

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle

**Bedeutung der präoperativen Kalzitoninbestimmung bei sporadischer C-Zell-
Erkrankung hinsichtlich der Differenzierung zwischen C-Zell-Hyperplasie und
medullärem Karzinom der Schilddrüse**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Florian Hoffmann

geboren am 16.10.1974 in München

Gutachter: PD Dr. med. K. Lorenz

Prof. Dr. med. K. Cupisti (Düsseldorf)

Prof. Dr. med. P. Langer (Marburg)

Datum der Verteidigung: 31.01.2011

Referat und bibliographische Beschreibung

Die Kalzitininbestimmung bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen ermöglicht die präoperative Diagnose der C-Zell-Hyperplasie (CCH) und des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC). Erhöhte Kalzitininwerte weisen auf ein MTC hin, aber besonders im unteren pathologischen Wertebereich bleibt die Differentialdiagnose zur CCH offen. Mit der Pentagastrinstimulation kann die Vorhersagekraft der Kalzitininwerte zur Differenzierung zwischen CCH und MTC verbessert werden.

Ziel der Studie war die Prädiktion basaler und stimulierter Kalzitininwerte zu bewerten und die Prädiktion der Kalzitininbestimmung bzgl. des Auftretens einer CCH bzw. eines MTC zu ermitteln. Weitere Fragestellungen bezogen sich auf die Berechnung des optimalen Grenzwertes (Cut-off Wert) zur Diskriminierung zwischen CCH und MTC und auf die Erfassung von Zusammenhängen zwischen allgemeinen demographischen und pathohistologischen Patientendaten und Kalzitininwerten.

Die vorliegende Dissertationsarbeit zeigt, dass die Prävalenz des MTC beim weiblichen Geschlecht deutlich höher ist als beim männlichen Geschlecht, im Gegensatz zur CCH, hier zeigt sich eine höhere Prävalenz des männlichen Geschlechts. Mit der Pentagastrinstimulation steigt die Güte der diagnostischen Kalzitininbestimmung, mit einer area under the curve (AUC) von 0,743 bei den basalen Kalzitininwerten und einer AUC von 0,892 bei den stimulierten Kalzitininwerten. Männer und Frauen unterscheiden sich in der Sekretion von Kalzitinin mit der Folge einer geschlechtsspezifischen Auswahl des Grenzwertes zur Unterscheidung zwischen CCH und MTC. Für Männer wurde ein basaler Grenzwert von 62 pg/ml und stimuliert 462 pg/ml ermittelt. Für Frauen ergibt sich ein Grenzwert von basal 24 pg/ml und stimuliert 192 pg/ml. Frauen unterscheiden sich von Männern beim MTC durch höhere basale und stimulierte Kalzitininwerte, im Gegensatz dazu weisen Männer bei der CCH höhere basale Kalzitininwerte auf. Des weiteren konnte eine Korrelation zwischen Tumordurchmesser und Kalzitininwerten bewiesen werden.

Hoffmann, Florian: Bedeutung der präoperativen Kalzitininbestimmung bei sporadischer C-Zell-Erkrankung hinsichtlich der Differenzierung zwischen C-Zell-Hyperplasie und medullärem Karzinom der Schilddrüse. Halle, Martin-Luther-Universität, Med. Fak., Diss., 83 Seiten, 2010

I.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Das Medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC)	1
1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie des MTC	1
1.1.2 Diagnose des MTC	3
1.1.3 Therapie des MTC	5
1.2 Die C-Zell-Hyperplasie (CCH)	7
1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie der CCH	7
1.2.2 „Physiologische“ und „neoplastische“ CCH	8
1.2.3 Diagnose der CCH	9
1.2.4 Therapie der CCH	9
1.3 Kompartimenteinteilung nach Dralle	10
2. Patienten und Methoden	12
2.1 Patienten	12
2.2 Einschlusskriterien	12
2.3 Ausschlusskriterien	12
2.4 Pentagastrinstimulationstest	13
2.5 Immunoassay	13
2.6 Chirurgische Therapie	13
2.7 Histopathologische Untersuchung	14
2.8 Statistik	14
3. Ergebnisse	16
3.1 Geschlechtsverteilung	16
3.2 Altersverteilung	18
3.3 Alter nach Geschlecht	20
3.4 Operationsausmaß	20
3.5 Pathologie	22
3.6 Lymphknotenmetastasen	23
3.7 Biochemische Heilung	24
3.8 Komplikationen	24

II.

3.9	Tumorgröße	25
3.10	Prävalenz und Tumorgröße nach Kalzitoinwerten	26
3.11	Basale Kalzitoinwerte (bCT)	28
3.12	Stimulierte Kalzitoinwerte (sCT)	29
3.13	Basale Kalzitoinwerte nach Geschlecht	31
3.14	Stimulierte Kalzitoinwerte nach Geschlecht	33
3.15	Cut-off Bestimmung zwischen CCH und MTC bei basalen und stimulierten Kalzitoinwerten	36
3.15.1	Cut-off Berechnung gesamt	36
3.15.2	Cut-off Berechnung für Männer	40
3.15.3	Cut-off Berechnung für Frauen	42
3.15.4	Cut-off Berechnung im Vergleich	44
3.16	Geschlechtsspezifische statistische Kennzahlen basaler und stimulierter Kalzitoinwerte	45
3.17	Die ROC-Kurve	46
3.17.1	ROC-Kurven der Gesamtpopulation im Vergleich	47
3.17.2	ROC-Kurven des männlichen Geschlechts im Vergleich	48
3.17.3	ROC-Kurven des weiblichen Geschlechts im Vergleich	49
4.	Diskussion	50
4.1	Kalzitoinscreening	50
4.2	Nutzen und Kosten des Kalzitoinscreenings	51
4.3	Differentialdiagnosen bei erhöhten Kalzitoinwerten	53
4.4	Geschlechts- und Altersverteilung	55
4.5	Operationsausmaß und Pathologie	55
4.6	Lymphknotenmetastasen	56
4.7	Komplikationen	58
4.8	Tumorgröße	59
4.9	Prävalenz des MTC ≤ 10 mm	60
4.10	Basale und stimulierte Kalzitoinwerte	61
4.11	Algorithmus zur Diagnose eines MTC	62
4.12	Geschlechtsspezifische Unterschiede	64
4.13	Cut-off Werte	65

III.

4.14	Schlussfolgerungen für die Klinik	66
5.	Literaturverzeichnis	68
6.	Thesen	79
7.	Lebenslauf	80
8.	Selbstständigkeitserklärung	81
9.	Hinweise zu Publikationen und Kongressvorträgen	82
10.	Danksagung	83

IV.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABC	Avidin-Biotin-Complex
AK	Antikörper
AUC	Area under the curve
bds.	beidseits
bCT	basales Kalzitinin
bzw.	beziehungsweise
bzgl.	bezüglich
CCH	C-Zell-Hyperplasie
CEA	karzinoembryonales Antigen
CGRP	Calcitonin gene related peptide
CI	Konfidenzintervall
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FDG	Fluordesoxyglukose
FMTC	familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
FNAZ	Feinnadelaspirationszytologie
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
ggf.	gegebenenfalls
hCCH	hereditäre C-Zell Hyperplasie
hMTC	hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
CT	Kalzitinin
max.	maximal
MEN	multiple endokrine Neoplasie
n. a.	nicht angegeben
NPV	negative predictive value
PET	Positronen Emissions Tomographie
PG	Pentagastrin
PPV	positive predictive value
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
RET	Rearranged during Transfection
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
sCCH	sporadische C-Zell-Hyperplasie
sCT	stimuliertes Kalzitinin
sMTC	sporadisches medulläres Schilddrüsenkarzinom
sys.	systematisch
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
u.g.	unten genannt
UICC	Union internationale contre le cancer
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
VIP	vasoaktives intestinales Peptid

1. Einleitung

1.1 Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC)

1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie des MTC

Es wird laut WHO-Klassifikation zwischen Karzinomen mit Follikelzellursprung und Karzinomen parafollikulären C-Zell Ursprungs unterschieden. Schilddrüsenkarzinome mit Follikelzellursprung werden in differenzierte, gering differenzierte und undifferenzierte (anaplastische) Karzinome unterteilt. Zu den differenzierten Karzinomen gehören das am häufigsten vorkommende papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) mit einem Anteil von 50% - 80% aller Schilddrüsenkarzinome und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC) mit einem Anteil von 15% - 30%. In Regionen mit mangelnder Jodversorgung wird das follikuläre Schilddrüsenkarzinom häufiger beobachtet (Harris et al. 2002). Eine exakte Prozentangabe ist beim FTC und PTC aufgrund der regionalen Unterschiede nicht möglich (Friess et al. 2003; Gimm et al. 2002).

Julius Jaquet beschrieb 1906 ausführlich einen metastasierenden, amyloidhaltigen Tumor der Schilddrüse (Jaquet 1906). Rückblickend kann man sagen, dass es sich um das medulläre Schilddrüsenkarzinom gehandelt haben kann. Aufgrund der großen histologischen Variabilität wurde es erst 1959 als eigenständige Tumorform betrachtet. 1966 wurde vorgeschlagen, dass dieser Tumor von den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse abstamme, die Bestätigung kam erst einige Zeit später. Mit der Entdeckung, dass die parafollikulären Zellen Kalzitinin (Calcitonin) sekretieren, erhielten diese Zellen ihren heute noch gebräuchlichen Namen parafollikuläre C-Zellen. (Gimm et al. 1999; Wells et al. 2000).

Das MTC macht 3% - 10% aller Schilddrüsenkarzinome aus (Cupisti et al. 2000; Gimm et al. 1998; Quayle et al. 2005; Raue, Frank-Raue 1997; Saller et al. 2002). Von allen Patienten mit Schilddrüsenknoten haben laut Studien 0,57% - 1,37% ein sporadisches MTC (Henry et al. 1998; Wahl et al. 2006). In Autopsiestudien konnte in 0,04% - 0,8% der Fälle ein MTC diagnostiziert werden (Cupisti et al. 2000). Mit steigender Zahl durchgeführter Kalzitininbestimmungen steigt auch die Zahl der neu diagnostizierten medullären Schilddrüsenkarzinome bei gleich bleibender Mortalität (Guyétant et al.

1999). Die Prävalenz liegt bei 0,6% - 0,8%, bei Patienten mit Struma maligna beträgt die Prävalenz 16% - 40% (Gimm et al. 1998; Wahl et al. 2006).

Das sporadische medulläre Schilddrüsenkarzinom macht 75% aller Schilddrüsenkarzinome, das hereditäre und das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom machen 25% aller medullären Schilddrüsenkarzinome aus. (Moley et al. 2007; Niccoli-Sire et al. 2003; Ukkat et al. 2004). Die hereditären und familiären MTC werden durch Keimbahnmutationen im RET-Protonkogen verursacht und kommen durch unterschiedliche Penetranz und variabler Expression der Mutation als Medulläre Endokrine Neoplasie (MEN) Typ 2a und Typ 2b und im FMTC zur Ausprägung. Beim MEN 2a mit Mutation im Exon 11, Kodon 634 (85%) treten MTC, Phäochromozytom und primärer Hyperparathyreoidismus auf, beim MEN 2b Syndrom mit Mutation im Exon 16, Kodon 918 (95%) treten MTC, Phäochromozytom, intestinale Ganglioneuromatose und marfanoider Habitus auf. Das FMTC wird durch Mutationen der Exons 10, 11 und 13 - 15 verursacht und kommt nur als MTC zur Ausprägung, zusätzliche Manifestationen werden nicht beschrieben (Bugalho et al. 2007; Frilling et al. 2007; Quayle et al. 2005; Wells et al. 1982).

Als hereditäre Form tritt das MTC in bis zu 90% der Fälle multizentrisch auf, als sporadische Form in nur bis zu 20% der Fälle. Bei Patienten mit palpabler Knotenbildung ist bereits in 70 % der Fälle eine Lymphknotenmetastasierung eingetreten (Quayle et al. 2004). Das MTC metastasiert primär lymphogen, Fernmetastasen finden sich am häufigsten in Leber, Lunge, Knochen und Gehirn (Wells et al. 2000). Aufgrund der frühen Metastasierung des MTC in die lokoregionären Lymphknoten ist die frühe Diagnose und adäquate operative Therapie ein entscheidender Faktor im Krankheitsverlauf (Yen et al. 2003). Nach Diagnosestellung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms liegen bereits bei 50% - 80% Lymphknotenmetastasen vor (Gimm et al. 2007). Die Metastasierung des MTC erfolgt primär in das zervikozentrale Kompartiment (44%), gefolgt vom ipsilateral-zervikolateralen Kompartiment (34%), anschließend in das kontralateral-zervikolaterale Kompartiment (14%), am seltensten mediastinal-infrabrachiozephal (10%) (Dralle 2002). Die Kenntnis dieser Hierarchie der Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten spielt eine wesentliche Rolle in der Therapie des MTC.

Die Prognose des MTC ist einer 10 Jahres Überlebensrate von 47% - 78% relativ gut. Sie hängt im wesentlichen vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose ab und

verbessert sich nochmals bei Patienten mit einer postoperativen Kalzitoninverdoppelungszeit von mehr als 2 Jahren (Clark et al. 2005; De Groot et al. 2006; Sand et al. 2006; Schott et al. 2007).

1.1.2 Diagnose des MTC

Die diagnostische Herausforderung, die geringe Zahl an Schilddrüsenkarzinomen unter den vielen Patienten mit benignen Knoten zu finden, zeigt sich beim medullären Schilddrüsenkarzinom besonders. Das sporadische MTC imponiert klinisch als solitärer Knoten, ein bis zwei von 200 Patienten mit Schilddrüsenknoten haben ein MTC (Lamb et al. 1999). Hält man sich an einen Diagnosealgorithmus, führt meist die günstigere, verfügbarere und weniger invasive Methode zur Entscheidungsfällung, ob eine Operationsindikation gegeben ist. Gleichzeitig ist die Gefahr eines nicht diagnostizierten Malignoms gering (Raue, Frank-Raue 2005).

Zur Anamnese gehören die Fragen nach Risikofaktoren, Kontakt oder Nähe zu radioaktiven Substanzen und die Vorkommen von Schilddrüsenkarzinomen in der Familie. Indizien für das MTC sind die Familiäre Adenomatöse Poliposis coli (FAP), das Gardner Syndrom und der Morbus Cowden.

Bei der Palpation der Schilddrüse mit den dazugehörenden Lymphknotenstationen sind derbe, nicht schluckverschiebliche, neu aufgetretene und schnell wachsende Knoten malignitätsverdächtig. Erstsymptome und -befunde sind erhöhtes Alter, Struma, tastbarer Knoten, Lymphknotenvergrößerung, Schmerzen, Schluckbeschwerden, Heiserkeit und Stridor (Dietlein et al. 2005; Paschke et al. 2005).

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung ist die genaueste Bildgebungstechnik zur Erfassung von Schilddrüsenknoten und zur Abklärung palpabler Knoten obligat. Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung hängen wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers ab. Malignitätskriterien erfüllen Knoten mit Hypoechogenität, Mikroverkalkungen, unregelmäßiger Begrenzung, nicht nachweisbarem Haloefekt, zentral verstärkter Vaskularisierung, extrathyreoidaler Invasion und lokoregionaler Lymphadenopathie (Dralle 2007; Pacini et al. 2006).

Bei verdächtigen Knoten ab einer Größe von 1 cm ist die ^{99m}Tc-Schilddrüsenzinzigraphie sinnvoll, wenn aus der Knotenfunktionalität eine

differenzielle Empfehlung zur Therapie resultiert. Kalte Knoten, in der Szintigraphie als Minderspeicherungen erkennbar, sind malignitätsverdächtig und sollten weiter diagnostisch durch die Feinnadelaspirationszytologie abgeklärt werden. Mehrspeicherungen stellen meist ein autonomes Adenom dar, das Malignitätsrisiko ist sehr gering (Cechin et al. 2007; Paschke et al. 2005).

Die Indikation für eine Feinnadelaspirationszytologie sind szintigraphisch kalte Knoten und in der Sonographie echoarme Knoten über 1 cm Durchmesser. Schnell wachsende Knoten (Verdoppelung in einem Jahr) und Knoten bei Kindern und Jugendlichen sollten unabhängig vom sonographischen und / oder szintigraphischen Befund punktionszytologisch untersucht werden. Abhängig von der Erfahrung des Punktierenden und des Zytopathologen kann eine Sensitivität und Spezifität von 80% - 90% für die Diagnose eines Malignoms oder einer Neoplasie erreicht werden (Frank-Raue 2004).

Die Feinnadelaspirationszytologie ist das Hauptinstrument in der diagnostischen Bewertung von Schilddrüsenknoten bei Patienten mit pathologischen Kalzitininwerten. Verglichen mit der Kalzitininbestimmung wird es aufgrund seiner niedrigeren Sensitivität und Spezifität aber nicht oft als Routineuntersuchung empfohlen (Boi et al. 2007).

Bei positivem Ergebnis ist die Indikation zur Operation gegeben. Mit einer dem Tumortyp angepassten Operation werden Rezidivoperationen vermieden. Allerdings bleibt bei negativem Ergebnis, je nach Studie, bei ausbleibender operativer Therapie ein Restrisiko von ca. 30% ein Malignom oder eine Neoplasie zu übersehen. Des weiteren stößt bei Mikrokarzinomen diese Methode mit abnehmendem Durchmesser rein technisch an ihre Grenzen (Scheuba et al. 2007). Auch die Unterscheidung zwischen follikulärem Adenom und Karzinom ist zytologisch nicht möglich (Harris 2002). Zusammen mit Laborwerten, Sonographie und Szintigraphie ist die Feinnadelaspirationszytologie aber eine ungefährliche, ökonomische Methode die richtige Diagnose zu stellen und führt zu einer wesentlichen Reduzierung unnötiger Operationen (Castro et al. 2005).

In der Labordiagnostik ist das Kalzitinin ein hochspezifischer Marker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom, wichtig für die frühe Diagnose und die Nachsorge. Auch bei der C-Zell-Hyperplasie werden erhöhte Kalzitininwerte gemessen (Grauer et al. 1987; McLean et al. 1984). Die Kalzitininbestimmung sollte routinemäßig bei allen Knoten

durchgeführt werden. Präoperativ kann nur das MTC durch Labordiagnostik bestimmt werden, für andere Schilddrüsenkarzinome gibt es keine spezifischen Tumormarker.

In Ausnahmefällen kann ein 18F-FDG-PET durchgeführt werden, präoperativ um Primärtumor und lokoregionäre Metastasierung darzustellen, postoperativ zum Staging, zur Metastasensuche oder zur Vorbereitung einer Rezidivoperation. Röntgenaufnahmen, Computertomographie und Magnetresonanztomographie sind weitere mögliche bildgebende diagnostische Verfahren (Gimm et al. 1999).

Mit der molekulargenetischen Untersuchung kann bei den autosomal dominant vererbaren Tumorsyndromen die Prädisposition zur Erkrankung an einem MTC bestimmt werden. Eine frühzeitige prophylaktische operative Therapie ist dadurch möglich (Haecker et al. 2003). Es wird eine molekulargenetische Untersuchung bei allen bekannten MTC empfohlen. Bei positivem Ergebnis wird in der Familie nach einem FMTC oder hMTC gescreent (Kameyama et al. 2004; Raue et al. 1997; Shaha et al. 2006).

1.1.3 Therapie des MTC

Das Medulläre Schilddrüsenkarzinom unterscheidet sich erheblich in der Diagnostik und Therapie von anderen Schilddrüsenkarzinomen. Die einzige mögliche Therapie ist die Operation, da die C-Zellen kein radioaktives Jod aufnehmen, ist die Radiojodtherapie wirkungslos (Dralle 2002; Erdogan et al. 2006; Gimm et al. 2001; Wells et al. 2005). Bestrahlungstherapie und Chemotherapie zeigten in Studien keine zufrieden stellende Wirkung (Moley et al. 2007).

Nach Empfehlungen der interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (2002) ist beim sporadischen MTC eine Thyreoidektomie mit systematischer zervikozentraler und bizervikolateraler Lymphadenektomie durchzuführen. Eine prophylaktische Lymphadenektomie des mediastinalen Kompartiments wird nicht empfohlen. Generell sollte bei klinisch manifestem MTC, also bei erhöhten basalen und stimulierten Kalzitininwerten und sonographisch nachgewiesener Knotenbildung in der Schilddrüse, nach diesem Schema vorgegangen werden. Dies gilt auch für das klinisch manifeste hereditäre MTC (Friess et al. 2003).

Einige Autoren empfehlen eine nach Tumorstadium und Genetik modifizierte weniger radikale Vorgehensweise und stellen sowohl für das sporadische, als auch das hereditäre MTC weniger invasive, operative Konzepte dar.

Wird von der interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie abgewichen, muss zwischen einem sporadischen und hereditären oder familiären MTC unterschieden werden.

Meist ist im Frühstadium der erhöhte Kalzitininwert der einzige Hinweis auf das Vorliegen eines sporadischen MTC. Nach erfolgtem Pentagastrinstimulationstest ist es möglich auf einen Befall der lokoregionären Lymphknoten zu schließen. Bei einem Kalzitininwert von über 200 pg/ml nach Pentagastrinstimulation sollte nach Empfehlungen der interdisziplinären Leitlinie mit sys. zervikozentraler und zervikolateraler Lymphadenektomie bds. vorgegangen werden. Ein lokoregionärer Lymphknotenbefall ist ab diesem Kalzitininwert möglich. Bei stimulierten Kalzitininwerten zwischen 101 pg/ml und 199 pg/ml ist mit bis zu 50% Wahrscheinlichkeit von einem MTC auszugehen aber eine bereits eingetretene Metastasierung unwahrscheinlich. Somit kann eine Thyreoidektomie ohne Lymphadenektomie ausreichend sein (Dralle et al. 2005).

Werte unter 100 pg/ml sind pathogonomisch für eine CCH. Eine operative Therapie ist bei fehlenden Symptomen nicht notwendig. Die Nachkontrolle in Form von Sonographie und Kalzitininbestimmung nach 4 - 6 Monaten empfehlenswert.

In Ausnahmefällen kann bei postoperativer Diagnose eines sporadischen MTC und unauffälliger stimulierter Kalzitoinkonzentration auf eine Komplettierungsoperation verzichtet werden. Dabei sei auf die erforderliche, akkurate Langzeitkontrolle hingewiesen (Dralle et al. 2005; Raffel et al. 2004).

Bei Patienten mit positivem RET-Protonkognachweis und erhöhtem basalen und stimulierten Kalzitinin ist die totale Thyreoidektomie mit sys. zentraler und bizervikolateraler Lymphadenektomie obligat. In diesem Fall ist das Risiko einer bereits eingetretenen lymphogenen Metastasierung erheblich (Dralle et al 1998). Auch hier lassen sich individuelle, evidenzbasierte Einschränkungen im Resektionsausmaß formulieren. So werden beim hereditären MTC < 10 mm Lymphknotenmetastasen kontralateral zum Primärtumor selten beobachtet (<10 %). Ist dieses zervikolaterale Kompartiment prä- und intraoperativ unauffällig, muss dort nicht zwingend eine Lymphadenektomie erfolgen (Gimm et al.2001; Dralle et al. 2002).

Bei allein durch Genscreening identifizierten Patienten, ohne pathologische Kalzitininwerte, wird nur die prophylaktische Thyreoidektomie durchgeführt (Gosnell et al. 2006). Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist bei normalem Pentagastrin stimulierten Kalzitininwert sehr unwahrscheinlich (<1%) (Quayle et al. 2004; Gimm et al. 2007). Der Operationszeitpunkt hängt vom Mutationstyp im RET-Protoonkogen auf Chromosom 10 ab (Lausson et al. 1995).

Generell wird die prophylaktische Thyreoidektomie für Patienten in einem Alter von 5 - 6 Jahren empfohlen. Mit Ausnahme der MEN 2b Patienten, hier sollte die Thyreoidektomie aufgrund der höheren Aggressivität so früh wie möglich erfolgen (Dralle et al. 1996; Gimm et al. 2002; Learoyd et al. 2005).

