

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

**Untersuchungen zur Häufigkeit von Zweittumoren nach
Radioiodtherapie bei Patienten mit differenziertem
Schilddrüsenkarzinom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Mertl, Tina Ulrike**

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares
2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder

Tag der Disputation: 03.03.2021

Vor allem für Franz und Elisabeth Mertl
und meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung	6
1.1 Grundlagen des Strahlenrisikos	6
1.1.1 Natürliche und künstliche Strahlung	6
1.1.2 Tumorentstehung durch Strahlung	7
1.1.3 Dosisbegriffe	8
1.2 Tumorthherapie und Zweittumore	9
1.2.1 Behandlung maligner Tumore	9
1.2.2 Zweittumorentstehung.....	10
1.3 Schilddrüsenkarzinom	12
1.3.1 Allgemein	12
1.3.2 Therapie.....	13
1.3.3 Prognose.....	14
2 Fragestellung.....	15
3 Material und Methoden.....	16
3.1 Ethikantrag	16
3.2 Studiendesign	16
3.3 Patientenkollektiv	16
3.4 Statistik.....	32
4 Ergebnisse.....	33
4.1 Studienpopulation	33
4.1.1 Geschlecht	33
4.1.2 Alter	33
4.1.3 Effektive Dosis.....	36

4.2	Hauptfragestellung: Häufung von Zweittumoren	37
4.2.1	Schilddrüsenkarzinomgruppe	37
4.2.2	Benigne Vergleichsgruppe	38
4.2.3	Vergleich der beiden Gruppen	39
4.2.4	Vergleich des gesamten Studienkollektivs	44
4.3	Analyse einzelner Einflussfaktoren	47
4.3.1	Alter und Geschlecht	47
4.3.2	Tumorhistologie und UICC-Klassifikation	49
4.3.3	Aggressivität des Schilddrüsenkarzinoms	52
4.4	Einfluss von Radioiod	56
4.4.1	Anzahl der durchgeführten Radioiodtherapien	56
4.4.2	Verabreichte Gesamtaktivität	57
4.5	Einfluss von Bestrahlung und Chemotherapie	61
4.6	Einfluss der Familien- und Eigenanamnese	65
4.6.1	Eigenanamnese	65
4.6.2	Familienanamnese	65
4.7	Lokalisation der Zweittumore	68
4.7.1	Lokalisation der Zweittumoren	68
4.7.2	Mammatumore	69
4.7.3	Urologische Tumore, Non-Hodgkin Lymphome, GI-Trakt Tumore	71
4.8	Zusammenfassung der Ergebnisse	73
5	Diskussion	76
6	Zusammenfassung	86
7	Literaturverzeichnis	88
8	Erklärung zum Eigenanteil	112
9	Abbildungsverzeichnis	113
10	Tabellenverzeichnis	113

11 Danksagung 115

Abkürzungsverzeichnis

^{131}I	Iod-131
^{18}F	Fluor-18
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Technetium-99m
A	Aktivitätsmenge
ATA	The American Thyroid Association
Bq	Becquerel
BWK	Brustwirbelkörper
CUP	Cancer of Unknown Primary
D	Energiedosis
dE	mittlere Energie
dm	Masse
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E	effektive Dosis
FA	fokale Autonomie
FTC	follicular thyroid carcinoma, follikuläre Schilddrüsenkarzinom
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt, Verdauungstrakt
Gy	Gray (Maßeinheit der Energiedosis)
H	Äquivalentdosis
hTg	Thyreoglobulin
ICRP	International Commission on Radiological Protection
LWK	Lendenwirbelkörper
Bq	Becquerel (SI-Einheit der Radioaktivität)
MBq	Megabecquerel
Sv	Sievert (SI-Einheit der Äquivalentdosis und der effektiven Dosis)
mSv	Millisievert
PTC	papillary thyroid carcinoma, papilläre Schilddrüsenkarzinom
RIT	Radioiodtherapie
SDK	Schilddrüsenkarzinom
UICC	Union for International Cancer Control

UKT	Universitätsklinikum Tübingen
W _R	Wichtungsfaktor
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Grundlagen des Strahlenrisikos

1.1.1 Natürliche und künstliche Strahlung

Tagtäglich sind Menschen unterschiedlichsten Arten von Strahlung ausgesetzt. Dabei unterscheidet man natürliche Strahlenquellen von künstlichen Strahlenquellen. Unter natürlichen Strahlenquellen fasst man die kosmische Strahlung aus dem Weltall und der Sonne, die terrestrische Strahlung aus dem Boden bzw. den unterschiedlichen Gesteinsarten in unserer Umgebung, die innere Strahlung aufgrund von Radioisotopen, die in der Nahrung oder im Wasser enthalten sind, sowie andere Quellen, wie die z.B. bei der Verbrennung von Kohle freigesetzten Radioisotope zusammen. Dabei beträgt die durchschnittliche Strahlenbelastung eines in Deutschland lebenden Menschen aufgrund natürlicher Strahlenquellen ca. 2,1 mSv pro Jahr. Zu den künstlichen (zivilisatorischen) Strahlenquellen zählt u.a. die Anwendung ionisierender Strahlung in der Medizin, die bei der Gewinnung von Kernenergie in Atomkraftwerken freigesetzte Strahlung und die technische Strahlung, wie beispielsweise durch radioaktive Materialien in Uhren [113], [92], [18], [77].

In der Medizin dient ionisierende Strahlung sowohl diagnostischen Zwecken als auch zur Therapie bestimmter Erkrankungen. In der Nuklearmedizin kommt es zum Einsatz geeigneter Radionuklide. Mit Hilfe von ^{18}F oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ lassen sich z.B. Stoffwechselfvorgänge im Körper darstellen und mit ^{131}I verschiedene Erkrankungen der Schilddrüse behandeln. Die Strahlentherapie wird in eine externe und eine interne Form unterteilt. Bei der externen Form der Behandlung liegt die Strahlungsquelle außerhalb des Körpers, wohingegen bei der internen die Quelle in den Körper eingebracht wird. Zum Einsatz kommen hier Elektronen, Photonen, wie auch Neutronen, sowie hochenergetische Schwerionen, Protonen oder Pionen, die mehrheitlich durch einen Linearbeschleuniger erzeugt werden [19], [85], [82], [134], [53], [82], [133].

1.1.2 Tumorentstehung durch Strahlung

Vor der Anwendung von Strahlung sollte stets das Risiko-Nutzen-Verhältnis bewertet werden, um unnötige Strahlenbelastungen des Patienten zu vermeiden. Nachdem 1902 erstmals von der krebserzeugenden Wirkung durch Röntgenstrahlen von Friebe berichtet wurde, folgten zahlreiche weitere Mitteilungen. Besonders deutlich traten Strahlenauswirkungen bei den überlebenden Atombombenopfern von Hiroshima und Nagasaki zum Vorschein. Um die Strahlenrisiken zu reduzieren trat in Deutschland 1941 die Röntgenverordnung in Kraft, der im Jahr 1976 die Strahlenschutzverordnung folgte. Beide werden regelmäßig aktualisiert und den internationalen Regularien angepasst. Kürzlich wurde auch ein Strahlenschutzgesetz erlassen [91], [49], [108], [143], [64], [39].

Bei jeder Art von Strahlung kommt es zur Energieübertragung auf Materie. Diese kann direkt oder indirekt erfolgen. Zu den direkt ionisierenden Strahlenarten zählen unter anderem Elektronen, Protonen und Alphateilchen, zu den indirekt ionisierenden Strahlen zählen v.a. die Röntgen- und Gammastrahlung [71], [84].

Bei der Energieübertragung von Strahlung auf Zellen kommt es zu einer Anregung des bestrahlten Gewebes. Als Folge werden innerhalb der Zellen Radikale gebildet, durch die es zu einer Veränderung der Nucleinsäuren, Proteine und Enzyme kommt. Können die auftretenden Basenveränderungen oder Verluste bzw. Einzel- oder Doppelstrangbrüche nicht durch Reparaturmaßnahmen behoben werden, führt dies zu einer Veränderung der Zelle, aus der ein unkontrolliertes Wachstum (benigne oder maligne) resultieren kann [21], [48], [110], [44], [59], [105], [123], [130].

Bei der malignen Entartung von Zellen, sowie bei der Entstehung von Erbkrankheiten, handelt es sich um sogenannte stochastische Strahlenwirkungen. Diese treten zufällig und unabhängig von der empfangenen Strahlendosis auf. So erklärt sich, dass keine Schwellendosis existiert und mit steigender Dosis auch nicht der Schweregrad der Auswirkung zunimmt. Lediglich die Auftrittswahrscheinlichkeit steigt an. Ein typisches Merkmal für die Induktion von Tumoren ist die lange Latenzzeit, die je nach Tumorart Jahre bis Jahrzehnte

betragen kann. So treten Leukämien bereits 2 Jahre nach Strahlenexposition auf, solide Tumoren erst nach ca. 5 bis 10 Jahren. Allerdings geht man davon aus, dass maligne Erkrankungen erst ab Dosiswerten von 50 bis 100 mSv entstehen.

Bei den deterministischen Strahlenschäden gibt es dagegen eine Schwellendosis. Erst ab einer Dosis von 500 mSv sind Schädigungen nachweisbar, die sich mit zunehmender Dosis verstärken. Man unterscheidet in Früh- und Spätschäden, deren Latenzzeit Stunden bis Monate betragen kann. Bekanntestes Beispiel ist das Hauterythem bei Sonnenbrand, welches sich bei zunehmender Dosis verstärkt und sogar zur Blasenbildung führen kann. Kommt es häufiger zu einem Sonnenbrand steigt die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung eines malignen Melanoms deutlich an. Dies ist auf die DNA-Schädigung als stochastischer Strahleneffekt zurückzuführen. Letztlich hängt das Auftreten von Strahlenschäden vom Zusammenwirken verschiedener Faktoren ab. Bezug nehmend auf das Beispiel des Sonnenbrands hängt die Schwere nicht nur von der Dosis, sondern auch von der Strahlungsqualität, Art und Dauer der Einwirkung, sowie vom Hauttyp und Alter des Patienten ab [46], [65], [110], [21], [84], [163], [25], [64], [156], [20], [8].

1.1.3 Dosisbegriffe

Um die Auswirkung ionisierender Strahlen auf das Gewebe einschätzen zu können, lässt sich die erhaltene Strahlenmenge anhand unterschiedlicher Dosisbegriffe beschreiben.

So gibt die Energiedosis D die mittlere Energie dE an, die durch ionisierende Strahlung auf ein Volumenelement der Masse dm übertragen wird. Sie trägt die Einheit Gray [Gy] [130], [37], [68], [113], [84], [83], [56].

Die Äquivalentdosis H trägt die Einheit Sievert [Sv] und dient strahlenschutzrechtlichen Zwecken. Sie berücksichtigt durch einen Wichtungsfaktor w_R die unterschiedliche biologische Wirksamkeit der verschiedenen Strahlenarten, die von gering (Röntgen- oder Gammastrahlung) bis hoch (z.B. Alphateilchen) eingestuft werden kann. Sie berechnet sich aus der Energiedosis zu: $H = w_R * D$ [130], [113], [133], [43], [80], [84], [57], [37], [68], [120], [56].

Die effektive Dosis E leitet sich aus der Äquivalentdosis ab und trägt ebenfalls die Einheit Sievert [Sv]. Durch sie kann das Risiko stochastischer Strahlenschäden gewebespezifisch abgeschätzt werden, indem die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit der Gewebe berücksichtigt wird (z.B. für Keimdrüsen oder Knochenmark deutlich höher als für die Haut) [113], [133], [84], [43], [80], [57], [37], [68], [120].

Bei der Verabreichung radioaktiver Isotope wird die Aktivitätsmenge A in Becquerel [Bq] angegeben. Ein Becquerel entspricht einem Kernzerfall pro Sekunde [138], [84].

1.2 Tumorthherapie und Zweittumore

1.2.1 Behandlung maligner Tumore

Bei der Therapie maligner solider Tumoren werden je nach Tumortyp, -stadium und klinischer Situation chirurgische, medikamentöse und strahlentherapeutische Verfahren kombiniert. Dabei wird primär eine kurative Therapie angestrebt, die meist aus der chirurgischen Entfernung des Primärtumors und vollständigen Beseitigung aller Metastasen besteht, welche in angrenzenden Geweben, wie Lymphknoten oder entfernteren Organen zu finden sind. Um den größtmöglichen Erfolg zu erzielen, kommt anschließend häufig eine

adjuvante Strahlentherapie und/oder medikamentöse Therapie zum Einsatz. Ist eine vollständige Tumorelimination nicht möglich, wird ein palliativer Therapieansatz gewählt. Dabei wird eine Reduktion der Tumorlast angestrebt, welche mit einer Leidensverringerung und möglichst auch mit einer Lebensverlängerung für den Patienten einhergehen soll [5], [54], [130], [2].

Die Strahlentherapie stellt als alleinige oder ergänzende Therapieform immer eine Kompromisslösung dar. Da bei der Bestrahlung nicht nur malignes Gewebe, sondern stets auch gesundes benachbartes Gewebe erreicht wird, kommen verschiedene Konzepte zum Einsatz, um die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten [16], [66], [128].

Diese bestehen in den bereits erwähnten stochastischen und deterministischen Strahlenschäden und finden ihr Extrem in der Ausbildung einer Folgeneoplasie, die auch als Zweittumor bezeichnet wird [45], [46], [65], [110].

1.2.2 Zweittumorentstehung

Unter einem Zweittumor versteht man die Ausbildung eines weiteren Malignoms neben einem bereits vorhandenen Primärtumor. Nach der Definition durch Warren und Gates muss das Zweitmalignom räumlich vom Entstehungsort des Erstattumors getrennt sein, darf weder eine Metastase noch ein Rezidiv des Primärtumors darstellen und muss histologisch als Malignom bestätigt sein [164], [31].

Diese Definition wurde später konkretisiert, indem ein zeitlicher Bezug zwischen dem Auftreten des Zweittumors und des Primärtumors hergestellt wurde. So liegt beispielsweise ein synchroner Zweittumor vor, wenn dieser innerhalb von 6 Monaten nach dem Primärtumor diagnostiziert wird, ein metachroner Zweittumor bei einem Abstand von mehr als 6 Monaten [106], [63].

Die Radioonkologie legte eine eigene Definition für strahleninduzierte Zweittumoren fest. Demnach müssen sich Primär- und Sekundärtumor

histologisch unterscheiden, die Latenzzeit zwischen Auftreten des Primär- und des Sekundärtumors muss mindestens zwei Monate betragen (bei soliden Tumoren länger) und der Ort der Entstehung des Sekundärtumors sollte im Bestrahlungsfeld des Primärtumors liegen [127], [27], [81].

Als Ursache für das Auftreten von Zweittumoren werden in der Literatur neben einer genetischen Veranlagung des Patienten auch der Typ des Primärtumors, die Art seiner Behandlung und das Alter des Patienten bei Diagnosestellung genannt [47], [102], [96].

Genetische Untersuchungen ergaben bei familiärer Häufung von Tumorerkrankungen, dass die Prädisposition zur Entwicklung maligner Tumoren allgemein bzw. für einen bestimmten Tumortyp vererbt werden kann. Als Beispiel ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom zu nennen, welches einen Gendefekt im RET-Protoonkogen des Chromosoms 10 aufweist. Man geht davon aus, dass 25% aller medullären Schilddrüsenkarzinome genetischen Ursprungs sind. Ein weiteres Beispiel stellt die vererbte Form von Brustkrebs dar. Hierbei liegt bei 60 - 80% der an einem Mammakarzinom Erkrankten eine Mutation des BRCA Gens vor [136], [40], [121], [135].

Es ist auch bekannt, dass nach Krebserkrankungen im Kindes- bzw. Jugendalter häufiger weitere Malignome auftreten als bei einer gleichaltrigen, gesunden Vergleichsgruppe. Dieses Phänomen lässt sich insbesondere bei Patienten mit Tumoren des zentralen Nervensystems, Retinoblastomen oder akuter lymphatischer Leukämie beobachten, die nach einer Latenzzeit von mehreren Jahren bevorzugt Osteosarkome, Schilddrüsenkarzinome, ZNS-Tumore oder Leukämien ausbilden [73], [102], [140].

Folgeneoplasien können auch durch vorherige Tumorbehandlungen induziert werden. So geht man bei einer Bestrahlung im Kindesalter von einem 3 bis 6fach erhöhtem Risiko für die Ausbildung eines weiteren Tumors im Vergleich zu Erwachsenen aus. Die noch nicht vollständig abgeschlossene Entwicklung der Organe wird als Hauptursache des erhöhten Entartungsrisikos angesehen. Bei

Erwachsenen führt man die Zweittumorentstehung nach Bestrahlung vor allem auf die mit dem Alter abnehmende Reparaturfähigkeit der Zellen zurück. Die Latenzzeit für Leukämien ist nach einer Monotherapie mit Chemotherapeutika deutlich größer als nach einer Radioiodtherapie und beruht auf einen Zellzykluseingriff sich besonders schnell teilender Zellen. Generell führt eine alleinige Chemotherapie seltener zu einem Zweittumor als eine alleinige Strahlentherapie oder eine Kombinationstherapie von Chemo- und Strahlentherapie [29], [84], [116], [12], [4], [79], [87], [23], [142], [141], [5].

Hinsichtlich der Auswirkungen einer Radioiodtherapie, wie sie bei der kombinierten Behandlung eines Schilddrüsenkarzinoms Anwendung findet, fanden in der Vergangenheit ebenfalls einige Untersuchungen statt, die bisher jedoch zu keinem eindeutigen Ergebnis kamen [38], [3], [51], [160], [40], [29], [70].

1.3 Schilddrüsenkarzinom

1.3.1 Allgemein

Das Schilddrüsenkarzinom liegt in Deutschland in der Reihung der häufigsten malignen Tumoren auf Platz 13. Die Tumorinzidenz ist möglicherweise aufgrund verbesserter Diagnostik in den letzten Jahren angestiegen. Die histologische Unterteilung der Schilddrüsenkarzinome richtet sich nach dem Zellursprung. So entstehen das follikuläre, papilläre und gering differenzierte Karzinom im Follikelepithel, das medulläre Karzinom dagegen aus den C-Zellen. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom stellt mit über 80% die häufigste Schilddrüsenkarzinomart dar. Liegt ein Mangel an Iod vor, nimmt der Anteil der follikulären Formen zu.

Als Ursache für die Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen wird zum einen eine genetische Prädisposition diskutiert, zum anderen auch Langzeitfolgen ionisierender Strahlen. Zusätzlich kommen noch hormonelle Faktoren, vorherige gutartige Schilddrüsenerkrankungen sowie andere Noxen wie Alkohol oder Rauchen in Betracht. Die Mortalität ist möglicherweise aufgrund der

zunehmenden Erkennung früher Tumorstadien in den letzten Jahren gesunken [124], [30], [104], [58], [137], [121], [11], [103].

1.3.2 Therapie

Die primäre Therapie des Schilddrüsenkarzinoms ist stets chirurgisch. Die anschließende ablative Radioiodtherapie begründet sich durch das häufig multizentrische Auftreten des Karzinoms, sodass jeder verbliebene Schilddrüsenrest weitere Tumormanifestationen enthalten kann. Von diesem Konzept wird derzeit nur bei Tumoren mit extrem günstiger Prognose abgewichen (z.B. papilläre Mikrokarzinome pT1a N0 M0, in Zukunft eventuell auch pT2 N0 M0, wie es die ATA in den USA bereits handhabt). Da die radikale Entfernung der Schilddrüse mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen (Verletzung des Nervus recurrens oder unbeabsichtigte Resektion einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen) verbunden ist, wird meist ein weniger aggressives Vorgehen (z.B. Belassen der dorsalen Kapsel) mit einer ablativen Radioiodtherapie kombiniert. Ein weiteres Ziel der Radioiodbehandlung ist die Bestrahlung etwaiger okkult oder manifester Tumorabsiedlungen. Die verabreichte Radioaktivitätsmenge richtet sich nach der angenommenen Größe des Restgewebes sowie der Risikoeinschätzung für das Vorliegen weiterer Tumormanifestationen und beträgt zwischen 1,1 bis 7,4 GBq ¹³¹I – Natriumiodid. Bei Kindern wird die Aktivität nach Körpergewicht und dem Vorhandensein von Metastasen festgelegt. Bei der Behandlung wird ausgenutzt, dass Thyreozyten und in geringerem Ausmaß auch die Zellen differenzierter Schilddrüsenkarzinome die Fähigkeit zur Aufnahme und Speicherung von Iod besitzen. Das verwendete Radioiod führt durch Emission von β -Strahlung, die eine maximale Eindringtiefe von 2mm in das umliegende Gewebe aufweist, zu einer selektiven Zerstörung der speichernden Gewebestrukturen (Restgewebe, Tumor). Allerdings kommt es durch Verteilungs- und Ausscheidungsvorgänge auch zu einer Bestrahlung anderer Organe, wie Magen, Nieren Speichel- und Brustdrüsen sowie dazu auch Blut und Knochenmark.

Je nach Tumorausbreitung und Ansprechen der Radioiodtherapie kann auch eine externe Strahlentherapie, eine medikamentöse Therapie (Multikinase-Inhibitoren, klassische Chemotherapie) oder eine Kombination aus beiden zum Einsatz kommen [61], [50], [98], [112], [117], [168], [32], [11], [121], [28], [72], [7], [41], [62], [97].

1.3.3 Prognose

Im Allgemeinen weist das differenzierte Schilddrüsenkarzinom eine günstige Prognose auf, die im Einzelfall insbesondere vom Alter bei Diagnosestellung, dem Tumorstadium und der Histologie abhängig ist. So verschlechtert sich die Prognose ab einem Alter von über 45 Jahren, einem Organ überschreitendem Tumorwachstum, dem Vorliegen von Nah- und/oder Fernmetastasen, oder eines follikulären, wenig bzw. entdifferenzierten oder medullären Schilddrüsenkarzinomtyps [112], [11], [121], [52], [122].

Da es bei einigen Langzeitüberlebenden zum Auftreten eines Zweittumors kommt, stellt sich die Frage, ob dies Ausdruck einer genetischen Disposition zur Entwicklung maligner Tumoren ist oder aber Folge der vorangegangenen Therapiemaßnahmen, insbesondere der Radioiodbehandlung, sein könnte. Da die Datenlage zu diesem Thema begrenzt ist, war es Ziel dieser Arbeit, die Auswirkungen von Radioiod, insbesondere das Zweittumorrisiko nach einer Radioiodtherapie zu untersuchen [11], [121], [38].

2 Fragestellung

Die zu prüfende Grundhypothese lautet:

Bei Patienten, die aufgrund eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms eine oder mehrere Radioiodbehandlungen erhalten haben, kommt es im Vergleich zu Patienten, die eine Radioiodbehandlung wegen einer benignen Schilddrüsenerkrankung erhalten haben, gehäuft zu Zweittumoren.

Folgende weitere Hypothesen sollen für die Gruppe der Karzinompatienten geprüft werden:

- 1) Die Häufigkeit der Entstehung von Zweittumoren hängt von der, durch die Radioiodbehandlung verursachten Strahlendosis ab.
- 2) Die Wahrscheinlichkeit des Entstehens von Zweittumoren hängt vom Alter des Patienten bei der Diagnosestellung des Schilddrüsenkarzinoms ab.
- 3) Der histologische Typ und klinische Verlauf des jeweiligen Schilddrüsenkarzinoms haben einen Einfluss auf die Häufigkeit der Entstehung von Zweittumoren.
- 4) Eine zusätzliche Radio- und/oder Chemotherapie erhöht die Wahrscheinlichkeit des Entstehens von Zweittumoren.
- 5) Patienten mit einer positiven Familienanamnese für maligne Tumoren entwickeln häufiger Zweittumore als Patienten ohne familiäre Belastung.

