ausgesetzt werden. Alternativ konnte eine exogene TSH-Stimulation mit rekombinantem humanen TSH (rhTSH) durchgeführt werden. Hohe TSH-Blutspiegel bewirken eine vermehrte Jod-Aufnahme in das Schilddrüsenrestgewebe. Allerdings leidet der Patient an einer Hypothyreose bei endogener TSH-Stimulation. Die klinischen Symptome umfassen unteranderem Antriebslosigkeit, Obstipation und Müdigkeit. Um diese Symptome den Patienten vor einer RIT zu ersparen, wurde das rhTSH zur exogenen Stimulation eingeführt. Eine Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission liegt vor.

Radiojod (RI) besitzt γ- und β-strahlende Komponenten. Es hat eine Halbwertszeit von 8 Tagen. Die γ-Strahlung ist für die Diagnostik wichtig, da sie durch den Körper bis nach außen dringt und dort von Gammakameras erfasst werden kann. So können zum Beispiel, Metastasen detektiert werden. Dieses Verfahren wird dann als Ganzkörperszintigraphie bezeichnet. Dagegen reicht die β-Strahlung eines Radionuklids circa 1-2mm weit. Es wird lokal eine Apoptose induziert.

Die verabreichte RI-Aktivität variiert zwischen Ablation von Schilddrüsenrestgewebe und kurativer bzw. palliativer Therapie. Bei einer Ablations-RIT, die das (benigne) Schilddrüsenrestgebe zerstören soll, werden beim Erwachsenen meist 1-3 GBq verabreicht und bis zu 30 GBq bei palliativer Therapie. Bei Kindern werden oft 50 MBq/kg RI zur

Restgewebsablation und 100 MBq/kg RI bei disseminierter pulmonaler Metastasierung eingesetzt. [2, 38, 31] Die Patienten wurden drei Monate später stationär nachkontrolliert und gegebenenfalls noch einmal mit RI therapiert. Bei kompletter Remission, wurden sie zu Beginn halbjährlich und später jährlich ambulant nachkontrolliert. Die diagnostische Ganzkörperszintigraphie lässt Fernmetastasen und Rezidive meist erkennen. Hierbei wird nur etwa ein Zehntel des radioaktiven Jods verabreicht.

2.2.2. Nachsorge

Obwohl das differenzierte TC eine gute Prognose hat, ist die konsequente Nachsorge nach totaler Thyreoidektomie und RIT sehr wichtig. Zur Nachsorge gehören die Schilddrüsenhormonsubstitution, Sonographie, Bestimmung des Thyreoglobulin (Tg)-Spiegels und gegebenenfalls eine diagnostische Ganzkörperszintigraphie.

Die Hormonsubstitution, meist mit Levothyroxin, ist wichtig, um die postoperative Hypothyreose auszugleichen und um das schilddrüsenstimulierende Hormon (TSH und Thyreotropin) zu supprimieren. Denn TSH kann verbliebene gut- oder bösartige Follikelzellen im Sinne von Metastasen oder eines Lokalrezidivs zum Wachstum anregen. Mit Hilfe der Sonographie können Rezidive und LK-Metastasen im Halsbereich erkannt werden.

Die häufigste Metastasierung des DTC erfolgt lymphogen, pulmonal und ossär in absteigender Zahl. Diese werden mit Hilfe einer Radiojod-Ganzkörperszintigraphie oder einer F-18-FDG-PET(CT) erfasst. [32] Die Ganzkörperszintigraphie zeigt, wo im Körper das radioaktive Jod aufgenommen wird. Dabei sind physiologisch speichernd die Speicheldrüsen, der Magen und der Darm. Alle pathologischen Jod-Speicherungen müssen weiter abgeklärt werden. Das PET/CT mit FDG hingegen zeigt einen erhöhten Stoffwechselumsatz von Tumor- und Metastasengewebe. Von Vorteil ist, dass alle auch entdifferenzierte, nicht-jodspeichernde Metastasen nachgewiesen werden können. Dies ist für eine gezielte Behandlung und das weitere Vorgehen wichtig. Bei nicht RI-speichernden Metastasen ist eine Radiojodgabe nicht indiziert, da die Voraussetzung für eine effektive Wirkung, die Expression von Na^+/I^-Symportern [20, 49] fehlt.

Entscheidender Verlaufsparameter für die Nachsorge nach adjuvanter Ablation von Restgewebe nach Thyreoidektomie, ist das von Schilddrüsenzellen gebildete Thyreoglobulin. Sobald es ansteigt müssen Lokalrezidive oder Metastasen ausgeschlossen werden. Zusätzlich können Fernmetastasen oft besser szintigraphisch nachgewiesen werden, nachdem das Restschilddrüsengewebe abladiert wurde. [38, 10]

Das Nachsorgeschema für die kurative bzw. palliative Therapie richtete sich nach dem Therapieverlauf. Bei kompletter Remission, definiert als nicht mehr nachweisbarer Thyreoglobulin-Spiegel und nicht detektierbare Metastasen mittels bildgebenden Verfahren, werden die Patienten wie bei einer Restgewebsablation nachkontrolliert. Bei einer stable disease ohne Interventionsbedarf, wenn der Tumormarker unverändert persistiert, wird engmaschiger nachkontrolliert. Bei einem Progress, also mit steigendem Tumormarker und/oder neuen oder größenprogredienten Metastasen, wird jedes halbe Jahr eine Nachkontrolle bzw. eine Behandlung, zum Beispiel eine erneute RIT durchgeführt.
Bei DTC-Patienten werden bis zum 5. Jahr nach erster RIT halbjährliche Kontrollen mit Sonographie und Laborkontrollen empfohlen. Als Hochrisikopatienten werden Patienten mit DTC definiert, wenn sie älter als 45 Jahre sind, bei schlecht differenzierten Tumoren oder wenn eine Fernmetastasierung bei Diagnosestellung vorlag. Nach dem 5. Kontrolljahr

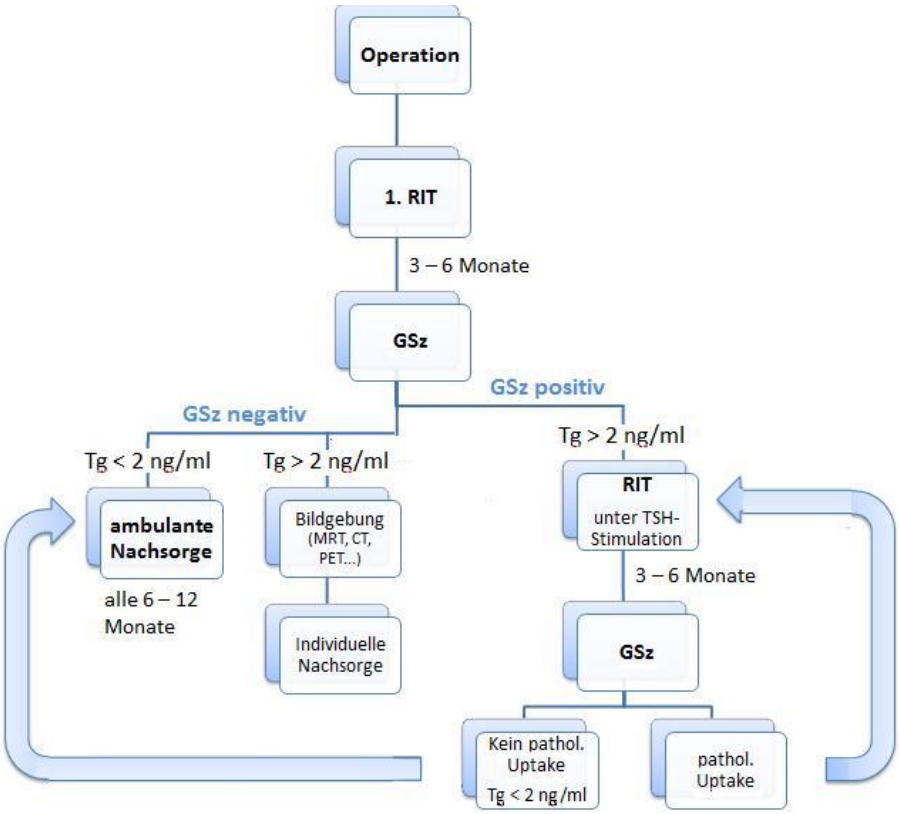

Abbildung 1: Therapieschema

Operation: Entfernung der gesamten Schilddrüse
blaue Schrift: wichtig für das weitere Therapievorgehen
Tg: Thyreoglobulin
ml: Milliliter
CT: Computertomographie
TSH: Thyroid-stimulierendes-Hormon
<: kleiner als
RIT: Radiojod-Therapie
GSz: Ganzkörperszintigraphie
ng: Nanogramm
MRT: Magnetresonanztomographie
PET: Positronen-Emissions-Tomographie
pathol.: pahtologisch
>: größer als

Die Abbildung zeigt das allgemeine Vorgehen bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach vollständiger Thyreoidektomie gemäß der Richtlinien an der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011.

werden jährliche Kontrollen als ausreichend erachtet. Bei Auffälligkeiten oder Fernmetastasen kann zur Beurteilung des Therapieerfolges eine weitere diagnostische Ganzkörperszintigraphie durchgeführt werden. Bei weiterhin pathologischer RI-Speicherung wird eine erneute RIT durchgeführt. [2, 38, 31] (Abbildung 1)

Absolute Kontraindikationen für eine RIT sind Schwangerschaft und Stillzeit. Zu den relativen Kontraindikationen gehören eine hochgradige Knochenmarksdepression bei geplanter Hochdosis-RIT oder eine deutliche Lungenfunktionseinschränkung bei disseminierter pulmonaler Metastasierung. Bei disseminierter pulmonaler Metastasierung steigt das Risiko für eine RI-induzierte Lungenfibrose. Die Sialadenitis als Nebenwirkung der RIT ist ein Grund für die Xerostomie als relative Kontraindikation. Besondere Vorsicht muss bei der Therapie von symptomatischen spinalen oder zerebralen Metastasen walten, weil es unter RIT in dieser Region aufgrund einer möglichen Ödembildung zu Kompressionsymptomen kommen kann. [10]

2.2.3. Erfasste Parameter

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden folgende Parameter erfasst: Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung, Histologie, Stadium (nach UICC und TNM), Behandlungszeitrum in Jahren, verabreichte kumulative Aktivität (VKA), Vorliegen von Metastasen, Beurteilung des Therapieerfolgs, Blutbildveränderungen und Auftreten von Zweitneoplasien.

Das Alter bei Diagnosestellung richtete sich in den meisten Fällen nach dem Alter bei Thyreoidektomie, weil erst nach Entnahme der Schilddrüse die histologische Diagnose gestellt werden kann.

Die Histologie unterscheidet papillär, follikulär, insulär und onkozytär. Das papilläre Mikrokarzinom wurde unter dem PTC erfasst [38] und nicht als eigenständige Gruppe behandelt.

Der Beobachtungszeitraum beginnt mit erster RIT und damit mit erstem Blutbild. Er wird in folgende Gruppen unterteilt: „vor 1. RIT“, „3 Monate später“, „1 Jahr später“, „2 bis 5 Jahre später“, „6 bis 10 Jahre später“ und „über 10 Jahre später“. Im Zeitraum „3 Monate später“ sind Daten, die 3 bis 6 Monate nach 1. RIT erhoben wurden enthalten, ab 7 Monate bis 1,5 Jahre nach 1. RIT im Zeitraum „1 Jahr später“. Die Blutbilder unmittelbar nach Operation sind nicht verwertbar, weil diese oft noch erhöhte Leukozytenzahlen und Anämien (Tabelle 1) aufwiesen und somit keine aussagekräftige Ausgangssituation wiederspiegeln. Der Untersuchungszeitraum endet immer mit letztem vorhandenem

Blutbild, allerdings wurden alle Daten auch noch nach letztem Blutbild aufgenommen, um den Verlauf und mögliche Zweiterkrankungen verfolgen zu können. So kann es vorkommen, dass das letzte Blutbild nach 6 Jahren vorzufinden ist, dementsprechend der Behandlungszeitraum 6 Jahre beträgt, der Patient aber noch weitere 5 Jahre zu den Nachsorgeuntersuchungen erschienen ist.

Die VKA wird in Becquerel (Bq) angegeben und richtet sich nach der verabreichten Aktivität vor jeder RIT bzw. diagnostischen Ganzkörperszintigraphie. Eine verabreichte RI-Aktivität schwankt bei den meisten zwischen 3,7 und 7,4 GBq. Für eine diagnostische Ganzkörperszintigraphie werden circa 370 MBq eingesetzt. Da dies eine retrospektive Auswertung war, sind keine Daten zur erreichten Dosis vorhanden. Die tatsächliche organspezifische Dosis, wie zum Beispiel das Knochenmark, ist somit nicht bekannt.

Die Metastasierung wurde unterschieden in lymphogen, pulmonal, ossär oder kombinierte Fernmetastasierung. Außerdem unterschieden wir den Metastasierungsgrad bei Diagnosestellung und bei Abschluss der Datenerhebung.

Der Therapieerfolg wurde in drei Gruppen unterteilt: eine „komplette Remission“ wurde erreicht, wenn der Tg-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze lag und die Bildgebung, Sonografie, Szintigraphie und ggf. eine PET/CT ohne Nachweis von Metastasen war. Die zweite Gruppe wurde als „stable disease“ bezeichnet. Hier war der Verlauf über die Zeit unverändert. Entweder war das Tg weiterhin nachweisbar, oder es waren Metastasen detektiert worden, die im Verlauf keine Größenprogredienz zeigten. Die letzte Gruppe waren Patienten, bei denen die Erkrankung fortschritt. Dementsprechend wurde diese als „Progress“ beschrieben. Hier zeigte sich eine Größenprogredienz der Metastasen, neu aufgetretene Metastasen oder/und ein Tg-Anstieg im Serum.

Für die Beurteilung von Blutbildveränderungen wurden Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV und MCH berücksichtigt. Tabelle 1 zeigt die Referenzbereiche. Im Speziellen wurden Leukozyten und Thrombozyten untersucht, da diese als „strahlenempfindlich“ gelten. [33, 41, 53] Die Schweregrade der Zytopenien wurden nach den „common terminology criteria for adverse events (CTCAE)“ unterschieden. [7]

Für die allgemeine Schilddrüsendiagnostik sind das TSH, freies T4 und freies T3 unverzichtbar. Das TSH ist ein wichtiger Wachstumsstimulator für SD-Gewebe, demnach wird bei DTC die TSH-Suppression angestrebt. Diese Parameter wurden mit betrachtet, um einen möglichen Einfluss ungenügender TSH-Suppression zu untersuchen. Außerdem wurde die exogene und endogene TSH-Stimulation als mögliche Einflussgröße untersucht.

Des Weiteren wurden Zweitneoplasien und deren Latenzzeit im Krankheitsverlauf dokumentiert. Es wurde besonders auf das Auftreten von hämatologischen Systemerkrankungen geachtet.

Andere mögliche Nebenwirkungen der hochdosierten Radiojodgabe wie Speicheldrüsenschädigung oder eine Abnahme des Tränenflusses, sowie pulmonale Fibrose, wurden in dieser retrospektiven Untersuchung nicht erfasst.

2.3. Statistische Analyse

2.3.1. Deskriptive Statistik

Für eine retrospektive Auswertung mit Zeitverlauf ist die deskriptive Statistik von Bedeutung, um die Unterschiede zwischen den Zeitintervallen darzustellen. Als Merkmalträger sind Patienten nach Thyreoidektomie und Erstablation definiert. Während den Untersuchungseinheiten sind Blutwerte in der klinischen Chemie bestimmt worden.
Die einzelnen Blutbestandteile werden als quantitative Merkmale bezeichnet, die stetig und

Tabelle 1: Referenzbereiche und WHO-Definition der Anämie

MCV: mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
MCH: mittleres korpuskulärer Hämoglobingehalt
Tera = 10^{12}
l: Liter
g: Gramm
<: kleiner als

fl = 10^{-9}µl
p: piko = 10^{-12}
Giga = 10^{9}
dl: Deziliter = 10^{-1}
µl = 10^{-6} l

Die Tabelle stellt die aktuellen Referenzbereiche der klinischen Chemie der Uniklinik Ulm dar, nach denen die Blutbildveränderung dieser retrospektiven Studie mit 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und multiplen Radiojod-Therapien im Zeitraum von 1994 bis 2011 eingeteilt wurden.
Die Einteilung der Anämien richtet sich nach der WHO (world health organisation)-Definition. [57]

	weiblich				männlich			
Erythrozyten	3,6	–	5,0	Tera/l	4,5	–	5,9	Tera/l
Thrombozyten	130,0	–	450,0	Giga/l	150,0	–	450,0	Giga/l
Leukozyten	4,4	–	11,3	Giga/l	4,4	–	11,3	Giga/l
Hämoglobin	11,5	–	16,0	g/dl	14,0	–	17,4	g/dl
Hämatokrit	38,0	–	43,0	%	42,0	–	50,0	%
MCV	80,0	–	97,0	fl	80,0	–	96,0	fl
MCH	25,0	–	33,0	pg	27,5	–	33,2	pg
Anämie WHO-Definition	Hämoglobin	<	12,0	g/dl	Hämoglobin	<	13,0	g/dl

verhältnisskaliert sind, Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, MCV, MCH, die VKA, der Beobachtungszeitraum und das Alter bei Diagnosestellung eingenommen. Für die VKA und den Beobachtungszeitraum werden Klassen gebildet. Wir unterscheiden zwei Klassifizierungen bezüglich der VKA. Die erste unterscheidet 5 Klassen: „0 – 9 GBq“, „10 – 21 GBq“, „22 – 29 GBq“, „30 – 49 GBq“, „50 – 79 GBq“. Fallahi et al. [12] legten eine Obergrenze für den signifikanten Risikoanstieg für RI-induzierte Zweitmalignome von 40 GBq fest. Die zweite Klassifikation unterscheidet VKAs von „< 22 GBq“ und „≥ 22 GBq“. Rubino et al. [42] legten die Höchstgrenze für die verabreichte kumulative Aktivität bei 22 GBq fest, da in ihrer Studie schon bei Aktivitäten von > 22 GBq das Zweitmalignomrisiko deutlich erhöht war. Wir untersuchten deshalb die Blutwerte ab einer verabreichten kumulativen Aktivität von > 22 GBq und > 50 GBq.

Der Beobachtungszeitraum ist in folgende Klassen unterteilt: „vor 1. RIT“, „3 Monate später“, „nach 1 Jahr“, „2 – 5 Jahre“, „6 – 10 Jahre“ und „über 10 Jahre“.

Einflussgrößen sind die verabreichte kumulative Aktivität und die Länge des Behandlungs- bzw. Nachbeobachtungsraumes.

Qualitative Merkmale stellen das Geschlecht, der Therapieerfolg, das UICC-Stadium, die Metastasen und die Histologie dar. Bis auf das nominalverteilte Merkmal Geschlecht, sind die genannten Merkmale ordinalskaliert.

Die Einteilung des Merkmals „Therapieerfolg“ erfolgt nach „komplette Remission“, „stable disease“ und „Progress“.

Statistische Begleitmerkmale stellen Schilddrüsenhormone, Geschlecht, Alter, Histologie, Stadium und Fernmetastasen dar.

Die Lagemaße und Sträuungsmaße, wie Standardabweichung, Spannweite, Quartilen, Mittelwerte und Mediane der erfassten Blutbestandteile werden mit Box-Plots und Mittelwerts-Diagrammen bildlich dargestellt.

Die Repräsentativität dieser Studie und die Vergleichbarkeit mit Daten aus der Literatur wurde durch zufällige Auswahl der Patientenakten erhöht.

2.3.2. Induktive Statistik

Für jeden Blutbildparameter ist eine Hypothese verfasst worden. Für die Leukozyten zum Beispiel: Senkt die RIT die Leukozytenzahl auch noch nach über 4 Jahren? Die Hypothese ist einseitig gestellt.

Alle statistischen Analysen sind mit dem Programm WinSTAT für Microsoft Excel (Version 2009.1) [13] durchgeführt worden. Ein Ergebnis wurde als statistisch signifikant definiert bei $p < 0,05$. Das bedeutet, wenn $p < 0,05$ ist, dann ist mit 95%-iger Sicherheit die Hypothese richtig.

Zur Untersuchung der Blutwerte wird kein t-Test angewandt, da diese nicht normalverteilt sind. Für die eingipflig, verschobenen Blutwertverteilungen werden die Mediane bestimmt. Die nach VKA gruppierten Mediane der Blutwerte werden innerhalb eines Zeitraumes mit dem Mann-Whitney-Test verglichen. WinSTAT für Excel berücksichtigt die unterschiedliche Fallzahl, als n definiert, der einzelnen Zeitintervalle, indem es den Standardfehler mit einberechnet. Der p-Wert, der angibt mit welcher Wahrscheinlichkeit das Ergebnis zufällig entstanden ist, wird vom Programm berechnet. Er kann nur eine Aussage darüber treffen ob ein Unterschied zwischen den Werten besteht, allerdings nicht den Unterschied quantifizieren.

Tabelle 2: Berechnung des Konfidenzintervalls von WinSTAT für Excel für das Mittelwertsdiagramm: Abbildung 8: Leukozyten gruppiert nach VKA in zwei Klassen („< 22 GBq“ und „≥ 22 GBq“)

n = Anzahl der Blutwerte
Std.Abw: Standardabweichung
GBq: Giga-Becquerel
Mo: Monate
Std.Fehler: Standardfehler
VKA: verabreichte kumulative Aktivität
RIT: Radiojod-Therapie
kum: kumulativ

Bei der Berechnung stellen die Leukozyten die Messvariable dar, p kleiner 0,05. 210 Patienten der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011 mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und multiplen Radiojod-Therapien.

Meßvariable: Leukozyten
gruppiert nach: Zeitraum
und nach: *Aktivität kum (GBq) Gesamt pro Zeile*

	N	Mittelwert	95% Vertrauen (±)	Std.Fehler	Std.Abw.
unter 22 GBq	*1137*	*6,694045734*	*0,115875714*	0,059056154	1,991339875
vor 1. RIT	245	7,128122449	0,244111243	0,123929618	1,939805356
3 Mo später	204	6,213039216	0,248572574	0,126067576	1,800605147
nach 1 Jahr	226	6,47159292	0,247777153	0,125737144	1,890243754
nach 2 bis 5 Jahren	287	6,675749129	0,229297777	0,116494896	1,973548696
6 bis 10 Jahre	151	6,864635762	0,358188485	0,181275266	2,227547762
über 10 Jahre	24	7,591666667	1,033974081	0,499815787	2,448587289
über 22 GBq	*250*	*5,77408*	*0,230544437*	0,117051133	1,850740911
vor 1. RIT	30	7,162	0,688282135	0,336520874	1,843200739
3 Mo später	32	5,651875	0,720723469	0,353370989	1,998968181
nach 1 Jahr	37	5,331081081	0,458030457	0,225839702	1,373729279
nach 2 bis 5 Jahren	101	5,686930693	0,330942939	0,166803895	1,6763584
6 bis 10 Jahre	47	5,580212766	0,624121292	0,310054677	2,125627774
über 10 Jahre	3	4,633333333	2,308165806	0,536449231	0,929157324
gesamte Stichprobe	1387	6,528226388	0,105227051	0,053639482	1,997665672

Für die Aussage, wie groß der Unterschied ist, wird das Konfidenzintervall herangezogen. Es kann den Unterschied quantifizieren. Je kleiner der sich überschneidende Bereich ist, desto wahrscheinlicher ist, dass der Unterschied zwischen den Medianen nicht zufällig entstanden ist.

Die Konfidenzintervalle wurden von WinSTAT für Excel mit folgender Formel berechnet: (Tabelle 2)

$$\text{Mittelwert} \pm (1{,}96 * \text{Standardabweichung} / \sqrt{n})$$

Der wahre Wert des Mittelwerts liegt dann mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit in diesem Intervall. In dieser Formel wurde der Standardfehler als √n berücksichtig.

Um einen möglichen linearen Zusammenhang zwischen verabreichter Aktivität und Blutbildveränderungen aufzuzeigen wurde eine Korrelation und Regression durchgeführt. Als unabhängiges Merkmal (x) wurde die verabreichte Aktivität definiert, während das abhängige Merkmal (y) die jeweils einzelnen Blutbildbestandteile darstellten. Tabelle 3 zeigt die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson des WinSTAT-Programmes. Ein Korrelationskoeffizient von 1 zeigt eine lineare Korrelation. Ist dieser aber 0, kann keine lineare Korrelation bestätigt werden.

Tabelle 3: Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die verabreichte kumulative Aktivität und den Blutbildbestandteilen.

MCV: mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
MCH: mittleres korpuskulärer Hämoglobingehalt
E-x = 10^{-x}

Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten der Datengruppe mit 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach multiplen Radiojod-Therapien und Thyreoidektomie an der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Die verabreichte kumulative Aktivität wurde für jeden Zeitpunkt zu jedem Blutwert einzeln berechnet. Ist der Korrelationskoeffizient = 0, kann keine lineare Korrelation festgestellt werden.

Korrelationskoeffizient nach Pearson

	kumulative Aktivität	Erythrozyten	Thrombozyten	Leukozyten	Hämoglobin	Hämatokrit	MCV	MCH
kumulative Aktivität								
Korrelationskoeffizient	1	-0,230961554	-0,152466529	-0,20440464	-0,133908022	-0,11649134	0,10357301	0,15472331
gültige Fälle	1421	1310	1312	1313	1314	1309	1298	1298
einseitige Signifikanz	0	1,26826E-17	1,43011E-08	3,7527E-14	5,54093E-07	1,1945E-05	9,2758E-05	1,055E-08

Tests zum Vergleich von Häufigkeiten, wie den Chi^2-Test für k*l-Kontingenztafeln wurden nicht verwendet.