Hochrisikomutationen (Mutationen im Kodon 883, 918, 922) werden so früh wie möglich thyreoidektomiert, also im ersten Lebensjahr. Patienten mit mittlerem Risiko (Mutation im Kodon 609, 611, 618, 620, 630, 634) sollten bis zum 5 Lebensjahr und Patienten mit einem geringen Erkrankungsrisiko (Mutation im Kodon 768, 790, 791, 804, 891) bis zum 20 Lebensjahr thyreoidektomiert werden (Dralle et al. 2005; Gimm et al. 2002; Frilling et al. 2007; Tratzmüller et al. 1999).

1.2 Die C-Zell-Hyperplasie (CCH)

1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie der CCH

Die Schilddrüse der Säugetiere geht aus zwei unterschiedlichen Anlagen hervor. Aus einem Teil des embryonalen Verdauungsapparates mit entodermalem Ursprung, dem „Kopfdarm“, entwickelt sich durch Aussprossung am embryonalen Mundboden die Schilddrüse und migriert nach kaudal. Sie bildet dort den Isthmus und die Schilddrüsenlappen. Die laterale Anlage der Schilddrüse leitet sich aus den ultimobranchialen Anteilen der vierten Schlundtasche her. Hier finden sich die Vorläuferzellen der C-Zellen oder auch parafollikuläre Zellen mit Ursprung aus der Neuralleiste, welche aus dem Ektoderm hervorgeht. Im Laufe der embryonalen Entwicklung wird der ultimobranchiale Körper in die Schilddrüse inkorporiert und die Enddifferenzierung zu C-Zellen findet statt. Bei anderen Wirbeltierklassen bilden die C-

Zellen ein eigenes Organ, den ultimobranchialen Körper, daher ist auch die Bezeichnung „Ultimobranchialzellen“ zulässig (Wollmann SH, Nève P 1971).

Eine quantitative Vermehrung der Kalzitinin produzierenden C-Zellen, welche sich in unterschiedlicher Zahl in jeder Schilddrüse nachweisen lassen, wird nach etablierten morphologischen Kriterien als C-Zell-Hyperplasie bezeichnet. Dabei sollten in beiden Schilddrüsenlappen in mindestens einem Gesichtsfeld des Mikroskops bei einer 100 fachen Vergrößerung mehr als 50 C-Zellen erkennbar sein (Perry et al. 1996; Hinze et al. 2001).

In histopathologischen Untersuchungen von Schilddrüsen ohne bekannte Erkrankungen wurde in bis zu 33% der Fälle eine C-Zell-Hyperplasie diagnostiziert, davon bei Männern doppelt so häufig wie bei Frauen (Borget et al. 2007).

1.2.2 „Physiologische“ und „neoplastische“ CCH

Die C-Zell-Hyperplasie wurde erstmals in Zusammenhang mit dem Familiären MTC und der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 2a und Typ 2b beobachtet (Albores-Saavedra et al. 1988; LiVolsi 1997). Bei dieser hereditären autosomal dominant vererbaren Keimbahnmutation tritt die Hyperplasie bevorzugt in den kranialen Zweidritteln der lateralen Schilddrüsenlappen auf, seltener in anderen Regionen der Schilddrüsenlappen oder dem Isthmus (Albores-Saavedra et al. 1988; LiVolsi 1997).

Wird in Zusammenhang mit einem RET-Protoonkogen positiven Genscreening eine C-Zell-Hyperplasie bestimmt, so wird sie als Karzinom „in situ“ bezeichnet (Hinze et al. 2001). Die maligne Transformation von der benignen C-Zell-Hyperplasie zum malignen familiären oder hereditären MTC ist bewiesen und tritt mit 70 % Penetranz bei Patienten mit RET-Keimbahnmutationen auf (Scott et al. 2004; Hinze et al. 2001; LiVolsi 1997). Da es sich bei der malignen Transformation von der CCH zum MTC eher um eine qualitative als um eine quantitative Veränderung der C-Zellen handelt, sind alleine numerische Kriterien zur Diagnose eines hereditären MTC nicht sachgemäß (Machens et al. 2003; Willhelm et al. 2004). Die These der qualitativen C-Zell-Veränderung kann eine mögliche Begründung dafür sein, dass wie schon beobachtet, anhand von basalen und stimulierten Kalzitininwerten bei RET-Protoonkogenträgern

keine zuverlässige Diskriminierung zwischen CCH und MTC erreichbar ist (Wells et al. 1994).

Aufgrund dieser Beobachtungen etablierten sich die Bezeichnungen „neoplastische C-Zell-Hyperplasie“ und „physiologische C-Zell-Hyperplasie“. Bei Patienten mit RET-Protoonkogen-Mutationen (MEN 2a, MEN 2b, FMTC) und der damit zu erwartenden Manifestation eines MTC wird von der „neoplastischen CCH“ gesprochen (Sheu et al. 2003).

Die „physiologische CCH“ kann nicht in Zusammenhang mit dem MTC gebracht werden, die maligne Transformation zum MTC bleibt aus. Reaktive Veränderungen werden als Ursache vermutet, die klinische Bedeutung bleibt unklar (Kaserer et al. 1998). Mögliche Ursachen für eine „physiologische CCH“ können die exzessive Ausschüttung von Schilddrüsen-Stimulierenden-Hormon (TSH), die Hypergastrinämie, das Zollinger-Ellison Syndrom, die medikamentöse Steuerung des Östrogenhaushaltes, die Hashimoto-Thyreoiditis und die Cimetidin Behandlung sein (Albores - Saavedra et al 1988; Raue et al. 1997). Die CCH wird in bis zu 30% aller pathologischen Strumen in der näheren Umgebung von follikulären Adenomen beobachtet und des öfteren in lymphomatösen Thyreoiditiden (Wahl et al. 2006; Gibelin et al. 2005).

1.2.3 Diagnose der CCH

Die Diagnose der CCH erfolgt präoperativ durch basale und stimulierte Kalzitininwerte, andere diagnostische Maßnahmen gibt es nicht. Ergibt nach heutigen Studienlagen der Pentagastrinstimulationstest einen Kalzitininwert von <100 pg/ml so ist von einer CCH auszugehen. Postoperativ wird die Diagnose durch feingewebliche Untersuchungen und nicht nachweisbares Kalzitinin bestätigt (Karges et al. 2004).

1.2.4 Therapie der CCH

Die Therapie der CCH hängt von verschiedenen Faktoren ab. Wesentlich sind die gemessenen stimulierten Kalzitininwerte und das Genscreening auf RET-Protoonkogen-Mutationen. Bei stimulierten Kalzitininwerten < 100 pg/ml und dem

Fehlen von anderen Operationsindikationen ist eine abwartende Haltung mit einer Nachkontrolle in 4 - 6 Monaten ausreichend. Da die CCH meist im Rahmen anderer Schilddrüsenerkrankungen diagnostiziert wird, hauptsächlich der Struma nodosa, ist in diesem Fall die totale Thyreoidektomie Standard. Aufgrund der anatomischen Verteilung der C-Zellen in den kranialen, lateralen Anteilen des Schilddrüsenlappens ist die Isthmus Erhaltende Totale Bilobektomie (IPTB) zur Therapie der CCH eine Alternative (Ericsson et al. 1983). Dies gilt nur für die „physiologische CCH“. Bei Genträgern und jedem erhöhten stimulierten Kalzitininwert wird in Hinblick auf ein eventuell bereits vorhandenes Mikrokarzinom, welches schwer von einer „neoplastischen CCH“ zu diskriminieren ist, eine zeitnahe, totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphadenektomie empfohlen (Wahl et al. 2006).

1.3 Kompartimenteinteilung nach Dralle

Nach Vorschlag der International Union Against Cancer (UICC) von 1993 und 2003 erfolgt die Einteilung der lokoregionalen Lymphknoten nach der Klassifikation von Robbins, welche in der Systematik die Metastasierungswege und die Resektionsgrenzen der operativen Therapie beim Schilddrüsenkarzinom vernachlässigt. Robbins hatte damals eine Systematik für die plattenepithelialen Kopf-Hals-Karzinome entwickelt, deren Ursprung und Metastasierung nicht mit denen der Schilddrüsenkarzinome gleichzusetzen sind.

In Bezug auf die Schilddrüsenchirurgie hat sich die Kompartimenteinteilung der lokoregionären Lymphknoten nach Dralle (1994) durchgesetzt (Scollo et al. 2003). Diese besteht aus den zervikozentralen (K1a, K1b), den zervikolateralen (K2, K3) und den oberen mediastinalen (K4) Lymphknotengruppen (Dralle et al. 1994). Die Kompartimente werden durch die zervikalen Gefäßscheiden und die V. brachiocephalica sinistra als Leitstrukturen getrennt. In diesen Leitstrukturen werden Lymphknotenmetastasen sehr selten beobachtet, bilden also gute Resektionsgrenzen in der chirurgischen Anatomie.

Das zervikozentrale Kompartiment beinhaltet alle die Schilddrüse umgebenden Lymphknotengruppen innerhalb der zervikalen Gefäßnervenscheiden, kranial durch das Os hyoideum, kaudal durch die V. brachiocephalica sinistra begrenzt, die

submandibulären Lymphknoten einschließend, entsprechend den Lymphknotengruppen 1, 2 und 8 nach der UICC.

Die zervikolateralen Kompartimente befinden sich zwischen der Gefäßnervenscheide und dem M. trapezoideus, kaudal dem N. hypoglossus, kranial der V. subclavia und perifaszikulär des Plexus cervicalis, entsprechend den Lymphknotengruppen 3 - 7 nach der UICC.

Unterhalb der V. brachiocephalica liegen die Lymphknoten des oberen mediastinalen Kompartiments, paratracheal bis zur Tracheabifurkation reichend, das anteriore und posteriore Mediastinum einbeziehend, entsprechend den Lymphknotengruppen 9 und 10 der UICC. Bei der Lymphadenektomie des mediastinalen Kompartiments ist die Sternotomie notwendig (Dralle et al. 1994).

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Ab Juli 2004 wurden retrospektiv 100 Patienten, 26 (26,0%) Frauen und 74 (74,0%) Männer, in die Studie aufgenommen. Die Auswahl der Studienpopulation erfolgte durch die routinemäßige Kalzitininbestimmung von Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

2.2 Einschlusskriterien

Der basale Kalzitininwert sollte bei Frauen über 5,0 pg/ml und bei Männern über 8,4 pg/ml liegen, also außerhalb des für Frauen und Männer unterschiedlichen Normbereichs. Weitere Einschlusskriterien wurden für das Studiendesign bestimmt. Prä- und postoperativ sollte der basale und der pentagastrinstimulierte Kalzitininwert vorliegen. Zur Vermeidung unterschiedlicher Testresultate wurde nur der Assay der u. g. Firma SIEMENS verwendet. Dieser findet seit Juli 2004 Verwendung und erklärt somit den Studienbeginn. Zur Sicherung der Diagnose erfolgte die postoperative histopathologische Untersuchung des Resektats bei jedem Patienten.

2.3 Ausschlusskriterien

Patienten mit präoperativ bekannter maligner Schilddrüsenerkrankung wurden, um die Kalzitininwerte als einziges diagnostisches Mittel in der Studie hervorzuheben, ausgeschlossen. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, Patienten mit präoperativem malignem Befund nach Feinnadelaspirationszytologie (FNAZ) aus der Studie auszuschließen. Auch Patienten mit Komplettierungsoperationen wegen eines zuvor diagnostizierten MTC konnten nicht gewertet werden. Da mit steigendem Tumordurchmesser die Sensitivität und Spezifität anderer Diagnosemöglichkeiten, insbesondere die der Sonographie und die der FNAZ, steigt, wurden alle MTC mit

einem Tumordurchmesser von über 10 mm Größe nicht in die Studie aufgenommen. Demnach entsprach das Tumorstadium der in der Studie aufgenommenen, an einem MTC erkrankten Patienten pT1a, pN0, M0 oder pT1a, pN1, M0 nach UICC 2002.

2.4 Pentagastrinstimulationstest

Bei allen Patienten wurde ein Pentagastrinstimulationstest durchgeführt. Die Kalzitoninbestimmung erfolgte durch Blutentnahme mit einer Serummonovette ohne Pentagastrinstimulation zur Bestimmung des Basalwertes. Zwei und fünf Minuten nach zügiger, intravenöser Applikation von 0,5 µg Pentagastrin pro Kilogramm Körpergewicht erfolgten weitere Blutentnahmen zur Bestimmung des stimulierten Kalzitoninwertes. Die Proben wurden anschließend mit Eis gekühlt zur Auswertung gebracht.

2.5 Immunoassay

Die Auswertung der Blutproben erfolgte mittels Immulite 2000 Calzitonin Immunoassay der Firma SIEMENS Medical Solutions Diagnostics Limited (Glyn Rhonwy Llanberis, Gwinedd LL55 4EL, United Kingdom). Es ist ein festphasen, enzym-markierter, sandwich, immuonometrischer chemilumineszenz Assay mit einem Messbereich von 2 – 2000 pg/ml und einer analytischen Sensitivität von 2 pg/ml. Die Referenzwerte werden von der Firma für Frauen mit 5,0 pg/ml (oberer 95% Bereich) und für Männer mit 8,4 pg/ml (oberer 95% Bereich) angegeben und wurden durch 90 weibliche und 120 männliche gesunde Probanden ermittelt.

2.6 Chirurgische Therapie

Bei allen Patienten erfolgte die operative Therapie in Form einer Hemithyreoidektomie, subtotalen- oder totalen Thyreoidektomie, gegebenenfalls mit zervikozentraler, zervikounilateraler oder zervikobilateraler en bloc Lymphknotendissektion. Zur

Verbesserung der Operationsergebnisse und Senkung der Komplikationsraten wurden intraoperativ Lupenbrille, Neuromonitoring und bipolare Koagulationspinzette verwendet.

2.7 Histopatologische Untersuchung

Alle Schilddrüsen wurden an das Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg übergeben. Es erfolgte die orientierende, makroskopische Untersuchung des gesamten Organs und ggf. der Lymphknoten in ca. 3 – 5 mm breiten Scheiben und eine Anfärbung der Präparate mit einem Antikörper gegen Kalzitinin. Nach Identifizierung der Blöcke mit der größten C-Zell-Dichte wurden Paraffin-Serienschnitte angefertigt und mit Antikörpern gegen Kalzitinin, Chromogranin A, CEA und Kollagen Typ IV nach der ABC Methode gefärbt.

Bei einer Anzahl von mehr als 50 C-Zellen pro Gesichtsfeld mit 100-facher Vergrößerung in beiden Seitenlappen wurde die Diagnose einer C-Zell-Hyperplasie gestellt. Es fand keine Unterscheidung zwischen physiologischer und neoplastischer CCH statt.

Die Diagnose eines Medullären Mikrokarzinoms wurde nach Durchbrechen der Tumorzellen (C-Zellen) durch die folliculäre Basalmembran mit Infiltration in das Stroma gestellt. Jeder entfernte Lymphknoten wurde mit den o. g. Methoden auf eine Metastasierung hin untersucht. Anschließend erfolgte die Tumorstadieneinteilung nach der TNM Klassifikation entsprechend den Empfehlungen der International Union against Cancer (UICC 2002).

2.8 Statistik

Die Erfassung der patientenbezogenen Daten erfolgte mittels MS Excel Tabelle. Sämtliche statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 13.0 durchgeführt. Es kamen als nichtparametrische Testverfahren der Chi-Quadrat-Test, der Exakte Fisher-Test und der Mann-Whitney-Wilcoxon Rangsummentest zur Anwendung, parametrische Testverfahren waren t-Tests wie der Shapiro-Wilk-Test und

der Kolmogorow-Smirnow-Test. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung der Studienpopulation wird in Tab. 1 dargestellt. Die insgesamt 100 Patienten waren 26 (26%) Frauen und 74 (74%) Männer.

Tab. 1: Geschlechtsverteilung nach C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Geschlechtsverteilung			Diagnose		
			CCH	MTC	Gesamt
Geschlecht	männlich	Anzahl	66	8	74
		% von Geschlecht	89,2	10,8	100
		% von Diagnose	89,2	30,8	74
		% der Gesamtzahl	66	8	74
	weiblich	Anzahl	8	18	26
		% von Geschlecht	30,8	69,2	100
		% von Diagnose	10,8	69,2	26
		% der Gesamtzahl	8	18	26
Gesamt		Anzahl	74	26	100
		% von Geschlecht	74	26	100
		% von Diagnose	100	100	100
		% der Gesamtzahl	74	26	100

Patienten mit CCH und MTC weisen einen deutlichen Unterschied bei der Geschlechtsverteilung auf. Von 74 Patienten mit CCH sind 8 (10,8%) weiblich, 66 (89,2%) sind männlich. Im Gegensatz zur CCH sind Frauen beim MTC häufiger vertreten, 18 (69,2%) Frauen und 8 (30,8%) Männer.

Von insgesamt 26 Frauen erkrankten 18 (69,2%) an einem sporadischen MTC, bei 8 (30,8%) wurde eine CCH diagnostiziert. 8 (10,8%) von insgesamt 74 Männern hatten ein sporadisches MTC, wesentlich höher war die Diagnose einer CCH mit 66 (89,2%) Fällen.

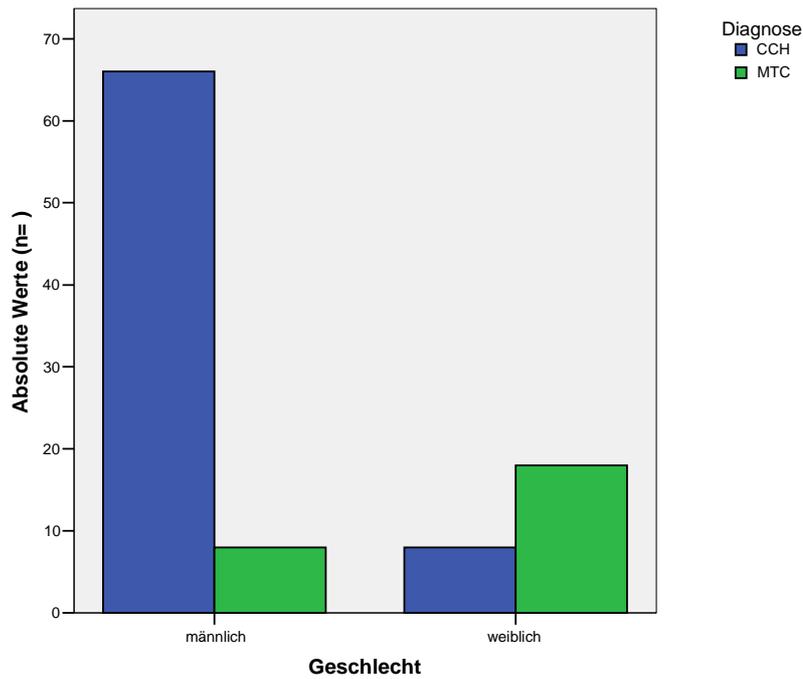


Abb. 1: Geschlechtsverteilung nach C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Unter der Annahme, dass die Geschlechtsverteilung bei der physiologischen CCH und dem sporadischen MTC unterschiedlich ist, wurde diese mit dem Chi-Quadrat Test nach Pearson und dem Exakten Test nach Fischer auf einen signifikanten Unterschied hin untersucht. Mit einer Signifikanz von $p = <0,001$ ist die Geschlechtsverteilung in beiden Tests unterschiedlich.

3.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung ist in der u. g. Tab. 2 dargestellt:

Tab. 2: Altersverteilung nach C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Altersverteilung		Gesamt n = 100	CCH n = 76	MTC n = 24
Mittelwert		57,53	56,14	61,50
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	55,24	53,43	57,31
	Obergrenze	59,82	58,84	65,69
5% getrimmtes Mittel		57,79	56,43	61,65
Median		59,00	57,50	61,50
Varianz		133,16	136,20	107,46
Standardabweichung		11,54	11,67	10,37
Minimum		27,00	27,00	35,00
Maximum		85,00	77,00	85,00
Spannweite		58,00	50,00	50,00
Interquartilbereich		16,75	17,25	11,50
Schiefe		-0,41	-0,41	-0,25
Kurtosis		-0,22	-0,56	1,03

Die 76 Patienten mit CCH waren zum Zeitpunkt der Operation im Mittel 56 [95% CI: 53, 59] Jahre alt. Die Spannweite betrug 50 Jahre, der jüngste Patient war 27 Jahre, der älteste 77 Jahre alt. Die 26 Patienten mit MTC waren durchschnittlich 62 [95% CI: 57, 66] Jahre alt. Der jüngste Patient hatte ein Alter von 35 Jahren erreicht, der älteste ein Alter von 85 Jahren. Alle 100 Patienten waren durchschnittlich 58 [95% CI: 55, 60] Jahre alt, das minimale Alter lag bei 27, das maximale bei 85 Jahren mit einer Spannweite von 58 Jahren.

Die Altersverteilungen der Patienten mit CCH und MTC sind in der u. g. Abb. 2 dargestellt:

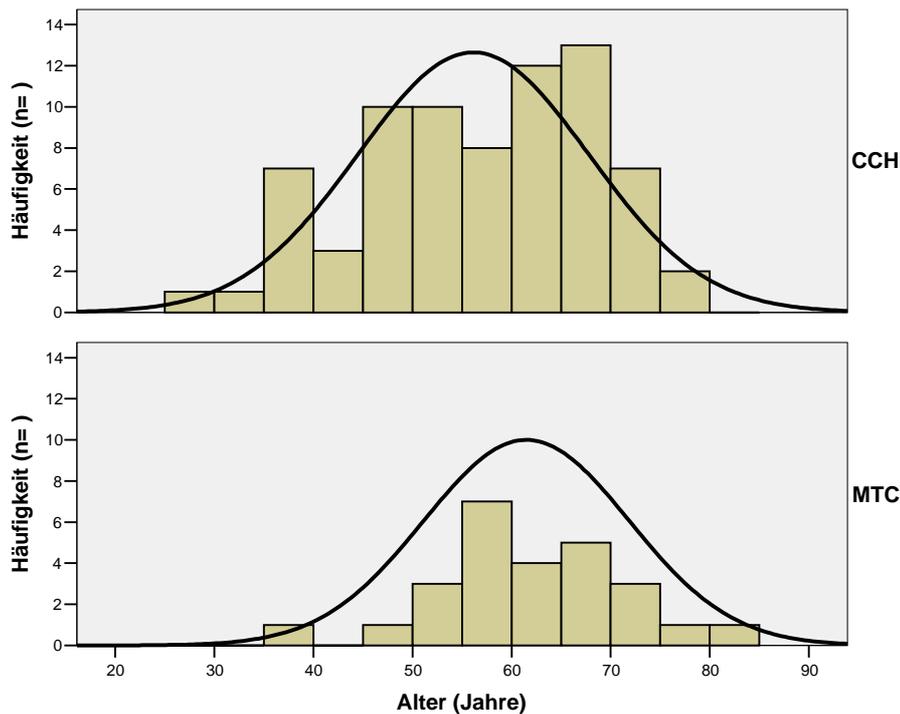


Abb. 2: Altersverteilung nach Diagnose

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde für jede Gruppe (Gesamt, CCH, MTC) das Alter auf Normalverteilung hin getestet. Bei der Verteilung des Alters liegt bei allen drei Gruppen eine Normalverteilung vor (Gesamt: $p=0,20$; CCH: $p = 0,20$; MTC: $p = 0,20$).

In dem Histogramm der CCH Patienten ist ein konstanter Anstieg der Häufigkeit bis zum ca. 70 Lebensjahr zu erkennen, die Häufigkeit nimmt dann steil ab (linksschief, Schiefe: $-0,41$). Die Verteilung des Alters bei den Patienten mit MTC gleicht mit konstantem Anstieg und steilem Abfall ebenfalls einer linksschiefen Verteilung (Schiefe: $-0,25$), dies würde bedeuten, dass die Prävalenz der CCH und des MTC mit steigendem Alter zunimmt.