3 Material und Methoden

3.1 Ethikantrag

Das Forschungsvorhaben wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät in Tübingen genehmigt (438/2016).

3.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Es erfolgte ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Schilddrüsenkarzinom, die jeweils mindestens eine Radioiodbehandlung erhalten hatten.

3.3 Patientenkollektiv

Zur Beantwortung der oben genannten Fragestellungen wurden unter den in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Tübingen behandelten Patienten zunächst diejenigen ausgewählt, welche nachfolgende Kriterien erfüllten:

- Histologisch gesicherte Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (papillär, follikulär, Kombination aus papillär und follikulär, sowie gering differenziert)
- Behandlung mit Radioiod
- Zeitraum der Behandlung ab dem 01. Januar 2000 bis einschließlich 31. Dezember 2012

Als Stichtag für den Einschluss wurde der 01. Januar 2000 gewählt, da seither alle Patientenakten in digitaler Form vorliegen und somit eine einheitliche

Darstellung und Erhebung der Daten möglich war. Bei dieser Vorgehensweise ergab sich eine Anzahl von 597 Patienten, die in einem nächsten Schritt bezüglich weiterer, für die Auswertung wesentlicher Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurden.

Einschlusskriterien

- Schilddrüsenkarzinom eines der folgenden Typen
 - papillär
 - follikulär
 - Kombination aus papillärem und follikulärem Karzinom
 - gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom

- Vollständige Dokumentation der durchgeführten Radioiodbehandlungen in der Nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik in Tübingen oder extern mit anschließender Nachsorge in der Nuklearmedizin Tübingen.

- Lückenlose Informationen über weitere Behandlungsmaßnahmen wie z.B. perkutane Bestrahlung oder Chemotherapie.

- Mindestens 5 Jahre Nachbeobachtung beginnend mit dem Tag der Thyreoidektomie. Als Ende der Nachbeobachtung wurde der 31. Dezember 2012 festgelegt.

- Vollständige Erhebung aller in Tabelle 1 genannten Daten.

Ausschlusskriterien

- Patienten, die an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren, aber entweder keine Radioiodbehandlung erhalten hatten, oder außerhalb des Zeitraumes zwischen 01. Januar 2000 und 31. Dezember 2012 behandelt worden waren.
- Patienten mit einem anaplastischen, oder einem medullären Karzinom.
- Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom, dessen Primarius nicht in der Schilddrüse lokalisiert war, da bei diesen Patienten keine TNM-Klassifikation möglich war.

Unter Berücksichtigung der genannten Ein- und Ausschlussbedingungen konnten von den 597 Patienten 418 mit in die Auswertung einbezogen werden.

Für diese Patienten wurden die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Daten ermittelt und in eine speziell für die Fragestellung entworfene Tabelle des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2016® (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA) eingepflegt.

Erhobene Daten der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom:

Tabelle 1: Erhobene Daten der Kontrollgruppe

Erhobene Daten	Erläuterung
ID	verschlüsselte Patientenidentifikationsnummer
Geburtsdatum	Geburtsdatum TT.MM.JJJJ
Geschlecht	Geschlecht 0 = männlich 1 = weiblich
fam_Dispo	familiäre Disposition 0 = kein Schilddrüsenkarzinom bzw. Schilddrüsenerkrankung bekannt 1 = Schilddrüsenkarzinom bekannt 2 = Schilddrüsenerkrankung, wie z.B. Knoten, Morbus Basedow, Hyperthyreose bekannt 3 = andere Malignome, wie z.B. Brustkrebs bekannt 4 = Schilddrüsenerkrankung bekannt und andere Malignome bekannt 5 = kein Schilddrüsenkarzinom bekannt, aber anderes Malignom Dabei handelt es sich um rein anamnestische Daten, die nicht überprüft werden konnten.
Dignitaet_1	Dignität 0 = maligne Schilddrüsenerkrankung (Karzinom) 1 = benigne Schilddrüsenerkrankung
ED_1	Erstdiagnose TT.MM.JJJJ Entspricht dem Tag des Behandlungsbeginns und dem Tag der Thyreoidektomie
Art	Histologische Art der Schilddrüsenkarzinoms 1= papillären SDK 2 = follikulären SDK 3 = Mischung aus follikulären und papillären SDK 4 = gering differenziertes SDK

oxy	oxyphil (= onkozytär) 0 = nein 1 = ja																																								
Stadium	<p>1 = Stadium I [167] 2 = Stadium II 3 = Stadium III 41 = Stadium IVA 42 = Stadium IVB 43 = Stadium IVC 60 = Zuordnung nicht möglich</p> <p>Einteilung des SDK nach Risikostadien papilläres oder follikuläres SDK unter 45 Jahre</p> <table border="0"> <tr> <td>Stadium I</td> <td>jedes T</td> <td>Jedes N</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Stadium II</td> <td>jedes T</td> <td>Jedes N</td> <td>M1</td> </tr> </table> <p>papilläres oder follikuläres SDK ab/über 45 Jahre, sowie medulläres SDK</p> <table border="0"> <tr> <td>Stadium I</td> <td>T1a, T1b</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Stadium II</td> <td>T2</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Stadium III</td> <td>T3</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T1, T2, T3</td> <td>N1a</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Stadium IVA</td> <td>T1, T2, T3</td> <td>N1b</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T4a</td> <td>N0, N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Stadium IVB</td> <td>T4b</td> <td>Jedes N</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Stadium IVC</td> <td>Jedes T</td> <td>Jedes N</td> <td>M1</td> </tr> </table>	Stadium I	jedes T	Jedes N	M0	Stadium II	jedes T	Jedes N	M1	Stadium I	T1a, T1b	N0	M0	Stadium II	T2	N0	M0	Stadium III	T3	N0	M0		T1, T2, T3	N1a	M0	Stadium IVA	T1, T2, T3	N1b	M0		T4a	N0, N1	M0	Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0	Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1
Stadium I	jedes T	Jedes N	M0																																						
Stadium II	jedes T	Jedes N	M1																																						
Stadium I	T1a, T1b	N0	M0																																						
Stadium II	T2	N0	M0																																						
Stadium III	T3	N0	M0																																						
	T1, T2, T3	N1a	M0																																						
Stadium IVA	T1, T2, T3	N1b	M0																																						
	T4a	N0, N1	M0																																						
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0																																						
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1																																						
T	<p>TNM-Klassifikation des SDK (UICC 7. Auflage) [167]</p> <p>Primärtumor</p> <p>Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden T0 Kein Anhalt für Primärtumor T1 Tumor < 2cm, begrenzt auf Schilddrüse T1a Tumor ≤ 1 cm, begrenzt auf Schilddrüse T1b Tumor ≥ 1 cm, begrenzt auf Schilddrüse</p>																																								

	<p>T2 Tumor > 2cm und < 4cm, begrenzt auf Schilddrüse</p> <p>T3 Tumor > 4cm, begrenzt auf Schilddrüse oder mit minimaler extrathyroidaler Ausbreitung</p> <p>T4a Tumor mit Ausbreitung in subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, Nervus recurrens</p> <p>T4b Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die Arteria carotis</p> <p>Bei allen Patienten wurde die T Klassifikation an die UICC Nomenklatur der 7. Auflage angepasst.</p>
N	<p>TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage) [167]</p> <p>Regionäre Lymphknoten</p> <p>Nx Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar</p> <p>N0 Keine regionäre Lymphknotenmetastasen</p> <p>N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen</p> <p>N1a Lymphknotenmetastasen des Level VI</p> <p>N1b Lymphknotenmetastasen unilateral, bilateral, kontralateral, zervikal, retropharyngeal oder mediastinal</p> <p>Bei allen Patienten wurde die N Klassifikation an die UICC Nomenklatur der 7. Auflage angepasst.</p>
M	<p>TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage) [167]</p> <p>Fernmetastasen</p> <p>Mx Fernmetastasen nicht beurteilbar</p> <p>M0 Keine Fernmetastasen</p> <p>M1 Fernmetastasen</p> <p>Bei allen Patienten wurde die M Klassifikation an die UICC Nomenklatur der 7. Auflage angepasst.</p>
Beh_Beginn/ Thyreoidektomie	<p>Behandlungsbeginn TT.MM.JJJJ</p> <p>Entspricht dem Tag der Erstdiagnose und dem Tag der Thyreoidektomie</p>

Alter_Beh_Beginn	Alter bei Behandlungsbeginn (Beh_Beginn – Geburtsdatum) / 365,25 = x Jahre
Anzahl_RIT_1	Anzahl der RIT in der Primärtherapie ¹
GAktivitaet_1	Gesamtaktivität der RIT in der Primärtherapie ¹ , Einheit [GBq]
letzte_RIT_1	letzte RIT in der Primärtherapie ¹ TT.MM.JJJJ
Ergebnis	Ergebnis nach Primärtherapie ¹ 0 = Vollremission ² 10 = Vollremission* ³ 1 = Teilremission ⁴ 2 = stabile Erkrankung ⁵ 3 = Progression ⁶
Vollremission ⁷	Vollremission im Langzeitverlauf 0 = nein 1 = ja
Vollremission* ⁸	Vollremission* im Langzeitverlauf 0 = nein 1 = ja
stabile Erkrankung ⁹ (sd = stable disease)	stabile Erkrankung im Langzeitverlauf 0 = nein 1 = ja
Progression ¹⁰	Progression im Langzeitverlauf 0 = nein 1 = ja
Rezidiv ¹¹	Rezidiv im Langzeitverlauf 0 = nein 1 = ja
ED_2	Erstdiagnose des Rezidivs oder Progress im Langzeitverlauf
OP	Operation im Langzeitverlauf 0 = nein 1 = ja
Anzahl_RIT_2	Anzahl der RIT in Sekundärtherapie

GAktivitaet_2	Gesamtaktivität der Sekundärtherapie, Einheit [GBq]
letzte_RIT_2	letzte RIT in Sekundärtherapie TT.MM.JJJJ
RTx_2	externe Bestrahlung in Sekundärtherapie 0 = nein 1 = ja
Zeitpunkt_2	Behandlungsbeginn der 1. Strahlentherapie TT.MM.JJJJ
Koerperregion_2	Körperregion der Strahlentherapie 1 = Hals, Schilddrüsenloge, oberes Mediastinum 2 = Sternum 3 = BWK, LWK, Rippen 4 = BWK, Orbita, Schädelgrube, Cerebrum 5 = Femur
GDosis_2	Gesamtdosis der Strahlentherapie in Sekundärtherapie, Einheit [Gy]
ChT_2	Chemotherapie in Sekundärtherapie 0 = nein 1 = ja
letzte_Beh	letzte Behandlung im UKT TT.MM.JJJJ
NBeob ¹²	Nachbeobachtungszeit ¹² , Einheit [Jahre]
RIT_gesamt	Gesamtaktivitätsmenge der Radioiodtherapien in Primär- und Sekundärtherapie, Einheit [GBq]
eff_GKDosis ¹³	Effektive Ganzkörperdosis ¹³ , Einheit [Sv] [69] Errechnet sich unter Annahme eines Schilddrüsen-Uptake von 5% mit einer effektiven Dosis von 2,3 mSv/MBq multipliziert mit der Gesamtaktivitätsmenge der Radioiodtherapien
F_ED_1	frühere maligne Tumorerkrankungen mit Erstdiagnose TT.MM.JJJJ
TuArt_1	Tumorart (und 11, 12 und 13 zusätzlich eingefügt) [167] 1 = Kopf- und Halstumoren 2 = Tumoren des Verdauungstraktes 3 = Lungen- und Pleuratumoren 4 = Knochen- und Weichteiltumoren

	5 = Hauttumoren 6 = Mammatumoren 7 = Gynäkologische Tumoren 8 = Urologische Tumoren 11 = Hodgkin Lymphom 12 = Non-Hodgkin Lymphom 13 = CUP (Cancer of Unknown Primary)
F_ED_2	frühere maligne Tumorerkrankung mit Erstdiagnose TT.MM.JJJJ
TuArt_2	Tumorart Auflistung siehe TuArt_1
V_ED_1 ¹⁴	verspätet auftretende Tumorerkrankungen mit Erstdiagnose TT.MM.JJJJ
Tumorart_1	Tumorart Auflistung siehe TuArt_1
V_ED_2	verspätet auftretende Tumorerkrankung mit Erstdiagnose TT.MM.JJJJ
Tumorart_2	Tumorart Auflistung siehe TuArt_2
V_ED_3	verspätet auftretende Tumorerkrankung mit Erstdiagnose TT.MM.JJJJ

Definition:

Primärtherapie¹

Entspricht der Sequenz der Radioiodtherapien nach Thyreoidektomie mit dem Ziel der Beseitigung von residualem Schilddrüsengewebe und etwaigen Tumormanifestationen (normalerweise 1 bis 3, in Ausnahmefällen bis 5 Therapien mit anschließender Therapiepause). Dies entspricht i.d.R. einem maximalen Zeitraum von 2 Jahren.

Ergebnis nach Primärtherapie:

Vollremission ²	Der Tumor ist nach der Primärtherapie nicht mehr nachweisbar (weder serologisch, radiologisch noch klinisch).
Vollremission* ³	Nach Primärtherapie ist der Tumor weder radiologisch, noch klinisch nachweisbar, hTg liegt jedoch knapp über der Nachweisgrenze.
Teilremission ⁴	Patient spricht objektiv auf Primärtherapie an mit Abnahme des hTg um mindestens 50% und/oder Abnahme der Anzahl iodspeichernder Tumorherde um mind. 50%.
stabile Erkrankung ⁵	Das hTg bleibt konstant erhöht (eine Variation von +/- 10% ist erlaubt) und/oder konstante iodspeichernde Tumorherde.
Progression ⁶	Das hTg steigt an und/oder neue iodspeichernde bzw. nichtspeichernde Herde sind nachweisbar.

Ergebnis im Langzeitverlauf:

Vollremission ⁷	Die Primärtherapie hat zu einer vollständigen Tumorfreiheit des Patienten über die gesamte Nachbeobachtungszeit geführt.
Vollremission* ⁸	Patienten mit dauerhaft knapp oberhalb der Nachweisgrenze liegendem hTg.
stabile Erkrankung ⁹	Konstant erhöhtes hTg im Langzeitverlauf.

Progression ¹⁰	<p>Patienten, bei denen durch die Primärtherapie keine Remission erreicht werden konnte und bei denen es trotz weiterer Radioiodtherapien und/oder Bestrahlungs- und/oder Chemotherapien zu einer Zunahme der Tumormanifestationen und/oder des hTg-Spiegels gekommen ist.</p>
Rezidiv ¹¹	<p>Das Wiederauftreten des Tumors nach vorangegangener Vollremission.</p>
Nach- beobachtungszeit ¹²	<p>Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn des Schilddrüsenkarzinoms und der letzten dokumentierten Vorstellung im UKT oder extern.</p>
effektive Ganzkörperdosis ¹³	<p>Durch die Angaben der ICRP 53 war es möglich, aus der verabreichten Radioaktivitätsmenge auf die effektive Ganzkörperdosis zu schließen. Dabei wurde für maligne Patienten eine 5% Speicherung im Halsbereich durch verbliebendes Schilddrüsengewebe angenommen. Anschließend wurde der sich daraus ergebende Wert der effektiven Dosis von 2,3 mSv/MBq mit der insgesamt verabreichten Aktivitätsmenge multipliziert.</p>
V_ED_1 ¹⁴	<p>(Auch Zweittumor genannt) beschreibt alle verspätet aufgetretenen Tumorerkrankungen. Dabei wurden alle malignen Tumore berücksichtigt, die unmittelbar im Anschluss an die Erstdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms auftraten.</p>

Um die Möglichkeit für eine spätere Überprüfung oder Korrektur einzelner Datensätze zu haben, wurden die Daten dem jeweiligen Patienten durch eine individuell verschlüsselte Identifikationsnummer zugeordnet.

Als Quelle der Daten dienten die Anamnesebögen, Befundberichte und Arztbriefe, die über das Radiologie-Informationssystem (iSoft®), SAP-ISH, sowie eine abteilungsinterne Arztbrief Datenbank zugänglich waren.

Dabei trat bei den rein anamnestischen Informationen die Problematik ungenauer Zeitangaben auf. So wurde beispielsweise oft nur das Jahr ohne Tag und Monatsangabe, oder nur die Monats- und Jahresangabe mit der Tumorart genannt. Um dennoch eine einheitliche Datenverarbeitung zu ermöglichen, wurde für alle fehlenden Tages- und Monatsangaben automatisch der erste des Monats beziehungsweise der 01.01. eines Jahres angenommen. Bei einem Patienten fehlte die Jahresangabe vollständig. Da es sich dabei um eine Tumorerkrankung vor der Diagnose der Schilddrüsenerkrankung handelte und diese in der Studie berücksichtigt werden sollte, wurde ein Datum gewählt, das 1,25 Jahre vor der Diagnosestellung der Schilddrüsenerkrankung lag, da zu diesem Zeitpunkt in den Anamnesebögen erstmals die Erwähnung dieser Erkrankung auftauchte.

Da das Ziel der Studie darin bestand, die Häufigkeit von Zweitumoren zu beurteilen, musste eine Vergleichsgruppe definiert werden.

Als problematisch erwies sich hierbei der Umstand, dass hierzu idealerweise Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom des gleichen Typs und Stadiums erforderlich gewesen wären, die keine Radioiodtherapie erhalten hatten. Aufgrund der derzeit gültigen Leitlinien zur Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms existieren derartige Kollektive jedoch nicht. Papilläre Mikrokarzinome (pT1a) werden zwar üblicherweise nicht mit Radioiod behandelt, unterscheiden sich jedoch in ihrem biologischen Verhalten so stark von der hier betrachteten Gruppe (Rezidivrate: 0%, Mortalität: 0%), dass

sie als Vergleichskollektiv nicht geeignet erschienen. Dies gilt auch für ein historisches Kollektiv aus zugänglichen Datenbanken, da für dieses keine vergleichbaren Nachbeobachtungsdaten vorliegen würden. Als Vergleichsgruppe wurden daher Patienten gewählt, die eine Radioiodtherapie wegen einer gutartigen Schilddrüsenerkrankung erhalten hatten und für die Nachsorgedaten der eigenen Abteilung vorlagen.

Hierzu wurden 418 Patienten identifiziert, bei denen aufgrund einer gutartigen Schilddrüsenerkrankung (autonomes Adenom, Morbus Basedow, Kombination beider Erkrankungen) eine Radioiodtherapie in der Nuklearmedizinischen Abteilung in Tübingen durchgeführt worden war.

Kriterium für die Auswahl der Patienten war, dass zu jedem der Karzinompatienten ein passendes Match bezüglich Geschlecht und Alter gefunden werden sollte. So wurde für jedes Behandlungsjahr zunächst ermittelt, wie viele Männer und Frauen wegen einer malignen Erkrankung behandelt worden waren, für die dann mögliche Matchpartner gesucht wurden. Fanden sich mehrere passende Matchpartner, wurde die Auswahl per Zufall getroffen. Da diese Situation allerdings in weniger als 30% der Fälle eintrat, wurden auch Matches ausgewählt, die zwar das gleiche Geschlecht hatten, aber beim Alter eine Differenz von 1 bis 3 Jahren aufwiesen. Konnten keine Partner trotz Ausweitung des Altersspektrums gefunden werden, wurde die Altersgrenze um weitere 1 bis 2 Jahre angehoben bzw. gesenkt und nach Erhalt mehrerer passender Matches, zufällig ausgewählt.

In der nachfolgenden Tabelle sind die erhobenen Daten der benignen Vergleichsgruppe aufgeführt:

Erhobene Daten der Vergleichsgruppe:

Tabelle 2: Erhobene Daten der Vergleichsgruppe

Erhobene Daten	Erläuterung
ID	verschlüsselte Patientenidentifikationsnummer
Geburtsdatum	Geburtsdatum TT.MM.JJJJ
Geschlecht	Geschlecht 0 = männlich 1 = weiblich
fam_Dispo	familiäre Disposition 0 = kein Schilddrüsenkarzinom bzw. Schilddrüsenerkrankung bekannt 1 = Schilddrüsenkarzinom bekannt 2 = Schilddrüsenerkrankung, wie z.B. Knoten, Morbus Basedow, Hyperthyreose bekannt 3 = andere maligne Tumoren, wie z.B. Brustkrebs bekannt 4 = Schilddrüsenerkrankung bekannt und anderes Malignom bekannt 5 = kein Schilddrüsenkarzinom bekannt, aber anderes Malignom Dabei handelt es sich um rein anamnestische Daten, die nicht überprüft werden konnten.
Dignitaet_1	Dignität 0 = maligne Schilddrüsenerkrankung (Karzinom) 1 = benigne Schilddrüsenerkrankung
ED_1 / Beh_Beginn	Erstdiagnose TT.MM.JJJJ Entspricht dem Tag der 1. Radioiodtherapie und somit dem Tag des Behandlungsbeginns
Art	Art der Schilddrüsenerkrankung 11 = autonomes Adenome 12 = Morbus Basedow 13 = Kombination aus autonomen Adenom und Morbus Basedow

Alter_Beh_Beginn	Alter bei Behandlungsbeginn (Beh_Beginn – Geburtsdatum) / 365,25 = x Jahre
Anzahl_RIT_1	Anzahl der RIT
GAktivitaet_1	Gesamtaktivität der RIT, Einheit [GBq]
letzte_RIT_1	letzte RIT TT.MM.JJJJ
Ergebnis	Ergebnis nach Therapie 7 = keine erfolgreiche Behandlung nach 3 Monaten 9 = erfolgreiche Behandlung nach 3 Monaten
letzte_Beh	letzte Behandlung im UKT TT.MM.JJJJ
NBeob ¹	Nachbeobachtungszeit, Einheit [Jahre]
RIT_gesamt	Gesamtaktivität der Radioiodtherapien Einheit [GBq]
SD-Uptake	Schilddrüsen-Uptake, Angabe in %
eff_GKDosis ²	Effektive Ganzkörperdosis, Einheit [Sv] [69] Berechnung der effektiven Dosis nach ICRP 53 je nach Schilddrüsen-Uptake (5%, 15%, 25%, 35%, 45% und über 55%) mit einer effektiven Dosis von 2,3 bis 24 mSv/MBq und Multiplikation mit der Gesamtaktivität
F_ED_1	frühere maligne Tumorerkrankungen mit Erstdiagnose TT.MM.JJJJ
TuArt_1	Tumorart (und 11, 12 und 13 zusätzlich eingefügt) [167] 1 = Kopf- und Halstumoren 2 = Tumoren des Verdauungstraktes 3 = Lungen- und Pleuratumoren 4 = Knochen- und Weichteiltumoren 5 = Hauttumoren 6 = Mammatumoren 7 = Gynäkologische Tumoren 8 = Urologische Tumoren 11 = Hodgkin Lymphom 12 = Non-Hodgkin Lymphom 13 = CUP (Cancer of Unknown Primary)

F_ED_2	frühere maligne Tumorerkrankung mit Erstdiagnose TT.MM.JJJJ
TuArt_2	Tumorart Auflistung siehe TuArt_1
V_ED_1 ³	verspätet auftretende Tumorerkrankung mit Erstdiagnose TT.MM.JJJJ
Tumorart_1	Tumorart Auflistung siehe TuArt_1
V_ED_2	verspätet auftretende Tumorerkrankung mit Erstdiagnose TT.MM.JJJJ
Tumorart_2	Tumorart Auflistung siehe TuArt_2
V_ED_3	verspätet auftretende Tumorerkrankung mit Erstdiagnose TT.MM.JJJJ

Definition:

Nach-
beobachtungszeit¹ Zeitraum zwischen der ersten Radioiodtherapie und der letzten dokumentierten Behandlung im UKT oder extern.

effektive
Ganzkörperdosis² Berechnet sich durch Multiplikation der verabreichten Gesamtaktivität mit der effektiven Dosis (2,3 bis 24,0 mSv/MBq), welche sich nach ICRP 53 aus dem Schilddrüsen-Uptake im Radioiodtests ableitet (Zuordnung erfolgte auf die Gruppen 5%, 15%, 25%, 35%, 45% und 55%). Konnte bei 383 Patienten ermittelt werden, bei 35 fehlten die erforderlichen Angaben.

