

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des  
Universitätsklinikums Halle (Saale)

- Direktor: Prof. Dr. med. habil. Dirk Vordermark -

**„Ergebnisse der Radiotherapie beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom“**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anne-Katrin Dumke

geboren am 02.05.1984 in Halle/Saale

Gutachter/Gutachterin: Prof. Dr. med. Dirk Vordermark

PD Dr. med. Michael Herzog

Prof. Dr. Christiansen, Hans

Verteidigungsdatum: 17.10.2013

## Referat

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (= ATC/UTC) ist ein seltener Tumor des höheren Lebensalters mit einem medianem Überleben von nur 6 Monaten. Obgleich es nur einen Bruchteil aller Schilddrüsenkarzinome ausmacht, ist es für bis zu 90% der Todesfälle verantwortlich. Die Ätiologie ist multifaktoriell; offenbar begünstigen u.a. Jodmangel, Strahlung und Keimbahnmutationen die Entstehung. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome durch sekundäre Transformation aus vorbestehenden differenzierten Tumoren entwickeln. Zielsetzung dieser Arbeit bestand darin, die Rolle der Strahlentherapie insbesondere im multimodalen Konzept in Gegenüberstellung zur alleinigen Radiatio zu analysieren. Besonderes Augenmerk lag dabei auf dem kurativen Potenzial und wesentlichen Prognosefaktoren des Malignoms. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse aller 40 Patienten, die sich zwischen 1989 und 2008 in der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle mit einem histologisch gesicherten anaplastischen Schilddrüsenkarzinom vorstellten. Betrachtet wurde u.a. TNM-Stadium, Art der Operation, Strahlentherapie-Technik und -dosierung sowie Art der Chemotherapie und die Therapie- und Simulationsfilme. Als Endpunkt wurde Tod bzw. der Zeitpunkt der letzten Nachverfolgung definiert. Das Überleben ab Strahlentherapie wurde mittels Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Das Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse in Abhängigkeit verschiedener klinischer Faktoren und Therapieverfahren untersucht. In den Überlebenszeitanalysen ergaben sich für das Gesamtkollektiv ein medianes Überleben von 5 Monaten und ein 5-Jahres-Überleben von 21,6%. Damit zeichnet sich für vorliegende Serie in Gegenüberstellung anderer Studienergebnisse ein günstiges Bild ab. Prinzipiell konnten drei signifikante Prognosefaktoren ermittelt werden: der Lymphknotenstatus (N0 vs N+), eine Gesamtdosis der Strahlentherapie  $\geq 50$  Gy und Durchführung einer OP. Erstaunlicherweise gab es im betrachteten Kollektiv 9 Langzeitüberlebende mit einem medianem Überleben von 91 Monaten. Von ihnen wurden alle operiert, 8 von 9 mit einem Gesamtdosismedian von 50 Gy bestrahlt und 2 zytostatisch behandelt. Ein Drittel wies sogar eine Fernmetastasierung auf. Offenbar sind durch eine trimodale Therapie kurative Resultate möglich, wobei operativen Maßnahmen und der Strahlentherapie die entscheidende Bedeutung zukommt. Der Trend geht im Allgemeinen zu höheren Dosierungen von mindestens 40 bis 75 Gy, außerdem aufgrund des schnellen Tumorwachstums zur hyperfraktionierten und akzelerierten Behandlung.

Dumke, Anne-Katrin „Ergebnisse der Radiotherapie beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom“, Halle, Univers., Medizinische Fak., Diss., 73 Seiten, 2012

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Ätiologie und Pathogenese .....	4
1.3	Histologie.....	6
1.3.1	Histologische Einteilung.....	6
1.4	Diagnostik.....	9
1.5	Therapie beim Schilddrüsenkarzinom allgemein .....	10
1.6	Operative Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms .....	12
1.7	Strahlentherapie beim ATC im interdisziplinären Behandlungskonzept .....	13
1.7.1	Planung der Radiotherapie.....	14
1.7.2	Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	15
1.8	Systemische Therapie .....	15
2	Zielstellung .....	15
3	Material und Methodik .....	16
3.1	Datenerhebung und Auswahl der Patienten.....	16
3.2	Statistische Methoden .....	16
4	Ergebnisse .....	16
4.1	Alters –und Geschlechtsverteilung .....	17
4.2	Pathologische Parameter.....	17
4.2.1	T-Stadium .....	17
4.2.2	N-Stadium und Anzahl der entfernten Lymphknoten.....	17
4.2.3	M-Stadium .....	19
4.2.4	Resektionsgrad.....	19
4.3	Therapeutische Parameter.....	20
4.3.1	Bestrahlung .....	20
4.3.2	Bestrahlungstechnik.....	20
4.3.3	Gesamtdosis .....	21
4.3.4	Zielvolumen .....	21
4.3.5	Nebenwirkungen der Radiotherapie.....	22
4.3.6	Operation.....	24

4.3.7	Chemotherapie .....	24
4.3.8	Sonstige Komplikationen.....	25
4.4	Überlebenszeitanalysen – Überleben in Abhängigkeit verschiedener Faktoren	26
4.4.1	Chirurgische Therapie.....	27
4.4.2	Lymphknotenstatus .....	28
4.4.3	Fernmetastasierung .....	29
4.4.4	Alter .....	29
4.4.5	Geschlecht.....	30
4.4.6	Histologischer Befund.....	30
4.4.7	Resektionsstatus .....	32
4.4.8	Lymphknotendisektion .....	33
4.4.9	Chemotherapie .....	34
4.4.10	Bestrahlung .....	35
4.5	Charakteristik der Überlebenden .....	36
5	Diskussion.....	38
5.1	Lokale Kontrolle vs. Gesamtüberleben .....	38
5.2	Übersicht über Studiendaten zur Therapie des ATC .....	39
5.3	Prognostische Bedeutung klinischer Eigenschaften .....	41
5.3.1	Geschlecht.....	41
5.3.2	Alter .....	41
5.3.3	Lymphknotenstatus .....	42
5.3.4	Fernmetastasen.....	42
5.3.5	Histologie.....	43
5.4	Prognostische Bedeutung therapieassoziierter Faktoren .....	44
5.4.1	Operation.....	44
5.4.2	Resektionsgrad .....	45
5.4.3	Bestrahlung - Technik, Zielvolumen und Zeitpunkt .....	45
5.4.4	Gesamtdosierung und Fraktionierung der Strahlentherapie.....	47
5.4.5	Chemotherapie .....	49
5.4.6	Tracheostomie.....	52
5.5	Zusammenfassende Bewertung der Prognosefaktoren .....	53
5.6	Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	54
5.7	Ausblick/Aktuelle Entwicklungen .....	56

6	Zusammenfassung .....	59
7	Literaturverzeichnis .....	62
8	Anhang.....	69
8.1	Erfassungsbogen aller Patienten: .....	69
9	Thesen.....	72
	Tabellarischer Lebenslauf.....	
	Erklärung .....	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Danksagung	

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AKT	serin threonin kinase
ATC	Anaplastic Thyroid Carcinoma (= anaplastisches Schilddrüsenkarzinom)
BMP	Bone morphogenic protein
BRAF	Brapidly accelerated fibrosarcoma (Isoform)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BWK	Brustwirbelkörper
Ca	Karzinom
CA4P	Compretatstatin A4 phosphate
CEA	Carcino – Embryonales – Antigen
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTCAE	common toxicity criteria for adverse events
CZellen	Calcitonin-Zellen, parafollikuläre Zellen
d.h.	das heißt
DNA	Deoxyribonucleic acid
DTC	Differentiated Thyroid Carcinoma
FHA	Fokus Haut Abstand
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister
Gy	Gray
h	hour (Stunde)
HEP	Lebermetastasen
HNO	Hals –Nasen-Ohrenheilkunde
HWK	Halswirbelkörper
HSV	Herpes simplex Virus

I131	Jodisotop 131 (iodine 131)
IL 2	Interleukin 2
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
i.v.	intravenous
K1a	zervikozentrales Kompartiment rechts
K1b	zervikozentrales Kompartiment links
LeTx	Anthrax lethal toxin
LYM	Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MEN 2 a & 2 b	Multiple endokrine Neoplasie 2 a & 2 b
mg	Milligramm
MMP	Matrixmetalloproteinase
mRNA	messenger Ribonucleic acid
MRP	multidrug resistance associated protein
MSDS	“Multizentrische Studie Differenziertes Schilddrüsenkarzinom”
Mx	Metastasierungsgrad unbekannt
NFκB	nuclear factor „kappa-lightchainenhancer“ of activated B-cells
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenbefall
Nx	Lymphknotenbefall unbekannt
UICC	International Union Against Cancer
USA	United States of America
usw.	und so weiter
UTC	Undifferentiated Thyroid Carcinoma (= anaplastisches Schilddrüsenkarzinom)
OF	Obere Feldgrenze
UF	Untere Feldgrenze

OSS	Knochenmetastasen
OP	Operation
Pat.	Patienten
PDTC	Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma
PDGFR $\beta$	Platelet derived growth factor $\beta$
PEG-Sonde	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pGlykoprotein	permeability Glykoprotein
PPAR $\gamma$	Peroxisome proliferator activated receptor gamma
pTNM	pathologische, postoperative histopathologische TNM-Klassifikation
PUL	Lungenmetastasen
p-Wert	Irrtums, Überschreitungswahrscheinlichkeit
RECIST	„response evaluation criteria in solid tumors“
RETprotooncogene	Rearranged during transfection protooncogen
R0	Entfernung des Tumors im Gesunden, am Resektionsrand kein Nachweis von Tumorgewebe
R1	mikroskopische Tumorreste am Resektionsrand
R2	makroskopische Tumorreste am Resektionsrand
RT	Radiotherapie
RTOG/EORTC	Radiation Oncology Toxicity grading/European Organisation for Research and Treatment of Cancer
SAHA	Histondeacetylase – Inhibitor Suberoylanilidhydroxamsäure
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
t	time (Zeit)
Tab.	Tabelle
TE	Thyroidektomie
TNM	Tumour, Node, Metastasis (TNM Classification of Malignant Tumours)
TP53	Tumor protein 53
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon



TTF1	Thyroid Transcription Factor
u.a.	unter anderem
UTC	Undifferentiated Thyroid Carcinoma
V.	Vena
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR 2	Vascular endothelial growth factor 2
Vgl.	Vergleich
vs.	versus
WDTC	Well Differentiated Thyroid Carcinoma
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
μL	Mikroliter

Symbole:

♀	weiblich
♂	männlich

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

In der BRD zählen Malignome der Schilddrüse laut einer Empfehlung zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge vom Tumorzentrum Freiburg aus dem Jahr 2002 mit einer Inzidenz von 1,4 /100.000 Erkrankungen pro Jahr zu den häufigsten endokrinen Neoplasien überhaupt. Dabei sind Frauen in der Regel öfter betroffen als ihre männlichen Geschlechtsgenossen ( $\text{♀}:\text{♂} = 2\text{-}3:1$ ) (Moser et al., 2002).

Laut aktueller Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) belief sich die Anzahl der Erkrankungen 2006 beim weiblichen Geschlecht auf 3660 und bei den Männern auf 1620. Für das Jahr 2010 wurde eine geringfügige Erhöhung ( $\text{♀} = 3680$ ;  $\text{♂} = 1620$ ) vorausgesagt. Bei Frauen sind Schilddrüsentumoren für 1,9%, bei den Männern für 0,7% aller bösartigen Neubildungen verantwortlich. Durch sie werden bei ersteren 0,5%, bei Männern 0,2% aller Krebssterbefälle verursacht. Bei der altersstandardisierten Neuerkrankungsrate 2006 im internationalen Vergleich befindet sich Deutschland nach Angaben des Robert-Koch-Instituts bei den Männern im oberen, bei den Frauen im mittleren Drittel.

Die standardisierte Neuerkrankungsrate (pro 100.000) betrug in Europa bei Frauen 7,5 und bei Männern 3,4, während sie in der Welt nur bei 6,1 ( $\text{♀}$ ) und bei 2,7 ( $\text{♂}$ ) lag. Nach Angaben der Landeskrebsregister beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen rund 90%, bei Männern zwischen 77% und 87%. Auch in Finnland und den USA sind weibliche Patienten mit Schilddrüsenmalignom mit 93% bzw. 98% 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu den Männern (85%, 94%) begünstigt (Husmann et al., 2010).

Die allgemeine Einteilung erfolgt in differenzierte Karzinome (DTC= differentiated carcinoma), darunter das häufigere papilläre Karzinom mit einem Anteil von rund 66% und das follikuläre Karzinom, das etwa 27% aller malignen Tumoren der Schilddrüse ausmacht.

Abzugrenzen ist das Calcitonin produzierende, von den C-Zellen ausgehende medulläre Karzinom (rund 5%), das sowohl sporadisch (85%) mit einem Altersgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, als auch bei multiplen endokrinen Neoplasien (MEN 2a 70%; MEN 2b 20% bzw. Non-MEN 20%) auftreten kann (Fleckenstein et al., 2006).

Darüber hinaus gibt es seltenere Malignome wie z.B. maligne Lymphome, Sarkome und Metastasen extrathyroidealer Tumoren (Moser et al., 2002).

In Deutschland beträgt der Anteil an papillären, follikulären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen ca. 50%, 20-30% und 10% (Husmann et al., 2010).

Beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom (=ATC/UTC = anaplastic thyroid carcinoma/undifferentiated thyroid carcinoma) handelt es sich um einen der aggressivsten menschlichen Tumoren überhaupt mit einem medianen Überleben von nur 4 bis 12 Monaten (Are und Shaha., 2006, Mesa et al., 2001, Kepal et al., 2006)

Obleich es weniger als 5% aller Karzinome der Schilddrüse umfasst, ist es für bis zu 90% der Todesfälle verantwortlich (Schmid, 2010, Nagaiah et al., 2011, Brignardello et al., 2007, Kebebew et al., 2005, Weiss et al., 2007).

Laut einer in Rochester, Minnesota durchgeführten Studie beträgt die altersadjustierte Inzidenz 0,1 pro 100.000 Personenjahre (95% Konfidenzintervall 0,0-0,3) (Nagaiah et al. 2011). Im 1997 erstellten Bericht von SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) umfasste das ATC nur 1,6% aller Schilddrüsenmalignome (Are et al., 2006).

Pro Jahr treten in Europa ca. 420-900 neue Fälle auf, in den USA sind es 700-1200 (Koussis et al., 2010). Basierend auf zwischen 2004 und 2008 erhobenen Zahlen aus 17-SEER-Regionen beträgt die altersadjustierte Inzidenzrate 11 pro 100.000 pro Jahr (Howlader et al., 2011).

In der WHO Klassifikation erfolgt weiterhin noch die Unterscheidung in ein gering differenziertes Schilddrüsen-Karzinom (PDTC = poorly differentiated thyroid carcinoma), welches eine morphologische und biologische Stellung zwischen den differenzierten Karzinomen mit Follikelzelldifferenzierung und dem ATC innehat. Rund 4% bis 7 % der Karzinome mit Follikelzelldifferenzierung sind dem PDTC zuzuordnen, wobei große regionale Unterschiede bestehen (Schmid, 2010).

Während allgemein die Zahl der Neuerkrankungen und der altersstandardisierten Erkrankungsraten bei Schilddrüsenmalignomen anstieg, nahmen die Sterberaten von Frauen und Männern in den letzten Jahren um mehr als 40% ab. Die Ursache hierfür liegt offenbar darin, dass besonders bei Frauen Krebserkrankungen der Schilddrüse früher und in einem besser behandelbaren Stadium entdeckt werden (Husmann et al., 2010).

Gleichzeitig ging die Inzidenz des ATC erfreulicherweise zurück. Eine Untersuchung aus Mumbai zeigte, dass das Neuaufreten der Erkrankung zwischen 1969 bis 1973 und 1989 bis 1993 von 7,7% auf 4,2% sank (in

gleichem Zeitraum stieg die Inzidenz des DTC um 3,5%). Auch ein italienischer Bericht dokumentierte einen Abfall des Neuauftretens. Im Gegensatz dazu blieb die Inzidenz des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Japan die letzten 30 Jahre weitestgehend konstant, während das Vorkommen der DTC im asiatischen Inselstaat zunahm (Are und Shaha, 2006).

In einer Untersuchung zum Auftreten von Malignomen der Schilddrüse in den USA zwischen 1973 und 2002 ergab sich ein ähnliches Bild. Anzumerken ist dabei, dass zum Anstieg der gut differenzierten Schilddrüsenkarzinome zwischen 1988 und 2002 in 49% Tumoren kleiner als 1 cm und sogar 87% kleiner als 2 cm beitrugen. Offenbar handelt es sich also auch um ein Verdienst der besseren Früherkennung (Davies and Welsh, 2006).

Ursachen für den Rückgang des ATC sind beispielsweise Veränderungen in der pathologischen Begutachtung (Are und Shaha, 2006), einer reduzierten Inzidenz des endemischen Kropfes aufgrund von Jodprophylaxe sowie aggressiveren Behandlung bei schon länger bestehender Struma (Wallin et al., 2004, Kepal et al., 2006).

Besic et al. berichten tatsächlich in einer 2010 veröffentlichten slowenischen Studie von einem Abfall der mittleren Inzidenz des ATC infolge der Jodanreicherung des Salzes. Betrug der Anteil im Speisesalz zwischen 1972 und 1997 10 mg Kaliumjodid/kg, erhöhte er sich ab 2007/2008 auf 25 mg/kg. Die mittlere Inzidenz des ATC betrug in erstem Zeitraum 6,2 und sank zwischen 1998 und 2008 auf 4 (Besic et al., 2010).

Einige ursprünglich als undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome deklarierte Tumoren wurden später unter Zuhilfenahme der Immunchemie als primär malignes Lymphom, undifferenziertes medulläres Karzinom, gering differenziertes follikuläres Karzinom bzw. Schilddrüsenmetastase eines anderen Primärtumors reklassifiziert (Schlumberger and Caillou, 1996). Weiterhin wird vermutet, dass auch die besseren Behandlungsmöglichkeiten der gut differenzierten Schilddrüsenkarzinome zu einer Verringerung geführt haben, schließlich sollen sich undifferenzierte Schilddrüsentumoren häufig aus DTC durch Dedifferenzierung bilden.

Darüber hinaus haben Verbesserungen im sozioökonomischen Status offenbar ebenfalls zu einer Verringerung der Inzidenz beigetragen. Are et al (Are und Shaha, 2006) berichten auch von einer Reduktion des Neuauftretens infolge der Jodprophylaxe, da das ATC in Regionen mit endemischer Struma doppelt so häufig ist.

## 1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Genese von Schilddrüsentumoren ist multifaktoriell. Eine geringe Anzahl entsteht durch Keimbahnmutationen im Rahmen von definierten meist autosomal-dominant vererbten Syndromen (z.B. MEN 2, Cowden Sdr.). Weiterhin kommt epigenetischen Faktoren wie z.B. Jodmangel, Strahlung und Nikotinabusus, genetische Prädisposition und Geschlecht eine verstärkte Bedeutung zu.

Vor allem der Stellenwert von ionisierender Strahlung in der Ätiologie wurde durch systematische Untersuchungen der Opfer von Hiroshima und Nagasaki deutlich. Von 20.000 Individuen, die einer geringen Strahlendosis ausgesetzt waren, entwickelten 0,2% ein (meist papilläres) Schilddrüsenkarzinom (Sautter-Bihl und Reiners, 2009).

Später warf der Reaktorunfall in Tschernobyl im April 1986 die Frage nach einem Zusammenhang von Strahlenbelastung und Tumoren auf. Nach Angaben der UN-Kommission kam es nach der Kernschmelze im Umkreis tatsächlich zu einem Anstieg diagnostizierter Schilddrüsenkarzinome. Von 6000 zusätzlichen Krebserkrankungen ist die Rede, in 15 Fällen verlief die Erkrankung tödlich. In der Regel waren die Betroffenen zum Unfallzeitpunkt im Kindes- und Jugendalter. Mediziner am Institut für Endokrinologie und Stoffwechsel in Kiew publizierten jüngst die Resultate einer Kohortenstudie mit rund 13.000 Kindern und Jugendlichen. Dabei wurden während einer Nachbeobachtungszeit von 73.000 Personenjahren und einer Strahlenbelastung zwischen 0,09 bis 48 Gray 65 Schilddrüsenkarzinome festgestellt.

Es ergab sich eine signifikante, lineare Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen individueller Jod-131-Belastung der Schilddrüse und dem Risiko für das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen zwei Dekaden nach der Tschernobyl-Reaktorkatastrophe (Brenner et al., 2011).

Dabei soll letztlich die Aufnahme von mit Jod-131 kontaminierter Milch und Blattgemüse zum Anstieg der Inzidenz an Schilddrüsenkarzinomen geführt haben (Zylka-Menhorn et al., 2011).

Laut Reiners et al (Reiners et al., 2006) beträgt die Latenzzeit nach Strahlenexposition mindestens drei Jahre und im Durchschnitt 15 Jahre, allerdings könnte der risikorelevante Zeitraum bis zu 40 Jahre umfassen. Auch er und die anderen Autoren des Kompendiums der internistischen Onkologie im Jahr 2006 kommen zum Schluss, dass vor allem eine Exposition im Kindesalter die Entstehung begünstigt. Pro Gray wird dabei mit 25 Fällen und 100.000

Exponierten gerechnet. Bei unter 18-Jährigen verdoppelt sich das Risiko und ist bei Kindern unter 4 Jahren nochmals besonders hoch (Reiners et al., 2006).

Natürlich drängt sich die Frage auf, welchen Einfluss eine Radiotherapie neben der bei Unfällen freigesetzten Strahlung auf die Entstehung des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms hat. In der Literatur sind in der Tat einige Fälle beschrieben u.a. nach Teletherapie, I-131-Behandlung und einer Kombination aus beidem (Kapp et al., 1982).

Winship und Rosvoll berichten zum Beispiel, dass in einer Gruppe von insgesamt 331 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach ausgedehnter Radiatio bei 3 Personen ein ATC entstand (Winship and Rosvoll, 1961). Laut Pochin (1967) kam es bei 192 Patienten mit gut differenziertem, inoperablem Schilddrüsenkarzinom nach I-131-Behandlung bei 8 zu einer anaplastischen Transformation. Allerdings konnten bei 3 von ihnen in einer Biopsie zuvor schon undifferenzierte Anteile nachgewiesen werden (Pochin, 1967).

In einer 1981 publizierten Arbeit über 352 mit I-131 behandelten WDTC-Patienten, entwickelte sich hingegen bei keinem ein ATC.

Wiseman et al. (2003) postulierten, dass sich undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome durch sekundäre Transformation aus vorbestehenden differenzierten Schilddrüsenkarzinomen entwickeln, da sich anaplastische Karzinome bei 5-15% aller Schilddrüsenmalignomen fänden (Khairy, 2009).

Bei Analyse der Fälle stellten Kapp et al (1982) fest, dass es vor allem eine Behandlung mit I-131 sei, die häufiger mit der Transformation in höhergradige Schilddrüsenmalignome einhergeht. Allerdings kann keine genaue Dosis, ab der eine Entdifferenzierung beginnt, festgelegt werden. Man vermutet, dass durch die Bestrahlung eine Schilddrüsenunterfunktion induziert wird, aus der eine verstärkte TSH-Produktion resultiert. Diese könnte dann die Transformation von low-grade zu high-grade Neoplasien bedingen.

Letztlich sollten diese Erkenntnisse jedoch in Anbetracht der Seltenheit der Umwandlung eines gut differenzierten in ein undifferenziertes Schilddrüsenkarzinoms nach Radiatio, die Indikationsstellung zur Bestrahlung beim unresezierbaren bzw. lokal rezidivierendem differenziertem Schilddrüsenkarzinom nicht beeinflussen (Kapp et al., 1982).

Grundsätzlich handelt es sich bei sporadischen Tumoren der Schilddrüse um monoklonale Neoplasien, die durch Proliferation einer Vorläuferzelle

entstanden sind. Zu Grunde liegt eine somatische Mutation, die in vielen Fällen durch eine oxidative Schädigung der DNA durch endogene reaktive Sauerstoffspezies entstanden ist.

Beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom liegt aus molekularpathologischer Sicht eine maximale Signaltransduktionsaktivierung vor, die vor allem durch eine Inaktivierung des TP53- Tumorsuppressorgens verursacht wird. Mehrere Tyrosinkinasekaskaden sind aktiviert, dabei wird nach momentanem Kenntnisstand dem PI3/AKT-Signalweg entscheidende Bedeutung beigemessen (Schmid, 2010).

## **1.3 Histologie**

### **1.3.1 Histologische Einteilung**

Die klinische Stadienzuordnung des Schilddrüsenkarzinoms erfolgt entsprechend dem TNM-System der UICC (International Union Against Cancer) und liegt aktuell in der 7. Auflage aus dem Jahr 2009 vor (Sobin et al., 2009).