Die Varianzanalyse mit Messwiederholungen wurde eingesetzt, um Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Zeitpunkten nach erster RIT festzustellen. Sie war angezeigt, weil in dieser retrospektiven Untersuchung mehrere verbundene Stichproben zu unterschiedlichen Zeitpunkten vorlagen.

3. Ergebnisse

3.1. Einfluss der Radiojod-Therapie auf das Blutbild

3.1.1. Zytopenien

Bei Betrachtung der Blutbilder nach Beendigung des follow-ups fanden sich bei 210 Patienten 47 Fälle mit Leukopenien, 16 mit Thrombozytopenien und 36 mit Anämien. Jeweils mindesten 50% waren davon transient. (Tabelle 4)

Bei Einfachtherapien waren die Blutbildveränderungen überwiegend passager. Andauernde Zytopenien traten gehäuft bei Mehrfachtherapien auf. Beispielhaft zeigten 57% der 210

Tabelle 4: Auflistung der Inzidenz, Dauer und Schweregrade der Zytopenien nach CTCAE-Kriterien Version 3.0, 4-14 (Median: 6) Jahre nach Erstablation der Gesamtkohorte und nach VKA-Klassen

Übersicht über die Patientenanzahl mit aufgetretenen Zytopenien der Gesamtzahl von 210 Studienpatienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und Radiojod-Therapien an der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Es sind relative Häufigkeiten angegeben, in Klammern die absoluten Häufigkeiten. Die relativen Häufigkeiten richten sich jeweils nach der Patienten-Gesamtzahl (n) der Gesamt- bzw. Untergruppen in der linken Spalte, außerdem wurden diese meist aufgerundet und stimmen somit in Einzelfällen in der Summe nicht überein. (Gesamtgruppe n = 210, < 22 GBq n = 187, ≥ 22 GBq n = 23.) Die Reihen der VKA-Klassen der Schweregrade IV und V wurden aufgrund der fehlenden Events nicht dargestellt.

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events 3.0 [7]
Referenzwerte:
Leukozyten: Grad I (> 4,4 – 3 Giga/l), II (< 3 – 2 Giga/l), III (< 2 – 1 Giga/l), IV (< 1 Giga/l), V (Tod)
Thrombozyten: Grad I (> 130 – 75 Giga/l), II (< 75 – 50 Giga/l), III (< 50 – 25 Giga/l), IV (< 25 Giga/l), V (Tod)
Anämie: Grad I (≥ 10 g/dL), II (< 10 – 8 g/dL), III (< 8 – 6,5 g/dL), IV (< 6,5 g/dL), V (Tod)

Transient: Patienten, die vorübergehend Zytopenien zeigten, beim letzten Blutbild allerdings nicht
Persistent: Patienten, die beim letzten Blutbild Zytopenien zeigten

CTCAE Version 3.0 Klassifikation	Leukopenie, % (n) der Patienten in der Kohorte oder der Untergruppe			Thrombozytopenie, % (n) der Patienten in der Kohorte oder der Untergruppe			Anämie, % (n) der Patienten in der Kohorte oder der Untergruppe		
	Alle	Transient	Persistent	Alle	Transient	Persistent	Alle	Transient	Persistent
Alle									
Gesamtgruppe	22% (47)	13% (27)	9% (20)	8% (16)	5% (11)	2% (5)	18% (36)	9% (18)	9% (18)
<22 GBq	18% (34)	12% (22)	6% (12)	5% (10)	4% (8)	1% (2)	13% (25)	8% (15)	5% (10)
≥22 GBq	57% (13)	22% (5)	35% (8)	26% (6)	13% (3)	13% (3)	48% (11)	13% (3)	35% (8)
Grade I									
Gesamtgruppe	19% (41)	12% (26)	7% (15)	7% (14)	5% (10)	2% (4)	15% (30)	9% (18)	6% (12)
<22 GBq	16% (30)	11% (21)	5% (9)	5% (8)	4% (7)	1% (1)	11% (20)	8% (15)	3% (5)
≥22 GBq	48% (11)	22% (5)	26% (6)	26% (6)	13% (3)	13% (3)	43% (10)	13% (3)	30% (7)
Grade II									
Gesamtgruppe	3% (6)	1% (1)	2% (5)	1% (1)	1% (1)	0	3% (6)	0	3% (6)
< 22 GBq	3% (4)	1% (1)	2% (3)	1% (1)	1% (1)	0	3% (5)	0	3% (5)
≥22 GBq	9% (2)	0	9% (2)	0	0	0	4% (1)	0	4% (1)
Grade III									
Gesamtgruppe	0	0	0	1% (1)	0	1% (1)	0	0	0
< 22 GBq	0	0	0	1% (1)	0	1% (1)		0	0
≥22 GBq	0	0	0	0	0	0		0	0
Grade IV									
Gesamtgruppe	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade V									
Gesamtgruppe	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Patienten, die ≥ 22 GBq erhielten, eine Leukopenie, 26% eine Thrombozytopenie und 48% eine Anämie. Von diesen 57% bzw. 48% waren über die Hälfte der Leukopenien und Anämien sowie 50% dieser Thrombozytopenien persistierend.
Dagegen zeigte sich ein wesentlich geringerer Prozentsatz (zwischen 1% und 6%) in der Gruppe der 210 Patienten, denen < 22 GBq verabreicht wurden, dauerhafte Zytopenien.

Tabelle 4 zeigt die Abstufung der Zytopenien in Schweregrade anhand der CTCAE-Kriterien. [7] 41% der Patienten zeigten eine Leukotzyopenie, Thrombozytopenie oder Anämie I. Grades nach CTCAE-Kriterien. [7] Zytopenien II. Grades dagegen in 7% der Fälle und nur 1% der Patienten zeigte eine Thrombozytopenie III. Grades. Die schwereren Zytopenien IV. und V. Grades waren nicht vertreten.
Der Großteil der Zytopenien II. Grades war persistierend. Dagegen zeiget ein Großteil der Patienten mit Zytopenien I. Grades einen passageren Verlauf.
In der Summe waren die Blutbildveränderungen meist nur vorübergehend nachweisbar.

3.1.2. Blutbild abhängig von der VKA

Leukozyten

In Abbildung 2 sind die Leukozytenmittelwerte nach der VKA in Abhängigkeit vom Zeitverlauf gruppiert. Bei Therapien mit einer VKA von über 30 GBq und über 50 GBq fielen die Leukozytenzahlen stetig ab, wobei einmalig nach über 10 Jahren ein Leukozytenwert mit 4,25 Giga/l knapp unterhalb des Referenzbereichs (RB) lag. Die rosa waagrechten Linien innerhalb der Diagramme markieren den Referenzbereich. (Abbildung 2, oben) Es fällt auf, dass alle anderen Mittelwerte innerhalb des RBs lagen. In der Patientengruppe, die mit einer VKA von 0 – 9 GBq therapiert wurden, fielen die Leukozyten innerhalb der ersten 3 Monate ab und erholten sich innerhalb der nachfolgenden Jahre über das Ausgangsniveau hinaus. Zwischen dieser und den anderen Gruppen war der größte Unterschied festzustellen, allerdings bestand eine Gemeinsamkeit im Abfall der Leukozyten innerhalb der ersten 3 Monate. Danach zeigten die Klassen der VKA von > 10 GBq ähnliche Mittelwerte, die signifikant zur Klasse der VKA von 0 – 9 GBq erniedrigt waren. Die Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Klassen der VKA von > 10 GBq bis > 50 GBq waren nicht signifikant.

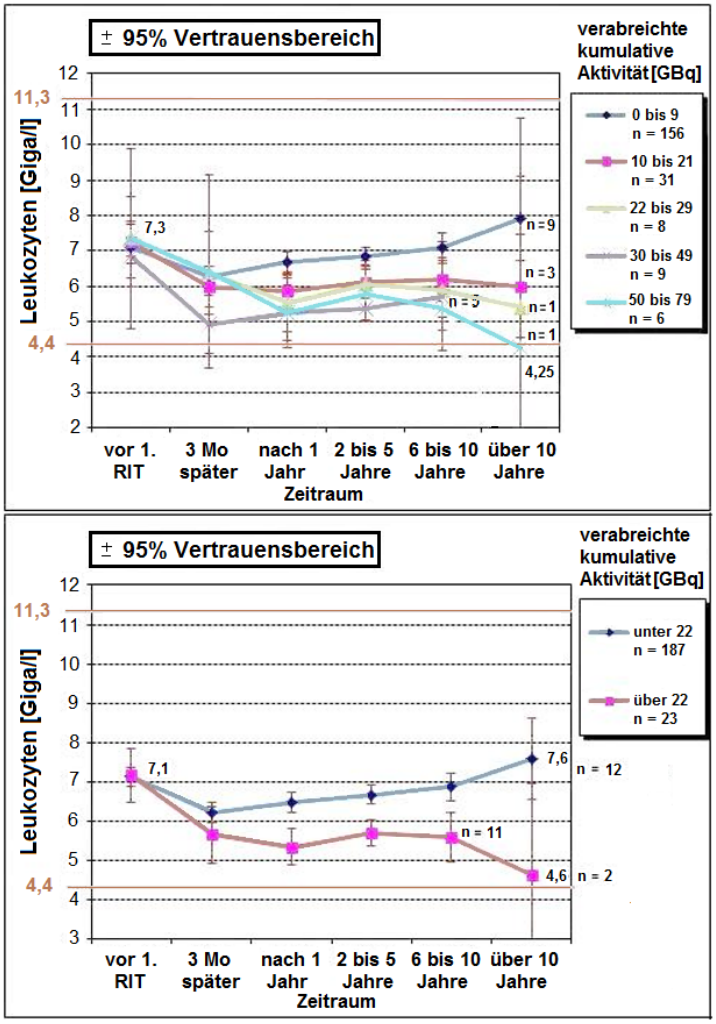

Abbildung 2: Leukozytenmittelwerte im Zeitverlauf gruppiert nach der kumulativ verabreichten Aktivität in 5 Klassen (oben) und in 2 Klassen (unten), 210 Patienten

Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter giga = 10^9
n: Fallzahlen der einzelnen Mittelwerte, wenn n im oder am Diagramm steht
n: Fallzahlen der jeweiligen Patientengruppe, wenn n im nebenstehenden Kasten steht
RIT: Radiojod-Therapie
Mo: Monate
Oben: 4,25 und 7,3 sind die Leukozytenmittelwerte in Giga/l zu den Patienten, die eine kumulative Aktivität von über 50 GBq verabreicht bekommen haben.
Unten: 4,6 und 7,6 und 7,1 sind die Leukozytenmittelwerte in Giga/l zu den Zeitpunkten nach über 10 Jahren und vor 1. RIT

Die unterschiedlichen Farben der Kurven sind gruppiert nach der kumulativen verabreichten Aktivität
GBq: Gigabecquerel, giga = 10^9
$\top$ und $\perp$: geben den Vertrauensbereich von 95% an
Rote Zahlen und rote Geraden: Definition des Referenzbereiches der klinischen Chemie der Uniklinik Ulm

Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der Leukozytenmittelwerte der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT an der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur Leukozytenwerte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der RIT bestimmt wurden.

Mit dem Mann-Whitney-Test wurden jeweils zwei Gruppen innerhalb eines Zeitraumes auf statistisch signifikante Unterschiede der Leukozytenmediane untersucht. In die erste Gruppe wurden die Patienten eingeschlossen, die mit 0 – 9 GBq therapiert worden waren. Die zweite Gruppe bestand aus den Patienten, die eine kumulative Aktivität von >

50 GBq erhalten hatten. Bei diesem Vergleich stellte sich heraus, dass zu allen Zeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede vorzufinden waren.

In Abbildung 2, unten sind die Leukozytenzahlen nach den Zeitintervallen und nach einer VKA von < und ≥ 22 GBq gruppiert. Es stellte sich eine stetige Abnahme der Leukozytenzahlen bei den Patienten heraus, die mit einer VKA ≥ 22 GBq therapiert worden waren. Allerdings befand sich der Leukozytenmittelwert nach über 10 Jahren mit 4,6 Giga/l noch im unteren Referenzbereich. Dieser Mittelwert berechnete sich aus mehreren Blutwerten zweier Patienten, die mit über 50 GBq therapieret worden waren.
Die Gruppe der Patienten, die eine kumulative Aktivität von < 22 GBq erhalten hatten, zeigte einen Leukozytenmittelwertabfall innerhalb der ersten 3 Monate und danach einen Anstieg innerhalb der nachfolgenden Jahre. Der Ausgangsmittelwert betrug 7,1 Giga/l, während sich der Mittelwert nach über 10 Jahren auf 7,6 Giga/l erholt hatte. Dieser Mittelwert konnte aus Leukozytenwerten von 12 Patienten berechnet werden.

Bei Anwendung des Mann-Whitney-Tests (Tabelle 5) zum Vergleich beider Gruppen ergab sich in der Klasse der VKA von < 22 GBq ein signifikanter Abfall der Leukozyten innerhalb des ersten Jahres, während sich in den nachfolgenden Jahren kein signifikanter Unterschied zum Ausgangsmittelwert darstellte.
Dagegen zeigte sich bei den Patienten, die ≥ 22 GBq erhalten hatten, ein anhaltender Abfall der durchschnittlichen Leukozytenwerte innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums bis 10 Jahre nach Radiojod-Therapie. Im Vergleich der beiden Gruppen erschlossen sich über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum signifikant geringere Leukozytenzahlen in der Patientengruppe mit einer VKA von ≥ 22 GBq. Nach über 10 Jahren waren zu wenig Daten für ein aussagekräftiges Ergebnis des Mann-Whitney-Tests vorhanden. (Tabelle 5)

Thrombozyten

Die Thrombozytenmittelwerte, (Abbildung 3, oben) fielen bei Patienten, die mit einer VKA von > 50 GBq therapiert wurden, ab. Nach über 10 Jahre waren Daten eines Patienten in der Klasse der VKA von > 50 GBq vorhanden, hier lag der Thrombozytenwert mit 133 Giga/l noch im unteren Referenzbereich. Die Patientengruppe mit einer VKA von > 50 GBq wies im Vergleich zu den anderen Patientengruppen durchschnittlich deutlich niedrigere Mittelwerte auf. Die anderen vier Patientengruppen, die mit einer VKA von 0 bis 49 GBq therapiert worden waren, zeigten zueinander einen weitgehenden parallelen Verlauf. Dabei ergab sich eine Abstufung von wenigen Prozentpunkten der Mittelwerte zueinander je

höherer die VKA war. Einzig im Zeitintervall von „über 10 Jahren“ diffundierten die Ergebnisse etwas auseinander. In diesem Zeitintervall ergaben sich wenige Patientendaten pro Gruppe.

Beim Vergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests der Gruppe mit VKA von < 10 GBq mit der Gruppe von > 50 GBq ergab sich ein p-Wert von < 0,05 in allen Zeitintervallen. Einzig im Zeitintervall „über 10 Jahre“ betrug der p-Wert 0,067.

Tabelle 5: Median [0,25 – 0,75 Quantil] der Leukozyten- und Thrombozytenwerte, Auflistung der p-Werte des Mann-Whitney-Tests zum Vergleich zweier Gruppen unterschieden nach Zeitintervall und verabreichter kumulativer Aktivität

GBq: Giga-Becquerel
≥: größer gleich
NA: nicht anwendbar
L: Liter
Zeitraum: vergangene Zeit nach 1. Radiojod-Therapie
P: p-Wert in der Statistik
<: kleiner als
10^9: Giga
vs.: versus
n: Patientenanzahl pro Zeitintervall
Ausgangswert: Zum Zeitpunkt vor 1. Radiojod-Therapie erhobener Median
Relative Änderung: Durchschnittliche Abnahme der Mediane zum Ausgangswert in %

Insgesamt 210 Patienten, gruppiert nach verabreichter kumulativer Aktivität, mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und Radiojod-Therapie der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011.
Fettgedruckte P-Werte waren statistisch signifikant (p < 0,05).
Rechte Spalte: Vergleich der Gruppen nach verabreichter kumulativer Aktivität innerhalb eines Zeitraumes.

Zeitraum	<22 GBq	Relative Änderung, *P* vs. Ausgangswert	≥22 GBq	Relative Änderung, *P* vs. Ausgangswert	*P*, <22 GBq vs. ≥22 GBq
	Leukozyten, 10^9/L (Referenzbereich: 4,4 – 11,3 10^9/L)				
Ausgangswert	n = 187 6,9 [5,7–7,8]	NA	n = 23 7,0 [5,5–8,3]	NA	0,86
1 Jahr	n = 178 6,2 [5,1–7,5]	-10%, **<0,001**	n = 21 5,2 [*4,2*–6,4]	-26%, **<0,001**	**<0,001**
2-5 Jahre	n = 171 6,5 [5,3–7,6]	-6%, **0,02**	n = 22 5,4 [*4,3*–5,9]	-23%, **<0,001**	**<0,001**
6-10 Jahre	n = 107 6,5 [5,4–7,9]	-6%, 0,13	n = 13 5,4 [*4,2*–5,9]	-23%, **<0,001**	**<0,001**
	Thrombozyten, 10^9/L (Referenzbereich: 130 [weiblich] oder 150 [männlich] – 450 10^9/L)				
Ausgangswert	n = 187 272 [221–317]	NA	n = 23 267 [223–309]	NA	0,55
1 Jahr	n = 178 245 [197–288]	-10%, **<0,001**	n = 21 199 [164–235]	-25%, **<0,001**	**<0,001**
2-5 Jahre	n = 171 250 [210–304]	-8%, **0,02**	n = 22 226 [194–258]	-15%, **0,004**	**<0,001**
6-10 Jahre	n = 107 266 [228–303]	-2%, 0,25	n = 13 246 [214–267]	-8%, 0,13	**0,024**

In der Abbildung 3, unten wurden die 210 Patienten in zwei Gruppen nach der VKA von < und ≥ 22 GBq unterteilt. Es ergab sich in der Patientengruppe, die mit < 22 GBq therapiert worden war eine geringe Thrombozytenabnahme innerhalb der ersten Monate nach Erstablation, diese kehrten innerhalb der nachfolgenden Jahre auf das Ausgangsniveau zurück. Die Patientengruppe, die mit kumulativen Aktivitäten von ≥ 22 GBq therapiert worden war, zeigte einen ähnlichen Verlauf, allerdings waren die Thrombozytenmittelwerte im Vergleich zur anderen Gruppe stets um ein paar Giga/l reduziert und erreichten ihr Ausgangsniveau nach spätestens 6 Jahren nach Erstablation.
Im Zeitintervall von über 10 Jahren zeigten sich breite 95%-Konfidenzintervalle, der p-Wert ergab 0,354.
In den Zeiträumen „nach 1 Jahr“ bis „6-10 Jahre“ ermittelte der Mann-Whitney-Test jeweils p-Werte von < 0,05. (Tabelle 5)
Die Tabelle 5 listet die mittels des Mann-Whitney-Tests berechneten p-Werte auf. Sie bezieht sich auf die Thrombozyten- und Leukozytenmediane der jeweiligen unterschiedlichen Patientengruppen, die mit unterschiedlichen kumulativen RI-Aktivitäten von ≥ und < 22 GBq therapiert worden waren.
In der Gruppe der VKA von < 22 GBq ergab sich ein signifikanter Abfall der Thrombozyten innerhalb des ersten Jahres. In den darauffolgenden Jahren ergab sich kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert.

Ähnlich verhielten sich die Thrombozyten innerhalb des ersten Jahres, wenn Patienten über 22 GBq erhielten und signifikant zum Ausganswert abfielen. Allerdings zeigte sich im Gegensatz zur Patientengruppe mit VKA von < 22 GBq ein anhaltender signifikanter Abfall der Thrombozyten bis 5 Jahre nach Erstablation. Danach wurden keine signifikanten Unterschiede zum Ausganswert in der Gruppe mit VKA von ≥ 22 GBq nachgewiesen.
Beim Vergleich der Thrombozytenmediane beider Gruppen < und ≥ 22 GBq stellte sich eine doppelt so hohe Abnahme der Thrombozyten im 1 Jahr in der Gruppe der ≥ 22 GBq dar. Auch in den darauffolgenden Jahren (2-5 Jahre) war der Unterschied der Thrombozytenmediane bei VKA ≥ 22 GBq deutlich niedriger.
Kein signifikanter Unterschied der Thrombozytenzahlen beider Gruppen ergab sich nach 6-10 Jahren. (Tabelle 5)
Es ergab sich kein linearer Zusammenhang zwischen den Blutwerten und der VKA. Die Zeiträume zwischen den einzelnen RIT, die verabreichten Aktivitäten pro einzelne RIT, das Vorhandensein von Metastasen und der Therapieverlauf konnten nicht miteingerechnet werden und variierten individuell deutlich. (Tabelle 6)

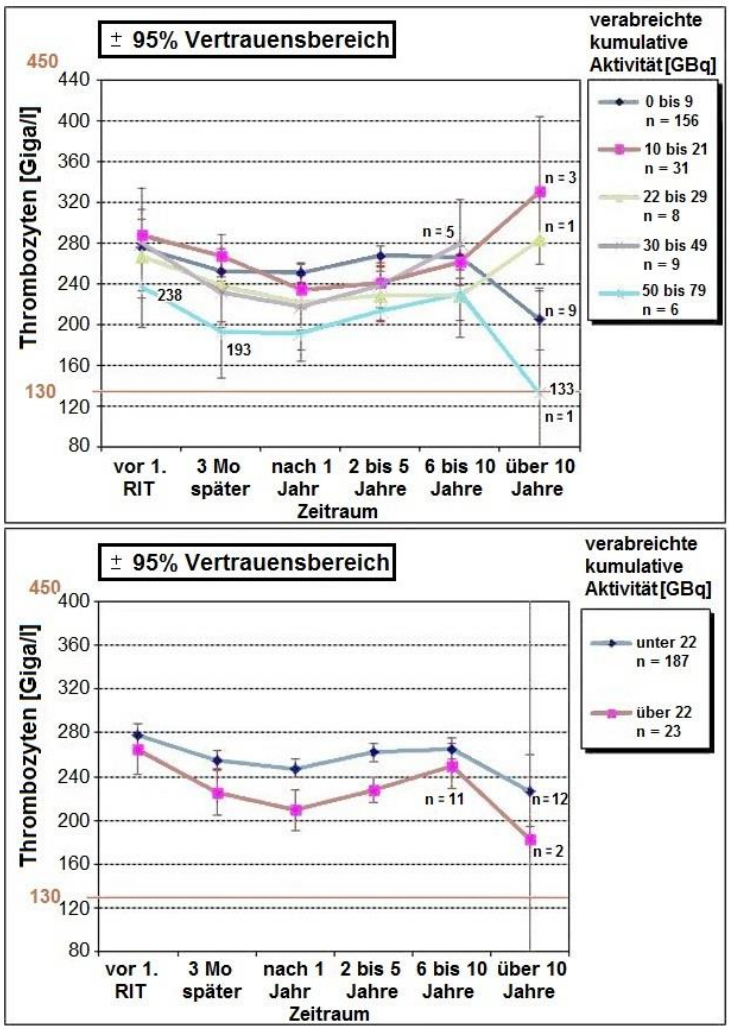

Abbildung 3: Thrombozytenmittelwerte im Zeitverlauf gruppiert nach der kumulativ verabreichten Aktivität in 5 Klassen (oben) und in 2 Klassen (unten), Datengruppe mit 210 Patienten

Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter, giga = 10^9
n: Fallzahlen der einzelnen Mittelwerte, wenn n im oder am Diagramm steht
n: Fallzahlen der jeweiligen Patientengruppen, wenn n im nebenstehenden Kasten steht
RIT: Radiojod-Therapie
Mo: Monate
Oben: 133 und 193 und 238 sind die Thrombozytenmittelwerte in Giga/l zu den Patienten, denen eine kumulative Aktivität von über 50 GBq verabreicht wurde

Die unterschiedlichen Farben der Kurven sind gruppiert nach der kumulativen verabreichten Aktivität
GBq: Gigabecquerel, giga = 10^9
$\top$ und $\perp$: geben den Vertrauensbereich von 95% an
Rote Zahlen und rote Geraden: Definition des Referenzbereiches der klinischen Chemie der Uniklinik Ulm

Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der Thrombozytenmittelwerte der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011.
Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur Thrombozytenwerte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der RIT bestimmt wurden.

3.2. Klinische Charakteristika

Insgesamt wurden 210 Patienten retrospektiv ausgewertet. Wie in Tabelle 6 gezeigt, waren 147 Patienten weiblich. Das mittlere Alter lag bei 49,9 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,6 Jahren, der Median betrug 51 Jahre. Die Altersspanne variierte von 11 bis 81 Jahre. Es wurden hauptsächlich papilläre (73,8%) und follikuläre Schilddrüsenkarzinome (26,2%) beobachtet. 51,2% der Patienten wurden mit dem UICC-Stadium I eingestuft, 18,5% mit II und 17,5% mit III, während 12,8% ein UICC-Stadium von IV hatten. Die VKA schwankte zwischen 2,8 und 67,1 GBq. Der Median befand sich bei 5,2 GBq. Der Großteil der Patienten erhielt eine VKA von < 22 GBq (89%), davon erhielten 83% der Patienten kumulativ weniger als 10 GBq Radiojod. Circa ein Viertel der Patienten (26%), die eine VKA von ≥ 22 GBq erhalten hatten, wurden mit einer kumulativen Aktivität von mehr als 50 GBq therapiert.

Insgesamt konnten die Patienten zwischen 4 und 14 Jahren zurückverfolgt werden (Median = 6 Jahre). 12 Patienten starteten die RIT mit LK-Metastasen, 6 waren zu Beginn pulmonal metastasiert, 4 ossär und 5 kombiniert fernmetastasiert. Am Ende des Beobachtungszeitraumes hatten 2 Patienten LK-Metastasen, 7 Lungenmetastasen, 2 Knochenmetastasen, 5 kombinierte Metastasen und ein Patient hatte zusätzlich eine zerebrale Metastase.