V_ED_1³ Als verspätet auftretende Tumorerkrankung wurden alle malignen Tumore berücksichtigt, die unmittelbar nach der Erstdiagnose der benignen Schilddrüsenerkrankung auftraten.

3.4 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm IBM SPSS® Version 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Mit dem Textverarbeitungsprogramm Microsoft Word 2016® wurden 24 Tabellen dargestellt.

Deskriptive Ergebnisse wurden je nach Vorliegen einer Normalverteilung als Median mit Minimum und Maximum oder Mittelwert mit Minimum und Maximum, angegeben.

Bei der schließenden Statistik wurden entsprechend den Skalenniveaus (nominal/ordinal/metrisch), der Art der Stichprobe (verbunden/unverbunden) und der Verteilung (Normalverteilung/keine Normalverteilung) geeignete Tests durchgeführt.

Generell lag bei allen getesteten Gruppen eine unverbundene Stichprobe vor.

Zur Ermittlung der Normalverteilung bei metrischen Skalenniveaus wurden in erster Linie die Werte für Schiefe und Kurtosis beurteilt. Lagen diese innerhalb eines Bereiches von -1 bis +1 wurde eine Normalverteilung angenommen. Lag einer dieser Werte knapp darüber bzw. darunter wurde unterstützend das Histogramm mit Normalverteilungskurve verwendet.

Anschließend wurden metrische Skalenniveaus abhängig von der Verteilung, einem T-Test oder Mann-Whitney-U-Test unterzogen.

Bei nominalen oder ordinalen Skalenniveaus erfolgte die Testung mittels Chi-Quadrat-Test oder Fischer-Exakt-Test. Dabei diente vor allem der Chi-Quadrat-Test zur Testung der Abhängigkeit der Variablen untereinander.

Zur zeitabhängigen Untersuchung wurde zum einen die Kaplan-Meier Methode und zum anderen die Cox-Regression verwendet.

Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Unter Anwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien, sowie des beschriebenen Matching-Prozesses wurden für die Gruppe der Schilddrüsenkarzinome 418 Patienten und für die Gruppe ohne Schilddrüsenkarzinom ebenfalls 418 Patienten ausgewählt. Die Gruppen werden nachfolgend hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit dargestellt. Hierbei wurden die Kriterien: Geschlechterverteilung, Altersverteilung und effektive Dosis betrachtet.

4.1.1 Geschlecht

Schilddrüsenkarzinomgruppe

Von den 418 Personen mit Schilddrüsenkarzinom sind 283 (67,7%) Frauen und 135 (32,3%) Männer.

Benigne Vergleichsgruppe

Durch den Matching-Prozess der benignen Vergleichsgruppe ist die Geschlechterverteilung mit 283 Frauen und 135 Männern identisch.

4.1.2 Alter

Schilddrüsenkarzinomgruppe

Das Durchschnittsalter der Schilddrüsenkarzinomgruppe lag bei 48,53 Jahren (Mittelwert) +/- 15,79 Jahren (Bereich von 5,96 und 85,23 Jahren).

Unter den männlichen Patienten lag das Durchschnittsalter bei 49,08 Jahren (Mittelwert) +/- 15,98 Jahren (Bereich von 5,96 und 79,34 Jahren).

Das durchschnittliche Alter der Frauen lag bei 48,27 Jahren (Mittelwert) +/- 15,73 Jahren (Bereich von 11,17 bis 85,23 Jahren).

Benigne Vergleichsgruppe

Das Durchschnittsalter lag bei 52,44 Jahren (Mittelwert) +/- 13,54 Jahren (Bereich von 18,34 bis 87,58 Jahren).

Im Schnitt lag das Alter der männlichen Patienten bei 54,60 Jahren (Mittelwert) +/- 13,12 Jahren (Bereich von 18,34 bis 84,91 Jahren).

Das durchschnittliche Alter der Frauen lag bei 51,42 Jahren (Mittelwert) +/- 13,64 Jahren (Bereich von 19,08 und 87,58 Jahren).

Vergleich beider Gruppen

In Abbildung 1 werden beide Gruppen bezüglich Durchschnittsalter und Altersbereich gegenübergestellt.

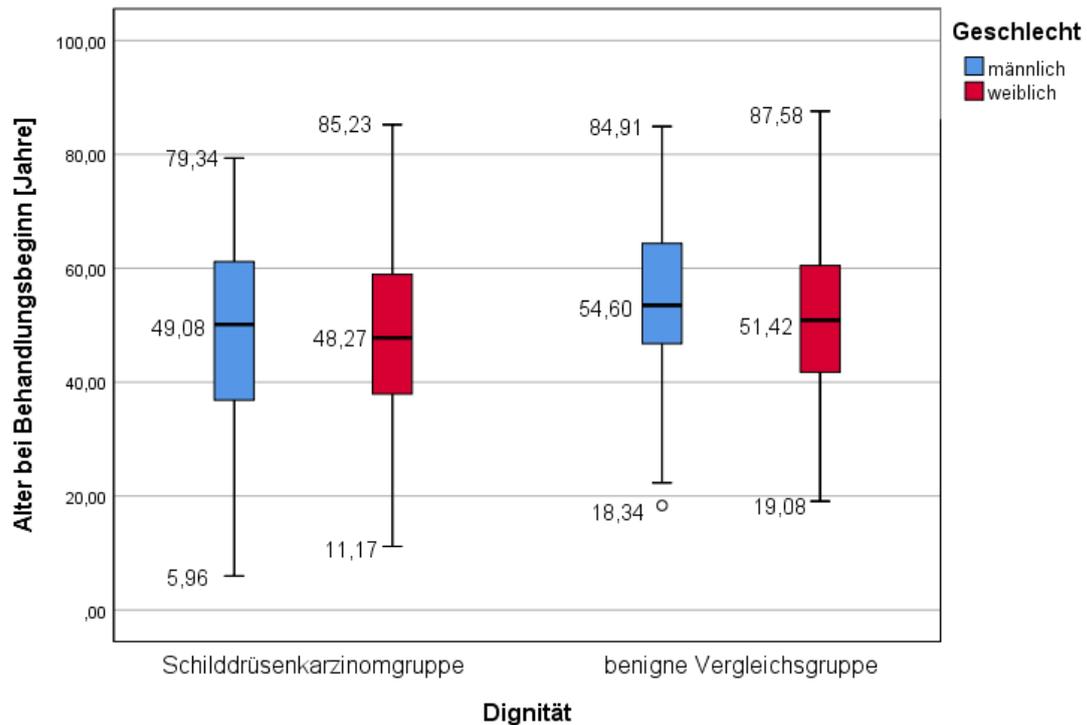


Abbildung 1: Vergleich der Karzinomgruppe und der benignen Vergleichsgruppe bezüglich Alter und Geschlecht

Aus der Abbildung 1 geht hervor, dass der Altersdurchschnitt der benignen Vergleichsgruppen um 3,91 Jahre höher ist. Der T-Test ergibt einen signifikanten Unterschied. Somit ist die benigne Vergleichsgruppe signifikant älter, was bei dem weiteren Vergleich beider Gruppen berücksichtigt werden muss (T-Test: $T = -3,849$; $p < 0,001$; $n = 836$).

Verteilung der Probanden bis zum 18. Lebensjahr

Innerhalb der benignen Vergleichsgruppe waren alle Probanden volljährig. Bei der malignen Gruppe waren 13 Kinder/Jugendliche eingeschlossen. Aus dieser Gruppe entwickelte ein Kind im Erwachsenenalter einen weiteren Tumor.

Zum Zeitpunkt der Schilddrüsenkarzinomdiagnose war das Kind 16,77 Jahre alt und erreichte nach der Thyreoidektomie und einmaliger Radioiodbehandlung eine Vollremission. Nach 7,76 Jahren wurde ein Plattenepithelkarzinom der Lidhaut diagnostiziert.

4.1.3 Effektive Dosis

Um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu prüfen, wird nachfolgend die durch die Radioiodbehandlung verursachte effektive Dosis der Patienten beider Gruppen verglichen.

Schilddrüsenkarzinomgruppe

Die 418 Patienten erhielten im Median eine effektive Dosis von 12,88 Sv, innerhalb eines Bereiches von 3,45 Sv und 99,82 Sv.

Benigne Vergleichsgruppe

Die effektive Dosis der 383 auswertbaren Patienten lag im Median bei 11,00 Sv, innerhalb eines Bereiches von 0,69 Sv und 168,60 Sv.

Vergleich beider Gruppen

Inwieweit ein signifikanter Unterschied in der effektiven Dosis der Patienten beider Gruppen besteht, wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht.

Das Testergebnis bestätigt, dass die Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom eine signifikant höhere effektive Ganzkörperdosis erhalten hatten (Mann-Whitney-U-Test: $U = 62931,50$; $p < 0,001$; $r = 0,185$; $n = 801$).

4.2 Hauptfragestellung: Häufung von Zweittumoren

Zunächst sollte innerhalb der beiden Gruppen untersucht werden, wie viele Zweittumore nach erfolgter Radioiodtherapie aufgetreten sind. Nachfolgend sollen beide Gruppen miteinander verglichen werden, um die Auswirkung bestimmter Faktoren, wie die der Nachbeobachtungszeit zu untersuchen. Im Anschluss erfolgte eine Betrachtung des Gesamtkollektivs, die den Einfluss auf die Zweittumorentstehung ausgehend vom Alter oder der effektiven Ganzkörperdosis untersuchen soll.

4.2.1 Schilddrüsenkarzinomgruppe

Anzahl und Entstehungszeitpunkt der aufgetretenen Zweittumore

Von den 418 Patienten entwickelten 40 im Anschluss an die Radioiodbehandlung mindestens einen Zweittumor. Zum Auftreten des Zweittumors kam es im Schnitt nach 6,24 Jahren (Mittelwert) \pm 3,74 Jahren (Bereich: 0,05 -14,75 Jahre).

Nachbeobachtungszeit

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Schilddrüsenkarzinomgruppe betrug 9,16 Jahre (Mittelwert) \pm 3,22 Jahre (Bereich: 4,92 - 17,56 Jahre).

Bei den 40 Patienten mit Sekundär malignomen lag die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer bei 10,54 Jahren (Mittelwert) \pm 3,35 Jahre (Bereich: 5,34 - 17,38 Jahre).

Bei Patienten ohne Zweittumorentwicklung betrug die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 9,02 Jahre (Mittelwert) \pm 3,17 Jahre (Bereich: 4,92 - 17,56 Jahre).

Um festzustellen, ob sich die Nachbeobachtungsdauer der Patienten mit bzw. ohne Zweittumor signifikant unterscheidet, wurde der T-Test angewendet.

Das Testergebnis lehnt die Nullhypothese, die keinen Unterschied beider Gruppen bezugnehmend auf die Nachbeobachtungszeit annimmt, ab. Dies bedeutet, dass Patienten mit Zweittumor im Schnitt eine längere Nachbeobachtungszeit aufwiesen als Patienten ohne Zweittumor (T-Test: $T = -2,865$; $p = 0,004$; $n = 418$).

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Dauer der Nachbeobachtungszeit einen Einfluss auf die Anzahl der nachgewiesenen Zweittumoren hat.

4.2.2 Benigne Vergleichsgruppe

Anzahl der nach der Radioiodtherapie aufgetretenen Tumore und Zeitpunkt der Diagnose

Von den 418 Personen entwickelten 36 nach Behandlung mit Radioiod ein Malignom. Es kam im Mittel 6,19 Jahre (Mittelwert) \pm 3,87 Jahre nach Radioiodbehandlung zur Ausbildung des Tumors. Der Bereich liegt zwischen 0,84 Jahren und 16,39 Jahren.

Nachbeobachtungszeit

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der gesamten benignen Patientengruppe betrug 6,20 Jahre (Mittelwert) \pm 4,62 Jahre (Bereich: 0,00 - 17,31 Jahre).

Bei den 36 Patienten mit einem Tumor betrug die Nachbeobachtungsdauer im Mittel 9,07 Jahre (Mittelwert) \pm 4,03 Jahre (Bereich: 1,63 - 16,39 Jahre).

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Patienten ohne Tumorentwicklung lag bei 5,93 Jahren (Mittelwert) +/- 4,59 Jahre (Bereich: 0,00 - 17,31 Jahre).

Inwieweit sich die Nachbeobachtungszeit beider Patientengruppen signifikant unterschied, wurde anhand des T-Tests geprüft.

Die Nullhypothese besagt, dass es keinen Unterschied bei der Nachbeobachtungszeit beider Gruppen gibt. Diese Aussage wird nach dem Testergebnis abgelehnt. Die Nachbeobachtungszeit der Patienten mit einem späteren Tumor war signifikant länger (T-Test: $T = -3,959$; $p < 0,001$; $n = 418$).

4.2.3 Vergleich der beiden Gruppen

Anzahl der nach Radioiodtherapie aufgetretenen Tumore

Innerhalb der Schilddrüsenkarzinomgruppe entwickelten 40 Patienten einen Tumor und innerhalb der benignen Vergleichsgruppe 36 Patienten. Ob dieser Unterschied signifikant ist, wurde mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft.

Die Nullhypothese lehnt einen möglichen Zusammenhang zwischen Dignität und der Häufigkeit der Ausbildung eines Zweittumors ab. Das Testergebnis bestätigt die Nullhypothese. Folglich erkrankten Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom nicht signifikant häufiger an einem weiteren Tumor als Patienten mit einer benignen Schilddrüsenerkrankung ($\chi^2 = 0,232$; $p = 0,630$; $n = 836$).

Zeitliches Auftreten des Tumors

Patienten mit Sekundärmalignom bzw. ausgebildeten Tumor

Die 40 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom entwickelten nach durchschnittlich 6,24 Jahren (Mittelwert) ein Sekundärmalignom und die 36 Patienten der benignen Vergleichsgruppe nach rund 6,19 Jahren (Mittelwert).

Inwieweit dieser Unterschied signifikant ist, wurde durch den T-Test überprüft. Die Nullhypothese besagt, dass es zwischen der Art der Schilddrüsenerkrankung (maligne oder benigne) und dem zeitlichen Auftreten des weiteren Tumors keinen signifikanten Unterschied gibt. Aufgrund des Testergebnisses muss die Nullhypothese angenommen werden. Folglich entwickeln Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nicht schneller einen weiteren Tumor als Patienten mit einer gutartigen Schilddrüsenerkrankung (T-Test: $T = 0,057$; $p = 0,954$; $n = 76$).

Abbildung 2 zeigt, nach wie vielen Jahre die Patienten der beiden Gruppen an einem Tumor erkrankten.

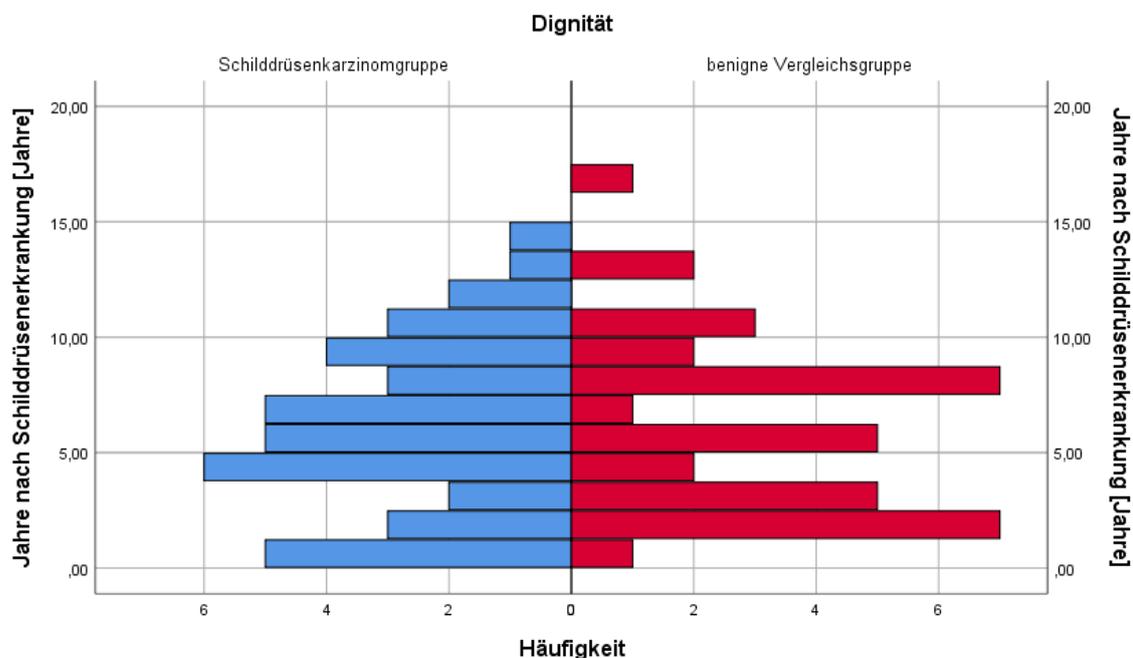


Abbildung 2: Anzahl der aufgetretenen Tumore in Abhängigkeit der Jahre nach Erstdiagnose der Schilddrüsenerkrankung (maligne) bzw. Radioiodbehandlung (benigne)

Nachbeobachtungszeit

Vergleich der Karzinom- und benignen Vergleichsgruppe

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der 418 Schilddrüsenkarzinompatienten lag bei 9,16 Jahren (Mittelwert) und die der 418 benignen Patienten bei 6,20 Jahren (Mittelwert).

Der Unterschied erwies sich mit dem T-Test als signifikant. Somit ist die Nachbeobachtungszeit der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom signifikant länger als die der benignen Vergleichsgruppe (T-Test: $T = 10,759$; $p < 0,001$; $n = 836$).

Vergleich der Patienten mit weiteren Tumoren

Im Durchschnitt betrug die Nachbeobachtungsdauer der 40 Schilddrüsenkarzinompatienten 10,54 Jahre (Mittelwert) und die der 36 Patienten der benignen Vergleichsgruppe 9,07 Jahre (Mittelwert).

Ob dieser Unterschied signifikant ist, wurde durch einen T-Test geprüft. Aufgrund des Testergebnisses muss die Nullhypothese angenommen werden, die besagt, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Nachbeobachtungsdauer gibt (T-Test: $T = 1,738$; $p = 0,086$; $n = 76$).

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Signifikanz nur knapp verfehlt wurde und möglicherweise bei einer größeren Gruppengröße doch erreicht worden wäre. Wie die vorangegangenen Tests gezeigt haben, hat die Länge der Nachbeobachtung einen Einfluss auf die Zahl der aufgetretenen Zweittumore.

Abbildung 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Nachbeobachtungszeiten innerhalb der Gruppen mit Schilddrüsenkarzinom und der benignen Vergleichsgruppe.

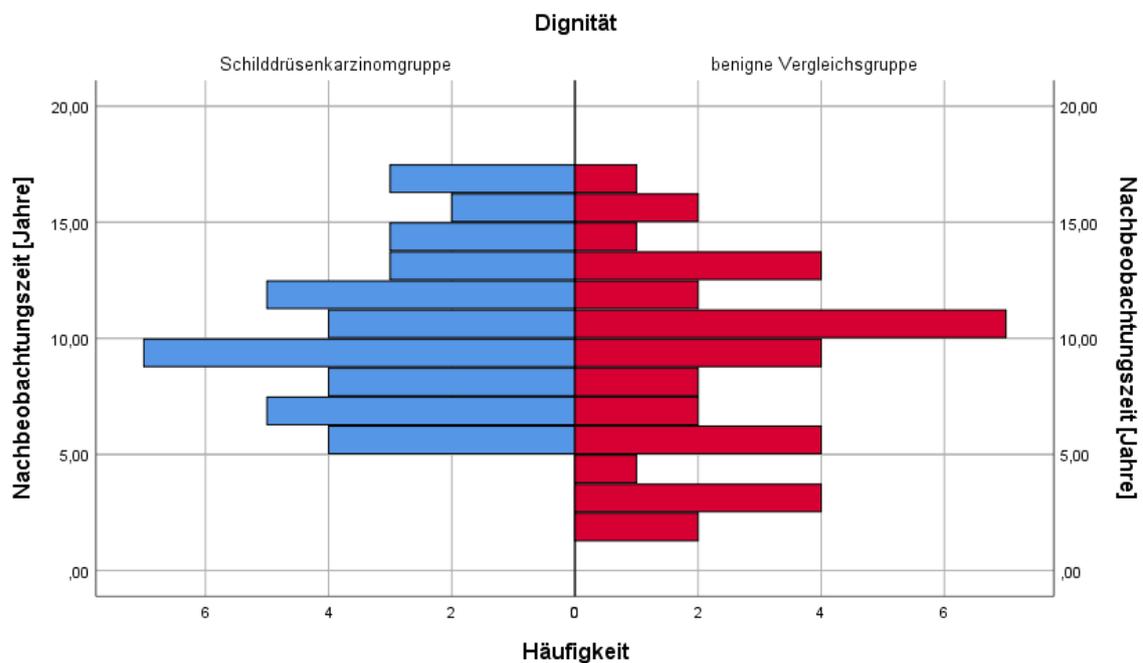


Abbildung 3: Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit später aufgetretenem weiteren Malignom

Vergleich der Patienten ohne spätere Tumoren

Die Schilddrüsenkarzinompatienten ohne Zweittumor kamen durchschnittlich auf eine Nachbeobachtungszeit von 9,02 Jahren (Mittelwert), die benigne Vergleichsgruppe auf 5,93 Jahre (Mittelwert).

Ob diese Differenz signifikant ist, wurde durch einen T-Test geprüft. Das Ergebnis bestätigt durch die Annahme der Alternativhypothese einen signifikanten Unterschied beider Gruppen in Bezug auf die Nachbeobachtungszeit.

Die Schilddrüsenkarzinompatienten hatten somit eine signifikant längere Nachbeobachtungszeit als die Patienten der benignen Vergleichsgruppe (T-Test: $T = 10,803$; $p < 0,001$; $n = 760$).

Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilungen der Nachbeobachtungszeit beider Gruppen.