Der Scheitelpunkt der Normalverteilungskurve lag bei der CCH bei 58 Jahren, bei Patienten mit MTC bei 62 Jahren, mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde geprüft, ob ein signifikanter Altersunterschied vorlag. Die Verteilung des Alters bei CCH und MTC mit einem Median 58 und 62 war nicht signifikant unterschiedlich (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,072$). Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass das MTC in einem höheren Alter als die CCH auftritt.

3.3 Alter nach Geschlecht

Die Altersverteilung nach Geschlecht ist in der unten gezeigten Tab. 3 dargestellt:

Tab. 3: Altersverteilung nach Geschlecht bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Altersverteilung nach Geschlecht		CCH		MTC	
		männlich	weiblich	männlich	weiblich
Anzahl		n = 66	n = 8	n = 8	n = 18
Mittelwert		56,97	49,25	64,63	60,11
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	54,14	39,83	56,94	54,74
	Obergrenze	59,80	58,67	72,31	65,48
5% getrimmtes Mittel		57,35	49,11	64,81	60,12
Median		59,00	51,50	66,50	59,50
Varianz		132,74	127,07	84,55	116,58
Standardabweichung		11,52	11,27	9,20	10,80
Minimum		27	35	50	35
Maximum		77	66	76	85
Spannweite		50	31	26	50
Interquartilbereich		18,00	20,50	16,00	10,50
Schiefe		-0,49	0,05	-0,41	-0,11
Kurtosis		-0,37	-1,37	-1,21	1,81

Unter der Annahme, dass bei der CCH und dem MTC geschlechtsspezifische Unterschiede im Alter auftreten, wurde das Alter mit dem Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Zwischen den Geschlechtern gibt es bei der CCH und dem MTC im Alter keinen signifikanten Unterschied (CCH: $p = 0,09$, MTC: $p = 0,31$).

3.4 Operationssausmaß

Das Resektionsausmaß der durchgeführten Operationen wird in der unten aufgeführten Tab. 4 dargestellt. 71 (95,9%) von 74 Patienten mit CCH erhielten eine totale

Thyreoidektomie, 1 (1,4%) Patient erhielt eine Hemithyreoidektomie, bei 2 Patienten (2,7%) wurde eine Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Hemithyreoidektomie durchgeführt. Die zervikozentrale systematische Mikrodissektion bds. wurde bei 27 (36,5%) Patienten und die systematische zervikolaterale Mikrodissektion bds. bei 5 (6,8%) der Patienten mit CCH durchgeführt.

Alle 26 Patienten mit MTC wurden total thyreoidektomiert. Die sys. zervikozentrale Mikrodissektion bds. kam bei 24 (92,3%), die zervikolaterale sys. Mikrodissektion bei 18 (69,2%) der Patienten mit MTC zur Anwendung, davon war eine sys. zervikolaterale Mikrodissektion unilateral. Bei keinem der Patienten war die sys. mediastinale Mikrodissektion notwendig.

Zwischen der Anzahl der durchgeführten sys. zervikozentralen und zervikolateralen Mikrodissektionen bei CCH und MTC besteht ein signifikanter Unterschied, Mikrodissektionen fanden beim MTC signifikant häufiger statt ($p = < 0,001$).

Tab. 4: Vergleich des Operationsausmaßes bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Operationsausmaß	CCH	MTC	P-Wert
Anzahl	n = 74	n = 26	
Hemithyreoidektomie, n (%)	1 (1,4)	0	>0,99
HT mit subtotaler Hemithyreoidektomie kontralateral, n (%)	2 (2,7)	0	>0,99
Totale Thyreoidektomie, n (%)	71 (95,9)	26 (100)	0,566
Zervikozentrale Lymphadenektomie (K 1), n (%)	27 (36,5)	24 (92,3)	<0,001
Zervikolaterale Lymphadenektomie (K 2, K 3), n (%)	5 (6,8)	18 (69,2)	<0,001
Mediastinale Lymphadenektomie (K 4), n (%)	0	0	

Die u. g. Tab. 5 stellt das Operationsausmaß bei C-Zell-Erkrankungen nach Geschlecht dar. Im Operationsausmaß besteht bei C-Zell-Erkrankungen zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied.

Tab. 5: Vergleich des Operationsausmaßes nach Geschlecht bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Operationsausmaß nach Geschlecht	CCH		P-Wert	MTC		P-Wert
	weiblich	männlich		weiblich	männlich	
Anzahl	n = 8	n = 66		n = 18	n = 8	
Hemithyreoidektomie, n (%)	0	1 (1,5)	>0,99	0	0	
Hemithyreoidektomie mit subtotaler HT kontralateral, n (%)	0	2 (3)	>0,99	0	0	
Totale Thyreoidektomie, n (%)	8 (100)	63 (95,5)	>0,99	18 (100)	8 (100)	
Zervikozentrale Lymphadenektomie (K 1), n (%)	3 (37,5)	24 (36,4)	>0,99	18 (100)	6 (75)	0,086
Zervikolaterale Lymphadenektomie (K 2, K 3), n (%)	0	5 (7,6)	>0,99	14 (77,8)	4 (50)	0,197
Mediastinale Lymphadenektomie (K 4), n (%)	0	0		0	0	

3.5 Pathologie

Alle Resektate (Schilddrüsen, Lymphknoten) wurden am Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg histologisch untersucht. Die Kriterien zur Diagnosestellung der CCH und des MTC sind bereits im o. g. Teil (Patienten und Methoden) aufgeführt worden. Insgesamt wurde postoperativ bei 74 Patienten eine CCH und bei 26 Patienten ein MTC als Diagnose histologisch gesichert. Bei deutlich mehr Patienten mit CCH (74%), im Gegensatz zum MTC (35%), konnte zusätzlich die Diagnose einer Struma nodosa gestellt werden ($p = < 0,001$). Kein signifikanter Unterschied bestand im Auftreten einer Thyreoiditis und eines M. Basedow als Nebendiagnose ($p = 0,7$ und $p = >0,99$). Mit einem signifikanten Unterschied war bei 16 Patienten mit CCH (22%) und bei 14 Patienten mit MTC (54%) die Schilddrüse sonst unauffällig ($p = 0,005$).

Tab. 6: Vergleich der Nebendiagnosen bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Nebendiagnosen	CCH	MTC	P-Wert
Anzahl	(n = 74)	(n = 26)	
Struma, n (%)	56 (76)	9 (35)	<0,001
Thyreoiditis, n (%)	6 (8)	3 (12)	0,7
Morbus Basedow, n (%)	2 (3)	0	>0,99
Sonst normale Schilddrüse, n (%)	16 (22)	14 (54)	0,005

Die unten gezeigte Tab. 7 stellt die Nebendiagnosen, aufgeteilt nach Primärerkrankung (CCH und MTC) und nach Geschlecht dar. Mit dem Exakten Test nach Fischer konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der Nebendiagnosen gemacht werden.

Tab. 7: Vergleich der Nebendiagnosen nach Geschlecht bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Nebendiagnosen nach Geschlecht	CCH		P-Wert	MTC		P-Wert
	weiblich	männlich		weiblich	männlich	
Anzahl	(n = 8)	(n = 66)		(n = 18)	(n = 8)	
Struma, n (%)	6 (75)	50 (76)	>0,99	6 (33)	3 (38)	>0,99
Thyreoiditis, n (%)	2 (25)	4 (6)	0,12	2 (11)	1 (13)	>0,99
Morbus Basedow, n (%)	0	2 (3)	>0,99	0	0	
Sonst normale Schilddrüse, n (%)	1 (13)	15 (23)	0,68	10 (56)	4 (50)	>0,99

3.6 Lymphknotenmetastasen

Von insgesamt 26 Patienten mit histologisch diagnostiziertem MTC war bereits bei einer Patientin eine Lymphknotenmetastasierung erfolgt. Zum Zeitpunkt der Operation hatte die Patientin ein Alter von 58 Jahren erreicht, der präoperative basale Kalzitininwert betrug 71 pg/ml und war durch Pentagastrin auf 1569 pg/ml stimulierbar. Es wurde eine totale Thyreoidektomie mit systematischer Mikrodissektion

der zervikozentralen und zervikolateralen Lymphknotenkompartimente bds. (K1a, K1b, K2, K3) durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung ergab ein medulläres Mikrokarzinom links (4,5 mm), im zervikozentralen Kompartiment (K1) 8 tumorfreie Lymphknoten, im zervikolateralen Kompartiment rechts (K2) 50 tumorfreie Lymphknoten und im zervikolateralen Kompartiment links (K3) ein tumorinfiltrierter von insgesamt 46 untersuchten Lymphknoten. Insgesamt war 1 von 104 Lymphknoten tumorinfiltriert (1/104). Die abschließende Tumorformel wurde mit pT1a N1b M0 angegeben (UICC 2002). Postoperativ war basal kein Kalzitonin mehr nachweisbar, nach Pentagastrinstimulation betrug der Kalzitoninwert 3,2 pg/ml.

3.7 Biochemische Heilung

Routinemäßig wurde bei allen 100 Patienten postoperativ bis zum Entlassungszeitpunkt ein Pentagastrinstimulationstest durchgeführt. Ist kein basales und stimulierte Kalzitonin mehr nachweisbar, ist von einer vollständigen Resektion der kalzitoninproduzierenden Zellen auszugehen. In diesem Fall spricht man von einer biochemischen Heilung, eine weitere Erkrankung durch C-Zellen, egal welcher Form, ist praktisch ausgeschlossen. Bei allen 100 Patienten konnte postoperativ basal kein Kalzitonin mehr nachgewiesen werden, zwei Patienten wiesen einen postoperativen, durch Pentagastrin stimulierten Wert von 2,5 pg/ml und 3,2 pg/ml auf. Dies könnte auf den kurzen Zeitabstand zwischen Operation und Pentagastrinstimulationstest zurückzuführen sein, in diesem Fall max. 48 h, so dass das präoperativ vorhandene Kalzitonin noch nicht vollständig abgebaut worden ist, oder auf eine noch in geringer Anzahl vorhandener C-Zellen ohne pathologischen Wert. Es konnten deshalb alle Patienten der Studie als „biochemisch geheilt“ gewertet werden.

3.8 Komplikationen

Durch die frühe postoperative videolaryngoskopische Stimmbandkontrolle vor Entlassung der Patienten wurden 5 Stimmbanddysfunktion indirekt diagnostiziert. Vier (5,4%) bei Patienten mit CCH und eine (3,8%) bei Patienten mit einem MTC. In der

Verlaufskontrolle nach 6 Monaten waren diese nicht mehr nachweisbar, sie konnten deshalb alle als passagere Recurrensparesen eingestuft werden.

Ausschließlich bei Patienten mit CCH waren 4 (5,4%) Rezervikotomien mit Blutstillung und Lavage und eine (1,4%) Rezervikotomie aufgrund einer postoperativen Wundinfektion notwendig.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Komplikationen bei CCH und MTC festgestellt werden.

Tab. 8: Vergleich der Komplikationen nach Operation bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Komplikationen	CCH	MTC	P-Wert
Anzahl	n = 74	n = 26	
Passagere Recurrensparese, n (%)	4 (5,4)	1 (3,8)	> 0,99
Permanente Recurrensparese, n (%)	0 (0)	0 (0)	
OP wegen Nachblutung, n (%)	4 (5,4)	0 (0)	0,57
OP wegen Wundinfektion, n (%)	1 (1,4)	0 (0)	> 0,99

3.9 Tumorgroße

Der Tumordurchmesser aller 26 Patienten mit MTC betrug durchschnittlich 6 mm (95% CI: 5-7 mm). Die Aufteilung nach Geschlecht ergab bei den 18 Frauen einen Tumordurchmesser von 6 mm (95% CI: 5-8 mm), bei den 8 Männern 4 mm (95% CI: 2-6 mm). Bei einem ovalen Tumorquerschnitt wurde der größere Durchmesser gewertet. Der Tumordurchmesser ist bei den Geschlechtern signifikant unterschiedlich ($p = 0,01$). Es besteht eine Korrelation zwischen Tumordurchmesser und basalen, sowie stimulierten Kalzitoinwerten. Die Korrelation zwischen Tumordurchmesser und basalen Kalzitoinwerten beträgt 0,542 (Korrelation nach Pearson, $p = 0,004$) sowie zwischen Tumordurchmesser und stimulierten Kalzitoinwerten 0,533 (Korrelation nach Pearson, $p = 0,005$). Die basalen Kalzitoinwerte korrelieren demnach besser mit dem Tumordurchmesser.

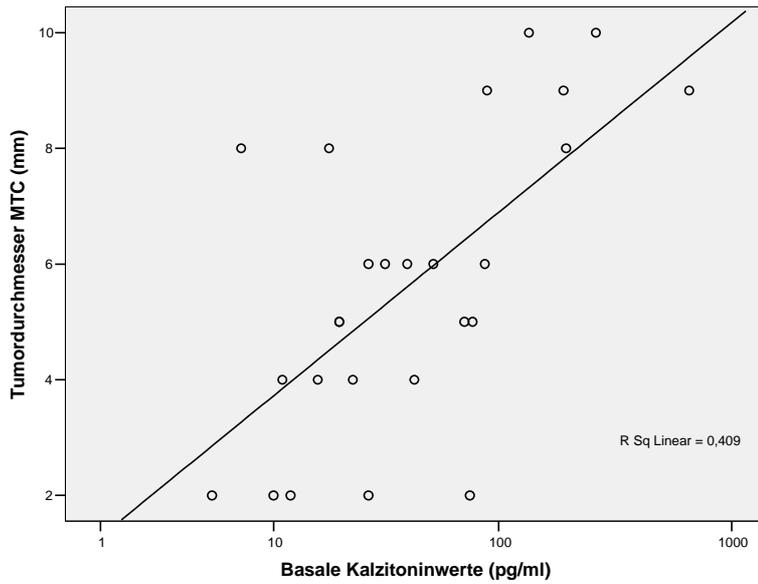


Abb. 3: Tumordurchmesser nach basalen Kalzitoinwerten

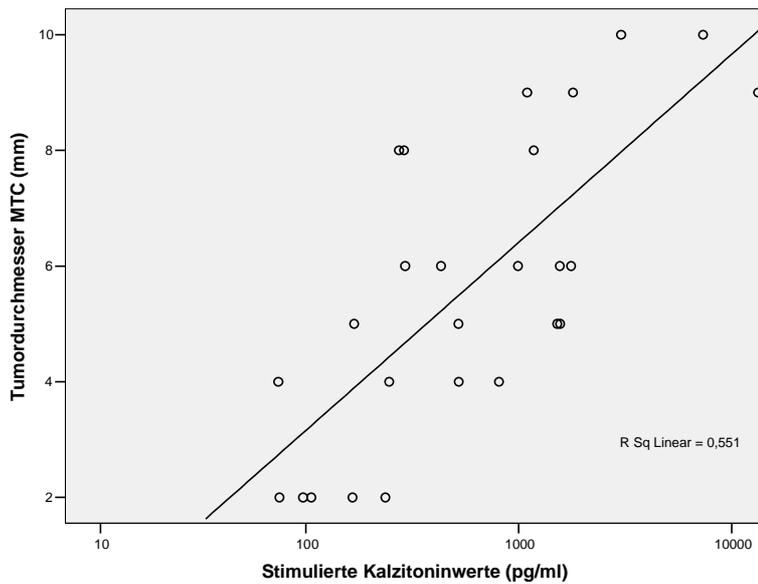


Abb. 4: Tumordurchmesser nach stimulierten Kalzitoinwerten

3.10 Prävalenz und Tumorgöße nach Kalzitoinwerten

Die Prävalenz des medullären Schilddrüsenkarzinoms steigt mit steigenden basalen und stimulierten Kalzitoinwerten. Es konnte gezeigt werden, dass geschlechtsspezifische

Kalzitoninwerte das MTC besser vorhersagen als geschlechtsunspezifische Kalzitoninwerte (Tab. 9). Frauen weisen in den unteren Kalzitoninbereichen 4- bis 8-mal häufiger ein MTC auf. In dem basalen Kalzitoninbereich ≤ 20 pg/ml beträgt die Prävalenz 0,36 bei den Frauen und 0,10 bei den Männern, im basalen Kalzitoninbereich zwischen 21 pg/ml und 50 pg/ml, 0,8 bei den Frauen und 0,11 bei den Männern. Im stimulierten Kalzitoninbereich zwischen 101 pg/ml und 500 pg/ml liegt die Prävalenz bei den Frauen mit 0,75 deutlich höher als bei den Männern mit 0,09. Bei basalen Werten über 100 pg/ml und stimulierten Werten über 500 pg/ml kann die höhere Prävalenz der Frauen mit MTC nicht mehr beobachtet werden, die Unterschiede gleichen sich an, es wird eine Prävalenz von 1 erreicht. Insgesamt nimmt die Anzahl der beobachteten MTC mit steigenden Kalzitoninwerten eher ab, da MTC mit größerem Tumordurchmesser als 10 mm ausgeschlossen wurden.

Tab. 9: Prävalenz und Tumordurchmesser des MTC nach präoperativen Kalzitoninwerten

		Weiblich (n = 26)			Männlich (n = 74)			Gesamt (n = 100)		
Kalzitonin	pg/ml	Total, n	MTC, n (%)	Tumordurchmesser, mm, Median (Range)	Total, n	MTC, n (%)	Tumordurchmesser, mm, Median (Range)	Total, n	MTC, n (%)	Tumordurchmesser, mm, Median (Range)
Basal	≤ 20	11	4 (36)	7 (2 - 8)	52	5 (10)	4 (2 - 5)	63	9 (14)	4 (2 - 8)
	21 - 50	5	4 (80)	6 (4 - 6)	19	2 (11)	3 (2 - 4)	24	6 (25)	6 (2 - 10)
	51 - 100	6	6 (100)	6 (2 - 9)	2	0	-	8	6 (75)	6 (2 - 9)
	> 100	4	4 (100)	10 (9 - 10)	1	1 (100)	8	5	5 (100)	9 (8 - 10)
Stimuliert (mit 0,5µg/kg PG i. v.)	≤ 100	6	0		39	3 (8)	2 (2 - 4)	45	3 (7)	2 (2 - 4)
	101 - 500	8	6 (75)	6 (2 - 8)	33	3 (9)	4 (2 - 5)	41	9 (22)	5 (2 - 8)
	501 - 1000	3	3 (100)	5 (4 - 6)	1	1 (100)	4	4	4 (100)	5 (4 - 6)
	> 1000	9	9 (100)	9 (5 - 10)	1	1 (100)	8	10	10 (100)	9 (5 - 10)

3.11 Basale Kalzitoninwerte (bCT)

Die basalen Kalzitoninwerte der 74 Patienten mit CCH liegen im Durchschnitt bei 19 pg/ml [95% CI: 17, 22], der niedrigste Wert liegt bei 7 pg/ml, der höchste bei 70 pg/ml mit einer Spannweite von 63. Im Gegensatz dazu liegt der durchschnittliche basale Kalzitoninwert bei Patienten mit MTC bei 85 [95% CI: 31, 139] pg/ml. Der minimale Wert beim MTC von 5 pg/ml und der maximale Wert von 657 pg/ml ergeben eine Spannweite von 652.

Tab. 10: basale Kalzitoninwerte bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Basale Kalzitoninwerte (pg/ml)		CCH	MTC	Gesamt
Anzahl		n = 74	n = 26	n = 100
Mittelwert		19,11	84,65	36,15
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	16,53	30,50	21,48
	Obergrenze	21,69	138,81	50,82
5% getrimmtes Mittel		17,85	62,32	23,77
Median		16	36	17
Varianz		124,21	17975,52	5465,81
Standardabweichung		11,14	134,07	73,93
Minimum		7	5	5
Maximum		70	657	657
Spannweite		63	652	652
Interquartilbereich		13,25	70	20
Schiefe		2,07	3,44	6,61
Kurtosis		5,81	13,74	51,69

Der u. g. Boxplot stellt die Verteilung der Kalzitoninwerte logarithmisch dar. Die Werte der CCH mit einem Minimum von 7 pg/ml und einem Maximum von 70 pg/ml liegen im Wertebereich der MTC mit einem Minimum von 5 pg/ml und einem Maximum von 657 pg/ml. Somit ist es nicht möglich anhand der basalen Kalzitoninwerte zwischen CCH und MTC zu differenzieren. Jede CCH könnte den Werten nach einem MTC entsprechen. Der Bereich zwischen 70 pg/ml (maximaler Wert der CCH) und 657 pg/ml (maximaler Wert des MTC) überlappt sich nicht. Demnach deuten alle basalen Werte über 70 pg/ml auf ein MTC hin, eine CCH kann praktisch ausgeschlossen werden.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde geprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen CCH und MTC bei den basalen Kalzitoinwerten vorlag. Die basalen Werte der CCH sind signifikant unterschiedlich zu den basalen Werten des MTC ($p = <0,001$).

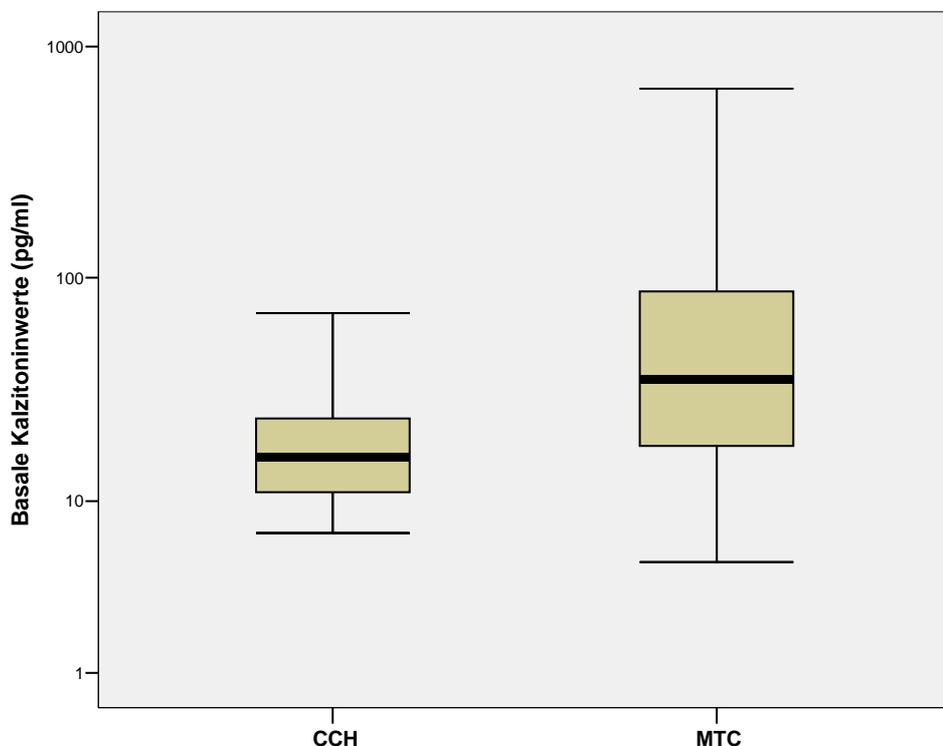


Abb. 5: basale Kalzitoinwerte bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom als Boxplot dargestellt

3.12 Stimulierte Kalzitoinwerte (sCT)

Im Mittel liegen die stimulierten Kalzitoinwerte der CCH bei 116 pg/ml [95% CI: 94, 138] mit einem minimalen Wert von 10 pg/ml und einem maximalen Wert von 462 pg/ml (Spannweite 452). Die 28 Patienten mit einem MTC haben einen durchschnittlich stimulierten Kalzitoinwert von 1519 pg/ml [95% CI: 379, 2659]. Die Spannweite beträgt mit sCT min. von 74 pg/ml und sCT max. von 13307 pg/ml 13233.