Als Änderung gegenüber der 6. Auflage (2002) erfolgt nunmehr die Unterteilung der T1/pT1-Tumoren in T1a/pT1a ( $\leq 1$  cm) und T1b/pT1b (1-2 cm). Die weitere Differenzierung der T3/pT3-Tumoren in T3a/pT3a (Tumoren  $> 4$  cm, auf die Schilddrüse begrenzt) und T3b/pT3b (Organ überschreitende Tumoren mit „geringer Invasion“) wurde allerdings aufgehoben, so dass nunmehr gering Organ überschreitende Malignome zusammen mit den  $> 4$ cm, auf die Schilddrüse begrenzten Karzinomen als T3-Karzinome zusammengefasst werden. Nach Ansicht von Prof. Dr. Schmid sei jedoch „...Die weitere Anwendung der 2003 vorgeschlagenen Unterteilung der pT3-Karzinome in pT3a und pT3b ...“ dringend zu empfehlen. (Schmid, 2010)

Das ATC ist ein hoch maligner Tumor mit Follikelzellursprung, das meist aus differenzierten (=DTC: differentiated carcinoma) bzw. gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (PDTC), ein kleiner Teil auch de-novo entsteht. Die Entwicklung erfolgt überwiegend in lange bestehenden Knotenkröpfen (mehr als 1/3 der Fälle), weshalb die Inzidenz in Gebieten mit endemischer Struma erhöht ist. Die verlängerte Stimulation mit TSH ist vermutlich Ursache der Malignomentstehung. (Schlumberger and Caillou, 1996)

Immunhistochemisch ist definitionsgemäß kein Thyreoglobulin und TTF1 nachweisbar, außerdem nimmt es nicht am Jodumsatz teil, weshalb eine Radiojodtherapie auch nicht sinnvoll erscheint.

Zum Diagnosezeitpunkt sind weniger als 20% der Malignome auf die Schilddrüse begrenzt (de Demeter, 1991).

Die WHO-Klassifikation unterscheidet in Bezug auf die Histologie eine Variante mit osteoklastären Riesenzellen, eine pauzzelluläre Variante, eine lymphoepitheliomähnliche Variante und eine Karzinosarkomvariante des ATC (Schmid et al., 2005).

Viele Tumoren haben auch gut differenzierte Anteile. WDTC mit undifferenzierten Arealen sollten laut Martin Schlumberger und Bernard Caillou als anaplastisch angesehen werden (Schlumberger, Caillou, 1996).

Richtungsweisendes Symptom des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms ist die derbe Halsschwellung (bei 75 – 100%), darüber hinaus kommt es aufgrund des raschen lokalen Wachstums mit Kompression von Trachea und Ösophagus häufig zu starken dysphagischen und dyspnoischen Beschwerden mit akuter Erstickungsgefahr (Sautter-Bihl und Reiners, 2009)

Obwohl primäre Schilddrüsenmalignome die endokrinologische Organfunktion in der Regel nicht beeinflussen, gibt es seltene Berichte von ATC mit begleitender Hyperthyreose, wie z.B. in einem koreanischen Fallbericht einer 63-jährigen Frau von 2008. Als Entstehungsmechanismus wird die Invasion und Zerstörung von normalem Gewebe durch den Tumor vermutet, infolge dessen verstärkt Vorformen des Hormons in den Kreislauf gelangen. Dieser Vorgang wurde auch als „maligne Pseudothyroiditis“ bezeichnet (Lim et al., 2010).



Tabelle 1: TNM-Klassifikation Schilddrüsenkarzinom (Schmid, 2010)

TNM-Kategorisierung der Schilddrüsenkarzinome, UICC (7.Auflage 2009)

<b>T-Primärtumor</b>	
<b>T1a</b>	Tumor $\leq$ 1cm, auf die Schilddrüse beschränkt
<b>T1b</b>	Tumor, 1 cm bis $\leq$ 2 cm, auf die Schilddrüse beschränkt
<b>T2</b>	Tumor $>$ 2 cm und $\leq$ 4 cm, beschränkt auf die Schilddrüse
<b>T3</b>	Tumor $>$ 4 cm, beschränkt auf die Schilddrüse oder alle Tumoren mit minimaler extrathyroidaler Ausbreitung (d.h. Infiltration des M. sternocleidomastoideus und/oder des perythyroidalen Weichgewebes
<b>T4a</b>	Tumorausbreitung über die Schilddrüsenkapsel mit Invasion der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N.laryngeus recurrens
<b>T4b</b>	Tumorinvasion in die prävertebrale Faszie, die mediastinalen Gefäße oder Einschluss der A. carotis
<i>Alle anaplastischen Karzinome werden als T4-Karzinome kategorisiert</i>	
<b>T4a</b> (nur anaplastisches Ca)	Tumor (jeder Größe), auf die Schilddrüse begrenzt
<b>T4b</b> (nur anaplastisches Ca)	Tumor (jeder Größe), der über die Schilddrüsenkapsel hinauswächst
Multifokale Karzinome aller histologischen Typen werden als (m) gekennzeichnet, der größte Tumor bestimmt die pT-Kategorie, z.B. pT2 (m)	
<b>N –regionäre Lymphknoten</b>	
pNx	Keine Lymphknoten zur Beurteilung vorliegend
pN0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in Level IV (prätracheal, paratracheal und prälaryngeal/Delphilymphknoten
N1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen (Level I, II, III, IV oder V) oder retropharyngeal oder im oberen Mediastinum gelegenen Lymphknoten
Die histologische Untersuchung eines Neck-dissection-Präparats umfasst üblicherweise 6 oder mehr Lymphknoten. Wenn die übliche Anzahl von 6 nicht erreicht wird, die untersuchten Lymphknoten jedoch keine Metastasen aufweisen, liegt pN0 vor.	
<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Auf die in histologischen Befundberichten früher übliche Kategorie MX (kein histologisches Material von Fernmetastasen zur Untersuchung vorliegend) wird nunmehr generell verzichtet	

## 1.4 Diagnostik

Die Ermittlung der (Verdachts-) Diagnose erfolgt anfangs durch Erhebung der Anamnese, körperliche Untersuchung, Ermittlung des Lymphknotenstatus und des lokalen Tastbefunds.

Weiterhin sollte die Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter sowie von Calcitonin und CEA im Serum zur differentialdiagnostischen Abgrenzung vom medullären Karzinom erfolgen. Die Serumkonzentrationen von Calcitonin, CEA sowie neuronenspezifischer Enolase sind dabei normal (Schlumberger, Caillou 1996).

Mittels Sonographie der Schilddrüse, wo vorrangig unregelmäßig begrenzte, echoarme Areale verdächtig sind, erhärtet sich die Vermutung auf einen Tumor der Schilddrüse. Außerdem wird in der Regel eine Szintigraphie routinemäßig mit Tc-90m Perchnetat durchgeführt, in der vor allem die kalten Knoten, die das Radiopharmakon kaum oder gar nicht speichern, Hinweis gebend sind.

Bei speziellen Indikationen (z.B. Nachweis von Rezidiven oder Metastasen) wird I-131-Natriumjodid verwandt.

Liefern Sonographie und/oder Szintigraphie den Befund eines suspekten Schilddrüsenknotens, sollte eine Punktionszytologie zur Abklärung vorgenommen werden. Die Aspirationszytologie wird überwiegend unter Ultraschallkontrolle durchgeführt und hat in entsprechenden Zentren eine Sensitivität und Spezifität von 80 – 90%. Vor einer etwaigen Operation sollten zudem ein Röntgenthorax sowie eine Untersuchung der Stimmbandbeweglichkeit erfolgen.

Als Staginguntersuchungen eignen sich Röntgen-Thorax, die Ganzkörper-CT zum Ausschluss von Fernmetastasen (bei UTC und medullärem Schilddrüsen-Ca auch mit Kontrastmittel), die Knochenszintigrafie und ggf. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder PET-CT mit F-18-Fluordesoxyglukose.

Die Nativ-CT erwies sich als besonders günstig zum Nachweis, nicht aber zum Ausschluss pulmonaler Metastasen. Um das Mediastinum zu beurteilen ist jedoch die MRT zu bevorzugen. Mikrometastasen in der Lunge sind lediglich im J-131-Szintigramm reproduzierbar.

Bei jeglichen Untersuchungen ist darauf zu achten, dass beim papillären und follikulären Karzinom jodhaltige Kontrastmittel streng kontraindiziert sind.

Wird das Vorliegen eines C-Zellkarzinoms vermutet, wird eine Genanalyse auf eine Punktmutation im RET-Protoonkogen angestrebt. Bei Verdacht auf eine familiäre Disposition sollte eine genetische Beratung und Familienuntersuchung angeboten werden (Sautter-Bihl und Reiners, 2009).

## 1.5 Therapie beim Schilddrüsenkarzinom allgemein

Bei fast allen Schilddrüsenkarzinomen ist unabhängig vom histologischen Befund in einem kurativen Behandlungsansatz zunächst eine Operation angezeigt. Beim vorwiegend lymphogen metastasierendem papillären Karzinom erfolgt eine radikale Standardtherapie, d.h. eine totale Thyreoidektomie sowie zentrale ggf. laterale Lymphknotendissektion, erst bei einem Durchmesser von über 1 cm (High-Risk-Tumoren).

Bei geringerem Durchmesser wird die Hemithyreoidektomie der befallenen Seiten durchgeführt.

Beim C-Zell-Karzinom entspricht die totale Thyreoidektomie mit Entfernung lokaler Halslymphknoten der Therapie der Wahl. Als „cut-off“ hat sich hier eine 5 mm Primärtumorgröße herausgestellt, schließlich setzt beim medullären Karzinom die Lymphknotenmetastasierung durchschnittlich bei 5 mm ein (Dralle et al., 2010). Eine ausgedehnte Lymphknotendissektion ist vor allem deshalb notwendig, weil die Neigung zur lymphogenen Metastasierung in den kontralateralen Lymphabfluss besteht. Eingeschränkte Resektionsverfahren sind lediglich beim sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom möglich.

Thyreoglobulin wird sowohl von normalem Schilddrüsengewebe als auch von differenzierten Thyreozytenkarzinomen gebildet und kann bei letzterem als Tumormarker dienen. Ein Anstieg des Thyreoglobulins nach Radikaloperation eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms spricht demnach für ein Tumorrezidiv und /oder Metastasen.

Neben der Operation sollte als zweite wichtige Therapiesäule bei den jodspeichernden, differenzierten Karzinomen eine Radiojodbehandlung zur Ausschaltung von postoperativ verbliebenem Restgewebe bzw. zur Zerstörung okkulten Mikrometastasen, stattfinden.

Eine Radiojodtherapie beim medullären Karzinom ist wenig sinnvoll, da C-Zellen kein Jod speichern. (Reiners et al., 2006)

Im Gegensatz zum undifferenzierten ist beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom nach Kompletentfernung des Tumors und angemessener Radiojodtherapie die externe Strahlentherapie meist nicht erforderlich.

Dennoch gibt es bestimmte Patientengruppen, die von einer externen Radiatio hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle, bei makroskopischen Tumorresten sogar bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens einen Nutzen ziehen können.

So zeigte sich in einer Analyse der Universität Essen mit 169 Patienten im Stadium pT4 N0-1, M0 (TNM 1987), dass der Einsatz der Strahlentherapie mit einem signifikant gesenktem Risiko für ein Lokalrezidiv besonders in den Subgruppen papilläres Karzinom und zusätzliche N1-Situation verbunden war. Profitieren könnten insbesondere Betroffenen über 40 Jahre, da bei Jüngeren kein Rezidiv auftrat.

Bei einem Patientenkollektiv aus Südkorea mit papillärem Karzinom und Trachealbefall erhielten 23 von 68 Patienten ohne Radiojod-Uptake eine externe Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 50-63 Gy bei. Es ergab sich, dass die extern Bestrahlten, häufiger makroskopische Residuen als die Kontrollgruppe (32 vs. 12%) vorwiesen. Allerdings waren sowohl die lokoregionäre Rezidivrate (8% vs. 51%) als auch das rezidivfreie 10-Jahres-Überleben (89 vs. 38%) bei den mit externer Radiatio Behandelten signifikant besser.

Um bestehende Unklarheiten um die Indikationsstellung zur externen Strahlentherapie zu beseitigen, wurde in Deutschland ab 2000 eine multizentrische prospektive randomisierte Phase-II-Studie „Multizentrische Studie Differenziertes Schilddrüsenkarzinom“ MSDS ins Leben gerufen. Da im Verlauf nicht ausreichend randomisierte Patienten rekrutiert werden konnten, wurde die Studie ab April 2003 als Beobachtungsstudie fortgesetzt. Ein Vergleich Bestrahlter und Nichtbestrahlter ist nur eingeschränkt aussagekräftig, da vornehmlich Patienten mit besonderen Risikofaktoren bestrahlt wurden (signifikant öfter mit positivem Schnitttrand und signifikant niedrigere Dosis von Jod 131 im Vorfeld). Dennoch ergab sich in der Gruppe mit externer Radiotherapie (26 Patienten) häufiger eine Komplettremission (96% vs. 86%, nicht signifikant) und ein höheres rezidivfreies 5-Jahres-Überleben (100 vs. 94%, nicht signifikant). Von den ersten 22 bestrahlten Patienten kam es bei 4 zu einer maximalen Akuttoxizität Grad I, 16 Grad II und 2 (9%) Grad III nach RTOG/EORTC, überwiegend im Bereich der Haut, des Pharynx und des Larynx. Innerhalb von 3 Monaten hatten sich die Akuttoxizitäten im Wesentlichen zurückgebildet, 68% der Patienten wies noch eine Grad I und 21% eine Grad-II-Toxizität vor.

Bei einem Fall schwerer Toxizität mit schwerem Larynxödem, das eine Tracheotomie erforderlich machte, war im Vorfeld schon ein Reinke-Ödem des Larynx bekannt.

Ogleich die Autoren daher den Einfluss der Strahlentherapie auf die Lokalkontrolle als gering einschätzen und sich der Nutzen mit der chronischen strahlentherapieassoziierten Toxizität „aufheben“ würde (Biermann et al., 2009), sind Vordermark et al. der Ansicht, dass angesichts der Negativselektion der letztlich bestrahlten Patienten die Studienfrage nicht beantwortet werden kann.

In der Darstellung im „Onkologen“ 2010 wird die externe Strahlentherapie bei Patienten mit lokoregionär fortgeschrittenem differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit Kapselüberschreitung, Organinfiltration, Tumorresiduen, die nicht operativ bzw. durch Radiojodtherapie eliminiert werden können und/oder Lymphknotenbefall, als sinnvoll erachtet. Günstig ist eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), die Gesamtdosis im Schilddrüsenbett sollte bei Normofraktionierung (Einzeldosis 1,8- 2 Gy) ca. 60-70 Gy betragen, im zervikalen Lymphabflussgebiet ist eine Gesamtdosis von 50-60 Gy empfehlenswert.

Die Radiotherapie ist beim medullären Karzinom im Einzelfall z.B. erhöhten Kalzitinin, R1-Resektion, Kapseldurchbruch oder Lymphknotenbefall zu erwägen, die Durchführung ist am Vorgehen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom auszurichten.

(Vordermark et al., 2010)

Eine Chemotherapie wird bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen bei Entdifferenzierung und starker Fernmetastasierung z.B. mit Cisplatin und Doxorubicin angewendet. Komplettremissionen finden sich bei differenzierten Karzinomen in 10-20%, Teilremissionen in 30-40%, eine Monotherapie mit Doxorubicin 10 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich bis zum Progress bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg/ m<sup>2</sup>.

Beim nicht geheilten C-Zellkarzinom, bei dem es zu einem Anstieg an CEA und Calcitonin kommt, kann eine Monotherapie mit Doxorubicin bzw. das Schema nach Wu mit Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbazin, unter der er im Spätstadium teilweise Remissionen erzielt werden, versucht werden. (Mann et al., 2005)

## **1.6 Operative Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms**

Wenn das anaplastische Schilddrüsenkarzinom resektabel ist, sollte in der Regel die totale Thyreoidektomie erfolgen, insbesondere dann, wenn im Rahmen der präoperativen Diagnostik (Klinik, Bildgebung, Feinnadelpunktion) eine Zuordnung zu PDTC oder UTC bzw. PDTC und DTC (differenziertem Karzinom) nicht eindeutig möglich ist.

Die (totale) Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion findet unter Identifizierung der Nn. recurrentes inferiores und Erhaltung mindestens einer Nebenschilddrüse als Norm der chirurgischen Therapie des Schilddrüsenkarzinoms statt.

Um die lokale Tumorkontrolle zu verbessern sollte weiterhin eine zentrale, befallsorientiert auch eine laterale Lymphknotendisektion durchgeführt werden. Dies soll nicht nur das lokal obstruktive Wachstum behindern, sondern auch die Ausgangssituation für die postoperative Radiotherapie optimieren (Sautter-Bihl und Reiners, 2009).

International existieren derzeit 4 publizierte Klassifikationen, bei denen die grundsätzliche anatomische Unterscheidung des beidseits zentralen von den lateralen Kompartimenten erfolgt. Unterschiede bestehen in Hinsicht der anatomischen Details der Grenzen. Allein durch die Kompartimentklassifikation (Dralle et al., 1994; Dralle, Gimm, 1996) wird das mediastinale Kompartiment als anatomischer Bestandteil des lokoregionären Lymphknotensystems beschrieben. Bei der systematischen zentralen Lymphadenektomie werden perithyreoidale, präalaryngeale und prätracheale isthmusnahe Lymphknoten exstirpiert (Sautter-Bihl und

Reiners, 2009). Die submentalen und submandibulären Lymphknoten hingegen werden nicht prophylaktisch entfernt (Dralle, 2008).

Nach der Kompartimentdefinition reicht das zervikale zentrale Kompartiment K1 vom Hyoid zur V. brachiocephalica sinistra zwischen der A. carotis communis rechts K1a bzw. links K1b und der Trachea. Die zervikozentrale Resektion umfasst 10 Lymphknoten, 5 auf jeder Seite der Trachea (Dralle et al., 2009).

Eine chirurgische Palliativresektion (R2) sollte nur im Ausnahmefall vorgenommen werden, z.B. wenn noch keine Fernmetastasen vorliegen (Dralle et al., 2010). Anscheinend sind durch eine möglichst radikale Tumorresektion bessere Ergebnisse zu erreichen als nur durch eine palliative Behandlung. Im Zentrum der Aufmerksamkeit sollte das Verhindern des akuten Erstickungstods und Erreichen einer größtmöglichen Lebensqualität stehen (Sautter-Bihl und Reiners, 2009).

## **1.7 Strahlentherapie beim ATC im interdisziplinären Behandlungskonzept**

Die Indikation zur Strahlentherapie ist beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom meistens gegeben. Sie trägt entscheidend zur lokoregionären Tumorkontrolle (erreichbar in 60 – 80% der Fälle) bei, um einen Tod durch Ersticken im Rahmen eines lokalen Tumorprogresses zu verhindern (Vordermark et al., 2010).

Es stellte sich in einer großen Untersuchung aus der US-amerikanischen SEER-Database heraus, dass die Verknüpfung von Strahlentherapie und operativen Maßnahmen zu einer signifikant geringeren tumorassoziierten Sterblichkeit führt.

Analysiert wurden 516 Patienten (♂=171; ♀=345) mit UTC an 12 verschiedenen Standorten, deren durchschnittliches Alter 71,3 Jahre betrug. Bei 8% lag ein intrathyroidaler, bei 38 % ein extrathyroidaler Tumor mit und ohne Lymphknotenbefall vor. 43 % der in Behandlung stehenden wiesen bei Therapiebeginn bereits Fernmetastasen auf. Von dem Gesamtkollektiv erhielten 64% Patienten einen chirurgischen Eingriff, bei 63 % wurde eine Strahlentherapie durchgeführt. Die tumorbedingte Mortalität lag nach 6 Monaten bei 68,4%, nach 12 Monaten bei 80,7%.

Wenngleich die Bedeutung der Chemotherapie in dieser Untersuchung nicht analysiert wurde, kristallisierte sich der Stellenwert der Radiotherapie deutlich heraus (Kebebew et al., 2005).

In verschiedenen Studien an Patienten, bei denen mikroskopisch oder makroskopisch eine Kompletresektion vorgenommen wurde und Fernmetastasen fehlten, konnte mit einer trimodalen Therapie (OP, Radiatio und simultaner bzw. sequenzieller Chemotherapie) eine 3-Jahres-Überlebensrate von circa 50% erlangt werden. Wesentliche Mittel der Chemotherapie waren Doxorubicin und Cisplatin, die Strahlendosen variierten zwischen 40 und 75 Gy.

Einen Unterschied der Ergebnisse in Hinsicht des Therapieablaufs (Zeitpunkt der Radiatio prä- oder postoperativ) gab es allerdings nicht.

Der Nachteil dieser wissenschaftlichen Untersuchungen besteht jedoch in der sehr geringen Anzahl der Patientenkollektive (8 bis 12 Patienten). Ob der Überlebensvorteil auf alle Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom und entsprechender trimodaler Therapie übertragen werden kann, ist daher nicht abschließend geklärt. Durch Gesamtdosen von über 40 Gy kann eine verbesserte Lokalkontrolle erreicht werden (Vordermark et al., 2010).

### **1.7.1 Planung der Radiotherapie**

Da der Körperdurchmesser im Bereich von Hals und Mediastinum eine große Variabilität hat, entpuppt sich die homogene Bestrahlung des Zielvolumens beim Schilddrüsenkarzinom als besonders herausfordernd.

Das Schilddrüsenbett oder die (Rest-) Tumorregion mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm ist Zielvolumen erster Ordnung. Die Lymphabflussgebiete wie die Halslymphknoten, die Supra-, Infraklavikularregion beidseits und das obere Mediastinum umfasst das Zielvolumen zweiter Ordnung. Bei der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung sollten darüber hinaus auch Risikoorgane wie z.B. Rückenmark und Lunge definiert werden. Dabei muss darauf geachtet werden, dass die Gesamtdosis nicht wesentlich mehr als 40 Gy am Myelon, bei Einzeldosen maximal 1,8 – 2 Gy beträgt (Sautter-Bihl und Reiners, 2009).

Die Dosis am Armplexus sollte 56 Gy nicht überschreiten (Fleckenstein, Münter 2006). In Vorbereitung der Radiotherapie erfolgt nach Durchführung einer Planungs-CT die Anfertigung einer Bestrahlungsmaske aus thermoplastischem Material. Dabei ist der Kopf möglichst in leicht überstreckter Haltung auf einer entsprechenden Vorrichtung zu lagern.

Die Möglichkeiten der Bestrahlung sind zahlreich, z.B. kann mit einem ventralen Photonen-Stehfeld begonnen werden und anschließend auf seitlich opponierende Photonenfelder mit dorsal angesetzten Elektronen umgestellt werden. Die Radiatio des oberen Mediastinums ist mit einem lückenlos und überschneidungsfrei angesetzten Teilrotationsfeld möglich.

Eine weitgehend homogene Verteilung im Zielvolumen ohne Überschreitung der für das Rückenmark kritischen Dosis von 40 Gy ist weiterhin durch eine Mehrfelder-Keilfiltertechnik über ein ventrales und zwei schräg dorsale Photonenfelder, deren hintere Begrenzung vor dem Myelon liegt, möglich (Sautter-Bihl und Reiners, 2009).

Mitunter kann im Vorfeld der Radiatio eine Tracheostomie zur Stabilisierung der Atemwege vonnöten sein.

## **1.7.2 Nebenwirkungen der Strahlentherapie**

Akut können nach Radiotherapie eines Schilddrüsenkarzinoms überwiegend Grad I- und Grad II-Nebenwirkungen auftreten, z.B. ein Erythem der Haut sowie eine Pharyngitis und Laryngitis. Ferner ist aufgrund der Mitbestrahlung der Submandibulardrüsen gelegentlich eine Verstärkung der Mundtrockenheit möglich. Zum chronischen Nebenwirkungsprofil gehören die Atrophie und Fibrose der Haut, während ein Lymphödem und Larynxschäden nur sehr selten vorkommen (Fleckenstein, Münter 2006).

## **1.8 Systemische Therapie**

Angesichts des raschen Krankheitsfortschritts ist vor allem die Kombination von Radio- und Chemotherapie sinnvoll. Dabei ist Doxorubicin, mit dessen Monotherapie Ansprechraten von ca. 22% erreichbar werden (Ahuja und Ernst, 1987) am gebräuchlichsten. In diesem Therapieansatz wird Doxorubicin einmal pro Woche (10 mg/m<sup>2</sup>) dem Patienten simultan zur Radiotherapie appliziert (Fleckenstein, Münter 2006).

Ferner wurde auch Paclitaxel in ersten klinischen Daten eine Wirksamkeit bescheinigt (Ain et al., 2000). Cisplatin, Bleomycin, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil und Methotrexat fanden bislang in Kombinationsschemata ihren Einsatz, können allerdings aufgrund der insgesamt noch geringen Erfahrung noch nicht uneingeschränkt empfohlen werden (Sautter-Bihl und Reiners, 2009). Bei der alleinigen Chemotherapie hat sich Doxorubicin allein als gleichwertig zu einer Kombinationstherapie erwiesen (Fleckenstein, Münter 2006). Darüber hinaus sind neue palliative Therapieformen in der Erprobung.

## **2 Zielstellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war eine Einordnung des Stellenwerts der Strahlentherapie im Rahmen einer multimodalen Therapiestrategie beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom. Insbesondere sollte der Einfluss einzelner Therapiemodalitäten sowie patienten- und tumorbezogener Faktoren auf das Überleben nach Radiotherapie betrachtet werden.