Ein Therapieerfolg im Sinne einer kompletten Remission konnte bei 192 Patienten erzielt werden, wohingegen bei 13 Patienten die Krankheit fort schritt und bei 5 Patienten die Erkrankung stagnierte.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigte sich beim Alter, Stadium I und IVc, in der VKA sowie den Metastasen bei Diagnosestellung und den Resultaten der Nachsorge. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich insbesondere in der Verteilung des Geschlechts, der Histologie, der Stadien II bis IV b, der Lymphknoten-, Lungen- und Knochenmetastasierung bei Diagnosestellung sowie des durchschnittlichen Beobachtungszeitraums. Tendenziell war der Großteil der Patienten, die weniger als 22 GBq erhielten weiblich, außerdem war das PTC häufiger vertreten. Das FTC trat dagegen häufiger in der Gruppe mit VKAen von ≥ 22 GBq auf.

Anteilsmäßig zeigte sich eine erhöhte Anzahl der Fernmetastasen in der Gruppe mit VKA von ≥ 22 GBq vertreten, dem entsprechend war deutlich häufiger ein Progress zu verzeichnen.

Tabelle 6: klinische Charakteristika, Gegenüberstellung der Daten der VKA-Gruppen < und ≥ 22 GBq

PTC: papilläres Schilddrüsenkarzinom
DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom
<: kleiner als
vs.: verus
(n): absolute Häufigkeit bezogen auf n der Gruppe
*: insuläres (n=1), onkozytäres (n=6) TC zu FTC eingeschlossen
UICC: Union Internationale Contre le Cancer
RIT: Radiojod-Therapie
Multiple Organe: kombinierte Fernmetastasierung
Gesamt: Anzahl Patienten mit Fernmetastasierung aller Art
FTC: follikuläres Schilddrüsenkarzinom
n: Anzahl der Patienten pro Gruppe
≥: größer gleich
%: relative Häufigkeiten bezogen auf n der Gruppe
†: Stadieneinteilung nach UICC Version 7 [47]
I-131: Jod-Isotop 131
GBq: Giga-Becquerel
Knochen: Knochenmetastasen
Lunge: Lungenmetastasen
VKA: verabreichte kumulative Aktivität

Klinische Charakteristika der retrospektiven Auswertung der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und Radiojod-Therapie der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Es wurden alle erfassten Parameter deskriptiv ausgewertet. Die Parameterverteilung wurde bezüglich der gesamten Kohorte, der Untergruppe mit VKA von < 22 GBq und mit VKA von ≥ 22 GBq erstellt. In der rechten Spalte wurden signifikante bzw. nicht signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen als p-Wert dargestellt. Die Unterschiede waren statistisch signifikant wenn P < 0,05.

Charkteristika	Wert (Gesamte Kohorte, n=210)	<22 GBq, n=187	≥22 GBq, n=23	P-Wert <22 GBq vs. ≥ 22 GBq
Geschlecht, % (n)				
Weiblich	70% (147)	72% (135)	52% (12)	0,98
Alter bei Diagnose (Jahre)				
Median (Minimum-Maximum)	51 (11,2–81,0)	51 (11 – 79)	62 (19 – 81)	0,017
Histologie, % (n)				
PTC	74% (155)	76% (142)	57% (13)	0,98
FTC*	26% (55)	24% (45)	43% (10)	0,98
Stadium†				
I	51% (108)	56% (105)	13% (3)	<0,001
II	18% (38)	19% (36)	9% (2)	0,17
III	18% (37)	16% (30)	31% (7)	0,97
IVa	6% (13)	6% (12)	4% (1)	0,57
IVb	0,5% (1)	0,5% (1)	0	0,89
IVc	6% (13)	2% (3)	43% (10)	<0,001
Verabreichte kumulative therapeutische und diagnostische I-131 Aktivität, GBq				
Median (Minimum–Maximum)	5,2 (2,8–67,1)	5,2 (2,8–20,4)	37,4 (22,9–67,1)	
<22 GBq, , % (n)	89% (187)	100% (187)		<0,001
<10 GBq, % (n)	74% (156)	83% (156)		
≥ 22 GBq, % (n)	11% (23)		100% (23)	
>50 GBq, % (n)	3% (6)		26% (6)	

Charkteristika	Wert (Gesamte Kohorte, n=210)	<22 GBq, n=187	≥22 GBq, n=23	P-Wert <22 GBq vs. ≥ 22 GBq
Therapeutische und diagnostische I-131-Gabe, Verabreichungen				
Median (Minimum–Maximum)	1 (1–10)	1 (1-4)	6 (3–10)	<0,001
≥3	20% (42)	10% (19)	100% (23)	<0,001
≥4	12% (25)	2% (3)	96% (22)	< 0,001
Median (Minimum-Maximum) Follow-up nach Erstablation, Jahre	6 (4-14)	6 (4-14)	6 (4-14)	0,74
Metastasen bei Diagnose, % (n)				
Keine	87% (183)	93% (174)	39% (9)	<0,001
Nur zervikale Lymphknoten	6% (12)	4% (8)	17% (4)	0,995
Nur Fernmetastasen				
Gesamt	7% (15)	3% (5)	44% (10)	<0,001
Lunge	3% (6)	2% (4)	9% (2)	0,98
Knochen	2% (4)	0,5% (1)	13% (3)	0,004
Multiple Organe	2% (5)	0	22% (5)	<0,001
DTC Resultate am Ende des Follow-up, % (n)				
Komplette Remission	92% (192)	98% (184)	35% (8)	<0,001
Stable disease	2% (5)	1% (1)	17% (4)	<0,001
Progress	6% (13)	1% (2)	48% (11)	<0,001

3.3. Deskriptive Daten

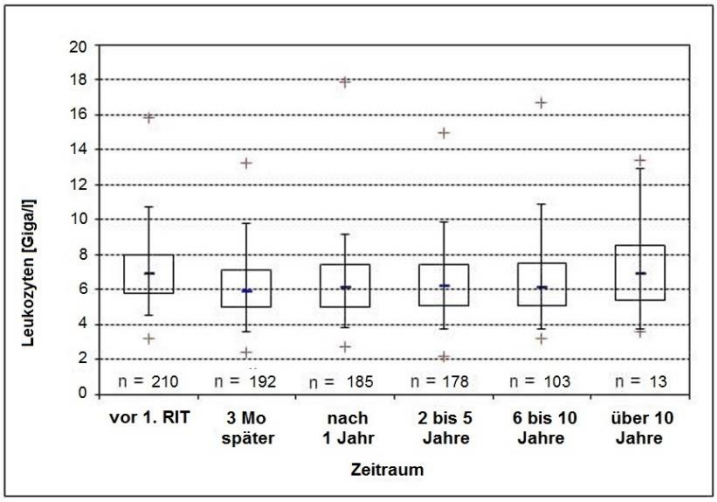

Abbildung 4: Boxplot der Leukozyten

Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter giga = 10^9
RIT: Radiojod-Therapie n: Fallzahl
Mo: Monate –: Median
+: Maximal- und Minimalwerte
Rechteck: 50% der Daten liegen innerhalb des Rechtecks, obere Grenze = 75. Perzentile, untere Grenze 25. Perzentile, 50% der Daten liegen außerhalb dieses Rechtecks
⊤ und ⊥: markieren die 95. und 5. Perzentile

Verteilung der deskriptiven Daten der Leukozyten, als stetige, harte Daten, der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Im Intervall „vor 1. RIT" sind nur Leukozytenwerte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der RIT bestimmt wurden.

Die Boxplots in Abbildung 4, Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen den zeitlichen Verlauf der Leukozyten, Thrombozyten und des Hämoglobins. Es erfolgte keine Selektion der Daten nach Geschlecht, Alter ect.. Es erfolgte lediglich die Gruppierung der Daten in unterschiedliche Zeitintervalle für einen groben Anhalt bezüglich des zeitlichen Verlaufes. Die kurze Linie stellt den Median dar, während das umgebene Rechteck 50% der Daten beinhaltet. Dabei spiegeln der obere und untere Rand des Rechtecks die 25. und 75. Perzentile wieder. 50% der Daten liegen außerhalb des Rechtecks. Die Whiskers markieren die 5. und 95. Perzentilen. Das Plus gibt jeweils die Minimal- und Maximalwerte der Stichprobe an.

Somit ergibt sich für die Leukozyten (Abbildung 4) und Thrombozyten (Abbildung 5) eine Abnahme der Zellzahl innerhalb der ersten drei Monate nach Erstablation. Spätestens nach zwei Jahren ist der Abfall nicht mehr nachweisbar und erreichen ihr Ausgangsniveau. Am ehesten zurückzuführen auf die geringe Fallzahl fällt die Thrombozytenzahl nach über 10 Jahren erneut ab.

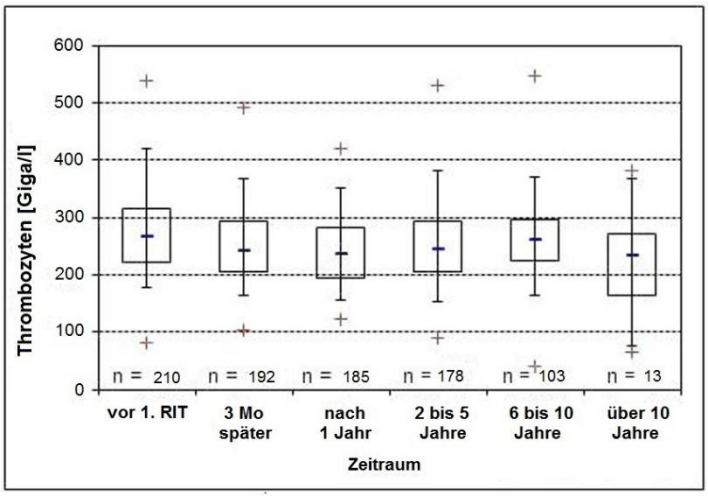

Abbildung 5: Boxplot der Thrombozyten

g/dl: Gramm pro Deziliter
n: Fallzahl
Mo: Monate
+: Maximal- und Minimalwerte
$d = 10^{-1}$
RIT: Radiojod-Therapie
–: Median
Rechteck: 50% der Daten liegen innerhalb des Rechtecks, obere Grenze = 75. Perzentiele, untere Grenze 25. Perzentile, 50% der Daten liegen außerhalb dieses Rechtecks
⊤ und ⊥: markieren die 95. und 5. Perzentile

Verteilung der deskriptiven Daten der Thrombozyten, als stetige, harte Daten, der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur Thrombozytenwerte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der RIT bestimmt wurden.

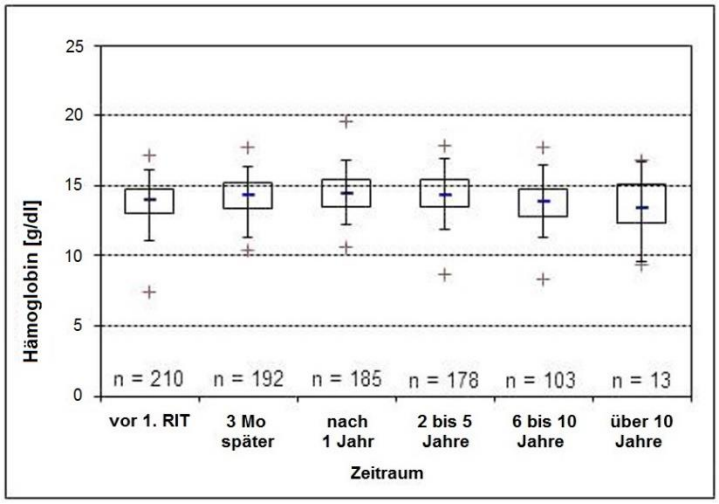

Abbildung 6: Boxplot des Hämoglobins

Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter
RIT: Radiojod-Therapie
Mo: Monate
+: Maximal- und Minimalwerte
$giga = 10^{9}$
n: Fallzahl
–: Median
Rechteck: 50% der Daten liegen innerhalb des Rechtecks, obere Grenze = 75. Perzentiele, untere Grenze 25. Perzentile, 50% der Daten liegen außerhalb dieses Rechtecks
⊤ und ⊥: markieren die 95. und 5. Perzentile

Verteilung der deskriptiven Daten des Hämoglobins, als stetige, harte Daten, der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur Hämoglobinwerte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der RIT bestimmt wurden.

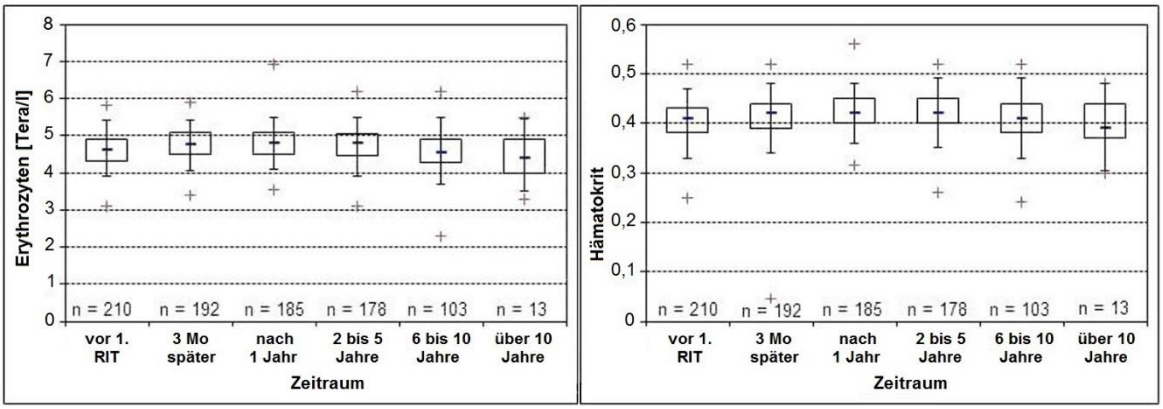

Abbildung 7: Boxplot der Erythrozyten (links) und des Hämatokrits (rechts)

Tera/l: Anzahl der Zellen pro Liter tera = 10^{12}
n: Fallzahl
Mo: Monate
⊤ und ⊥: markieren die 95. und 5. Perzentile
Einheit Hämatokrit: keine, z.B. 0,3 entsprechen 30%
RIT: Radiojod-Therapie
–: Median
+: Maximal- und Minimalwerte
Rechteck: 50% der Daten liegen innerhalb des Rechtecks, obere Grenze = 75. Perzentiele, untere Grenze 25. Perzentile, 50% der Daten liegen außerhalb dieses Rechtecks

Verteilung der deskriptiven Daten der Erythrozyten (links) und des Hämatokrits (rechts), als stetige, harte Daten, der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur Erythrozyten- und Hämatokritwerte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der RIT bestimmt wurden.

Die RIT beeinflusste dagegen das Hämoglobin im Zeitverlauf nicht. (Abbildung 6) Angedeutet ergab sich innerhalb des ersten Jahres nach Erstablation ein geringer Anstieg des Hämoglobingehaltes.

Die anderen Blutwerte wie Erythrozytenzahl, Hämatokrit, MCV und MCH ließen sich durch eine bzw. mehrere RITen nicht verändern. Abbildung 7 zeigt den Zeitverlauf der Erythrozyten und des Hämatokrits, welche einen ähnlichen Verlauf wie das Hämoglobin aufwiesen. Dementsprechend stiegen die Erythrozytenzahl und der Hämatokritwert innerhalb des ersten Jahres tendenziell an.

Die in Abbildung 8 gezeigten, sich ähnelnden Verläufe von MCH und MCV ergaben sich innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes weitgehend unbeeinflusst. Im Vergleich zu anderen Blutparametern weisen sie teilweise eine breite Spannweite auf.
Die Varianzanalyse mit Messwiederholungen ergab für MCT und MCH keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten.

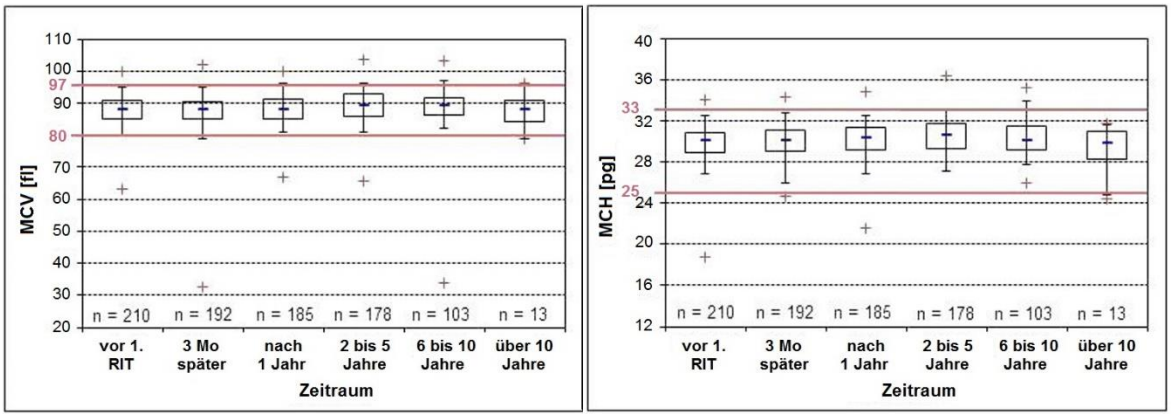

Abbildung 8: Boxplot des MCV (links) und des MCH (rechts)

MCV: mittleres korpuskulärem Eryhtrozytenvolumen
fl: Femtoliter 1 fl = 10^{-15}l
n: Fallzahl
┬ und ┴: markieren die 95. und 5. Perzentile
+: Maximal- und Minimalwerte
MCH: mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
pg: Pikogramm 1pg = 10^{-12}g
RIT: Radiojod-Therapie
–: Median
Mo: Monate
Rechteck: 50% der Daten liegen innerhalb des Rechtecks, obere Grenze = 75. Perzentiele, untere Grenze 25. Perzentile, 50% der Daten liegen außerhalb dieses Rechtecks
Rote Zahlen und rote Linien: Definition des Referenzbereiches

Verteilung der deskriptiven Daten des MCV und MCH, als stetige, harte Daten, der Datengruppe mit 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur MCV- und MCH-Werte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der RIT bestimmt wurden.

3.4. Einfluss von rhTSH auf das Blutbild

Bei einem Teil der Patienten erfolgte die TSH-Stimulation endogen, ein anderer Teil wurde exogen mittels rhTSH-Injektionen stimuliert.

Leukozyten

Unsere Untersuchung ergab, dass die unterschiedliche RIT-Vorbereitung keinen signifikanten Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Leukozytenwerte hat. Es konnten keine höhergradigen Blutbildveränderungen unter rhTSH festgestellt werden. Abbildung 9 zeigt den zeitlichen Verlauf der Leukozytenmittelwerte. Diese sind gruppiert nach Zeitintervall und nach Art der TSH-Stimulation. Es zeigten sich keine signifikanten Abweichungen der Kurven zueinander. Der Ausgangsmittelwertwert lag bei 7,2 Giga/l unter rhTSH und fiel auf 6,8 Giga/l ab. Die nachfolgenden Jahre ergab sich ein stabiler Verlauf um circa 6,2 bis 6,4 Giga/l. Am ehesten durch die geringe Fallzahl (2 Leukozytenwerte) nach über 10 Jahren bedingt fiel die Leukozytenzahl unter exogener TSH-Stimulation auf 5,6 Giga/l ab, allerdings besteht ein unterer Referenzwert von 4,4 Giga/l.

Nach endogener TSH-Stimulation fielen die Leukozyten auf durchschnittlich 6,0 Giga/l bei einem Ausgangswert von 6,9 Giga/l ab. Über die nachfolgenden Jahre erholten sich die Blutwerte bis auf 7,1 Giga/l.

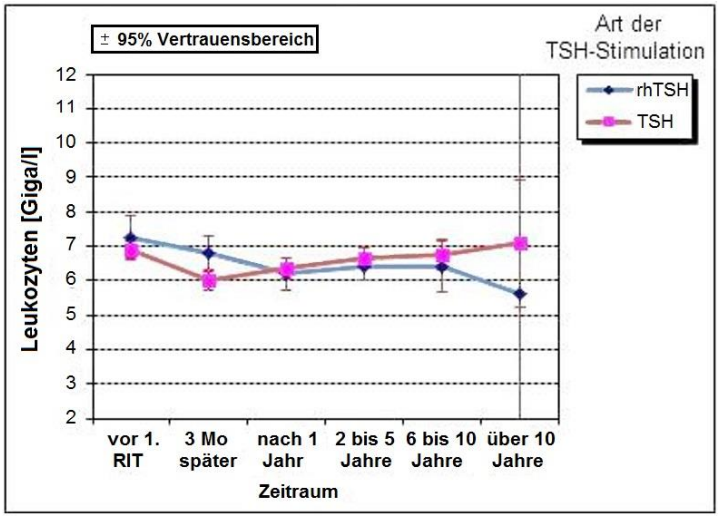

Abbildung 9: zeitlicher Verlauf der Leukozytenmittelwerte, gruppiert nach rhTSH und TSH

Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter, giga = 10^9
RIT: Radiojod-Therapie
Mo: Monate
TSH: Thyroid-stimulierendes Hormon
rhTSH: rekombinantes humanes TSH
$\top$ und $\perp$: geben den Vertrauensbereich von 95% an

Vergleich der Leukozytenmittelwerte der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011, gruppiert nach endogener oder exogener TSH-Stimulation mittels rhTSH-Injektion vor jeweiliger RIT. Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur Leukozytenwerte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der ersten RIT bestimmt wurden.

Thrombozyten

Beim Vergleich der Thrombozytenmittelwerte nach Art der TSH-Stimulation zeigte sich tendenziell ein geringer Abfall innerhalb des Beobachtungszeitraumes in der Gruppe der exogenen TSH-Stimulation. (Abbildung 10)

Allerdings ergab sich schon ein vergleichsweise gering erhöhter Ausgangsmittelwert mit 305 Giga/l. Dagegen zeigte sich ein Ausgangsmittelwert in der Gruppe der endogen stimulierten Patienten von 263 Giga/l. Es zeigten sich signifikante Unterschiede der Thrombozytenzahl vor 1. Radiojod-Therapie und im Zeitraum „3 Monate später“. Zu diesen Zeitpunkten verblieb der Thrombozytenmittelwert in der rhTSH-Gruppe durchschnittlich um 40 Giga/l größer als der, der anderen Patientengruppe. Nach 1 bis 10 Jahre nach Erstablation ergaben sich keine signifikanten Differenzen der Thrombozytenzahlen, dabei stagnierten diese durchschnittlich bei 254 Giga/l.

Im Intervall „über 10 Jahre“ ergaben sich nur geringe Fallzahlen in beiden Gruppen, welche am ehesten ursächlich für die differenten Mittelwerte sind. Dennoch ergaben sich keine signifikanten Thrombozyten-Unterschiede.

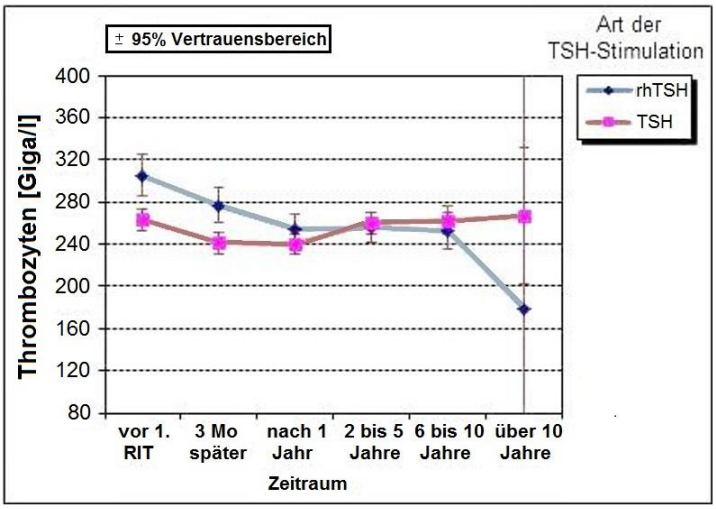

Abbildung 10: zeitlicher Verlauf der Thrombozytenmittelwerte, gruppiert nach rhTSH und TSH

Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter, giga = 10^9
RIT: Radiojod-Therapie
Mo: Monate
TSH: Thyroid-stimulierendes Hormon
rhTSH: rekombinantes humanes TSH
⊤ und ⊥: geben den Vertrauensbereich von 95% an

Vergleich der Thrombozytenmittelwerte der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011, gruppiert nach endogener und exogener TSH-Stimulation mittels rhTSH-Injektion vor jeweiliger RIT. Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur Thrombozytenwerte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der ersten RIT bestimmt wurden.

3.5. Blutbild abhängig von Metastasen zu Beginn und bei Therapieende

Leukozyten und Metastasierung bei Diagnosestellung

Bei Betrachtung der Leukozyten in Abhängigkeit des Metastasierungsgrades bei Diagnosestellung ergeben sich kleinere Leukozytenzahlunterschiede zwischen den einzelnen Gruppierungen, angefangen bei deutlich unterschiedlichen Ausgangswerten. Damit die Unterschiede der Leukozytenwerte vergleichbar werden, wurden die Veränderungen zum Ausgangswert pro Gruppe in Abhängigkeit der Dauer des Beobachtungszeitraumes in Abbildung 11 quantifiziert. In dieser Abbildung ergibt sich ein Ausgangswert von Null in jeder Gruppe, nachfolgend wurde die Differenz der Mittelwerte aufgetragen, wobei negative Werte einen Abfall zum Ausgangswert darstellen.