Tab. 11: stimulierte Kalzitoinwerte bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Stimulierte Kalzitoinwerte (pg/ml)		CCH	MTC	Gesamt
Anzahl		n = 74	n = 26	n = 100
Mittelwert		115,69	1518,81	480,50
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	94,61	378,93	173,11
	Obergrenze	136,77	2658,68	787,89
5% getrimmtes Mittel		105,68	1020,73	230,14
Median		90	524	106
Varianz		8280,74	7964286,72	2399901,51
Standardabweichung		91,00	2822,11	1549,16
Minimum		10	74	10
Maximum		462	13307	13307
Spannweite		452	13233	13297
Interquartilbereich		83,75	1343,75	186,50
Schiefe		1,94	3,49	6,80
Kurtosis		4,51	13,04	51,56

In dem u. g. Boxplot (Abb. 6) ist die Verteilung der stimulierten Kalzitoinwerte nach CCH und MTC logarithmisch dargestellt. Die Wertegruppen haben sich gegeneinander verschoben, die Werte der CCH liegen nicht mehr komplett im Bereich der MTC Werte. Alle Werte unter dem minimalen stimulierten Wert des MTC (74pg/ml) können einer CCH zugeordnet werden. Der 50% Interquartilbereich, dargestellt an den Rechtecken, in welchen 50% aller Werte liegen, überlappt sich nicht, dies verdeutlicht eine bessere Differenzierung der stimulierten Werte als bei den basalen Werten. Aufgrund der immer noch vorhandenen Überlappung der Werte zwischen MTC sCT min. von 74 pg/ml und CCH sCT max. von 462 pg/ml besteht weiterhin eine diagnostische Grauzone, in welcher keine Differenzierung zwischen MTC und CCH möglich ist.

Laut Mann-Whitney-U-Test sind die Wertegruppen mit einem p-Wert <0,001 signifikant unterschiedlich.

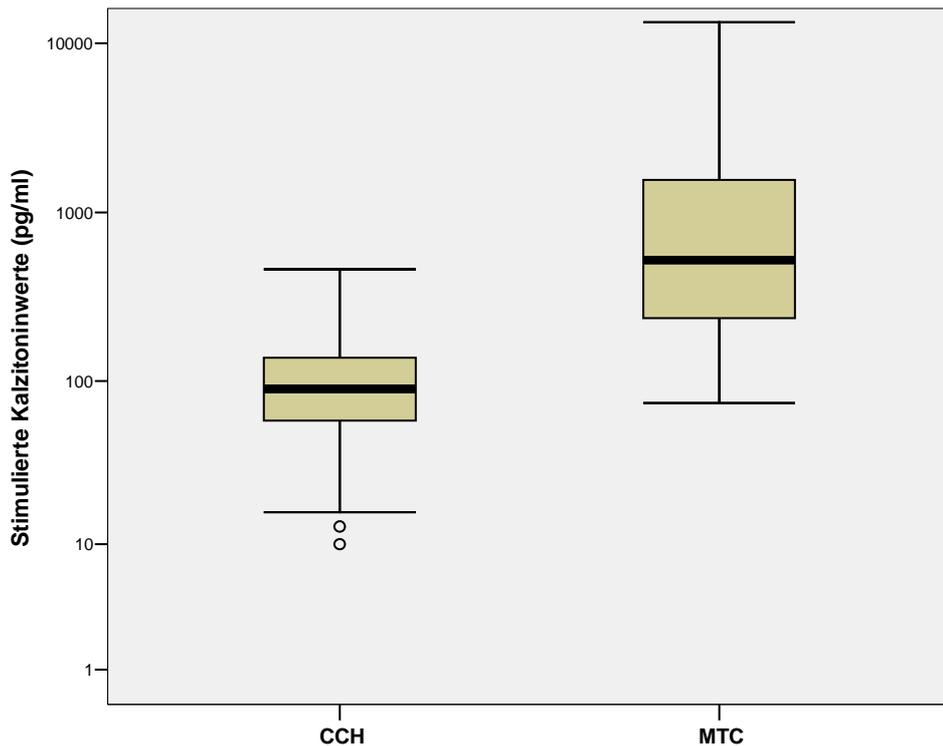


Abb. 6: stimulierte Kalzitininwerte bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom als Boxplot dargestellt

3.13 Basale Kalzitininwerte nach Geschlecht

Der Mittelwert der basalen Kalzitininwerte beträgt bei den 66 männlichen Patienten mit CCH 20 pg/ml [95% CI: 17, 23] und bei den 8 weiblichen Patientinnen mit CCH 14 pg/ml [95% CI: 7, 21]. Im Gegensatz dazu stellt sich dies bei Patienten mit einem MTC anders dar. Hier ist der Mittelwert der basalen Kalzitininwerte bei den 18 Patientinnen mit einem Wert von 105 pg/ml [95% CI: 29, 181] wesentlich höher als beim männlichen Geschlecht (n = 8) mit 39 pg/ml [95% CI: - 14, 92]. Die Wertegruppen sind zwischen den Geschlechtern bei der CCH mit einem p-Wert von 0,05 und beim MTC mit einem p-Wert von 0,04 signifikant unterschiedlich.

Tab. 12: basale Kalzitoinwerte nach Geschlecht bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Basale Kalzitoinwerte (pg/ml)		CCH		MTC	
Geschlecht		männlich	weiblich	männlich	weiblich
Anzahl		n = 66	n = 8	n = 8	n = 18
Mittelwert		19,73	14,00	39,25	104,83
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	16,95	6,82	-13,61	28,78
	Obergrenze	22,51	21,18	92,11	180,88
5% getrimmtes Mittel		18,39	13,33	32,22	79,70
Median		16	10,5	18	61,5
Varianz		127,96	73,71	3997,07	23387,44
Standardabweichung		11,31	8,59	63,22	152,93
Minimum		9	7	10	5
Maximum		70	33	195	657
Spannweite		61	26	185	652
Interquartilbereich		13	8,75	14,75	75,25
Schiefe		2,08	1,94	2,78	3,11
Kurtosis		5,81	3,63	7,78	10,80

Das u. g. Punktediagramm (Abb. 7) zeigt die basalen Kalzitoinwerte bei der CCH und beim MTC, aufgeteilt nach dem Geschlecht. Dargestellt sind bei der CCH die höheren Werte der männlichen Patienten im Vergleich zu den weiblichen Patienten und wider Erwarten die höheren Werte der weiblichen Patienten mit MTC.

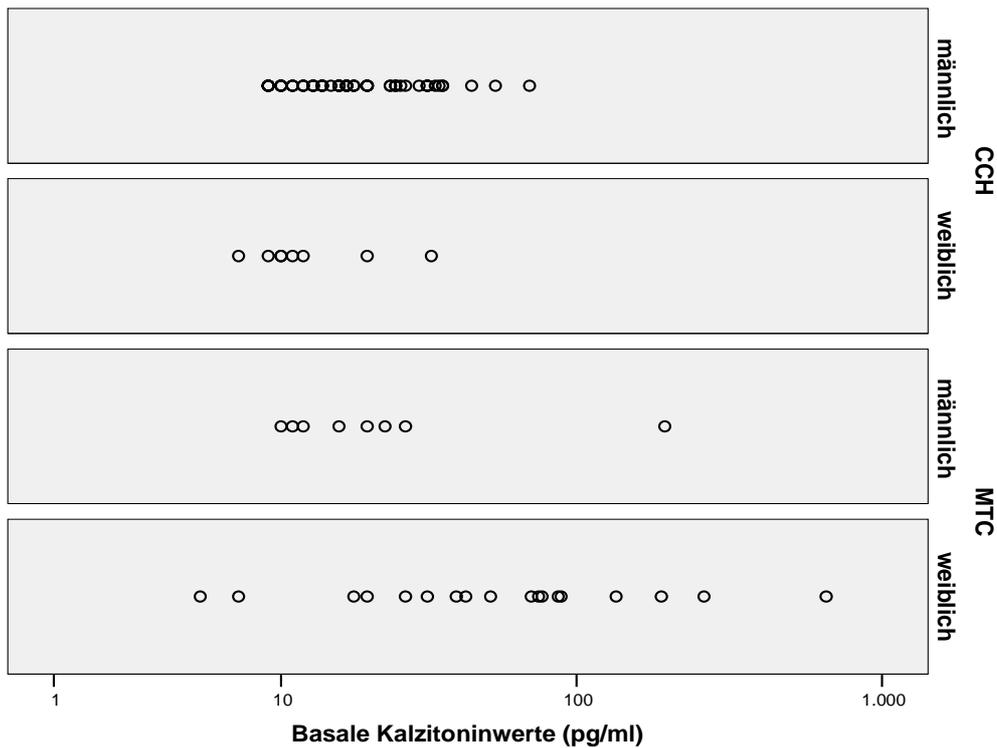


Abb. 7: basale Kalzitoninwerte nach Geschlecht bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom als Punktediagramm dargestellt.

3.14 Stimulierte Kalzitoninwerte nach Geschlecht

Der Mittelwert der 66 männlichen Patienten beträgt 119 pg/ml [95% CI: 79, 142], der der 8 weiblichen Patienten liegt darunter mit 84 pg/ml [95% CI: 26, 143]. Die Mittelwerte weisen bei der CCH zwischen den Geschlechtern mit einem p-Wert von 0,13 keinen signifikanten Unterschied auf. Im Gegensatz dazu ist bei den stimulierten Kalzitoninwerten der Unterschied zwischen den Geschlechtern mit einem Mittelwert von 352 pg/ml [95% CI: 7, 697] bei den Männern und einem Mittelwert von 2037 pg/ml [95% CI: 409, 3665] bei den Frauen signifikant ($p = 0,005$).

Tab. 13: stimulierte Kalzitoinwerte nach Geschlecht bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom

Stimulierte Kalzitoinwerte (pg/ml)		CCH		MTC	
Geschlecht		männlich	weiblich	männlich	weiblich
Anzahl		n = 66	n = 8	n = 8	n = 18
Mittelwert		119,48	84,38	352,38	2037,22
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	96,65	25,54	7,04	409,25
	Obergrenze	142,32	143,21	697,71	3665,19
5% getrimmtes Mittel		109,05	79,92	321,86	1518,41
Median		94	56,5	167,5	1047
Varianz		8631,27	4952,27	170630,27	10717098,18
Standardabweichung		92,90	70,37	413,07	3273,70
Minimum		10	22	74	106
Maximum		462	227	1180	13307
Spannweite		452	205	1106	13201
Interquartilbereich		80,5	93,75	589,5	1482,5
Schiefe		1,94	1,56	1,59	2,90
Kurtosis		4,41	1,59	1,37	8,79

Im u. g Punktediagramm (Abb. 8) ist die Verteilung der stimulierten Kalzitoinwerte nach Geschlecht logarithmisch dargestellt. Die C-Zell-Hyperplasie weist bei den männlichen Patienten höhere Kalzitoinwerte als bei den weiblichen Patienten auf, wieder können beim MTC die höheren Kalzitoinwerte der Frauen im Vergleich zu den Männern beobachtet werden. Im Vergleich zu den basalen Kalzitoinwerten stellt sich hier eine geringere Überlappung der Wertegruppen bei der CCH und dem MTC dar, die diagnostische „Grauzone“, also der Überlappungsbereich verringert sich. Bei den Patientinnen ausgeprägter als bei den männlichen Patienten.

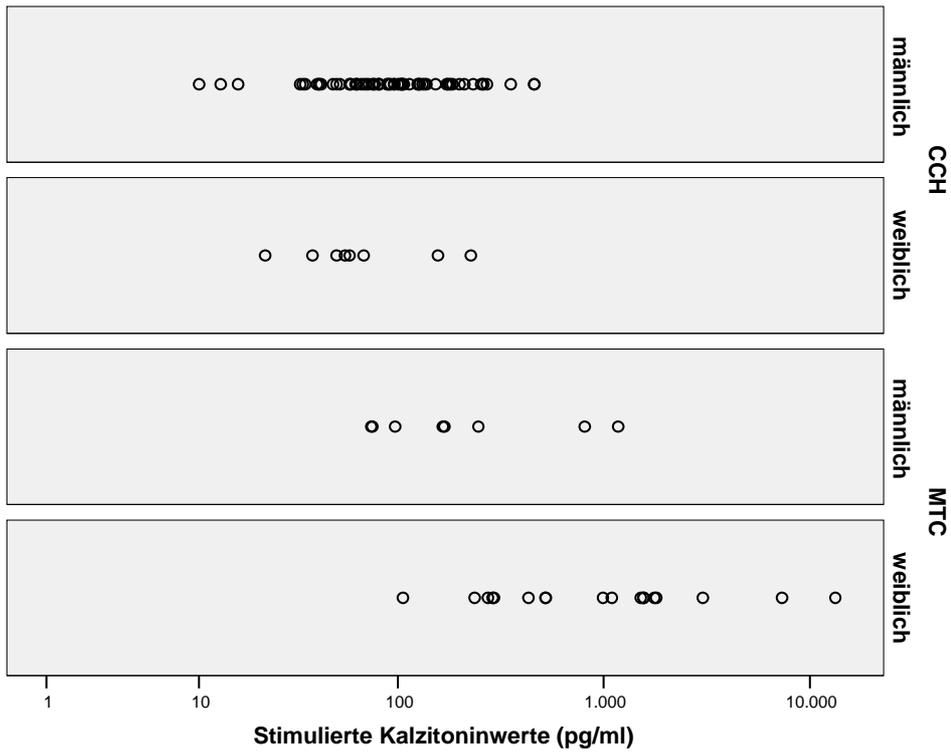


Abb. 8: stimulierte Kalzitoinwerte nach Geschlecht bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom als Punktediagramm dargestellt

3.15 Cut-off Bestimmung zwischen CCH und MTC bei basalen und stimulierten Kalzitoninwerten

3.15.1 Cut-off Berechnung gesamt

Da sich die Wertebereiche der Kalzitoninwerte bei der CCH und dem MTC überlappen, wie in den o. g. Boxplots dargestellt (Abb. 5, Abb. 6), ist bei manchen Werten keine eindeutige Zuordnung zu CCH oder MTC möglich. Es wird ein Wert bestimmt, über welchem man sich auf die Diagnose MTC und unter welchem man sich auf die Diagnose CCH festlegt. In dem festgelegten Wertebereich der richtig diagnostizierten MTC, die richtig positiven Diagnosen, liegen auch Werte von CCH, die falsch positiven Diagnosen. Umgekehrt befinden sich in dem definierten Bereich unter dem Cut-off nicht nur richtig negativ diagnostizierte CCH, sondern auch falsch negativ diagnostizierte MTC.

Idealerweise wird der Cut-off Wert so gelegt, dass möglichst viele MTC und CCH richtig diagnostiziert werden. Dies wird durch die Berechnung des Cut-off nach dem maximalen Likelihood Quotienten erreicht.

Der Likelihood Quotient gibt an, um wie vielmal häufiger ein positives Testresultat bei Personen mit Erkrankung (in diesem Fall MTC) vorkommt im Vergleich zu Personen ohne Erkrankung (CCH).

Dazu werden von den Mittelwerten jeweils zweier aufeinander folgender Kalzitoninwerte, von CCH oder MTC, die Sensitivität (Richtigpositiv-Rate, Trefferquote) und die Spezifität (Richtignegativ-Rate) errechnet und der Likelihood Quotient aus $\text{Sensitivität} / (1 - \text{Spezifität})$ ermittelt. Der Kalzitoninwert mit dem maximalen Likelihood Quotienten wird als Cut-off Wert festgelegt.

In der u. g. Tabelle sind die Mittelwerte der aufeinander folgenden Kalzitoninwerte mit dem dazugehörigen Likelihood Quotienten für basale und stimulierte Kalzitoninwerte der Gesamtstudienpopulation dargestellt. Der Kalzitoninmittelwert mit dem maximalen Likelihood Quotienten ist grau unterlegt.

Tab. 14: Berechnung des maximalen Likelihood-Quotienten der Gesamtstudienpopulation für basale und stimulierte Kalzitoninwerte

LQ für basale Werte			
CT-Wert	Sensitivität	1 - Spezifität	LQ
4	1,000	1,000	1,000
6	0,962	1,000	0,962
8	0,923	0,986	0,936
9,5	0,923	0,892	1,035
10,5	0,885	0,797	1,110
11,5	0,846	0,743	1,138
12,5	0,808	0,689	1,172
13,5	0,808	0,635	1,272
14,5	0,808	0,568	1,423
15,5	0,808	0,554	1,458
16,5	0,769	0,459	1,674
17,5	0,769	0,378	2,033
19	0,731	0,338	2,163
21,5	0,654	0,270	2,419
23,5	0,615	0,270	2,277
24,5	0,615	0,243	2,530
25,5	0,615	0,203	3,036
26,5	0,615	0,189	3,253
28,5	0,538	0,176	3,065
31	0,538	0,162	3,321
32,5	0,500	0,108	4,625
33,5	0,500	0,095	5,286
34,5	0,500	0,081	6,167
35,5	0,500	0,068	7,400
38	0,500	0,041	12,333
41,5	0,462	0,041	11,385
44	0,423	0,041	10,436
48,5	0,423	0,027	15,654
53	0,385	0,027	14,231
62	0,385	0,014	28,462
73	0,346	0,000	
76	0,308	0,000	
82	0,269	0,000	
88	0,231	0,000	
112	0,192	0,000	
162,5	0,154	0,000	
192,5	0,115	0,000	
228,5	0,077	0,000	
459,5	0,038	0,000	
658	0,000	0,000	

LQ für stimulierte Werte			
CT-Wert	Sensitivität	1 - Spezifität	LQ
9	1,000	1,000	1,000
11,5	1,000	0,986	1,014
14,5	1,000	0,973	1,028
19	1,000	0,959	1,042
27,5	1,000	0,946	1,057
33,5	1,000	0,932	1,072
34,5	1,000	0,919	1,088
36,5	1,000	0,905	1,104
39	1,000	0,892	1,121
40,5	1,000	0,878	1,138
41,5	1,000	0,851	1,175
45	1,000	0,838	1,194
49	1,000	0,824	1,213
51	1,000	0,797	1,254
53,5	1,000	0,784	1,276
56,5	1,000	0,770	1,298
58,5	1,000	0,730	1,370
60,5	1,000	0,716	1,396
62,5	1,000	0,703	1,423
64,5	1,000	0,676	1,480
67	1,000	0,662	1,510
69	1,000	0,635	1,574
71	1,000	0,622	1,609
73	1,000	0,608	1,644
74,5	0,962	0,608	1,581
75,5	0,923	0,595	1,552
76,5	0,923	0,581	1,589
78,5	0,923	0,568	1,626
80,5	0,923	0,554	1,666
85	0,923	0,527	1,751
91,5	0,923	0,486	1,897
94	0,923	0,473	1,952
96,5	0,923	0,446	2,070
98,5	0,885	0,446	1,984
101	0,885	0,432	2,046
103	0,885	0,419	2,112
104,5	0,885	0,392	2,257
105,5	0,885	0,378	2,338
106,5	0,846	0,365	2,319
110,5	0,846	0,351	2,408
119,5	0,846	0,338	2,505
125,5	0,846	0,324	2,09
126,5	0,846	0,311	2,722
127,5	0,846	0,297	2,846
130	0,846	0,284	2,982
133,5	0,846	0,270	3,131
136,5	0,846	0,257	3,296
145,5	0,846	0,243	3,479
155	0,846	0,230	3,683
161,5	0,846	0,216	3,913
167,5	0,808	0,216	3,736
171	0,769	0,216	3,558
174	0,769	0,203	3,795
176,5	0,769	0,189	4,066
179,5	0,769	0,176	4,379
183	0,769	0,162	4,744
192,5	0,769	0,149	5,175
205,5	0,769	0,135	5,692
219	0,769	0,122	6,325
230	0,769	0,108	7,115
235	0,769	0,095	8,132
242	0,731	0,095	7,725
251	0,692	0,095	7,319
257,5	0,692	0,081	8,538
261	0,692	0,068	10,246
267	0,692	0,054	12,808

Fortsetzung Tab. 14

LQ für stimulierte Werte			
CT-Wert	Sensitivität	1 - Spezifität	LQ
273,5	0,692	0,041	17,077
282,5	0,654	0,041	16,128
292	0,615	0,041	15,179
324,5	0,577	0,041	14,231
394	0,577	0,027	21,346
447	0,538	0,027	19,923
461,5	0,538	0,014	39,846
492,5	0,538	0,000	
524	0,500	0,000	
668	0,462	0,000	
903	0,423	0,000	
1047	0,385	0,000	
1139,5	0,346	0,000	
1349,5	0,308	0,000	
1540,5	0,269	0,000	
1565,5	0,231	0,000	
1667,5	0,192	0,000	
1785	0,154	0,000	
2417,5	0,115	0,000	
5183	0,077	0,000	
10321	0,038	0,000	
13308	0,000	0,000	

Die Berechnung der Likelihood Quotienten ergibt bei den basalen Kalzitoninwerten des Gesamtpatientengutes einen maximalen Likelihood Quotienten von 28, bei einem Kalzitoninwert von 62. Dieser Wert wird als Cut-off Wert festgelegt. Der so bestimmte Cut-off Wert dient als Basis für die Berechnung der Sensitivität, der Spezifität, der Genauigkeit und des negativen und des positiven prädiktiven Werts. Die Ergebnisse mit dazugehörigem Konfidenzintervall sind in der Tab. 15 dargestellt.

Tab. 15: statistische Kennwerte der Gesamtpopulation für einen Cut-off Wert von basal 62 pg/ml

	MTC	CCH		CI
über Cut-off	10	1	0,909	PPV (73,9%; 147,3%)
unter Cut-off	16	73	0,820	NPV (74,0%; 90,0%)
	0,385	0,986	0,830	
	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	
CI	(19,8%; 57,2%)	(96,0%; 101,3%)	(74,9%; 91,1%)	

Analog der o. g. Vorgehensweise, erhält man den maximalen Likelihood Quotienten von 40 mit einem stimulierten Kalzitininwert bei 462 pg/ml. Die Tab. 16 stellt die statistischen Kennwerte mit Konfidenzintervall für die stimulierten Kalzitininwerte der 100 Patienten bei einem Cut-off von 462 pg/ml dar.

Tab. 16: statistische Kennwerte der Gesamtpopulation für einen Cut-off Wert von stimuliert 462 pg/ml

	MTC	CCH		CI
über Cut-off	14	1	0,933	PPV (80,7%; 106,0%)
unter Cut-off	12	73	0,859	NPV (78,5%; 93,3%)
	0,538	0,986	0,870	
	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	
CI	(34,7%; 73,0%)	(96,0%; 101,3%)	(79,9%; 94,1%)	

Unter Verwendung der Cut-off Werte nach dem maximalen Likelihood Quotienten erhöht sich die Sensitivität durch die Stimulation der Kalzitininwerte von basal 0,385 auf stimuliert von 0,583 um 51%. Die Spezifität bleibt mit einem Wert von 0,986 gleich. Eine geringe Verbesserung der Genauigkeit von 5% wird mit einem Anstieg von 0,830 auf 0,870 erreicht. Der positiv prädiktive Wert steigt von 0,909 um 3% auf 0,933, der negativ prädiktive Wert von 0,820 um 5% auf 0,859. Die statistischen Kennwerte verbessern sich durch die Pentagastrinstimulation im Gegensatz zu den basalen Kalzitininwerten um bis zu 51%.