## **3 Material und Methodik**

### **3.1 Datenerhebung und Auswahl der Patienten**

Vorliegend handelt es sich um eine retrospektive Analyse aller 40 Patienten (26 weiblich, 14 männlich), die sich zwischen 1989 und 2008 in der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle (Saale) vorstellten

Erfasst wurden das TNM-Stadium, Fernmetastasierung, Art der Operation, Resektionsgrad, Vorliegen von Trachealbefall oder Recurrensparese, Strahlentherapie-Technik und –Dosierung sowie Art der Chemotherapie.

Einschlusskriterien in die Untersuchung waren die Primärdiagnose eines histologisch gesicherten anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms und die Vorstellung an der Universitätsklinik für Strahlentherapie vom 1.1.1989 bis 1.10.2008. Die Aktenauswertung wurde anhand des unter 8.1 aufgeführten Erhebungsbogens durchgeführt. Angaben zum Überlebensstatus der Patienten wurden von den Einwohnermeldeämtern eingeholt. Darüber hinaus wurden die Simulations-/Therapiefilme ausgewertet.

### **3.2 Statistische Methoden**

Die erhobenen Daten wurden in einer Excel-Datenbank erfasst, die statistische Auswertung erfolgte mit der Software Statistica (Version 6.1, Fa. StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Zur Auswertung des Überlebens kam die Kaplan-Meier-Methode zur Anwendung, dabei wurde das Überleben ab Beginn der Strahlentherapie betrachtet. Vergleiche von Subgruppen wurden mittels Log-Rank-Test durchgeführt. Aufgrund der Patientenzahl von  $n=40$  wurden sämtliche Vergleiche univariat durchgeführt. Unterschiede mit einem p-Wert von  $< 0,05$  wurden als signifikant betrachtet.

Als Endpunkt wurde der Tod bzw. Zeitpunkt der letzten Nachverfolgung (letzte Vorstellung am Studienzentrum bzw. Anfrage bei den lokalen Einwohnermeldeämtern im April 2010) definiert. Letztlich wurden die Daten somit für 9 überlebende Patienten zensiert.

## **4 Ergebnisse**

Nachfolgend wird das betrachtete Patientenkollektiv bezüglich Alter, Geschlecht, pathologische und therapeutische Parameter beschrieben und im Anschluss Überlebenszeitanalysen insgesamt und in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren vorgenommen.

## 4.1 Alters –und Geschlechtsverteilung

Insgesamt erfüllten 40 Patienten die Einschlusskriterien der Untersuchung. Das mediane Alter betrug 67,35 (38 – 84) Jahre, dabei waren erwartungsgemäß mehr Frauen (65%) als Männer (35%) betroffen. Das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom ist ein sehr seltenes Malignom und betrifft überwiegend Menschen in einem Alter von über 60 Jahren.

## 4.2 Pathologische Parameter

### 4.2.1 T-Stadium

Bei allen Patienten lag ausnahmslos ein T4-Stadium vor, da nach der UICC alle undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome als T4-Karzinome definiert sind und lediglich die histologisch gesicherten UTC in vorliegende Analyse eingingen.

### 4.2.2 N-Stadium und Anzahl der entfernten Lymphknoten

Fast ein Viertel der Patienten zeigten keine Lymphknotenmetastasen, 40 % ein N1- Stadium. Bei 15 Erkrankten (37,5 %) war das genaue N-Stadium nicht bekannt.

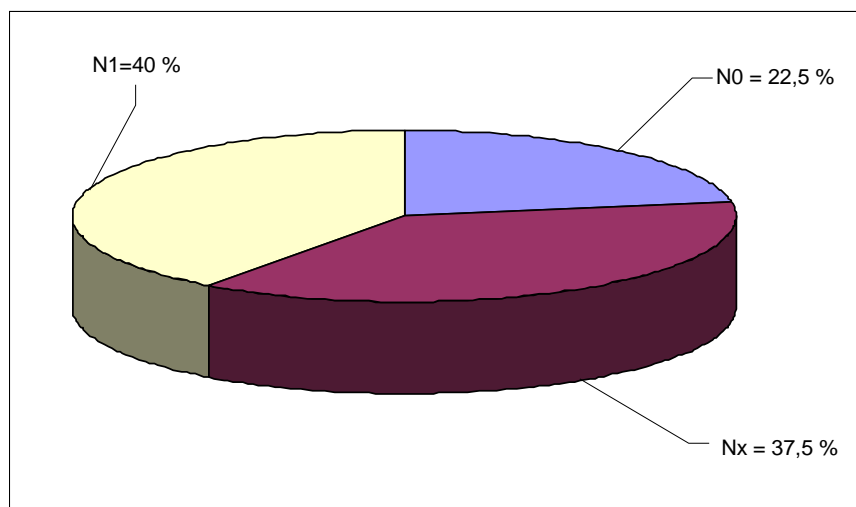


Abbildung 1: Lymphknotenstatus

Die Spannweite der entnommenen Lymphknoten in den Fällen, in welchen die Art der Lymphknotendisektion genauer bekannt ist (22 Patienten), reicht von 2 bis 33. Im Median liegt sie im betrachteten Kollektiv bei 11 Lymphknoten. Bei 3 Personen, von denen 2 aufgrund von Inoperabilität nicht chirurgisch behandelt wurden, unternahm man keine Lymphknotenresektion. Dessen ungeachtet wurde bei zwei von ihnen u.a. durch Sonographie eine Streuung im Bereich der Lymphwege festgestellt.

Angesichts des langen beobachteten Zeitraums wurde das Tumorstadium nach der jeweils geltenden TNM-Klassifikation eingeteilt. Legt man die aktuelle TNM-Klassifikation (Sobin et al., 2009, vgl. Tabelle 1) zugrunde, ergeben sich bei 5 Patienten Unterschiede zum Lymphknotenstatus.

Bei 3 Erkrankten wurde ein N1b-Stadium dokumentiert, im Jahre 2005 bei einer Patientin bedeutet dies nach der 6. Auflage der UICC-Klassifikation das Vorhandensein von „...Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten...“ Bei zwei anderen Erkrankten mit N1b erfolgte die Einordnung nach der 5. Auflage der UICC-Klassifikation, hier bedingt ein N1b-Status begleitend „...Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder mediastinalen Halslymphknoten...“. In aktuell gültiger Ordnung (Vgl. Abb.1) kämen noch retropharyngeale Lymphknoten hinzu.

Außerdem finden sich 2 Patienten mit einem N1a-Status, die sich 1997 bzw. 1999 zur Strahlentherapie an hiesigem Zentrum vorstellten. Laut 5. Auflage der UICC-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms umfasst dieses Stadium „...Metastasen in ipsilateralen Halslymphknoten“. Nach momentanem Verständnis würde der Lymphknotenstatus N1a gleichbedeutend mit Metastasen in Level IV (prätracheal, paratracheal und prälaryngeal/Delphilymphknoten) sein.

### 4.2.3 M-Stadium

Insgesamt lagen bei einem Viertel der Patienten bei Erstvorstellung Fernmetastasen vor (siehe Abb.2).

Legt man das gesamte Patientenkollektiv zugrunde, handelte es sich bei 15% der Patienten um Lungenfiliae, bei 5% um Knochenmetastasen, bei jeweils 2,5% hatte bereits eine Streuung in Lunge, Knochen und Leber (multiple Metastasierung) bzw. ins Mediastinum stattgefunden. Immerhin 70% waren bei Erstkontakt frei von Filiae; im Verlauf kam es bei weiteren 10 Patienten (25%) zu einer Streuung.

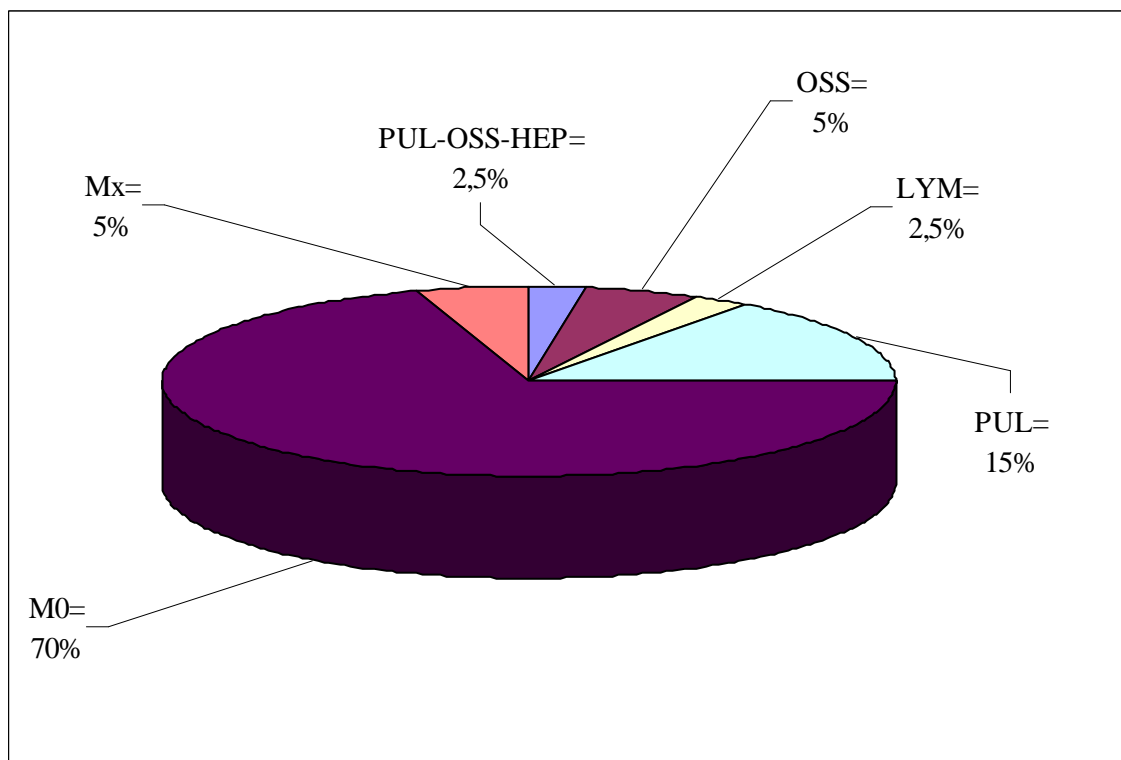


Abb.2 M-Status und Metastasierungsweg bei Vorstellung

### 4.2.4 Resektionsgrad

In Anbetracht der Aggressivität des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms, bei dem sehr häufig bei ersten klinischen Zeichen bereits die Organgrenzen überschritten sind, überrascht es nicht, dass auch im vorliegenden Patientenkollektiv überwiegend eine inkomplette Tumorresektion vorliegt.

So ist der R0-Status lediglich in 10% der Fälle erreicht. Bei 7,5% konnten nach der operativen Therapie mikroskopische Reste (R1-Status) nachgewiesen werden, bei 32,5% ist der Resektionsgrad unbekannt.

Der R2-Status war mit 50% der Patienten am häufigsten.

## **4.3 Therapeutische Parameter**

### **4.3.1 Bestrahlung**

Von den 40 Personen, die sich zwischen 1989 und 2008 in der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle (Saale) vorstellten, wurde in 39 Fällen die Radiotherapie durchgeführt, eine Patientin lehnte die Behandlung ab und unterzog sich lediglich der Operation. In 9 Fällen war die Indikation palliativ und wurde beispielsweise aufgrund einer progredienten oberen Einflusstauung unternommen.

Eine alleinige Radiatio ohne chirurgische Therapie fand bei 8 Patienten (20%) statt. Ansonsten erfolgte die Bestrahlung bei allen 31 Patienten (77,5%), die beiden Behandlungen zugeführt wurden, nach der Operation. Das Zeitintervall zwischen Operation und Strahlentherapie betrug im Median 13 Tage (Spanne zwischen 2 und 399 Tagen).

### **4.3.2 Bestrahlungstechnik**

Bei 55% der Patienten erfolgte in Vorbereitung eine Planungs-Computertomographie, bei 37,5% nicht und bei 7,5 % konnten keine genauen Hinweise gefunden werden.

Diese Heterogenität ist vermutlich mit der Länge des betrachteten Zeitraums und der zunächst vor allem in der ehemaligen DDR und nach dem Mauerfall noch geringen Verbreitung von CT-Geräten zu erklären.

In 49,5% erfolgte eine alleinige Photonengegenfeldertechnik, bei 14% eine Mehrfeldertechnik. Bei immerhin 32,5% der Betroffenen wurde eine Kombination aus beiden Techniken angewandt. In einem Fall fehlten genaue Hinweise auf die Art der Bestrahlung und eine Patientin hatte sich, wie bereits erwähnt, der Radiotherapie verweigert.

Bei der Gegenfeldbestrahlung erfolgt die Applikation der Strahlung über zwei um 180° gegeneinander gedrehte opponierende Felder. Dabei ist anstatt der FHA -Einstelltechnik, bei der ein einziges Strahlenfeld mit konstantem Fokus-Haut-Abstand (FHA) verwandt wird, die isozentrische Einstelltechnik möglich. Das Isozentrum ist der Raumpunkt, in dem sich bei Drehung des Bestrahlungskopfs die Zentralstrahlen aller Felder schneiden. Der Referenzdosispunkt liegt hier auf der Strahlenfeldachse im Zentrum des Zielvolumens. Das Isozentrum entspricht gleichzeitig der Drehachse des Bestrahlungsgerätes. HNO-Tumoren einschließlich der zervikalen Lymphknotenstationen zählten in der Vergangenheit zu klassischen Indikationen der Gegenfeldbestrahlung (Schulz-Ertner, 2006)

### 4.3.3 Gesamtdosis

Die mediane Gesamtdosis in vorliegender Untersuchung betrug 50 Gy und variierte zwischen 6 und 60,4 Gy. In 87,5% der Fälle erfolgte die tägliche Bestrahlung, bei 5% 2-tägig, bei weiteren 5% zweimal täglich.

Ein vorzeitiger Abbruch der Radiotherapie erfolgte bei 8 Patienten. In einem weiteren Fall wurde der Bestrahlungsplan aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustands verändert und die Einzeldosis erhöht.

Die Gründe für ein außerplanmäßiges Ende der postoperativen Behandlung waren u.a. Exitus letalis, Luftnot, Verschlechterung des Allgemeinzustands, lokale Progression unter Therapie und der Verdacht auf Lungenmetastasen. In einem Fall wurde die letzte Bestrahlung abgelehnt. Ferner erfolgte einmal ein vorzeitiger Stopp der palliativen Radiotherapie des Gehirns bei zentraler Metastasierung.

### 4.3.4 Zielvolumen

Wie in Abb.3 ersichtlich ist, variierte das Therapieregime bei den einzelnen Patienten im Hinblick auf die Größe des Bestrahlungsfelds stark. Das genaue Zielvolumen war in einem Fall bei der Photonengegenfeldertechnik und in drei Fällen bei der Mehrfeldertechnik nicht dokumentiert. Einige Betroffene wurden (wie bereits erwähnt) mit beiden Techniken bestrahlt, so dass sie in der Abbildung zweimal aufgeführt sind.

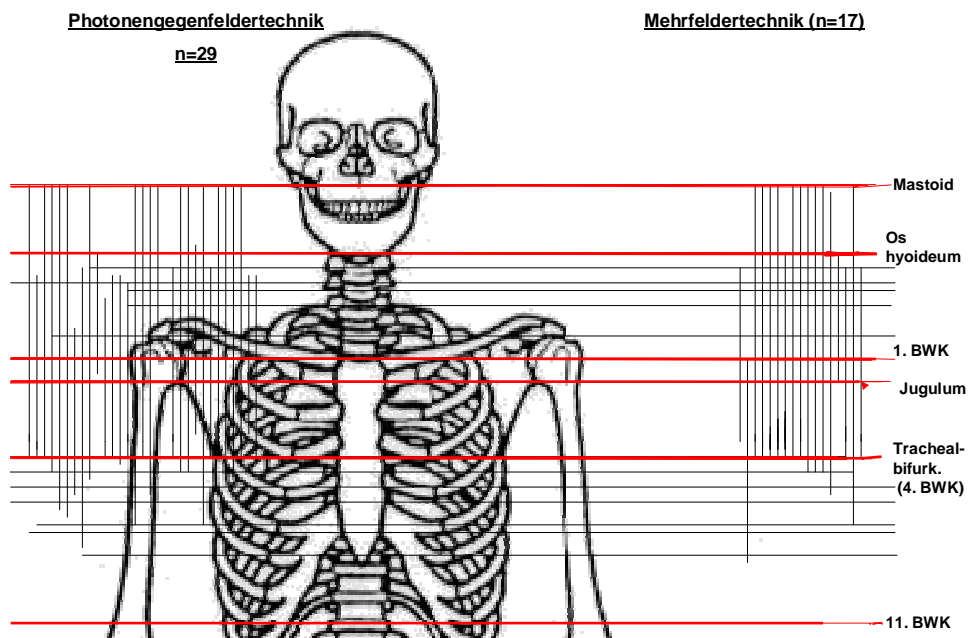


Abbildung 3: Zielvolumen

*Tabelle 2: Übersicht der oberen und unteren Feldgrenzen (OF bzw. UF)*

1.) Gegenfeldertechnik (n=29, 1x 2 Zielvolumina bei 2 Serien)	
OF: Mastoid, UF: 6.HWK:	1
OF: Mastoid, UF: Trachealbifurkation, bis 3 cm unterhalb der Carina:	11
OF: Mastoid, UF: 6 cm unterhalb der Trachealbifurkation:	1
OF: Mastoid, UF: 8.BWK:	2
OF: Hyoid, UF: infraklavikulär:	1
OF: Hyoid/submandibulär, UF: Trachealbifurkation:	2
OF: 2.-5.HWK, UF: Carina, 1-2 cm unterhalb der Carina, 3.BWK	9
OF: 2.HWK, UF: 9.BWK:	1
OF: 3.HWK, UF: 1 cm unterhalb der Carina:	1
OF: 6.HWK, UF: 6.BWK:	1
2.) Mehrfeldertechnik (n=17)	
OF: Mastoid, UF: Trachealbifurkation, bis zu 2 cm unterhalb der Carina:	8
OF: Mastoid, UF: 7. BWK:	2
OF: Os hyoideum, UF: infraklavikulär:	1
OF: Hyoid, submandibulär, UF: Trachealbifurkation:	3
OF: 2.HWK, UF: Carina:	1
OF: 5.HWK, UF: Aortenbogen	1
OF: Jugulum, UF: unteres Mediastinum:	1

Auffallend ist, dass sehr häufig der Bereich zwischen Processus mastoideus und Bifurkatio tracheae sowie bis maximal + 3 cm unterhalb bzw. unterhalb des Aortenbogens bestrahlt wurde. Bei der Photonengegenfeldertechnik trifft dies auf 11 von 29 (37,9%), bei der Mehrfeldertechnik sogar auf 8 von 17 zu (47%).

### **4.3.5 Nebenwirkungen der Radiotherapie**

Als Nebenwirkungen wurden primär Affektionen der Haut sowie Dysphagie Grad 1 bis Grad 4 unterschieden, die Zuordnung erfolgte anhand vorgeschriebener Kriterien (CTCAE = common toxicity criteria for adverse events) (Cancer Therapy Evaluation Program, CTCAE, Version 3, 2006).

Bei fast der Hälfte der Patienten wurden unter der Strahlentherapie Grad 2 Veränderungen an der Haut (Abb. 4) beschrieben, darunter sind moderate bis lebhaft Erytheme, fleckige, feuchte Desquamationen meist beschränkt auf Hautfalten sowie moderate Ödeme zu verstehen.

Leichte Erytheme oder trockene Abschuppungen fanden sich bei etwas mehr als einem Viertel (Grad 1). Bei 12,5 % kam es im bestrahlten Areal zu Abschuppungen auch außerhalb von Hautfalten sowie zu Abschürfungen und Blutungen bereits bei geringen Traumata (Grad 3).

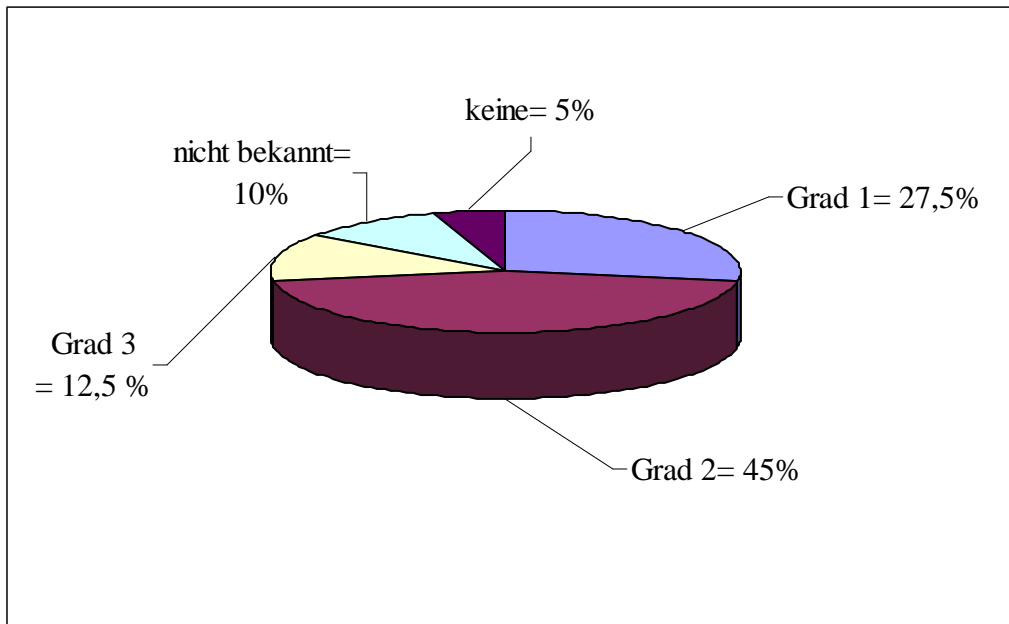


Abbildung 4: Nebenwirkungen Hauterscheinungen

Eine Dysphagie Grad 1, die bei 35 % der Untersuchten vorkam, umfasst leichte Schluckbeschwerden, wobei normale (feste) Nahrungsaufnahme noch möglich ist.

Letztere ist bei der Dysphagie Grad 2, die 27,5 % betraf, eingeschränkt. Mitunter ist hier die orale Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln bzw. intravenöse Flüssigkeitszufuhr indiziert.

Bei schweren Beeinträchtigungen der Nahrungsaufnahme und Indikation zur künstlichen Ernährung z.B. über Anlage einer PEG-Sonde über mehr als 24 h handelt es sich um eine Dysphagie Grad 3, in vorliegender Serie ist ein Viertel davon betroffen.

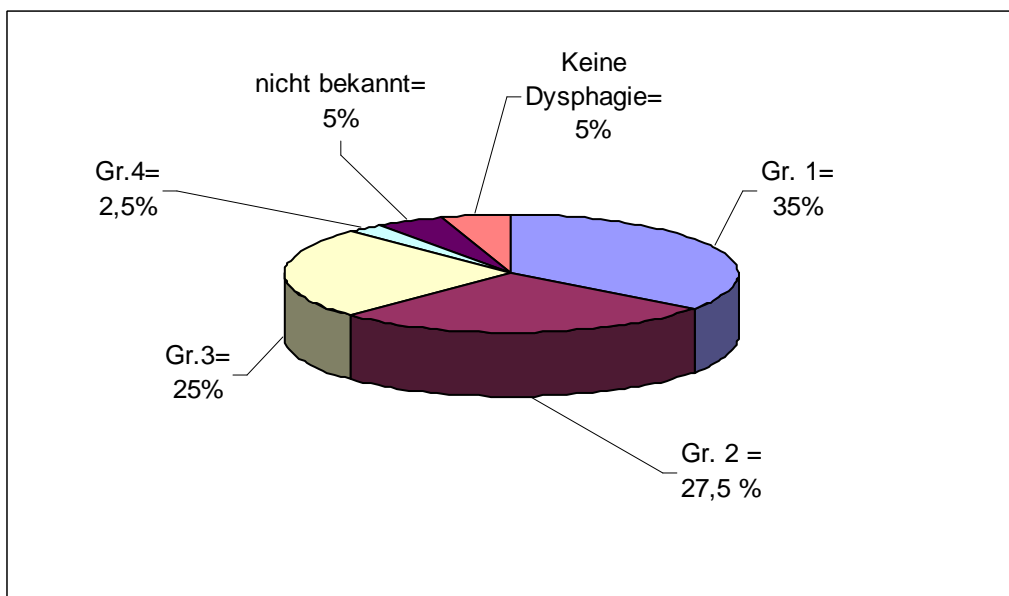


Abbildung 5: Nebenwirkungen Dysphagie



Bei nur einer Person kam es zu einer Dysphagie Grad 4 mit lebensbedrohlichen Konsequenzen, wie z.B. Obstruktion bzw. Perforation (siehe Abb.5).

### 4.3.6 Operation

Von den untersuchten Patienten erhielten 68% eine totale, 12% eine subtotale Thyreoidektomie und 20% gar keine operative Therapie.

Nur in 27,5% erfolgte keine Entfernung der Lymphknoten, in 17,5% fanden sich keine genaueren Angaben. In den meisten Fällen wurde zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle eine selektive Entfernung der Lymphknoten unternommen (39%).

Von diesen 16 Erkrankten wurde in 8 Fällen der Umfang des Eingriffs näher beschrieben:

Sechs Mal erfolgten eine zervikozentrale Kompartmentresektion, 3 Mal eine zervikolaterale Kompartmentresektion links, einmal eine zervikolaterale Kompartmentresektion rechts und einmal eine mediastinale Kompartmentresektion (siehe Abb.6).