Es zeigt sich, dass die Leukozytenzahl von Patienten mit schon initaler Fernmetastasierung „nach 1 Jahr“, „nach 2 – 5 Jahren“ und „nach über 6 Jahren“ um ca. 1,5 Giga/l (entsprechen ca. 22%) zum Ausgangswert abnehmen. Patienten, die dagegen bei Diagnosestellung lymphogen metastasiert waren, wiesen bis 1 Jahr später einen Abfall der Leukozytenzahl um ca. 1,2 Giga/l (entspricht ca. 17%) auf, nach über 2 Jahren erholte sich die Leukozytenzahl mit einem deutlichen Anstieg bis auf das Ausgangsniveau nach spätestens 5 Jahren. 3

Monate nach Erstablation zeigte sich bei den Patienten ohne iniatale Metastasierung ebenfalls ein Abfall der Leukoyztenzahl um ca. 10% (entsprechen ca. 0,8 Giga/l). Diese Abnahme persistiert allerdings nur über Monate, danach zeigt sich ein Anstieg über die nachfolgenden 2 Jahre auf das Ausgangsniveau.

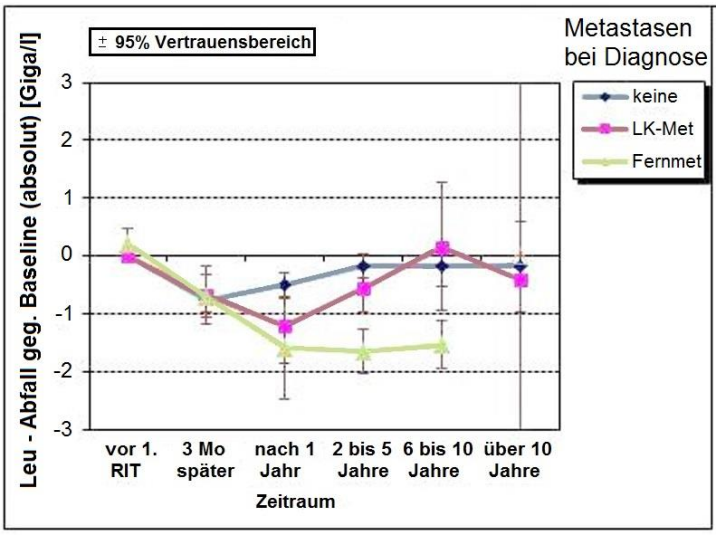

Abbildung 11: Vergleich der Veränderungen der Leukozytenmittelwerte gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf, gruppiert nach Metastasierung bei Diagnosestellung

RIT: Radiojod-Therapie
LK: Lymphknoten
Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter, giga = 10^9
Leu: Leukozyten
Mo: Monate
Met: Metastasen
geg.: gegenüber
Fernmet: Fernmetastasen-Gruppe beinhaltet Patienten mit Knochenmetastasen, Lungenmetastasen und kombinierter Knochen- und Lungenmetastasierung
$\top$ und $\perp$: geben den Vertrauensbereich von 95% an
Absolut: Leukozytenwert-Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) in Giga/l

Vergleich der Veränderungen der Leukozytenmittelwerte gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011, gruppiert nach dem Grad der Metastasierung bei Diagnosestellung. Der Ausgangswert wurde genullt, somit repräsentieren negative Werte eine Abnahme der Leukozytenwerte im Vergleich zum ersten Blutwert, positive Werte dagegen eine Zunahme der Leukozytenmenge. Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur Leukozytenwerte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der RIT bestimmt wurden. Abnahme der Leukozyten um maximal 22% bei initaler Fernmetastasierung.

Tabelle 7, oben zeigt p-Werte, die sich beim Vergleich von Leukozytenveränderungen in Abhängigkeit der initalen Metastasierung sowie bei Therapieende (Tabelle 7, unten) ergaben. Bei Patienten mit initaler lymphogener Metastasierung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede über den gesamten Beobachtungszeitraum. Hoch signifikante Unterschiede zeigten sich dagegen beim Vergleich von Patienten ohne Metastasierung mit Patienten mit initaler Fernmetastasierung über fast den gesamten Beobachtungszeitraum (1 – 10 Jahren post-RIT).

Nach Unterscheidung der Fernmetastasierungsarten stellten sich statistisch signifikante Unterschiede über den gesamten Follow-up nur bei Knochenmetastasierung bei Diagnosestellung dar, ($p < 0,05$). Hingegen ergaben sich keine Auswirkungen der initalen pulmonalen Metastasierung auf die Leukozytenzahl.

Tabelle 7: Leukozyten, Auflistung der p-Werte des Mann-Whitney-Tests zum Vergleich von Leukozytenmediane, gruppiert nach Metastasierung bei Diagnosestellung (oben) und Therapieende (unten)

>: größer als <: kleiner als
Absolut: Leukozytenveränderung in Giga/l vs.: versus
p: p-Wert in der Statistik
Fett gedruckte Zahlen: p-Wert < 0,05 als statistische signifikant

Der Mann-Whitney-Test bezieht sich auf die Abbildung 11 und 12. Vergleich von zwei Gruppen innerhalb eines Zeitintervalls bezüglich der Metastasierung bei Diagnosestellung (oben) und bei Therapieende (unten) der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Bei der Untersuchung wurde der Ausgangswert genullt und nur die Unterschiede zum Ausgangswert mit dem Mann-Whitney-Test untersucht.

Leukozyten

Vergleich der Metastasen bei Disgnosestellung			Zeitraum nach Erstablation	P-Wert, absoluter Abfall vs. Ausgangswert
Keine	vs.	Lymphknoten	3 Monate	0,65
			1 Jahr	0,05
			2 - 5 Jahre	0,2
			6 - 10 Jahre	0,6
Keine	vs.	Fernmetastasen	3 Monate	0,97
			1 Jahr	**0,003**
			2 - 5 Jahre	**< 0,001**
			6 - 10 Jahre	**< 0,001**
Vergleich der Metastasen bei Therapieende			Zeitraum nach Erstablation	P-Wert, absoluter Abfall vs. Ausgangswert
Keine	vs.	Lymphknoten	3 Monate	0,5
			1 Jahr	**0,02**
			2 - 5 Jahre	0,05
			6 - 10 Jahre	**0,01**
Keine	vs.	Fernmetastasen	3 Monate	0,44
			1 Jahr	**0,001**
			2 - 5 Jahre	**< 0,001**
			6 - 10 Jahre	**< 0,001**

Leukozyten und Metastasierung bei Therapieende

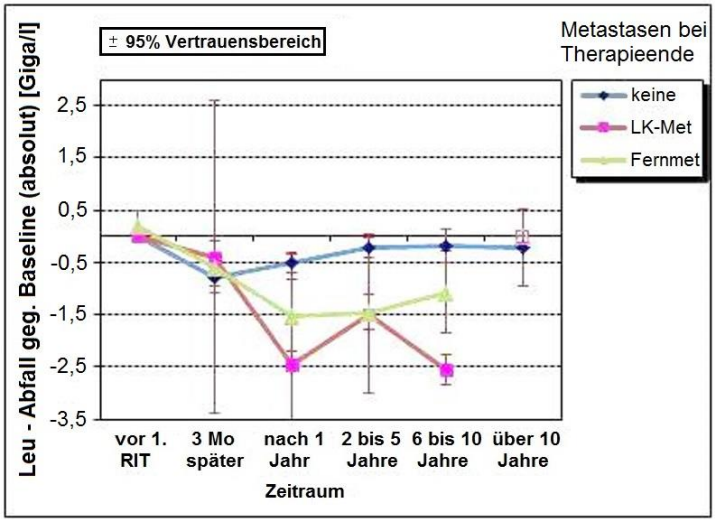

Abbildung 12: Vergleich der Veränderungen der Leukozytenmittelwerte gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf, gruppiert nach Metastasierung bei Therapieende

RIT: Radiojod-Therapie
LK: Lymphknoten
Leu: Leukozyten
Mo: Monate
Met: Metastasen
geg.: gegenüber
Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter, giga = 10^9
Fernmet: Fernmetastasen-Gruppe beinhaltet Patienten mit Knochenmetastasen, Lungenmetastasen und kombinierter Knochen- und Lungenmetastasierung
$\top$ und $\perp$: geben den Vertrauensbereich von 95% an
Absolut: Leukozytenwert-Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) mit der Einheit Giga/l

Vergleich der Veränderungen der Leukozytenmittelwerte gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011, gruppiert nach dem Grad der Metastasierung bei Therapieende. Der Ausgangswert wurde genullt, somit repräsentieren negative Werte eine Abnahme der Leukozytenwerte im Vergleich zum ersten Blutwert, positive Werte dagegen eine Zunahme der Leukozytenmenge. Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur Leukozytenwerte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der ersten RIT bestimmt wurden. Abnahme von maximal über 30% der Leukozytenzahl bei persistierenden LK-Metastasen.

Bei Betrachtung der Metastasierung am Ende der Therapie, zeigt sich ebenso ein Leukozytenabfall der Patienten, die persistierende Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufwiesen. Abbildung 12 stellt die absoluten Veränderungen der Leukozytenzahl im Zeitverlauf zum Ausgangswert dar. Der Ausgangswert wurde als Null definiert. Dabei zeigt sich, dass Patienten mit persistierenden Lymphknotenmetastasen im Zeitintervall „1 Jahr später“ und „6-10 Jahre“ einen Abfall zum Ausgangswert von ca. 2,5 Giga/l (entsprechen ca. 30%) aufwiesen. Im Vergleich zu persistierender Fernmetastasierung fielen die Leukozyten im Zeitraum 1 – 10 Jahre nur um maximal 1,5 Giga/l (entsprechen ca. 20%). Rechnerisch ergab sich bei Patienten mit Fernmetastasen zum Therapieende ein signifikanter Leukozytenabfall über den gesamten Nachsorgezeitraum von 1 – 10 Jahre post-RIT. (Tabelle 7, unten) Bei Patienten mit persistierender Lymphknotenmetastasierung zum Therapieende ergaben sich signifikante Erniedrigungen der Leukozytenzahl im Zeitintervall

von 1 Jahr und 6-10 Jahren post-RIT. Ein grenzwertiger p-Wert von 0,05 im Zeitintervall von 2-5 Jahren ergab sich am ehesten aufgrund der geringeren Fallzahl.

Thrombozyten und Metastasierung bei Diagnosestellung

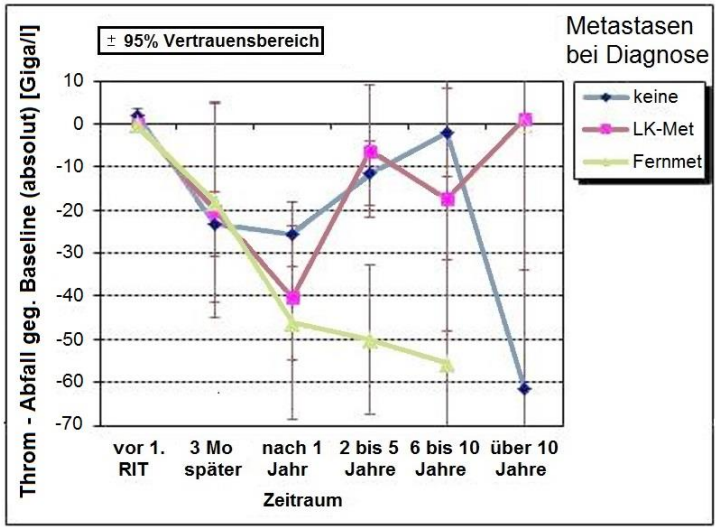

Abbildung 13: Vergleich der Veränderungen der Thrombozytenmittelwerte gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf, gruppiert nach Metastasierung bei Diagnosestellung

RIT: Radiojod-Therapie
LK: Lymphknoten
Throm: Thrombozyten
Einheit: Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter, giga = 10^9
Mo: Monate
Met: Metastasen
geg.: gegenüber
Fernmet: Fernmetastasen-Gruppe beinhaltet Patienten mit Knochenmetastasen, Lungenmetastasen und kombinierter Knochen- und Lungenmetastasierung
$\top$ und $\perp$: geben den Vertrauensbereich von 95% an
Absolut: Thromboztenzahl-Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) in Giga/l

Vergleich der Veränderungen der Thrombozytenmittelwerte gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011, gruppiert nach dem Grad der Metastasierung bei Diagnosestellung. Der Ausgangswert wurde genullt, somit repräsentieren negative Werte eine Abnahme der Thrombozytenzahl im Vergleich zum ersten Blutwert, positive Werte dagegen eine Zunahme der Thrombozytenmenge. Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur Thrombozytenwerte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der ersten RIT bestimmt wurden. Abnahme von circa 17% der Thrombozytenzahl bei Fernmetastasierung bei Diagnosestellung.

Abbildung 13 stellt die absoluten Thrombozytenabnahmen zum Ausganswert dar unter Berücksichtigung und Eingruppierung der Daten anhand des Metastasierungsgrades bei Erstdiagnose. Die drei Gruppen zeigen innerhalb des ersten Jahres nach Erstablation einen weitgehend parallelen Verlauf mit teils deutlichem Abfall des Thrombozytenmittelwertes, nach 1 Jahr bei Patienten ohne initale Metastasierung um ca. 7%, lymphogen metastasierte Patienten um 15% und bei initaler Fernmetastasierung um ca. 16% des Ausgangsniveaus. (Abbildung 13) Allerdings erholen sich die Thromboyztenwerte der Patienten ohne initaler und mit lymphogner Metastasierung auf ihr Ausgangsniveau bis spätestens 6 Jahre nach Erstablation. Die Patienten mit initaler Fernmetastasierung zeigen einen stetigen Abfall um

bis zu 55 Giga/l, was ca. 17% des Ausgangswertes entspricht, nach 6-10 Jahren nach Erstablation. Daten nach über 10 Jahren fehlen.

Statistisch signifikante Thrombozytenverminderungen zeigen sich demnach nur bei Patienten mit initaler Fernmetastasierung in den Zeitintervallen „2-5 Jahre“ und „6-10 Jahre“ post-RIT. (Tabelle 8) Der Vergleich von Thrombozytenwerte von Patienten ohne und mit Lymphknotenmetastasierung ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede für den gesamten Beobachtungszeitraum. (Tabelle 8)

Tabelle 8: Thrombozyten, Auflistung der p-Werte des Mann-Whitney-Tests zum Vergleich von Thrombozytenmediane, gruppiert nach der Metastasierung bei Diagnosestellung (oben) und Therapieende (unten)

>: größer als <: kleiner als
Absolut: Thrombozytenveränderung in Giga/l
p: p-Wert in der Statistik
Fett gedruckte Zahlen: p-Wert < 0,05 als statistische signifikant

Mann-Whitney-Test bezieht sich auf die Abbildungen 13 und 14. Vergleich von zwei Gruppen innerhalb eines Zeitintervalls bezüglich der Metastasierung bei Diagnosestellung (oben) und bei Therapieende (unten) der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Bei der Untersuchung wurde der Ausgangswert genullt und nur die Unterschiede zum Ausgangswert mit dem Mann-Whitney-Test untersucht.

Thrombozyten

Vergleich der Metastasen bei Disgnosestellung			Zeitraum nach Erstablation	P-Wert, absoluter Abfall vs. Ausgangswert
Keine	vs.	Lymphknoten	3 Monate	0,95
			1 Jahr	0,1
			2 - 5 Jahre	0,8
			6 - 10 Jahre	0,3
Keine	vs.	Fernmetastasen	3 Monate	0,63
			1 Jahr	0,1
			2 - 5 Jahre	**< 0,001**
			6 - 10 Jahre	**< 0,001**
Vergleich der Metastasen bei Therapieende			Zeitraum nach Erstablation	P-Wert, absoluter Abfall vs. Ausgangswert
Keine	vs.	Lymphknoten	3 Monate	0,45
			1 Jahr	0,2
			2 - 5 Jahre	0,34
			6 - 10 Jahre	0,2
Keine	vs.	Fernmetastasen	3 Monate	0,2
			1 Jahr	0,5
			2 - 5 Jahre	0,05
			6 - 10 Jahre	**0,03**

Thrombozyten und Metastasierung bei Therapieende

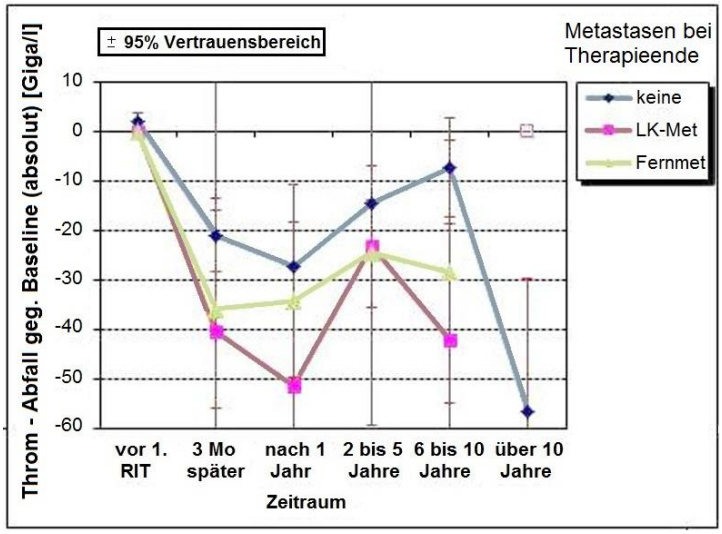

Abbildung 14: Vergleich der Veränderungen der Thrombozytenmittelwerte gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf, gruppiert nach Metastasierung bei Therapieende

RIT: Radiojod-Therapie
LK: Lymphknoten
Throm: Thrombozyten
Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter, giga = 10^9
Fernmet: Fernmetastasen-Gruppe beinhaltet Patienten mit Knochenmetastasen, Lungenmetastasen und kombinierter Knochen- und Lungenmetastasierung
$\top$ und $\perp$: geben den Vertrauensbereich von 95% an
Absolut: Thrombozytenzahl-Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) mit der Einheit Giga/l

Mo: Monate
Met: Metastasen
geg.: gegenüber

Vergleich der Veränderungen der Thrombozytenmittelwerte gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011, gruppiert nach dem Grad der Metastasierung bei Therapieende. Der Ausgangswert wurde genullt, somit repräsentieren negative Werte eine Abnahme der Thrombozytenzahl im Vergleich zum ersten Blutwert, positive Werte dagegen eine Zunahme der Thrombozytenzahl. Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur Thrombozytenwert enthalten, die bei Aufnahme am Tag der ersten RIT bestimmt wurden. Abnahme von maximal über 18% der Thrombozytenzahl bei persistierenden LK-Metastasen.

Die Thrombozytenwerte aller drei Metastasierungsgruppen fallen innerhalb des ersten Jahres nach erster RIT kontinuierlich ab. Dabei sinken die Thrombozyten der Patienten ohne Metastasen um ca. 7%, mit Lymphknotenmetastasen um ca. 18% und bei Patienten mit persistierenden Fernmetstasen um ca. 14%. Die Thrombozytenwerte der Patienten ohne Metastasen bei Therapieende erholen sich bis zum Ausgangsniveau nach spätestens 6-10 Jahren. Abbildung 14 zeigt ein Maximum des Thrombozytenabfalls der Patienten mit persistierenden Lymphknotenmetastasen um maximal 50 Giga/l (18%) 1 Jahr nach erster RIT. Patienten mit Fernmetastasierung zeigen ihr Tief nach 3 Monaten post-RIT mit ca. 35 Giga/l. Nach diesem Abfall erholen sich die Thrombozyten um ca. 10 Giga/l bis 2-5 Jahre nach Erstablation und halten sich weitgehend stabiel auf diesem Niveau mit einem Thrombozytenmittelwert von 30 Giga/l (relativer Abfall zum Ausgangswert von 10%) noch nach 6-10 Jahre post-RIT.

Patienten mit persistierenden Lymphknotenmetastasen zeigen sogar einen Abfall von 15% (entsprechend 40 Giga/l) im Zeitintervall von „6 - 10 Jahren“ und zeigen somit die niedrigsten durchschnittlichen Thrombozytenwerte. Diese Unterschiede sind allerdings für den gesamten Nachsorgezeitraum nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). (Tabelle 8) Es zeigt sich einzig im Zeitintervall von 6-10 Jahren post-Erstablation ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Patienten mit persistierender Fernmetastasierung und ohne Metastasen bei Therapieende. (Tabelle 8)
Bei Betrachtung der Patienten mit Lungenmetastasen und Patienten ohne Metastasen zum Therapieende, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied, mit $p = 0,01$ für die Zeitintervalle „2-5 Jahren“ und „6-10 Jahren“, dagegen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit persistierenden Knochenmetastasen.

Als Beispiel zeigt Abbildung 15 den Therapieverlauf einer zu Beginn 49-jährigen Patientin. Es sind die Leukozytenwerte des jeweiligen Blutbildes zu bestimmten Zeitpunkten dargestellt. Diese variieren in Form und Farbe in Abhängigkeit der bis zu diesem Zeitpunkt verabreichten kumulativen Aktivität. Die Patientin entwickelte ein FTC mit pulmonaler Metastasierung. Innerhalb der Nachsorge von über 23 Jahren nach Erstablation wurde sie insgesamt 11-mal mit einer RIT therapiert. Nach 23 Jahren wurden bei der Patientin persistierende Lungenmetastasen mit LK-Metastasen nachgewiesen. Der Thyreoglobulin-Marker war zum letzten Zeitpunkt sinkend. In der Summe waren ihr nach 11-maliger RIT 73,2 GBq RI verabreicht worden. Bei Betrachtung der einzelnen Leukozytenwerte zeigte sich zu Beginn ein normwertiger Leukozytenwert von ca. 6,4 Giga/l. Nach 13 Jahren und einer VKA von über 20 GBq sank der Leukozytenwert auf ca. 3,6 Giga/l ab. Innerhalb der folgenden sechs Jahre erholte sich der Leukozytenwert trotz weiterer RITen. Die Leukozyten waren nach 23 Jahren immer noch im Referenzbereich mit ca. 5,8 Giga/l.
Man muss bei diesem Beispiel berücksichtigen, dass Leukozyten knapp unterhalb des Referenzbereiches z.B. durch Infekte verursacht werden können. Dieses Beispiel zeigt, dass die Leukozytenwerte zwar mit steigenden VKA leicht sinken, sich aber längerfristig auch bei sehr hohen VKAen erholen.

Abbildung 15: einzelne Leukozytenwerte im Zeitverlauf nach erster RIT am Beispiel einer Patientin mit FTC

Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter, giga = 10^9
LK: Lymphknoten
↑: entspricht einer stattgefundenen Radiojod-Therapie
FTC: follikuläres Schilddrüsenkarzinom
GBq: Gigabecquerel
RIT: Radiojod-Therapie
Rote 4,4 mit roter Linie: Definition der Grenze des unteren Referenzbereiches der Leukozyten der klinischen Chemie der Uniklinik Ulm
Unterschiedliche Form und Farbe der Leukozytenmarkierungen: jeweilige Kumulativaktivität von Radiojod, die bis zum jeweiligen Zeitpunkt verabreicht worden war

Dargestellt sind einzelne Leukozytenwerte im Zeitverlauf nach erster RIT am Beispiel einer Patientin mit inital pulmonal metastasiertem FTC nach Thyreoidektomie an der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2009. Bei Erstdiagnose war die Patientin 49 Jahre alt. Nach 25 Jahren und 11-maliger RIT sank der Tumormarker nach kumulativ verabreichten 73,2 GBq Radiojod bei persistierenden Lungen- und Lymphknotenmetastasen.

3.6. Blutbild abhängig von anderen Merkmalen/Einflussgrößen

Histologie

Bei den Thrombozyten und Leukozyten zeigten sich keine Abhängigkeiten von Alter, Geschlecht und Histologie. Die Histologie hatte keinen Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Leukozyten- und Thrombozytenwerte.

Allerdings demonstriert das Streudiagramm, dass sich die Leukozytenwerte bei Patienten mit onkozytärem TC über den gesamten beobachteten Zeitraum im unteren Referenzbereich befinden. Diese verminderten Leukozytenwerte waren schon vor der ersten RIT vorzufinden. Ein gemeinsames Merkmal dieser onkozytären TC-Patientengruppe konnte nicht ermittelt werden. Das onkozytäre TC ist ein aggressiver Tumor, der eine Sonderform des FTC darstellt. (Abbildung 16) Ansonsten ergab sich ein breit gefächertes Spektrum an

unterschiedlichen Leukozytenwerten, welche sich bezüglich ihrer histologischen Gruppe überlappen.

Beim Hämoglobin konnten keine Einflussgrößen festgestellt werden. Weder die VKA noch die Histologie oder die Metastasenart hatten einen Einfluss auf das Hämoglobin im Zeitverlauf. Die Mittelwertkurven unterschieden sich lediglich nach dem Geschlecht. Dies ist durch die sich unterscheidenden Referenzbereiche erklärbar. (Tabelle 1)

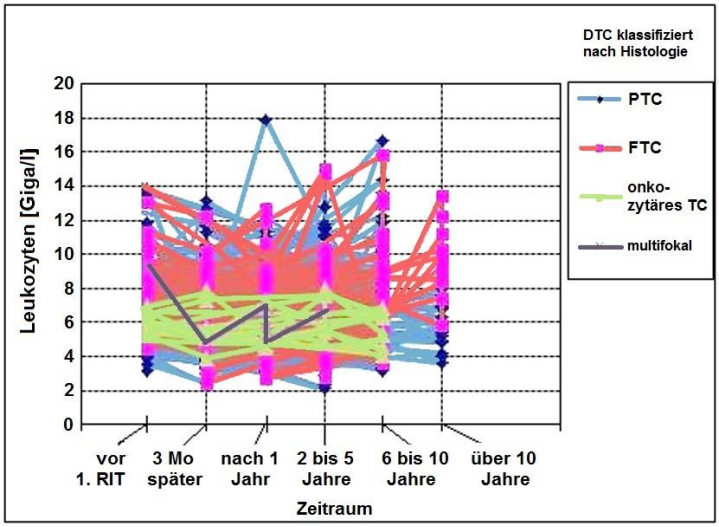

Abbildung 16: Streudiagramm aller Leukozytenwerte, gruppiert nach Histologe des DTCs

Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter, giga = 10^9
TC: Schilddrüsenkarzinom
DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom
PTC: papilläres Schilddrüsenkarzinom
FTC: follikuläres Schilddrüsenkarzinom
RIT: Radiojod-Therapie
Mo: Monate

Darstellung aller Leukozyteneinzelwerte der 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT an der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011, farblich unterschieden nach Histologie des DTC.
Im Intervall „vor 1. RIT“ sind nur Leukozytenwerte enthalten, die bei Aufnahme am Tag der ersten RIT bestimmt wurden.