3.15.2 Cut-off Berechnung für Männer

Tab. 17: Berechnung des maximalen Likelihood-Quotienten der Männer für basale und stimulierte Kalzitoninwerte

LQ für basale Werte			
CT-Wert	Sensitivität	I - Spezifität	LQ
8	1,000	1,000	1,000
9,5	1,000	0,909	1,100
10,5	0,875	0,833	1,050
11,5	0,750	0,788	0,952
12,5	0,625	0,742	0,842
13,5	0,625	0,682	0,917
14,5	0,625	0,606	1,031
15,5	0,625	0,591	1,058
16,5	0,500	0,485	1,031
17,5	0,500	0,394	1,269
19	0,500	0,348	1,435
21,5	0,375	0,288	1,303
23,5	0,250	0,288	0,868
24,5	0,250	0,258	0,971
25,5	0,250	0,212	1,179
26,5	0,250	0,197	1,269
28,5	0,125	0,182	0,688
31	0,125	0,167	0,750
33	0,125	0,106	1,179
34,5	0,125	0,091	1,375
35,5	0,125	0,076	1,650
40,5	0,125	0,045	2,750
49,5	0,125	0,030	4,125
62	0,125	0,015	8,250
132,5	0,125	0,000	
196	0,000	0,000	

LQ für stimulierte Werte			
CT-Wert	Sensitivität	I - Spezifität	LQ
9	1,000	1,000	1,000
11,5	1,000	0,985	1,015
14,5	1,000	0,970	1,031
24,5	1,000	0,955	1,048
33,5	1,000	0,939	1,065
34,5	1,000	0,924	1,082
37,5	1,000	0,909	1,100
40,5	1,000	0,894	1,119
41,5	1,000	0,864	1,158
45	1,000	0,848	1,179
49	1,000	0,833	1,200
51	1,000	0,818	1,222
55	1,000	0,803	1,245
58,5	1,000	0,773	1,294
60,5	1,000	0,758	1,320
62,5	1,000	0,742	1,347
64,5	1,000	0,712	1,404
67	1,000	0,697	1,435
69	1,000	0,682	1,467
71	1,000	0,667	1,500
73	1,000	0,652	1,535
74,5	0,875	0,652	1,343
75,5	0,750	0,636	1,179
76,5	0,750	0,621	1,207
78,5	0,750	0,606	1,238
80,5	0,750	0,591	1,269
85	0,750	0,561	1,338
90	0,750	0,530	1,414
91,5	0,750	0,515	1,456
94	0,750	0,500	1,500
96,5	0,750	0,470	1,597
98,5	0,625	0,470	1,331
101	0,625	0,455	1,375
103	0,625	0,439	1,422
104,5	0,625	0,409	1,528
105,5	0,625	0,394	1,587
106,5	0,625	0,379	1,650
110,5	0,625	0,364	1,719
119,5	0,625	0,348	1,793
125,5	0,625	0,333	1,875
126,5	0,625	0,318	1,964
127,5	0,625	0,303	2,063
130	0,625	0,288	2,171
133,5	0,625	0,273	2,292
136,5	0,625	0,258	2,426
145,5	0,625	0,242	2,578
159,5	0,625	0,227	2,750
167,5	0,500	0,227	2,200
171	0,375	0,227	1,650
174	0,375	0,212	1,768
176,5	0,375	0,197	1,904
179,5	0,375	0,182	2,063
183	0,375	0,167	2,250
192,5	0,375	0,152	2,475
205,5	0,375	0,136	2,750
222	0,375	0,121	3,094
240	0,375	0,106	3,536
251	0,250	0,106	2,357
257,5	0,250	0,091	2,750
261	0,250	0,076	3,300
267	0,250	0,061	4,125
313,5	0,250	0,045	5,500

Fortsetzung Tab. 17

LQ für stimulierte Werte			
CT-Wert	Sensitivität	1 - Spezifität	LQ
	0,250	0,030	8,250
461,5	0,250	0,015	16,500
636,5	0,250	0,000	
995,5	0,125	0,000	
1181	0,000	0,000	

Wie o. g. weisen die 74 Männer bei einem maximalen Likelihood Quotient von 8 einen basalen Kalzitininwert von 62 pg/ml auf. Die Berechnung der statistischen Kennzahlen basierend auf diesen Wert ist in der u. g. Tabelle dargestellt:

Tab. 18: statistische Kennwerte der Männer für einen Cut-off Wert von basal 62 pg/ml

	MTC	CCH		CI
über Cut-off	1	1	0,500	PPV (-19,3%; 148,0%)
unter Cut-off	7	65	0,903	NPV (83,4%; 97,1%)
	0,125	0,985	0,892	
	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	
CI	(-10,4%; 35,4%)	(95,5%; 101,4%)	(81,7%; 96,7%)	

Nach dem maximalen Likelihood Quotienten von 17 liegt der Cut-off Wert der stimulierten Kalzitininwerte für die männlichen Patienten bei 462 pg/ml. Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit, negativer und positiv prädiktiver Wert mit Konfidenzintervall sind in der u. g. Tab. 19 dargestellt.

Tab. 19: statistische Kennwerte der Männer für einen Cut-off Wert von stimuliert 462 pg/ml

	MTC	CCH		CI
über Cut-off	2	1	0,667	PPV (13,3%; 120,0%)
unter Cut-off	6	65	0,915	NPV (85,1%; 98,0%)
	0,250	0,985	0,905	
	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	
CI	(-5,0%; 55,0%)	(95,5%; 101,4%)	(83,5%; 97,5%)	

Die Cut-off Werte der stimulierten und basalen Wertegruppen unterscheiden sich zwischen denen der Gesamtstudienpopulation und denen der Männer nicht. Beide liegen bei basal 62 pg/ml und bei stimuliert 462 pg/ml.

Die Sensitivität steigt bei den Männern von basal 0,125 um 100% auf stimuliert 0,250. Die Spezifität bleibt mit einem Wert von 0,985 gleich, die Genauigkeit steigt um 1% von 0,892 auf 0,905. Negativer und positiver prädiktiver Wert steigen um 33% von 0,500 auf 0,667 und um 1% von 0,903 auf 0,915.

3.15.3 Cut-off Berechnung für Frauen

Tab. 20: Berechnung des maximalen Likelihood-Quotienten der Frauen für basale und stimulierte Kalzitoninwerte

LQ für basale Werte				LQ für stimulierte Werte			
CT-Wert	Sensitivität	1 - Spezifität	LQ	CT-Wert	Sensitivität	1 - Spezifität	LQ
4	1,000	1,000	1,000	21	1,000	1,000	1,000
6	0,944	1,000	0,944	30	1,000	0,875	1,143
8	0,889	0,875	1,016	44	1,000	0,750	1,333
9,5	0,889	0,750	1,185	52,5	1,000	0,625	1,600
10,5	0,889	0,500	1,778	56,5	1,000	0,500	2,000
11,5	0,889	0,375	2,370	63	1,000	0,375	2,667
15	0,889	0,250	3,556	87	1,000	0,250	4,000
19	0,833	0,250	3,333	131,5	0,944	0,250	3,778
23,5	0,778	0,125	6,222	192	0,944	0,125	7,556
29,5	0,722	0,125	5,778	232	0,944	0,000	
32,5	0,667	0,125	5,333	256	0,889	0,000	
36,5	0,667	0,000		282,5	0,833	0,000	
41,5	0,611	0,000		292	0,778	0,000	
47,5	0,556	0,000		363,5	0,722	0,000	
61,5	0,500	0,000		478	0,667	0,000	
73	0,444	0,000		524	0,611	0,000	
76	0,389	0,000		760	0,556	0,000	
82	0,333	0,000		1047	0,500	0,000	
88	0,278	0,000		1309	0,444	0,000	
112	0,222	0,000		1540,5	0,389	0,000	
162,5	0,167	0,000		1565,5	0,333	0,000	
226	0,111	0,000		1667,5	0,278	0,000	
459,5	0,056	0,000		1785	0,222	0,000	
658	0,000	0,000		2417,5	0,167	0,000	
				5183	0,111	0,000	
				10321	0,056	0,000	
				13308	0,000	0,000	

Die Berechnung des maximalen Likelihood Quotienten ergibt bei den 24 Frauen mit einem Quotienten von 6 einen basalen Cut-off Wert von 24 pg/ml. Die statistischen Kennzahlen sind für den Cut-off Wert von 24 pg/ml in der u. g. Tabelle dargestellt.

Tab. 21: statistische Kennwerte der Frauen für einen Cut-off Wert von basal 24 pg/ml

	MTC	CCH		CI
über Cut-off	14	1	0,933	PPV (80,7%; 142,2%)
unter Cut-off	4	7	0,636	NPV (35,2%; 92,1%)
	0,778	0,875	0,808	
	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	
CI	(58,6%; 97,0%)	(64,6%; 110,4%)	(63,9%; 97,6%)	

Für die stimulierten Kalzitininwerte der 24 Patientinnen errechnet sich ein maximaler Likelihood Quotient von 8, bei einem Cut-off Wert von 192 pg/ml. Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit, negativer und positiv prädiktiver Wert mit Konfidenzintervall sind für die stimulierten Werte in der u. g. Tab. 22 dargestellt.

Tab. 22: statistische Kennwerte der Frauen für eine Cut-off Wert von stimuliert 192 pg/ml

	MTC	CCH		CI
über Cut-off	17	1	0,944	PPV (83,9%; 105,0%)
unter Cut-off	1	7	0,875	NPV (64,6%; 110,4%)
	0,944	0,875	0,923	
	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	
CI	(83,9%; 105,0%)	(64,6%; 110,4%)	(81,6%; 103,0%)	

Wieder ergeben sich für die stimulierten Kalzitininwerte insgesamt bessere Ergebnisse gegenüber den basalen Werten hinsichtlich der statistischen Kennzahlen. Durch die Pentagastrinstimulation steigt bei den Patientinnen die Sensitivität von 0,778 um 21% auf 0,944. Die Spezifität bleibt mit 0,875 gleich, der positiv prädiktive Wert und der negativ prädiktive Wert steigen um 1% von 0,933 auf 0,944 und um 38% von 0,636 auf 0,875. Die Genauigkeit des Tests steigt von 0,808 auf 0,932 um 14%.

3.15.4 Cut-off Berechnung im Vergleich

Neben der Cut-off Wert Bestimmung nach dem maximalen Likelihood Quotienten, wie oben dargestellt, ergeben sich weitere Möglichkeiten sich dem richtigen Cut-off Wert zur Differenzierung zwischen CCH und MTC zu nähern.

Bei der graphischen Cut-off Bestimmung wird eine im 45° Winkel ansteigende Tangente an die ROC-Kurve angelegt. Der Kontaktpunkt zeigt das theoretische Optimum des Cut-off Wertes. Anhand einer Horizontalen durch den Kontaktpunkt kann auf der Skala die Sensitivität, anhand einer Senkrechten durch den Kontaktpunkt die Spezifität auf der Skala abgelesen werden. Die ermittelte Sensitivität und Spezifität definieren einen Kalzitoinwert, welcher als optimaler Cut-off Wert herangezogen werden kann.

Eine weitere Methode zur Bestimmung des optimalen Cut-off Wertes ist die Cut-off Bestimmung nach der 95% Perzentile der „Nichtkranken“, in unserem Fall die Patienten mit CCH. Dazu werden die Werte der Größe nach geordnet und der 95-Wert von 100 als Cut-off Wert veranschlagt, bei mehr oder weniger als 100 Patienten erfolgt entsprechend eine Interpolation. Ziel ist es, eine Spezifität von 0,95 zu erreichen.

Die Cut-off Werte mit den statistischen Kennzahlen, bestimmt nach unterschiedlichen Methoden, sind in der u. g. Tab. 23 dargestellt.

Tab. 23: Cut-off Berechnung nach verschiedenen Methoden im Vergleich

Cut-off Berechnung im Vergleich						
	Cut-off: gesamt		Cut-off: männlich		Cut-off: weiblich	
	basal	stimuliert	basal	stimuliert	basal	stimuliert
Cut-off Berechnung nach max. Likelihood Quotienten						
Cut-off	62	462	62	462	24	192
Sensitivität	0,39	0,54	0,13	0,25	0,78	0,94
Spezifität	0,99	0,99	0,99	0,99	0,88	0,88
PPV	0,91	0,93	0,50	0,67	0,93	0,94
NPV	0,82	0,86	0,90	0,92	0,64	0,88
Genauigkeit	0,83	0,87	0,89	0,91	0,81	0,92
Graphische Cut-off Bestimmung						
Cut-off	38	235	19	160	37	232
Sensitivität	0,50	0,77	0,50	0,63	0,67	0,94
Spezifität	0,96	0,91	0,65	0,77	1,00	1,00
PPV	0,81	0,74	0,15	0,25	1,00	1,00
NPV	0,85	0,92	0,92	0,94	0,57	0,89
Genauigkeit	0,84	0,87	0,64	0,76	0,77	0,96
Cut-Off Berechnung nach 95% Perzentile der „Nichtkranken“ (CCH)						
Cut-off	36	266	36	270	28	203
Sensitivität	0,50	0,69	0,13	0,25	0,72	0,94
Spezifität	0,93	0,95	0,92	0,92	0,88	0,88
PPV	0,72	0,82	0,17	0,33	0,93	0,94
NPV	0,84	0,90	0,90	0,91	0,58	0,88
Genauigkeit	0,82	0,88	0,84	0,87	0,77	0,92

3.16 Geschlechtsspezifische statistische Kennzahlen basaler und stimulierter Kalzitininwerte

Um die geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Vorhersage eines MTC zu untersuchen, wurden Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktiver Wert, positiv prädiktiver Wert und die Genauigkeit für unterschiedliche Grenzwerte berechnet. Basierend auf der höchsten Genauigkeit bei niedrigstem Kalzitininwert, ergibt sich für Frauen ein basaler Grenzwert von 15 pg/ml und für Männer ein basaler Grenzwert von 80 pg/ml. Entsprechend dazu, erhält man bei den stimulierten Kalzitininwerten einen Grenzwert von 80 pg/ml für Frauen und einen Grenzwert von 500 pg/ml für Männer. Werden diese Werte zur Berechnung des positiv prädiktiven Wertes zu Grunde gelegt, erhält man bei den Männern 100%, bei den Frauen einen Wert von nur 89% und 90%, was bedeuten würde, dass ca. 10% der Frauen über basal 15 pg/ml und stimuliert über 80 pg/ml kein MTC haben. Soll der positiv prädiktive Wert auch hier 100% betragen,

müssen die Grenzwerte von basal 15 pg/ml auf 40 pg/ml und von stimuliert 80 pg/ml auf 250 pg/ml angehoben werden. Der höchste positiv prädiktive Wert mit 100% wird also bei den Frauen mit einem stimulierten Kalzitininwert von ca. 250 pg/ml erreicht, welcher nur halb so hoch ist wie der der Männer mit ca. 500 pg/ml.

Die folgende Tab. 24 stellt die statistischen Kennzahlen für steigende basale und stimulierte Kalzitininwerte bei Männern und Frauen dar.

Tab. 24: Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV und Genauigkeit basaler und stimulierter Cut-off Werte des MTC

	Weiblich (n = 26)					Männlich (n = 74)				
	Cut-off basale Kalzitininwerte, pg/ml					Cut-off basale Kalzitininwerte, pg/ml				
Cut-off Wert	10	15	20	40	80	20	40	60	80	100
Sensitivität, %	89	89	83	67	33	50	13	13	13	13
Spezifität, %	25	75	75	100	100	65	96	99	100	100
Positiv prädiktiver Wert, %	73	89	88	100	100	15	25	50	100	100
Negativ prädiktiver Wert, %	50	75	67	57	40	92	90	90	90	90
Genauigkeit, %	69	85	81	77	54	64	87	89	91	91
	Cut-off stimulierte Kalzitininwerte, pg/ml					Cut-off stimulierte Kalzitininwerte, pg/ml				
Cut-off Wert	60	80	200	250	400	100	200	400	500	800
Sensitivität, %	100	100	94	89	72	63	38	25	25	25
Spezifität, %	63	75	88	100	100	53	85	97	100	100
Positiv prädiktiver Wert, %	86	90	94	100	100	14	23	50	100	100
Negativ prädiktiver Wert, %	100	100	88	80	62	92	92	91	92	92
Genauigkeit, %	89	92	92	92	81	54	80	89	92	92

3.17 Die ROC-Kurve

Die ROC Kurve verdeutlicht die Güte eines diagnostischen Tests. Sensitivität und Spezifität, genauer 1 - Spezifität, werden zu jedem Trennwert gegeneinander aufgetragen und zu einer Kurve zusammengefasst.

Liegt die Kurve über der Diagonalen von links unten nach rechts oben, weist der Test eine Trennschärfe auf. Die Fläche unter der Kurve (AUC) ist das Maß für die Güte des

Tests und kann Werte von 0 bis 1 annehmen, wobei ein Wert von 0,5 keine und ein Wert von 1 die maximale Trennschärfe bedeutet.

3.17.1 ROC-Kurven der Gesamtpopulation im Vergleich

Die u. g. Darstellung zeigt die ROC-Kurven der Gesamtstudienpopulation (n =100) für jeweils basale und stimulierte Kalzitoinwerte. Die Kurve der stimulierten Werte liegt über der Kurve der basalen Werte, dementsprechend ist die Fläche unter der Kurve (AUC) der stimulierten Werte mit einem Wert von 0,892 größer als die Fläche unter der Kurve (AUC) der basalen Werte mit einem Wert von 0,743. Die Durchführung eines Pentagstrinstimulationstests bedeutet also einen Erkenntniszuwachs von 20%.

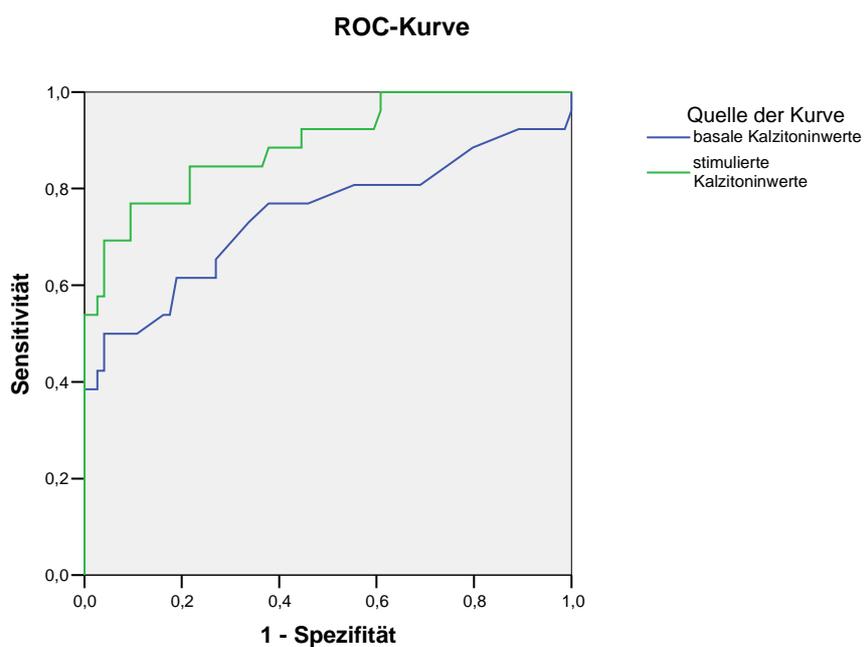


Abb. 9: ROC-Kurven der Gesamtpopulation

3.17.2 ROC-Kurven des männlichen Geschlechts im Vergleich

Im folgenden sind die ROC-Kurven der 74 männlichen Patienten dargestellt. Die ROC-Kurve der stimulierten Werte liegt über der ROC-Kurve der basalen Werte. Man beachte, dass die Kurve der basalen Werte annähernd der (gedachten) Diagonalen von links unten nach rechts oben entspricht, dies spiegelt sich auch in dem geringen Wert der Fläche unter der Kurve von 0,527 wider. Mit dem Wissen, dass der Wert 0,5 der minimale Wert der positiven Trennschärfe ist, weisen also basale Kalzitoinwerte zur Differenzierung zwischen CCH und MTC beim männlichen Geschlecht eine sehr geringe Trennschärfe auf. Die Fläche unter der Kurve der stimulierten Kalzitoinwerte beträgt 0,709, die stimulierten Werte führen zu einer wesentlich besseren Trennschärfe des Tests. Es errechnet sich ein Erkenntniszuwachs durch die Pentagastrinstimulation von 36%.

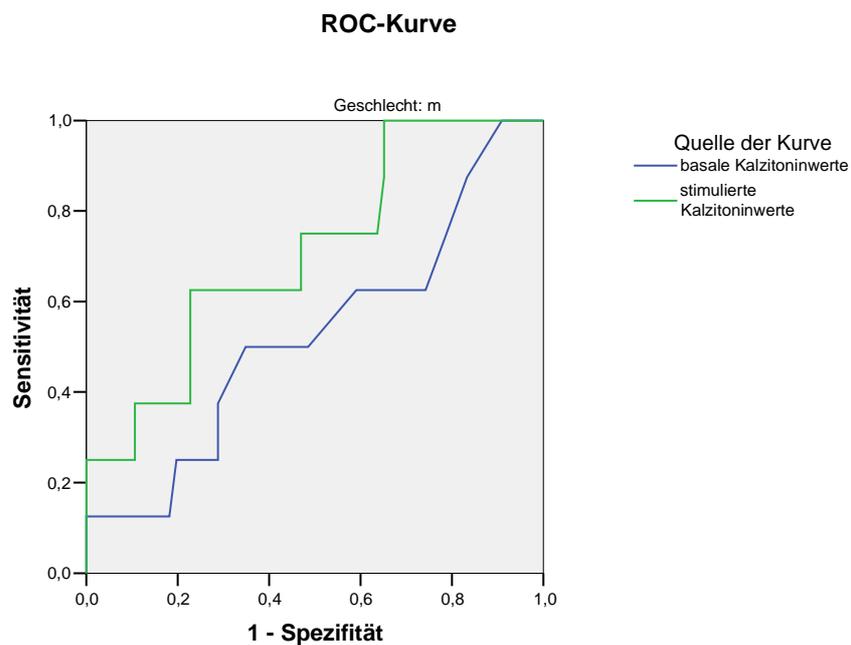


Abb. 10: ROC-Kurven des männlichen Geschlechts

3.17.3 ROC-Kurven des weiblichen Geschlechts im Vergleich

Die ROC-Kurven für die basalen und stimulierten Kalzitoinwerte des weiblichen Geschlechts sind in Abb. 11 dargestellt. Die gute Trennschärfe der basalen Werte mit einer Fläche unter der Kurve von 0,845 kann durch die zusätzliche Durchführung des Pentagastrintests weiter verbessert werden. Die Kurve der stimulierten Werte liegt über der der basalen Werte, dies zeigt auch die größere Fläche unter der Kurve der stimulierten Werte mit einem Wert von 0,986. Die bereits recht gute Güte der basalen Messwerte steigt durch stimulierte Messwerte weiter, rechnerisch ergibt sich ein Erkenntniszuwachs um 17%.

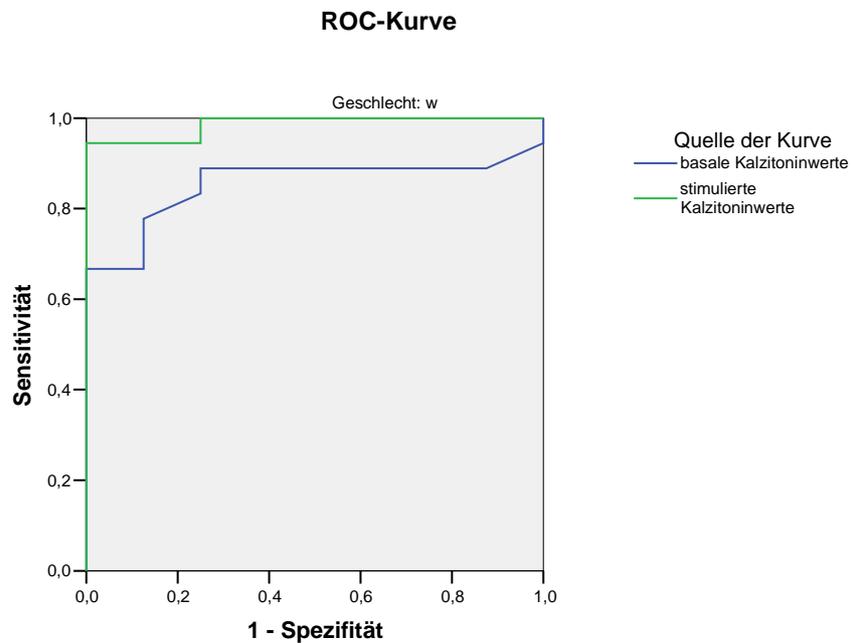


Abb. 11: ROC-Kurven des weiblichen Geschlechts

4. Diskussion

4.1 Kalzitoninscreening

Europaweit gehört die Bestimmung der Kalzitoninwerte zur diagnostischen Abklärung bei Schilddrüsenerkrankungen zum Standard. Ein erhöhter Wert ist nach heutigem Erkenntnisstand der einzige Hinweis auf das Vorliegen eines MTC. Dies gilt besonders für das MTC im Frühstadium, also medulläre Mikrokarzinome (MTC < 10 mm), da die FANZ als alternative diagnostische Methode mit abnehmenden Tumordurchmesser an Sensitivität verliert (Papi et al. 2006).