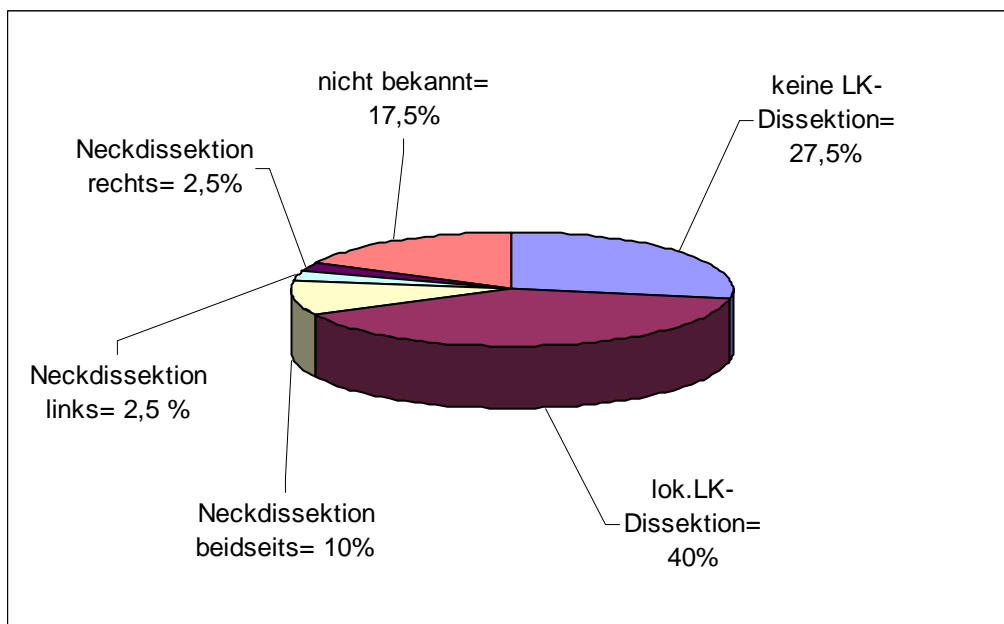


Abbildung 6: Lymphknotendissektion

### 4.3.7 Chemotherapie

Vom gesamten Kollektiv wurden 6 Personen (15%) einer Chemotherapie zugeführt, eine weitere Patientin sollte postoperativ und simultan zur Radiotherapie mit Cisplatin und Adriamycin behandelt werden. Genauere Angaben zu Zeitpunkt und Dosierung fanden sich bei ihr allerdings nicht. In drei weiteren Fällen wurde eine Radiochemotherapie diskutiert, wobei sämtliche Angaben, ob und in welchem Umfang die Behandlung tatsächlich stattfand, fehlten.

Bei einem dieser drei Patienten war immerhin die Vorstellung in der Hämatonkologie zur palliativen Chemotherapie belegt.

Als Zytostatika bei den Behandelten fanden überwiegend Anthrazykline wie z.B. Doxorubicin (= Adriblastin, Adriamycin) und Epirubicin aber auch Alkylanzien wie Ifosfamid oder Platin freisetzende Wirkstoffe Verwendung.

Bezug nehmend auf den Zeitpunkt der Bestrahlung fand die Chemotherapie jeweils bei zwei Patienten vor, nach und simultan zur Radiatio statt. In einem Fall erstreckte sich die Zytostatikatherapie über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten, so dass alle drei Kriterien zutrafen.

Betrachtet man das Datum der Operation so fand die Chemotherapie stets im Anschluss statt, in einem Fall fehlt die chirurgische Therapie.

Von allen 6 Patienten, die nachweislich eine Chemotherapie erhielten, wurden bei 5 Fernmetastasen nachgewiesen werden. Bei der Patientin, in der die Chemotherapie mit Cisplatin und Adriamycin geplant aber nicht dokumentiert war, bestand der Verdacht auf Lungenfiliae, der sich jedoch ohne bildgebende Verfahren nicht belegen ließ. In einem Fall lag eine M0 Situation vor.

Da fast alle Betroffenen zum Zeitpunkt der Chemotherapie schon fernmetastasiert waren, hatte die zytostatische Therapie wohl in der Regel palliativen Charakter.

#### **4.3.8 Sonstige Komplikationen**

Sieben Patienten hatten oder bekamen im Verlauf der Behandlung ein Tracheostoma, davon erfolgte in zwei Fällen eine Nottracheostomie. Ein Erkrankter hätte auch eine von außen angelegte Öffnung der Luftröhre benötigt, wollte sich jedoch nicht operieren lassen.

Eine Recurrensparese trat bei fast der Hälfte (47,5%) der Betroffenen auf, davon hatten sich 95% zuvor oder danach einer Operation unterzogen.

Bei 8 der Untersuchten kam es während der Behandlung zu zunehmender Dyspnoe. Von ihnen verstarb ein Patient nach plötzlicher Atemnotsymptomatik und massivem Blutaustritt aus der Tracheostomawunde. In einem Fall musste angesichts progredienter Beschwerden die Radiotherapie vorzeitig abgebrochen werden. Ein Erkrankter wurde infolge massiver Trachealverlagerung beatmungspflichtig und ein weiterer benötigte im Verlauf einen Trachealstent.

Weitere Komplikationen, die während der Bestrahlung auftraten, waren ein Harnwegsinfekt, Tumoranämie, eine Urtikaria nach subkutaner Monoemboloxapplikation auf der Bauchhaut, ösophageale Fistelbildung, Hörverlust auf einem Ohr, Pleuraerguss sowie ein Serom im Bereich der OP-Narben. Auch Schwierigkeiten kardialer Art kamen vor. In einem Fall eine

Herzschrittmacherimplantation bei Sinusarrest und weiterhin ein intermittierender Linksschenkelblock mit koronarer Ischämie.

Neurologische Ausfälle wurden zweimal beschrieben, eine 70jährige Patientin klagte über Doppelbilder und hatte eine Okulomotoriusparese, es bestand der dringende Verdacht auf zentrale Metastasierung, der jedoch aufgrund des frühzeitigen Todes der Frau mit bildgebenden Verfahren nicht belegt werden konnte. Bei einem 63jährigen Mann trat eine schlaffe Todd'sche Lähmung im linken Bein auf, wenig später bestätigte sich der Verdacht auf intrazerebrale Filiae und es wurde eine palliative Radiatio des Gehirns durchgeführt.

#### 4.4 Überlebenszeitanalysen – Überleben in Abhängigkeit verschiedener Faktoren

Die Kaplan-Meier Kurve für alle 40 Patienten (siehe Abb. 7) der retrospektiven Untersuchung zeigt, dass das mediane Überleben bei 5 Monaten liegt. Nach 6 Monaten waren noch 43,3%, und nach 1 Jahr 35,2% der ursprünglich Erkrankten am Leben.

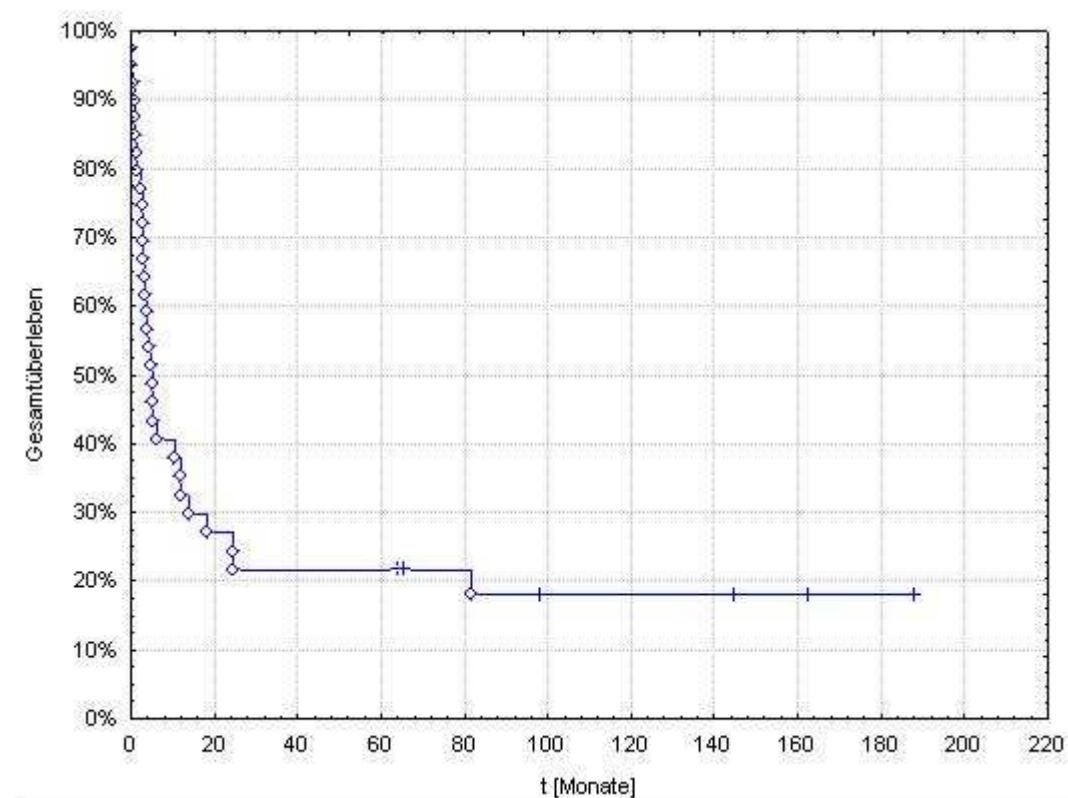


Abbildung 7: Gesamtüberleben Patientenkollektiv

Angesichts der raschen Progredienz, die dem undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom bescheinigt wird, bestätigt sich auch in vorliegender Analyse, dass die Mehrzahl der Erkrankten (rund 60 %) bereits innerhalb der ersten 6 Monate verstarb.

Trotz der in der Regel infausten Prognose, die mit dem ATC verbunden ist, geht aus der graphischen Darstellung interessanterweise die Existenz von Langzeitüberlebenden hervor. Tatsächlich sind es 21,6%, die 5 Jahre oder länger nach Erstdiagnosestellung überlebt haben.

#### 4.4.1 Chirurgische Therapie

Betrachtet man das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung des Umstands, ob eine Operation stattgefunden hat oder nicht, so zeigt die Kaplan-Meier-Kurve (Abb.8) deutlich den Überlebensvorteil in der Gruppe der Operierten, in der nach circa 6 Monaten immerhin noch 52,9% leben, während es in der Vergleichsgruppe nur 11,1% sind. Die Überlebenskurve der Gruppe 0 fällt schon unmittelbar nach Beobachtungsbeginn steil, beinahe senkrecht ab. Das mediane Überleben beträgt hier 3 Monate, bei den Operierten sind es 10,5 Monate. Nach etwas mehr als 6 Monaten sind alle 8 Nicht-Operierten tot. Im Kollektiv mit chirurgischem Eingriff hingegen beträgt das 1-Jahres-Überleben 45,8% und das 5-Jahres-Überleben 28,2%. Für die Ergebnisse wurde ein p-Wert von 0,02 ermittelt (Log-Rank-Test), so dass sie statistisch signifikant sind. In der Analyse wurde nun in den Fällen, in denen eine Operation stattgefunden hat, noch die Art der Behandlung genauer unterschieden.

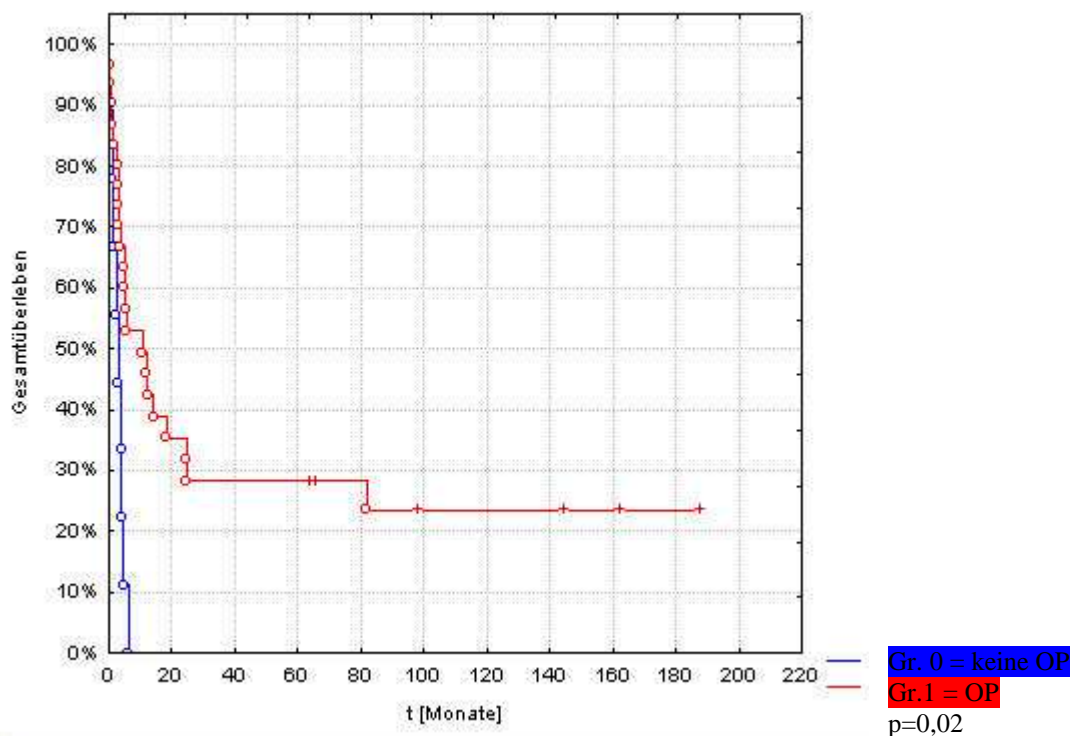


Abbildung 8: Überlebensstatus in Abhängigkeit von chirurgischer Therapie

Dabei ergibt sich eine Gruppe, bei denen eine Thyreoidektomie und eine weit eine Hemithyreoidektomie durchgeführt wurde.

Wurde die Schilddrüse vollständig reseziert, lebten nach 6 Monaten noch rund 54,9%, nach 1 Jahr 47% und nach 5 Jahren rund 27,4%. Im Vergleichskollektiv liegt das 6-Monate; 1-Jahres und 5 Jahres-Überleben konstant bei 37,5 %. Bei den radikal Operierten ergibt sich ein medianes Überleben von 11,8 Monaten, in der Hemithyroidektomiegruppe lediglich von 1,3 Monaten. Eine Erklärung dafür wäre, dass bei ausgedehnten Befunden mit prinzipiell schlechterer Prognose, die radikalere Operation gewählt wurde. Die Unterschiede sind mit einem p-Wert von 0,84 jedoch nicht signifikant, da die Anzahl der Patienten, die sich einer Hemithyroidektomie unterzogen (4), offenbar zu gering ist.

#### 4.4.2 Lymphknotenstatus

Interessant ist die Frage nach dem Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Überleben. Tatsächlich konnte in vorliegender Analyse festgestellt werden, dass Patienten mit befallenen Lymphknoten eine geringere Überlebenschance haben, als diejenigen mit N0-Status. Das mediane Überleben betrug (siehe Abb.9) in der Gruppe ohne Lymphknotenmetastasen 18,3 Monate, im Vergleichskollektiv, bei denen mindestens ein Lymphknoten befallen war, hingegen lediglich 4,5 Monate.

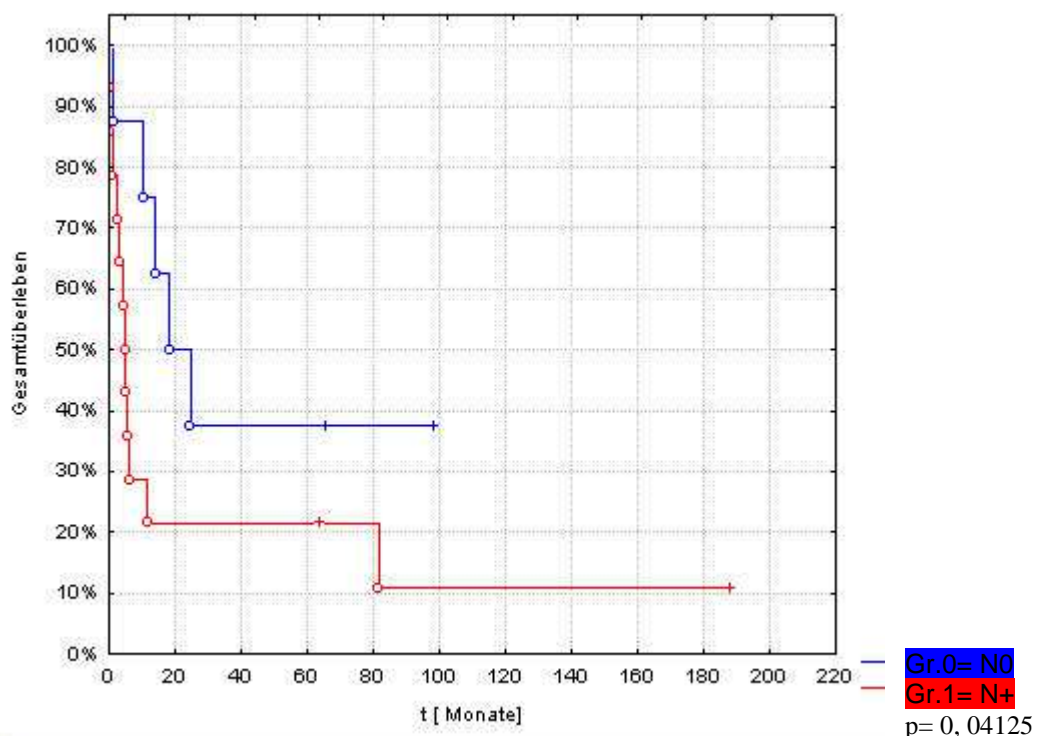


Abbildung 9: Überlebensstatus in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

Auch im Verlauf blieb der Unterschied groß. Nach 6 Monaten lebten noch 87,5 % in der N0 Gruppe und 31,3 % bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Das 1-Jahres-Überleben betrug in der N0-Gruppe 75%, das 5-Jahres-Überleben 37,5%. Analog lag bei positivem

Lymphknotenstatus das kumulative Überleben zu beiden Zeitpunkten bei 18,8%. Mit einem p-Wert von 0,04125 bestand ein signifikanter Unterschied.

### 4.4.3 Fernmetastasierung

Darüber hinaus wurde das Überleben in Bezug auf das Vorhandensein von Fernmetastasen analysiert. In der graphischen Darstellung (Abb.10) kann man erkennen, dass unter den Patienten mit M0-Status nach 6 Monaten 55,7%, nach 1 Jahr 50,2%, nach 5 Jahren noch rund ein Drittel (33,4%) am Leben sind. Im Gegensatz liegt das kumulative Überleben zu gleichen Zeitpunkten in den Fällen mit Fernmetastasierung lediglich bei 32,1%, 21,4% und 10,7%. Das mediane Überleben beträgt bei Fehlen von Metastasen 18,3 Monaten, im Vergleichskollektiv bei lediglich 4 Monaten. Diesbezüglich bestand ein statistischer Trend ( $p=0,07$ ).

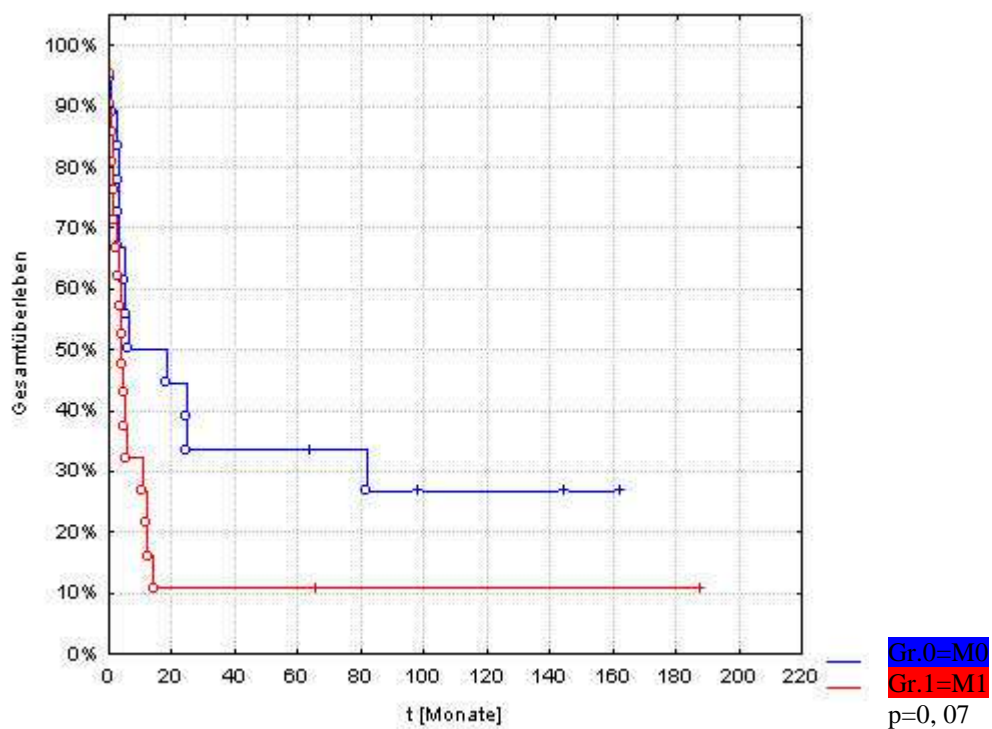


Abbildung 10: Überlebensstatus in Abhängigkeit vom Metastasierungsgrad

### 4.4.4 Alter

Als Tumor des höheren Lebensalters erscheint außerdem die Beantwortung der Frage aufschlussreich, ob ein geringeres Alter zum Diagnosezeitpunkt mit einem Überlebensvorteil verbunden ist. Aus den erhobenen Daten ergibt sich tatsächlich eine etwas geringere Sterbewahrscheinlichkeit bei einem Alter unter 67 Jahren (67 Jahre= Median des Patientenkollektivs), allerdings ohne Signifikanz ( $p= 0,39$ ). Offenbar widerspiegelt sich hier lediglich die in jeder „normalen“ Population anzutreffende höhere Sterbewahrscheinlichkeit der

Älteren. So sind nach 6 Monaten in der Gruppe der 67-Jährigen oder Älteren 40,4% am Leben, in der Vergleichsgruppe immerhin noch 47,2%. Nach 1 Jahr sind bei den älteren Patienten noch 30,3%, nach 5 Jahren nur noch 15,2% der ursprünglich eingeschlossenen Erkrankten übrig. Bei den unter-67-Jährigen ergeben sich nach 1 bzw. 5 Jahren mit 41,3% und 29,5% deutlich höhere Überlebensraten. Auch das mediane Überleben fällt bei den Jüngeren mit 5,5 Monaten etwas höher als bei den über-67-Jährigen aus (4 Monate).

#### 4.4.5 Geschlecht

Eine Analyse der Daten aufgeteilt nach dem Geschlecht, lässt bei gleichem medianem Überleben von 5 Monaten ein für Frauen etwas günstigeres Bild entstehen. So beträgt bei den weiblichen Patienten das 6-Monate-Überleben 47,8%, das 1-Jahres-Überleben 39,1% und das 5-Jahres-Überleben 21,7%. Für Männer liegt das kumulative Überleben analog nur bei 35,7%, 28,6% und 21,4%.

#### 4.4.6 Histologischer Befund

Wie bereits erwähnt gibt es im untersuchten Kollektiv einige Langzeitüberlebende.

Bei diesen Patienten ist die Analyse der Therapie besonders wichtig, um möglicherweise Empfehlungen für die Behandlung des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms ableiten zu können.