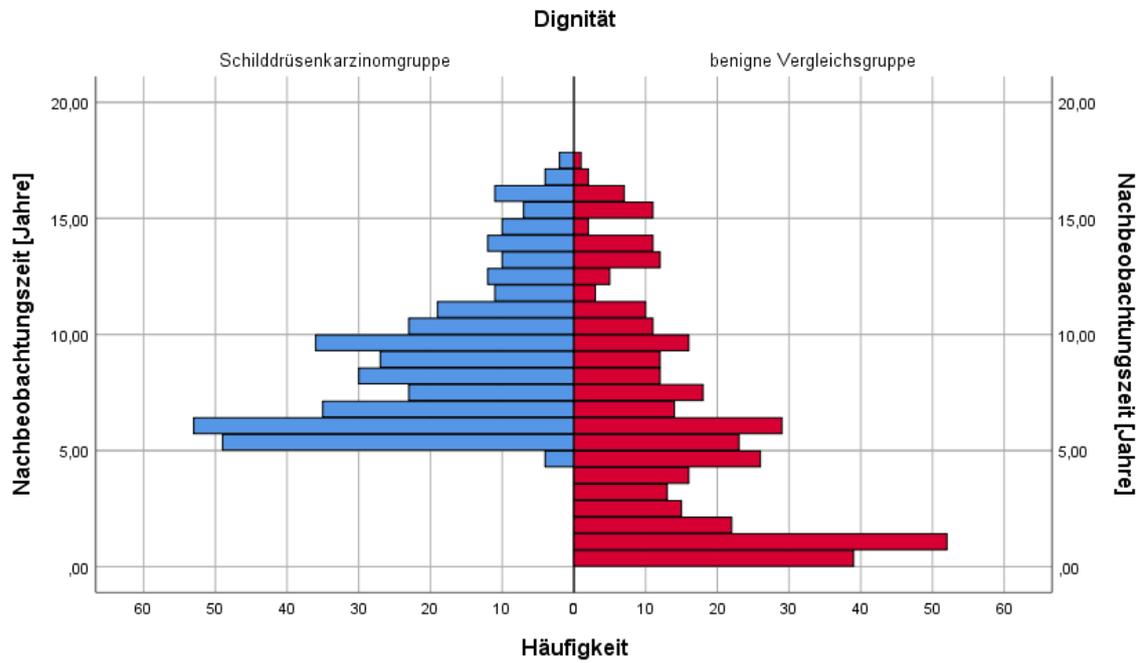


Abbildung 4: Nachbeobachtungszeit innerhalb der Schilddrüsenkarzinomgruppe und der benignen Vergleichsgruppe ohne späteren Tumor

Es ist somit nicht auszuschließen, dass die geringere Anzahl von späteren Tumoren in der benignen Vergleichsgruppe auf die kürzere Nachbeobachtungszeit zurückzuführen ist.

4.2.4 Vergleich des gesamten Studienkollektivs

Wie sich aus den bereits genannten Testungen ergeben hat, unterschieden sich die Karzinom- und benigne Vergleichsgruppe signifikant in Bezug auf Alter und auch auf die effektive Ganzkörperdosis. Inwieweit jede dieser Variablen einen Einfluss auf die Zweittumorentstehung hat und ob eine Abhängigkeit der Variablen untereinander besteht, sollte nachfolgend am gesamten Studienkollektiv durch die Cox-Regressionsanalyse und den Chi-Quadrat-Test untersucht werden.

Untersuchung des Einflusses von Alter und effektiver Ganzkörperdosis auf das zeitliche Auftreten eines Zweittumors

Tabelle 3: Ergebnisse der Cox-Regression bis zum Auftreten des Zweittumors

Variable	Hazard Ratio ¹	95% Konfidenzintervall für die Hazard Ratio	p-Wert
Alter bei Behandlungsbeginn [Jahre]	1,018	1,002 - 1,034	0,027
effektive Ganzkörperdosis [Sv]	1,014	1,001 - 1,027	0,036

Hazard Ratio¹ Entspricht dem pro Zeiteinheit geschätzten Risiko, welches zum Eintritt des Zielereignisses, in diesem Fall dem Auftreten des Zweittumors führt [171].

Aus den Ergebnissen der Cox-Regression geht hervor, dass sowohl zunehmendes Alter als auch eine steigende effektive Ganzkörperdosis einen Effekt auf die Zweittumorentstehung haben. So lässt sich aus Tabelle 3 entnehmen, dass das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Risikozunahme eines Zweittumors um 1,8% pro Alterszunahme um 1 Jahr hat. Ebenso zeigt die effektive Ganzkörperdosis einen signifikanten Effekt und beschreibt eine Risikosteigerung um 1,4% pro 1 Sv mehr erhaltener Dosis.

Inwieweit beide Variablen voneinander abhängig sind und sich möglicherweise gegenseitig beeinflussen, wird nachfolgend untersucht.

Untersuchung der gegenseitigen Abhängigkeit der Tumorentstehung vom Alter bei Behandlungsbeginn und der effektiven Ganzkörperdosis

Hier sollte geklärt werden, ob die einzelnen Variablen untereinander eine Abhängigkeit aufweisen. Hierfür wurden Gruppen gebildet, um eine Chi-Quadrat-Testung zu ermöglichen.

Tabelle 4: Kreuztabelle mit den Häufigkeitsverteilungen und Prozentangaben abhängig vom Alter bei Behandlungsbeginn, der effektiven Ganzkörperdosis sowie der Zweittumorzahl (hellgrau hinterlegt)

		Effektive Ganzkörperdosis [Sv]				Gesamt
		0 – 9,00 Sv	9,01 – 15,00 Sv	15,01 – 23,00 Sv	> 23,01 Sv	
Alter bei Behandlungsbeginn [Jahre]	0 – 40,0 Jahre	58 (28,7%)	61 (30,2%)	45 (22,3%)	38 (18,8%)	202 (100%)
		4	4	3	1	2TU
	40,01 – 50,0 Jahre	62 (29,5%)	54 (25,7%)	51 (24,3%)	43 (20,5%)	210 (100%)
		3	7	2	5	2TU
	50,01 – 60,0 Jahre	47 (23,3%)	50 (24,8%)	52 (25,7%)	53 (26,2%)	202 (100%)
		1	4	4	12	2TU
	> 60,01 Jahre	36 (16,2%)	38 (17,1%)	59 (26,6%)	89 (40,1%)	222 (100%)
		2	6	9	9	2TU
Gesamt		203 (24,3%)	203 (24,3%)	207 (24,8%)	223 (26,7%)	836

Der Chi-Quadrat-Test bestätigt den bereits aus Tabelle 4 ersichtlichen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Behandlungsbeginn und der effektiven Ganzkörperdosis. So lässt sich eine Tendenz erkennen, dass Patienten mit höherem Alter häufiger eine höhere effektive Dosis erhalten haben ($\chi^2 = 41,439$; $p < 0,001$; $n = 836$). Dieses Ergebnis ist vereinbar mit der Annahme, dass Patienten mit höherem Alter tendenziell ein höheres Tumorstadium aufweisen,

was häufiger mit einem schlechten klinischen Verlauf einhergeht und damit zu einem stärkeren Therapiebedarf mit erhöhter Gesamtaktivität an Radioiod führt [11], [32], [121].

Um festzustellen, ob beide Faktoren einen begünstigenden Effekt auf die Zweittumorentstehung haben und sich gegenseitig möglicherweise verstärken, wurde zusätzlich die Anzahl der aufgetretenen Zweittumoren in Tabelle 4 (hellgrau hinterlegt) angegeben. Hier lässt sich ableiten, dass die Zweittumoranzahl bei Patienten bis zu einem Alter von 50 Jahre mit zunehmender Dosis nicht ansteigt. Bei einem höheren Alter lässt sich eine Zweittumorzunahme bei höherer effektiver Dosis erkennen.

Um zu testen, ob sich die Zweittumorentstehung innerhalb der Altersgruppen bis bzw. über 50 Jahre oder bis bzw. über 23,0 Sv signifikant unterscheidet, wurde eine Chi-Quadrat Testung durchgeführt. Die Altersgrenze von 50 Jahren hat einen signifikanten Einfluss auf die Zweittumorentstehung ($\chi^2 = 4,139$; $p = 0,0042$; $n = 836$). Bei der effektiven Dosis wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt ($\chi^2 = 3,349$; $p = 0,067$; $n = 836$). Es lässt sich aber auch hier eine entsprechende Tendenz für eine Dosis über 23,0 Sv erkennen.

Hieraus lässt sich entnehmen, dass die beiden Variablen unabhängige Effekte beschreiben. Einerseits einen biologischen Alterseffekt, andererseits einen therapieassoziierten, radiogenen Effekt. Beide können sich gegenseitig jedoch potenzieren und verstärken. Dass der therapieassoziierte Faktor das Signifikanzniveau nicht erreichte, ist möglicherweise auf die ungleichen Fallzahlen (613 vs. 223) zurückzuführen.

4.3 Analyse einzelner Einflussfaktoren

Wie in 4.2. festgestellt wurde, zeigte die Häufigkeit der Entstehung von Zweitumoren keine allgemeine Abhängigkeit von der Art der mit Radioiod behandelten Schilddrüsenerkrankung (gut- oder bösartig). Daher sollte für die Schilddrüsenkarzinomgruppe gesondert untersucht werden, ob sich hier Faktoren identifizieren lassen, die die Ausbildung eines Sekundärmalignoms begünstigen.

4.3.1 Alter und Geschlecht

Alter

Zunächst wurde das Durchschnittsalter der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bei Therapiebeginn ermittelt und für die Gruppen mit bzw. ohne Zweitumore verglichen. Weiterhin sollte die Bedeutung der Altersgrenze von 45 Jahren, wie sie auch bei der TNM-Klassifikation berücksichtigt wird, untersucht werden.

Durchschnittsalter

Die 40 Patienten mit Sekundärmalignom waren bei der Diagnosestellung im Schnitt 53,67 Jahre (Mittelwert) +/- 13,77 Jahre alt. Das niedrigste Alter betrug 16,77 Jahre, das höchste Alter 77,35 Jahre.

Die 378 Patienten ohne Zweitumor, waren durchschnittlich 47,98 Jahre (Mittelwert) +/- 15,91 Jahre alt. Der Bereich lag zwischen 5,96 und 85,23 Jahren.

Ob der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen signifikant ist, wurde mit einem T-Test untersucht.

Das Ergebnis des T-Tests führt zur Annahme der Alternativhypothese, die besagt, dass es einen Unterschied beider Variablen gibt. Die 40 Patienten mit

einem Zweittumor waren zu Beginn der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms signifikant älter als die 378 Patienten, die keinen Tumor entwickelten. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein höheres Alter bei Therapiebeginn das Risiko eines Zweittumors begünstigt (T-Test: $T = -2,176$; $p = 0,030$; $n = 418$).

Altersgrenze von 45 Jahren

Tabelle 5 zeigt die Häufigkeit der Zweittumorentwicklung im Hinblick auf eine Altersgrenze von 45 Jahren.

Tabelle 5: Häufigkeit von Zweittumoren bei Patienten < 45 Jahren und darüber

		Zweittumor	Gesamt
Patientenalter	< 45 Jahre	10 (5,95%)	168 (100%)
	≥ 45 Jahre	30 (12,00%)	250 (100%)
	Gesamt	40	418

Es ist zu erkennen, dass Patienten, die bei der Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms älter als 45 Jahre waren, doppelt so häufig ein Sekundärmalignom entwickelt haben, als ihre jüngeren Leidensgenossen. Der Vergleich beider Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test bestätigt einen signifikanten Unterschied durch die Annahme der Alternativhypothese ($\chi^2 = 4,247$; $p = 0,039$; $n = 418$).

Geschlecht

Hier sollte untersucht werden, ob das Geschlecht Einfluss auf die Ausbildung eines Zweittumors hatte.

Tabelle 6 vergleicht die Häufigkeit der Zweittumorentwicklung unter den weiblichen und männlichen Patienten.

Tabelle 6: Zweittumorentwicklung bei beiden Geschlechtern

	maligne		
	männlich	weiblich	Gesamt
Anzahl der Zweittumore	15 (11,11%)	25 (8,83%)	40
Gesamt	135 (100%)	283 (100%)	

Aus der Tabelle wird bei kleiner Fallzahl deutlich, dass Männer häufiger einen Zweittumor entwickelten als Frauen. Der zur Prüfung dieses Unterschieds durchgeführte Chi-Quadrat-Test führte zur Annahme der Nullhypothese, die besagt, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von Zweittumoren gibt ($\chi^2 = 0,548$; $p = 0,459$; $n = 418$).

4.3.2 Tumorhistologie und UICC-Klassifikation

Histologische Form des Schilddrüsenkarzinoms

Bei 329 Patienten (78,7%) lag ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, bei 82 Patienten (19,6%) ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom, bei 5 Patienten (1,2%) eine Kombination aus papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom und bei 2 Patienten (0,5%) ein gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom vor.

Nun wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem histologischen Typ des Schilddrüsenkarzinoms und der Entstehung eines Zweittumors untersucht.

Tabelle 7 zeigt die Häufigkeitsverteilung von Zweittumoren innerhalb der histologischen Gruppen.

Tabelle 7: Zweittumorverteilung bezogen auf die Tumorhistologie

		Zweittumor	Gesamt
Histologische Formen	PTC	31 (9,40%)	329 (100%)
	FTC	9 (10,98%)	82 (100%)
	Sonstige	0 (0,0%)	7 (100%)
	Gesamt	40	

FTC = follicular thyroid carcinoma, follikuläres Schilddrüsenkarzinom

PTC = papillary thyroid carcinoma, papilläres Schilddrüsenkarzinom

Die Gruppen mit einer Kombination aus papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom bzw. mit einem gering differenzierten Schilddrüsenkarzinom wurden zu der Gruppe „Sonstige“ zusammengefasst.

Ob der Unterschied zwischen den papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen signifikant war, wurde durch einen Chi-Quadrat-Test geprüft.

Das Ergebnis führte zur Annahme der Nullhypothese und lehnte damit einen Zusammenhang zwischen der histologischen Form des Schilddrüsenkarzinoms und einem gehäuften Auftreten von Zweittumoren ab ($\chi^2 = 0,180$; $p = 0,671$; $n = 411$).

UICC-Klassifikation

Das Tumorstadium I wiesen mit 235 (56,2%) mehr als die Hälfte der 418 Patienten auf, das Stadium II 57 Patienten (13,6%), das Stadium III 39 Patienten (9,3%), das Stadium IVA 44 Patienten (10,5%), das Stadium IVB 1 Patient (0,2%) und das Stadium IVC 39 Patienten (9,3%). Eine Zuordnung war aufgrund fehlender Unterlagen bei 3 Patienten (0,7%) nicht möglich.

Tabelle 8 ermöglicht einen Überblick über die Anzahl der aufgetretenen Zweitumore bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen in den verschiedenen UICC-Stadien.

Tabelle 8: Zweitumorverteilung in Abhängigkeit vom UICC-Stadium des Primärtumors

		Anzahl verspäteter Zweitumore	Gesamt
Tumorstadium	I	19 (8,1%)	235 (100%)
	II	6 (10,5%)	57 (100%)
	III	4 (10,3%)	39 (100%)
	IVA+B+C	10 (11,9%)	84 (100%)
	Zuordnung nicht möglich	1	3
	Gesamt	40	418

Die Gruppen IVA, IVB und IVC wurden zusammengefasst, um eine höhere Fallzahl und somit bessere Vergleichbarkeit mit den anderen Gruppen zu erzielen.

Aus der Tabelle 9 geht hervor, dass die Patienten im Tumorstadium I weniger häufig ein Sekundärmalignom entwickelten als die Patienten in höheren Tumorstadien. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde untersucht, ob dieser Unterschied signifikant war.

Tabelle 9: Zweitumorverteilung bei Patienten mit dem UICC-Stadium I bzw. höher

		Anzahl verspäteter Zweitumoren	
		ja	Gesamt
Tumor- stadium	I	19 (8,1%)	235 (100%)
	II, III, IVA+B+C, Zuordnung nicht möglich	21 (11,5%)	183 (100%)

Das Testergebnis führte bei geringer Fallzahl zu einer Annahme der Nullhypothese. Das UICC-Stadium des Schilddrüsenkarzinoms hatte somit keine

signifikante Auswirkung auf die Wahrscheinlichkeit eines Zweittumors ($\chi^2 = 1,367$; $p = 0,242$; $n = 418$).

4.3.3 Aggressivität des Schilddrüsenkarzinoms

In diesem Kapitel sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem biologischen Verhalten des Schilddrüsenkarzinoms und der Zweittumorentstehung untersucht werden. Als Indikator des biologischen Verhaltens wurde hierbei das Langzeitergebnis nach erfolgter Therapie benutzt.

Ergebnis im Langzeitverlauf

Bei 339 Patienten (81,1%) zeigte sich eine dauerhafte Vollremission. Ein konstant minimal nachweisbares hTg lag bei 13 Patienten (3,1%) vor, bei 32 Patienten (7,7%) eine Tumorprogression, bei 9 Patienten (2,2%) ein stabiler Krankheitsverlauf bei Residualtumor und bei 25 Patienten (6,0%) ein Rezidiv nach vorheriger Remission.

Tabelle 10 zeigt, wie häufig sich im Langzeitverlauf in den einzelnen Gruppen ein Sekundärmalignom entwickelt hatte.

Tabelle 10: Zweittumorentstehung in Abhängigkeit vom Ergebnis der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

		verspätet aufgetretener Zweittumor	
		ja	Gesamt
Langzeitverlauf	Vollremission	28 (8,3%)	339 (100%)
	Vollremission*	2 (15,4%)	13 (100%)
	Progression	3 (9,4%)	32 (100%)
	Rezidiv	6 (24%)	25 (100%)
	stabile Erkrankung	1 (11,1%)	9 (100%)
	Gesamt	40	418

Vollremission* Nach Primärtherapie ist weder radiologisch, noch klinisch Tumorgewebe nachweisbar. Der hTg-Spiegel liegt knapp über der Nachweisgrenze, zeigt jedoch während der Nachbeobachtung keine Zunahme.

Um die Gruppen besser vergleichen zu können, wurden sie für die nachfolgenden Testungen in eine Gruppe mit bzw. ohne dauerhafte Vollremission zusammengefasst (Tabelle 11).

Vergleich der Patienten mit Vollremission bzw. ohne dauerhafte Vollremission

Tabelle 11: Zweittumorentwicklung bei Patienten mit bzw. ohne dauerhafter Vollremission im Langzeitverlauf

	Zweittumor	Gesamt
Vollremission	28 (8,26%)	339 (100%)
keine Vollremission	12 (15,19%)	79 (100%)
Gesamt	40	418

Eine Zweittumorentstehung trat bei Patienten ohne dauerhafte Vollremission deutlich häufiger auf. Ob dieser Unterschied signifikant ist, wurde mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht.

Das Ergebnis sagt durch Annahme der Nullhypothese aus, dass Patienten ohne Vollremission im Langzeitverlauf nicht häufiger ein Sekundärmalignom entwickeln als die übrigen Patienten. Es ist allerdings zu beachten, dass sich die Gruppen zahlenmäßig deutlich voneinander unterscheiden (339/79) und das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt wurde ($\chi^2 = 3,556$, $p = 0,059$, $n = 418$).

Vergleich von Patienten mit Progression bzw. mit Rezidiv oder stabilem Krankheitsverlauf

Nachfolgend sollen die Patienten, die keine dauerhafte Vollremission erreicht haben, genauer untersucht werden. Dabei handelt es sich um Patienten, die nach vorangegangener Vollremission ein Rezidiv entwickelten, bei Tumorpersistenz einen stabilen Krankheitsverlauf aufwiesen, oder in einer Progression der Tumorerkrankung verblieben sind. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden 2 Gruppen gebildet, wobei die eine Gruppe aus Patienten mit Progression gebildet wurde und die zweite eine Zusammenfassung von Patienten mit Rezidiv oder stabilem Krankheitsverlauf darstellte.

Rezidiv oder stabiler Krankheitsverlauf

Die 34 Patienten mit Rezidiv oder stabilem Krankheitsverlauf erreichten im Schnitt eine Nachbeobachtungsdauer von 9,63 Jahren (Mittelwert) +/- 3,17 Jahren, innerhalb des Bereiches von 4,98 Jahren und 16,78 Jahren.

Bei den 7 Patienten mit Zweitumor betrug die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer 11,86 Jahren (Mittelwert) +/- 3,03 Jahren, innerhalb eines Bereiches von 7,34 und 16,61 Jahren.

Zum Auftreten des Zweittumors kam es im Median nach 5,62 Jahren, innerhalb eines Bereiches von 0,90 Jahren und 13,23 Jahren.

Progression

Diese 32 Patienten hatten eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 8,15 Jahren (Mittelwert) +/- 2,17 Jahren, in einem Bereich von 4,92 Jahren und 13,01 Jahren.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der 3 Patienten mit Zweitumor lag bei 7,62 Jahren (Median), innerhalb eines Bereiches von 7,14 und 10,25 Jahren.

Die Tumoren entwickelten sich durchschnittlich nach 5,34 Jahren (Median), innerhalb eines Bereiches von 4,67 Jahren und 5,57 Jahren.

Vergleich beider Gruppen

Die Nachbeobachtungszeit der Progressionsgruppe war gemäß T-Test signifikant kürzer (T-Test: $T = -1,47447$; $p = 0,032$; $n = 66$).

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass 3 Patienten der Progressionsgruppe bereits während der Nachbeobachtungszeit verstarben, was zu einer verkürzten Nachbeobachtungszeit geführt hatte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hierdurch weitere Zweittumore dem Nachweis entgingen. Der Chi-Quadrat-Test lehnt einen signifikanten Unterschied beider Gruppen ab ($\chi^2 = 1,612$; $p = 0,204$; $n = 66$).

4.4 Einfluss von Radioiod

4.4.1 Anzahl der durchgeführten Radioiodtherapien

Hier sollte untersucht werden, ob die Anzahl der durchgeführten Radioiodtherapien einen Einfluss auf die Zweittumorentstehung hatte.

Tabelle 12 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Radioiodtherapien innerhalb der Patientengruppe mit Schilddrüsenkarzinom.

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Radioiodtherapien innerhalb der Patientengruppe mit Schilddrüsenkarzinom

		Personenanzahl
Anzahl der RIT pro Patient	1	255
	2	117
	3	20
	4	16
	5	9
	6	1
Gesamt		418

Um eine aussagekräftige Testung der Gruppen zu ermöglichen, wurden die 6 Gruppen zu 2 Gruppen zusammengefasst, die eine ähnliche Fallzahl aufwiesen. Dabei repräsentierte die erste Gruppe alle Patienten mit nur einer Radioiodbehandlung und die zweite Gruppe alle Patienten mit mehr als einer Radioiodtherapie.

Bei 17 (6,67%) der insgesamt 255 (100%) Patienten mit einer Radioiodtherapie, trat ein Sekundärmalignom auf.

Bei den 163 (100%) Patienten mit mehr als 1 Radioiodbehandlung entwickelten 23 (14,11%) einen Zweittumor.

Im Chi-Quadrat-Test bestätigte sich, dass es bei Patienten mit mehr als 1 Radioiodbehandlung signifikant häufiger zum Auftreten eines Sekundärmalignoms kam ($\chi^2 = 6,367$; $p = 0,012$; $n = 418$).

4.4.2 Verabreichte Gesamtaktivität

Ob die verabreichte Gesamtaktivität ebenso, wie die Anzahl der Radioiodtherapien einen Einfluss auf die Zweittumorentstehung hat, sollte in diesem Kapitel untersucht werden.

Gesamtaktivität der Patienten mit Zweittumor

Die 40 Patienten erhielten im Median eine Gesamtaktivität von 7,20 GBq, innerhalb eines Bereiches von 3,30 GBq und 43,40 GBq.

Gesamtaktivität der Patienten ohne Zweittumor

Die 378 Patienten ohne Ausbildung eines Sekundärmalignoms erhielten im Median eine Gesamtaktivität von 5,60 GBq, innerhalb eines Bereiches von 1,50 GBq und 38,20 GBq.

Vergleich beider Gruppen

Der Mann-Whitney-U-Test ergab, dass Patienten mit Zweittumore eine signifikant höhere Gesamtaktivität erhalten haben als die Patienten ohne Sekundärmalignom (Mann-Whitney-U-Test: $U = 5559,50$; $p = 0,006$; $r = 0,135$; $n = 418$).