Chemotherapie

Als ein weiterer Einflussfaktor auf das Blutbild wurden die Chemotherapien bei Zweitmalignomen untersucht. Die Idee dahinter war, dass die eventuell beobachteten Blutbildveränderungen bei Patienten gehäuft vorzufinden waren, wenn diese eine Chemotherapie während der Nachsorge bekommen hatten.

Nur bei vier Patienten konnte eine Chemotherapie während der Nachsorge aufgrund eines Zweitmalignoms dokumentiert werden.

Patient 1 hatte ein FTC und eine VKA von 8,14 GBq. Nach zwei postoperativen Jahren wurde das Urothelkarzinom mit einer Mitamycin-Installation therapiert. Alle Blutwerte befanden sich zu dieser Zeit und in den Jahren danach im Referenzbereich.

Der 2. Patient mit einem PTC und einer VKA von 4,81 GBq erhielt zweimalig eine Chemotherapie aufgrund eines Multiplen Myeloms vom Typ Lambda Stadium II. Die erste Chemotherapie mit Revlimid, Dexamethason und Cyclophosphamid wurde dem Patienten kurz nach der ersten RIT und die zweite Chemotherapie mit Ifosphamid, Etoposid und Epirubicin drei Jahre später bei Metastasierung der 7. bis 11. Rippe verabreicht. Dieser Patient hatte nach 8 Jahren eine Erythrozytenzahl von 3 Tera/l, Thrombozyten von 39 Giga/l, Leukozyten von 4,1 Giga/l, ein Hämoglobin von 10,1 g/dl und einen Hämatokrit von 29%. Diese Werte lagen außerhalb des Referenzbereiches.

Die dritte Patientin erkrankte an einem onkozytärem TC, das mit 8,51 GBq therapiert wurde, bei einer persistierenden pulmonalen Metastasierung. Diese Patientin erhielt zwei Jahre vor der RIT eine brusterhaltende Therapie (BET) aufgrund eines Mammakarzinoms, eine sechsfache Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid und ein weiteres halbes Jahr lang Tamoxifen. Bei dieser Patientin konnten keine anhaltenden Blutbildveränderungen festgestellt werden.

Der vierte Patient war 63 Jahre alt, als das FTC diagnostiziert wurde. Nach 6 Jahren war er mit einer kumulativen Aktivität von 4,44 GBq RI erfolgreich therapiert. Er erkrankte nach 6 Jahren an einem Rektumkarzinom, das mit 5-Fluorouracil therapiert wurde. Das letzte Blutbild zeigte eine Erythrozytenzahl von 4,5 Tera/l. Er hatte 315 Giga/l Thrombozyten, 13,3 Giga/l Leukozyten und einen Hämoglobingehalt von 12,3 g/dl. Demnach konnten keine Blutbildveränderungen über die gesamte Nachbeobachtungszeit festgestellt werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass nur bei einem Patienten das Blutbild anhaltend verändert war. Die anderen drei Patienten, die ebenfalls eine aggressive Chemotherapie erhalten hatten, zeigten keine dauerhaften Blutbildveränderungen.

3.7. Therapieerfolg abhängig von Metastasen zu Beginn

Beim Vergleich von Therapieerfolg in Abhängigkeit des initalen Metastasierungsgrades (Abbildung 17) ergab sich bei fehlender Metastasierung in 96% eine komplette Remission, bei jeweils 2 % eine stable disease und einen Progress. Waren Patienten zu Beginn lymphogen metastasiert wurde bei 83% eine komplette Remission erzielt, während bei 17% die Erkrankung fortschritt. Die Hälfte der Patienten, die zu Beginn Knochenmetastasen aufzeigten war progredient, ein Viertel der anderen Hälfte erreichte eine komplette

Remission. Wenn bei Erstdiagnose pulmonale Metastasen nachgewiesen wurden, konnte bei 67% eine komplette Remission erzielt werden, hingegen wurde bei 33% ein Progress dokumentiert. Bei kombinierter Fernmetastasierung konnte die Therapie bei nur 20% der Patienten mit einer kompletten Remission beendet werden, während bei 80% die Krankheit weiter fortschritt.

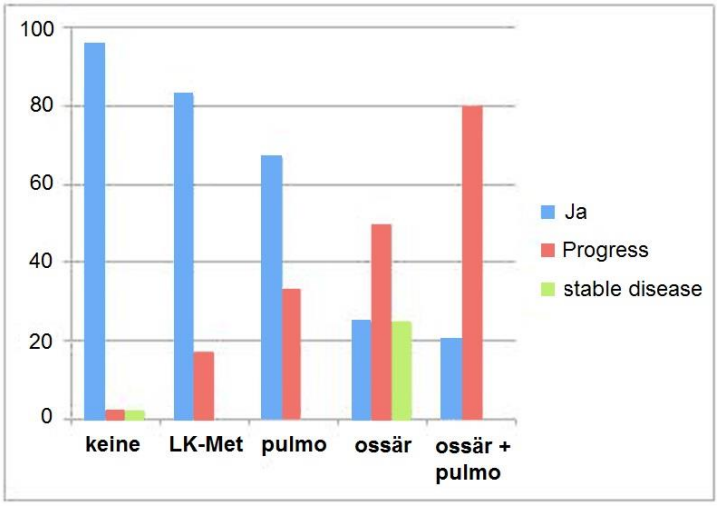

Abbildung 17: relative Häufigkeiten beim Vergleich des Therapieerfolgs in Abhängig der Metastasen bei Erstdiagnose

y-Achse: Relative Häufigkeiten in Prozent
x-Achse: Unterscheidung der Metastasenart bei Diagnosestellung
LK: Lymphknoten
Met: Metastasen
Pulmo: Lungenmetastasen
Ossär: Knochenmetastasen
Ossär + pulmo: kombinierte Knochen- und Lungenmetastasen

Unterschiedliche Farben: Unterscheidung des Therapieerfolges mit
Ja: komplette Remission, d.h. Tumormarker nicht nachweisbar und kein makroskopischer Nachweis von Metastasen oder Restgewebe durch bildgebende Verfahren
Progress: entweder Tumormarker steigend und/oder Nachweis von makroskopischen Metastasen oder Lokalrezidiv durch bildgebende Verfahren
Stable disease: entweder Tumormarker nicht nachweisbar aber Nachweis von unveränderten Metastasen, oder unverändert nachweisbarer Tumormarker oder zusätzlich Nachweis von unveränderten Metastasen

Patientenkollektiv aus 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und Radiojod-Therapie an der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011.

Die Abbildung 18 stellt den Therapieverlauf einer zu Beginn 56-jährigen Patienten dar. Sie wurde über 23 Jahre nachkontrolliert und hatte innerhalb dieses Zeitraumes 11 RI-Therapien erhalten. Sie litt an einem FTC mit ossärer Metastasierung. Am Ende der Nachbeobachtungszeit war die Patientin 80 Jahre alt, die ossären Metastasen persistierten. Der Tg-Marker war auf 80 ng/ml abgefallen. Ihr wurde insgesamt eine kumulative Aktivität von 60,3 GBq RI verabreicht. Es zeigte sich, dass die einzelnen Leukozytenwerte, die sich in Form und Farbe aufgrund der abgestuften VKA unterscheiden, über den Zeitraum von 23

Jahren, bei einem Ausgangswert von 7,0 Giga/l und einem Endwert von 5,1 Giga/l innerhalb des Referenzbereiches lagen. Ein einziger Ausreißer mit 3,4 Giga/l war nach 20 Jahren einmalig festzuhalten.

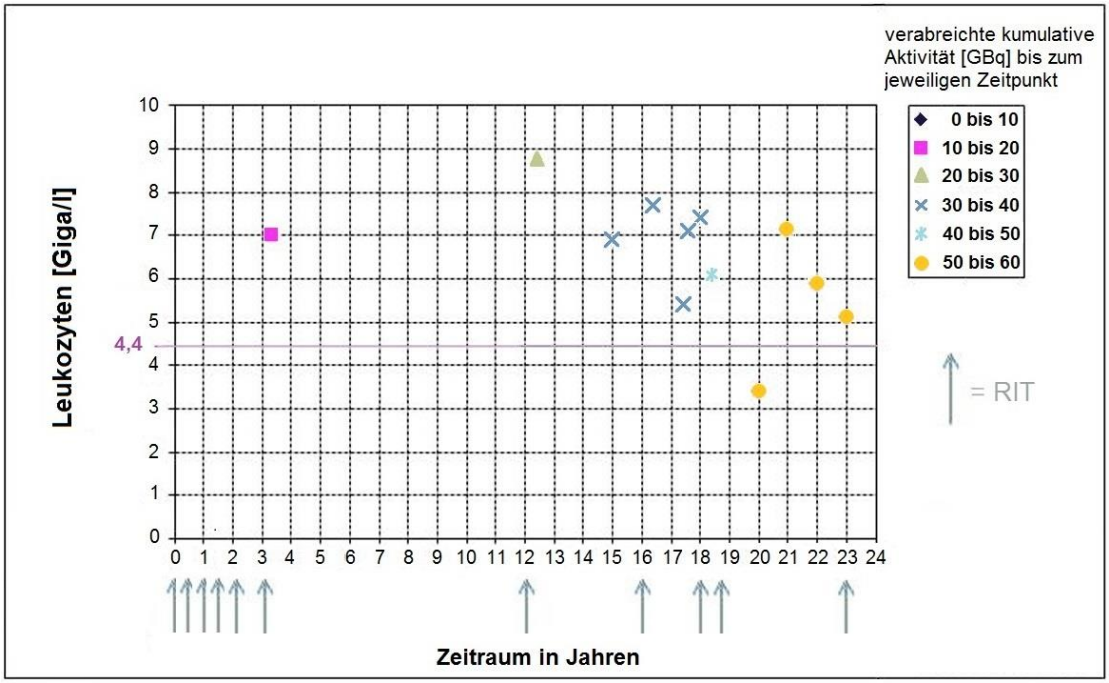

Abbildung 18: einzelne Leukozytenwerte im Zeitverlauf nach erster RIT als Beispiel einer Patientin für einen Therapieerfolg

Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter giga = 10^9
FTC: follikuläres Schilddrüsenkarzinom
↑: entspricht einer stattgefundenen Radiojod-Therapie
ng/ml: Nanogramm pro Milliliter
GBq: Gigabecquerel
RIT: Radiojod-Therapie
Tg: Thyreoglobulin als Tumormarker
1ng = 10^{-9}g

Rote 4,4 mit roter Linie: Definition der Grenze des unteren Referenzbereiches der Leukozyten der klinischen Chemie der Uniklinik Ulm
Unterschiedliche Form und Farbe der Leukozytenmarkierungen: verabreichte Kumulativaktivität an Radiojod bis zum jeweiligen Zeitpunkt

Dargestellt sind einzelne Leukozytenwerte im Zeitverlauf nach erster und weiteren RIT am Beispiel einer Patientin mit inital ossär metastasiertem FTC nach Thyreoidektomie an der Uniklinik Ulm von 1995 bis 2009. Die Patientin war bei Diagnosestellung 56 Jahre alt. Nach 11-maliger Radiojod-Therapie mit kumulativ verabreichten 60,3 GBq Radiojod sank der Tumormarker von inital 600 ng/ml auf 80 ng/ml. Somit Darstellung eines Therapieerfolges durch einen sinkenden Tumormaker, Überleben von 24 Jahren und ohne Einfluss der Radijod-Aktivität auf die Leukozytenzahl.

3.8. Zweitneoplasien

Unterschieden wurde das Auftreten von Zweitneoplasien in der Gesamtanamnese zu zwei Zeitpunkten: vor und nach erster RIT. (Tabelle 9)

Vor erster RIT wurden insgesamt 22 Neoplasien beobachtet und nach erster RIT 25 Fälle, wovon allerdings 4 benigne Erkrankungen aufwiesen. Vor erster RIT traten gehäuft Mamma-, Uterus-, Colon/Rektum- und Prostatakarzinome auf. Nach erster RIT erkrankten

die Patienten vor allem an Urothel/Blasenkarzinomen, Leukämien, Multiplen Myelomen und malignen Melanomen.

Des Weiteren traten nach RIT bei 2 von 25 Fällen ein Basaliom oder Lipom auf. Bei 3 von 25 Patienten ein Mamma- oder Colon/Rektumkarzinom.

Tabelle 9: Übersicht des Auftretens von Zweitneoplasien vor und nach erster Radiojod-Therapie

Zahlen geben absolute Häufigkeiten an
Fett gedruckte Zahlen: die vier häufigsten Neoplasien in der jeweiligen Gruppe
Linke Spalte: Art des Zweitkarzinoms

RIT: Radiojod-Therapie
n: Fallzahl

Auflistung der aufgetretenen Zweitneoplasien unter den 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und multiplen RITen an der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011.

	Auftreten **vor** erster RIT		Auftreten **nach** erster RIT	
Mamma	n =	**6**	n =	3
Uterus		**4**		1
Colon/Rekum		**3**		3
Prostata		**2**		1
Ovar		1		0
Hoden		1		0
Niere		1		0
Larynx		1		0
Unterlippe		1		0
Tonsille		1		0
Urothel/ Blase		1		**3**
Leukämie		0		**2**
Multiples Myelom		0		**2**
Malignes Melanom		0		**3**
Ösophagus		0		1
Basaliom		0		2
Lipom		0		2
Insulinom		0		1
Schwannom		0		1
Gesamt:		22		25

Solide Tumore

Tabelle 10 stellt eine Übersicht über die Zweitneoplasien, die nach Erstablation auftraten dar, dabei wurden die malignen Blutbilderkrankungen wie Leukämien ausgenommen. Insgesamt ergaben sich 18 Patienten mit soliden Tumoren, die durch Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung, VKA, Metastasierung zu Beginn, Histologie des DTCs, Histologie des Zweitmalignoms und die Latenzzeit näher beschrieben wurden.

Drei Patienten entwickelten eine dritte Neoplasie bzw. ein Mamma-Rezidiv, welche in Tabelle 10 grau markiert sind. 7 männliche Patienten und 11 Patientinnen entwickelten eine Zweitneoplasie. Das mittlere Alter lag bei 60 Jahren und die VKA variierte zwischen 4,4

und 26 GBq. Die mittlere VKA betrug 8,4 GBq (Median = 4,8 GBq). Die Mehrheit der Patienten mit Zweitneoplasie waren bei Erstdiagnose nicht metastasiert. Ein Patient war ossär metastasiert und drei Patienten hatten inital LK-Metastasen. 13 Mal ergab sich histologisch ein PTC, 4 Mal ein FTC und einmal trat ein onkozytäres TC auf. Die Mehrheit wies eine Latenzzeit von 1 oder 5 Jahren auf. Nur zehn Patienten hatten eine Latenzzeit von über 3 Jahren nach erster RIT. Am häufigsten traten Urothel/Blasen-Karzinom, malignes Melanom, Mammakarzinom und Rektum/Colon-Karzinom auf.

Die längste Latenzzeit von 9 Jahren ergab sich bei einem Patienten mit Ösophaguskarzinom, der 4 Jahre zuvor ein Lipom entwickelte, außerdem mit 9 Jahren ein Patient mit Colonkarzinom. Eine Patientin entwickelte nach 13 Jahren ein Rezidiv eines Mammakarzinoms, welches 8 Jahre nach Erstablation erstdiagnostiziert wurde. Bei diesen drei Patienten variierte die VKA von 4,4 bis 12,2 GBq RI.

Tabelle 10: Übersicht der klinischen Charakteristika der Patienten, die einen soliden Tumor nach RIT entwickelten

m: männlich
DTC: differenziertes Schilddürsenkarzinom
GBq: Giga-Becquerel
LK: Lymphknoten-Metastase
PTC: papilläres Schilddrüsenkarzinom
Graue Schrift: Patient, der eine dritte Neoplasie entwickelt hat
w: weiblich
VKA: verabreichte kumulative Aktivität
RIT: Radiojod-Therapie
FTC: follikuläres Schilddrüsenkarzinom
TC: Schilddrüsenkarzinom
CA: Karzinom

Auflistung der Patienten, die einen soliden Tumor nach erster RIT entwickelten, aus dem Patientenkollektiv mit 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011.

Nummer	Geschlecht	Alter bei DTC-Diagnose (Jahre)	VKA (GBq)	DTC Metastasen zu Beginn	Histologie des DTC	Histologie der Zweitneoplasie	Latenzzeit nach 1. RIT (Jahre)
1	m	77	8,1	keine	FTC	Urothel-CA	1
2	m	61	4,8	keine	PTC	Blasen-CA	2
3	w	69	5,3	keine	PTC	Blasen-CA	7
4	m	61	4,8	keine	PTC	malignes Melanom	1
5	w	61	4,9	keine	PTC	malignes Melanom	2
6	w	61	7,6	LK	PTC	malignes Melanom	0
5	w	61	4,9	keine	PTC	Brust-CA	5
7	w	52	12,2	LK	PTC	Brust-CA	8
7	w	52	12,2	LK	PTC	Brust-CA-Rezidiv	13
8	w	55	5,2	keine	PTC	Rektum-CA	1
9	m	63	4,4	keine	FTC	Rektum-CA	5
10	m	54	7,8	keine	onkozytäres TC	Colon-CA	9
11	w	67	5,5	keine	PTC	Basaliom	3
12	w	70	13,7	keine	FTC	Basaliom	7
13	w	63	4,4	keine	PTC	Lipom	1
14	m	70	4,4	keine	PTC	Lipom	5
14	m	70	4,4	keine	PTC	Ösophagus-CA	9
15	m	69	26	ossär	FTC	Prostata-CA	1
16	w	31	4,8	keine	PTC	Zervix-CA	3
17	w	49	4,8	keine	PTC	Insulinom	3
18	w	42	6,4	LK	PTC	Schwannom	5

Leukämien

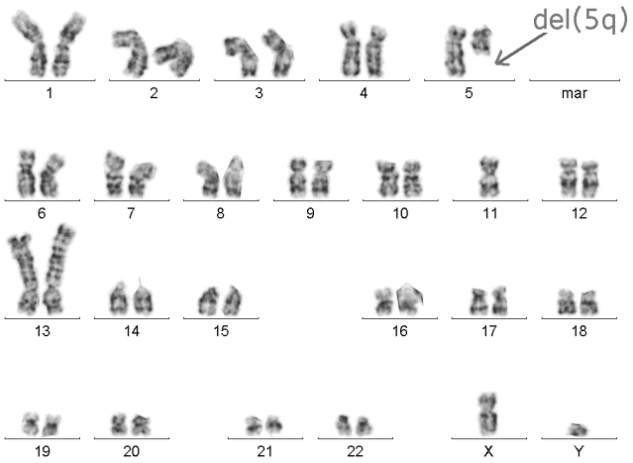

Abbildung 19: Karyogramm des AML-Patienten mit Deletion 5q

Zahlen und x und y: geben die Benennung der Chromosomen an
del(5q): Deletion des Chromosomenarmes 5q
AML: akute myeloische Leukämie

Beweis der Radiojod-induzierten Deletion 5q, die bei diesem Patienten eine AML auslöste. Patientenkollektiv mit insgesamt 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und Radiojod-Therapie der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011.

Von den 210 Patienten entwickelten zwei eine Leukämie und zwei ein Multiples Myelom. Die relative Häufigkeit beträgt jeweils 0,95%. Die mittlere VKA lag bei den Leukämien bei 59,7 GBq und bei den Multiplen Myelomen bei 6,3 GBq. Unter den Leukämien waren eine AML und eine CLL zu verzeichnen. (Tabelle 11) Einzig die AML konnte als RIT assoziiert nachgewiesen werden, da diese speziellen genetischen Veränderungen wie zum Beispiel die Deletion 5q aufwies. (Abbildung 19) Bei dem AML-Patienten war ein PTC

Tabelle 11: Übersicht der Patienten mit Leukämie und Multiplen Myelomen

GBq: Giga-Becquerel
Mittlere Spalte: Daten der Leukämie-Patienten
RIT: Radiojod-Therapie
Rechte Spalte: Daten der Myelom-Patienten
unter den 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und multiplen RITen der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011.

	Leukämien	Multiples Myelom
absolute Häufigkeit	2 von 210	2 von 210
relative Häufigkeit	0,95%	0,95%
mittlere verabreichte kumulative Aktivität	59,7 GBq	6,3 GBq
Range der verabreichten kumulativen Aktivität	56,5 - 62,9 GBq	4,8 - 7,8 GBq
Latenzzeit	9 und 14 Jahre	3 und 11 Jahre

diagnostiziert worden. Er war bei Diagnosestellung 51 Jahre alt und ihm wurde eine VKA von 56,5 GBq verabreicht. Die Latenzzeit bis zur Erstdiagnose der AML betrug 14 Jahren.

Die Patienten, die ein Multiples Myelom im Beobachtungszeitraum entwickelt hatten, erhielten eine maximale verabreichte Radiojod-Aktivität von 7,8 GBq. Die Latenzzeit variierte zwischen 3 und 11 Jahren. Bei diesen Patienten konnte keine eindeutige Radiojod-Assoziation festgestellt werden. Das Auftreten erschien eher zufällig.

Die Abbildung 20 zeigt die Leukozytenwerte des AML-Patienten während seines gesamten Therapieverlaufs. Die Leukozytenwerte sind einzeln aufgetragen, farblich nach der bis dahin verabreichten VKA unterschieden. Die x-Achse gibt die Anzahl der Jahre nach Erstablation an. Es zeigt sich, dass der zu Beginn 50-jährige Patient Leukozytenwerte über mehr als 11 Jahre hinweg innerhalb des Referenzbereiches aufwies. Der Ausgangswert lag dabei bei 7,0 Giga/l. Dabei wurden die Leukozytenwerte auch durch verabreichte kumulative Aktivitäten

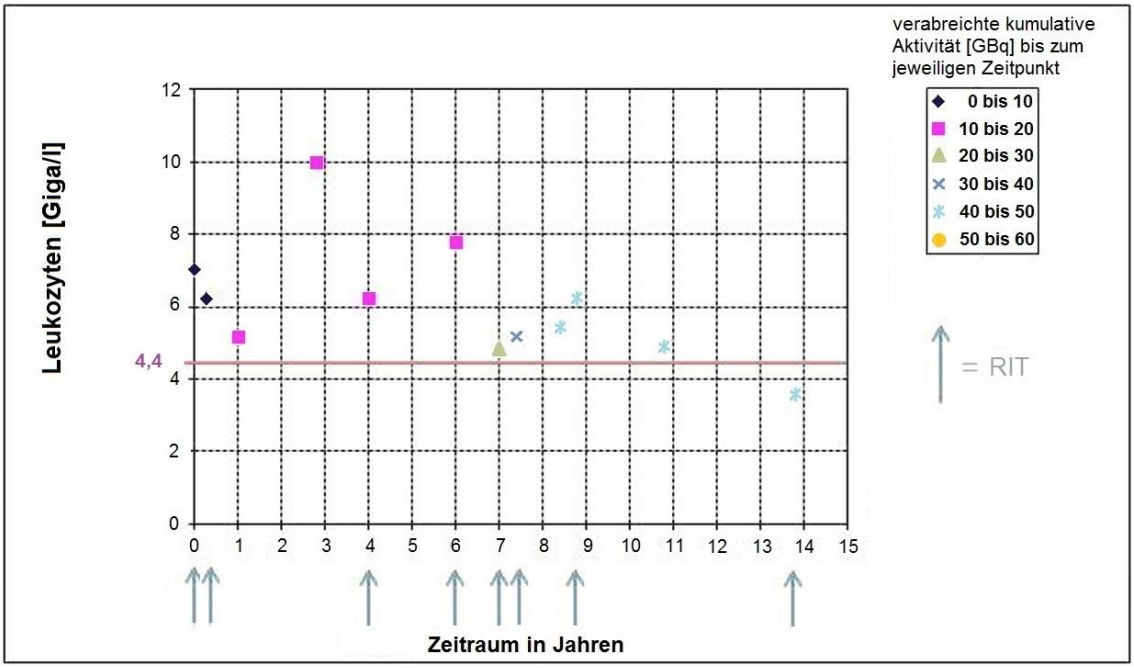

Abbildung 20: einzelne Leukozytenwerte im Zeitverlauf nach erster RIT am Beispiel eines Patienten mit AML

Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter, giga = 10^9
AML: akute myeloische Leukämie
↑: entspricht einer stattgefundenen Radiojod-Therapie
ng/ml: Nanogramm pro Milliliter 1ng = 10^{-9}g
PTC: papilläres Schilddrüsenkarzinom
GBq: Gigabecquerel
RIT: Radiojod-Therapie
Tg: Thyreoglobulin als Tumormarker
Rote 4,4 mit roter Linie: Definition der Grenze des unteren Referenzbereiches der Leukozyten der klinischen Chemie der Uniklinik Ulm
Unterschiedliche Form und Farbe der Leukozytenmarkierungen: jeweilige Kumulativaktivität an Radiojod bis zum jeweiligen Zeitpunkt

Dargestellt sind einzelne Leukozytenwerte im Zeitverlauf nach erster und weiteren RIT am Beispiel eines Patienten mit inital nicht metastasiertem PTC aus dem Patientenkollektiv von 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Der bei Erstdiagnose 50-jährige Patient entwickelte nach 15 Jahren und insgesamt 56,5 GBq verabreichtem Radiojod eine AML, an der er verstarb. Der Tumormarker stieg von inital 100 ng/ml auf 200 ng/ml ohne bildmorphologischem Nachweis von Metastasen.

von über 40 GBq nicht beeinflusst. Nach einer Latenzzeit von 14 Jahren wurde die AML bei einem Wert von 3,6 Giga/l erstdiagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt lag der Leukozytenwert erstmalig unterhalb des Referenzbereiches. Dieser Patient verstarb 3 Monate nach der AML-Diagnose.