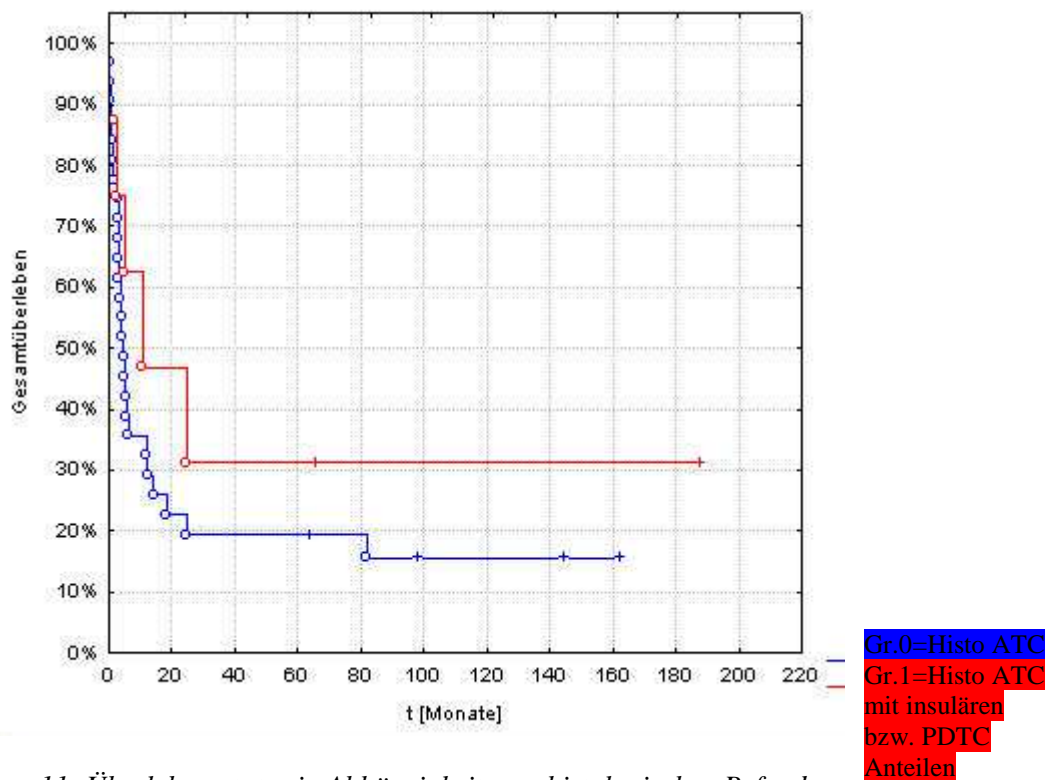


Abbildung 11: Überlebensstatus in Abhängigkeit vom histologischen Befund

Im Voraus stellt sich jedoch die Frage, ob die histologischen Befunde, ungeachtet der Tatsache, dass alle Betroffenen das Einschlusskriterium des histologisch gesicherten anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms erfüllen mussten, vom übrigen Kollektiv abwichen.

In Abb. 11 werden die Überlebensanteile der Patienten, bei denen der pathologische Befund ein reines anaplastisches Schilddrüsen-Ca ergab (Gruppe 0) und diejenigen, bei denen trotz ATC-Diagnose auch gering differenzierte und insuläre Anteile im Präparat vorhanden waren (Gruppe 1), gegenüber gestellt.

Nach 6 Monaten sind in ersterer Gruppe noch knapp 38,8%, unter denjenigen mit PDTC – Anteilen oder insulären Anteilen, immerhin noch 62,5% am Leben.

Das mediane Überleben beträgt bei einer alleinigen Einordnung als anaplastisches Schilddrüsen-Ca 4,5 Monate, im Vergleichskollektiv ist es mit 10,5 Monaten mehr als doppelt so lang.

Das 1 bzw. 5-Jahres-Überleben in der Gruppe 0 liegt bei 32,4% sowie 19,4%.

Es ist damit geringer als bei den Patienten, in denen insuläre bzw. schlecht differenzierte Abschnitte vorhanden waren. Hier sind nach 1 Jahr noch 46,8% und nach 5 Jahren 31,2% am Leben.

Scheinbar wirkt sich also das Vorhandensein gering differenzierter Anteile günstig auf die Überlebensprognose aus. Bei einem p-Wert von 0,29 sind die Ergebnisse allerdings nicht signifikant (siehe Abb.11).



#### 4.4.7 Resektionsstatus

Untersucht man das Überleben in Bezug auf den Resektionsstatus (siehe Abb.12), so liegen die Graphen sowohl in der Gruppe mit makroskopischen Resten (R2 Status = Gruppe 2) als auch bei denjenigen mit R0 oder R1-Status (Gruppe 0) vor allem im Verlauf sehr eng beieinander.

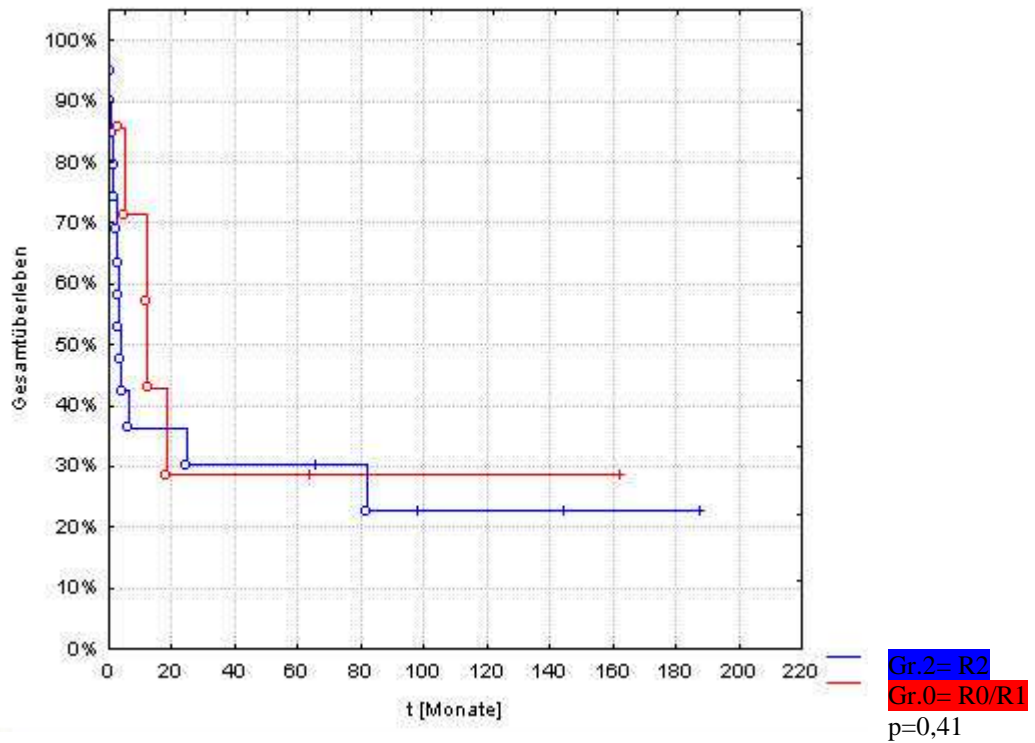


Abbildung 12: Überlebensstatus in Abhängigkeit vom Resektionsgrad

Nach 6 Monaten liegt die Überlebensrate in Gruppe 0 bei 71,4%, nach 1 Jahr bei 57,1% und nach 5 Jahren bei 28,6%. Bei R2-Status sind zu gleichen Zeitpunkten noch 42,4%, 36,3% und 30,3% am Leben.

Das mediane Überleben beträgt bei makroskopischen Tumorresten 3,6 Monaten, im Vergleichskollektiv sogar 12,2 Monate. Die Ergebnisse insgesamt bleiben jedoch unter der Signifikanz (p-Wert = 0,41).

#### 4.4.8 Lymphknotendisektion

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die Art der Lymphknotendisektion einen Einfluss auf die Lebenserwartung hat. Um dies zu beantworten, wurden die Patienten, bei denen Lymphknoten unterschiedlicher Art und Umfangs entfernt wurden (Gruppe 1) denjenigen, ohne Disektion (Gruppe 0) gegenübergestellt (siehe Abb.13). Nach 6 Monaten und 1 Jahr leben in Gruppe 1 noch 53,4%, in Gruppe 2 nur noch 9,1%. Es ergibt sich nach Durchführung einer Lymphknotendisektion ein 5-Jahres-Überleben von 33,7%, ohne derartigen Eingriff beträgt die kumulative Überlebensrate nur 9,1%. Ferner beträgt das mediane Überleben in Gruppe 1 12,2 Monate, in Gruppe 0 nur 3 Monate.

Scheinbar wirkt sich eine möglichst ausgedehnte Entfernung der Lymphknoten und damit Prävention der lymphogenen Metastasierung günstig auf das Überleben aus. Bei einem p-Wert von 0,051 ist der Unterschied aber nicht signifikant (Trend).

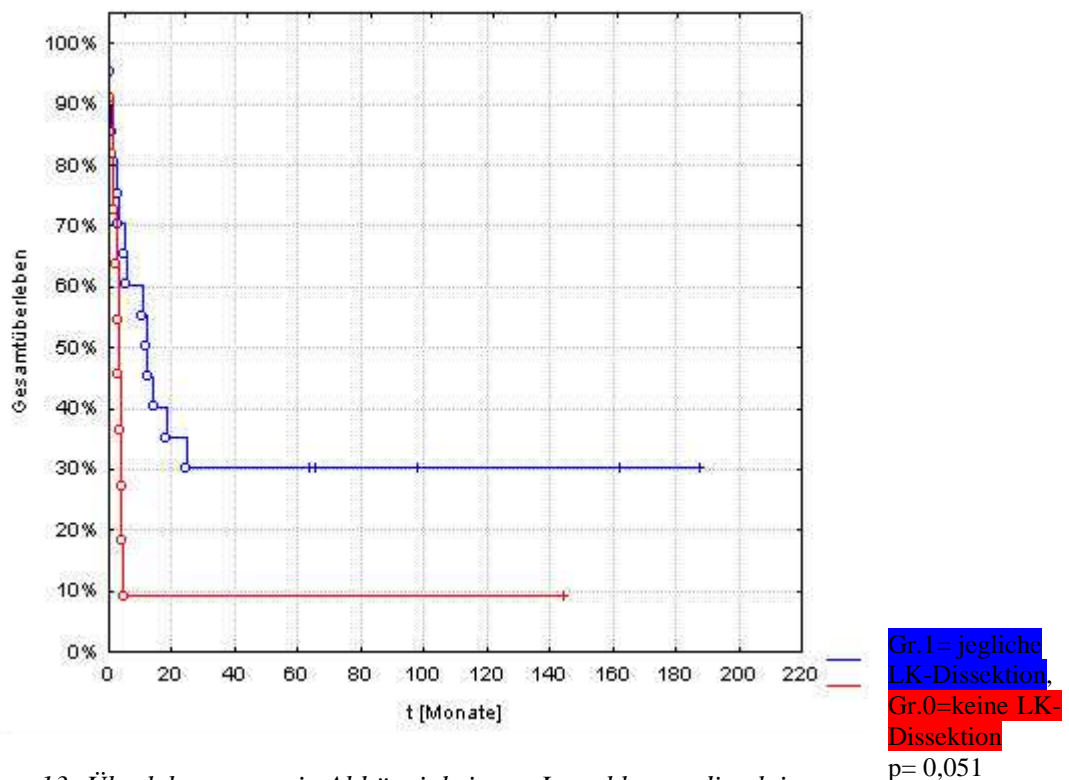


Abbildung 13: Überlebensstatus in Abhängigkeit von Lymphknotendisektion

## 4.4.9 Chemotherapie

Von besonderem Interesse ist auch die Untersuchung des Einflusses der Chemotherapie auf die Lebenserwartung.

Verlaufen die Kaplan-Meier-Kurven zunächst noch sehr eng (vgl. Abb.14), so sind in der Gruppe ohne zytostatische Behandlung nach 6 Monaten noch 50%, in der Gruppe mit entsprechender Therapie noch 25% am Leben. Das mag sicherlich auch daran liegen, dass die für die Chemotherapie in Betracht kommenden Personen bereits eher fortgeschritten (häufig schon mit Metastasen) erkrankt sind. Nach einem Jahr beträgt die kumulative Überlebensrate ohne Chemotherapie 40%, nach 5 Jahren 23,3%. Für die Vergleichspopulation sind zu beiden Zeitpunkten noch 25% am Leben. Allerdings muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass lediglich 6 Patienten dokumentiert eine chemotherapeutische Behandlung zuteil wurde und die Unterschiede der Überlebensanteile statistisch nicht signifikant sind ( $p$ -Wert= 0,85).

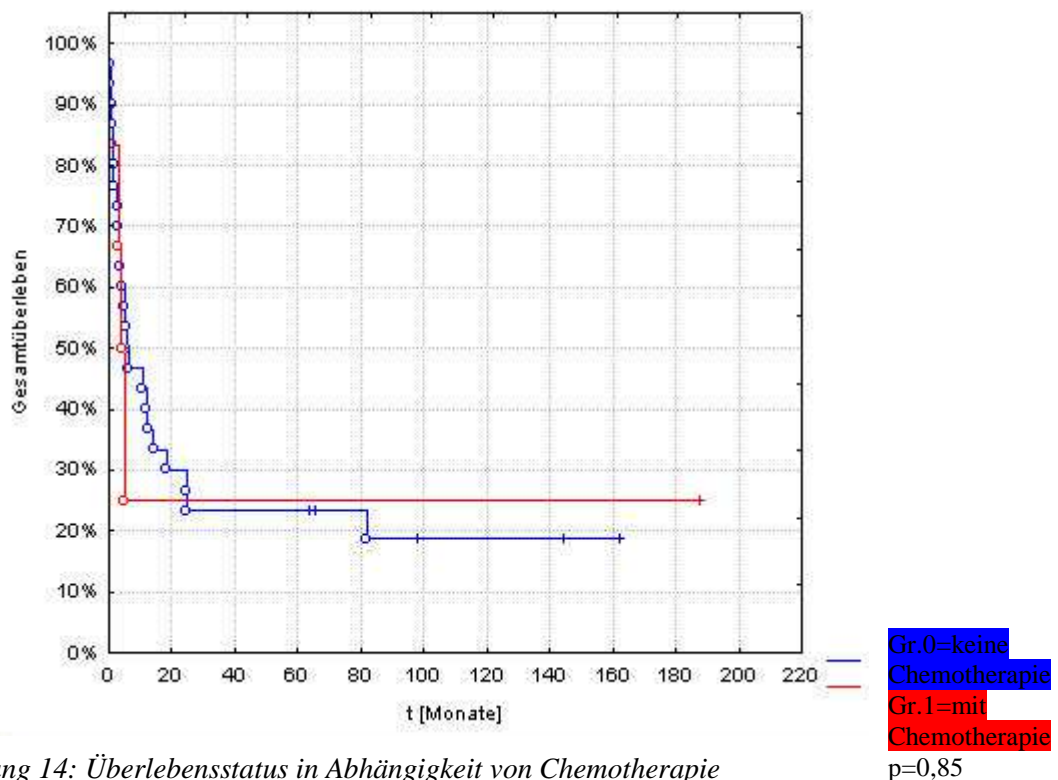


Abbildung 14: Überlebensstatus in Abhängigkeit von Chemotherapie

Gr.0=keine  
Chemotherapie  
Gr.1=mit  
Chemotherapie  
 $p=0,85$

#### 4.4.10 Bestrahlung

In Anbetracht der Zielsetzung vorliegender Arbeit, die Rolle der Strahlentherapie bei der Behandlung des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms näher zu beleuchten, wurde der Einfluss der Strahlendosis auf das Überleben besonders intensiv und umfangreich untersucht (siehe Abb.15).

Zugrunde liegt eine Fallzahl von 39, da wie bereits erwähnt, eine Patientin die Radiotherapie ablehnte. Bei der Betrachtung unterteilt man in eine Gruppe (Gruppe 1), die mit 50 Gy (= Median) oder mehr bestrahlt wurden und ein zweites Kollektiv, in der die Gesamtdosis geringer als 50 Gy war.

Im ersten Kollektiv beträgt das mediane Überleben 10,5 Monate, während in der Vergleichsgruppe lediglich 3 Monate erreicht werden. Nach 6 Monaten, 1 Jahr sowie 5 Jahren beträgt die kumulative Überlebensrate bei den mit der höheren Dosis Bestrahlten 59,2%, 46,5% und 26,9%, in der Vergleichsgruppe hingegen lediglich 22,5%, 16,8% und 11,2%.

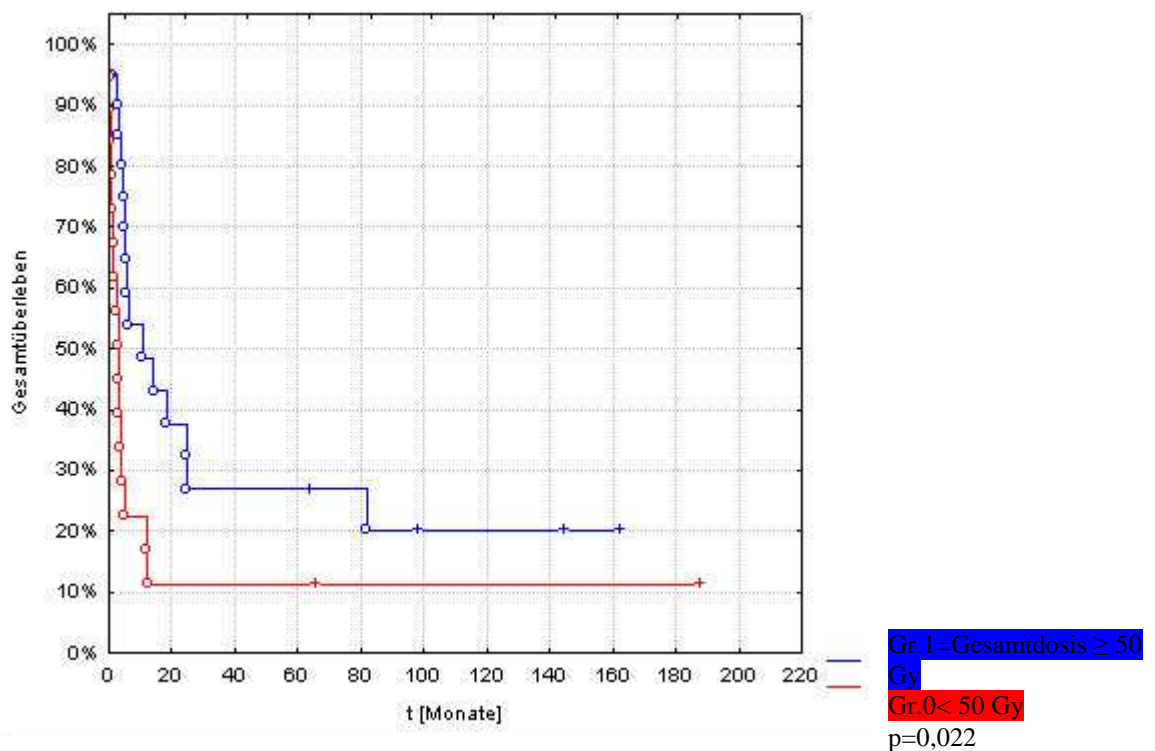


Abbildung 15: Überlebensstatus in Abhängigkeit von Gesamtstrahlendosis

Obwohl sich demnach in der weiteren Nachbeobachtungszeit der Abstand der Überlebenszeitkurven verringert, bleibt der allgemeine Trend, dass die mit 50 Gy oder darüber hinaus Behandelten einen Überlebensvorteil haben, bestehen. Bei einem p-Wert von 0,02 ist der Unterschied signifikant.

## 4.5 Charakteristik der Überlebenden

Zur zusätzlichen Beurteilung von Prognosefaktoren wurden die Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstorben sind, den Langzeitüberlebenden gegenübergestellt (Tab. 2).

Beim Vergleich der beiden Gruppen stellt sich heraus, dass die Überlebenden im Durchschnitt etwas jünger (Altersmedian=64 Jahre), als die Nichtüberlebenden sind (Altersmedian= 69 Jahre). Während weiterhin in der ersten Gruppe 4 von 9 (44,4%) keine Lymphknotenmetastasen vorweisen, sind es bei den Nicht-Langzeitüberlebenden nur 16,1% (5 von 31). Ein R0-Status wurde ebenfalls bei denjenigen, die zum letzten Follow-up noch am Leben waren, mit 22,2% mehr als doppelt so oft erreicht, wie bei den 10% im Gesamtkollektiv bzw. den 6,5% der Vergleichsgruppe.

Allerdings lagen erstaunlicherweise bei zwei Drittel der Patienten, die „überlebten“ auch makroskopische Tumorreste vor, bei allen 40 Patienten wurde der R2-Status hingegen nur bei der Hälfte erhoben. Offenbar kann sich also auch ein palliativer chirurgischer Eingriff günstig auf das Überleben auswirken. Bezüglich der Bestrahlung ergibt sich bei den „Überlebenden“ eine mit 50 Gy geringfügig höhere mediane Gesamtdosis als die 48 Gy in der Vergleichsgruppe. Mit 55,6% wurden bei ihnen etwas mehr als im Durchschnitt (50%) mit 50 Gy oder mehr bestrahlt. Die zum Diagnosezeitpunkt 38 Jahre alte Patientin, welche die Bestrahlung abgelehnt hatte und ausschließlich operativ behandelt worden war (totale TE), zählt im Übrigen auch zu den Überlebenden.

Beim Vorhandensein von Fernmetastasen ergibt sich folgendes Bild: Im Gesamtkollektiv sind rund die Hälfte der Patienten davon betroffen, mit 54,8% ist der Anteil in der Gruppe der Nichtüberlebenden sogar noch etwas höher.

Interessanterweise wiesen immerhin auch 3 der 9 Überlebenden (in 2 Fällen pulmonale, bei einem ossäre) Filiae auf. Das steht zunächst im Gegensatz zu der in den meisten Studien gewonnenen Erkenntnis, dass eine Metastasierung per se ein negativer Prognosefaktor ist, die Behandlung in erster Linie palliativ erfolgt und die Lebenserwartung gering ist.

Als besonders eindrucksvolles Beispiel sei auf ein zum Diagnosezeitpunkt 57-jährigen Patient verwiesen, der mit Lungenmetastasen mehr als 15 Jahre überlebte. Zum Zeitpunkt der letzten Nachverfolgung (Anfrage beim lokalen Einwohnermeldeamt) ist er nach trimodaler Therapie bestehend aus Chemotherapie mit Adriblastin bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 920 mg, Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 24 Gy und totaler Thyreoidektomie am Leben.

Bei immerhin 2 der 9 Überlebenden wurde eine Chemotherapie durchgeführt. Im Vergleich zu dem Anteil von 15% bei allen 40 ATC-Patienten somit etwas häufiger.

Aus der Analyse der Subgruppen ergibt sich, dass trotz R2-Status und dem Vorhandensein von Fernmetastasen ein für das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom untypisch langes Überleben

möglich ist. Allerdings sollten die Ergebnisse unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl mit Zurückhaltung betrachtet werden.

In der folgenden Übersicht sind die Charakteristika der Überlebenden noch einmal zusammengefasst dargestellt:

*Tabelle 3: Charakteristik der Langzeitüberlebenden*

<b>1.) Überlebende bis last seen:</b>	<b>Anzahl</b>	<b>in %</b>	<b>2.) Nichtüberlebende bis last seen</b>	<b>in %</b>
	9	22,5%	31	77,5 %
<b>Lymphknotenstatus:</b>				
N0	4	44,4%	5	16,1%
N1	2	22,2%	12	38,7%
N2	0		0	
N3	0	0,0%	2	6,5%
Nx	3	33,3%	12	38,7%
<b>M-Status</b>				
M0	6	66,7%	13	41,9%
M1	3	33,3%	17	54,8%
Mx	0		1	3,2%
<b>Resektionsgrad:</b>				
R0	2	22,2%	2	6,5%
R1	0		3	9,7%
R2	6	66,7%	14	45,2%
Rx	1	11,1%	12	38,7%
<b>Chemotherapie:</b>	2	22,2%	4	12,9%
<b>Keine Chemotherapie</b>	6	66,7%	26	83,9%
<b>Geschlecht:</b>				
männlich	2	22,2%	12	38,7%
weiblich	7	77,8%	19	61,3%
<b>Alter &gt;= 68 Jahre</b>	4	44,4%	18	58,1%
<b>Alter &lt; 68 Jahre</b>	5	55,6%	13	41,9%
<b>Radiatio</b>				
Gesamtdosis >= 50 Gy	5	55,6%	15	48,4%
Gesamtdosis < 50 Gy	3	33,3%	16	51,6%
Gesamtdosis 0 Gy	1	11,1%	0	
<b>Altersmedian in Jahren:</b>		64		69
<b>Gesamtdosismedian:</b>	50	50		48

*Gy- Gray*

*M0 –Keine Fernmetastasen*

*M1 - Fernmetastasen*

*Mx – Metastasierungsgrad unbekannt*

*N0 – Keine Lymphknotenmetastasen*

*N1 - Lymphknotenmetastasen*

*Nx – Lymphknotenstatus unbekannt*

*R0 – Keine Tumorreste am Resektionsrand*

*R1 – Mikroskopische Tumorreste am Resektionsrand*

*R2 – Makroskopische Tumorreste am Resektionsrand*

*Rx – Resektionsgrad unbekannt*

## 5 Diskussion

Zur Behandlung des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms liegen zwischen 1987 und 2010 einige, überwiegend retrospektive Studien vor (vgl. Tabelle 3). Eine Randomisierung ist angesichts des in der Regel rasch progredienten Verlaufs und der mäßigen Prognose der Erkrankung problematisch. Dadurch wird die Entwicklung neuer vor allem kurativer Therapieansätze sehr erschwert. Obwohl die Anwendung aggressiver Strahlentherapie die lokoregionäre Rezidivrate deutlich reduziert hat, konnte das mediane Gesamtüberleben in den letzten 50 Jahren nicht nachhaltig verbessert werden. Aktuell sind Bemühungen darauf gerichtet, neue, systemische Therapien mit besseren Resultaten zu finden (Smallridge, 2010). In der Regel ist eine multimodale Therapie aus Operation, Radio –und Chemotherapie angebracht, da die Behandlung mit lediglich einer dieser „Säulen“ nur selten zur Tumorkontrolle führt. Eine Kombination aus Radiochemotherapie hat sich als sinnvoll erwiesen, da sich die Nebenwirkungen nicht immer überlappen, aber der tumortoxische Effekt meist erhöht wird (Wallin et al., 2004).