Aktivitätsklassen

In Tabelle 13 wurden die Patienten gemäß der verabreichten Gesamtaktivität in 3 Klassen eingeteilt und diesen Gruppen jeweils die Anzahl der entstandenen Zweittumore zugeordnet.

Tabelle 13: Zweittumorhäufigkeit innerhalb der verschiedenen Aktivitätsklassen

		Zweittumor	Gesamt
Aktivität	< 3,7 GBq	8 (5,03%)	159 (100%)
	3,71 – 22,00 GBq	26 (11,11%)	234 (100%)
	> 22,01 GBq	6 (24,00%)	25 (100%)
	Gesamt	40	418

Es lässt sich erkennen, dass mit steigender Gesamtaktivität die Wahrscheinlichkeit eines Zweittumors zunimmt. Um eine Testung möglich zu machen, wurden in Tabelle 14 die Patienten in eine Gruppe mit einer Gesamtaktivität bis zu 3,70 GBq und eine zweite Gruppe mit einer Gesamtaktivität über 3,7 GBq aufgeteilt.

Tabelle 14: Zweittumorhäufigkeit bei den Aktivitätsklassen bis oder über 3,7 GBq

		Zweittumor	Gesamt
Aktivität	\leq 3,7 GBq	8 (5,03%)	159 (100%)
	> 3,7 GBq	32 (12,36%)	259 (100%)
	Gesamt	40	418

Es zeigt sich, dass Patienten mit einer Gesamtaktivität über mehr als 3,7 GBq häufiger einen Zweittumor entwickeln. Dieser Unterschied erweist sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant ($\chi^2 = 6,106$; $p = 0,013$; $n = 418$).

Wie bereits erwähnt, hatten sowohl das Alter als auch die verabreichte Gesamtaktivität einen signifikanten Einfluss auf die Zweittumorentstehung innerhalb der Schilddrüsenkarzinomgruppe. Der Einfluss beider Faktoren auf das zeitliche Auftreten eines Zweittumors sollte nachfolgend mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode untersucht werden.

Untersuchung des Einflusses von Alter und verabreichter Gesamtaktivität auf das zeitliche Auftreten eines Zweittumors

Zur Untersuchung wurden neue Gruppen gebildet, um eine annähernd gleiche Verteilung zu erhalten, welche in Tabelle 15 dargestellt sind.

Tabelle 15: Alters- und Gesamtaktivitätsgruppen für die Analyse des zeitlichen Auftretens von Zweittumoren

Gruppen aus verabreichter Gesamtaktivität und Alter	Gesamtzahl	Anzahl an aufgetretenen Zweittumoren	Zensiert ¹
0 – 3,70 GBq, 0 – 40,0 Jahre	46	4	42
0 – 3,70 GBq, 40,1 – 50,0 Jahre	46	2	44
0 – 3,70 GBq, 50,1 – 60,0 Jahre	35	0	35
0 – 3,70 GBq; > 60,1 Jahre	32	2	30
3,71 – 8,50 GBq, 0 – 40,0 Jahre	46	2	44
3,71 – 8,50 GBq, 40,1 – 50,0 Jahre	41	4	37
3,71 – 8,50 GBq, 50,1 – 60,0 Jahre	25	3	22
3,71 – 8,50 GBq, > 60,1 Jahre	25	6	19
> 8,51 GBq, 0 – 40,0 Jahre	31	1	30
> 8,51 GBq, 40,1 – 50,0 Jahre	18	2	16
> 8,51 GBq, 50,1 – 60,0 Jahre	30	10	20
> 8,51 GBq, > 60,1 Jahre	43	4	39
Gesamt	418	40	378

Zensiert¹ Wenn das zu erwartende Ereignis, in diesem Fall das Eintreten des Zweittumors, nicht erreicht wird [172].

Anhand der Tabelle kann vermutet werden, dass höheres Alter und/oder eine höhere verabreichte Gesamtaktivität sich gegenseitig beeinflussen und eine begünstigende Auswirkung auf das Zweittumoraufreten haben. Der Log-Rang-Test bestätigt diesen Zusammenhang mit einem signifikanten Testergebnis (Log-Rang = 28,331; $p = 0,003$; $n = 418$).

Kaplan-Meier Kurven sind in Abbildung 5 dargestellt. Für eine bessere Übersicht sind jeweils die beiden Maximal- und Minimalcurven farblich markiert sowie der Beginn der y-Achse (kumulierte Gesunde) bereits bei 50% der Gesunden.

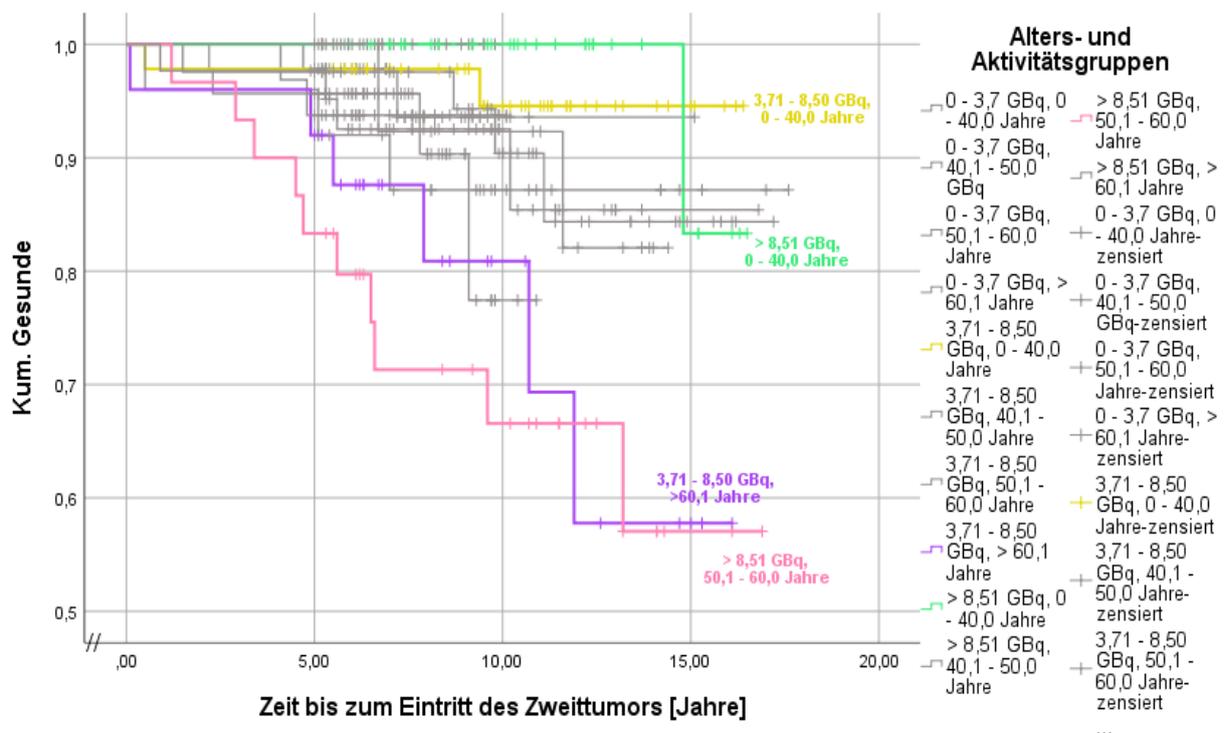


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven des zeitlichen Auftretens von Zweittumoren in den verschiedenen Alters- und Aktivitätsgruppen

An den Kurven lässt sich der begünstigende Einfluss eines Alters über 60 Jahre und einer Gesamtaktivität über 8,5 GBq auf die Entstehung von Zweittumoren erkennen.

4.5 Einfluss von Bestrahlung und Chemotherapie

Hier sollte untersucht werden, inwieweit begleitende Behandlungsmaßnahmen, wie eine externe Bestrahlung und/oder Chemotherapie Einfluss auf die Entstehung eines Zweittumors hatten.

Externe Bestrahlung

Aufgrund ausbleibender Tumorfreiheit bzw. Tumorkontrolle nach Primärtherapie ist bei 21 Patienten eine externe Strahlentherapie durchgeführt worden.

Von ihnen entwickelten 6 (28,57%) ein Sekundärmalignom (Tabelle 16). Ob dies signifikant häufiger als bei nicht extern bestrahlten Patienten geschah, sollte durch einen Chi-Quadrat-Test untersucht werden.

Tabelle 16: Zweittumorentwicklung bei Patienten mit/ohne Bestrahlung

	Zweittumor	Gesamt
externe Bestrahlung	6 (28,57%)	21 (100%)
keine externe Bestrahlung	34 (8,56%)	397 (100%)

Dieser bestätigt die Annahme, dass Patienten mit externer Bestrahlung signifikant häufiger einen Zweittumor entwickelten ($\chi^2 = 9,226$; $p = 0,002$; $n = 418$). Allerdings muss bei der Wertung des Ergebnisses berücksichtigt werden, dass 4 der 6 Zweittumore bereits vor Beginn der Strahlentherapie aufgetreten waren.

Aus Tabelle 17 können verschiedene Parameter entnommen werden, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Bestrahlungsfeld und der Lokalisation des Zweittumors bzw. einen Zusammenhang zur verabreichten Dosis bzw. Aktivität herzustellen.

Tabelle 17: Übersicht über die bestrahlte Region mit Dosis und Bestrahlungszeitpunkt sowie den Entstehungsort des Zweittumors bei betroffenen Patienten (grau hinterlegt)

Pat. ID	Abstand der RTx nach Primär-diagnose	Bestrahlungsfeld	Gesamtdosis [Gy]	Anzahl an RIT	RIT-gesamt [GBq]	2Tu	Erst-diagnose des 2Tu	Lokalisation 2TU	zeitlicher Abstand zu RTx
203	0,42 Jahre	Hals	78	2	18,5	nein			
22	0,76 Jahre	Hals + oberes Mediastinum	56	1	5,67	nein			
14	3,08 Jahre	Hals	66	4	43,40	ja	01.01.2005	Nierenzell-CA	1,59 Jahre
119	0,29 Jahre	Hals + oberes Mediastinum	60	2	15,0	nein			
163	0,03 Jahre	Hals	115,5	2	13,35	nein			
147	0,84 Jahre	Hals + oberes Mediastinum	114	3	23,0	nein			
166	1,22 Jahre	Hals	60	3	22,20	nein			
202	0,40 Jahre	Hals	66	2	13,5	ja	01.10.2011	Mamma-CA	6,08 Jahre
74	4,83 Jahre	Cerebrum, HWK, LWK	67,5	5	38,07	nein			
292	0,33 Jahre	Hals + oberes Mediastinum	126	2	14,8	nein			
96	7,58 Jahre	Cerebrum, LWK	130	5	38,3	ja	01.11.2006	CUP	- 0,91 Jahre
359	0,47 Jahre	Sternum	30	5	35,3	nein			
156	5,91 Jahre	Ganzhirn, rechter Femur, LWS	208	4	29,3	ja	01.10.2009	Mamma-CA	- 0,34 Jahre
36	9,49 Jahre	Hals	50	1	7,6	ja	01.08.2006	Colon-CA	- 4,00 Jahre
478	0,31 Jahre	BWK, rechte Orbita, Schädelgrube	35	5	9,4	nein			
94	8,26 Jahre	linker Femur	50	2	15,7	ja	09.06.2009	PLECA re. Unterlid	- 1,65 Jahre
489	0,11 Jahre	BWK, LWK, Rippen	40	3	14,1	nein			
364	2,52 Jahre	BWK, Rippen	70	4	24,8	nein			
245	5,06 Jahre	Hals	60	2	11,0	nein			
396	0,14 Jahre	Hals	66	1	3,6	nein			
194	7,70 Jahre	BWK, Cerebrum, LWK	129	4	28,0	nein			

Aus Tabelle 17 ergibt sich kein Zusammenhang zwischen den Bestrahlungsfeldern und der Lokalisation des Zweittumors. Allenfalls für den Patienten 202 mit einem Mammakarzinom wäre je nach exakter Lage des Bestrahlungsfeldes ggfs. ein Zusammenhang mit der externen Bestrahlung denkbar.

Demgegenüber weist die Gruppe vielfach weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Zweittumoren auf, wie z.B. die Anzahl der Radioiodtherapien oder die verabreichte Gesamtaktivität der Radioiodbehandlungen.

Chemotherapie

Insgesamt erhielten 8 Patienten eine Chemotherapie.

Von diesen 8 (100%) Patienten entwickelten 2 (25%) ein Sekundärmalignom (Tabelle 18). Durch den Chi-Quadrat-Test sollte geprüft werden, ob dies eine signifikante Häufung darstellt.

Tabelle 18: Zweittumorentwicklung bei Patienten mit/ohne Chemotherapie

	Zweittumor	Gesamt
Chemotherapie	2 (25,00%)	8 (100%)
keine Chemotherapie	38 (9,27%)	410 (100%)

Durch die Annahme der Nullhypothese wird ein signifikant gehäuftes Auftreten von Zweittumoren bei Patienten mit Chemotherapie nicht bestätigt ($\chi^2 = 2,244$; $p = 0,134$; $n = 418$). Allerdings muss die Aussagekraft dieses Ergebnisses aufgrund der geringen und ungleichen Fallzahl in Frage gestellt werden.

Tabelle 19 gibt eine Übersicht über den zeitlichen Rahmen der Chemotherapie und den Zeitpunkt und Entstehungsort des Zweittumors.

Tabelle 19: Auftreten eines Zweittumors bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten

Pat. ID	Abstand der Chemotherapie nach Erstdiagnose	zusätzliche externe Bestrahlung	Anzahl der RIT	Gesamtaktivität der RIT [MBq]	2Tu	Lokalisation 2Tu	zeitlicher Abstand zu ChT
156	2,74 Jahre	ja	4	29,3	ja	Mamma-CA	2,83 Jahre
96	6,19 Jahre	ja	5	38,3	ja	CUP	- 0,91 Jahre
245	1,73 Jahre	ja	2	11,0	nein		
364	4,45 Jahre	ja	4	24,8	nein		
341	4,46 Jahre	nein	4	21,8	nein		
523	2,48 Jahre	nein	3	17,9	nein		
203	7,84 Jahre	nein	2	15,1	nein		
348	4,77 Jahre	ja	3	14,1	nein		

Aus der Tabelle wird deutlich, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Chemotherapie und dem Auftreten des Zweittumors nicht wahrscheinlich ist (kurzer zeitlicher Abstand nach bzw. Diagnose des Zweittumors bereits vor Durchführung der Chemotherapie). Allerdings liegen bei allen Patienten weitere Risikofaktoren für das Auftreten eines Zweittumors vor (Anzahl an Radioiodtherapien, Gesamtaktivität vorausgegangener Radioiodbehandlungen).

4.6 Einfluss der Familien- und Eigenanamnese

4.6.1 Eigenanamnese

In diesem Kapitel sollte geprüft werden, wie viele Patienten vor der Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms bereits an einem Tumor erkrankt waren und ob dieses vorangegangene Tumorleiden einen möglichen Einfluss auf die Ausbildung weiterer Tumore hatte.

Von 29 (6,9%) der 418 (100%) an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten wurde anamnestisch eine vorherige Tumorerkrankung angegeben.

Von diesen entwickelten 4 (13,79%) nach der Schilddrüsenkarzinomtherapie einen weiteren Tumor (Tabelle 20). Ob dies einer signifikanten Häufung entspricht, sollte durch einen Chi-Quadrat-Test ermittelt werden.

Tabelle 20: Zweittumorhäufigkeit bei Patienten mit/ohne früheren Tumorerkrankungen

	Zweittumor nach RIT	Gesamt
frühere Tumorerkrankung	4 (13,79%)	29 (100%)
keine frühere Tumorerkrankung	36 (9,25%)	389 (100%)
Gesamt	40	418

Durch die Annahme der Nullhypothese wird dieser Zusammenhang abgelehnt ($\chi^2 = 0,642$; $p = 0,423$; $n = 418$).

Auch bei dieser Betrachtung reduziert jedoch die geringe Fallzahl die Aussagekraft des Ergebnisses.

4.6.2 Familienanamnese

Nachfolgend sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen gehäufter Zweittumorentstehung und dem Vorkommen von Schilddrüsenkarzinomen in der Familie untersucht werden.

Schilddrüsenkarzinomanamnese

Von den 418 Schilddrüsenkarzinompatienten (100%) war bei 156 (37,3%) eine familiäre Anamnese verfügbar, bei 10 war diese positiv für Schilddrüsenkarzinome.

Um prüfen zu können, ob bei diesen Patienten signifikant häufiger Schilddrüsenkarzinome aufgetreten waren, wurde ein Vergleich mit der benignen Vergleichsgruppe vorgenommen.

Innerhalb der benignen Vergleichsgruppe lag bei 115 Patienten eine Familienanamnese vor, die bei 1 Person positiv für Schilddrüsenkarzinome war.

Tabelle 21 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit einer positiven Schilddrüsenkarzinomanamnese in der Patientengruppe mit Schilddrüsenkarzinomen und der benignen Vergleichsgruppe.

Tabelle 21: Häufigkeit einer positiven familiären Schilddrüsenkarzinomanamnese bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und der benignen Vergleichsgruppe

		positive Schilddrüsenkarzinomanamnese	Familienanamnese vorhanden
Dignität	maligne	10 (6,41%)	156 (100%)
	benigne	1 (0,87%)	115 (100%)
	Gesamt	11	271

Der Chi-Quadrat-Tests bestätigt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer familiären Schilddrüsenkarzinomanamnese und dem Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms besteht ($\chi^2 = 5,219$; $p = 0,022$; $n = 271$).

Tumoranamnese

Weiter wurde untersucht, wie häufig Patienten mit positiver familiärer Tumoranamnese weitere Tumore ausbildeten.

Von den 26 (100%) Patienten mit positiver Tumoranamnese entwickelten 3 (11,54%) ein Sekundärmalignom.

Von den 130 (100%) Patienten ohne positive Tumoranamnese geschah dies bei 7 (5,38%) Patienten.

Aufgrund des Chi-Quadrat-Tests ergab sich kein Hinweis auf einen signifikanten Zusammenhang ($\chi^2 = 1,368$; $p = 0,242$; $n = 156$).

Auch bei der Bewertung dieses Ergebnisses muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich um kleine Fallzahlen und unterschiedliche Gruppengrößen handelt.

4.7 Lokalisation der Zweittumore

Da sich das verabreichte Radioiod nicht nur im Tumor und im Restschilddrüsengewebe anreichert, sondern während der Verteilungs- und Ausscheidungsvorgänge weitere Organe (Aufnahme im Magen, den Speicheldrüsen und der Brustdrüse, Ausscheidung über Galle/Darm und Nieren) passiert, sollte in diesem Kapitel untersucht werden, ob es speziell in diesen Organen gehäuft zum Auftreten von Zweittumoren gekommen ist. Hier wurde die Gesamtanzahl von 47 Tumoren berücksichtigt, da 6 Patienten 2 weitere Malignome entwickelten und ein Patient sogar 3 Tumore [7], [41], [89], [17], [62].

4.7.1 Lokalisation der Zweittumoren

Tabelle 22: Lokalisation und Häufigkeit der Zweittumore bezogen auf die Patientenzahl

Tumorart	Kopf- und Halstumor	Tumor des Verdauungstraktes	Lungen- und Pleuratumor	Knochen- und Weichteiltumor	Hauttumor	Mammatumor	Gynäkologischer Tumor	Urologischer Tumor	Hodgkin-Lymphom	Non-Hodgkin-Lymphom	Tumor des blutbildenden Systems	CUP (cancer of Unknown Primary)	Tumoranzahl	Personenanzahl
	0	5	1	2	11	11	1	10	0	5	0	1	47	418
	0%	1,2%	0,2%	0,5%	2,6%	2,6%	0,2%	2,4%	0%	1,2%	0%	0,2%		100%

Wegen der hohen Strahlenempfindlichkeit hämatologischer Neoplasien sollen diese besonders betrachtet werden, ebenso die Mammatumore, urologische Tumore, sowie Verdauungstraktumore.

Dabei sollte neben der Häufigkeit auch der Zusammenhang zwischen verabreichter Gesamtaktivität von Radioiod und dem Auftreten des entsprechenden Tumors untersucht werden.

4.7.2 Mammatumore

Unter den 283 weiblichen Schilddrüsenkarzinompatientinnen erkrankten 10 an einem Mammakarzinom. Die jeweils verabreichte Gesamtaktivität betrug bei den 10 Patientinnen im Mittelwert 13,69 GBq (Median = 11,05 GBq), innerhalb eines Bereiches von 3,70 GBq und 29,70 GBq.

Die 273 Patientinnen ohne Mammakarzinom erhielten im Median 5,90 GBq, innerhalb eines Bereiches von 1,5 GBq und 43,4 GBq.

Vergleich der Gruppen mit/ohne Mammatumore

Da bei den 10 Patientinnen mit Mammakarzinom im Vergleich zu den 273 Patientinnen ohne Mammakarzinom die verabreichte Radioaktivität keine Normalverteilung zeigte, wurde zur Vergleichbarkeit beider Gruppen der Median herangezogen.

Inwieweit sich die Radioiod-Gesamtaktivität bei den Patientinnen mit bzw. ohne Mammakarzinom signifikant voneinander unterschied, wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests geprüft und bestätigt, dass Frauen, die ein Mammakarzinom entwickelten, eine signifikant höhere Gesamtaktivität an Radioiod erhalten hatten (Mann-Whitney-U-Test: $U = 811,00$; $p = 0,029$; $r = 0,130$; $n = 283$).

Alter

Die 273 Patientinnen ohne Mammakarzinom waren bei der Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms im Mittel 48,17 Jahre alt, innerhalb eines Bereiches von 11,17 bis 85,23 Jahren.

Bei den 10 Patientinnen mit Mammakarzinom betrug das durchschnittliche Alter bei Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms 50,83 Jahre (Mittelwert), innerhalb eines Bereiches von 36,38 bis 75,70 Jahren.

Vergleich beider Gruppen

Ob die Altersdifferenz beider Gruppen von 2,66 Jahren einen signifikanten Einfluss hatte, wurde mit Hilfe des T-Tests untersucht.

Dieser lehnt einen signifikanten Unterschied durch Annahme der Nullhypothese ab (T-Test: $T = -0,524$; $p = 0,60$; $n = 283$).

Vergleich zur weiblichen deutschen Allgemeinbevölkerung

Nachfolgend sollte durch einen Vergleich zur weiblichen deutschen Allgemeinbevölkerung ermittelt werden, ob die Frauen nach Radioiodbehandlung gehäuft Mammakarzinome ausgebildet hatten. Der Vergleich erfolgte zu einer Altersgruppe zwischen 50 - 54 Jahren.

Zur korrekten Durchführung des Tests wurde innerhalb der eigenen Studiengruppe die Anzahl der Frauen pro 1 Karzinomerkrankung berechnet (von 283 Frauen erkrankten jährlich 1,31 Frauen an einem Mammakarzinom, dies entspricht etwa 1 von 200 Frauen).

Tabelle 23: Häufigkeit von Mammakarzinomen innerhalb der Studiengruppe, verglichen mit der deutschen Allgemeinbevölkerung

	Anzahl an Frauen ohne Mammakarzinom	Anzahl an Mammakarzinom	Gesamte Anzahl an Frauen im Jahr 2011 zwischen 50 - 54 Jahren
Deutsche Allgemeinbevölkerung	2 945 183 (99,7%)	7 979 (0,3%)	2 953 102 (100%)
Eigene Studie	199 (99,5%)	1 (0,5%)	200 (100%)

Tabelle 23 zeigt ähnliche Häufigkeiten. Ob dennoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht, wurde durch den Fischer-Exakt-Test geprüft. Dieser lehnte einen signifikanten Zusammenhang ab ($p = 0,416$). Somit kann davon ausgegangen werden, dass Schilddrüsenkarzinompatientinnen nicht häufiger an einem Mammakarzinom erkranken als die Frauen der deutschen Allgemeinbevölkerung. Eine verlässliche Beantwortung der Fragestellung ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl und sehr ungleichen Gruppengrößen nicht möglich.