Dem entgegengesetzt stellt die Abbildung 21 den Behandlungszeitrum des CLL-Patienten dar. Eine Beeinflussung der Leukozytenwerte nach multiplen RITen waren schon nach 1 bis 2 Jahren post-RIT festzustellen. Nach einem Ausgangswert mit 5,4 Giga/l fielen die Leukozytenwerte auf 2,9 Giga/l nach 2 Jahren ab. Nach einer Therapiepause von 3 Jahren erholten sich die Leukozytenwerte wieder auf 6,9 Giga/l. 7 Jahre nach erster RIT und nach einer VKA von > 40 GBq fielen die Leukozytenwerte erneut auf 3,7 Giga/l unter den Referenzbereich und blieben dort über drei Jahre hinweg stabil. 9,5 Jahren nach Erstablation wurde die CLL diagnostiziert.

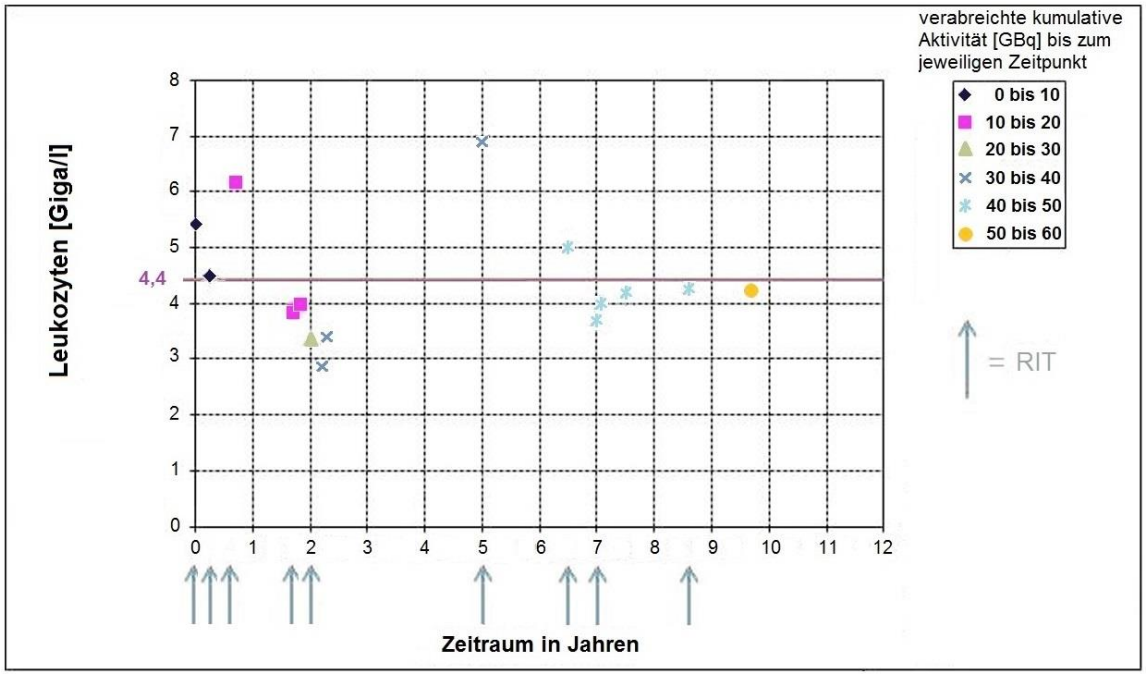

Abbildung 21: einzelne Leukozytenwerte im Zeitverlauf nach erster RIT als Beispiel eines Patienten mit CLL

Giga/l: Anzahl der Zellen pro Liter, giga = 10^9
CLL: chronische lymphatische Leukämie
↑: entspricht einer stattgefundenen Radiojod-Therapie
ng/ml: Nanogramm pro Milliliter 1ng = 10^{-9}g
PTC: papilläres Schilddrüsenkarzinom
GBq: Gigabecquerel
RIT: Radiojod-Therapie
Tg: Thyreoglobulin als Tumormarker
Rote 4,4 mit roter Linie: Definition der Grenze des unteren Referenzbereiches der Leukozyten der klinischen Chemie der Uniklinik Ulm
Unterschiedliche Form und Farbe der Leukozytenmarkierungen: jeweilige Kumulativaktivität an Radiojod bis zum jeweiligen Zeitpunkt des Patienten

Dargestellt sind einzelne Leukozytenwerte im Zeitverlauf nach erster und weiteren RIT am Beispiel eines Patienten mit inital pulmonal und ossär metastasiertem PTC aus dem Patientenkollektiv von 210 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie und RIT der Uniklinik Ulm von 1994 bis 2011. Der bei Erstdiagnose 67-jährige Patient entwickelte nach 12 Jahren und insgesamt 62,9 GBq verabreichtem Radiojod eine CLL. Der Tumormarker stieg von inital 400 ng/ml auf 500 ng/ml mit Nachweis von progredienten Lungenmetastasen an.

Bei Diagnosestellung der CLL betrug der Leukozytenwert 4,2 Giga/l. Dieser zu Beginn 67 Jahre alter Patient hatte bei Diagnosestellung ein fernmetastasiertes PTC. Er erhielt nach Erstablation in den darauffolgenden Jahren insgesamt 9 RITen. 10 Jahre später war der Patient 77 Jahre alt, mit persistierenden Lungenmetastasen und einer CLL. Kumulativ wurden ihm über dem gesamten Zeitraum 62,9 GBq RI verabreicht. Im Tg-Spiegel spiegelten sich keine deutlichen Therapieerfolge wieder.

3.9. Zusammenfassung der Ergebnisse

Unter den untersuchten Blutbestandteilen konnte eine Auswirkung der verabreichten kumulativen Aktivität nur auf die Thrombozyten und Leukozyten der Patienten angenommen werden. Dabei wurde die Abnahme der Zellzahlen über den Zeitraum von 10 Jahren besonders bei Patienten mit hohen verabreichten kumulativen Aktivitäten, das heißt Aktivitäten von > 50 GBq bzw. ≥ 22 GBq, beobachtet. Diese Veränderungen des Blutbildes spielten sich innerhalb des Referenzbereiches ab.

Eine ebenso kontinuierliche Abnahme der Zellzahlen konnte bei Patienten, die bei Diagnosestellung fernmetastasiert waren, beobachtet werden. Bei Betrachtung der Patienten, die bei Therapieende weiterhin lymphogen- und fernmetastasiert waren, zeigte sich im Gegensatz zur Metastasierung bei Diagnosestellung in beiden Gruppen eine Abnahme der Zellzahl auch noch nach 10 Jahren post-RIT. Die Zellzahl nahm jeweils bei Diagnosestellung bzw. bei Therapieende um bis zu 20% ab.

Die Histologie des DTC, die TSH-Stimulationsart oder Chemotherapien zeigten keinen Einfluss auf das Blutbild.

Nach erster RIT entwickelten 25 Patienten eine Zweitneoplasie, wobei das Urothelkarzinom, malignes Melanom, Mammakarzinom und das Rektumkarzinom unter anderem auftraten. Darunter entwickelten auch 4 Patienten eine hämatologische Neoplasie mit einer akuten myeloischen Leukämie, einer chronisch lymphatischen Leukämie und zwei Multiplen Myelomen.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Ergebnisse

4.1.1. Diskussion der Auswirkungen auf das Blutbild

4.1.1.1. Diskussion der Zytopenien

47 Patienten wiesen Leukozytopenien (Referenzbereich von 4,4 – 11,4 Giga/l) auf. In der Literatur, ist die Leukopenie definiert ab einer Leukozytenzahl < 4 Giga/l. [14] Aufgrund der großen individuellen Varianz der Leukozyten und der möglichen Einflüsse wurden die Leukozyten in unserer retrospektiven Untersuchung bezüglich der Mittelwerte und Mediane innerhalb der einzelnen Zeitintervalle verglichen. Die Unterschiede der Referenzbereiche der klinischen Chemie der Uniklinik Ulm und der Literatur waren für unsere Untersuchung nicht relevant, da sich die Leukozytenveränderungen hauptsächlich im Referenzbereich abspielten. Bezüglich der Leukozytopenie sind zwei Gruppen zu unterscheiden: Granulo- und Lymphozytopenie.

Die Granulozytopenie wird von der WHO definiert als ein Wert unter 2 Giga/l. Diese kann durch direkte Knochenmarksschädigung wie zum Beispiel durch Medikamente (z.B. Zytostatika), Chemikalien, Bestrahlung und Infektionen verursacht werden. Auch die Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark wie bei Leukämien, Lymphomen oder myelodysplastisches Syndrom (MDS) kann die Ursache einer verminderten Granulozytenzahl sein.

Eine absolute Lymphozytopenie, mit einer Zellzahl unter 1 Giga/l, kommt u. a. beim Cushing-Syndrom, nach Zytostatika-Therapie und nach Bestrahlung vor. [14]
Im Rahmen dieser retrospektiven Auswertung konnte nur bei 7 von den 210 Patienten ein Differenzialblutbild evaluiert werden. Insofern, konnte in dieser Studie kein Unterschied zwischen Granulo- und Lymphozytopenie untersucht werden, wohingegen eine Granulozytopenie aussagekräftiger bezüglich eines möglichen Einflusses der RIT auf die Leukozytenzahl gewesen wäre.

Die Leukozytopenien waren nicht schwerwiegend. Sie variierten zwischen Schweregrad I und II nach CTCAE-Kriterien [7]. Dabei fiel auf, dass die passageren Leukozytopenien häufiger waren als die Leukozytopenien, die bis zum Abschluss der Nachsorge persistierten.

Die Thrombozytopenie wird laut WHO in drei Schweregrade unterteilt. Leichte Thrombozytopenien sind als 100 000 bis 60 000/µl, mittelschwer von 60 000 bis 20 000/µl

und schwere Thrombozytopenien sind als eine Zellzahl unter 20 000/µl definiert. [14] Die Ursachen für eine Thrombozytopenie variieren zwischen gestörter Synthese im Knochenmark, gesteigertem peripherem Umsatz und einer Kombination aus beidem bei alkoholtoxischer Leberzirrhose. Die gestörte Synthese kann eine Folge einer Knochenmarksschädigung sein. Diese kann durch Knochenmarksinfiltration, von zum Beispiel Lymphomen oder Medikamenten verursacht werden. Da die RIT eine erworbene toxische Knochenmarksschädigung verursachen kann, wird im Folgenden nur auf erworbene Thrombozytopenien eingegangen. Strahleninduzierte Knochenmarksdepression ist meist irreversibel, weil hohe Strahlendosen auf das Knochenmark wirken. Die Wirkung auf das Knochenmark durch eine perkutane Radiatio ist im Vergleich zur RIT deutlich ausgeprägter. Bei Leberzirrhose oder anderen Gründen für einen Eisen-, Vitamin-B-12- oder Folsäuremangel, wird die Megakaryopoese geschädigt.

Eine Thrombozytopenie Grad III der CTCAE-Kriterien fand sich bei einer Patientin 8 Jahre nach Erstablation und einer verabreichten kumulativen Aktivität von 4,8 GBq. Die Thrombozyten lagen bei 39 Giga/l. 3 Jahre zuvor hatte sie einen Thrombozytenwert von 90 Giga/l. Das gesamte Blutbild war deutlich verändert, 6 Jahre zuvor wurde ein multiples Myelom diagnostiziert. Die Patientin wurde deshalb mehrfach extern bestrahlt.

Bei Unterscheidung der persistierenden und der vorübergehenden Thrombozytopenien fällt auf, dass fast ausnahmslos passagere Thrombozytopenien auftraten und dass sich diese Patienten sehr schnell erholten.

Ca. 0,8% aller im Blut vorhandenen Erythrozyten werden innerhalb von 24 Stunden neu gebildet. Beim reifen Neutrophilen dauert die Neubildung etwa 12 Tage. Monozyten reifen dagegen nur 6 Tage. Thrombozyten werden durch die Abspaltung von Megakaryozyten gebildet und haben dementsprechend auch eine sehr kurze Bildungszeit. [37] Dies erklärt warum nach einer RIT innerhalb weniger Wochen die Zellzahlen abfallen, sich aber innerhalb der nächsten 6 Monate wieder vollständig regenerieren. Dies konnte von Verburg et al. [53] bestätigt werden. Rosário et al. [41] wiesen die Beeinflussung der Leukozyten und Thrombozyten durch RIT nach, aber auch hier zeigte sich eine schnelle Regeneration des Blutbildes innerhalb der ersten vier Wochen.

4.1.1.2. Diskussion der Auswirkungen der VKA auf das Blutbild

Schon seit Jahrzehnten ist bekannt, dass sich die RIT auf das Blutbild auswirkt. [16] Es konnte aber immer wieder gezeigt werden, dass sich das Blutbild circa acht Wochen nach RIT meist normalisierte. [53] Nachdem Molinaro et al. [33] berichteten, dass sich auch nach einem Jahr post-RIT Blutbildveränderungen darstellen lassen, wurde untersucht, ob sich die RIT auch noch nach über vier Jahren auf das Blutbild auswirkt. Hierbei ist es wichtig mögliche andere Einflussgrößen abgrenzen zu können. Zu diesem Thema wurden mehrere Studien veröffentlicht, die zum Teil unterschiedliche Ergebnisse aufwiesen. Deshalb muss der mögliche Einfluss der Höhe der verabreichten kumulativen Aktivität diskutiert werden. Rubino et al. [42] zeigten, dass das Risiko für einen dauerhaften Einfluss der RIT auf das Blutbild bzw. auf das Auftreten von Zweitmalignomen ab kumulativ verabreichten Aktivitäten von ≥ 22 GBq signifikant ansteigt. Deshalb wurden bei dieser Auswertung verabreichte kumulative I-131 Aktivitäten von < 22 GBq und < 10 GBq mit Aktivitäten von ≥ 22 GBq und > 50 GBq verglichen. Wir unterschieden den Verlauf der Leukozyten- und Thrombozytenmittelwerte in einer Gruppe, die mit < 22 GBq RI therapiert worden war und einer Gruppe, die mit ≥ 22 GBq therapiert worden war. Diese Einteilung folgte der Publikation von Durante et al. [11], die hohe verabreichte kumulative Aktivitäten als RI-Aktivitäten von > 22 GBq definierten. Es zeigten sich deutliche Unterschiede im Verlauf der Blutwerte. Zusätzlich untersuchten wir auch eine andere Klassifikation, die die VKA in 5 Gruppen unterteilte. Dabei wurde festgestellt, dass schon Aktivitäten von ≥ 10 GBq RI einen stärkeren Einfluss auf das Blutbild haben, als geringere VKA, denn wir beobachteten, dass sich VKAs < 10 GBq von den anderen Patientengruppen im Verlauf am deutlichsten unterschieden, die ermittelten Unterschiede waren statistisch signifikant. In der Studie von Molinaro [33] wurden bei verabreichten kumulativen Aktivitäten von 1,1 – 11,1 GBq auch noch nach einem Jahr veränderte Blutbilder dokumentiert.

Damit liegt die Frage nahe ob eine Radiojod-Therapie mit hoher Dosis besser sein könnte als mehre mit geringerer Dosis in kürzeren Zeitabständen. In ersterem Fall hat das hämatopoetische System mehr Zeit sich zu regenerieren. Reiners et al. [39] erklärten, dass durch viele kleinere RITen eine Selektion zwischen den gut differenzierten, RI-speichernden Schilddrüsenzellen und den undifferenzierten, nicht RI-speichernden Zellen, stattfindet. Dadurch wird nicht nur die Tumorzusammensetzung, sondern auch die Tumorbiokinetik verändert.

So zeigten als weitere Einflussgröße Klubo-Gwiezdzinska et al. [23], dass eine einmalig größere Ablation schlussendlich bessere Erfolge erzielte, als mehrere kleinere. Sie diskutierten, dass der Grund hierfür der daraus folgende erhöhte zelluläre Umbau sei.

De Vathaire et al. [9] zeigten 2008, dass die Dosis im gesunden Gewebe maßgeblich von drei Faktoren abhängig ist: der verabreichten Aktivität, dem Uptake in das Gewebe und dem Zeitraum, in der das Zielgewebe dem RI ausgesetzt ist. Die mittlere Strahlendosis für Blut liegt bei ca. 0,12 Gy pro verabreichten GBq an Radiojod. Allerdings sind individuelle Abweichungen häufig. Für eine Perfektionierung und Individualisierung der RIT sollte daher vor Therapiebeginn eine prä-therapeutische Dosimetrie stattfinden. So kann die verabreichte Aktivität individueller, adaptiert an die renale Clearance und an die Verteilung im Blut, festgelegt werden. [17]

Allerdings ergibt sich dadurch ein weiterer möglicher Einflussfaktor, der seit langem diskutierte Stunning-Effekt. Das Prinzip besteht darin, dass zur Reduktion der RIT-Aktivität eine vorherige RI-Verabreichung zur genauen Berechnung der notwendigen RI-Aktivität für eine ausreichend hohe effektive Dosis bei RIT erfolgt. Dabei zeigten Postgard et al. 2002, dass vor allem Aktivitäten von > 100 MBq einmalig vor geplanter RIT eine verminderte Aufnahme des RI in den Schilddrüsenzellen und somit einen verminderten Effekt der RIT bewirken. [36] Um diesem Effekt vorzubeugen sollten Aktivitäten von < 74 MBq zur Berechnung der notwendigen RI-Aktivität verabreicht werden. Unterstützt wird dies durch die Ergebnisse von Chiesa et al. [6], die schon nach 74 MBq RI eine Veränderung der Biokinetik des Schilddrüsenkarzinoms nachweisen konnten. Der Stunning-Effekt kann somit ein weiterer Grund dafür sein, dass mit höheren kumulativen RI-Aktivitäten therapiert werden muss, da der berechnete und erwünschte Erfolg nicht eintritt und somit in anderen Geweben die unerwünschte Dosis ansteigt.

Ein Nachteil unserer Studie war, dass in der retrospektiven Auswertung keine individuellen Dosimetrie-Daten vorlagen. Eine Bestimmung der Blutdosis gemäß den Vorgaben der EANM (European Association of Nuclear Medicine) SOP (standard operational procedure) zur Dosimetrie bei Schilddrüsenkarzinom [26] wäre hilfreich gewesen, weil man dadurch die tatsächliche RI-Dosis, die auf das Knochenmark wirkt, abschätzen kann. Demnach können wir nur mutmaßen, dass mit steigender verabreichter kumulativer Aktivität auch die Dosis im Blut und somit im Knochenmark ansteigt. Hänscheid et al. zeigten, dass die Dosis im Blut annähernd so hoch ist wie die im Knochenmark. [17] Allerdings zeigten manche Studien einen sehr individuellen Dosis-Anstieg im Knochenmark. Dieser individuelle Dosis-Anstieg kann entweder durch eine

verbesserte oder verminderte renale Clearance bzw. eine reduzierte effektive Halbwertszeit des RIs unter euthyreoter Stoffwechsellage hervorgerufen werden. [40, 51] Die renale Clearance wird u.a. durch das Alter des Patienten und von der Hypothyreose bestimmt. [51, 40] So kann es zu Über- oder Untertherapie kommen, da die allgemein akzeptierte Höchstgrenze für das Blut von 2 Gy überschritten werden kann. [53, 25] Ein weiterer Grund, der für die regelmäßige Durchführung von Dosimetrien spricht. [54] Kulkarini et al. [25] und Lassmann et al. [28] gehen jedoch davon aus, dass nur ein geringer Anteil der Patienten übertherapiert wird, somit nur bei wenigen Patienten die Höchstgrenze für das Blut erreicht wird. Hingegen treten häufiger Untertherapien auf.
Verburg et al. [54] zeigten, dass die absorbierte Dosis im Blut sehr viel besser den Therapieerfolg vorhersagt, als die verabreichte kumulative Aktivität. Denn das RI im Blut ist ein Maß für die RI-Menge, die für die RI-Aufnahme in das Restschilddrüsengewebe zur Verfügung steht. Sie kommen zu dem Schluss, dass 350 mGy für die Blutdosis die besten Erfolge erzielen. Klubo-Gwiezdzinska et al. [23] verglichen die empirisch ermittelten RIT-Aktivitäten und Dosimetrie gesteuerte RITen. Sie verglichen bei Hochrisikopatienten die Unterschiede bezüglich der Aktivitätssumme und des Erfolges. Dabei stellte sich heraus, dass bei Patienten mit Fernmetastasen und einer vorherigen Dosimetrie signifikant mehr kumulative Aktivität verabreicht wurde. Allerdings zeigte sich bei diesen Patenten kein Unterschied im Therapieerfolg. Bei den Patienten mit lokoregionär fortgeschrittener Erkrankung, beispielhaft mit T4a und/oder N1b, zeigte sich signifikant häufiger ein Therapieerfolg im Sinne einer kompletten Remission, wenn die Patienten dosimetrisch ermittelte Aktivitäten verabreicht bekommen hatten.

In unserer Auswertung wurde festgestellt, dass sich hohe VKA, von ≥ 22 GBq, tatsächlich auf das Blutbild auswirken. Es ließ sich zum Teil sogar noch nach über 10 Jahren post-RIT eine Auswirkung auf das Blutbild feststellen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass sich diese Veränderungen über den gesamten Zeitverlauf überwiegend innerhalb des Referenzbereiches abspielten. Darum ist fraglich, ob diese Ergebnisse überhaupt eine klinische Relevanz darstellen. Die RIT ist eine sehr wirkungsvolle Therapie des Schilddrüsenkarzinoms und in Anbetracht der geringgradigen Zytopenien ebenso nebenwirkungsarm. Ein sehr wichtiger Vorteil der RIT ist, dass die gute Lebenserwartung bei Schilddrüsenkarzinom nicht durch die RIT negativ beeinflusst wird. Durante et al. [11] zeigten in metastasierten Patienten einen guten Erfolg der RIT im Vergleich, zu den

Patienten, bei denen eine RIT nicht möglich war. Die persistierenden Blutbildveränderungen sind zu selten und zu gering ausgeprägt, als dass die Folgen die Lebensqualität beeinflussen.

4.1.2. Diskussion der klinischen Charakteristika

Die Ergebnisse zu den klinischen Charakteristika spiegeln die Beobachtungen der letzten Jahre in der Schilddrüsenkarzinomforschung wieder. Die Daten stimmen gut mit denen des deutschen Robert-Kochs-Instituts aus 2008 [22] überein. Das mittlere Erkrankungsalter der Frau lag bei 52 Jahren und das des Mannes bei 56 Jahre. Frauen erkranken häufiger an Schilddrüsenkarzinomen. [1] Gesicherter Risikofaktor ist die Exposition von ionisierender Strahlung. Weitere Zusammenhänge mit einem möglichen erhöhten Risiko für differenzierte Schilddrüsenkarzinome sind benigne Schilddrüsenerkrankungen wie zum Beispiel Hashimoto-Thryreoidits. [1] In der Präpupertät und der Postmenopause ergeben sich keine Unterschiede zwischen Männer und Frauen. Deshalb ist anzunehmen, dass der erhöhte Östrogen-Spiegel einen Einfluss auf die Entwicklung eines DTC wiederspiegelt, denn Rezeptoren für Testosteron werden nur in gesundem Schilddrüsengewebe exprimiert, allerdings nicht im Karzinom, Östrogen-Rezeptoren dagegen auch im Karzinom. [1] Ein weiterer möglicher Zusammenhang mit Schilddrüsenkarzinomen ist die Adipositas. Allerdings ergaben sich unterschiedliche Studienlagen dazu. Einzig zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang mit dem Genuss von Butter, Käse sowie Fischleberöl. [1]

Unsere Daten spiegeln den Stand von vor vier Jahren wieder. Im Vergleich mit der Datenerhebung „Krebs in Deutschland“ von 2008 gibt es hohe Übereinstimmung. [22] Dies demonstriert eine repräsentative Stichprobe unserer retrospektiven Untersuchung, denn die erhobenen Daten stammen aus dem Zeitraum zwischen 1995 und 2010. Es stimmt nicht nur das mittlere Erkrankungsalter überein, sondern auch der Therapieerfolg sowie die Stadienverteilung. In unserer retrospektiven Untersuchung fiel ebenso auf, dass Männer meist mit höheren TNM-Stadien diagnostiziert wurden, wie es ebenfalls vom Robert-Koch-Institut [22] beschrieben wird.

Außerdem muss man bei diesen Ergebnissen berücksichtigen, dass das PTC und FTC unterschiedliche Metastasierungsmuster zeigen. Das PTC metastasiert sehr früh vor allem lymphogen, trotzdem ist das PTC mit einer sehr guten Prognose vergesellschaftet. Schon ab einer Größe von 3-5mm können so genannte Mikrokarzinome, die nach der WHO als PTCs $\leq$ 1cm Durchmesser ohne organüberschreitendem Wachstum definiert sind, lymphogen metastasieren, doch dies schränkt die Überlebensrate von fast 100% bei diesen Tumoren nicht ein. Es wird angenommen, dass die steigende Inzidenz von PTC in der Bevölkerung

durch die Häufung von Mikrokarzinomen bei deutlich verbesserten Detektionsmethoden erklärt werden kann. [38, 55]

Welch et al. verfassten 2010 eine Arbeit zur Überdiagnostik bei unterschiedlichen Krebsarten. Unter anderem wurde das Schilddrüsenkarzinom beschrieben. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass bei vielen Patienten, die nicht an einem TC erkrankt waren, ein klinisch inapparentes TC histologisch nachgewiesen werden könnte. [55] Bei Betrachtung der Quote der neuen Diagnosen und Todesfälle pro 100.000 Einwohner zwischen 1975 und 2005 des Schilddrüsenkarzinoms fällt auf, dass die Rate der Diagnosen bis 2005 sehr steil ansteigt, wohingegen die Rate der Todesfälle über den gesamten Zeitraum unverändert bleibt.