### 5.1 Lokale Kontrolle vs. Gesamtüberleben

Als Einschlusskriterium war bei allen Patienten vorliegender Serie natürlich die Indikation zur perkutanen Strahlentherapie sowohl in kurativer als auch in palliativer Absicht gegeben und wurde in 39 Fällen durchgeführt.

Große Bedeutung kommt bei der Strahlentherapie der lokalen Kontrolle zu, dadurch kann mittelfristig das Kurzzeitüberleben verlängert werden. Laut Serien von Levendag et al. (1993), in denen 51 Patienten mit ATC über einen Zeitraum von 25 Jahren behandelt wurden, betrug das mediane Überleben unter Lokalkontrolle 7,5 Monate, in der Vergleichsgruppe hingegen lediglich 1,6 Monate

In der schwedischen Serie von Tennvall et al (2002) bestand eine starke Korrelation zwischen akzelerierter Strahlentherapie und lokaler Tumorkontrolle. Die nach Protokoll C mit 1,6 Gy zweimal täglich bestrahlten Patienten erreichten in 77,3% eine lokale Tumorkontrolle (insgesamt waren es nur 60%). Hinsichtlich des Überlebens ergaben sich allerdings enttäuschende Ergebnisse (Vgl. Tabelle 4)

Die bereits erwähnte von Mitchell et al 1999 veröffentlichte Serie zeigte ein signifikantes klinisches Ansprechen bei 59% der 17 ATC-Patienten und bei 5 Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung. 2 Patienten verstarben im Verlauf der Radiatio. Von den 5 Patienten mit unveränderter Erkrankung verstarben 4 innerhalb von 7 Wochen nach Beginn der Radiotherapie. Bei 3 Patienten verschwand der Tumor sogar klinisch. In dieser Serie war das Gesamtüberleben mit einem Median von 10 Wochen allerdings geringer als erhofft.

Trotzdem erscheint ein akzeleriertes Radiotherapierregime insgesamt effektiver zum Erreichen lokaler Tumorkontrolle. Ein weiterer Vorteil ist ferner, dass die Behandlung nur 3 Wochen dauert, ein Umstand der in Anbetracht des oft nur sehr kurzen medianen Überlebens nicht unwichtig erscheint (Mitchell et al., 1999).

## 5.2 Übersicht über Studiendaten zur Therapie des ATC

Nachfolgend werden ausgewählte klinische Studien zum ATC im Zeitraum von 1987-2011 zusammengestellt:

*Tabelle 4: Übersicht zu ausgewählten prospektiven klinischen Studien zum ATC 1995-2004*

<b>Autor &amp; Jahr der Publikation</b>	<b>Anzahl der Pat.</b>	<b>% op.</b>	<b>% M1</b>	<b>Strahlendosis ges. in Gy</b>	<b>medianes Überleben in Monaten</b>	<b>1-Jahres-Überleben</b>	<b>2-Jahres-Überleben</b>
Sauerwein et al 1995	19	100	0	54	10		
Mitchell et al 1999	17	41,2	65	60,8	2,5	0	0
Tennvall et al 2002	55	72,7	30,9	Protokoll A: 46 Gy innerhalb von 70 d; Protokoll B: 46 Gy innerhalb von 50 d; Protokoll C: 46 Gy innerhalb von 21 d, Gesamtdosis präoperativ	Protokoll A: 3,5; Protokoll B: 4,5; Protokoll C: 2	16%	9%
De Crevoisier et al 2004	30	80	20	40	10	46%	



Tabelle 4: Übersicht zu ausgewählten retrospektiven klinischen Studien zum ATC 1987-2011

Autor & Jahr der Publikation	Anzahl der Pat.	% op.	% M1	Strahlendosis ges. in Gy	medianes Überleben in Monaten	1-Jahres-Überleben	2-Jahres-Überleben
Tallroth et al 1987	47	40,4		1) 30-40 Gy & Mtx; 2) 30-40 Gy & BCF, 3) 46 Gy & BCF 4) 46 Gy, Adriamycin&OP	1) 9 2) 3 3) 4 3) 4		
Mesa et al 2001	25	68	32	45	1) bei M1: 4-6; 2) nach Teilresektion: 12-14, 3) nach Komplettresektion: 24		
Haigh et al 2001	33	78,8 %	64	45-75	3,8		15%
Besic et al 2004	188	30,9	48	Median 41	3 (+/- 0,36)	13%	6%
Kebebew et al 2004	516	49	43			19,3%	10,6%
Goutsouliak et al 2005	62	21	16,1	1) 53,2% < 40; 2) 38,7 ≥ 40	gesamt 5,1; 1) 3; 2) 9	19%	
Chang et al 2005	47	61,7	46,8	(bei 72,3%) 50-60	3		
Wang et al 2006	47	55,3	51	1) radikale RT: >40; 2) palliative RT: ≤ 40	5,6		4,1%
Brignardello et al 2007	30	75	55,6	36-40	3,9		
Kim et al 2007	121	71	24		5,1	16%	9%
Chen et al 2008	261	75,5	36,4		4		12,9%
Yau et al 2008	50	68	18		3,2	14%	
Swaak-Kragten et al 2009	75	48	40	30-60 (96%)	2,9	9%	7%
Bhatia et al 2009	53			55		29%	
Troch et al 2012	6	50	33,3	40-60	15,6		
Siironen et al 2010	44	68	55	1) >40 (40,9%); 2.) < 40 (18,2%), 3.) keine RT: 40,9%	1) 9,1; 2) 2,7; 3) 0,7	14%	7%
Roche et al 2010	26	84,6	34,6		4		
Palestini et al 2010	20	100	50,0		mittl. 8		
Foot et al 2011	10	90	0 (nur IV A & IV B Stad.)	57,6-70	60	70%	60%
<b>Eigene Erhebungen 2011</b>	<b>40</b>	<b>80</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>5</b>	<b>35,2%</b>	<b>27%</b>

## **5.3 Prognostische Bedeutung klinischer Eigenschaften**

### **5.3.1 Geschlecht**

Die Untersuchung der klinischen Eigenschaften unseres ausgewerteten Patientenkollektivs ergibt, dass deutlich mehr Frauen (65%) als Männer (35%) vom anaplastischen Schilddrüsenkarzinom betroffen sind. Auch in anderen Untersuchungen wird immer wieder ein höherer Anteil der Frauen bei den Betroffenen festgestellt. In den meisten Kollektiven kommt dem weiblichen Geschlecht diesbezüglich ein 60 – 70% Anteil zu.

Das bestätigt sich auch in der retrospektiven italienischen Analyse von Enrico Brignardello et al (2007), aus dem Jahr 2007, in einer koreanischen Serie von Kim et al (2007) aus gleichem Jahr, außerdem 2008 in einer amerikanischen Arbeit auf Grundlage von Daten der SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results database) von Jergin Chen et al (2008) und in einer retrospektiven chinesischen Untersuchung von Yau et al. (2008) sowie in slowenischen (Besic et al., 2005), amerikanischen (Kebebew et al., 2005) und französischen (De Crevoisier et al., 2004) retrospektiven und prospektiven Untersuchungen von 2004 und 2005.

In einer kanadischen Studie von Wang et al. aus dem Jahr 2006 sowie der englischen Arbeit von Gilian Mitchell et al. mit 17 ATC-Patienten 1999 (Mitchell et al., 1999) ist im Gegensatz dazu der Frauenanteil geringer (46,8% bzw. 47 %), was offenkundig eher die Ausnahme darstellt.

### **5.3.2 Alter**

Erwartungsgemäß sind überwiegend ältere Patienten (Median 67,35 Jahre), relativ heterogen verteilt mit einer Spanne von 38 bis 84 Jahre vom undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom betroffen. Nichtsdestotrotz entwickelt sich das anaplastische Schilddrüsenkarzinom hin und wieder auch in einem viel geringerem Alter, wie beispielsweise der im Oktober 2010 veröffentlichte tragische Fallbericht einer schwangeren 27-Jährigen zeigt. Zum Zeitpunkt des Reaktorunfalls hatte sie (damals 8 Jahre alt) in der Nähe von Tschernobyl gelebt. 6 Jahre später wurde ein wachsender Tumor in der Jugularregion festgestellt, der jedoch als benigne eingestuft und entsprechend behandelt wurde.

Viel später kamen Dysphagie und Dyspnoe hinzu. Trotz rechtsseitiger Hemithyroidektomie, selektiver Neck-Dissektion und Chemotherapie mit Cisplatin und Adriamycin verstarb die Patientin 38 Tage nach der operativen Behandlung. Eine Bestrahlung konnte aufgrund eines Hydrothorax infolge von Nekrosen des rasch wachsenden Tumors nicht durchgeführt werden.

Die Autoren verweisen auf das zunehmende Auftreten von ATC bei jungen Frauen, wodurch die Assoziation mit einer Schwangerschaft möglich ist und somit natürlich neue Anforderungen an die multimodale Therapie gestellt werden (Astl et al., 2010).

In den Serien aus dem Jahr 2008 von Chen et al. (2008) beträgt das mediane Alter 70 Jahre; in der chinesischen Studie bei Yau et al (2008), 72 Jahre, in der kanadischen Arbeit von Wang 68,8 Jahre (Wang et al., 2006) und die retrospektive slowenische Analyse von Besic et al. (2005) 68 Jahre. In der französischen Serie von De Crevoisier et al. (2004), bei der Daten zwischen 1990 und 2000 eingingen, liegt der Altersmedian mit 59 Jahren jedoch deutlich niedriger. Es handelt sich dabei um eine prospektive Studie, in der die Patienten an einem einzigen Zentrum nach dem gleichen Protokoll behandelt wurden.

In einer im Jahr 2002 von Tennvall et al. veröffentlichten Serie aus Schweden, in der zwischen 1984 und 1999 55 Patienten eingeschlossen wurden, liegt das mediane Alter sogar bei 76 Jahren.

Insgesamt ergibt sich bei Betrachten des vorliegenden Kollektivs und einiger vergleichbarer Serien der letzten Jahre ein ähnliches Bild in Alters- und Geschlechtsstruktur.

### **5.3.3 Lymphknotenstatus**

Nur bei knapp einem Viertel der Personen, die sich im betrachteten Zeitraum an der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle vorstellten, lag ein N0-Status vor. Laut einer amerikanischen Übersichtsarbeit von Are und Shaha (2006) sind im Allgemeinen bis zu 40 % der Patienten mit ATC bereits von Metastasen der zervikalen Lymphknoten betroffen. Das entspricht ungefähr auch den erhobenen Zahlen für unser Kollektiv, bei 39% lag ein N1-Status vor, bei 3% ein N3-Status. Gleichzeitig konnte festgestellt werden, dass die Existenz von Lymphknotenmetastasen einen signifikant nachteiligen Einfluss auf das Überleben hatte (vgl. 4.4.2 und Abb.9).

### **5.3.4 Fernmetastasen**

Auch der Umstand, dass bei einem Viertel der Betroffenen bereits zum Diagnosezeitpunkt, bei weiteren 25% im Verlauf Fernmetastasen vorlagen, unterstreicht die Erkenntnis, dass es sich um ein oft erst in fortgeschrittenem Stadium entdecktes Malignom handelt.

Nach der Übersichtsarbeit von Are et al. zeigten 46 % Patienten bei Vorstellung Metastasen und 68 % entwickelten Streuherde im Verlauf ihrer Erkrankung.

Im mit 516 Patienten größten Kollektiv zum anaplastischen Schilddrüsenkarzinom von Kebebew et al. (2005) waren 43% von einer Fernmetastasierung betroffen.

In der slowenischen Arbeit von Nicola Besic et al. (2005) wiesen 52% bei Aufnahme Filiae auf, in der retrospektiven italienischen Studie von Enrico Brignardello et al (2007) sogar 55 %. Insgesamt ergibt sich für die Serie am Universitätsklinikum für Strahlentherapie in Halle/Saale ein ähnliches Bild.

In der kanadischen Untersuchung von Wang et al. (2006) aus dem Jahre 2006 fanden sich bei 8 Patienten (17%) bereits bei Aufnahme und bei weiteren 16 (34 %) nach Beendigung der Radiotherapie Filiae.

In einer koreanischen Serie (Chang et al., 2005) mit 47 Patienten hatten zur initialen Untersuchung 46,8%, am Ende der Untersuchung insgesamt 66 % der Erkrankten Streuherde.

Ein besonders hoher Anteil an Fernmetastasen wurde in einer englischen Serie mit 17 ATC-Patienten (Mitchell et al., 1999) festgestellt. Waren bei Vorstellung noch 65% betroffen, fanden sich zum Todeszeitpunkt sogar 82,3% mit Filiae.

Lokalisationen sind beim ATC im Allgemeinen mit bis zu 80% der Fälle die Lunge, gefolgt von Knochen bei 6-15% und Gehirn bei 5-13% der Erkrankten. In sehr seltenen Fällen kommen auch Filiae an der Haut vor, dann vor allem an Kopfhaut und Hals (Lim et al., 2010).

Sehr gering ist auch die Anzahl von kardialen Metastasen. In zwei großen Autopsieserien der jüngeren Vergangenheit betrug die Frequenz nur 0-2% bei einem Primärtumor der Schilddrüse. Im Allgemeinen werden Metastasen am Herzen sehr selten zu Lebzeiten diagnostiziert und liegen meist erst im terminalen Tumorstadium vor. Pericardium und Epicardium sind häufige Lokalisationen, das rechte Herz ist ferner öfter als das linke betroffen. (Giuffrida und Gharib, 2001, Dasgupta et al., 2011).

### **5.3.5 Histologie**

Unter den schlecht differenzierten Karzinomen gibt es verschiedene histologische Formen mit trabekulären, insulären und soliden Anteilen (TIS), welche in Bezug auf die Diagnose zwischen den gut differenzierten und den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen stehen. (Mann et al., 2005).

Das insuläre Schilddrüsenkarzinom wird als niedrig differenzierte Form höherer Aggressivität angesehen und tritt in 5% aller Patienten mit Schilddrüsentumor auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 30-65% (Haselwarter, 2008).

Ein Alter von über 45 Jahren, das Vorkommen von Nekrosen sowie mehr als 3 Mitosen pro 10 hoch auflösendem Gesichtsfeld wirkt sich negativ auf die Prognose auf (Schmid et al., 2005).

In unserem Patientenkollektiv wiesen 8 (20%) trotz ATC-Diagnose im histologischen Befund schlecht differenzierte und insuläre Anteile auf.

In der Überlebensanalyse (siehe Abb. 11) ergab sich bei der ausschließlichen Einordnung als anaplastisches Schilddrüsenkarzinom ein medianes Überleben von 4,5 Monaten, im Vergleichskollektiv betrug es 10,5 Monate (nicht signifikant,  $p=0,29$ ).

Der histologische Typ des Tumors ist für die Prognose offenbar sehr wichtig.

Nach Aktenlage wurden bei 3 von 9, die bis zum letzten Nachverfolgungszeitpunkt lebten, gering differenzierte histologische Anteile dokumentiert.

Die ursprünglich geplante nochmalige pathologische Untersuchung aller Präparate war aus technischen Gründen bisher nicht möglich, so dass nicht geklärt werden konnte, ob die Langzeitüberlebenden tatsächlich an einem anaplastischen oder aber gering differenzierten bzw. anaplastischen Schilddrüsenkarzinom mit PDTC-Anteilen litten.

## **5.4 Prognostische Bedeutung therapieassoziierter Faktoren**

### **5.4.1 Operation**

Von den 40 Patienten, deren Krankheitsverlauf im Rahmen dieser Arbeit betrachtet wurde, sind überhaupt nicht operiert wurden, bei den anderen war die häufigste Operationsmethode, die totale Thyreoidektomie (68 %).

Tatsächlich ergibt sich in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier, dass die Durchführung einer Operation einen statistisch signifikant günstigen Effekt auf das Überleben hat. In der Literatur wird die Bedeutung der chirurgischen Therapie in der Behandlung des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms kontrovers diskutiert. Es bestünde vor allem eine Wechselbeziehung zur Ausdehnung des Tumors. In einer Studie mit 91 Patienten von Junor et al. (1992), wurde festgestellt, dass diejenigen, bei denen eine totale oder partielle Thyreoidektomie mit anschließender Bestrahlung stattgefunden hatte, länger lebten als Patienten, bei denen nur eine Biopsie durchgeführt wurde.

Eine andere Serie von Haigh et al. (2001) zeigte bei den Erkrankten, denen eine potentiell kurative Resektion mit postoperativer Chemo- und Radiotherapie zuteil wurde, ein medianes Überleben von 43 Monaten. In den nur mit Palliativresektion behandelten Fällen hingegen betrug das mediane Überleben lediglich 3 Monate.

Ferner berichteten Koboyashi et al (1996) von einer Überlebenszeitzunahme von 2 auf 6 Monate, wenn eine vollständige makroskopische Tumorresektion stattgefunden hat.

Auch die amerikanische Serie von Chen et al (2008) untermauert diese Tendenz. So liegt das 1-Jahres-Überleben ohne Behandlung bei 11% mit Operation sogar bei 24% ( $p < 0,0001$ ).

Allerdings ist das Problem des Selektionsbias nicht zu unterschätzen.

Patienten, die eine ausführliche Behandlung einschließlich ausgedehnter chirurgischer Therapie erfuhren, leben in der Regel zwar länger, als Patienten, die z.B. allein eine palliative Bestrahlung erhielten. Der Umkehrschluss, dass eine Operation das Überleben verbessert, ist jedoch nicht ohne weiteres möglich. Bei bereits zum Diagnosezeitpunkt sehr fortgeschrittener Erkrankung lag nämlich häufig Inoperabilität vor.

In diesen Fällen gilt es vor allem den qualvollen Erstickungstod zu verhindern, auf Fernmetastasen und weiterer Progression der Erkrankung kann kein bzw. kaum noch Einfluss genommen werden.

## **5.4.2 Resektionsgrad**

Eine vollständige Tumorentfernung mit Erreichen des R0-Grads war in unserem Kollektiv nur in 10% möglich, bei rund der Hälfte der Patienten fanden sich nach der Operation noch makroskopische, bei 7,5% mikroskopische Tumorreste.

In der Serie aus Ljubljana initiiert von Besic (Besic et al., 2005) konnte nur bei 8,5% ein R0-Grad, bei knapp 8% ein R1-Grad und bei 14,4% ein R2-Grad erreicht werden. Das steht im Gegensatz zum Bestreben, eine möglichst vollständige chirurgische Therapie (Are und Shaha, 2006), (Dralle et al., 2010) durchzuführen, und wird bedingt durch die häufig schon weit fortgeschrittene Erkrankung. Allein in vorliegender Serie hatte die chirurgische Therapie bei 5 Patienten palliativen Charakter, bei weiteren 6 Patienten bestand Inoperabilität, die in zwei Fällen während des Eingriffs festgestellt wurde.

Festzuhalten ist, dass bei den betrachteten 40 Erkrankten nur selten eine nachhaltig, radikale Operation durchgeführt werden konnte.

## **5.4.3 Bestrahlung - Technik, Zielvolumen und Zeitpunkt**

Trotz der bei oft infauster Prognose bestehenden Schwierigkeiten, Studien zu entwickeln, setzen sich verschiedene internationale Arbeiten mit den Modalitäten der Radiotherapie also beispielsweise Technik, Zeitpunkt und angewandten Dosis auseinander.

War die Radiotherapie zunächst vorrangig Einsatzmittel in der Prävention des Erstickungstods, also vorrangig palliativ, ist das Spektrum heute breiter.

Noch vor einigen Jahren wurde in der Regel postoperativ mit dem Ziel einer Lokalkontrolle bestrahlt, inzwischen haben verschiedene Studien belegt, dass ein neoadjuvanter Ansatz die Resektabilität undifferenzierter Schilddrüsenkarzinome verbessern kann.

In den, bei den für diese Arbeit geprüften Akten und Bestrahlungsplänen, stellte sich heraus, dass knapp die Hälfte der Fälle mit einer Photonengegenfeldertechnik und in rund einem Drittel mit einer Kombination aus Photonengegenfelder - und Mehrfeldertechnik behandelt wurden. Am häufigsten wurde das Areal zwischen Processus mastoideus und Trachealbifurkation sowie einige Zentimeter darunter bestrahlt.

In der kanadischen Studie von Wang et al. (2006) wurden mit insgesamt 47 Patienten bei schlechtem Allgemeinzustand bzw. Fernmetastasen entweder eine palliative Radiatio (24 Patienten) mit einer Gesamtdosis von weniger als 40 Gy oder eine radikale Behandlung bei gutem Allgemeinzustand mit einer Dosis von mehr oder gleich 40 Gy zuteil (23 Patienten).

In 36,2% der Fälle wurden die 2-Felder-anterior-posterior opponierende Photonensefelder, ansonsten Kombinationen aus opponierenden Gegenfeldern und Einzelfeldern sowie bei 3 Patienten eine Einzelfeldertechnik angewandt. In jüngerer Vergangenheit (d.h. zum Ende des Studienzeitraums zwischen 1983 und 2004) nutzte man bei 14,9% der Patienten die

Mehrfeldertechnik mit einem anterioren und vier posterioren, schrägen Feldern im Rahmen der radikalen Strahlentherapie.

Das Tumolvolumen in der Untersuchung nach Wang et al (2006) umfasste Primärtumor und regionäre Lymphknoten. Das klinische Zielvolumen schloss darüber hinaus einen Rand von 1 cm, das Schilddrüsenbett, die tracheoösophageale Rinne, Level 3,4,6 und teilweise Level 5 Lymphknoten ein.

In der schwedischen Serie von Tennvall et al. (2002) erfolgte die Bestrahlung in Rückenlage unter Verwendung opponierender Felder. Der Schilddrüsentumor stellte das primäre Zielvolumen dar, außerdem erfolgte die Radiatio der regionalen Lymphabflussgebiete des Halses, der supraklavikuläre Bereich und das obere Mediastinum.

Gillian Mitchell et al. veröffentlichte 1999 eine Serie von 17 Patienten, die am Royal Marsden Hospital in London mit histologisch gesichertem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom zwischen 1991 und 1995 behandelt wurden. Bestrahlt wurde von der Spitze des Processus mastoideus einschließlich beider Fossae supraclaviculares bis zur Carina. Auch hier nutzte man opponierende Gegenfelder, zusätzlich erfolgte ein Rückenmarkschutz.

Swaak-Kragten et al. stellten 2009 in der Literatur bis dahin erstmalig Resultate einer prophylaktischen Lungenbestrahlung bei M0-Status vor. Von insgesamt 75 Patienten, die in Rotterdam zwischen 1972 und 2003 mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom betreut wurden, wurden 30 Patienten ab 1988 in das Rotterdam-ATC-Protokoll eingeschlossen.

Letzteres umfasste drei Säulen: 1.) die lokoregionäre Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50,6 Gy in zwei täglichen Fraktionierungen von jeweils 1,1 Gy bei gleichzeitiger gering dosierter Doxorubicingabe von 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. einmal wöchentlich, 2.) die prophylaktische Lungenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 7,5 Gy an 5 Tagen sowie Weiterführung der Chemotherapie 3 Wochen nach Vollendung der lokoregionären Behandlung 3.) nach Ende der Radiotherapie die adjuvante systemische Chemotherapie mit Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen.

Tatsächlich wurden bei 11 Personen beide Lungen mit M0-Situation bestrahlt. Von ihnen blieben bis zum Tod bzw. zum letzten Follow-up 9 von pulmonalen Filiae verschont. Trotz der geringen Dosis von 7,5 Gy verstarb leider einer der 9 nach Therapieende an Lungenfibrose und bilateraler Pneumonie. 4 M0-Patienten im Protokoll bekamen keine prophylaktische Lungenbestrahlung – von ihnen blieb letztlich lediglich einer frei von Lungenmetastasen. Obgleich die Ergebnisse ermutigend sind, kann angesichts der geringen Fallzahl und damit fehlenden Signifikanz noch keine eindeutige Empfehlung für die prophylaktische Lungenbestrahlung bei ATC-Patienten ohne Fernmetastasierung gegeben werden. Dafür sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen nötig. (Swaak-Kragten et al. 2009).

#### **5.4.4 Gesamtdosierung und Fraktionierung der Strahlentherapie**

Auch die Gesamtdosierungen haben sich verändert. Initiale Protokolle, bei denen weniger als 30 Gy verwandt wurden, erreichten ein geringeres Überleben als solche mit Dosierungen über 30 Gy. In aktuellen Analysen betragen die Dosierungen zwischen 30 und 60 Gy, wobei in Studien mit 46 Gy der größte Erfolg erzielt wurde (Are und Shaha, 2006).

Die mediane Gesamtdosis betrug in unserem Patientenkollektiv 50 Gy. In der Analyse der kumulativen Überlebenszeiten stellte sich ein signifikanter Vorteil der mit mehr als 50 Gy Behandelten (Vgl. 4.4.10 und Abb.15). In 87,5% wurde täglich bestrahlt, die Einzeldosis schwankte zwischen 1,5 bis 3 Gy.

In der 2002 von Tennvall et al. veröffentlichten Studie aus Schweden wurden 55 Patienten zwischen 1984 und 1999 eingeschlossen, es handelt sich damit gegenwärtig um die größte prospektive Studie zum ATC.

Alle Betroffenen erhielten eine Kombinationstherapie aus hyperfraktionierter Radiotherapie, Doxorubicin und wenn möglich einer Operation.