4.7.3 Urologische Tumore, Non-Hodgkin Lymphome, GI-Trakt Tumore

In Tabelle 24 werden die Ergebnisse bezüglich der Entstehung von urologischen Tumoren, Non-Hodgkin-Lymphomen und GI-Trakt Tumoren dargestellt.

Tabelle 24: Gesamtaktivität bei Patienten mit/ohne Zweittumore (Urologische Tumore, Non-Hodgkin Lymphome, GI-Trakt Tumore)

Tumorart		Patientenanzahl [n]	Gesamtaktivität [GBq]	Mann-Whitney-U-Test
Urologische Tumore	mit	8	7,35 GBq (Bereich: 3,50 – 43,2 GBq)	nicht signifikant (U= 1222,50; p = 0,216; r = 0,061; n = 418)
	ohne	408	5,6 GBq (Bereich: 1,5 – 40,0 GBq)	
dabei erkrankten zwei Patienten an zwei verschiedenen urologischen Tumoren				

Tumorart		Patientenanzahl [n]	Gesamtaktivität [GBq]	Mann-Whitney-U-Test
Non-Hodgkin-Lymphome	mit	5	7,10 GBq (Bereich: 3,80 – 40,00 GBq)	nicht signifikant (U= 720,00, p = 0,243; r = 0,06; n = 418)
	ohne	413	5,60 GBq (Bereich: 1,50 – 43 GBq)	
GI-Trakt Tumoren	mit	5	7,4 GBq (Bereich: 5,80 – 11,00 GBq)	nicht signifikant (U= 728,00, p = 0,255; r = 0,056, n = 418)
	ohne	413	5,6 GBq (Bereich: 7,50 – 43,40 GBq)	

Aus der Tabelle und den Testergebnissen geht hervor, dass sich die Gesamtaktivität der Patienten mit bzw. ohne Zweittumor nicht signifikant voneinander unterscheiden.

4.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Grundhypothese: Bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom kommt es im Vergleich zu Patienten ohne Schilddrüsenkarzinom nach Radioiodtherapie gehäuft zu Zweittumoren.

➤ nicht bestätigt

Das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms hat keine gesicherte Auswirkung auf die Ausbildung eines Zweittumors. Die Zweittumorraten bei Karzinompatienten lag bei 40 auf 10,54 Jahre und entspricht einer jährlichen Inzidenz von 3,80 Erkrankungen. Patienten mit einer gutartigen Schilddrüsenerkrankung entwickelten auf 9,07 Jahre 36 Tumore, was einer jährlichen Inzidenz von 3,97 Erkrankungen entspricht.

Die Häufigkeit des Entstehens von Zweittumoren hängt von der durch die Radioiodbehandlung verursachten Strahlendosis ab.

➤ korrekt

Patienten mit mehr als 1 Radioiodtherapie bzw. einer höheren Gesamtaktivität als 3,70 GBq ^{131}I entwickeln signifikant häufiger ein Sekundärmalignom als Patienten mit nur einer Therapie bzw. einer Gesamtaktivität bis 3,70 GBq. Außerdem zeigte sich auch ein Effekt auf das zeitliche Auftreten des Zweittumors. Eine ähnliche Tendenz ist bei der effektiven Dosis zu erkennen, auch wenn das Signifikanzniveau hier knapp verfehlt wurde.

Die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von Zweittumoren hängt vom Alter des Patienten bei Diagnosestellung des Schilddrüsenkarzinoms ab.

➤ korrekt

Ein höheres Alter bei Diagnosestellung steigert nicht nur das Risiko an einem Zweittumor zu erkranken, sondern beeinflusst auch dessen zeitliches Auftreten.

Der histologische Typ und klinische Verlauf des jeweiligen Schilddrüsenkarzinoms haben einen Einfluss auf die Häufigkeit der Entstehung von Zweittumoren.

➤ nicht bestätigt bzw. unsicher

Der histologische Typ des Schilddrüsenkarzinoms hat keinen Einfluss auf die Häufigkeit der Entstehung eines Sekundärmalignoms. Bezüglich des klinischen Verlaufs wurde bei der Testung zwischen Patienten mit oder ohne erreichter Vollremission das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt.

Ist im Rahmen der Behandlung eine Radio- und/oder Chemotherapie erfolgt, so erhöht dies die Wahrscheinlichkeit des Entstehens von Zweittumoren.

➤ nicht bestätigt

Bei Patienten mit externer Strahlentherapie traten zwar gehäuft Zweittumore auf, allerdings mehrheitlich bereits vor der Strahlentherapie und jeweils außerhalb des Bestrahlungsfeldes, sodass ein kausaler Zusammenhang ausgeschlossen werden kann. Für Patienten mit einer Chemotherapie ließ sich bei sehr geringer Fallzahl die Situation nicht zuverlässig beurteilen.

Patienten mit einer positiven Familienanamnese für maligne Tumore entwickeln häufiger Zweittumore.

➤ nicht bestätigt

Das Auftreten von malignen Tumoren in der Familie erhöht nicht das Risiko einer Ausbildung von Sekundärmalignomen.

Weitere Ergebnisse

Patienten mit positiver familiärer Schilddrüsenkarzinomanamnese entwickeln häufiger ein Schilddrüsenkarzinom als Patienten mit negativer Anamnese.

Frauen, die später an einem Mammakarzinom erkrankten, erhielten eine höhere Gesamtaktivität an Radioiod als Frauen ohne Mammakarzinom. Im Vergleich zur weiblichen deutschen Allgemeinbevölkerung lag jedoch keine erhöhte Mammakarzinomrate vor.

5 Diskussion

Im Rahmen der vorgelegten Arbeit wurde das Auftreten von Zweittumoren nach Behandlung eines Schilddrüsenkarzinoms untersucht. Treten sie in dieser Situation häufiger auf als bei Patienten mit gutartigen Erkrankungen der Schilddrüse? Stellt das Schilddrüsenkarzinom per se einen Risikofaktor dar, oder die zur Behandlung eingesetzten Verfahren, insbesondere die Radioiodbehandlung? Diese spezielle Thematik wurde bisher noch nicht systematisch untersucht, wenn auch bereits in einigen Studien über eine Häufung von Zweittumoren nach einer Radioiodbehandlung von Schilddrüsenkarzinomen berichtet worden ist. Die Studien wiesen hohe Probandenzahlen auf, unterschieden sich jedoch in ihrer Herangehensweise von der vorgelegten Arbeit. So erhielten alle hier eingeschlossenen Patienten eine Radioiodbehandlung, während dies bei vielen früheren Studien nicht der Fall war, wie beispielsweise bei Endo et al. oder Silva-Vieira et al. Ebenso wurde in dieser Arbeit die Dosisabhängigkeit der Entstehung von Zweittumoren geprüft, die nur bei wenigen Studien bis dato berücksichtigt wurde [159], [60], [15], [126], [42], [152], [145], [118], [129], [158], [159], [38].

Ein weiterer deutlicher Unterschied zu früheren Arbeiten besteht in der Auswahl der Vergleichsgruppe. In den meisten Studien diente als Vergleichsgruppe die Allgemeinbevölkerung. Dabei wird über Krebsregister bzw. spezielle Institutionen des jeweiligen Landes für einen definierten Zeitraum eine Durchschnittsbevölkerung gebildet, deren Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft mit der untersuchten Personengruppe vergleichbar ist und anhand dieser Durchschnittsbevölkerung die zu erwartende Karzinomhäufigkeit ermittelt wird. Zum Vergleich mit der jeweiligen Studienkohorte erfolgt dann die Berechnung des SIR (Standardized Incidence Ratio), indem die Anzahl der beobachteten Krebsfälle der Studienkohorte durch die Anzahl der zu erwartenden Krebsfälle der Durchschnittsbevölkerung dividiert wird. Aus dem Ergebnis lässt sich entnehmen, ob die jeweilige Krebsart in der Studienkohorte

gehäuft auftritt. Allerdings stellt sich bei dieser Vorgehensweise die Frage, ob die Qualität der Vergleichsdaten (Durchschnittsbevölkerung) mit den aus realen Krankheitsverläufen gewonnenen Daten vergleichbar ist. So ist für den US-amerikanischen Raum bekannt, dass im bestehenden Gesundheitssystem nicht jeder Patient versichert ist und Krankheiten wegen schlechter Einkommensverhältnisse gegebenenfalls nicht erfasst bzw. behandelt werden. Weiterhin sind für eine aus Datenbanken gebildete Durchschnittsbevölkerung möglicherweise nicht alle für die jeweilige Fragestellung wesentlichen Informationen verfügbar, wie beispielsweise die familiäre Anamnese der Betroffenen oder das Vorhandensein sonstiger Noxen [42], [126], [6], [78], [139], [111], [155], [109].

Im Gegensatz hierzu erfolgte in der vorgelegten Arbeit ein Vergleich der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom mit einer zu diesem Zweck speziell ausgewählten Gruppe von Patienten, die aufgrund einer Hyperthyreose infolge von Morbus Basedow oder autonomer Adenome eine Radioiodbehandlung erhalten hatten. Die Qualität der Datenerfassung war für beide Gruppen vergleichbar, sodass ein diesbezüglicher Bias ausgeschlossen werden kann. Differenzen ergaben sich lediglich bei der Altersverteilung und der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit beider Gruppen.

So war das durchschnittliche Erkrankungsalter der Schilddrüsenkarzinompatienten mit 48,53 Jahren signifikant niedriger als bei der benignen Vergleichsgruppe mit 52,44 Jahren. Andererseits war die Nachbeobachtungszeit bei den Patienten mit Schilddrüsenkarzinom mit 9,16 Jahren signifikant länger als bei den Patienten der Vergleichsgruppe (6,20 Jahre). Die genannten Unterschiede dürften grundsätzlich gegensätzliche Effekte auf die Anzahl der aufgetretenen Zweittumore haben, da diese einerseits mit zunehmendem Alter, andererseits aber auch mit einer zunehmenden Länge der Nachbeobachtungszeit ansteigt. Ob einer dieser Effekte in der vorliegenden Arbeit überwiegt, lässt sich aus den bislang publizierten Daten nicht abschätzen [9], [15], [99], [81].

Das Durchschnittsalter des Kollektivs entspricht dem oberen Bereich der aus der Literatur bekannten Angaben (Schilddrüsenkarzinomgruppe 48,53 Jahre vs. Literatur ca. 40 - 50 Jahre). Somit ist von einer Verzerrung der Ergebnisse nicht auszugehen [159], [60], [15], [145].

Betrachtet man die Ergebnisse der vorgelegten Studie, so ergibt sich, dass das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms im Vergleich zu Patienten mit funktioneller Autonomie oder Morbus Basedow zu keiner signifikant erhöhten Rate an Zweittumoren geführt hat. Dies steht im Widerspruch zu Literaturangaben, die ein um 27 – 30% erhöhtes Risiko angeben. Dieser Unterschied dürfte am ehesten durch die Art und Zusammensetzung der Vergleichsgruppe bedingt sein. Überdies sollten bei der Bewertung des Risikofaktors „Schilddrüsenkarzinom“ alle sonstigen Risikofaktoren für die Entstehung von Zweittumoren ausgeschlossen sein bzw. denen der Vergleichsgruppe entsprechen. Für die eigene Vergleichsgruppe erfolgte daher die Datenerhebung wie bei der Karzinomgruppe sowie ein Abgleich der Risikofaktoren hinsichtlich Alter und Durchführung einer Radioiodbehandlung [115], [118], [126], [129], [162].

Durch die Radioiodgabe in beiden Gruppen war ein Vergleich der durchschnittlich verabreichten effektiven Dosis möglich. Diese lag innerhalb der Schilddrüsenkarzinomgruppe bei großer Streuung signifikant höher als in der benignen Vergleichsgruppe. Eine höhere Anzahl von Zweittumoren trat jedoch nicht auf. Als möglicher Grund ist in Betracht zu ziehen, dass die hohen effektiven Dosen nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten auftraten, die überwiegende Mehrzahl sich jedoch nicht von der benignen Gruppe unterschied. Dies bedeutet, dass eine höhere Dosis nur bei einer Subgruppe auftrat, deren Größe evtl. zu gering war, um die Tumorinzidenz der Gesamtgruppe signifikant zu steigern. Innerhalb der Karzinomgruppe zeigte sich demgegenüber, im Einklang mit zahlreichen Publikationen, dosisabhängig ein gesteigertes Risiko durch die Radioiodbehandlung [145], [15], [126].

In verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen wird ein erhöhtes Krebsrisiko bei Überschreitung einer Ganzkörperdosis von 100 mSv angenommen. Demzufolge haben alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten ein erhöhtes Krebsrisiko, da die effektive Ganzkörperdosis aller Patienten deutlich über 100 mSv lag. Um auch dies zu verifizieren, wären jedoch Untersuchungen von Vergleichsgruppen ohne bzw. mit nur sehr niedrig dosierter Radioiodbehandlung erforderlich, deren Durchführung in Anbetracht der derzeit gültigen Leitlinien jedoch nicht ohne weiteres möglich ist, wie bei der Limitation der Arbeit näher erläutert wird [150], [110], [149], [32].

Bezogen auf die applizierte Radioaktivität sind nur wenige Vergleiche mit anderen Studien möglich. So beschreiben Hall et al. ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Zweitmalignomen bereits ab einer Aktivität über 1850 MBq, Teng et al. geben an, dass das Risiko für Leukämie und solide Tumoren ab einer Aktivität von 5,55 GBq deutlich ansteige und Silva-Vieira bestätigt ein gehäuftes Zweitumoraufreten ab 7,4 GBq [38], [159], [60], [152], [145].

Als problematisch ist hier anzumerken, dass bei der Radioiodtherapie von Schilddrüsenkarzinomen mehrheitlich fixe Radioaktivitätsmengen verwendet werden, die sich an vorhandenen nationalen Leitlinien oder empirisch gefundenen Standardprozeduren der jeweiligen Institutionen orientieren. Die publizierten Grenzwerte sind somit erheblich von der angewendeten Standardvorgehensweise beeinflusst und stellen nicht das Ergebnis einer systematischen Analyse eines weiten Spektrums unterschiedlicher Dosierungen dar [32], [148], [28], [42].

Entsprechend müssen auch die eigenen Daten gedeutet werden. So erhielten die Schilddrüsenkarzinompatienten, die ein Sekundärmalignom entwickelten im Median eine signifikant höhere Gesamtaktivität als die Schilddrüsenkarzinompatienten ohne Zweitumor (7,2 GBq zu 5,6 GBq). Dem entspricht ein größerer Anteil von Therapien, die mit einer höheren als der Standardaktivität von 3,7 GBq durchgeführt wurden.

Ein weiterer begünstigender Faktor für die Entstehung von Sekundärmalignomen ist das Alter. So geht aus den eigenen Daten hervor, dass Patienten mit höherem Alter bei Diagnosestellung des Schilddrüsenkarzinoms bzw. der benignen Schilddrüsenerkrankung häufiger einen Zweittumor ausbilden. Dieser Alterseffekt bestätigt die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse. Auch die bei der UICC-Stadieneinteilung des Schilddrüsenkarzinoms verwendete Altersgrenze von 45 Jahren erwies sich im eigenen Kollektiv als relevant für die Häufigkeit entstandener Zweittumore [169], [9], [26], [67], [167].

Bezüglich Geschlecht, Histologie, Stadium und Verlauf des Schilddrüsenkarzinoms ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der Zweittumorentstehung. Allerdings wurde beim Vergleich von Schilddrüsenkarzinompatienten mit oder ohne erreichter Vollremission das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt ($p = 0,059$), sodass ein Zusammenhang zwischen einem ungünstigen klinischen Verlauf und der Zweittumorentstehung nicht definitiv ausgeschlossen werden kann. Allerdings muss hier auch berücksichtigt werden, dass bei ungünstigem Verlauf vielfach auch mehrere und höher dosierte Radioiodbehandlungen durchgeführt werden, sodass diese Gruppe auch dosisabhängig ein erhöhtes Zweittumorrisiko hat. Ein Vergleich mit anderen Studien war hier nicht möglich, da bisher weder das Tumorstadium noch der Tumorverlauf mit der Zweittumorentstehung konkret in Verbindung gebracht und getestet wurde [11], [121], [32], [60].

Einen weiteren begünstigenden Faktor für die Zweittumorentwicklung stellt eine externe Bestrahlung oder Gabe von Zytostatika dar, wie es Gonzalez et al. oder Little et al. beschrieben haben. Rubino et al. und Hall et al. lehnen diesen Effekt jedoch ab. In der vorliegenden Arbeit kann der Effekt der Strahlentherapie nicht beurteilt werden, da 4 von 6 Zweittumoren der betroffenen Patienten bereits vor der Strahlentherapie auftraten. Bezieht man sich auf die Definition der Radioonkologie, die einen Zweittumor nur dann als solchen wertet, wenn dieser zeitlich nach der Strahlentherapie auftritt, kann bei diesen Zweittumoren ein Zusammenhang mit der Strahlentherapie ausgeschlossen werden. Bei den

übrigen 2 Tumoren, die durchschnittlich 5,92 Jahre nach der Bestrahlung auftraten und somit den aus der Literatur bekannten Latenzzeiten von ca. 4,67 Jahren entsprechen, lag keiner der Tumore im Bestrahlungsfeld, wie es gemäß der Definition strahleninduzierter Zweittumoren gefordert wird. Hinsichtlich des Einflusses einer Chemotherapie verhielt es sich ähnlich, da das Auftreten des Zweittumors in beiden Fällen einmal vor der Chemotherapie stattfand und einmal anschließend [14], [27], [55], [60], [81], [93], [95], [127], [154].

Ob genetische Veränderungen eine Auswirkung auf die Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms bzw. der ausgebildeten Zweittumore hatten, konnte aufgrund fehlender molekulargenetischer Daten nicht untersucht werden. Es wurde jedoch versucht, über anamnestische Daten Anhaltspunkte über genetische Mechanismen zu erhalten. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einer familiären Schilddrüsenkarzinomanamnese besonders häufig ein Schilddrüsenkarzinom entwickelten. Dieser Zusammenhang ist auch in der Literatur mehrfach beschrieben worden. Dennoch kritisiert die Literatur, dass eine genetische Ursache für differenzierte Schilddrüsenkarzinome bis heute aufgrund fehlender Marker nicht eindeutig definiert werden kann, wohingegen bei medullären Karzinomen dies meist möglich ist [121], [40], [74], [33].

Wie bereits kurz angesprochen existiert für die Radioonkologie eine konkrete Definition für strahleninduzierte Zweittumoren. Darunter werden nur solche Malignome verstanden, deren Latenzzeit mindestens 2 Monate beträgt und deren Lokalisation im Bestrahlungsfeld liegt. Der zeitliche Aspekt ist vor allem dann von Bedeutung, wenn ein Zusammenhang zwischen Zweittumoren und einer vorangegangenen Strahlenbehandlung untersucht werden soll. Für Zweittumore nach einer Radionuklidtherapie existiert noch keine entsprechend präzisierende Definition. Da es sich bei der Radioiodbehandlung um eine besondere Art von Strahlentherapie handelt, wäre eine speziell auf die Besonderheiten der

Radioiodbehandlung angepasste Definition von Zweittumoren denkbar. Als Ausgangspunkt könnten die Literaturdaten über das Auftreten von Leukämien bei Atombombenüberlebenden innerhalb der ersten 5 Jahre nach Exposition dienen. Bei Strahlentherapien ist das Leukämierisiko innerhalb der ersten 5 Jahre ebenfalls am höchsten, während solide Tumore in einem Zeitraum von Jahren bis Jahrzehnte auftreten. Somit wäre ggfs. zu postulieren, dass Zweittumore nach einer Radionuklidbehandlung ebenfalls erst nach einer längeren Latenzzeit als radiogen angesprochen werden können. Andere Arbeiten, wie Endo et al., Teng et al. oder Vathaire et al. haben solch einen zeitlichen Abstand bei 6 Monaten bis zu 5 Jahren nach Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms festgelegt. Da im vorliegenden Datenmaterial der erste Zweittumor bereits knapp 2 Monate nach Feststellung des Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wurde, ist zu bezweifeln, ob dieser Zweittumor in direktem Zusammenhang mit dem Schilddrüsenkarzinom bzw. dessen Therapie steht. Für zukünftige Analysen sollte dieser Aspekt berücksichtigt werden [127], [27], [81], [14], [36], [29], [119], [42], [152], [159].

Neben dem zeitlichen Aspekt ist auch eine Betrachtung der Lokalisation von Zweittumoren sinnvoll. Nach Radioiodverabreichung verteilt sich ^{131}I durch die Blutbahn im gesamten Körper. Höhere Dosen kommen dort zustande, wo es lokale Anreicherungen gibt, wie z.B. in der Schilddrüse bzw. deren Resten, im Tumorgewebe, den Speicheldrüsen, der Brustdrüse und in Organen, über die Ausscheidungsvorgänge erfolgen, wie Nieren, Blase, Magen und Darm. In den meisten publizierten Arbeiten wurde dieser Gesichtspunkt nicht betrachtet. Daneben könnte auch die individuelle Ausscheidungsrate des Radioiods berücksichtigt werden, die einen erheblichen Einfluss auf die jeweiligen Organdosen hat, was sich allerdings im Praxisalltag schwer umsetzen lässt. Für zukünftige Studien wäre daher auch eine Berücksichtigung der Lokalisation der entstandenen Zweittumore von Bedeutung [69], [7], [41], [62], [89], [34], [160], [22], [60], [159], [152], [161].

Bezogen auf das typische Radioiodverteilungsmuster ließ sich aus den eigenen Daten nur für Mammakarzinome ein möglicher Zusammenhang erkennen. Diese Annahme deckt sich mit Beobachtungen aus der Literatur, die von einem höheren strahleninduzierten Brustkrebsrisiko ab 0,2 Gy ausgehen. In der eigenen Kohorte erhielten Frauen mit Mammakarzinom eine signifikant höhere Gesamtaktivität an Radioiod als Patientinnen ohne Mammakarzinom (11,05 GBq zu 5,90 GBq). Als Ursache für eine höhere Strahlenexposition der Brustdrüse wird in der Literatur vor allem der Transportweg des Radioiods und die besondere Funktion des Natriumiodidsymporters hervorgehoben. Der Vergleich zur weiblichen deutschen Allgemeinbevölkerung lehnt eine statistische Signifikanz der beobachteten Häufung an Mammakarzinomen innerhalb der Karzinomgruppe jedoch ab und somit auch eine Strahleninduktion des Tumors. Allerdings ist aufgrund der stark diskrepanten Fallzahlen (2.953.102 zu 200) eine abschließende Beurteilung nicht möglich. Als andere Gründe werden in der Literatur u.a. genetische Ursachen oder eine frühe Menarche diskutiert [157], [107], [24], [147], [151], [34], [170], [169], [146], [1], [13], [35], [75], [153], [60], [42].