Viele Autoren befürworten das Kalzitoninscreening als eine Methode zur Diagnose des MTC in einem frühen und damit potentiell heilbaren Stadium (Elisei et al. 2004; Iacobone et al. 2002; Kananikas et al. 2004; Niccoli et al. 1997; Pacini et al. 2006; Vierhapper et al. 1997). Ist das MTC bei Diagnosestellung symptomatisch, verschlechtert sich die Prognose signifikant (Guyétant et al. 1999). In Deutschland wird das Kalzitoninscreening seit 2004 mit dem „German evidence-based consensus recommendation“ der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Sektion Schilddrüse) offiziell empfohlen (Karges et al. 2004).

In der postoperativen Nachsorge kommt der Bestimmung der Kalzitoninwerte, insbesondere der unter Pentagastrinstimulation, die größte Bedeutung zu, da die Kalzitoninbestimmung hinsichtlich des MTC die höchste Sensitivität und Spezifität aufweist.

Des Weiteren ist der postoperative Kalzitoninspiegel ein Indikator zur Prognose und Verlaufsbeurteilung bei MTC-Rezidiven (Ismailov et al. 2004; Rendl et al. 1997). Hiermit ist es oft möglich, Patienten mit okkultem Resttumorgewebe biochemisch zu identifizieren, bevor die zum Teil nur sehr geringe Tumormasse sich mit bildgebenden Verfahren darstellen lässt oder klinisch apparent wird (Cupisti et al. 1997; Engelbach et al. 2000).

Patienten ohne nachweisbares postoperatives Kalzitonin unterscheiden sich signifikant von Patienten mit postoperativ weiter erhöhten Kalzitoninwerten in der präoperativen Kalzitoninkonzentration, dem Primärtumordurchmesser, dem extrathyreoidalen Wachstum, der Anzahl der lokoregionären Lymphknotenmetastasen und den Fernmetastasen (Brauckhoff et al. 2001; Machens et al. 2005).

Dennoch sollte eine regelmäßige Nachkontrolle mittels Kalzitininbestimmung erfolgen. Franc et al. beobachtete die Rezidivrate beim MTC nach operativer Therapie und noch nach bis zu 7 Jahren wiesen Patienten mit frühpostoperativ nicht nachweisbarem Kalzitinin einen Wiederanstieg des Kalzitininwertes auf (Franc et al. 2001).

Wenn durch die operative Therapie beim MTC keine Kalzitonnormalisation eintritt, dient die Kalzitininbestimmung zur postoperativen Verlaufsbeurteilung der Tumoresiduen und ermöglicht eine Einschätzung nach schneller Progression, langsamer Progression und stabiler Erkrankung (Barbet et al. 2005).

In der Literatur sind einige Fälle beschrieben worden, in denen bei an einem MTC erkrankten Patienten kein pathologischer Kalzitininanstieg nachweisbar war, in Zweifelsfällen empfiehlt sich dann die CEA- oder Chromogranin A-Bestimmung (Bockhorn et al. 2004; Sand et al. 2006).

Syntheseprodukte des MTC sind nicht nur das Kalzitinin, sondern auch das Karzinoembryonale Antigen (CEA), das Katakalcin, die Neuronenspezifische Enolase (NSE), das Serotonin, das Histamin; das Chromogranin A, das Somatostatin, die Substanz P, das Pro-opiomelanocortinderivat, das Prokalzitinin und das gastrinstimulierende Hormon (Bihan et al. 2003; De Groot et al. 2006; Raue et al. 1987; Vitale et al. 2002).

Besonders die medullären Mikrokarzinome sind mit Sonographie, Szintigraphie und Feinnadelaspirationszytologie nicht sicher zu diagnostizieren, sie entziehen sich der sonographischen Beurteilung durch das nicht ausreichende Auflösungsvermögen des Ultraschallgeräts. Mit der Kalzitininbestimmung wird dieses diagnostische Defizit ausgeglichen (Henry et al. 1998).

4.2 Nutzen und Kosten des Kalzitinin Screenings

Den Nutzen des Kalzitinin Screenings untersuchten Pacini et al. an 1385 Patienten mit Schilddrüsenknoten. Davon zeigten 8 Patienten einen pathologischen basalen und pentagastrinstimulierten Kalzitininwert, in der postoperativen histologischen Aufarbeitung hatten alle 8 Patienten ein MTC. Mit der FNAZ konnten präoperativ nur 2 Diagnosen eines MTC gestellt werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass die

Kalzitoninbestimmung der FNAZ überlegen sei und empfehlen das Kalzitoninscreening zur Auswertung von Schilddrüsenknoten (Pacini et al. 1994).

Niccoli et al. führten bei 1167 Patienten präoperativ eine Kalzitoninmessung durch. Einen erhöhten Kalzitoninwert wiesen 34 Patienten auf, davon wurde in 14 Fällen ein MTC histologisch gesichert. Bei 10 Patienten mit MTC wurde präoperativ eine FNAZ durchgeführt, in nur 3 Fällen gelang die Diagnose (Niccoli et al. 1997).

Bugalho et al. verglichen die FNAZ mit der Kalzitoninbestimmung zur Diagnose eines MTC, die FNAZ erreichte eine Sensitivität von 0,63 die Kalzitoninbestimmung ohne Pentagastrinstimulation eine Sensitivität von 0,98. Die FNAZ diagnostizierte 75% der durch Kalzitoninbestimmung erkannten MTC (Bugalho et al. 2005).

In den USA wird der diagnostische Nutzen einer routinemäßigen Kalzitoninbestimmung angezweifelt. So argumentieren Autoren gegen ein Kalzitoninscreening mit der geringen Prävalenz des MTC unter Patienten mit Schilddrüsenknoten und dem sich daraus ergebenden geringen Kosten- / Nutzen Verhältnis (Hodak, Burman 2004). Andere Autoren argumentieren gegen ein Kalzitoninscreening zur Diagnostik eines MTC aufgrund des geringen positiven prädiktiven Wertes bei alleiniger Kalzitoninbestimmung ohne Pentagastrintest und die daraus folgende Notwendigkeit einen Pentagastrinstimulationstest bei Patienten mit erhöhten Kalzitoninwerten durchzuführen, um den positiv prädiktiven Wert anzuheben. Besonders bei Patienten mit einem basalen Kalzitoninwert im unteren pathologischen Bereich ist der Vorhersagewert bezüglich eines MTC gering, da differentialdiagnostisch eine CCH in Frage kommt. Eine Kalzitoninbestimmung ohne Pentagastrintest bei pathologischen Werten ist besonders in Hinblick auf eine frühe Diagnose und optimale Therapie verfehlt. Amerikanische Autoren beklagen eine mangelnde Verfügbarkeit von Pentagastrin zur Durchführung eines Stimulationstests und schließen somit darauf zurück, dass damit auch das Kalzitoninscreening hinfällig sei (Deftos 2004; Hodak, Burman 2004).

Die Kosten des Screenings werden von Land zu Land unterschiedlich angegeben. Es müssten beispielsweise zur Diagnose eines MTC bei einer Prävalenz von 0,5 ca. 200 Kalzitoninbestimmungen bei Patienten mit Schilddrüsenknoten durchgeführt werden. Dies wäre ein Kostenaufwand von ca. 6000 \$ - 12500 \$ zur Diagnose eines MTC, je nach Prävalenz und örtlich unterschiedlichem Preis der Assays (Cheung et al. 2008; Elisei et al. 2004; Vierhapper et al. 1997). Bei einer späteren Diagnose,

fortgeschrittenem Tumorstadium und damit einer nicht mehr erreichbaren biochemischen Heilung ist davon auszugehen, dass die Behandlungskosten aufgrund einer langwierigen Nachbehandlung mit komplexer Diagnostik und ggf. mehreren palliativen Reoperationen höher wären (Mirallié et al. 2004). Abgesehen von den Kosten sollte auch aus ethisch-medizinischer Sicht eine Heilung des Patienten mit den bekannten Vorteilen für Patient, Arzt und Gesellschaft angestrebt werden.

Langzeitstudien, welche den Vorteil einer frühen Diagnose mit möglicher kurativer operativer Therapie zeigen, fehlen bislang. Es scheint aber, dass in letzter Zeit in den USA eine Umorientierung bezüglich des Nutzens des Kalzitonscreenings stattfindet. Cheung et al. berichten in ihrer Studie von einem Kosten- / Nutzen-Verhältnis des Kalzitonscreenings vergleichbar mit dem der TSH-Bestimmung, der Koloskopie oder der Mammographie zur Krebsfrüherkennung (Cheung et al. 2008).

4.3 Differentialdiagnosen bei erhöhten Kalzitoninwerten

Besonders bei basalen Kalzitoninwerten zwischen 10 pg/ml und 100 pg/ml sind die Differentialdiagnosen der Hyperkalzitoninämie zu beachten und systematisch auszuschließen.

Physiologische Konditionen wie Geschlecht, Alter und körperliche Aktivität beeinflussen die Kalzitoninsekretion im Körper. Die Schilddrüse des Mannes beherbergt mehr C-Zellen, deshalb werden auch unterschiedliche Normwerte für Männer ($\leq 8,4$ pg/ml) und Frauen (≤ 5 pg/ml) angesetzt. Jüngere Patienten weisen eher einen höheren Kalzitoninwert als ältere Patienten auf. Basuyau et al. empfehlen aufgrund ihrer Beobachtungen sogar den Kalzitoninnormwert für Kinder anzuheben, für Kinder bis 6 Monate < 40 pg/ml und für Kinder unter 3 Jahren < 15 pg/ml, der Normwert wäre für Frauen < 5 pg/ml und für Männer < 12 pg/ml (Basuyau et al. 2004). Auch körperliche Anstrengung kann zu einem geringen Anstieg der Kalzitoninkonzentration im Blut führen (Pacini et al. 2006).

Medikamente wie Protonenpumpenhemmer heben den Kalzitoninspiegel nach 2 – 4 monatiger Behandlung, sie regen die Gastrinproduktion der G-Zellen im Magen des Patienten an, dies führt zur Hypergastrinämie mit Stimulation der C-Zellen. Auch Medikamente wie Glucocorticoide, Beta-Blocker, Glucagon, Calcitonin Gene-Related

Peptide (CGRP), Enteroglucagon und Pankreozimine bewirken einen Anstieg der Kalzitroninkonzentration (Kananikas et al. 2004; Scheuba et al. 2009).

Schilddrüsenunspezifische Erkrankungen, speziell die neuroendokrinen Tumore, können mit einer Hyperkalzitroninämie vergesellschaftet sein, hiervon insbesondere das Phäochromozytom, das Paragangliom, die neuroendokrinen Tumoren des Pankreas, das VIPOM, die Insulinomkarzinoide und das kleinzellige Bronchialkarzinom (Guliana et al 1994; Kananikas et al. 2004; Scheuba et al. 2009). Weitere schilddrüsenunspezifische Erkrankungen mit Wirkung auf die Kalzitroninkonzentration sind die Hypergastrinämie, die Hyperkalzämie, wobei hier auf einen möglichen Hyperparathyreoidismus hingewiesen sei, und die Niereninsuffizienz (Borchhardt et al. 2006; Machens et al. 2000; Silva et al. 1979).

Unter den schilddrüsenpezifischen Erkrankungen wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten Kalzitroninwerten und dem papillären, sowie dem follikulären Schilddrüsenkarzinom berichtet. Von diesen Schilddrüsentumoren geht unter Umständen eine parakrin aktive Substanz aus, welche die C-Zellen in der näheren Umgebung der Tumoren zur Sekretion von Kalzitronin anregt (Borget et al. 2007; Cheung et al 2008; Pacini et al. 2006).

Nicht nur die CCH, sondern auch die Hashimoto-Thyreoiditis scheinen als Differentialdiagnose zum MTC bei pathologischen Kalzitroninwerten in Frage zu kommen. Kananikas et al. beobachteten, dass erhöhte basale Kalzitroninwerte signifikant häufiger bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis auftraten (Kananikas et al. 2004). Es wird befürchtet, dass die Sensitivität des Kalzitroninscreenings durch diese falsch positiven Ergebnisse zu gering sei (Scheutz et al. 2006).

Zu beachten ist auch der verwendete Assay zur Kalzitroninbestimmung. Die unterschiedlichen Ergebnisse verschiedener Immunoassays sind besonders bei Werten unter 100 pg/ml ausgeprägt und ggf. ist eine Korrektur nach Biegelmayr notwendig (Biegelmayr et al. 2002, 2007).

4.4 Geschlechts- und Altersverteilung

Scheuba et al. untersuchten 238 Patienten mit sporadischer C-Zell-Erkrankung und Hyperkalzitoninämie. Signifikant mehr Männer (89%) als Frauen (12%) wiesen eine C-Zell-Hyperplasie auf, während bei mehr Frauen (57%) als Männern (43%) die Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms gestellt wurde. Der Median des Alters lag bei Patienten mit sporadischer CCH und sporadischem MTC bei 55 Jahren und 60 Jahren. Patienten mit sporadischer CCH waren jünger, aber das Alter war nicht signifikant unterschiedlich (Scheuba et al. 2009).

Kaserer et al. fanden bei 30 Patienten nach Thyreoidektomie mit stimulierten Kalzitininwerten > 100 pg/ml 19 MTC und 11 CCH. Davon hatten 14 (74%) Frauen und 5 (26%) Männer ein MTC, die Patienten mit CCH waren ausschließlich Männer (100%), das Alter der Patienten mit MTC wurde durchschnittlich mit 63 Jahren angegeben, die Patienten mit CCH waren durchschnittlich 57 Jahre alt (Kaserer et al. 1998).

In dieser Arbeit verteilte sich die Diagnose eines MTC auf 18 (69,2%) Frauen und 8 (30,8%) Männer und mit der Diagnose einer CCH auf 8 (11%) Frauen und 66 (89%) Männer. Patienten mit CCH waren durchschnittlich 56 Jahre alt, die Patienten mit MTC durchschnittlich 61 Jahre alt.

Insgesamt zeigten sich bezüglich der Geschlechts- und Altersverteilung vergleichbare Ergebnisse mit vorangegangenen Studien. Frauen prädisponieren eher zur Erkrankung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, Männer eher zur Erkrankung einer C-Zell-Hyperplasie. Auch bestätigt sich der Trend, dass die CCH in einem jüngeren Alter als das MTC auftritt.

4.5 Operationsausmaß und Pathologie

Von 74 Patienten mit C-Zell-Hyperplasie wurden 71 (96%) Patienten total thyreoidektomiert, 1 (1%) Patient erhielt eine Hemithyreoidektomie, 2 (3%) Patienten erhielten eine Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion. Die sys. Mikrodissektion der zervikozentralen Lymphknotenkompartimente bds. (K1a, K1b)

fand in 27 (37%) Fällen und die sys. Mikrodissektion der zervikolateralen Lymphknotenkompartimente bds. (K2, K3) in 5 (7%) Fällen Anwendung.

Die totale Thyreoidektomie wurde bei allen 26 (100%) Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom durchgeführt, die sys. Mikrodissektion der zervikozentralen Lymphknotenkompartimente bds. (K1a, K1b) bei 24 (92,3%) und die sys. Mikrodissektion der zervikolateralen Lymphknotenkompartimente bds. (K2, K3) bei 18 (69,2%) Patienten.

Geht man davon aus, dass bei der CCH eine Lymphadenektomie nicht notwendig ist, entspricht dies einer falsch positiv Rate von 37% bei der CCH, oder 37% (n = 27) der Patienten mit CCH sind „zu viel“ lymphadenektomiert worden. Mit einer falsch negativen Rate von 8% stellt sich das Operationsausmaß bei dem MTC besser dar. Geht man von der totalen Thyreoidektomie mit sys. Mikrodissektion der zervikozentralen Lymphknotenkompartimente bds. (K1a, K1b) als minimal möglichem Eingriff aus, sind demnach 8% (n = 2) der Patienten mit MTC „zu wenig“ lymphadenektomiert worden. Rückwirkend entspricht dieses Ergebnis einem bei der Studienpopulation angewendeten stimulierten Cut-off Wert von ca. 100 pg/ml (33 falsch positive CCH, 3 falsch negative MTC). Hier verdeutlicht sich die Problematik der richtigen Cut-off-Werte Wahl. Ein „zu viel“ lymphadenektomierter Patient mit CCH wird mathematisch gleich gewertet wie ein „zu wenig“ lymphadenektomierter Patient mit MTC. Aus rein mathematischer Sicht war der Cut-off Wert daher zu niedrig angesetzt. Der Operateur setzt die Priorität eher auf die ausreichende Behandlung eines möglichen MTC und nimmt dafür ein „overtreatment“ der Patienten mit CCH in Kauf. Dies wird durch die gute Bilanz der „biochemischen Heilung“ (100%) aller Patienten der Studie bestätigt.

4.6 Lymphknotenmetastasen

Lymphknotenmetastasen verschlechtern die Prognose und werden häufiger bei Makrokarzinomen beobachtet, bei einem Tumordurchmesser von 10 mm sind bereits in 10 % der Fälle Lymphknotenmetastasen eingetreten (Gimm et al. 2007; Tamagnini et al. 2005).

Die insgesamt 26 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ≤ 10 mm wiesen alle, bis auf eine Patientin, keine Lymphknotenmetastasen auf. Bei dieser Patientin

wurde eine totale Thyreoidektomie mit sys. Mikrodissektion der zervikozentralen und zervikolateralen Lymphknotenkompartimente bds. (K1 – K3) durchgeführt. Von insgesamt 104 entfernten Lymphknoten war einer tumorinfiltriert, dieser fand sich im ipsilateralen zervikolateralen Lymphknotenkompartiment.

Scollo et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie die Prävalenz und Lokalisation von Lymphknotenmetastasen an 101 Patienten mit MTC. Bei allen Patienten wurde eine zervikozentrale und zervikolaterale Lymphknotendissektion bds. durchgeführt. Von 12 Patienten mit sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom und einem Tumordurchmesser ≤ 10 mm war bereits 8 (67%) mal eine Metastasierung in die regionalen Lymphknoten eingetreten, davon bei 6 (50%) Patienten in das zervikozentrale Lymphknotenkompartiment, bei 8 (67%) in das zervikozentrale ipsilaterale Lymphknotenkompartiment und bei 6 (50%) in das zervikolaterale kontralaterale Lymphknotenkompartiment. Sie beobachteten auch eine positive Korrelation zwischen Tumordurchmesser und Lymphknotenmetastasierung (Scollo et al. 2003).

Die Prävalenz und Lokalisation der Lymphknotenmetastasierung von unifokalen und multifokalen MTC untersuchten Machens et al. retrospektiv an 232 Patienten mit sporadischer und hereditärer C-Zell-Erkrankung. Die Prävalenz einer bereits vorhandenen zervikalen Lymphknotenmetastasierung bei einem Tumordurchmesser ≤ 10 mm und Unifokalität entspricht nach Machens et al. ca. 0,06 (Machens et al. 2007).

Barbot et al. fanden in ihrer Studie unter 8 sporadischen Mikrokarzinomen nur 1 bereits metastasiertes Karzinom. Das metastasierte Mikrokarzinom wies einen Durchmesser < 5 mm auf und war bilateral lokalisiert, das Ausmaß und die Lokalisation der Metastasierung wurden nicht angegeben (Barbot et al. 1994).

Aufgrund der 100%igen biochemischen Heilungsrate kann, bis auf einen Fall, eine Lymphknotenmetastasierung ausgeschlossen werden. Dies ergibt bei insgesamt 26 an einem MTC erkrankten Patienten eine Prävalenz von 0,04. Das Ergebnis ist vergleichbar mit der Studie von Machens et al., Scollo et al. rechnen mit einer ca. 10 mal höheren Lymphknotenmetastasierungsrate, dies kann in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden (Machens et al. 2007; Scollo et al. 2003).

4.7 Komplikationen

Im Gesamtpatientengut der 100 Patienten wurden keine permanenten postoperativen Recurrensparesen diagnostiziert. Insgesamt traten 5 passagere (transiente) Recurrensparesen auf, davon 4 (5,4%) bei Patienten mit CCH und eine (3,8%) bei Patienten mit MTC. Bei den 4 Patienten mit CCH und passagerer Recurrensparese erhielten 2 eine totale Thyreoidektomie und 2 eine totale Thyreoidektomie mit sys. Mikrodissektion der zervikozentralen Lymphknotenkompartimente beidseits, bei dem Patienten mit MTC beschränkte sich die Mikrodissektion auf das zervikozentrale Lymphknotenkompartiment bds. Ausschließlich bei Patienten mit CCH waren 4 (5,4%) Reoperationen aufgrund postoperativer Nachblutungen und eine (1,4%) Reoperation aufgrund einer postoperativen Wundinfektion erforderlich, bei Patienten mit MTC waren keine Reoperationen infolge Nachblutungen oder Wundinfektionen notwendig.

In den bisher veröffentlichten Studien zur Reoperationsrate wegen postoperativen Nachblutungen nach Schilddrüsenoperationen und konventioneller stationärer Behandlung wurde eine Häufigkeit von 0,3 % bis 2,6 % angegeben, wobei einige Studien hervorheben, dass die Nachblutungsrate mit Erfahrung des Operateurs abnimmt (Dralle et al. 2004). Die Nachblutungsrate im Studienpatientengut liegt also etwa doppelt so hoch wie in der Literatur angegeben.

Thomusch et al. untersuchten die Bedeutung der chirurgischen Morbidität in einer Qualitätssicherungsstudie anhand 5195 an der Schilddrüse operierter Patienten. Von 88 Patienten mit totaler Thyreoidektomie wiesen postoperativ 8 (9%) eine unilaterale passagere Recurrensparese und 4 (4,5%) eine unilaterale permanente Recurrensparese auf. Die Rate an permanenten Recurrensparesen nahm mit zunehmenden Resektionsausmaß signifikant zu, gleichzeitig wurde festgestellt, dass die Rate der permanenten Recurrensparesen durch die Anwendung der intraoperativen Neurostimulation signifikant gesenkt werden kann (Thomusch et al. 2000).

Die Tatsache, dass keine Komplikationen bei Patienten mit sys. Mikrodissektion der zervikozentralen und zervikolateralen Lymphknotenkompartimente bds., also die operativ anspruchsvollste und im Ausmaß größte Operation, auftraten, könnte damit zu erklären sein, dass diese Operationen eher von sehr erfahrenen und routinierten Operateuren durchgeführt werden.

4.8 Tumorgröße

In dieser Arbeit konnte die positive Korrelation zwischen Tumorgröße und basalen und stimulierten Kalzitoninwerten aufgezeigt werden. Bei 26 Patienten mit MTC beträgt die Korrelation zwischen Tumordurchmesser und basalen Kalzitoninwerten 0,542 sowie zwischen Tumordurchmesser und stimulierten Kalzitoninwerten 0,533. Anderen Autoren gelang bisher nur der Nachweis einer Korrelation zwischen Tumordurchmesser und basalen Kalzitoninwert oder dem Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung (Hotz et al. 1998; Machens et al. 2007).