Es wurde an 5 Tagen die Woche bestrahlt, in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Behandlung variierte die einzelne Dosis. In der Untersuchung konnten 3 Gruppen unterschieden werden: Laut Protokoll A wurden 16 Patienten präoperativ innerhalb von 3 Wochen bis zu einer Zieldosis von 30 Gy bestrahlt. Im Anschluss an die chirurgische Therapie kamen noch einmal 16 Gy in einem Zeitraum von 1 ½ Wochen hinzu, die Einzeldosis hier betrug 1,0 Gy 2x täglich. Zwischen 1989 und 1992 wurden 17 Erkrankte nach Protokoll B behandelt. Sie erhielten eine hyperfraktionierte Radiotherapie durch Applikation einer Zieldosis von 1,3 Gy pro Fraktion zweimal am Tag. Die Dosierung prä- und postoperativ glich der im Protokoll A, jedoch war die Gesamtdauer der Behandlung nur 50 Tage. Fand keine Operation statt, begann die zweite Radiotherapie nach 2 Wochen.

Das Studienprotokoll C schloss zwischen 1993-1999 noch einmal 22 ATC-Patienten ein. Sie erhielten die Gesamtdosis von 46 Gy in 29 Fraktionen präoperativ, also 1,6 Gy zweimal am Tag. Hier dauerte die Radiatio nur 3 Wochen und fand einmalig vor der Operation statt.

Die weitere Therapie war identisch, alle erhielten wöchentlich i.v. 20 mg Doxorubicin.

Immerhin 40 Patienten wurden operiert und erhielten somit eine trimodale Therapie. Bei 15 Personen fand nur eine Radiochemotherapie statt.

Das mediane Überleben betrug nach Protokoll A 3,5 Monate (0 -156 Monate), nach Protokoll B 4,5 Monate (0 – 102) und nach Protokoll C 2 Monate (0-28 Monate). Im Vergleich dazu betrug das mediane Überleben vorliegender Analyse 5 Monate.

Obwohl die lokale Kontrolle mit 77,3% im Protokoll C am höchsten lag (zum Vergleich 31,3% in Protokoll A und 64,7% in Protokoll B), war das Überleben mit lediglich 2 von 22 Patienten gering.



Insgesamt überlebten in der schwedischen Serie 16% länger als ein Jahr (gleich verteilt auf alle 3 Protokolle). Den 5 Patienten (9%), die 2 Jahre oder länger überlebten war gemein, dass sie keine Anzeichen eines Lokalrezidivs zeigten. (Tennvall et al., 2002).

In einer Arbeit von Gillian Mitchell et al. (1999), welche 1999 publiziert wurde, versuchte man den Effekt und Nebenwirkungen einer akzelerierten Hochdosisstrahlentherapie anhand einer Serie von 17 ATC-Patienten zu ergründen. Die Radiatio fand zweimal täglich an 5 Tagen der Woche statt. Am Vormittag wurden 1,8 Gy und am Nachmittag 2 Gy verabreicht, zwischen den Anwendungen musste, wie auch in der Mehrzahl der anderen Studien, eine Pause von mindestens 6 Stunden liegen. Zunächst wurde mit 30,4 Gy innerhalb von 10 bis 12 Tagen in 16 Fraktionen bestrahlt. Die zweite Phase, in der nochmals 30,4 Gy appliziert wurden, erfolgte unter CT-Planung ohne Pause.

Tatsächlich erreichten 21 Patienten die Gesamtdosis, die restlichen 4 erhielten nur 7,6; 35,2; 41,8 und 58,8 Gy. Von den 17 an undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom Erkrankten zeigten immerhin 10 (59%) ein signifikantes, klinisches Ansprechen mit partieller und kompletter Kontrolle.

Die kanadische Serie von Wang et al. (2006) umfasste zwei Therapiearme. 49% der Patienten mit gutem Allgemeinzustand erhielten eine radikale Bestrahlung mit einer Dosis von mehr als 40 Gy, der Median betrug 60 Gy. Dabei erfolgte bei 14 Patienten eine einmal tägliche und bei 9 Betroffenen (nach 1997) eine zweimal tägliche Fraktionierung.

Diejenigen mit einmal täglicher Bestrahlung erhielten typischerweise 60 Gy in 30 Fraktionen innerhalb von 6 Wochen. In der anderen Gruppe wurden die gleiche Gesamtdosis in 40 Fraktionen mit 1,5 Gy Fraktionen zweimal täglich über 4 Wochen verabreicht, wobei zwischen den Bestrahlungen mindestens ein 6-Stunden-Intervall liegen musste.

Bei schlechtem Allgemeinzustand und Fernmetastasen wurde palliativ mit weniger als 40 Gy bestrahlt, die mediane und am häufigsten verschriebene Dosis betrug 20 Gy in 5 Fraktionen innerhalb von 1 Woche.

Das mediane Überleben der radikal Behandelten betrug nach 6 Monaten 79,8%, 1 Jahr 46,1% und 2 Jahren 9,2%. Unter ihnen befand sich auch eine 76 Jährige Langzeitüberlebende, die noch vor der Radiotherapie eine subtotale Thyroidektomie erhalten hatte und 9,5 Jahre im Follow-Up nach der Bestrahlung rezidivfrei lebte.

Von den palliativ Bestrahlten lebte niemand länger als 9 Monate, die Gesamtüberlebensraten betragen nach 3 Monaten 54,2% und nach 6 Monaten 16,7%.

Das mediane Gesamtüberleben war im Allgemeinen in der mit mehr als 40 Gy Behandelten Population signifikant größer als in der Vergleichsgruppe (11,1 vs. 3,2 Monate,  $p < 0.0001$ , (Wang et al., 2006).

Die von Swaak-Kragten et al. (2009) publizierte niederländische Studie führte zu ähnlichen Ergebnissen. Auch hier lag das mediane Überleben bei den mit mehr als 40 Gy Bestrahlten mit

5,4 Monaten deutlich höher als die 1,7 Monate bei den mit niedrigerer ( $\leq 40$  Gy) Gesamtdosis Behandelten ( $p < 0,001$ ).

Bei Gegenüberstellung der Fraktionierung stellt sich heraus, dass in der zweimal-täglichen Fraktionierungsgruppe das mediane Gesamtüberleben 13,6 Monate, bei denen mit einmal täglicher Fraktionierung 10,3 Monate betrug. Hier war der Unterschied statistisch jedoch nicht signifikant (Wang et al., 2006).

Wang et al kamen nach Auswertung ihrer Daten dennoch zur Schlussfolgerung, dass es keinen offenkundigen Nutzen einer Strahlendosis von mehr als 40 Gy gibt und die Daten angesichts der kleinen Zahl radikal Behandelter ( $n = 47$ ) und anderen Störfaktoren mit Skepsis zu betrachten sind. Angesichts der Signifikanz der Ergebnisse verwundert dieses zurückhaltende Fazit ein wenig. In der in Halle therapierten Patientengruppe erwiesen sich eine Gesamtdosis von mehr als 50 Gy als prognostisch günstig (und dies mit statistischer Signifikanz).

Laut des kanadischen Autorenkollektivs besteht eine Tendenz zu längerem Überleben bei 2x-täglicher-Fraktionierung. Die Verfasser stellten weitere Untersuchungen von Auswirkungen der 2x täglichen-Fraktionierung, die nach bisherigen Erkenntnissen gut vertragen wird, in Aussicht. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine Gesamtdosis von mindestens mehr als 40 Gy in akzeleriertem Schema günstig für die Behandlung des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms zu sein scheint.

Der Trend geht im Allgemeinen zu einer Hyperfraktionierung und Akzelerierung mit dem Ziel einer Reduktion der Gesamtbehandlungsdauer geht (Wallin et al., 2004).

Ferner kommt die intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT) als Weiterentwicklung der auf CT-Daten basierenden, dreidimensionalen Bestrahlungstechnik verstärkt zur Anwendung. Aufgrund der Aufteilung jedes Feldes in mehrere Subfelder, die mit unterschiedlicher Intensität bestrahlt werden, kann der Tumor zielgenauer unter Schonung von gesundem Gewebe der Umgebung behandelt werden (Lee et al., 2007).

### **5.4.5 Chemotherapie**

Da im Durchschnitt mehr als 50% schon zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen aufweisen, sollte der Stellenwert der Chemotherapie nicht unterschätzt werden. Anfangs wurde vorwiegend Doxorubicin als Monotherapie eingesetzt, inzwischen kommen häufig mehrere Zytostatika gleichzeitig (Cisplatin, Bleomycin, Melphalan usw.) zur Anwendung.

Leider sprachen jedoch in den Studien nur wenige Patienten teilweise und fast keiner vollständig darauf an. In einer ausgedehnten Literaturrecherche von Ahuja und Ernst (1987) fanden sich bei Doxorubicin Ansprechraten von rund 22,1%. Für Bleomycin, Etoposid, Cisplatin und Methotrexat ergaben sich ähnliche Werte.

Shimaoka et al. berichtet von 3 vollständigen und 3 teilweisen Remissionen bei 19 Patienten, die mit Doxorubicin und Cisplatin behandelt wurden. Das Hinzufügen von Vincristin und Melphalan führte hingegen nicht zu verbesserten Ansprechraten.

In vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass anaplastische Zelllinien weniger *mdr1*, mRNA und P-Glykoprotein und mehr MRP (multidrug resistance-associated protein) ausbilden. Bei letzteren Proteinen kommt es offenbar zu einer „Vertreibung“ der Zytostatika aus den Zellen. Das erklärt womöglich die Resistenz von ATC gegenüber beinahe alle bekannten Chemotherapeutika, infolge dessen sie die „schwache“ Säule im multimodalen Therapiekonzept des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms bilden (Are und Shaha, 2006), (Nagaiah et al., 2011).

Die wöchentliche Gabe von 20 mg Doxorubicin in der schwedischen Serie von Tennvall et al. (2002) konnte sogar bei akzelerierter, hyperfraktionierter Radiotherapie frei an schweren Nebenwirkungen erfolgen. Einen günstigen Einfluss auf Fernmetastasen hatte die Therapie jedoch weder in dieser Studie noch anderen Protokollen, bei denen Doxorubicin (60 mg m<sup>2</sup>), Cisplatin (90 mg m<sup>2</sup>) und lokale Bestrahlung zum Einsatz kamen.

Aus diesem Grund ist die Anwendung einer aggressiven Chemotherapie nach Meinung der Autoren außer bei jungen Patienten mit gutem Allgemeinzustand nicht zu rechtfertigen. Es wurde auf das Potenzial neuer Therapieoptionen wie z.B. Inhibitoren der Angiogenese verwiesen.

In der kanadischen Studie nach Wang wurde bewusst keine Chemotherapie durchgeführt, da „...trotz 53%iger Ansprechrate nach Gabe von Paclitaxel in einer kleinen Phase II Studie, das anaplastische Schilddrüsenkarzinom im Allgemeinen kein chemosensitiver Tumor...“ (Wang et al., 2006) ist.

Auch nach Ansicht Mitchells et al. (1999) ist der Wert der Chemotherapie nicht überzeugend und scheint vor allem die Nebenwirkungen ohne Verbesserung der lokalen Kontrolle zu erhöhen. Die Erfahrung des Autorenkollektivs zeigt, dass der Erfolg einer alleinigen Chemotherapie mit Ansprechen bei lediglich 3 Patienten von 18 Behandlungen recht dürftig war. In den Behandlungsschemata fanden Etoposid, Carboplatin, Cisplatin oder Methotrexat und eine Kombination von Adriamycin, Bleomycin und Vincristin Eingang. Bessere Ergebnisse erzielte die Kombination von zytostatischer Behandlung und Strahlentherapie, besonders wenn letztere einem hyperfraktionierten Schema folgte. Die Initiatoren der Studie am Royal Marsden Hospital vertreten die Ansicht, dass die chemotherapeutische Behandlung noch experimentellen Charakter hat und nur in sorgsam konzipierten Studien angewendet werden sollte (Mitchell et al., 1999).

In der italienischen Studie von Enrico Brignardello et al. (2007) besaß nur eine Debulking-OP mit adjuvanter Radiochemotherapie eine verlängernde Wirkung auf die Überlebenszeit. Weder

die alleinige Zytostatikatherapie noch das neoadjuvante Konzept führte zu günstigen Ergebnissen.

Von den 121 ATC-Patienten der koreanischen Serie (Kim et al., 2007) erhielten insgesamt 25 Chemotherapie, davon 6 alleine und 19 in Kombination mit einer Bestrahlung. Es wurde in 22 Fällen Doxorubicin mit Cisplatin, bei zwei Personen Gemcitabin und bei einem Doxorubicin verabreicht. Auch hier stellte die Chemotherapie keinen unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben dar.

Analog kam die chinesische Abhandlung von Yau et al. (2008) zu dem Schluss, dass die Durchführung der Chemotherapie im Gegensatz zur Strahlentherapie keinen günstigen Effekt auf die Prognose hat. Allerdings gab es in der 2008 publizierten Arbeit einen Langzeitüberlebenden, dessen zunächst unresektabler Tumor auf eine Behandlung mit Paclitaxel ansprach. Dadurch konnte im Anschluss eine OP erfolgen und der Betroffene überlebte mehr als 2 Jahre.

Da beide auf Daten der amerikanischen SEER, (Surveillance, Epidemiology and End Results database) zurückgreifen, in denen keine Informationen zum Einfluss der Chemotherapie erhoben sind, finden sich weder in der 2005 von Kebebew et al. noch in der von Chen et al. (2008) publizierten Studie Angaben zu den Auswirkungen einer Zytostatikabehandlung auf das Überleben.

In der retrospektiven Serie von Besic et al. (2005) hatte die Mehrheit der Patienten, die länger als 6 Monate überlebte, eine trimodale Behandlung bestehend aus Operation und Radiochemotherapie erhalten. Laut Studienprotokoll in Ljubljana gab man wöchentlich 20 mg Doxorubicin und nach 24-48 Stunden 2 mg Vinblastin, im Anschluss daran erfolgte die Radiatio mit einer Gesamtdosierung von 45 – 64 Gy und danach wenn möglich der chirurgische Eingriff. Dieses Vorgehen wird von den Autoren bei bereits fortgeschrittenem ATC empfohlen, bei weniger ausgedehnter Erkrankung rieten sie zu adjuvanter Radiochemotherapie nach der Operation.

Erst kürzlich erschien eine prospektive japanische Studie zur Chemotherapie mit Docetaxel, in die 7 ATC-Patienten eingeschlossen wurden. Sie erhielten alle 3 Wochen intravenös eine Dosis von 60 mg/m<sup>2</sup> des Zytostatikums. Die Ansprechrate betrug 14%, die Tumorkontrollrate (Komplettremission bzw. stabile Erkrankung) sogar 43%. Der Erkrankte, bei dem die Docetaxelgabe zu einem vollständigen Tumorrückgang führte, hatte zuvor schon eine Operation und Radiotherapie erhalten. Im Verlauf kam es dann zu einem Rückfall mit Lungenmetastasen, die jedoch nach 7 Zyklen mit Docetaxel vollständig verschwanden. Erst 50 Wochen nach Studienbeginn kam es bei ihm nach insgesamt 13 Zyklen zur Progression des ATC. Als einziger ist dieser Patient auch am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben. Kawada et al. schlussfolgern aus ihrer Untersuchung, dass Docetaxel bei moderaten

Nebenwirkungen ähnliche Effekte wie Paclitaxel und Doxorubicin zeigt und heben gleichzeitig die Bedeutung der chirurgischen Behandlung hervor (Kawada et al. 2010).

Eine jüngst veröffentlichte österreichische Studie mit lediglich 6 Patienten beschäftigte sich ebenfalls mit der Wirkung der Radiochemotherapie auf Patienten, die am anaplastischen Schilddrüsenkarzinom leiden. Vor Behandlungsbeginn fanden sich bei einem Drittel Lungenmetastasen, die Hälfte der Erkrankten wurde operiert, ohne dass jedoch ein R0-Status erreicht werden konnte. Im Anschluss erhielten alle eine Strahlentherapie mit einer geplanten Zieldosis von 60 Gy, die jedoch letztlich nicht in jedem Fall erreicht werden konnte, sowie 100 mg Docetaxel i.v. alle 3 Wochen, zum ersten Mal mit Beginn der Radiotherapie. Mit einem medianen, im Vergleich zu den meisten anderen Serien überdurchschnittlichen Überleben von 15,6 Monaten hatte dieses Therapieschema viel versprechenden Erfolg. Außerdem war bei 4 Patienten eine Komplet- und bei 2 eine Teilremission zu verzeichnen.

Doch gab es auch Beeinträchtigungen durch die schweren Nebenwirkungen wie beispielsweise Mukositis, Stomatitis und Ösophagitis, durch die bei allen Erkrankten ein Krankenhausaufenthalt zur parenteralen Ernährung und Flüssigkeitsaufnahme notwendig wurde. Darüber hinaus war die Kollektivgröße gering, eine Kontrollgruppe fehlte und der Charakter der Studie war retrospektiv. (Troch et al., 2010).

Bei Betrachtung des Effekts auf die Lebenserwartung in vorliegender Serie erkennt man (Vgl. 5.1.9, Abb. 14), dass nach 6 Monaten in der Gruppe mit Chemotherapie noch 25%, im Vergleichskollektiv hingegen 50% am Leben sind. Nach 5 Jahren relativiert sich die Differenz. Mit zytostatischer Behandlung beträgt die kumulative Überlebensrate weiterhin  $\frac{1}{4}$ , ohne entsprechende Therapie liegt sie bei 23,3%.

Tatsächlich erhielten von den untersuchten 40 Patienten nur 15% eine Chemotherapie, in einem weiteren Fall war sie geplant. Da bei diesen Patienten in fast allen Fällen (5 von 6) schon Filiae nachgewiesen werden konnten, hatte die Behandlung in der Regel eher palliativen Charakter. Es erstaunt infolgedessen kaum, dass die Werte der Überlebenszeitanalyse nicht signifikant sind ( $p=0,85$ ).

Auch nach Analyse unseres Patientenkollektivs scheint also die Wirkung der Chemotherapie allein nur mäßig zu sein und allenfalls als Bestandteil einer trimodalen Behandlung günstige Wirkung auf Tumorkontrolle und Überleben zu haben.

#### **5.4.6 Tracheostomie**

In besonders fortgeschrittenem Stadium ist die Absicherung der Atmung mitunter nur noch mittels Tracheostomie möglich. Allerdings sind diese Eingriffe besonders bei großen Tumormassen recht schwierig und oft mit signifikant hoher sofortiger Morbidität und

vermehrten postoperativen Heilungsproblemen verbunden. Eine prophylaktische Tracheostomie könne nach Wallin et al sogar das lokale Tumorwachstum begünstigen und aufgrund möglicher Störungen der Narbenheilung den Beginn einer sich anschließenden Bestrahlung verzögern. (Wallin et al., 2004).

Nach Hothling et al. (1990) betrug die Überlebensrate bei Patienten, die eine Tracheostomie bekamen, 2 Monate weniger als bei anderen ohne derartige Therapie. (Are und Shaha, 2006).

In vorliegender Serie bekamen 7 Patienten ein Tracheostoma, in zwei Fällen als Notfall.

Der Aussage von Hothling kann entgegengesetzt werden, dass das Anlegen einer Öffnung der Luftröhre in der Regel bei einer Patientenklientel mit nur mäßigem Allgemeinzustand und nur selten elektiv erfolgt. In der Regel besteht kein Spielraum für ein Unterlassen, um die Lebensprognose zu verbessern und Nebenwirkungen aus dem Weg zu gehen.

Interessanterweise haben Nilsson et al. festgestellt, dass sich die Anzahl der Personen, die einer Tracheostomie bedürfen, innerhalb der letzten 4 Jahrzehnte stark verringert hat. In einer Serie der jüngeren Vergangenheit mit 27 Patienten, musste nur in einem Fall ein Tracheostoma angelegt werden. Dies ist offenbar das Verdienst einer „wohlüberlegten“ Radiotherapie von palliativem Charakter. (Are und Shaha, 2006).

Das Fazit jüngerer Untersuchungen lautet daher vom vorsorglichen Anlegen eines Tracheostomas beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom abzusehen.

## **5.5 Zusammenfassende Bewertung der Prognosefaktoren**

Die Analyse der kumulierten Überlebensanteile in vorliegender Serie ergibt als für das Überleben relevante Prognosefaktoren, den Lymphknotenstatus, die Gesamtdosis der Strahlentherapie sowie die Durchführung einer operativen Therapie.

Nur in diesen drei Punkten differiert das Überleben der Patienten signifikant.

In allen anderen untersuchten Faktoren (vgl. 4.4.1 bis 4.4.10) ergab sich zwar keine Signifikanz, in zwei Fällen jedoch der Trend das Überleben zu beeinflussen. Günstigen Einfluss auf die Prognose haben ein Fehlen von Fernmetastasen ( $p=0,07$ , Vgl. 4.4.8 und Abb. 10) sowie die Entfernung der Lymphknoten im Vergleich zu keinem Eingriff ( $p=0,051$ , Vgl. 4.4.8 und Abb.13).

Ein Blick auf die in aller Regel retrospektiven Studien zum undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom der letzten Jahre (Vgl. Tabelle 3) verdeutlicht, dass genannte Aspekte auch hier eine entscheidende Rolle spielen.

Darüber hinaus wirken sich in vielen betrachteten Patientenkollektiven vor allem auch ein geringeres Patientenalter und kleinere Tumorausdehnung günstig auf das Überleben aus (Vgl. Kim et al., 2007, Chen et al., 2008; Yau et al., 2008; Besic et al., 2005, Haigh et al., 2001)

Von herausragender Bedeutung ist darüber hinaus das Ergebnis des operativen Eingriffs.

In der 2001 von Haigh et al publizierten Arbeit wird deutlich, dass nach potenziell kurativem Eingriff, der im Ergebnis zu einer R1-Situation bzw. minimalen Residuen führt, das mediane Überleben mit 43 Monaten deutlich über den 3 Monaten der palliativ Behandelten liegt ( $p=0,001$ ). Von den 5 Patienten dieses Kollektivs, welche länger als 2 Jahre lebten, hatten 80% die potenziell kurative Operation erhalten. Betrug das Gesamtüberleben aller 33 Patienten nach 2 Jahren 20% und nach 5 Jahren 14%, so waren es bei den 8 radikaler Operierten entsprechend 75% und 50%. Das mediane Überleben bei lediglich mit Radiochemotherapie Behandelten lag bei 3,3 Monaten und war damit ähnlich den Werten nach palliativem Eingriff (Haigh et al., 2001).

Multivariate Analysen der amerikanischen Untersuchung von Kebebew et al., bei der es sich mit 516 ATC-Patienten der SEER-Databse um eine der größten Fallserie der Literatur handelt, zeigten, dass ein Diagnosealter von weniger als 60 Jahren, das Vorliegen von intrathyroidalem Tumorwachstum sowie die Kombination von OP und Radiotherapie unabhängige Vorhersageparameter verbunden mit verminderter tumorspezifischer Sterblichkeit waren (Kebebew et al., 2005).

Bei den 40 Patienten, die sich zwischen 1.1.1989 und 1.10. 2008 mit ATC an der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle/Saale vorstellten, erwies sich ein niedrigeres Alter (unter 68 Jahren) in Bezug auf das Überleben günstig, allerdings ohne Signifikanz. Mögliche Ursache dafür und Schwäche vorliegender Untersuchung sind sicherlich die geringe Fallzahl, bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung. Dadurch ist die statistische Trennschärfe nicht sehr hoch. Hinzu kommt eine inhomogene Dokumentation über den langen betrachteten Zeitraum hinweg.

Sugitani et al entwickelten nach Prüfung mehrerer Serien mit insgesamt 47 Patienten über einen Zeitraum von 33 Jahren sogar einen Prognoseindex. Dem liegen 4 Punkte zugrunde:

- 1.) Vorliegen akuter Symptome
- 2.) eine Tumorgöße von mehr als 5 cm
- 3.) Fernmetastasen
- 4.) Leukozyten  $\geq 10000/\mu\text{L}$ .

Basierend auf dieser Grundlage ergibt sich ein 6-Monate-Überleben von 62% bei Patienten mit einem Prognoseindex von 1 oder weniger, wohingegen bei einem Wert von 3 und 4 alle Patienten innerhalb von einem halben Jahr bzw. 3 Monaten verstarben (Sugitani et al., 2001).

## **5.6 Nebenwirkungen der Strahlentherapie**

Im trimodalen Behandlungskonzept kann die Radiotherapie zu einer Verlängerung des Überlebens führen. Die zuletzt verstärkte Anwendung hyperfraktionierter Schemata führt neben

der Möglichkeit in kürzerer Zeit höhere Dosen zu erreichen jedoch auch zu teilweise erheblichen Nebenwirkungen.

In der Serie von Tennvall et al (2002) kamen bei allen Protokollen Formen lokaler Toxizität vor. Bei 2 Patienten (Protokoll A & B, vgl. 6.4.6) wurde sogar eine Pause von 1 -1 ½ Wochen innerhalb der Therapie nötig. Formen neurologischer Toxizität wurden nicht beobachtet. In einem Fall zeigte sich vorübergehende hämatologische Toxizität (Protokoll C, vgl. 6.4.6), die jedoch nach einer Woche verschwand.