Limitationen

Wie bereits zu Beginn der Diskussion erwähnt, stellt die Auswahl der Vergleichsgruppe den größten limitierenden Faktor der Arbeit dar. Durch die Auswahl einer Gruppe, die sich ebenfalls einer Radioiodtherapie unterzogen hat, ist die Auswirkung des Radioiods nicht vollständig beurteilbar. Optimal wäre eine Vergleichsgruppe gewesen, die ebenfalls an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankt ist, aber keine Behandlung mit Radioiod erhalten hat. Dieses Auswahlkriterium ist jedoch kaum zu erfüllen, da bei der Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen gemäß den gültigen Leitlinien meist eine Radioiodbehandlung durchgeführt wird. Bislang werden nur Karzinome mit einer sehr günstigen Prognose (z.B. papilläre Mikrokarzinome pT1a) ausschließlich operativ behandelt. Da es sich bei diesen Patienten um eine Sondergruppe

handelt, ist sie nicht repräsentativ für die Gesamtheit der Schilddrüsenkarzinome und als Vergleichsgruppe somit nicht geeignet. Historische Kollektive, bei denen die Radioiodtherapie noch nicht verfügbar war, erscheinen für einen Vergleich ebenfalls nur beschränkt geeignet, da sich die zu der betreffenden Zeit verfügbaren medizinischen Möglichkeiten (Diagnostik wie auch Therapie, dazu auch generelle Lebenserwartungen) von der heutigen Situation erheblich unterscheiden [112], [32], [72], [104], [165], [94], [90], [121], [61], [76], [166], [144].

Die Annahme, dass ein radiogener Effekt im Hochdosisbereich existiert, konnte durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie, gestützt werden. Eine Bewertung des Niedrigdosisbereichs war aufgrund der ausgewählten Vergleichsgruppe (wie oben ausgeführt) nicht möglich. Die Beurteilung weiterer Faktoren war durch stark diskrepante Fallzahlen in den jeweiligen Untergruppen beeinträchtigt, insbesondere hinsichtlich der effektiven Dosis wurde die Signifikanz nur knapp verfehlt (Hochdosiskollektiv 223 vs. 613 übriges Kollektiv) [60], [126], [145].

Weitere Limitationen durch geringe Fallzahlen ergaben sich bei der Einschätzung der Wirkung einer Bestrahlung und/oder Chemotherapie sowie beim Vergleich der aufgetretenen Mammakarzinome mit der deutschen Allgemeinbevölkerung. Um verlässliche statistische Aussagen treffen zu können, wäre eine deutlich größere Studiengruppe erforderlich. Um dies zu erreichen, wäre z.B. eine Gesamtbetrachtung aller in Deutschland behandelte Schilddrüsenkarzinompatienten denkbar [120], [125], [150], [110], [114], [156], [163], [32].

Schlussfolgerung und Praxisbezug

Aus den dargestellten Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass ein relevantes Risiko für die Entstehung von Zweittumoren erst bei mehrfach bzw. hoch dosierten Behandlungen mit Radioiod vorliegen dürfte. Da diese Situation vor allem bei Patienten mit Tumorpersistenz oder einem Rezidiv gegeben ist, muss hier dem gesteigertem Zweittumorrisiko der ohne Behandlung progrediente Krankheitsverlauf mit reduzierter Lebenserwartung, gegenübergestellt werden [112], [86], [10], [32], [121], [11].

Andererseits sollte die rein adjuvante ablativ Radioiodbehandlung zur Vermeidung eines unnötigen Zweittumorrisikos nur einmalig erfolgen. Hierzu wäre eine verbesserte Therapieplanung mit individualisierter Therapieradioaktivität sinnvoll [32], [100], [88], [101], [132], [131], [86].

6 Zusammenfassung

Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass es nach der Behandlung maligner Tumore zum Auftreten von Zweittumoren kommen kann. Diesbezügliche Daten sind für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom bislang nur in sehr begrenztem Umfang vorhanden. Ziel dieser Arbeit war es daher zu prüfen, ob Schilddrüsenkarzinompatienten im Vergleich zu Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen gehäuft Zweittumore entwickeln und ob diese auf die erfolgten Radioiodbehandlungen zurückzuführen sind.

Insgesamt 418 Schilddrüsenkarzinompatienten wurden in die Auswertung einbezogen. Als Vergleichsgruppe dienten 418 Patienten, die eine Radioiodbehandlung aufgrund eines autonomen Adenoms, Morbus Basedow bzw. einer Kombination aus beiden erhalten hatten. Die beiden Gruppen unterschieden sich trotz eines Matching-Prozesses hinsichtlich des Alters (maligne 48,53 Jahre vs. benigne 52,44 Jahre), der Nachbeobachtungszeit (maligne 9,16 Jahre vs. benigne 6,20 Jahre), sowie der durch die Radioiodbehandlung verursachten effektiven Ganzkörperdosis (maligne 12,88 Sv vs. benigne 11,00 Sv) signifikant voneinander.

Als Hauptergebnis konnte eine signifikante Häufung von Zweittumoren der Schilddrüsenkarzinompatienten im Vergleich zur benignen Vergleichsgruppe ausgeschlossen werden (40 Zweittumore bei Schilddrüsenkarzinompatienten vs. 36 in der Vergleichsgruppe). Es zeigte sich, dass sowohl ein höheres Alter als auch eine längere Nachbeobachtungszeit den Nachweis von Zweittumoren begünstigen.

Die weiteren Untersuchungen innerhalb der Schilddrüsenkarzinomgruppe ergaben, dass Geschlecht, histologischer Typ des Schilddrüsenkarzinoms, sowie das Tumorstadium keinen Einfluss auf die Entstehung von Zweittumoren hatten. Auch der klinische Verlauf des Schilddrüsenkarzinoms zeigte keine Auswirkung, wenn auch der Unterschied zwischen den Patienten mit oder ohne erreichter Vollremission das Signifikanzniveau nur knapp verfehlte.

Eine signifikante Häufung von Zweittumoren innerhalb der Schilddrüsenkarzinomgruppe fand sich bei Patienten mit mehr als nur einer Radioiodbehandlung bzw. eine Gesamtaktivität von über 3,7 GBq. Frauen mit einem späteren Mammakarzinom hatten signifikant höhere Aktivitätsmengen an Radioiod erhalten als solche ohne entsprechenden Zweittumor (11,05 GBq vs. 5,90 GBq). Bei einem Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erwies sich das Auftreten von Mamakarzinomen in der Studiengruppe jedoch nicht als signifikant erhöht.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Zweittumorentstehung sowohl von biologischen Einflüssen wie dem Alter als auch von radiogenen Einflüssen wie der effektiven Dosis oder der verabreichten Gesamtaktivität beeinflusst wird. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass die einmalige Behandlung eines Schilddrüsenkarzinoms mit Radioiod nur mit einem geringen Risiko verbunden ist. Sollten mehrere Radioiodbehandlungen geplant sein, sollte der erwartete Therapieerfolg gegen das gesteigerte Zweittumorrisiko abgewogen werden.

7 Literaturverzeichnis

References

- [1] Adjadj, E., Rubino, C., Shamsaldim, A., Lê, M. G., Schlumberger, M., and Vathaire, F. de. 2003. The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas. *Cancer* 98, 6, 1309–1317.
- [2] Aigner, K. R., Stephens, F. O., Allen-Mersh, T., Hortobagyi, G., Khayat, D., Picksley, S. M., Sugarbaker, P., Taguchi, T., and Thompson, J. F. 2016. Krebstherapie. In *Onkologie Basiswissen*, K. R. Aigner and F. O. Stephens, Eds. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l., 77–105. DOI=10.1007/978-3-662-48585-9_8.
- [3] Albano, D., Bertagna, F., Panarotto, M. B., and Giubbini, R. 2017. Early and late adverse effects of radioiodine for pediatric differentiated thyroid cancer. *Pediatric blood & cancer* 64, 11.
- [4] Armstrong, G. T. 2010. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 14, 4, 298–303.
- [5] Bacher, M. 2011. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ; 48 Tabellen*. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde [2]. Thieme, Stuttgart.
- [6] Becher, H. and Winkler, V. 2017. Estimating the standardized incidence ratio (SIR) with incomplete follow-up data. *BMC medical research methodology* 17, 1, 55.
- [7] Bell, E. and Grünwald, F. 2000. *Radiojodtherapie. Bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l.

- [8] Berking, C. 2005. Bedeutung von ultravioletter Strahlung beim malignen Melanom. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 56, 7, 687-96; quiz 697.
- [9] Berthe, E., Henry-Amar, M., Michels, J.-J., Rame, J.-P., Berthet, P., Babin, E., Icard, P., Samama, G., Galateau-Sallé, F., Mahoudeau, J., and Bardet, S. 2004. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 31, 5, 685–691.
- [10] Biermann, M., Pixberg, M. K., Riemann, B., Schuck, A., Willich, N., and Schober, O. 2005. Radiojodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe* 11, 1, 70–77.
- [11] Biersack, H.-J., Ed. 2001. *Thyroid cancer. With 30 tables.* Springer, Berlin.
- [12] Blettner, M. and Scholz-Kreisel, P. 2018. Sekundärmalignome nach Strahlen- und Chemotherapie. *Der Onkologe* 24, 10, 772–779.
- [13] Boice, J. D., Mandel, J. S., and Doody, M. M. 1995. Breast cancer among radiologic technologists. *JAMA* 274, 5, 394–401.
- [14] Brenner, D. J., Curtis, R. E., Hall, E. J., and RON, E. 2000. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 88, 2, 398–406.
- [15] Brown, A. P., Chen, J., Hitchcock, Y. J., Szabo, A., Shrieve, D. C., and Tward, J. D. 2008. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93, 2, 504–515.

- [16] Bruhn, H. D. 2004. *Onkologische Therapie. Behandlung von Leukämien, Lymphomen und soliden Tumoren : mit diagnostischen Hinweisen*. Schattauer, Stuttgart.
- [17] Bruno, R., Giannasio, P., Ronga, G., Baudin, E., Travagli, J. P., Russo, D., Filetti, S., and Schlumberger, M. 2004. Sodium iodide symporter expression and radioiodine distribution in extrathyroidal tissues. *Journal of Endocrinological Investigation* 27, 11, 1010–1014.
- [18] Bundesamt für Strahlenschutz. 2017. *BfS - Wie hoch ist die natürliche Strahlenbelastung in Deutschland?* http://www.bfs.de/DE/themen/ion/umwelt/natuerliche-strahlenbelastung/natuerliche-strahlenbelastung_node.html. Accessed 12 May 2018.
- [19] Bundesamt für Strahlenschutz. 2018. *Anwendungen in der Medizin*. http://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/anwendung-medizin_node.html. Accessed 8 August 2018.
- [20] Bundesamt für Strahlenschutz. 2019. *Grenzwerte im Strahlenschutz. Wichtige Schwellenwerte für deterministische Strahlenwirkung*. <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/strahlenschutz/grenzwerte/grenzwerte.html>. Accessed 21 June 2019.
- [21] Burkard, W. 2006. Wechselwirkungen und Biologie ionisierender Strahlen. In *Physikalische Therapiemaßnahmen in der Dermatologie (German Edition)*, R. Dummer, Ed. Springer, Dordrecht, 117–126. DOI=10.1007/978-3-7985-1626-7_17.

- [22] Canchola, A. J., Horn-Ross, P. L., and Purdie, D. M. 2006. Risk of second primary malignancies in women with papillary thyroid cancer. *American journal of epidemiology* 163, 6, 521–527.
- [23] Cardous-Ubbink, M. C., Heinen, R. C., Bakker, P. J. M., van den Berg, H., Oldenburger, F., Caron, H. N., Voûte, P. A., and van Leeuwen, F. E. 2007. Risk of second malignancies in long-term survivors of childhood cancer. *European Journal of Cancer* 43, 2, 351–362.
- [24] Chen, A. Y., Levy, L., Goepfert, H., Brown, B. W., Spitz, M. R., and Vassilopoulou-Sellin, R. 2001. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 92, 2, 225–231.
- [25] Christodouleas, J. P., Forrest, R. D., Ainsley, C. G., Tochner, Z., Hahn, S. M., and Glatstein, E. 2011. Short-term and long-term health risks of nuclear-power-plant accidents. *The New England journal of medicine* 364, 24, 2334–2341.
- [26] Chuang, S.-C., Hashibe, M., Yu, G.-P., Le, A. D., Cao, W., Hurwitz, E. L., Rao, J.-Y., Neugut, A. I., and Zhang, Z.-F. 2006. Radiotherapy for primary thyroid cancer as a risk factor for second primary cancers. *Cancer Letters* 238, 1, 42–52.
- [27] Chudecki, B. 1972. Radiation cancer of the thoracic oesophagus. *The British journal of radiology* 45, 532, 303–304.
- [28] Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Hauger, 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., and Tuttle, R. M. 2009. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19, 11, 1167–1214.

- [29] Cosset, J.-M., Hetnal, M., and Chargari, C. 2018. Second cancers after radiotherapy: update and recommendations. *Radioprotection* 53, 2, 101–105.
- [30] Davies, L. and Welch, H. G. 2006. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 295, 18, 2164–2167.
- [31] Demandante, C. G. N., Troyer, D. A., and Miles, T. P. 2003. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *American journal of clinical oncology* 26, 1, 79–83.
- [32] Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. *DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4) (S1-Leitlinie). Stand: 10/2015 - AWMF-Registernummer: 031-002.* http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-002I_S1_Radioiodtherapie_differenziertes_Schilddruesenkarzinom_2015-10.pdf.
- [33] Deutsche Krebshilfe und Deutsche Krebsgesellschaft. 2017. *Krebs der Schilddrüse. Antworten.Hilfen.Perspektiven.* Deutsche Krebshilfe und Deutsche Krebsgesellschaft.
- [34] Dohán, O., La Vieja, A. de, Paroder, V., Riedel, C., Artani, M., Reed, M., Ginter, C. S., and Carrasco, N. 2003. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocrine reviews* 24, 1, 48–77.
- [35] Doody, M. M., Freedman, D. M., Alexander, B. H., Hauptmann, M., Miller, J. S., Rao, R. S., Mabuchi, K., RON, E., Sigurdson, A. J., and Linet, M. S. 2006. Breast cancer incidence in U.S. radiologic technologists. *Cancer* 106, 12, 2707–2715.

- [36] Dörr, W. 2018. Spätfolgen nach Radiotherapie. *Onkologe* 24, 10, 797–801.
- [37] Dössel, O. 2016. *Bildgebende Verfahren in der Medizin*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [38] Dottorini, M. E. and Salvatori, M. 2013. Is radioiodine treatment for thyroid cancer a risk factor for second primary malignancies? *Clin Transl Imaging* 1, 3, 205–216.
- [39] Dr. Stefan Lohwasser. 2020. *Neues Strahlenschutzrecht komplett in Kraft getreten*. <https://www.drg.de/de-DE/5169/neues-strahlenschutzrecht-ab-2019-komplett-in-kraft-getreten/>.
- [40] Dralle, H., Machens, A., and Lorenz, K. 2008. Hereditäre Schilddrüsenkarzinome. *Der Chirurg* 79, 11, 1017.
- [41] Edmonds, C. J. and Smith, T. 1986. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *The British journal of radiology* 59, 697, 45–51.
- [42] Endo, M., Liu, J. B., Dougan, M., and Lee, J. S. 2018. Incidence of Second Malignancy in Patients with Papillary Thyroid Cancer from Surveillance, Epidemiology, and End Results 13 Dataset. *Journal of thyroid research* 2018, 8765369.
- [43] Ewen, K. 2000. Die effektive Dosis in der Röntgendiagnostik. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 10, 2, 119–122.
- [44] Fahr, E. 1969. Chemische Untersuchungen über die molekularen Ursachen biologischer Strahlenschäden. *Angew. Chem.* 81, 16, 581–597.
- [45] Fetscher S., H. K. 2000. 2.1.2 Langzeitfolgen der Tumorthherapie. Spätfolgen der Tumorthherapie. *Oncol Res Treat* 23, 1, 13–14.

- [46] Fuhrmann, A. 2013. *Zahnärztliche Radiologie*. Georg Thieme Verlag KG, s.l.
- [47] Gadner, H., Gaedicke, G., Niemeyer, C., and Ritter, J. 2006. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Zweitneoplasien*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [48] Ganten, D. and Ruckpaul, K. 1998. *Tumorerkrankungen*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [49] GARRETT, M. 1959. Eight further cases of radiation-induced cancer. *British medical journal* 1, 5133, 1329–1331.
- [50] Gemenjäger, E. 1978. Zur chirurgischen Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 17, 749–752.
- [51] Gilabert, M. and Prebet, T. 2012. Acute leukemia arising after radioiodine treatment for thyroid cancer. *Haematologica* 97, 8, e28-9; author reply e30.
- [52] Gilliland, F. D., Hunt, W. C., Morris, D. M., and Key, C. R. 1997. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 79, 3, 564–573.
- [53] Giordano, F. and Wenz, F., Eds. 2019. *Strahlentherapie kompakt. Mit Zugang zur Medizinwelt*. Urban & Fischer in Elsevier, München.
- [54] Gnant, M. and Schlag, P. 2008. *Chirurgische Onkologie. Strategien und Standards für die Praxis*. Springer, Wien, New York.
- [55] Gonzalez, A. B. de, Curtis, R. E., Kry, S. F., Gilbert, E., Lamart, S., Berg, C. D., Stovall, M., and RON, E. 2011. Proportion of

- second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *The Lancet Oncology* 12, 4, 353–360.
- [56] Grunert, J.-H. 2019. *Strahlenschutz für Röntgendiagnostik und Computertomografie. Grundkurs und Spezialkurse.*
- [57] Grupen, C., Werthenbach, U., and Stroh, T., Eds. 2008. *Grundkurs Strahlenschutz. Praxiswissen für den Umgang mit radioaktiven Stoffen ; mit 24 Tabellen, vielen Übungsaufgaben mit Lösungen und einer Übungsklausur.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- [58] Hakala, T., Kellokumpu-Lehtinen, P., Kholová, I., Holli, K., Huhtala, H., and Sand, J. 2012. Rising incidence of small size papillary thyroid cancers with no change in disease-specific survival in Finnish thyroid cancer patients. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society* 101, 4, 301–306.
- [59] Hakem, R. 2008. DNA-damage repair; the good, the bad, and the ugly. *The EMBO Journal* 27, 4, 589–605.
- [60] Hall, P., Holm, L.-E., Lundell, G., Bjelkengren, G., Larsson, L.-G., Lindberg, S., Tennvall, J., Wicklund, H., and Boice Jr, J. D. 1991. Cancer risks in thyroid cancer patients. *British Journal Of Cancer* 64, 159 EP -.
- [61] Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., and Wartofsky, L. 2016. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and

- Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26, 1, 1–133.
- [62] Hemminki, K. and Jiang, Y. 2001. Second primary neoplasms after 19281 endocrine gland tumours. *European Journal of Cancer* 37, 15, 1886–1894.
- [63] Henson, D. E. and Albores-Saavedra, J. 2001. *Pathology of incipient neoplasia*. Oxford University Press, Oxford, New York.
- [64] Herrmann, T. 2014. Strahlenschutz in Medizin und Gesellschaft. In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*, C. Lenk, G. Duttge and H. Fangerau, Eds. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 259–265.
DOI=10.1007/978-3-642-35099-3_43.
- [65] Herrmann, T. and Müller, R. 2012. Strahlenschutz in der Radioonkologie. *Strahlentherapie und Onkologie* 188, 3, 341–349.
- [66] Holthusen H. 1936. Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden. *Strahlentherapie*, 57, 254–269.
- [67] Hsu, C.-H., Huang, C.-L., Hsu, Y.-H., Iqbal, U., Nguyen, P.-A., and Jian, W.-S. 2014. Co-occurrence of second primary malignancy in patients with thyroid cancer. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 107, 8, 643–648.
- [68] *ICRP Publication 103: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. 2007 (Annals of the ICRP) - Google-Suche.* <https://www.google.com/search?client=firefox-b->

- d&q=ICRP+Publication+103%3A+The+2007+Recommendation
s+of+the+International+Com-
mission+on+Radiological+Protection.+2007+%28Annals+of+the
+ICRP%29. Accessed 15 July 2019.
- [69] 1988. *ICRP Publication 53: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals*. <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%2053>. Accessed 23 February 2020.
- [70] Iyer, N. G., Morris, L. G. T., Tuttle, R. M., Shaha, A. R., and Ganly, I. 2011. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer* 117, 19, 4439–4446.
- [71] Jung, H. 1985. Biologische Wirkung dicht ionisierender Teilchenstrahlen. In *Strahlengefahrdung und Strahlenschutz / Radiation Exposure and Radiation Protection*, L. Diethelm, F. Heuck, O. Olsson, F. Strnad, H. Vieten, A. Zuppinger, M. Bamberg, D. van Beuningen, W. Gössner, H. Jung, G. Keller, J. Kummermehr, H.-A. Ladner, W. Lierse, A. Luz, J. Meissner, O. Messerschmidt, H. Mönig, M. Molls, H. Muth, W. Nothdurft, H. Renner, R. Sauer, E. Scherer, G. Schmitt, C. Streffer, K.-R. Trott, M. Wannemacher and P. Wöllgens, Eds. *Handbuch der Medizinischen Radiologie / Encyclopedia of Medical Radiology*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 41–68. DOI=10.1007/978-3-642-82229-2_2.
- [72] Junginger, T., Ed. 1999. *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltraktes und der Schilddrüse*. Demeter im Thieme-Verl., Stuttgart.

- [73] Kaatsch, P. and Michaelis, J. 1995. Zweitmalignome nach malignen Erkrankungen im Kindesalter. *Klinische Padiatrie* 207, 4, 158–163.
- [74] Karges, W. 2005. Klinische und molekulare Genetik des Schilddrsenkarzinoms. *Der Onkologe* 11, 1, 20–28.
- [75] Kellerer, A. M. and Nekolla, E. A. 2000. The LNT-controversy and the concept of "controllable dose". *Health physics* 79, 4, 412–418.
- [76] Keston, A. S., Ball, R. P., Frantz, V. K., and Palmer, W. W. 1942. STORAGE OF RADIOACTIVE IODINE IN A METASTASIS FROM THYROID CARCINOMA. *Science (New York, N.Y.)* 95, 2466, 362–363.
- [77] Kiefer, J. 2012. *Strahlen und Gesundheit. Nutzen und Risiken*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- [78] Kim, C., Bi, X., Pan, D., Chen, Y., Carling, T., Ma, S., Udelsman, R., and Zhang, Y. 2013. The risk of second cancers after diagnosis of primary thyroid cancer is elevated in thyroid microcarcinomas. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 23, 5, 575–582.
- [79] Klein, G. 59.wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Risikoabschätzung für Sekundärmalignome nach Krebs im Kindesalter. Deutsches Kinderkrebsregister, Universitätsklinik Mainz. In , 553–564.
DOI=10.1007/s001120200002.
- [80] Konietzko, N., Jung, H., Hering, K. G., and Schmidt, T. 2001. Das Strahlenrisiko bei Röntgenuntersuchungen des Thorax.

- Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK). *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 55, 2, 57–71.
- [81] Kowalzik, L. and Wagner, G., Eds. 2013. *Dermatologie von Fall zu Fall. Spannende Kasuistiken aus der klinischen Praxis*. Georg Thieme Verlag KG, s.l.
- [82] Krieger, H. 1997. *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz. Band 2: Strahlungsquellen, Detektoren und klinische Dosimetrie*. Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, s.l.
- [83] Krieger, H. 2012. Dosisgrößen. In *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*, H. Krieger, Ed. Vieweg + Teubner, Wiesbaden, 318–344. DOI=10.1007/978-3-8348-2238-3_11.
- [84] Krieger, H. 2017. *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [85] Krieger, H. 2018. Radionuklide in der Medizin. In *Strahlungsquellen für Technik und Medizin*, H. Krieger, Ed. Lehrbuch. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, 407–415. DOI=10.1007/978-3-662-55827-0_15.
- [86] Kurtaran, A., Schmoll-Hauer, B., and Tugendsam, C. 2020. Aktuelle Diskussion zur risikoadaptierten Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms: Ist weniger (Therapie) wirklich mehr? *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 170, 1-2, 15–25.
- [87] Langer, T., Führer, M., Stöhr, W., Dörffel, W., Dörr, H. G., Bielack, S., Rossi, R., Kaatsch, P., and Beck, J. D. 2002. Die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter

Nachsorge und Spätfolgen nach erfolgreicher Therapie.