Cohen et al. verglichen an 226 Patienten mit MTC, davon 50% mit sporadischem MTC, den präoperativen basalen Kalzitoninwert mit dem histopathologisch diagnostizierten Tumordurchmesser. Wie auch in der vorliegenden Studie war der Tumordurchmesser bei Frauen signifikant höher als bei Männern (8,0 mm vs. 15,0 mm, $p < 0,05$). Für basale Kalzitoninwerte über 1000 pg/ml ermittelten Cohen et al. einen durchschnittlichen Tumordurchmesser von 25,0 mm und für Werte unter 1000 pg/ml einen Tumordurchmesser von 7,0 mm. Auch ergab sich ein signifikanter Unterschied bei basalen Kalzitoninwerten über und unter 100 pg/ml, 3,0 mm für Tumoren unter 100 pg/ml und 20,0 mm für Tumoren über 100 pg/ml (Cohen et al. 2000).

Gründe für den in dieser Arbeit gelungenen Korrelationsnachweis liegen im Studiendesign, also der Beschränkung des maximalen Tumordurchmessers auf ≤ 10 mm und dem Ausschluss von familiären und hereditären medullären Schilddrüsenkarzinomen. Der kleine Tumordurchmesser bedingt eine sehr geringe Lymphknotenmetastasierungsrate, Kalzitonin produzierende Lymphknotenmetastasen verfälschen das Ergebnis nicht. Durch die sehr günstige biochemische Heilungsrate können andere Faktoren, welche die Kalzitoninkonzentration im Blut des Patienten beeinflussen, praktisch ausgeschlossen werden. Bei der hereditären Form des MTC wird in bis zu 90% die multifokale Ausprägung des Tumors beobachtet, welche im vorliegenden Patientengut nicht vorkommt, die Korrelation zwischen unifokalen Tumoren und Kalzitoninkonzentration liefert also die brauchbarsten Ergebnisse (Quayle et al. 2004).

4.9 Prävalenz des MTC ≤ 10 mm

In den bisher veröffentlichten Studien ergibt sich bei dem sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom ≤ 10 mm eine Prävalenz von 0,07% - 0,69% und aus den diagnostizierten C-Zell-Hyperplasien ergibt sich eine Prävalenz von 0,12% - 0,91%. Werden diese Daten zur theoretischen Berechnung einer erfassten Studienpopulation herangezogen, ergibt sich bei 26 MTC eine Anzahl zwischen 3768 und 37142 Patienten, es kann also davon ausgegangen werden, dass je nach Prävalenz die Studie einer Anzahl von ca. 3700 bis 37000 auf Hyperkalzitoninämie gescreenten Patienten entspricht. Die Prävalenzen des MTC ≤ 10 mm und der CCH je nach Studie sind in der u. g. Tabelle dargestellt.

Tab. 25: Prävalenz der C-Zell-Erkrankung

Studie	Anzahl Patienten	Sporadisches MTC ≤ 10 mm		CCH	
		Anzahl Patienten mit positiver Histologie bei Operation	Prävalenz (%)	Anzahl Patienten mit positiver Histologie bei Operation	Prävalenz (%)
Pacini et al. 1994	1385	2	0,14	n.a.	n.a.
Niccoli et al. 1997	1167	8	0,69	9	0,77
Vierhapper et al. 1997	1062	1	0,09	5	0,47
Hahm et al. 2001	1448	4	0,28	n.a.	n.a.
Iacobone et al. 2002	7276	26	0,36	16	0,21
Elisei et al. 2004	10864	8	0,07	n.a.	n.a.
Karanikas et al. 2004	414	1	0,24	0	0
Gibelin et al. 2005	5018	13	0,26	30	0,60
Vierhapper et al. 2005	10157	20	0,20	43	0,42
Papi et al. 2006	1425	5	0,35	13	0,91
Costante et al. 2007	5817	6	0,10	7	0,12

4.10 Basale und stimulierte Kalzitoninwerte

Die basalen Kalzitoninwerte aller Patienten mit CCH liegen zwischen 7 und 70 pg/ml, die der Patienten mit MTC zwischen 5 und 657 pg/ml. Eine Differenzierung zwischen CCH und MTC bei Werten unter 70 pg/ml ist im vorliegenden Patientengut also nicht möglich, bei basalen Werten über 70 pg/ml ist von einem sporadischen MTC auszugehen. Die stimulierten Kalzitoninwerte der CCH liegen zwischen 10 pg/ml und 462 pg/ml, die des MTC zwischen 74 pg/ml und 13307 pg/ml.

Die Differenzierung zwischen CCH und MTC bei stimulierten Werten über 74 pg/ml und unter 462 pg/ml ist nicht möglich, Werte unter stimuliert 74 pg/ml definieren eine CCH, stimulierte Werte über 462 pg/ml definieren ein MTC, es bleibt eine diagnostische „Grauzone“, in welcher nicht definitiv zwischen CCH und MTC unterschieden werden kann.

In den bisher veröffentlichten Studien zu C-Zell-Erkrankung und medullärem Schilddrüsenkarzinom herrscht Konsens über Fakten bezüglich Kalzitoninwerten zur Bestimmung eines MTC obwohl diese Erkenntnisse aus Studien mit unterschiedlichem Studiendesign, Histologienachweis, Assay und unterschiedlichen Studienpopulationen stammen.

Elisei et al., Rink et al. und Scheuba et al. schließen bei Kalzitoninwerten im Normbereich ein MTC aus (Elisei et al. 2004; Rink et al. 2009; Scheuba et al. 2009). Diese Annahme kann per se durch das gewählte Studiendesign nicht geprüft werden, da nur Patienten mit pathologischen Kalzitoninwerten in die Studie aufgenommen wurden. Die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der basalen Kalzitoninwerte von MTC-Patienten liegt bei 30,5 pg/ml, es ist also anzunehmen, dass das Auftreten eines MTC mit normalen Kalzitoninwerten die absolute Ausnahme ist.

Die Wahrscheinlichkeit eines MTC bei stimulierten Kalzitoninwerten < 100 pg/ml ist sehr gering (Hahm et al. 2001; Rink et al. 2009; Scheuba et al. 2009; Vierhapper et al. 2005).

Drei stimuliert gemessene Werte beim MTC lagen unter 100 pg/ml (m, 74 pg/ml; m, 75 pg/ml und m, 97 pg/ml), so kann, wie in der Literatur beschrieben, die 100 pg/ml-Grenze zum Ausschluss eines MTC nicht bestätigt werden.

Scheuba et al. bestimmten in ihrer Studie die Cut-off Werte anhand von 260 Patienten mit CCH oder MTC. Sie fanden keine CCH bei basalen Kalzitoninwerten über 64 pg/ml

und stimulierten Kalzitoinwerten über 560 pg/ml (Scheuba et al. 2009). Diese Ergebnisse sind durchaus vergleichbar mit denen dieser Studie, hier liegt die Grenze zum Ausschluss einer CCH bei basal 71 pg/ml und stimuliert bei 463 pg/ml.

Bei basalen Kalzitoinwerten unter 64 pg/ml und stimuliert unter 560 pg/ml sprechen Scheuba et al. von „geringfügig“ oder „milde“ erhöhten Kalzitoinwerten. In dieser Gruppe waren von 157 Patienten 31 (20%) von einem MTC betroffen, bei Zugrundnahme derselben Cut-off Werte entspräche dies in der vorliegenden Arbeit einer Anzahl von 89 Patienten, davon 16 (18%) mit MTC. Auch dieses Ergebnis ist durchaus vergleichbar mit dem von Scheuba et al., obwohl Scheuba et al. in ihrer Studie keine Einschränkungen bezüglich der Tumorgöße formuliert hatten. Dies verdeutlicht, dass zur Bestimmung des geeigneten Cut-off Wertes zur Unterscheidung zwischen CCH und MTC Kalzitoinwerte von Tumoren größer als 10 mm keine Rolle spielen.

Hahm et al. fanden in einer Studienpopulation von 1448 Patienten mit Knotenstruma 56 Patienten mit erhöhten basalen Kalzitoinwerten über 10 pg/ml, davon wurde bei 10 Patienten histologisch ein MTC gesichert. 5 Patienten wiesen einen basalen Kalzitoinwert von > 100 pg/ml auf, die anderen 5 Patienten hatten basale Kalzitoinwerte zwischen 12 pg/ml und 86 pg/ml. Nach Pentagastrinstimulation stiegen bei allen Patienten die Werte auf über 100 pg/ml an (Hahm et al. 2001).

Auch Hahm et al. nehmen an, dass stimulierte Werte unter 100 pg/ml eindeutig einer CCH zuzuordnen sind, in der vorliegenden Arbeit befinden sich wie o. g. 12% der MTC unterhalb der Grenze von stimuliert 100 pg/ml.

4.11 Algorithmus zur Diagnose eines MTC

Die Abb.12 zeigt den Algorithmus zur Diagnose eines MTC durch basale und stimulierte Kalzitoinwerte basierend auf dem Patientengut der Studie, verglichen mit bereits veröffentlichten Studien.

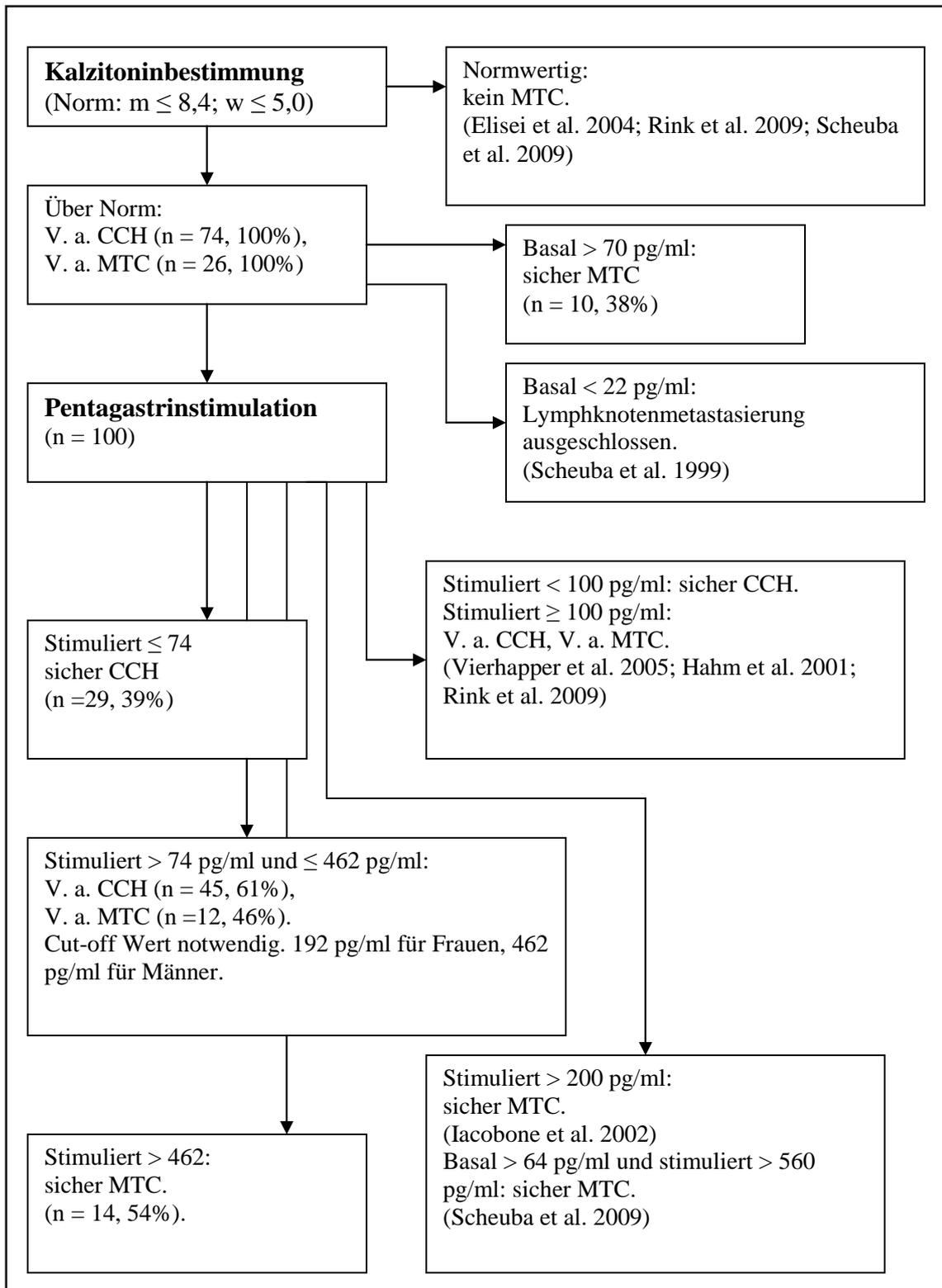


Abb. 12: Algorithmus zur Diagnose eines MTC

4.12 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Schilddrüse der Männer weist eine wesentlich höhere C-Zell-Masse auf als die der Frauen, dies spiegelt sich in den generell höheren basalen Kalzitoninwerten der männlichen Patienten wider (Hahm et al. 2001; Rink et al. 2009; Scheuba et al. 2009; Vierhapper et al. 2005). Dadurch könnte sich die deutlich unterschiedliche Verteilung von CCH und MTC in der Studie erklären, die CCH tritt bei Männern (89%) deutlich häufiger auf als bei Frauen (11%), dagegen ist das MTC bei Frauen (69%) häufiger vertreten als beim männlichen Geschlecht (31%). Diese Geschlechtsverteilung wurde bereits in früheren Studien beobachtet und kann hier bestätigt werden (Scheuba et al. 2009; Vierhapper et al. 2005).

Auffallend in dieser Studie ist die 4 - 8 mal höhere Prävalenz des medullären Schilddrüsenkarzinoms im Kalzitoninwertebereich unter 50 pg/ml bei Frauen. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom kann beim männlichen Geschlecht erst mit höheren Kalzitoninwerten diagnostiziert werden, der Grund dafür kann in den hohen basalen Kalzitoninwerten der CCH, welche als breites „Hintergrundrauschen“ erst von der Kalzitoninsekretion des MTC übertroffen werden muss, liegen. Abweichende Kalzitoninkonzentrationen der Frauen machen sich bereits früher, also im unteren Bereich deutlich, Auffälligkeiten in der Kalzitoninkonzentration werden nicht von physiologischen Werten verdeckt. Dass die Frauen die niedrigsten Kalzitoninwerte aufweisen zeigten auch Verga et al. in ihrer Studie an 125 gesunden Kindern und 95 gesunden Erwachsenen. Die gemessenen basalen Kalzitoninwerte wiesen bei den Kindern eine größere Spannweite als bei den Erwachsenen auf und die weiblichen Kinder wiesen signifikant höhere Kalzitoninwerte als die weiblichen Erwachsenen auf (Verga et al. 2005).

Auch zeigt sich hier im Kalzitoninbereich unter 50 pg/ml ein wesentlich schlechterer positiv prädiktiver Wert zur Vorhersage des MTC bei Männern (m = ca. 50%, w = ca. 100%), was zur Schlussfolgerung führt, dass eine geschlechtsspezifische Cut-off-Wertwahl zur Differenzierung zwischen CCH und MTC notwendig ist.

4.13 Cut-off Werte

Die Definition eines Cut-off-Wertes ist neben der Kalzitininbestimmung ein wesentlicher Bestandteil in der Diagnostik der CCH und des MTC. Nur mit einem Cut-off Wert kann das diagnostische Potential der Kalzitininbestimmung voll ausgeschöpft werden. Dazu gehört auch die Etablierung von Cut-off-Werte bezogenen Standards zur kurativen Therapie der C-Zell-Erkrankung, welche auch in nicht eindeutigen Fällen helfen dem Patienten die optimale operative Therapie basierend auf Erfahrungswerten zukommen zu lassen. Es ist dennoch zu bedenken, dass der fixe Cut-off Wert als einzelner Faktor in einem Gesamten aus diagnostischen Ergebnissen zu betrachten ist, Abweichungen von den gesetzten Standards sind bei begründetem Verdacht durchaus legitim.

So ändert sich der Cut-off Wert mit der angewendeten Methode ihn zu bestimmen, die Wahl der Methode hat demnach wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis. In dieser Arbeit ist versucht worden sich einem sinnvollen Cut off Wert zu nähern, da aufgrund der begrenzten Studienzahl mehrere aufeinander folgende Kalzitininwerte die selben statistischen Kennzahlen liefern, es muss also ein Wertebereich interpretiert werden.

Auch ändert sich der Cut-off Wert mit der Fragestellung nach „over“- und „undertreatment“, wie viele falsch positiv Diagnostizierte (CCH) nehme ich in Kauf zur frühen „Entdeckung“ eines zusätzlichen MTC? Höhere Cut-off Werte mindern die Anzahl der falsch positiv diagnostizierten Patienten, also die fälschlicherweise für MTC gehaltenen CCH, zu Gunsten von bereits im frühen, subklinischen Stadium entdeckten MTC (Costante et al. 2007; Hahm et al. 2001; Iacobone et al. 2002).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den geschlechtsspezifischen stimulierten Kalzitininwerten besteht, was in der Folgerung auch eine Cut-off Wahl getrennt nach Geschlecht notwendig macht.

Nach dem max. Likelihood Quotienten berechnet, liegt der Cut-off Wert der Frauen bei basal 24 pg/ml und stimuliert bei 192 pg/ml, der der Männer bei basal 62 pg/ml und stimuliert 462 pg/ml. Wählt man den Cut-off Wert nach maximaler Genauigkeit bei niedrigst möglichem Kalzitininwert, so kommt man bei den Frauen auf basal 15 pg/ml und stimuliert 80 pg/ml, bei den Männern basal 80 pg/ml und stimuliert 500 pg/ml. Nach Korrektur der weiblichen Cut-off Werte nach oben, um aus den o. g. Gründen (Ergebnisse: geschlechtsspezifische statistische Kennzahlen basaler und stimulierter

Kalzitoninwerte) einen positiv prädiktiven Wert von 100% zu erreichen, liegen diese bei basal 40 pg/ml und stimuliert 250 pg/ml.

Insgesamt kann man nach Cut-off Bestimmung durch den max. Likelihood Quotienten und der Cut-off Bestimmung durch die 95% Perzentile der Nichtkranken zu dem Ergebnis kommen, dass der Cut-off Wert der Männer höher liegt als der der Frauen und dass der gesamt Cut-off Wert eher dem Cut-off Wert der Männer entspricht, wobei der Wert der Frauen ca. die Hälfte des Wertes der Männer beträgt. Die graphische Cut-off Bestimmung wurde hier vernachlässigt, da die mangelnde Fallzahl keine fließende ROC-Kurve erlaubt und einzelne Werte das Ergebnis zu stark verfälschen.

4.14 Schlussfolgerungen für die Klinik

Die Kalzitininbestimmung ist die nützlichste Methode zur Diagnose des MTC in einem noch heilbaren Stadium. Sie ist eine für den Patienten ungefährliche Methode und nimmt wenig ökonomische Mittel in Anspruch. Um bei Patienten mit Knotenstruma ein MTC auszuschließen sollte eine Kalzitininbestimmung erfolgen.

Beträgt der basale Kalzitininwert nach Ausschluss einer renalen Insuffizienz und einer Protonenpumpenhemmer-Medikation mehr als 10 pg/ml wird ein Pentagastrinstimulationstest empfohlen (Karges et al. 2004).

Ab einem stimulierten Kalzitininwert von 100 pg/ml ist ein MTC nicht mehr auszuschließen, das Risiko eines bestehenden MTC liegt geschlechtsunspezifisch bei ca. 50%. Ab diesem Wert wird die totale Thyreoidektomie empfohlen (Karges et al. 2004). In der vorliegenden Studie beträgt bei einem Kalzitininwert von 100 pg/ml der positiv prädiktive Wert für Männer 0,19 und für Frauen 0,9. Also liegt bei den Männern ab diesem Wert in ca. 19% der Fälle ein MTC vor, bei den Frauen in bereits ca. 90% der Fälle. Hier sollte bei den Frauen die Indikation zur totalen Thyreoidektomie mit sys. Mikrodissektion der zervikozentralen Lymphknotenkompartimente bds. diskutiert werden.

Ab einem stimulierten Kalzitininwert von 200 pg/ml wird bisher die totale Thyreoidektomie mit sys. Mikrodissektion der zervikozentralen und zervikolateralen Lymphknotenkompartimente bds. empfohlen (Karges et al. 2004). Diese Empfehlung beruht auf einer geschlechtsunspezifischen Erhebung des Cut-off Wertes. Bei einem

Wert von 200 pg/ml beträgt in der hier vorliegenden Studie der positiv prädiktive Wert für Männer 0,23 und für Frauen 0,94. Der geschlechtsunspezifische Cut-off Wert von 200 pg/ml sollte demnach anhand der hier vorliegenden Ergebnisse verworfen und nach dem u. g. Schema vorgegangen werden.

Mit Pentagastrin stimulierte Kalzitoninwerte sagen ein sporadisches medulläres Schilddrüsenkarzinom besser voraus als basale Kalzitoninwerte. Dies konnte in der Studie durch die ROC-Kurven bestätigt werden. Höhere Genauigkeit und Flexibilität wird durch eine geschlechtsspezifische Cut-off Wahl erreicht, es verringert sich die Zahl der „falsch Positiven“ und damit die Anzahl der unnötig durchgeführten Operationen.

Mit einem Cut-off Wert für Frauen von basal 24 pg/ml und stimuliert 192 pg/ml, für Männer von basal 62 pg/ml und stimuliert 462 pg/ml wird am häufigsten richtig zwischen C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom unterschieden.

So wird basierend auf den Ergebnissen der Studie bei den Frauen ein relativer Grenzwert von basal 15 pg/ml und stimuliert 80 pg/ml und ein absoluter Grenzwert für beide Geschlechter empfohlen. Der absolute Grenzwert beträgt bei den Frauen basal 40 pg/ml und stimuliert 250 pg/ml und bei den Männern basal 80 pg/ml und stimuliert 500 pg/ml (Machens et al. 2009).

Bei Überschreiten dieser Werte sollte umgehend die totale Thyreoidektomie mit systematischer Mikrodissektion der zervikozentralen und zervikolateralen Lymphknotenkompartimente bds. erfolgen, da ein MTC als gesichert gilt, das Unterschreiten der absoluten Grenzwerte schließt ein MTC nicht aus. Wird der relative Grenzwert überschritten, sollte eine engmaschige biochemische und sonographische Überwachung des Patienten erfolgen (Machens et al. 2009).