Wong et al. [56] beschrieben, dass zum Beispiel die Inzidenz von TC in Australien durch den zunehmenden Einsatz der Sonografie stark zugenommen habe.

Dabei stellt sich die Frage, ob die Früherkennung vorteilhaft ist, denn die Patienten würden zum Teil nicht an diesem Karzinom sterben, sind aber durch die Diagnose oft psychisch belastet. Zusätzlich können ihr Umfeld und die Lebensqualität stark negativ beeinflusst werden. [55, 40]

4.1.3. Diskussion des Auftretens von Zweitneoplasien unter RIT

Iyer et al. [20] definierten in ihrer Studie Zweitneoplasien als solide oder hämatologische Erkrankungen, die sich nach über 6 Monaten nach RIT entwickelt hatten.

Fallahi et al. [12] und Rubino et al. [42] legten dagegen für Zweitneoplasien fest, dass diese erst als möglich RI-induziert definiert werden können, wenn sie 3 Jahre nach RIT auftraten. Dies macht deutlich, dass bis jetzt noch keine genaue Definition für RI-induzierte Zweitneoplasien existiert und ein kausaler Zusammenhang in Abhängigkeit eines Zeitintervalls noch nicht definiert werden konnte.

In unserer retrospektiven Untersuchung wurde nur nach dem Auftreten vor und nach erster RIT unterschieden und gleichzeitig die Latenzzeit mit angegeben. Diese variierte zwischen 1 und 13 Jahren.

Pathophysiologisch wird angenommen, dass das verabreichte Radiojod nicht nur im Schilddrüsengewebe aufgenommen wird, sondern dass sich die verabreichte Aktivität auch auf andere Organe auswirkt und für mögliche Spätfolgen verantwortlich sein könnte. Dabei diskutieren Kolbert et al. [24], dass die mittlere absorbierte Radiojod-Dosis in den Speicheldrüsen und dem Schilddrüsengewebe am höchsten ist. Dem folgend werden die Lunge, Leber, Milz, Pankreas und die Nieren mit einer Radiojod-Dosis belastet. Allerdings

wurde in unserer Studie keine Dosiseinwirkung auf den Knochen und das Knochenmark untersucht. Somit können keine Hypothesen für die Leukämieentstehung nach Radiojod-Therapie aufgestellt werden.
Das diese möglichen Zusammenhänge nicht nur Hypothesen sind zeigten 2010 Lassmann et al. [27]. Sie dokumentierten schon bei sehr geringen Blutdosen (< 20 mGy) zahlreiche DNA-Doppelstrangbrüche in Blutzellen nach RI-Einwirkung. Diese konnten zum Teil noch nach 144 Stunden nachgewiesen werden. Je länger die RIT zurücklag, desto weniger DNA-Doppelstrangbrüche konnten nachgewiesen werden. Dies zeigt, dass das RI auf der genetischen Ebene systemische Auswirkung zeigt. Dabei ist die Blutdosis ein wichtiger Marker für gesundes Körpergewebe. [40]

Leukämien

Die erhöhte Inzidenz von Leukämien nach RIT wird schon seit vielen Jahrzehnten untersucht. Ein großes Problem ist dabei die allgemeine geringe Inzidenz, wodurch große Kohortenzahlen notwendig sind. Günter et al. [16], Iyer et al. [20] und Rubino et al. [42] belegen eine erhöhte Leukämieinzidenz nach RIT.
Sawka et al. [44] diskutieren 2009, dass das Risiko für Zweitneoplasien, welches in den 5-10 Jahren der Nachsorge ansteigt, mehrere Ursachen haben kann: Unter anderem die Menge der verabreichten kumulativen Aktivität, das Stadium, die Familienanamnese, das Alter und die Lebensgewohnheiten. Sawka et al. Definierten in dieser Metaanalyse Zweitneoplasien als Malignome, die ca. 3 Jahre nach Erstdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms auftraten. Dabei zeigte sich ein gering erhöhtes Risiko bezüglich der Entwicklung von Leukämien nach Radiojod-Therapie.

In verschiedenen Studien [17, 40] wurde gezeigt, dass eine Blutdosis nach RIT von 2 Gy nicht überschritten werden sollte, um eine ernstzunehmende Knochenmarkstoxizität zu verhindern. Das rote Knochenmark ist dabei das kritische Organ. Reiners et al. [40] schließen daraus, dass mit steigender RI-Dosis im Blut auch das Risiko für Zweitmalignome d.h. Leukämien ansteigt. Dabei spielen die Vorbehandlung mit rhTSH und die Stoffwechsellage eine besondere Rolle. [40, 51]

Um sich von der möglichen Leukämie-Induktion der RIT ein Urteil bilden zu können, müssen mehrere Aspekte betrachtet werden. Zu allererst ist festzuhalten, dass Leukämien schon in der Allgemeinbevölkerung eine Inzidenz von nur 2 (AML) und 3 (CLL) /100.000

Einwohner/Jahr haben. [14] Demnach müssten die Fallzahlen einer Untersuchung entsprechend groß sein, damit eine eindeutige Risikoerhöhung festgestellt werden kann. Die CLL entwickelt sich vor allem in hohem Lebensalter und ist die am häufigsten auftretende Leukämie. Die AML dagegen ist etwas seltener, allerdings liegt ihr mittleres Erkrankungsalter auch bei ca. 60 Jahren. [14]

Des Weiteren differenzieren Studien zu Zweitmalignomen unter RIT Leukämie-Arten und genetische Veränderungen häufig nicht, sondern führen diese als einen Block auf. Zum Beispiel Rubino et al. [42], Iyer et al. [20] und Bhattacharyya et al. [3] listen die Leukämien als eine große Gruppe auf. Nur Günter et al. [16] und Fallahi et al. [12] differenzieren die aufgetretenen Leukämiearten. Günter et al. [16] führten Knochenmarksuntersuchungen durch und fanden dreimal unter 296 Patienten eine AML. Sie berechneten ein erhöhtes Risiko von 7:100.000/Jahr pro 0,01 Gy (= 1 rad). Fallahi et al. [12] untersuchten die Daten von 973 Patienten. 11 Patienten entwickelten eine Zweitneoplasie. Nur eine AML konnte detektiert werden.
Die Studien von Rubino et al. [42], Bhattacharyya et al. [3] und Iyer et al. [20] unterschieden die chronischen Leukämien nicht von den akuten. Diese Studien haben große Fallzahlen von 6841 [42] und 14 589 [20] Patienten, wobei anzunehmen ist, dass darunter auch viele CLLs zu finden sind. Da die CLL nicht für eine direkte RI-Assoziation bekannt ist wäre wichtig zu wissen, ob diese chronischen Leukämien berücksichtigt wurden.

Ein Thema, das noch in keiner Studie wirklich berücksichtig wurde ist, dass die Inzidenz für Leukämien, im Besonderen für die CLL und AML, im Alter deutlich ansteigt. [14] Das bedeutet, dass man von größeren Fallzahlen und längerem Beobachtungszeitraum auch automatisch von einer gewissen Fallzahl an Leukämien ausgehen muss. Besonders, weil das Schilddrüsenkarzinom ein mittleres Erkrankungsalter von über 50 Jahren hat. Mit einer durch Studien bestätigten [15] Latenzzeit von 5 – 20 Jahren, sind die erkrankten Patienten genau an dem Altersgipfel, an dem die Inzidenz für Leukämien am höchsten ist. Dabei muss berücksichtigt werden, dass man nicht immer sicher sein kann, dass die Leukämien als Zweitneoplasien im Sinne einer Kausalität gewertet werden können.

Gilabert et al. [15] listeten 2012 15 Patienten auf, die an einer AML nach RIT erkrankt waren, um sie auf Gemeinsamkeiten zu untersuchen. Dabei stammten 5 dieser AML-Fälle aus der Literatur. Folgende Kriterien dokumentierte er: Alter, Geschlecht, Latenzzeit, Leukozytenzahl bei Diagnosestellung der AML, die genetische Aberration, Überleben und die Histologie des Schilddrüsenkarzinoms. Der AML-Patient aus unserer retrospektiven Untersuchung erfüllt viele dieser Kriterien in ähnlichen Charakteristika und

ist somit vergleichbar. Er erhielt allerdings zusätzlich eine externe Radiatio mit einer Dosis von 66 Gy. Dadurch ist nicht möglich zu differenzieren, ob diese AML aufgrund der externen Radiatio entwickelt wurde. Gilabert et al. vertraten die Meinung, dass nach RITen eine längere und effizientere Nachsorge betrieben werden sollte. Außerdem zeigten sie ein vermehrtes Auftreten von Leukämien nach RIT bei Frauen und fanden Latenzzeiten von bis zu 20 Jahren. In unserer Studie fanden sich nur 13 Patienten, die über 10 Jahre nachkontrolliert wurden, somit könnte die Zahl der RI-induzierten Leukämien in unserer Studie unterschätzt werden.

Eine andere Sichtweise auf dieses Thema bieten Genuntersuchungen. Hier sind einige schon für eine RI-Assoziation bekannt. Brown et al. [4] diskutierten, dass das RET-Protoonkogen nicht nur in Schilddrüsenkarzinomzellen mutiert sei, sondern auch oft in Leukämiezellen vorzufinden war. Diese Veränderungen der Onkogene führen zu einer klonalen Zellproliferation, unabhängig davon ob die Ursache Zytostatika waren oder andere. [14] Des Weiteren kann durch RITen ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) induziert werden, welches eine maligne Erkrankung ist, die mehrere undifferenzierte Zellreihen betreffen kann. Dabei liegt der Erkrankungsgipfel bei über 60 Jahren. [14]
Das MDS transformiert häufig nach mehreren Jahren in eine AML. Bei über 90% der sekundären MDS-Patienten können chromosomale Anomalien nachgewiesen werden. Typisch hierfür ist die Deletion 5q und Anomalien des Chromosoms 7. [21, 46] Unsere Studie erfasste einen Patienten, der an einer AML erkrankt war aufgrund einer Transformation aus einem MDS mit Nachweis der Deletion 5q.
Da das MDS als Nebenwirkung von bestimmten Zytostatika-Therapien oder auch externen Bestrahlungen bekannt ist, ist zu diskutieren, ob bei zukünftigen Studien das Dokumentieren nicht nur von Leukämien sondern auch von MDS sinnvoll wäre.

Ein weiterer Punkt der berücksichtigt werden muss ist das Alter des Patienten. Iyer et al. [20] stellten fest, dass die Leukämieinzidenz bei jungen Patienten (< 45 Jahre) noch deutlicher erhöht ist als bei der Gesamtprobandenanzahl. Die Tabelle von Gilabert et al. [15] zeigt ca. 47% der 15 Patienten mit einem Lebensalter von < 45 Jahren bei Diagnosestellung des Schilddrüsenkarzinoms. Der AML-Patient war in unserer Studie 51 Jahre bei Erstdiagnose, der CLL Patient 67 Jahre.
Unsere retrospektive Studie zeigte demnach kein erhöhtes Nebenwirkungsprofil bei jungen Patienten. Die VKA der AML und CLL betrug jeweils über 50 GBq. Dies entspricht eher

der Ansicht von Fallahi B. et al. [12]. Sie konnten 2011 keine erhöhte Inzidenz von Zweitneoplasien im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung dokumentieren. Allerdings stellten sie fest, dass die Inzidenz ab einer verabreichten kumulativen Aktivität von über 40 GBq deutlich anstieg. Dies kann mit unseren Ergebnissen verglichen werden, denn die Blutbildveränderungen sind besonders deutlich ab einer VKA von über 50 GBq.

Rubino et al. [42] zeigten ebenfalls eine erhöhte Leukämieinzidenz mit steigender VKA, dabei wurde eine VKA schon von über 22 GBq definiert. Die individuelle Risikoerhöhung in Abhängigkeit von der VKA wurde auch von Gilabert et al. [15] 2012 beschrieben. Sie demonstrierten unter anderem zwei Patientenfälle aus der Literatur der Gruppe Schilling et al., die mit nur 150 mCi (5,55 GBq) RI therapiert worden waren und eine Leukämie entwickelt hatten. Üblicherweise können Leukämien bei Patienten gefunden werden, die mit mindestens 800 mCi (29,6 GBq) RI therapiert worden waren. Ein Patient hatte nur eine Latenzzeit von zwei Jahren. Es ist also nicht klar, ob die RI-Gabe wirklich die Leukämie induziert hat, denn normalerweise wird eine Latenzzeit von mindestens 3 Jahren angenommen. [12, 42] Dem entgegengesetzt definierten Iyer et al. [20] Zweitneoplasien als solide oder hämatologische Neubildung, die sich nach über 6 Monaten nach RIT entwickelt hat.

Andere Studien zeigten, dass Leukämien gehäuft auftraten, wenn die Patienten mit kleineren Intervallen als einem Jahr zwischen den RITen therapiert worden waren. Unsere Studie dokumentierte Patienten, die zum Teil mehrere RITen innerhalb eines halben Jahres bekommen hatten. Diese Patienten hatten ein hohes TNM-Stadium und eine schlechte Prognose. Einer dieser Patienten entwickelte nach 14 Jahren eine AML.

Die Diskussion, ob RITen Leukämien induzieren ist wichtig, weil Schröder et al. [45] 2012 zeigte, dass das Gesamtüberleben von Patienten mit therapie-induzierter AML schlechter ist, als das von Patienten mit einer de novo AML. Dem entgegengesetzt veröffentlichten Lassmann et al. [26], dass man normalerweise nicht den toxischen Bereich der Dosis für das Blut erreicht. Trotzdem sollten die RITen Dosimetrie-gerichtet vorgenommen werden. Chiesa et al. [6] unterstützen diese Meinung. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Absorption im Blut und im Knochenmark normalerweise geringer ist als wir annehmen und deshalb aggressivere Therapien gut durchführbar sind.

Solide Tumore

Es wurden beim Erfassen der Zweitneoplasien zwei Zeitpunkte unterschieden, vor und nach RIT. Dies sollte die Unterscheidung zwischen einer möglichen RIT-induzierten Neoplasie ermöglichen. Ein Nachteil dieser retrospektiven Erhebung ist die nicht immer vollständige Dokumentation, aufgrund dessen kein kausaler Zusammenhang gestellt werden kann. Studien, die speziell diesen Zusammenhang untersuchen definieren meist RIT-induzierte Zweitneoplasien als Neoplasie, die frühestens 2 Jahre nach RIT auftreten. [42] Andere Studien unterscheiden nur, ob die Patienten mit RI oder ohne therapiert worden waren. [3, 54] Rubino et al. [42] diskutierten, dass die RIT das Risiko für Zweitmalignome erhöht. Sie untersuchten drei Kohorten, die insgesamt eine verlässliche Stichprobe von 6841 Patienten darstellte. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass diese drei Kohorten Daten aus früheren Jahren repräsentieren. Zum Beispiel zeigt die schwedische Kohorte Daten aus den Jahren 1951 – 1977, die italienische Kohorte 1958 – 1995 und die französische Kohorte Daten der Jahre 1934 – 1995. Unsere aktuelle retrospektive Studie untersuchte dagegen die Jahre 1994 – 2011. Dabei fällt auf, dass zu den jeweiligen Zeitpunkten andere Therapieschemata vorlagen, beispielhaft wurde in den Zeiträumen von Rubino et al. deutlich aggressiver mit höheren Aktivitäten therapiert als in den darauffolgenden Jahren.
Außerdem wurden damals Schilddrüsenkarzinome oft später in höheren Stadien erstdiagnostiziert wodurch oft höhere therapeutische Aktivitäten notwendig wurden.

Ein weiteres Problem unserer Differenzierung der beiden Zeitpunkte ist, dass in der Gruppe „nach RIT“ das Alter der Patienten zunimmt, als in der Gruppe „vor RIT“. Dadurch kann die Einflussgröße des höheren Alters auf das Auftreten von Zweitneoplasien nicht randomisiert werden.

Rubino et al. [42] legten sogar eine Höchstgrenze für die verabreichte kumulative Aktivität von 22 GBq fest. Sie zeigten, dass bei verabreichten Aktivitäten von > 22 GBq das Zweitmalignomrisiko deutlich anstieg und deshalb der individuelle Nutzen einer weiteren RIT ab diesem Höchstwert diskutiert werden muss. Dem entgegengesetzt legten Fallahi et al. [12] eine Obergrenze von 40 GBq fest. Dies zeigt, dass womöglich viele Faktoren in die Zweitmalignomentstehung eingreifen. Wir berücksichtigten deshalb beide Studien. Wir untersuchten die Blutwerte ab einer verabreichten kumulativen Aktivität von > 22 GBq und > 50 GBq.

Die Risiko-Untersuchungen für Zweitmalignome sind aber deutlich von Fallzahl und Studienaufbau abhängig. Dadurch ergeben sich manchmal widersprüchliche Ergebnisse. Zum Beispiel kamen Bhattacharyya et al. 2006 [3] zu dem Schluss, dass Zweitneoplasien häufiger bei DTC, die ohne RIT therapiert worden waren, auftraten und dass nur das männliche Geschlecht und erhöhtes Alter statistisch signifikant mit vermehrtem Auftreten von Zweitmalignomen assoziiert waren. 2006 gingen Durante et al. [11] weiter. Sie stellten fest, dass die RIT sehr gut bei jungen Patienten mit hoher RI-Speicherung und kleinen Metastasen wirkt. Diese Patienten sollten nur bis zu einer kumulativen Aktivität von 22 GBq therapiert werden, um dann individuell zu entscheiden, ob weitere RIT sinnvoll seien. [11]

Eine weitere Argumentation ist, dass zum Beispiel die Mammakarzinome in der Bevölkerung sehr häufig sind und deshalb nicht unbedingt mit der RIT in Verbindung gebracht werden können. Nio et al. [34] untersuchten speziell den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mammakarzinomen und RIT. Sie kamen zu dem Schluss, dass bei jungen Frauen die Inzidenz steigt, wenn diese mit RI therapiert worden waren. Sie entwickelten oft noch vor dem 45. Lebensjahr ein Mammakarzinom. Nio et al. benennen mögliche strukturelle Gründe für diesen Zusammenhang: Mammakarzinom-Zellen exprimieren den T3-Rezeptor. Auf der anderen Seite wurden bei benignen und malignen Neoplasien der Schilddrüse vermehrt die mRNA für P450-Aromatase und gleichzeitig für den Östrogen-Rezeptor gefunden. Das deutet darauf hin, dass die Schilddrüsenzellen die Fähigkeit besitzen Östrogen selbst herzustellen aber auch auf das vorhandene Östrogen im Blut ansprechen können. [8] Dabei besteht auch die Möglichkeit, dass auch nach Mammakarzinomen die Inzidenz für Schilddrüsenkarzinome ansteigt. Diese Ansicht ist interessant, denn in unserer retrospektiven Untersuchung zeigte sich, dass Mammakarzinome gehäuft vor der TC-Erstdiagnose vorkamen, wohingegen die Mammakarzinom-Anzahl nach RIT vermindert war. Allerdings waren die Patientinnen immer über 50 Jahre alt, so dass wir keinen Vergleich von jungen Frauen zu älteren berücksichtigen konnten.

Zusätzlich fällt auf, dass sich die Risikofaktoren für das Schilddrüsenkarzinom und Mammakarzinom überschneiden. In beiden Fällen erhöht Adipositas, frühe Menarche und späte Menopause das Risiko. [1] Daraus kann man schließen, dass vielleicht nicht das Eine das Andere bewirkt, sondern das gleiche erhöhte Risikoprofil als Ausgangssituation vorlag.

Die fünf häufigsten Karzinome weltweit sind bei den Männern das Prostata-, Lungen-, Colon bzw. Rektum-, Blasenkarzinom und das maligne Melanom. In der weiblichen Bevölkerung

dominieren das Mamma-, Lungen-, Colon bzw. Rekum-, Uteruskarzinom und das maligne Melanom. Interessant ist, dass diese Karzinom-Arten auch in unserer Kohorte gehäuft vorkamen. Einzig das Bronchialkarzinom wurde unter den 210 Patienten nicht entwickelt. Da die Verhältnisse nicht von der Allgemeinbevölkerung abweichen, lässt sich auch kein eindeutiger Einfluss der RIT auf die Karzinomentstehung vermuten. Somit ist unser Ergebnis vereinbar mit der Studie von Sawka et al. [44]. Sie diskutieren 2009, dass das Risiko für Zweitneoplasien, welches in den 5-10 Jahren der Nachsorge ansteigt, mehrere Ursachen haben kann: Unter anderem die Menge der verabreichten kumulativen Aktivität, das Stadium, die Familiengeschichte, das Alter und die Lebensgewohnheiten. In dieser Metaanalyse wurden Zweitneoplasien als Tumore definiert, die ca. 3 Jahre nach Erstdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms auftraten. Allerdings konnte kein signifikant erhöhtes Risiko bezüglich der Tumore von Blase, Brust, Zentrales Nervensystem, Gastrointestinaltrakt, Magen, Pankreas, Nieren, Lunge und Melanom der Haut nachgewiesen werden.

Brown et al. [4] untersuchten 30278 Patienten mit einem Nachsorgeintervall von bis zu 30 Jahren. Dabei wurden 2338 Zweitmalignome dokumentiert, was 7,1% entspricht. Zum Vergleich: Unsere Studie zeigte bei 11,8% Zweitmalignome. Brown et al. zeigten, dass das Risiko für Zweitmalignome in den 10 Jahren nach RIT erhöht war, danach aber kein Risikounterschied mehr feststellbar war. Außerdem diskutierten sie, dass das Protoonkogen RET in papillärem Schilddrüsenkarziom verändert sei und dies auch in Leukämie-, Prostatakarzinom- und Mammakarzinomzellen vorzufinden war. Des Weiteren ist eine Variante des CHEK2 Proteins, bekannt im DNA-Reparatursystem, oft mit einem erhöhten Risiko von Schilddrüsen-, Mamma-, Prostata-, Nieren- und Colonkarzinom vergesellschaftet. Dies können weitere wichtige Einflussgrößen für die Tumorentstehung darstellen und eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang vermeintlich unterschiedlicher Karzinome sein.

Eine weitere Möglichkeit für diesen Zusammenhang stellten 2006 Sandeep et al. [43] vor. Sie nahmen an, dass die erhöhte Inzidenz von Tumoren der Speicheldrüse, des Urogenitalsystems und des Darms mit der unter der RIT assoziierten RI-Aufnahme verbunden sei. Dabei exprimieren diese Gewebe entweder den Na^+/I^--Symporter und sind somit von einer erhöhten RI-Dosis als andere Gewebe betroffen. Dies kann die Mutationsrate dieser Zellen beeinflussen. In verschiedenen Studien zeigt sich, dass mit hoher VKA von RI das Risiko für Speicheldrüsenkarzinom, Malignes Melanom, Nierenkarzinom, Lymphome und Leukämien ansteigt. [20] Das Risiko für solide Tumore steigt sogar um bis zu 3,5 – 4 %

pro GBq an. [9, 42] Unsere retrospektive Auswertung zeigte das Auftreten von Zweitneoplasien bei verabreichten kumulativen Aktivitäten von 4 – 26 GBq.

Eine ganz andere Sicht auf dieses Thema stellten Reiners et al. [39] dar. Sie untersuchten die Auswirkung des rekombinanten humanen TSH auf das Risiko von Zweitneoplasien nach RIT. Die Idee war, dass das rhTSH schon bekannt dafür war, dass es die RI-Aufnahme in die Schilddrüse verbessere und die Toxizität, also das Nebenwirkungsprofil, signifikant verbessere. [41] Reiners et al. zeigten, dass die Anwendung von rhTSH die Blutdosis von RI verminderte und somit der gesamte Körper weniger RI-Dosis ausgesetzt war. Damit schlossen sie, dass auch das Risiko für Zweitmalignome nach RIT mit der rhTSH-Anwendung vermindert werden kann.

4.1.4. Diskussion des rhTSH-Einflusses

Zur RIT muss das Restschilddrüsengewebe zur Jodaufnahme angeregt werden, dabei wird die endogene oder exogene TSH-Stimulation unterschieden. Reiners et al. [40] kamen zu dem Schluss, dass die Kosten der endogenen TSH-Stimulation und der des rhTSH-Gabe ungefähr gleich sind, da unter Hypothyreose Arbeitsausfälle häufiger seien. Ein weiterer wichtiger Punkt, den Reiners et al. aufführten, ist, dass die Dosis im Zielgewebe erhöht wird.

Hänscheid et al. [17, 18] konnten zeigen, dass es besser war höhere Aktivitäten von Radiojod unter rhTSH-Stimulation zu verabreichen, da unter rhTSH die Exposition des Restkörpers vermindert war und im Gegenzug aber die Radiojod-Halbwertszeit im Schilddrüsengewebe als Zielgewebe verlängert war. Ebenso ergaben Heinzel et al. [19], dass unter exogener TSH-Stimulation die effektive Halbwertszeit im Körper vermindert war und somit der Körper geringeren Radiojod-Dosen ausgesetzt war.