Monatsschr Kinderheilkd 150, 8, 942–953.

- [88] Lassmann, M., Hänscheid, H., Chiesa, C., Hindorf, C., Flux, G., and Luster, M. 2008. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 35, 7, 1405–1412.
- [89] Lee, S. L. 2010. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 8, 11, 1277-86; quiz 1287.
- [90] Lee, Y. S., Lee, B.-J., Hong, H. J., and Lee, K.-D. 2017. Current trends of practical issues concerning micropapillary thyroid carcinoma: The Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery. *Medicine* 96, 45, e8596.
- [91] Leinsinger, G. and Hahn, K., Eds. 2001. *Indikationen zur bildgebenden Diagnostik*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l.
- [92] Lengfelder, E. 1988. *Strahlenwirkung - Strahlenrisiko. Ergebnisse, Bewertung und Folgerungen nach einem kerntechnischen Unfall aus ärztlicher Sicht*. Hugendubel, München.
- [93] Levine, E. G. and Bloomfield, C. D. 1992. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Seminars in oncology* 19, 1, 47–84.
- [94] Li, J., Liu, Y., Liu, J., Yang, P., Hu, X., and Qian, L. 2019. A comparative study of short-term efficacy and safety for thyroid micropapillary carcinoma patients after microwave ablation or

- surgery. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 36, 1, 640–646.
- [95] Little, J. B. 1993. Cellular, Molecular, and Carcinogenic Effects of Radiation. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 7, 2, 337–352.
- [96] Loning, L., Zimmermann, M., Reiter, A., Kaatsch, P., Henze, G., Riehm, H., and Schrappe, M. 2000. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 95, 9, 2770–2775.
- [97] Luster, M., Pfestroff, A., Hänscheid, H., and Verburg, F. A. 2017. Radioiodine Therapy. *Seminars in nuclear medicine* 47, 2, 126–134.
- [98] Mann, K. 2002. Diagnostik und Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome. *Der Internist* 43, 2, 174–185.
- [99] Mariotto, A. B., Rowland, J. H., Ries, L. A. G., Scoppa, S., and Feuer, E. J. 2007. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16, 3, 566–571.
- [100] Maxon, H. R., Thomas, S. R., Hertzberg, V. S., Kereiakes, J. G., Chen, I. W., Sperling, M. I., and Saenger, E. L. 1983. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *The New England journal of medicine* 309, 16, 937–941.

- [101] Mazzaferri, E. L. and Jhiang, S. M. 1994. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American Journal of Medicine* 97, 5, 418–428.
- [102] Meadows, A. T., Baum, E., Fossati-Bellani, F., Green, D., Jenkin, R. D., Marsden, B., Nesbit, M., Newton, W., Oberlin, O., and Sallan, S. G. 1985. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 3, 4, 532–538.
- [103] Memon, A., Darif, M., Al-Saleh, K., and Suresh, A. 2002. Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East. *International journal of cancer* 97, 1, 82–89.
- [104] Milano, A. F. 2018 Jan. *Thyroid Cancer: 20-Year Comparative Mortality and Survival Analysis of Six Thyroid Cancer Histologic Subtypes by Age, Sex, Race, Stage, Cohort Entry Time-Period and Disease Duration (SEER*Stat 8.3.2) A Systematic Review of 145,457 Cases for Diagnosis Years 1993-2013, United States*. DOI=10.17849/in-sm-47-03-143-158.1.
- [105] Mitzel-Landbeck, L. and Hagen, U. 1976. Strahlenwirkung auf Biopolymere. *Chem. Unserer Zeit* 10, 3, 65–74.
- [106] Moertel, C. G., Dockerty, M. B., and Baggenstoss, A. H. 1961. Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data. *Cancer* 14, 2, 221–230.
- [107] Molenaar, R. J., Sidana, S., Radivoyevitch, T., Advani, A. S., Gerds, A. T., Carraway, H. E., Angelini, D., Kalaycio, M., Nazha, A., Adelstein, D. J., Nasr, C., Maciejewski, J. P., Majhail, N. S., Sekeres, M. A., and Mukherjee, S. 2018. Risk of

- Hematologic Malignancies After Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 36, 18, 1831–1839.
- [108] Muller, H. J. 1927. Artificial Transmutation of the Gene. *Science (New York, N.Y.)* 66, 1699, 84–87.
- [109] National Cancer Institute. 2019. *SEER*Explorer*. <https://seer.cancer.gov/explorer/>. Accessed 20 October 2019.
- [110] Nekolla, E. A., Griebel, J., and Brix, G. 2010. Strahlenhygiene in der medizinischen Röntgenbildgebung. *Der Radiologe* 50, 11, 1039–1054.
- [111] Papanicolas, I., Woskie, L. R., and Jha, A. K. 2018. Health Care Spending in the United States and Other High-Income Countries. *JAMA* 319, 10, 1024–1039.
- [112] Paschke, R., Lincke, T., Müller, S. P., Kreissl, M. C., Dralle, H., and Fassnacht, M. 2015. The Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Deutsches Arzteblatt international* 112, 26, 452–458.
- [113] Pasler, F. A. 2008. *Zahnärztliche Radiologie. 11 Tabellen*. Thieme, Stuttgart.
- [114] Passweg J., Forrer, F., Zimmermann, F., and & Roser, H. W., Eds. 2011. *Medizinische Folgen der Strahlenexposition, Strahlenkrankheit und deren Behandlung* 30. EMH Media.
- [115] Patel, S. S. and Goldfarb, M. 2013. Well-differentiated thyroid carcinoma: the role of post-operative radioactive iodine administration. *Journal of surgical oncology* 107, 6, 665–672.
- [116] Paulino, A. C., Constone, L. S., Rubin, P., and Williams, J. P. 2010. Normal tissue development, homeostasis, senescence,

and the sensitivity to radiation injury across the age spectrum.

Seminars in radiation oncology 20, 1, 12–20.

- [117] Pfestroff, A. and Luster, M. 2016. Radioiodtherapie. *Nuklearmediziner* 39, 03, 211–217.
- [118] PICIU, D., PESTEAN, C., BARBUS, E., LARG, M. I., and PICIU, A. 2016. Second malignancies in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with low and medium activities of radioactive I-131. *Clujul Medical* 89, 3, 384–389.
- [119] Preston, D. L., Kusumi, S., Tomonaga, M., Izumi, S., RON, E., Kuramoto, A., Kamada, N., Dohy, H., Matsui, T., Nonaka, H., Thompson, D. E., Soda, M., and Mabuchi, K. 1994. Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors. Part III: Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma, 1950-1987. *Radiation research* 137, 2, S68.
- [120] Regulla, D., Griebel, J., Noßke, D., Bauer, B., and Brix, G. 2003. Erfassung und Bewertung der Patientenexposition in der diagnostischen Radiologie und Nuklearmedizin. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 13, 2, 127–135.
- [121] Reiners, C. and Allolio, B. 2003. *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms*. UNI-MED science. UNI-MED Verl., Bremen.
- [122] Reynolds, R. M., Weir, J., Stockton, D. L., Brewster, D. H., Sandeep, T. C., and Strachan, M. W. J. 2005. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clinical endocrinology* 62, 2, 156–162.
- [123] Riede, U.-N., Köhler, G., Orłowska-Volk, M., Schwarzkopf, G., and Nehren, O. 1998. *Taschenatlas der allgemeinen*

Pathologie. Pathologische Prinzipien, assoziierte Krankheiten, Folgezustände. Thieme, Stuttgart.

- [124] Robert Koch-Institut. 2017. *Krebs in Deutschland für 2013/2014.* DOI=10.17886/rkipubl-2017-007.
- [125] Roth, J. and Martinez, A. E. 2007. Bestimmung von Organdosen und effektiven Dosen in der Radioonkologie. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 183, 7, 392–397.
- [126] Rubino, C., Vathaire, F. de, Dottorini, M. E., Hall, P., Schwartz, C., Couette, J. E., Dondon, M. G., Abbas, M. T., Langlois, C., and Schlumberger, M. 2003. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *British Journal Of Cancer* 89, 1638 EP - .
- [127] Rudolf Schwarz. 2013. *Induktion von Zweittumoren.* 19. *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie,* Berlin. <https://www.degro.org/wp-content/uploads/2017/02/zweittumoren.pdf>.
- [128] Sack, H., Quast, U., and Stuschke, M. 1996. Bestrahlungsplanung. In *Strahlentherapie*, E. Scherer and H. Sack, Eds. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 219–268. DOI=10.1007/978-3-642-79432-2_9.
- [129] 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., Kliwer, E. V., Tonita, J. M., Jonasson, J. G., Martos, C., Boffetta, P., and Brennan, P. 2006. Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational

- record linkage study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91, 5, 1819–1825.
- [130] Sauer, R. 2003. *Strahlentherapie und Onkologie. Mit 58 Tabellen*. MTAR-Ausbildung. Urban und Fischer, München, Jena.
- [131] Sawka, A. M., Brierley, J. D., Tsang, R. W., Thabane, L., Rotstein, L., Gafni, A., Straus, S., and Goldstein, D. P. 2008. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 37, 2, 457-80, x.
- [132] Sawka, A. M., Thephamongkhol, K., Brouwers, M., Thabane, L., Browman, G., and Gerstein, H. C. 2004. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89, 8, 3668–3676.
- [133] Scherer, E. and Sack, H. 1989. *Strahlentherapie. Eine Einführung in die radiologische Onkologie*. Thieme, Stuttgart, New York.
- [134] Schlegel, W. and Bille, J. 2002. *Medizinische Physik 2. Medizinische Strahlenphysik*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [135] Schlehe, B. and Schmutzler, R. 2008. Hereditäres Mammakarzinom. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 79, 11, 1047–1054.
- [136] Schmid, K. W. 2010. Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. *Der Onkologe* 16, 7, 644–656.

- [137] Schmid, K. W., Sheu, S.-Y., Ttsch, M., Grges, R., Bockisch, A., and Mann, K. 2005. Pathologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe* 11, 1, 29–39.
- [138] Schmiermund, T. 2019. Maßeinheiten der Strahlung radioaktiver Stoffe. In *Das Chemiewissen für die Feuerwehr*, T. Schmiermund, Ed. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 353–363. DOI=10.1007/978-3-662-56606-0_27.
- [139] Schoenberg, B. S. and Myers, M. H. 1977. Statistical methods for studying multiple primary malignant neoplasms. *Cancer* 40, 4 Suppl, 1892–1898.
- [140] Scholz-Kreisel, P., Kaatsch, P., Spix, C., Schmidberger, H., Marron, M., Grabow, D., Becker, C., and Blettner, M. 2018. Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany From 1980 to 2014. *Deutsches Arzteblatt international* 115, 23, 385–392.
- [141] Schumacher, B. 2012. Zweittumoren nach Hodgkin-Lymphom. *Im Focus Onkologie* 15, 1-2, 18.
- [142] Seeber, S. and Schütte, J., Eds. 2007. *Therapiekonzepte Onkologie. Mit 402 Tabellen*. Springer Medizin, Heidelberg.
- [143] Shimizu, Y. 1990. Cancer Risk Among Atomic Bomb Survivors. *JAMA* 264, 5, 601.
- [144] Siegel, E. 1999. The beginnings of radioiodine therapy of metastatic thyroid carcinoma: a memoir of Samuel M. Seidlin, M. D. (1895-1955) and his celebrated patient. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals* 14, 2, 71–79.
- [145] Silva-Vieira, M., Carrilho Vaz, S., Esteves, S., Ferreira, T. C., Limbert, E., Salgado, L., and Leite, V. 2017. Second Primary Cancer in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Does

- Radioiodine Play a Role? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 27, 8, 1068–1076.
- [146] Simon, M. S., Tang, M.-T. C., Bernstein, L., Norman, S. A., Weiss, L., Burkman, R. T., Daling, J. R., Deapen, D., Folger, S. G., Malone, K., Marchbanks, P. A., McDonald, J. A., Strom, B. L., Wilson, H. G., and Spirtas, R. 2002. Do Thyroid Disorders Increase the Risk of Breast Cancer? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 11, 12, 1574.
- [147] Spitzweg, C. and Morris, J. C. 2002. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. *Clinical endocrinology* 57, 5, 559–574.
- [148] SSK - Strahlenschutzkommission. *Strahlenschutzgrundsätze für die Radioiod-Therapie. Empfehlung der Strahlenschutzkommission*. SSK - Strahlenschutzkommission, 1997.
- [149] SSK - Strahlenschutzkommission. 2007. *Krebsrisiko durch mehrjährige Exposition mit Dosen im Bereich des Grenzwertes für die Berufslebensdosis nach § 56 Strahlenschutzverordnung (StrlSchV). Empfehlung der Strahlenschutzkommission*. SSK - Strahlenschutzkommission.
- [150] Streffer, C. *Strahlenrisiko im niedrigen Dosisbereich: Fragen an die Strahlenbiologie*. <https://langendorff-stiftung.de/pdf/streffer.pdf>.
- [151] Tazebay, U. H., Wapnir, I. L., Levy, O., Dohan, O., Zuckier, L. S., Hua Zhao, Q., Fu Deng, H., Amenta, P. S., Fineberg, S., Pestell, R. G., and Carrasco, N. 2000. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nature Medicine* 6, 871 EP -.

- [152] Teng, C.-J., Hu, Y.-W., Chen, S.-C., Yeh, C.-M., Chiang, H.-L., Chen, T.-J., and Liu, C.-J. 2016. Use of Radioactive Iodine for Thyroid Cancer and Risk of Second Primary Malignancy: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of the National Cancer Institute* 108, 2.
- [153] Thompson, D. E., Mabuchi, K., RON, E., Soda, M., Tokunaga, M., Ochikubo, S., Sugimoto, S., Ikeda, T., Terasaki, M., Izumi, S., and Preston, D. L. 1994. Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors. Part II: Solid Tumors, 1958-1987. *Radiation research* 137, 2, S17.
- [154] Travis, L. B. 2006. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 15, 11, 2020–2026.
- [155] United States Census Bureau. 2019. *Income, Poverty and Health Insurance Coverage in the U.S.: 2018. September 10, 2019 RELEASE NUMBER CB19-141*. <https://www.census.gov/newsroom/press-releases/2019/income-poverty.html>. Accessed 19 April 2020.
- [156] Valentin, J. 2008. *The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection*. Elsevier International Commission on Radiological Protection.
- [157] Vassilopoulou-Sellin, R., Palmer, L., Taylor, S., and Cooksley, C. S. 1999. Incidence of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 85, 3, 696–705.

- [158] Vathaire, F. de. 2008. The carcinogenic effects of radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 4, 180 EP -.
- [159] Vathaire, F. de, Schlumberger, M., Delisle, M. J., Francese, C., Challeton, C., La Genardi re, E. de, Meunier, F., Parmentier, C., Hill, C., and Sancho-Garnier, H. 1997. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *British Journal Of Cancer* 75, 5, 734–739.
- [160] Verburg, F. A., Giovanella, L., Iakovou, I., Konijnenberg, M. W., Langsteger, W., Lassmann, M., Mihailovic, J., and Luster, M. 2018. I-131 as adjuvant treatment for differentiated thyroid carcinoma may cause an increase in the incidence of secondary haematological malignancies: an "inconvenient" truth? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 45, 13, 2247–2249.
- [161] Verburg, F. A., Lassmann, M., M der, U., Luster, M., Reiners, C., and H nscheid, H. 2011. The absorbed dose to the blood is a better predictor of ablation success than the administered 131I activity in thyroid cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 38, 4, 673–680.
- [162] Verkooijen, R. B. T., Smit, J. W. A., Romijn, J. A., and Stokkel, M. P. M. 2006. The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer. *European journal of endocrinology* 155, 6, 801–806.
- [163] Vock, P. and Valley, J. F., Eds. 2004. *Medizinische Strahlenexposition in der Schweiz. Teil 1: Frequenzen, Dosen, Konsequenzen* 34. EMH Media.

- [164] Warren S. and Gates O. 1932. Multiple primary malignant tumors a survey of the literature and a statistitcal study. *Am. J. Cancer*, 1358–1414.
- [165] Weber, T. 2020. Aktuelle Therapiestrategien beim papillären Mikrokarzinom der Schilddrüse. *Der Chirurg*.
- [166] Wikle, H. T. and Ritzmann, A. J. 1942. The course of carcinoma of the thyroid gland. *The American Journal of Surgery* 56, 2, 507–512.
- [167] Wittekind, C. and Meyer, H.-J. 2013. *TNM*. Wiley-VCH, s.l.
- [168] Zechmann, C. M. and Haufe, S. E. 2012. Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. Teil 1: Benigne Erkrankungen der Schilddrüse. *Der Radiologe* 52, 7, 661-76; quiz 677.
- [169] Zentrum für Krebsregisterdaten. 2019. *Krebs - Brustkrebs*. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html. Accessed 5 June 2020.
- [170] Zentrum für Krebsregisterdaten. 2019. *Krebs - Epidemiologie von Krebserkrankungen*. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Epidemiologie_node.html. Accessed 17 November 2019.
- [171] Ziegler, A., Lange, S., and Bender, R. 2007. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 132 Suppl 1, e42-4.
- [172] Ziegler, A., Lange, S., and Bender, R. 2007. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 132 Suppl 1, e36-8.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Dissertation wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung der radiologischen Universitätsklinik unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares durchgeführt.

Die Fragestellung der Arbeit stammt aus den Überlegungen von Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares, welcher für regelmäßige Treffen, zeitnahe Rücksprachen, Korrekturen und Verbesserungen der Dissertation stets unterstützend fungierte.

Die Datenerhebung erfolgte eigenständig, basierend auf den zur Verfügung stehenden Patientendaten aus der Datenbank der Nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen.

Nach Beratung durch Herrn Dr. Gunnar Blumenstock vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen wurde die statistische Auswertung von mir selbst durchgeführt.

Ich, Tina Ulrike Mertl versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 26.10.2020

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich der Karzinomgruppe und der benignen Vergleichsgruppe bezüglich Alter und Geschlecht	35
Abbildung 2: Anzahl der aufgetretenen Tumore in Abhängigkeit der Jahre nach Erstdiagnose der Schilddrüsenerkrankung (maligne) bzw. Radioiodbehandlung (benigne)	40
Abbildung 3: Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit später aufgetretenem weiteren Malignom.....	42
Abbildung 4: Nachbeobachtungszeit innerhalb der Schilddrüsenkarzinomgruppe und der benignen Vergleichsgruppe ohne späteren Tumor	43
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven des zeitlichen Auftretens von Zweittumoren in den verschiedenen Alters- und Aktivitätsgruppen.....	60

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Daten der Kontrollgruppe	19
Tabelle 2: Erhobene Daten der Vergleichsgruppe.....	29
Tabelle 3: Ergebnisse der Cox-Regression bis zum Auftreten des Zweittumors	44
Tabelle 4: Kreuztabelle mit den Häufigkeitsverteilungen und Prozentangaben abhängig vom Alter bei Behandlungsbeginn, der effektiven Ganzkörperdosis sowie der Zweittumoranzahl (hellgrau hinterlegt)	45
Tabelle 5: Häufigkeit von Zweittumoren bei Patienten < 45 Jahren und darüber	48
Tabelle 6: Zweittumorentwicklung bei beiden Geschlechtern.....	49
Tabelle 7: Zweittumorverteilung bezogen auf die Tumorphistologie.....	50
Tabelle 8: Zweittumorverteilung in Abhängigkeit vom UICC-Stadium des Primärtumors.....	51

Tabelle 9: Zweittumorverteilung bei Patienten mit dem UICC-Stadium I bzw. höher.....	51
Tabelle 10: Zweittumorentstehung in Abhängigkeit vom Ergebnis der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms	52
Tabelle 11: Zweittumorentwicklung bei Patienten mit bzw. ohne dauerhafter Vollremission im Langzeitverlauf	53
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Radioiodtherapien innerhalb der Patientengruppe mit Schilddrüsenkarzinom	56
Tabelle 13: Zweittumorhäufigkeit innerhalb der verschiedenen Aktivitätsklassen	58
Tabelle 14: Zweittumorhäufigkeit bei den Aktivitätsklassen bis oder über 3,7 GBq	58
Tabelle 15: Alters- und Gesamtaktivitätsgruppen für die Analyse des zeitlichen Auftretens von Zweittumoren	59
Tabelle 16: Zweittumorentwicklung bei Patienten mit/ohne Bestrahlung	61
Tabelle 17: Übersicht über die bestrahlte Region mit Dosis und Bestrahlungszeitpunkt sowie den Entstehungsort des Zweittumors bei betroffenen Patienten (grau hinterlegt)	62
Tabelle 18: Zweittumorentwicklung bei Patienten mit/ohne Chemotherapie	63
Tabelle 19: Auftreten eines Zweittumors bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten	64
Tabelle 20: Zweittumorhäufigkeit bei Patienten mit/ohne früheren Tumorerkrankungen	65
Tabelle 21: Häufigkeit einer positiven familiären Schilddrüsenkarzinomanamnese bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und der benignen Vergleichsgruppe.	66
Tabelle 22: Lokalisation und Häufigkeit der Zweittumore bezogen auf die Patientenzahl.....	68
Tabelle 23: Häufigkeit von Mammakarzinomen innerhalb der Studiengruppe, verglichen mit der deutschen Allgemeinbevölkerung.....	71
Tabelle 24: Gesamtaktivität bei Patienten mit/ohne Zweittumore (Urologische Tumore, Non-Hodgkin Lymphome, GI-Trakt Tumore)	71

11 Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Roland Bares für seine hervorragende wissenschaftliche Betreuung und fachliche Unterstützung. Durch seine stetige Motivation und Vertrauen ist es mir gelungen tiefe Einblicke in die Komplexität des Themas zu erlangen und durch seine Hilfe in dieser Arbeit umzusetzen. Ganz besonders möchte ich mich für die immerwährende Präsenz per Mail, bei persönlichen Gesprächen oder per Skype bedanken.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei Herrn Martin Böckle bedanken. Durch sein fundiertes Wissen zu technischen und physikalischen Themen, konnte er mir jede Frage beantworten und schaffte durch seine freundliche Art eine sehr angenehme Atmosphäre für die lange Zeit der Datenerfassung im Institut.

Zudem wäre diese Studie nicht ohne die hervorragende statistische Betreuung von Herrn Dr. Blumenstock möglich gewesen. Durch die vielen Treffen und Hilfestellungen war es mir möglich, sowohl einfache als auch komplexe statistische Fragestellungen der Arbeit zu bewerkstelligen.

Ebenso möchte ich von ganzen Herzen meinen Eltern für ihre immerwährende Unterstützung danken. Ohne ihr uneingeschränktes Vertrauen und Motivation, wäre es mir nie möglich gewesen meinen Traum zu verwirklichen – von der Zahnarzhelferin zur Zahnärztin.

Schließlich möchte ich meinem Ehemann Rolf danken, der stets Motivator und Ruhepol zugleich war.

Großer Dank gilt ebenso meiner restlichen Familie insbesondere meinen Brüdern Daniel und Matthias sowie meinen Freunden Katharina, Chiara und Benny für die stetige Motivation und Verbundenheit.