5. Literaturverzeichnis

1. Albores-Saavedra J, Monforte H, Nadji M, Morales A: C-cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors. *Hum Pathol* 19 (7) (1988) 795-799
2. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF, GTE Study Group: Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005) 6077-6084
3. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P 2004 Reference intervals of serum calcitonin in men woman, and children. *Clin Chem* 50 (10) (2004) 1828-1830
4. Bieglmayer C, Scheuba C, Niederle B, Flores J, Vierhapper H: Screening for medullary thyroid carcinoma: Experience with different immunoassays for human calcitonin. *Wien Klin Wochenschr* 114 (7) (2002) 267-273
5. Bieglmayer C, Vierhapper H, Dudczak R, Niederle B: Measurement of calcitonin by immunoassay analyzers. *Clin Chem Lab Med* 45 (2007) 662-666
6. Bihan H, Becker KL, Snider RH, Nylen E, Vittaz L, Lauret C, Modigliani E, Moretti JL, Cohen R: Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 13 (2003) 819-822
7. Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M: Calcitonin Determination in Patients with Nodular Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2) (2007) 425-427
8. Borchardt KA, Heinzl H, Gessl A, Hörl WH, Kaserer K, Sunder-Plassmann G: Calcitonin concentrations in patients with chronic kidney disease and medullary thyroid carcinoma or c-cell hyperplasia. *Kidney Int* 70 (2006) 2014-2020
9. Borkhorn M, Frilling A, Rewerk S, Liedke M, Dirsch O, Schmid K, Broelsch C: Lack of elevated serum carcinoembryonic antigen and calcitonin in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 14 (2004) 468-470
10. Brauckhoff M, Gimm O, Brauckhoff K, Ukkat J, Thomusch O, Dralle H: Calcitonin kinetics in the early postoperative period of medullary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 386 (2001) 434-439
11. Bugalho M, Domingues R, Santos J, Catarino A, Sobrinho L: Mutation analysis of the RET protooncogene and early thyroidectomy: results of a portuguese cancer centre. *Surgery* 141 (2007) 90-95
12. Bugalho M, Santos J, Sobrinho L: Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: Fine needle cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* 91 (2005) 56-60

13. Castro R, Gharib H: Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 142 (2005) 926-931
14. Cecchin D, Lumachi F, Marino F, Stramare R, Basso U, Grassetto G: Thyroid c-cell hyperplasia shown by combined in-111 penetrotide, Tc-99m pertechnetate, and Tc-99 MIBI scintigraphy. *Clin Nucl Med* 32 (5) (2007) 378-379
15. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA: Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (6) (2008) 2173-2180
16. Clark J, Fridman T, Odell M, Brieley J, Walfish P, Freeman J: Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer. *Laryngoscope* 115 (2005) 1445-1450
17. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Torlontano M, Filetti S: Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2) (2007) 450-455
18. Cupisti K, Simon D, Dotzenrath C, Goretzki PE, Röher HD: Ergebnisse des selektiven venösen Etagenkatheters (SVK) beim okkulten C-Zell Karzinom der Schilddrüse. *Langenbecks Arch Surg* 382 (1997) 295-301
19. Cupisti K, Simon D, Wolf A, Gerharz CD, Goretzki PE, Dotzenrath C, Witte J, Röher HD: Surgical treatment of postoperative, incidentally diagnosed small sporadic c-cell carcinomas of the thyroid. *Langenbecks Arch Surg* 385 (2000) 526-530
20. De Groot JW, Kema I, Breukelman H, Van der Veer E, Wiggers T, Plukker J, Wolffenbüttele B, Links T: Biochemical markers in the follow-up of medullary thyroid cancer. *Thyroid* 16 (2006) 1163-1170
21. De Groot JW, Plukker J, Wolffenbüttele B, Wiggers T, Sluiter W, Links T: Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. *Clin Endocrinol* 65 (2006) 729-736
22. Deftos JF: Should serum calcitonin be routinely measured in patients with thyroid nodules - will the law answer before endocrinologists do? *J Clin Endocrinol Metab* 89 (9) (2004) 4768-4769
23. Dietlein M, Kobe C, Schmidt M, Schicha H: Das Inzidentalom der Schilddrüse: Über- oder Unterdiagnostik eines epidemiologischen Befundes? *Nuklearmedizin* 44 (2005) 213-224
24. Dralle H: Evidence-based endocrine surgery: thyroid cancer. *World J Surg* 31 (2007) 877-878

25. Dralle H: Inzidentalome der Schilddrüse. Überdiagnostik und –therapie gesunder Schilddrüsenkranker? *Chirurg* 78 (2007) 677-686
26. Dralle H: Lymph node dissection and medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 89 (2002) 1073-1075
27. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Görtz G, Niederle B, Wahl RA, Koch B, Walgenbach S, Hampel R, Ritter MM, Spelsberg F, Heiss A, Hinze R, Höppner W: Prophylactic thyroidektomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: german and austrian experience. *World J Surg* 22 (1998) 744-751
28. Dralle H, Damm I, Scheumann G, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, Pichlmayr R: Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today* 24 (1994) 112-121
29. Dralle H, Höppner W, Raue F: Prophylaktische Thyreoidektomie - Konsequenzen der genetischen Diagnostik in Familien mit multipler endokriner Neoplasie Typ 2. *Dtsch Arztebl* 93 (1996) 47-53
30. Dralle H, Machens A, Brauckhoff M, Ukkat J, Sekulla C, Nguyen Thanh P, Lorenz K, Gimm O: Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome. *Onkologe* 11 (2005) 58-69
31. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Grond S, Imscher B: Ambulante und kurzzeitstationäre Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenchirurgie. *Chirurg* 75 (2) (2004) 131-141
32. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iaconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F: Impact of routine measurement of serum calcitonine on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (1) (2004) 163-168
33. Engelbach M, Görges R, Forst T, Pfützner A, Dawood R, Heerdt S, Kunt T, Bockisch A, Beyer J: Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000) 1890-1894
34. Erdogan MF, Gursoy A, Kamel N: Radioactive iodine treatment in medullary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 27 (2006) 359-362
35. Ericsson M, Berg M, Ingemansson S, Jernby B, Järhult J: Basal and pentagastrin-stimulated levels of calcitonin in thyroid and peripheral veins during normocalcemia and chronic hypercalcemia in humans. *Ann Surg* 194 (2) (1981) 129-133

36. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, Bardett S, Maes B, Murat A, Krivitzky A, Modigliani E: Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 55 (2001) 403-409
37. Frank-Raue K: Kalte Knoten immer punktieren? *Allgemeinarzt* 13 (2004) 812-814
38. Friess H, Haberkorn U, Harms W, Nawroth P, Raue F, Post S, Schilling T, Weber T, Wannemacher M, Otto HF: Das Schilddrüsenkarzinom. Tumorzentrum Heidelberg / Mannheim (2003) 1-28
39. Frilling A, Weber F: Schilddrüsenkarzinom. *Allgemeine und Viszeralchirurgie* 2 (2007) 1-15
40. Gibelin H, Essique D, Jones C, Levillain P, Maréchaud R, Kraimps JL: Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg* 92 (2005) 574-578
41. Gimm O, Brauckhoff M, Nguyen Than P, Sekulla C, Dralle H: An update on thyroid surgery. *Eur J Nucl Med* 29 (2002) 447-452
42. Gimm O, Dralle H: C-cell cancer - prevention and treatment. *Langenbecks Arch Surg* 384 (1999) 16-23
43. Gimm O, Dralle H: Lymphadenektomie beim Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 78 (2007) 182-193
44. Gimm O, Niederle B, Weber T, Bockhorn M, Ukkat J, Brauckhoff M, Nguyen Than P, Frilling A, Klar E, Niederle B, Dralle H: RET proto-oncogene mutations affecting codon 790/791: a mild form of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome? *Surgery* 132 (6) (2002) 952-959
45. Gimm O, Sutter T, Dralle H: Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 127 (2001) 156-165
46. Gimm O, Ukkat J, Dralle H: Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 22 (1998) 562-568
47. Gosnell J, Sywak M, Sidhu S, Gough I, Learoyd DL, Robinson B, Delbridge L: New era: prophylactic surgery for patients with multiple endocrine neoplasia-2A. *ANZ J Surg* 76 (2006) 586-590
48. Grauer A, Raue F, Rix E, Tschahargane C, Ziegler R: Neuron-specific enolase in medullary thyroid carcinoma: immunohistochemical demonstration, but no significance as serum tumor marker. *J Cancer Res Clin Oncol* 113 (1987) 599-602

49. Guliana JM, Taboulet J, Calmettes C, Milhaud G, Moukhtar MS, Julienne A: Heterogeneity of circulating calcitonin levels: relations with calcitonin biosynthesis in medullary thyroid carcinomas. *Nucl Med Biol* 21 (1994) 359-368
50. Guyétant S, Dupre F, Bigorgne JC, Franc B, Dutrieux-Berger N, Lecompte-Houcke M, Patey M, Caillou B, Viennet G, Guerin O, Saint-Andre JP: Medullary thyroid microcarcinoma. *Hum Pathol* 30 (1999) 957-963
51. Haecker FM, Oertli D, Gissler S, Zumsteg U, Avoledo P, Schweinitz v. D: Multiple endocrine neoplasias type 2A and thyroid medullary carcinoma: an interdisciplinary challenge. *Pediatr Surg Int* 19 (2003) 62-64
52. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH: Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 11 (1) (2001) 73-80
53. Harris PE: The management of thyroid cancer in adults: a review of new guidelines. *Clin Med* 2 (2002) 144-146
54. Henry JF, Denziot A, Puccini M, Gramatica L, Kvachenyuk A, Devolx BC, De Micco C: Latent subclinical medullary thyroid carcinoma: diagnosis and treatment. *World J Surg* 22 (1998) 752-757
55. Hinze R, Gimm O, Brauckhoff M, Schneyer U, Dralle H, Holzhausen HJ: "Physiologische" und "neoplastische" C-Zell-Hyperplasien der Schilddrüse. *Pathologe* (2001) 259-265
56. Hodack S, Burman K: The calcitonin conundrum - is it time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2) (2004) 511-514
57. Hotz HG, Runkel N, Frank-Raue K, Raue F, Buhr HJ: Prophylactic thyroidektomy in MEN IIA: does the calcitonin level correlate with tumor spread? *Langenbecks Arch Surg* 383 (1998) 170-173
58. Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, De Micco C, Henry JF: Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg* 26 (2002) 886-890
59. Ismailov SI, Pulatova NR: Postoperative calcitonin study in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 11 (2004) 357-363
60. Jaquet J: Ein Fall von metastasierenden Amyloidtumoren (Lymphosarkom). Aus dem Pathologischen Institut zu Straßburg, Straßburg, Deutschland (1906)

61. Kameyama K, Takami H: Medullary thyroid carcinoma: nationwide japanese survey of 634 cases in 1996 and 271 cases in 2003. *Endocr J* 51 (2004) 453-456
62. Kananikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, Niederle B, Dudczak R, Pirich C: Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2) (2004) 515-519
63. Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, Hübner M, Niederle B, Brabant G, German Society for Endocrinology (DGE) - Thyroid Section 2004 calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: german evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112 (2004) 52-58
64. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhäusel A, Vierhapper H, Haas OA, Niederle B: C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol* 22 (6) (1998) 722-728
65. Lamb EJ, Heddle RM, Ellis A: Spuriously elevated plasma calcitonin in a patient with thyroid nodule not associated with medullary thyroid carcinoma. *J Postgrad Med* 75 (1998) 289-290
66. Lausson S, Volle GE, Bourges M, Pidoux E, Borrel C, Milhaud G, Moukhtar MS, Julienne A, Treihou-Lahile F: Calcitonin secretion, c-cell differentiation and proliferation during the spontaneous development of murine medullary thyroid carcinoma. *Virchows Arch* 426 (1995) 611-617
67. Learoyd D, Gosnell J, Elston M, Saurine T, Richardson AL, Delbridge L, Conaglen J, Robinson B: Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A kindreds with RET codon 804 mutations. *Clin Endocrinol* 63 (2005) 636-641
68. LiVolsi VA: C-cell hyperplasia / neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1) (1997) 39-41
69. Machens A, Hauptmann S, Dralle H: Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World J Surg* 31 (10) (2007) 1960-1965
70. Machens A, Haedecke J, Holzhausen HJ, Thomusch O, Schneyer U, Dralle H: Differential diagnosis of calcitonin-secreting neuroendocrine carcinoma of the foregut by pentagstrin stimulation. *Langenbecks Arch Surg* 385 (2000) 398-401
71. Machens A, Hoffmann F, Sekulla C, Dralle H: Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 16 (4) (2009) 1291-1298

72. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H: Minimally invasive surgery for recurrent neuroendocrine carcinoma of the supraglottic larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256 (1999) 242-246
73. Machens A, Holzhausen HJ, Nguyen Than P, Dralle H: Malignant progression from C-cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations. *Surgery* 134 (3) (2003) 425-431
74. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, Van Vroonhovwn T, Roeher F, Wahl R, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H: Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 349 (16) (2003) 1517-1525
75. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H: Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (4) (2005) 2029-2034
76. McLean G, Rabin D, Moore L, Deftos L, Lorber D, McKenna J: Evaluation of provocative tests in suspected medullary carcinoma of the thyroid: heterogeneity of calcitonin responses to calcium and pentagastrin. *Metabolism* 33 (9) (1984) 790-796
77. Mirallié E, Iacobone M, Sebag F, Henry JF: Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin. *Eur J Surg Oncol* 30 (2004) 790-795
78. Moley J, Fialkowski E: Evidence-based approach of the management of sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 31 (2007) 946-956
79. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, De Micco C, Saint Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B: Interest of routine measurement of serum calcitonin in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (2) (1997) 338-341
80. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Gibelin H, Chabrier G, Conte-Devolx B, Visset J, Ronceray J, Jaeck D, Henry HJ, Proye C, Carnalle B, Kraimps JL: When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non cysteine RET mutations? *Surgery* 134 (2003) 1029-1036
81. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccole P, Pinchera A: Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78 (4) (1994) 826-829
82. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, The European Thyroid Cancer Taskforce: European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154 (2006) 787-803

83. Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, Fadda G, Baldini A, Carani C, Pontecorvi A, Roti E: Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: a multicenter study. *J Endocrinol Invest* 29 (5) (2006) 427-437
84. Paschke R, Reiners C, Führer D, Schmid KW, Dralle H, Brabant G: Empfehlungen und offene Fragen in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenknoten. *Dtsch Med Wochenschr* 130 (2006) 1831-1836
85. Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J: Physiologic versus neoplastic c-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities. *Cancer*. 77 (4) (1996) 750-756.
86. Quayle F, Benveniste R, DeBenedetti M, Wells S, Moley J: Hereditary medullary thyroid carcinoma in patients greater than 50 years old. *Surgery* 136 (2004) 1116-1121
87. Quayle F, Moley JF: Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 89 (2005) 122-129
88. Raffel A, Cupisti K, Krausch M, Wolf A, Schulte KM, Röher HD: Incidentally found medullary thyroid cancer: treatment rationale for small tumors. *World J Surg* 28 (2004) 397-401
89. Raue F, Boden M, Girgis S, Rix E, Ziegler R: Katalcalcin – Ein neuer Tumormarker beim C-Cell-Karzinom der Schilddrüse. *Klin Wochenschr* 65 (1987) 82-86
90. Raue F, Frank-Raue K: Biochemical parameters in diagnosis and follow-up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2. *Acta Chirurgica Austriaca* 29 (1) (1997) 9-11
91. Raue F; Frank-Raue K: Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologe* 11 (2005) 50-57
92. Raue F, Frank-Raue K: Gehört die Calcitoninbestimmung zur Abklärung der Struma nodosa? *Dtsch Arztebl* 94 (16) (1997) 1067-1068
93. Rendl J, Reiners C: Follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *Acta Chirurgica Austriaca* 29 (1) (1997) 18-21
94. Rink T, Truong PN, Schroth HJ, Diener J, Zimny M, Grünwald F: Calculation and validation of a plasma calcitonin limit for early detection of medullary thyroid carcinoma in nodular thyroid disease. *Thyroid* 19 (2009) 327-332
95. Saller B, Feldmann G, Haupt K, Broecker M, Janssen OE, Roggendorf M, Mann K, Lu M: RT-PCR-based detection of circulating calcitonin - producing cells in patients with advanced medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (1) (2002) 292-296

96. Sand M, Gelos M, Sand D, Bechara F, Bonhag G, Welsing E, Mann B: Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol* 4 (2006) 97-100
97. Scheuba C, Bieglmayer C, Asari R, Kaczirek K, Izay B, Kaserer K, Niederle B: The value of intraoperative pentagastrin testing in medullary thyroid cancer. *Surgery* 141 (2007) 166-172
98. Scheuba C, Kaserer K, Moritz A, Drost R, Vierhapper H, Bieglmayer C, Haas OA, Niederle B: Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences. *Endocr Relat Cancer* 16 (1) (2009) 243-53
99. Scheuba C, Kaserer K, Weinhäusel A, Pandev R, Kaider A, Passler C, Prager G, Vierhapper H, Haas O, Niederle B: Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. *Surgery* 126 (1999) 1089-1096
100. Schuetz M, Beheshti M, Oezer S, Novotny C, Paul M, Hofmann A, Bieglmayer C, Niederle B, Kletter B, Dudczak R, Karanikas G, Pirich C: Calcitonin measurements for early detection of medullary thyroid carcinoma or its premalignant conditions in Hashimoto`s thyroiditis. *Anticancer Res* 26 (2006) 723-728
101. Schott M, Willenberg HS, Sagert C, Nguyen TBT, Schinner S, Cohnen M, Cupisti K, Eisenberger CF, Knoefel W, Scherbaum WA: Identification of occult metastases of medullary thyroid carcinoma by pentagastrin-stimulated intravenous calcitonin sampling followed by targeted surgery. *Clin Endocrinol* 66 (2007) 405-409
102. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux L, Schlumberger M: Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 2070-2075
103. Scott W, Prinz RA: Editorial review of "malignant progression from C-cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 RET germline mutations". *Surgery* 135 (2004) 447-448
104. Shaha A, Cohen T, Ghossein R, Tuttle M: Late-onset medullary carcinoma of the thyroid: need for genetic testing and prophylactic thyroidectomy in adult family members. *Laryngoscope* 116 (2006) 1704-1707
105. Sheu SY, Gorges R, Schmid KW: Hyperplasien der Schilddrüse. *Pathologe* 24 (2003) 348-356
106. Silva OL, Snider RH, Moore CF, Becker KL: Urine calcitonin as a test for medullary thyroid cancer. *Ann Surg* 3 (1979) 269-274

107. Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, Marcy M, De Micco C, Henry JF: Lymphnode involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 92 (2005) 449-453
108. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H: Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in beginn goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 24 (2000) 1335-1341
109. Thomusch O, Sekulla C, Dralle H: Rolle der totalen Thyreoidektomie im primären Therapiekonzept der benignen Knotenstruma. *Chirurg* 74 (2003) 437-443
110. Tratzmüller R, Irlé U, Vogt H, Höppner W, Dralle H, Heidemann PH: Multiple endokrine Neoplasie Typ2 (MEN2) im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 147 (1999) 733-743
111. Ukkat J, Gimm O, Brauckhoff M, Bilkenroth U, Dralle H: Single center experience in primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 28 (2004) 1271-1274
112. Verga U, Morpurgo PS, Vaghi I, Radetti G, Beck-Peccoz P: Normal range of calcitonin in children measured by a chemiluminescent two-Site immunometric assay. *Horm Res* 66 (2006) 17-20
113. Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S: Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid* 15 (2005) 1267-1272
114. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhäusl A, Niederle B: Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 1589-1593
115. Viatale G, Ciccarelli A, Caraglia M, Galderisi M, Rossi R, Del Prete S, Abbruzzese A, Lupoli G: Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: Omeprazole vs Pentagastrin. *Clin Chem* 48 (9) (2002) 1505-1510
116. Wahl RA, Vorländer C, Kriener S, Pedall J, Spitz M, Hansmann ML: Isthmus-preserving total bilobektomy: an adequate operation for c-cell hyperplasia. *World J Surg* 30 (2006) 860-871
117. Wells SA, JR, Baylin SB, Johnsrude IS, Harrington DP, Mendelsohn G, Ontjes DJ, Cooper CW: Thyroid venous catheterization in the early diagnosis of familial medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 196 (1982) 505-511

118. Wells SA, JR, Chi DD, Toshima K, Dehner LP, Coffin CM, Downton SB, Ivanovich JL, DeBenedetti MK, Dilley WG, Moley JF: Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg* 220 (3) (1994) 237-250
119. Wells SA, JR, Franz C: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg* 24 (2000) 952-956
120. Wollman SH, Nève P: Ultimobranchial follicles in the thyroid glands of rats and mice. *Recent Prog Horm Res* 27 (1971) 213-234
121. Willhelm S, Prinz R: Editorial review of "Malignant progression from c-cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 RET germline mutations". *Surgery* 135 (2004) 447-448
122. Yen T, Shapiro S, Gagel R, Sherman S, Lee J, Evans D: Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 134 (2003) 890-899
123. Yeo H, Roman S, Air M, Maser C, Trapasso T, Kinder B, Sosa A: Filling a void: thyroid cancer surgery information on the internet. *World J Surg* 31 (2007) 1185-1191

6. Thesen

1. Frauen sind von einem sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom signifikant häufiger betroffen als Männer.
2. Patienten mit C-Zell-Hyperplasie weisen signifikant häufiger die Diagnose einer Struma nodosa auf als Patienten mit einem sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom.
3. Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen liegt beim sporadischen medullären Mikrokarzinom (≤ 10 mm) unter 5 %.
4. Der basale und mit Pentagastrin stimulierte Kalzitininwert korreliert beim sporadischen medullären Mikrokarzinom mit dem Tumordurchmesser.
5. Die durch Pentagastrinstimulation ermittelten Kalzitininwerte ermöglichen eine genauere Differenzierung zwischen C-Zell-Hyperplasie und sporadischem medullären Schilddrüsenkarzinom als basale Kalzitininwerte.
6. Die geschlechtsspezifische Cut-off-Werte Wahl ermöglicht eine genauere Differenzierung zwischen C-Zell-Hyperplasie und sporadischem medullären Schilddrüsenkarzinom als die geschlechtsunspezifische Cut-off-Werte Wahl.
7. Männer mit C-Zell-Hyperplasie weisen signifikant höhere basale Kalzitininwerte auf als Frauen mit C-Zell Hyperplasie.
8. Frauen mit sporadischem medullären Schilddrüsenkarzinom weisen signifikant höhere basale und mit Pentagastrin stimulierte Kalzitininwerte auf als Männer mit sporadischem medullären Schilddrüsenkarzinom.
9. Der Cut-off Wert zur Differenzierung zwischen C-Zell-Hyperplasie und sporadischem medullären Schilddrüsenkarzinom liegt bei Frauen um etwa die Hälfte niedriger als bei Männern.

7. Lebenslauf

Name Florian Hoffmann
Geburtsdatum/-ort 16. Oktober 1974 in München
Familienstand verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung

1981-1985 Grundschule Utting/Ammersee
1985-1993 Ignaz-Kögler-Gymnasium Landsberg/Lech, naturwiss.
Zweig
1993-1995 Landerziehungsheim Schondorf/Ammersee, naturwiss.
Zweig
1995 Abitur

Wehrdienst

1995-1996 Grundwehrdienst bei der Deutschen Bundeswehr
Fallschirmjäger, Lehr- und Versuchskompanie 909,
Altenstadt

Hochschulbildung

1996-1997 Ludwig-Maximilians-Universität München
1997-2000 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2000-2001 Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
2000-2006 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2006 Beendigung des Studiums der Humanmedizin mit 3.
Staatsexamen
seit Januar 2007 Assistenzarzt am Universitätsklinikum der MLU
Halle/Wittenberg, Klinik und Poliklinik für Allgemein-,
Visceral- und Gefäßchirurgie

8. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel „Bedeutung der präoperativen Kalzitininbestimmung bei sporadischer C-Zell-Erkrankung hinsichtlich der Differenzierung zwischen C-Zell-Hyperplasie und medullärem Karzinom der Schilddrüse“ ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht verwendet habe. Wörtlich und inhaltlich entnommene Literaturstellen wurden als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den 01. Feb. 2010

Florian Hoffmann

9. Hinweise zu Publikationen und Kongressvorträgen

Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Machens A, Hoffmann F, Sekulla C, Dralle H:

Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer.

Endocr Relat Cancer 16 (4) (2009) 1291-1298

Vom Autor der Dissertation wurden im Rahmen eines Vortrages Ergebnisse dieser Arbeit vorgestellt:

4. Mitteldeutscher Chirurgenkongress Leipzig, 25. – 27. September 2008

C-Zell-Hyperplasie und präoperatives Kalzitonscreening

F. Hoffmann, C. Sekulla, H. Dralle

10. Danksagung

Vielen Dank an Herrn Professor Dr. med. H. Dralle, Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und die fachliche Beratung.

Frau OÄ PD Dr. med. K. Lorenz möchte ich für die Hilfe bei der Ausarbeitung und die fachliche Beratung sehr herzlich danken.

Ganz herzlichen Dank an Herrn PD Dr. med. A. Machens, welcher stets mit viel Engagement und Ausdauer wesentlich zur Veröffentlichung der Ergebnisse beigetragen hat.

Danken möchte ich Herrn Dr. rer. medic. C. Sekulla, der mir mit seiner Unterstützung im Zusammenhang mit der elektronischen Datenverarbeitung und statistischen Analyse meiner Ergebnisse hilfreich zur Seite stand.

Nicht zu Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir mit viel Verständnis zur Seite stand und mir die Zeit gab, diese Arbeit erfolgreich zu beenden.