Tuttle et al. [50] zeigten keinen Unterschied im Therapieerfolg der beiden Behandlungsmethoden, allerdings war eine Schwäche dieser Studie, dass sie nur bis 2,5 Jahren nachkontrollierten. Also konnten keine Daten über die langfristige Rezidiventwicklung, dokumentiert werden.

Unsere Studie zeigte keine negativen Einflüsse bei Patienten, die mit rhTSH stimuliert worden waren – weder auf das Blutbild noch auf die Häufigkeit von Zweitneoplasien. Allerdings konnte auch kein eindeutiger positiver Einfluss des rhTSH auf die Patienten nachgewiesen werden, denn aufgrund der aktuellen Zulassungsbestimmungen des rhTSHs bekamen viele der Patienten nicht zu jeder RIT rhTSH verabreicht.

In der Studie von Rosário et al. [41] von 2008 wurde untersucht, ob es einen Unterschied zwischen den Nebenwirkungen und der Art der Schilddrüsenstimulation gibt. Dabei wurden kurzfristige Nebenwirkungen wie die Auswirkungen auf die Fertilität, Blutbildveränderungen, Speicheldrüsenentzündung und oxidativer Zellschaden untersucht. Die Rosário-Studie legte nahe, dass unter rhTSH die Radiotoxizität vermindert war, also weniger Nebenwirkungen auftraten. Durch Dosimetrien nach RITen wurde gezeigt, dass das RI weniger deutlich in nicht-SD-Gewebe aufgenommen wurde. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass rhTSH mit weniger Nebenwirkungen und vergleichbarer Therapiewirksamkeit eingesetzt werden sollte.

Reiners et al. [39] zeigten ebenfalls, dass unter rhTSH-Vorbehandlung eine verminderte Radiojodbelastung anderer Organe vorlag. Zum Beispiel ist die Wirkung auf das Knochenmark vermindert, da unter Euthyreose die renale Clearance unbeeinträchtigt ist, demnach verweilt RI weniger lang im Körper. Reiners et al. thematisierten, dass somit durch rhTSH das Risiko für Zweitmalignome vermindert werden könne, allerdings liegen bis jetzt keine Studien dazu vor.

4.1.5. Diskussion des Einflusses der Chemotherapie und andere Einflussgrößen

Durante et al. [11] untersuchten 444 Patienten mit metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Sie zeigten, dass die jungen Patienten mit früher Metastasierung, die besten Überlebensvoraussetzungen hatten.

Ein Patientenbeispiel auf unserer retrospektiven Studie ergab bei initaler ausgedehnter Metastasierung und einem aggressiven FTC eine uneingeschränkte Überlebenszeit.

Metastasen

Durante et al. zeigten aber nicht, ob das Alter bzw. die frühe Entdeckung der Metastasen oder die Metastasenart selbst der Grund für die gute Therapierbarkeit war. Denn die Verabreichung der RI-Aktivität richtet sich nur nach dem Vorhandensein von Metastasen. Interessant war, ob nicht nur das Vorhandensein von Metastasen, sondern vor allem die Art der Metastasen einen unterschiedlichen Einfluss auf das Blutbild hat. Das Knochenmark verträgt eine RI-Dosis von 2 Gy. [25, 53] Diskutiert wird ob die Dosis im Knochenmark durch Knochenmetastasen zunimmt.

Es konnten in dieser retrospektiven Studie Unterschiede der Auswirkung von den Metastasenarten auf die Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl nachgewiesen werden. Vor allem zeigte sich ein Einfluss von Fernmetastasen bei Diagnosestellung auf das Blutbild.

Dieser Effekt wird am ehesten von der dadurch indizierten hohen verabreichten kumulativen Aktivität verursacht und nicht allein durch die Anwesenheit von Metastasen.
Möglich ist, dass der Ort der Knochenmetastase schon von Schilddrüsengewebe so durchsetzt ist, dass die hohe punktuelle Dosis einen großen Abstand zum noch intakten Knochenmark und somit keinen Effekt auf das hämatopoetische System hat. In unserer retrospektiven Untersuchung konnten die Knochenmetastasierung nicht selektiv betrachtet werden, da die Fallzahl nur ca. 5 Patienten beinhaltet. Diese geben nur eine mögliche Richtung an, sind aber nicht verlässlich, um genaue und kausale Zusammenhänge formulieren zu können.

Chiesa et al. [6] diskutierten, dass oft eine aggressivere Therapie möglich wäre, da das Blut und das Knochenmark häufig das RI geringer absorbieren. Chiesa et al. empfahlen allerdings Knochenmarksdosimetrien regelmäßig durchzuführen.

Als weitere Therapieoption ist die Operation zu nennen. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit persistierenden Lymphknotenmetastasen bei Therapieende genauso gravierende Blutbildveränderungen hatten wie Patienten mit persistierender Fernmetastasierung. Da Lymphknotenextirpationen in der Regel gut durchführbar sind, spricht diese Feststellung für eine frühe operative Lymphknotenentfernung anstatt einer RIT bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen, sofern keine releative Kontraindiaktion für eine Operation besteht, beispielhaft einer Recurrense-Parese nach initaler radikaler Thyreoidektomie.

Histologie

Durante et al. [11] zeigten, dass die gut differenzierten follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinome eine gute Überlebenschance haben. Diese exprimieren den Na^+/J^--Symporter. Durch die gute Speicherung im Restgewebe der Gesamtkörper weniger durch das RI belastet. Atypische Verläufe sind durch die unterschiedlichen möglichen Differenzierungsgrade bedingt. In unserer retrospektiven Untersuchung zeigte sich ein breites Patientenspektrum mit variierendem Differenzierungsgrad, wobei anaplastische Schilddrüsenkarzinome von vornherein ausgeschlossen wurden. In der Auswertung zeigte sich kein möglicher Einfluss der Histologie auf das Blutbild.

Chemotherapie

Unter den 210 Patienten waren 5 Patienten, die eine Chemotherapie aufgrund von Zweitmalignomen erhalten hatten, welche ebenfalls das Blutbild beeinflussen kann. Die

bekannten Nebenwirkungen von 5-Fluorouracil sind schwere Blutbildveränderungen und schwere Leberfunktionsstörungen. Epirubicin bewirkt unter anderem eine Leukopenie, Granulozytopenie, Neutropenie oder eine Thrombozytopenie.
Das Cyclophosphamid kann eine Leukopenie, Thrmobozytopenie, Leberfunktionsstörungen oder eine Kardiomyopathie verursachen. [5]
Ein Nachteil unserer Erhebung ist, dass die Zweitneoplasien zum Teil gut dokumentiert sind und zum anderen die Therapieverläufe fehlen. Bei Betrachtung dieser fünf Beispiele zeigt sich, dass keine schweren Blutbildveränderungen feststellbar sind.

4.2. Probleme bei der Datenerfassung

Ein Problem stellte die Erfassung des UICC-Stadiums dar, da diese Einteilung sich über die Jahre immer wieder verändert. Die aktuelle 7. Auflage (2009) gilt ab 2010, die meisten der Patienten wurden aber nach der 6. Auflage (2002) beziehungsweis 5. Auflage (1997) TNM-klassifiziert. Die 5. Auflage zeigt zum Teil größere Unterschiede zur 7. Auflage. [47, 48]
Zusätzlich sind die Angaben der Metastasen nur eine statische Erfassung, eine Veränderung während des Verlaufs ist in Tabelle 6 nicht berücksichtigt. Oftmals traten Metastasen im Verlauf auf, die aber bis zum Therapieende erfolgreich behandelt wurden.
Ein weiteres Problem stellten die zum Teil unvollständigen Anamnesen dar. Die Angaben zu Rauchgewohnheiten, oder des Alkoholkonsums waren zum Teil unvollständig und konnten so nicht als weitere Einflussgröße berücksichtigt werden.

4.3. Schlussfolgerung

Durch diese retrospektive aber doch repräsentative Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich hohe verabreichte kumulative Aktivitäten auf die Leukozyten- und Thrombozytenzahl der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom auswirken. Dabei stellen schon Aktivitäten von $\geq$ 22 GBq eine hohe Aktivität dar. Um die Auswirkungen der Spätfolgen der RIT so gering wie möglich zu halten, sollten zukünftig unter anderem Dosimetrie-geleitete RIT stattfinden, um die Dosis im Blut und damit im Nicht-Zielgewebe so gering wie möglich zu halten. Denn mit geringerer Blutdosis sinkt auch das Risiko für Zweitneoplasien nach RIT. Hierzu gehören auch akute Leukämien, deren Inzidenz nach RIT erhöht ist, denn RI-induzierte chromosomale Veränderungen in Blutstammzellen sind häufig.

Dennoch sind die frühen und späten Nebenwirkungen der RIT verhältnismäßig selten. Auch die Veränderungen des Blutbildes spielen sich im Referenzbereich ab, so dass diese häufig nicht klinisch relevant werden. Des Weiteren überwiegen die Vorteile der RIT bei der Therapie von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und erhöhen die Wahrscheinlichkeit der langen Überlebenszeit.

5. Zusammenfassung

Als frühe und späte Nebenwirkung der Radiojod-Therapie ist die Auswirkung auf das Blutbild bekannt, aber noch wenig erforscht. Diese retrospektive Untersuchung sollte diesen Sachverhalt genauer beleuchten. Dabei sollte untersucht werden, ob auch noch nach über 4 Jahren post-Radiojod-Therapie Auswirkungen auf das Blutbild im Sinne von Zytopenien oder Leukämien nachzuweisen sind.

Es wurden individuell Patientenakten von 210 Patienten analysiert, die an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren, die mindestens eine Radiojod-Therapie nach radikaler Thyreoidektomie bekommen hatten und die lückenlos dokumentiert waren. Im Zeitraum von 1994 – 2011 musste ein Blutbild kurz vor erster Radiojod-Therapie dokumentiert sein und mindestens ein Blutbild nach über 4 Jahren. Ausgeschlossen wurden Patienten, die „blutbildverändernde Medikamente“ einnahmen. Folgende Parameter wurden erfasst: Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung, Histologie, Stadium (nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und TNM-Klassifikation), Behandlungszeitrum in Jahren, verabreichte kumulative Aktivität (VKA), Vorliegen von Metastasen, Therapieerfolg, Blutbildveränderungen und Zweitneoplasien.

Die deskriptive Statistik wurde herangezogen, um den zeitlichen Verlauf der Blutwertmittelwerte darstellen zu können. Für die induktive Statistik wurde das WinSTAT für Microsoft Excel (Version 2009.1) benutzt. Ein Ergebnis wurde als statistisch signifikant definiert, wenn $p < 0,05$ war. Für die eingipflig, verschobenen Blutwertverteilungen wurden die Mediane bestimmt. Innerhalb eines Zeitraumes wurden zwei Mediane zweier Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Eine Auswirkung der verabreichten Aktivitäten auf das Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH) und mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen (MCV) konnte nicht nachgewiesen werden.
Es zeigte sich jedoch, dass Patienten mit verabreichten kumulativen Aktivitäten von > 50 GBq bzw. ≥ 22 GBq verminderte Leukozyten- und Thrombozytenwerte aufwiesen. Diese Veränderungen stellten sich als statistisch signifikant dar, spielten sich aber innerhalb des Referenzbereiches ab.

Die Metastasierung bei Diagnosestellung bzw. bei Therapieende wurde als zweite Einflussgröße definiert. Hierbei fallen die Zellzahlen um bis zu 20% ab, wenn eine Fernmetastasierung bei Diagnosestellung oder bei Therapieende bestand. Die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen der Patienten, die keine Metastasierung aufwiesen, fielen nach bis

zu einem Jahr post-Radiojod-Therapie leicht ab und erholten sich dann zum Teil über ihr Ausgangsniveau hinaus wieder.

Unter den 210 Patienten traten unter anderem Urothelkarzinome, maligne Melanome, Mammakarzinome und Rektumkarzinome auf. Außerdem wurden eine akute myeloische und eine chronisch lymphatische Leukämie dokumentiert. Die akute myeloische Leukämie wies die Deletion des Chromosoms 5q auf.

Mit hohen verabreichten Aktivitäten steigt die Dosis im Blut, die als Referenz für die Belastung des Nicht-Schilddrüsengewebes gilt. Es wurde gezeigt, dass in Patienten, deren renale Clearance vermindert oder das TSH nicht genügend stimuliert war, sich dies auf die Blutdosis, auf die Halbwertszeit im Zielgewebe und auf das Nebenwirkungsprofil multipler Radiojod-Therapien auswirkt. Deshalb werden immer mehr Dosimetirie gerichtete Radiojod-Therapien angewendet, um die Höhe der verabreichten Radiojod-Aktivität so individuell wie möglich zu berechnen.

Die eindeutige Relation von Radiojod und Zweitneoplasien ist umstritten. Bis jetzt wird die Assoziation von Schilddrüsen- und Mammakarzinomen untersucht. Die erhöhte Inzidenz von Urothelkarzinomen wird durch die manchmal individuell veränderte Verweildauer des Radiojods im Urin und damit in Niere und Blase erklärt.

Sehr viel schwieriger lassen sich Leukämien als Nebenwirkung der Radiojod-Therapie beweisen. Ein wichtiger Faktor stellen dabei genetische Veränderungen dar und Fallberichte nach multiplen Radiojod-Therapien. Allerdings ist ein Problem bei der Beweisführung, dass die Inzidenz der Leukämien generell gering ist, jedoch mit dem Alter deutlich ansteigt. Dies stimmt mit dem Auftreten nach Radiojod-Therapien mit Latenzzeiten von über 5 Jahren überein.

Trotz den möglichen Nebenwirkungen stellt die Radiojod-Therapie bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom eine wichtige und effektive Therapieform dar. Die Vorteile dieser Therapie überwiegen, allerdings sollte man sich bei Anwendung der Radiojod-Therapie der möglichen, sehr seltenen Spätfolgen bewusst sein.

6. Literaturverzeichnis

[1] Agate L., Lorusso L., Elisei R.: New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. J Endocrinol Invest 35: 3-9 (2012)

[2] American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R., Kloos R. T., Lee S. L., Mandel S. J., Mazzaferri E. L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S. I., Steward D. L., Tuttle R. M.: Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 19: 1167-1214 (2009)

[3] Bhattacharyya N., Chien W.: Risk of second primary malignancy after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 115: 607-610 (2006)

[4] Brown A. P., Chen J., Hitchcock Y. J., Szabo A., Shrieve D. C., Tward J. D.: The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrionol Metab 93: 504-515 (2008)

[5] Brunner P., Dassinger M., Kober M., Kopp K., Kuhlmann A., Löwe M., Pfleger A., Salm S., Selz C., Sy K.: Rote Liste online. Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main, http://www.rote-liste.de/Online/jumpsearch (15.07.2012)

[6] Chiesa C., Castellani M. R., Vellani C., Orunesu E., Negri A., Azzeroni R., Botta F., Maccauro M., Aliberti G., Seregni E., Lassmann M., Bombardieri E.: Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging 53: 546-561 (2009)

[7] Common terminology criteria for adverse events version 3.0 (CTCAE). Rockville, MC: National Cancer Institute (2006)

[8] Dalla Valle L., Ramina A., Vianello S., Fassina A., Belverdere P., Colombo L.: Potential for estrogen synthesis and action in human normal and neoplastic thyroid tissues. J Clin Endocrinol Metab 83: 3702-3709 (1998)

[9] De Vathaire F.: The carcinogenic effects of radioiodine therapy for thyroid carcinoma. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4: 180-181 (2008)

[10] Dietlein M., Dressler J., Eschner W., Grünwald F., Lassmann M., Leisner B., Luster M., Moser E., Reiners C., Schicha H., Schober O.: Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3). Nuklearmedizin 46: 213-219 (2007)

[11] Durante C., Haddy N., Baudin E., Leboulleux S., Hartl D., Travagli J. P., Caillou B., Ricard M., Lumbroso J. D., De Vathaire F., Schlumberger M.: Long-term outcome of

444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 91: 2892-2899 (2006)

[12] Fallahi B., Adabi K., Majidi M., Fard-Esfahani A., Heshmat R., Larijani B., Haghpanah V.: Incidence of second primary malignancies during a long-term surveillance of patients with differentiated thyroid carcinoma in relation to radioiodine treatment, Clin Nucl Med 4: 277-282 (2011)

[13] Fitch R. K.: WinSTAT das Statistik-Add-In für Microsoft Excel, Version 2009.1. R. Fitsch Software, Bad Krozingen (2009)

[14] Fritze D., Matzdorff A., Harenberg J.: Über Hämatologie und Hämostaseologie. In: Arastéh K., Baenkler H.-W. (Hrsg), Duale Reihe-Innere Medizin, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S. 1195-1283 (2009)

[15] Gilabert M., Prebet T: Acute leukemia arising after radioiodine treatment for thyroid cancer. Haematologica 97: 28-29 (2012)

[16] Günter H. H., Schober O., Schwarzrock R., Hundeshagen H.: Long-term hematologic changes caused by radioiodine treatment of thyroid cancer. II. Bone marrow changes including leukemia. Strahlenther Onkol. 163: 475-85 (1987)

[17] Hänscheid H., Lassmann M., Luster M., Kloos R. T., Reiners C.: Blood dosimetry from a single measurement of the whole body radioiodine retention in patients with differentiated thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer 16: 1283-1289 (2009)

[18] Hänscheid H., Lassmann M., Luster M., Thomas S. R., Pacini F., Ceccarelli C., Ladenson P. W., Wahl R. L., Schlumberger M., Ricard M., Driedger A., Kloos R. T., Sherman S. I., Haugen B. R., Carriere V., Corone C., Reiners C.: Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. J Nucl Med 47: 648-654 (2006)

[19] Heinzel A., Kley K., Mueller H.-W., Hautzel H.: A comparison of rh-TSH and thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: preliminary evidence for an influence of age on the subjective well-being in hypothyroidism. Horm Metab Res 44: 54-59 (2012)

[20] Iyer N. G., Morris L. G. T., Tuttle R. M., Shaha A. R., Ganly I.: Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. Cancer 117: 4439-4446 (2011)

[21] Jerez A., Gondek L. P., Jankowska A. M., Makishima H., Przychodzen B., Tiu R. V., O'Keefe C. L., Mohamedali A. M., Batista D., Sekeres M. A., McDevitt M. A., Mufti G. J., Maciejewski J. P.: Topography, clinical, and genomic correlates of 5q myeloid malignancies revisited. J Clin Oncol 12: 1343-1349 (2012)

[22] Kaatsch P., Spix C., Katalinic A., Hentschel S., Baras N., Barnes B., Bertz J., Dahm S., Haberland J., Kraywinkel K., Laudi A., Wolf U.: Krebs in Deutschland 2007/2008, 8. Ausgabe, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin (2012)

[23] Klubo-Gwiezdzinska J., Van Norstrand D., Atkins F., Burman K., Jonklaas J., Mete M., Wartofsky L.: Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of 131-I for therapy of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 96: 3217-3225 (2011)

[24] Kolbert K. S., Pentlow K. S., Pearson J. R., Sheikh A., Finn R. D., Humm J. L., Larson S. M.: Prediction of absorbed dose to normal organs in thyroid cancer patients treated with 131I by use of 124I PET and 3-dimensional internal dosimetry software. J Nucl Med 48: 143-149 (2007)

[25] Kulkarni K., Van Nostrand D., Atkins F., Aiken M., Burman K., Wartofsky L.: The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 16: 1019-1023 (2006)

[26] Lassmann M., Hänscheid H., Chiesa C., Hindorf C., Flux G., Luster M.: EANM dosimetry committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35: 1405-1412 (2008)

[27] Lassmann M., Hänscheid H., Gassen D., Biko J., Meineke V., Reiners C., Scherthan H.: In vivo formation of gamma-H2AX and 53BP1 DNA repair foci in blood cells after radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 51: 1318-1325 (2010)

[28] Lassmann M., Reiners C., Luster M.: Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. Endocr Relat Cancer 17: R161-R172 (2012)

[29] Lee S. L.: Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 8: 1277-1286 (2010)

[30] Li W., Venkataraman G. M., Ain K. B.: Protein synthesis inhibitors, in synergy with 5-azacytidine, restore sodium/iodide symporter gene expression in human thyroid adenoma cell line, KAK-1, suggesting trans-active transcriptional repressor. J Clin Endocrinol Metab 92: 1080-1087 (2007)

[31] Luster M., Clarke S. E., Dietlein M., Lassmann M., Lind P., Oyen W. J. G., Tennvall J., Bombardieri E.: Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35: 1941-1959 (2008)

[32] Luster M., Hänscheid H., Freudenberg L. S., Verburg F. A.: Radioiodine therapy of metastatic lesions of differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest 35: 21-29 (2012)

[33] Molinaro E., Leboeuf R., Shue B., Martorella A. J., Fleisher M., Larson S., Tuttle R. M.: Mild decreases in white blood cell and platelet counts are present one year after radioactive iodine remnant ablation. Thyroid 19: 1035-1041 (2009)

[34] Nio Y., Iguchi C., Itakura M., Toga T., Hashimoto K., Koike M., Omori H., Sato Y., Endo S.-I.: High incidence of synchronous or metachronous breast cancer in patients with malignant and benign thyroid tumor or tumor-like disorders. Anticancer Res 29: 1607-1610 (2009)

[35] Pacini F., Castagna M. G.: New insight in the follow-up strategies of differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest 35: 36-39 (2012)

[36] Postgard P., Himmelman J.: Stunning of jodide transport by 131I irradiation in cultured thyroid epithelial cells. J Nucl Med 43: 828-834 (2002)

[37] Pries A. R., Wenger R. H., Zakrzewicz A.: Über das Blut. In: Speckmann E.-J., Hescheler J., Köhling R. (Hrsg), Physiologie, 5. Auflage, Elsevier GmbH, München, S. 314-325 (2008)

[38] Reiners C., Allolio B., Beckmann G., Biko J., Fassnacht M., Flentje M., Gasser M., Germer C.-T., Hänscheid H., Kreißl M., Lassmann M., Luster M., Mäder U., Schmid K.-W., Timmermann W., Verburg F. A.: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 3. Auflage (2010)

[39] Reiners C., Hänscheid H., Luster M., Lassmann M., Verburg F. A.: Radioiodine for remnant ablation and therapy of metastatic disease. Nat Rev Endocrinol 7: 589-595 (2011)

[40] Reiners C., Lassmann M., Luster M.: Recombinant human thyrotropin: Safety and quality of life evaluation. J Endocrinol Invest 35: 30-35 (2012)

[41] Rosário P. W., Borges M. A. R., Purisch S.: Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with 131I is associated with lowered radiotoxicity. J Nucl Med 49: 1776-1782 (2008)

[42] Rubino C., De Vathaire F., Dottorini M. E., Hall P., Schvartz C., Couette J. E., Dondon M. G., Abbas M. T., Langlois C., Schlumberger M.: Second primary malignancies in thyroid cancer patients. Br J Cancer 89: 1638-1644 (2003)

[43] Sandeep T. C., Strachan M. W. J., Reynolds R. M., Brewster D. H., Scélo G., Pukkala E., Hemminki K., Anderson A., Tracey E., Friis S., McBride M. L., Kee-Seng C., Pompe-Kirn V., Kliewer E. V., Tonita J. M., Jonasson J. G., Martos C., Boffetta P., Brennan P.: Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. J Clin Endocrinol Metab 91: 1819-1825 (2006)

[44] Sawka A. M., Thabane L., Parlea L., Ibrahim-Zada I., Tsang R. W., Brierley J. D., Straus S., Ezzat S., Goldstein D. P.: Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid 19: 451-457 (2009)

[45] Schroeder T., Kuendgen A., Kayser S., Kröger N., Braulke F., Platzbecker U., Klärner V., Zohren F., Haase D., Stadler M., Schlenk R., Czibere A. G., Bruns I., Fenk R., Gattermann N., Haas R., Kobbe G., Germing U.: Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. Haematologica 97: 206-212 (2012)

[46] Sill H., Olipitz W., Zebisch A., Schulz E., Wölfler A.: Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. Br J Pharmacol 162: 792-805 (2011)

[47] Sobin L. H., Comption C. C.: TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the international union against cancer and the American joint committee on cancer. Cancer 116: 5336-5339 (2010)

[48] Sobin L. H., Fleming I. D.: TNM classification of malignant tumors, fifth edition. Union international contre le cancer and the American joint committee on cancer. Cancer 80: 1803-1804 (1997)

[49] Spitzweg C., Morris J. C.: Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to NIS mutations. Mol Cell Endocrinol 322: 56-63 (2010)

[50] Tuttle R. M., Brokhin M., Omry G., Martorella A. J., Larson S. M., Grewal R. K., Fleisher M., Robbins R. J.: Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. J Nucl Med 49: 764-770 (2008)

[51] Tuttle R. M., Leboeuf R., Robbins R. J., Qualey R., Pentlow K., Larson S. M., Chan C. Y.: Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. J Nucl Med 47: 1587-1591 (2006)

[52] Van Nostrand D.: The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 19: 1381-13 91 (2009)

[53] Verburg F. A., Hänscheid H., Biko J., Hategan M. C., Lassmann M., Kreissl M. C., Reiners C., Luster M.: Dosimetry-guided high-activity 131I therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma: initial experience. Eur J Nucl Med 37: 896-903 (2010)

[54] Verburg F. A., Lassmann M., Mäder U., Luster M., Reiners C., Hänscheid H.: The absorbed dose to the blood is a better predictor of ablation success than the administered 131-I activity in thyroid cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38: 673-680 (2011)

[55] Welch H. G., Black W. C.: Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst 102: 605-613 (2010)

[56] Wong R., Topliss D. J., Bach L. A., Hamblin P. S., Kalff V., Long F., Stockigt J. R.: Recombinant human thyroid-stimulating hormone (Thyrogen) in thyroid cancer follow up: experience at a single institution. Intern Med J 39: 156-163 (2009)

[57] World Health Organization: Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. World Health Organization, WHO/NMH/NHD/MNM/11.1 (2011)

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.