Trotz der guten Ergebnisse stellen demnach die signifikanten Nebenwirkungen ein großes Problem dar und sind für Patienten, die schon bei Diagnose eine sehr schlechte Prognose hatten, nicht tragbar. Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit an lokaler Progression zu versterben bei konventioneller Fraktionierung sehr hoch, außerdem ist auch diese mit nicht geringfügigen Nebenwirkungen verbunden.

In der retrospektiven kanadischen Studie von Wang et al. (2006) gab es unter den radikal Bestrahlten bei niemandem eine akute Ösophagitis Grad 3 oder höher. 3 Patienten mit 2x täglicher und 2 Patienten mit 1x täglicher Fraktionierung entwickelten eine akute Hauttoxizität, wobei alle Schäden mithilfe von topischen Medikamenten im Anschluss wieder abheilten. In der Gruppe der palliativ Behandelten entwickelte ein Patient eine akute Ösophagitis Grad 3, allerdings gab es keine Hautschäden Grad 3 oder höher.

Um dem großen Problem der Toxizität zu begegnen, schlagen Mitchell et al. vor, bei schon fernmetastasierten Patienten eine akzelerierte Radiotherapie, die nur auf den Tumor zielt, durchzuführen. Ein größeres Volumen einschließlich Lymphabflussgebiete sollte allein bei einem Fehlen von Fernmetastasen bestrahlt werden. Ferner wäre die Einführung einer Therapiepause von 8 Tagen bzw. Verringerung der Gesamtdosis denkbar, wodurch sich jedoch auch eine Abschwächung der Erfolgsrate ergeben könnte. (Mitchell et al., 1999)

Eine 1982 von Kim & Leeper veröffentlichte Studie von 11 ATC-Patienten mit einer Gesamtdosis von 57,6 Gy innerhalb von 40 d führte bei der Mehrzahl ca. 3 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn zur mittelgradigen Pharyngoösophagitis und Tracheitis. Infolge dessen war bei 70% eine einwöchige Pause vor Wiederaufnahme der Therapie nötig.

Innerhalb von 3 bis 4 Wochen bildeten sich jedoch alle akuten Reaktionen komplett zurück und nach 6 bis 10 Monaten fanden sich bei niemandem fibrotische Veränderungen der Haut bzw. des subkutanen Gewebes, das zu zuvor bestrahlt worden war. Zwei Behandelte entwickelten 4 Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie ein 3 Wochen währendes laryngeales Ödem (Kim and Leeper 1983).

In der Serie an der Uniklinik für Strahlentherapie in Halle/Saale fanden sich bei rund der Hälfte der Bestrahlten WHO-Grad 1-2 Nebenwirkungen an der Haut und Dysphagie, ferner bei 2 Patienten neurologische Komplikationen. In 8 Fällen konnte angesichts mäßigen Allgemeinzustands die zunächst geplante Gesamtdosis nicht erreicht werden (vgl. 4.3.5).



Wenngleich durch Hyperfraktionierung höhere Dosen in kürzerer Zeit mit geringeren Nebenwirkungen appliziert werden können, droht bei täglichen Einzeldosen von mehr als 3 Gy eine Myelopathie. (Wong et al., 1991). Allgemein ist daher die Indikationsstellung zur hyperfraktionierten Radiotherapie mit hoher Dosierung vorsichtig zu stellen. Laut Wang et al. (2006) sollte sie Patienten mit gutem Allgemeinzustand ohne Fernmetastasen vorbehalten bleiben (Wang et al., 2006).

## **5.7 Ausblick/Aktuelle Entwicklungen**

In den letzten Jahren wurden einige neue Therapieansätze vor allem auf molekularer Ebene untersucht.

Die Effektivität systemischer Therapien und der Fortschritt der Erkrankung kann anhand der „response evaluation criteria in solid tumors“ (RECIST) ermittelt werden. Die Bemühungen konzentrieren sich hier insbesondere auf die Entwicklung von Multikinasehemmern, welche auf molekularer Ebene Signalwege, die an der Entstehung der anaplastischen Schilddrüsenkarzinome beteiligt sind (z.B. die aktivierende BRAF-Mutation) stören. Diese haben eher einen zytostatischen als zytotoxischen Effekt und sind recht viel versprechend.

Präklinische und limitierte klinische Daten haben gezeigt, dass einige Schilddrüsenkarzinome auf die Behandlung mit Taxanen (Paclitaxel) reagieren, allerdings meist zeitlich begrenzt, ohne die RECIST-Kriterien zu erfüllen. Bei einer Kombination mit dem Antifolat Pemetrexed (Alimta) jedoch, kam es bei 4 von 7 Patienten mit rezidiviertem (nichtmedullärem) Schilddrüsenkarzinom zu einem dauerhaften partiellen Ansprechen.

Angeregt durch diese Beobachtungen wurde von der Universitätsklinik Tübingen in Zusammenarbeit mit der Uniklinik Würzburg eine nationale Multizenter-Phase-I-Studie ins Leben gerufen, in der die Wirksamkeit dieser Medikamentenkombination bei differenzierten, radioiodinsensitiven und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen analysiert werden soll.

Noch bleibt abzuwarten, ob die neuen palliativen Therapieoptionen die Überlebensraten beim ATC langfristig verbessern können (Matuszczyk und Mann 2010).

Systemische Behandlungsstrategien der Zukunft zur Wachstumskontrolle des ATC bestehen z.B. in Inhibitoren der Angiogenese sowie von Combretastatin (CA4P, Oxigene). Durch Behandlung mit letzterem Medikament konnte bei einem Patient für eine Dauer von 36 Monaten Tumorfreiheit verzeichnet werden. (Wallin et al., 2004).

Allerdings wurden bei Behandlung mit dem Medikament kardiovaskuläre Nebenwirkungen beobachtet. (Perri et al., 2011).

In einer anderen Phase II-Studie von Cooney et al (2006) an 18 bereits fernmetastasierten ATC-Patienten konnten hingegen keine bedeutsame kardiale Toxizität bzw. Myelosuppression nachgewiesen werden.  $\frac{1}{4}$  des Kollektivs lebte länger als 3 Monate, bei 6 Patienten kam es zur

Stabilisierung der Erkrankung. Neben einer Monotherapie findet sich u.a. eine Untersuchung zur kombinierten Behandlung mit Carboplatin, Combretastatin und Paclitaxel bei 26 Patienten, die am fortgeschrittenen undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom litten. Obgleich das mediane Überleben mit 4,7 Monaten gering war, überlebte mehr als ein Drittel der Patienten länger als 6 Monate. Nur bei 4% zeigten sich toxische Begleiterscheinungen. (Perri et al., 2011).

Analysen haben für Combretastatin eine mit Paclitaxel vergleichbare Zytotoxizität gegenüber Zelllinien des undifferenzierten anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms ergeben. (Wallin et al., 2004).

Unter Würdigung der Erkenntnis, dass bei vielen späteren ATC-Patienten über viele Jahre eine Struma multinodosa bzw. WDTC (oft auch gleichzeitig) vorlag, sollte nach Ansicht Wallins et al zukünftig verstärkt der Frage nach eventuellen genetischen Markern in papillärem oder follikulärem Schilddrüsenkarzinom, die für die Entdifferenzierung prädisponieren, gesucht werden.

Ferner wird eine Natrium-Jodid-Symporter-Gentherapie mit dem finalen Ziel eine Radiojodtherapie auch beim ATC zu ermöglichen, erwogen (Wallin et al., 2004).

Angesichts der im Allgemeinen jedoch unbefriedigenden Resultate der systemischen Behandlung verweisen auch Yau et al auf die Entwicklung neuer Therapiestrategien, wie z.B. Gefitinib. Dies ist ein Tyrosinkinaseinhibitor und könnte aufgrund der Blockade des epidermalen Wachstumsfaktors, der bei ATC häufig überexprimiert wird, eine Apoptose der Zelllinien bewirken. Allerdings fanden bislang lediglich präklinische Studien in vivo und in vitro statt, die eine Wirksamkeit gegenüber dem ATC belegten (Perri et al., 2011).

Weiterhin bieten monoklonale Antikörper gegen VEGF (vascular endothelial growth factor), der von Schilddrüsenkarzinomzellen verstärkt produziert wird, eine Behandlungsoption (Matuszczyk und Mann 2010).

Klein et al berichten, dass die Menge an VEGF im Zusammenhang mit Stadium, Lymphknotenbeteiligung, extrathyroidale Läsionen, Tumorgröße und Fernmetastasen stehen (Klein et al., 1999).

Im aktuellen Artikel „Neue Therapieformen beim Schilddrüsenkarzinom“ werden für das ATC Sorefenib, Sunitinib, Axitinib, Pazopanib und SAHA (Histondeacetylase) als Medikamente, die sich in klinischen Phase I/II/III-Studien befinden, angegeben. (Matuszczyk und Mann, 2010).

Bei Sorafenib handelt es sich um ein neuartiges Molekül, welches mit der raf-1-Serene-Threonin-Kinase interagiert. Es hemmt die Rezeptortyrosinkinase zum vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor 2 (VEGFR2) und platelet-derived growth factor receptor (PDGFR- $\beta$ ), gleichzeitig behindert es die Angiogenese. In einer jüngst veröffentlichten Studie wurde eine Wachstumshemmung von orthotopen Xenografts bei Ratten unter Gabe von

Sorafenib geschildert. Infolgedessen kam es in präklinischen Studien zu einem verbesserten Überleben der Testtiere (Kim et al., 2007).

Gupta-Abramson et al untersuchten die Wirkung von Sorafenib bei 30 Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom. Von ihnen litten 2 an einem ATC, obgleich die Erkrankung bei beiden fortschritt, kam es immerhin bei einem zu einer Größenreduktion um 50%, bevor sich 3 Wochen später perikardiale Knoten bildeten. (Gupta-Abramson et al. 2008).

Als weiteres Medikament offenbarte Axitinib (AG-013736), welches selektiv VEGFR 1, 2 und 3 inhibiert, in präklinischen Modellen eine Blockade der Angiogenese und des Tumorblutflusses. (Inai et al., 2004).

Von den bisher beschriebenen Angiogeneseinhibitoren abzugrenzen ist das Fosbretabulin, ein Derivat der Afrikanischen Buschweide, *Combretum caffrum*. (Dark et al., 1997).

Es bewirkt über die Bindung an Tubulin eine Hemmung des Aufbaus der Mikrotubuli und damit Interferenz mit der Bildung der Mitosespindel. (Vincent et al., 2005).

Eine aktuelle Phase II/III Studie mit 80 Patienten von Sosa et al. (2011) zeigt in diesem Zusammenhang ermutigende Ergebnisse: In der Serie wird die Behandlung mit Fosbretabulin, Paclitaxel und Carboplatin der alleinigen Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin gegenüber gestellt. Aus den vorläufigen Resultaten ergab sich bei moderatem Nebenwirkungsprofil eine Erhöhung des 1-Jahres-Überlebens um mehr als das Doppelte bei Gabe von Fosbretabulin im Gegensatz zur alleinigen Zytostatikatherapie (23% vs. 9%,  $p=0,065$ , Fisher's exact test). Es zeigte sich eine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 4 Monaten im Kontrollarm auf 5,2 Monate bei zusätzlicher Gabe von Fosbretabulin (Sosa et al., 2011).

Ein weiterer Therapieansatz von zunehmender Bedeutung ist die Genterapie. Im Rahmen einer Pilotstudie wurden bei zwei ATC-Patienten ein retroviraler Vektor mit humanem IL-2 Gen sowie dem Gen der Thymidinkinase vom HSV Typ 2 in den Tumor appliziert. Dies führte zu einer Zunahme des Zytokinprofils von T-Helferzellen Typ I und einer radiologisch sichtbaren Nekrose im Malignom (Barzon et al., 2005).

Eine günstige Wirkung auf die Behandlung des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms wurde ferner nachgewiesen bei Gabe von MMP (Matrixmetalloproteinase) aktiviertem LeTx („anthrax lethal toxin“) (Alfano et al., 2010).

Matrixmetalloproteinasen bewirken enzymatisch eine endothelialer Zellinvasion- und migration, die zur Kapillarbildung unabdingbar ist (Perri et al., 2011).

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Progression von orthotopem ATC-Xenograft durch verminderte Rekrutierung endothelialer Zellen reduziert werden konnte. Dadurch wurde auch die Tumolvaskularisation vermindert (Alfano et al., 2010).

Neben den erwähnten Medikamenten fanden auch andere Studien mit teilweise viel versprechendem Erfolg statt so z.B. mit BMP 7 (bone morphogenic protein) durch Inhibition von zyklinabhängiger Kinaseaktivität sowie mit Retinoiden mit dem Ziel der Redifferenzierung (Chang et al., 2005).

In der Gruppe der Histondeacetylaseinhibitoren, die u.a. durch Hyperacetylierung von Histonen die Zytotoxizität anderer Chemotherapeutika erhöhen und eine Apoptose, Zellzyklusarrest und Zelldifferenzierung bewirken, zeigten präklinische Untersuchungen mit dem Antikonvulsivum Valproat in Kombination mit Doxorubicin günstige Resultate. Darüber hinaus liegen für PPAR- $\gamma$  (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) – Agonisten wie z.B. Ciglitazon und Rosiglitazon Hinweise auf eine Erhöhung der Apoptose sowie Hemmung von Wachstum und Migration bei ATC-Zellen vor (Perri et al., 2011).

Eine weitere präklinische Studie demonstrierte, dass der Proteasominhibitor Bortezomib, der vor allem in der Behandlung des multiplen Myeloms seine Anwendung findet, allein und in Kombination mit Doxorubicin auch beim ATC günstige Ergebnisse zeigt. Die Wirkung wird durch eine Hemmung des NF- $\kappa$ B-Wegs erzielt (Mitsiades et al. 2006).

Es bleibt zu hoffen, dass die neuen Therapeutika zukünftig in noch umfangreicheren Studien untersucht werden, damit sie ggf. Eingang in die Behandlung finden und die Überlebensrate beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom langfristig zu verbessern können.

## **6 Zusammenfassung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung der Strahlentherapie beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom zu untersuchen. Besonderes Interesse lag in der Gegenüberstellung alleiniger Radiotherapie gegenüber einem multimodalen Konzept, sowie der Frage, inwieweit durch Bestrahlung kurative Erfolge beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom erzielt werden können.

Zu diesem Zweck erfolgte die Datenerhebung der 40 ATC-Patienten, welche sich zwischen 1989 und 2008 in der Universitätsklinik für Strahlentherapie Halle/Saale vorstellten.

Bei allen eingeschlossenen Erkrankten lag ein histologisch gesichertes anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms vor.

Bei der Datenauswertung kristallisierte sich heraus, dass es sich nicht nur in Alters- und Geschlechtsstruktur um ein mit anderen Studien der letzten Jahre ähnliches Kollektiv handelt.

Der Altersmedian lag bei 67 Jahren und Frauen waren mit 65 % überdurchschnittlich oft repräsentiert. Bei der Hälfte lagen zum Diagnosezeitpunkt bzw. im Verlauf Fernmetastasen vor, bei weniger als einem Viertel war ein negativer Lymphknotenstatus nachweisbar und lediglich bei 10 % konnte nach chirurgischer Therapie ein R0 Status erhoben werden.

39 der 40 Patienten wurden bestrahlt, 80% operiert und 15% zytostatisch behandelt.

Die mediane Gesamtdosis betrug 50 Gy. In knapp der Hälfte der Fälle wandte man eine alleinige Photonengegenfeldertechnik an, in 14% die Mehrfeldertechnik, in 32,5% eine Kombination aus beidem. Die Fraktionierung erfolgte überwiegend 1x täglich (87,5%), nur bei jeweils 5% wurde alle 2 Tage bzw. zweimal täglich bestrahlt.

In den Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier ergab sich für das Gesamtkollektiv ein medianes Überleben von 5 Monaten, das 1-Jahres-Überleben betrug 35,2% das 5-Jahres-Überleben 21,6%. Es zeichnet sich also für vorliegende Serie in Gegenüberstellung anderer Studienergebnisse (Vgl. Tabelle 3) ein ziemlich günstiges Bild hinsichtlich des Überlebens ab. Dies kann verschiedene Ursachen haben: zum einen ist der Anteil Operierter im betrachteten Kollektiv mit 80% recht hoch, außerdem wurden Patienten eingeschlossen, die in der Histologie neben anaplastischen auch gut differenzierte Anteile vorwiesen. Dies ist sicherlich ein Kritikpunkt, da leider eine Reevaluation der histologischen Schnitte durch einen Pathologen nicht erfolgen konnte.

Allgemein konnte für 3 Faktoren eine prognostische Relevanz, die signifikant ist, ermittelt werden:

- 1.) der Lymphknotenstatus (N0 vs N+),
- 2.) eine Gesamtdosis der Strahlentherapie  $\geq 50$  Gy und
- 3.) Durchführung einer OP.

Keine statistische Signifikanz aber einen günstigen Einfluss auf die Prognose haben außerdem die Entfernung der Lymphknoten ( $p=0,051$ ) und ein Fehlen von Fernmetastasen ( $p=0,07$ ).

Die Analyse der bis zum letzten Nachverfolgungszeitpunkt Überlebenden zeigt, dass es trotz der oft sehr kurzen Überlebenszeit nach Diagnose eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms, ebenso erstaunlicher- wie erfreulicherweise 9 Langzeitüberlebende mit einem medianem Überleben von 91 Monaten gibt (Vgl. Tabelle 2). Von ihnen wurden alle operiert, 8 von 9 mit einem Gesamtdosismedian von 50 Gy bestrahlt und 2 zytostatisch behandelt. Ein Drittel wies sogar eine Fernmetastasierung auf.

Diese Angaben bestärken in der Hoffnung, dass durch trimodale Therapie, bei der besonders die chirurgische Behandlung und Radiatio ausschlaggebend sind, auch kurative Ergebnisse möglich sind. In Anbetracht der geringen Fallzahl sind die Resultate jedoch mit Vorbehalt zu betrachten.

Der Strahlentherapie kommt weiterhin vor allem in Bezug auf die lokoregionäre Tumorkontrolle zur Abwendung des Erstickungstods eine herausragende Bedeutung zu. Der Trend geht zu höheren Dosierungen von mindestens 40 Gy bis 75 Gy, außerdem zur hyperfraktionierten, akzelerierten Behandlung aufgrund des schnellen Tumorwachstums. Im Einzelfall muss die Therapie in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand geplant werden. Bei noch

nicht sehr weit fortgeschrittenen Tumoren ist in aller Regel eine aggressive trimodale Behandlung indiziert, wobei der Zeitpunkt der Bestrahlung neoadjuvant aber auch adjuvant erfolgen kann. Angesichts der schlechten Prognose und rascher Progredienz sollten beim ATC verkürzte Therapieprotokolle zur Anwendung kommen.

Da trotz aller Bemühungen das mediane Überleben beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom allgemein noch sehr gering ist, bleibt zu wünschen, dass durch umfangreichere Studien neue systemische Therapieoptionen Eingang in die Behandlungspläne finden.

## 7 Literaturverzeichnis

Ahuja, S; Ernst, H (1987) Chemotherapy of thyroid carcinoma. *Journal Endocrinology Invest.*10: 303–310.

Ain, KB; Merrill, JE; Philip, AD (2000) Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase II trial using ninety six hour infusion. *Thyroid* 7: 587-594

Alfano RW; Leppa, SH; Liu, S; Bugge, TH; Ortiz, JM; Lairmore, TC, Duesbery NS, Mitchell IC, Nwariaku F, Frankel AE (2010) Inhibition of tumor angiogenesis by the matrix metalloproteinase-activated anthrax lethal toxin in an orthotopic model of anaplastic thyroid carcinoma. *Mol Cancer Ther* 9 (1): 190–201.

Are, C; Shaha, AR (2006) Educational Review Anaplastic Thyroid Carcinoma: Biology, Pathogenesis, Prognostic Factors, and Treatment Approaches. *Annals of Surgical Oncology* 13 (4): 453-464.

Astl, J; Bahannan, AA; Chovanec, M; Zuntová, A; Dusková, J; Vlcek, P; Betka, J (2010) Anaplastic thyroid carcinoma observed in 27 year pregnant woman from chernobyl area. Review of clinical, pathologic and therapy evidence provides new insight into future treatment protocol. *Sudanese Journal of Public Health* 5: 214–216.

Barzon, L; Pacenti, M; Taccaliti, A; Franchin, E; Bruglia, M; Boscaro, M; et al (2005) A pilot study of combined suicide/cytokine gene therapy in two patients with end-stage anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 90 (5): 2831–2834.

Besic, N; Hocevar, M; Zgajnar, J; Pogacnik, A; Grazio-Frkovic, S; Auersperg, M (2005) Prognostic factors in anaplastic carcinoma of the thyroid - multivariate survival analysis of 188 patients. *Langenbecks Arch Surg H.* 390: 203–208

Besic, N; Hocevar, M; Zgajnar, J (2010) Lower Incidence of Anaplastic Carcinoma After Higher Iodination of Salt in Slovenia. *Thyroid* 20 (6): 623–626.

Bhatia, A; Rao, A; Ang, KK; Di Garden AS, Morrison WH; Rosenthal, DI; Evans DB, Clayman, G, Sherman, S, Schwartz, DL (2009) Anaplastic thyroid cancer: Clinical outcomes with conformal radiotherapy. *Head Neck.* DOI 10.1002/hed.21257

Biermann M, Pixberg M, Riemann B, Schuck A, Heinecke A, Schmid KW, Willich N, Dralle H, Schober O; MSDS study group (2009) Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer – results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial. *Nuklearmedizin* L 48 (3): 89-98.

Brenner, AV, Tronko, MD, Hatch, M, Bogdanova, I, Tetyana, OA, Valery, Lubin, Jay H., Zablotska, LB., Tereschenko, V P., McConnell, RJ., Zamotaeva, Galina A, O` Kane, P, Bouville, CA, Chaykovskaya, LV, Greenebaum, E, Paster, Ihor P, Shpak, VM, Ron, EI-(2011) 131 Dose Response for Incident Thyroid Cancers in Ukraine Related to the Chornobyl Accident. *Environmental health perspectives* 119 (7): 933-9

Brignardello, E.; Gallo, M.; Baldi, I.; Palestini, N.; Piovesan A.; Grossi, E. et al. (2007) Anaplastic thyroid carcinoma: clinical outcome of 30 consecutive patients referred to a single institution in the past 5 years. *European Journal of Endocrinology* H. 156: 425–430.

Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), (2006) Version 3.0, DCTD, NCI, NHH, DHHS, <http://ctep.cancer.gov>, March 31, 2003, published August 9: 15 & 22

Chang, HS; Nam, KH; Chung, WY, Park, CS (2005) Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Therapeutic Dilemma. *Yonsei Medical Journal* 46 (6): 759–764.

Chen, J; Tward, JD; Shrieve, Dennis C; Hitchcock, Ying J (2008) Surgery and Radiotherapy Improves Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma. Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results 1983-2002. *Am J Clin Oncol* 31(5): 460–464.

Cooney, MM; Savvides, P; Agarwala S; Wang, D; Flick, S; Bergant S, Bhakta, S, Lavertu, Ortiz, J, Remick, S et al. (2006) Phase II study of combretastatin A4 phosphate (CA4P) in patients with advanced anaplastic thyroid carcinoma (ATC). *J Clin Oncol* 24: A 5580.

Crevoisier, R de; Baudin, E; Bachelot, A; Leboullex, S; Travagli, JP; Caillou, B; Schlumberger, M (2004) Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and accelerated external radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 60. (4): 1137–1143.

Dark GG; Hill, SA; Prise, VE; Tozer, GM; Pettit, GR; Chaplin, DJ (1997) Combretastatin A-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumor vasculature. *Cancer Res.* 57 (10):1829–1834.

Dasgupta, T; Barani, IJ; Roach, M (2011) Successful radiation treatment of anaplastic thyroid carcinoma metastatic to the right cardiac atrium and ventricle in a pacemaker-dependent patient. *Radiation Oncology*.6 (16), Bd.6. doi:10.1186/1748-717X-6-16

Davies, L; Welsh, G (2006) Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA, The Journal of the American Medical Association.* 295 (18):2164–2167.

Demeter, JL et al de (1991) Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery.* 110: 956–963.

Dralle, H; Damm I; Scheumann GFW et al (1994) Compartment-oriented microdissection of regional lymph-nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surgery Today*:112–121.

Dralle, H; Gimm, O (1996) Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 67: 788–806.

Dralle, H (2008) Maligne Schilddrüsentumoren. Deutsche Krebsgesellschaft. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien. W. Zuckschwerdt Verlag .1-9

Dralle, H; Lorenz, K; Machens, A; Brauckhoff, M; Thanh, Nguyen (2010) Tumortyp- und tumorstadienorientiertes chirurgisches Konzept bei Karzinomen der Schilddrüse. *Onkologie* 7: 666–676.

Dralle, H; Lorenz K; Machens A (2009) Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome. *Chirurg* 80: 1069–1083.

Fleckenstein, K; Münter, M (2006) Schilddrüsenkarzinom. Wannemacher, M; Debus, J; Wenz, F (Hg.): *Strahlentherapie.* Springer Verlag. 436–442.

Foote, RL; Molina, JR; Kasperbauer, JL; Lloyd, RV; McIver, B; Morris, JC, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Hay ID, Smallridge RC, Bible KC (2011) Enhanced Survival in



Locoregionally Confined Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Single-Institution Experience Using Aggressive Multimodal Therapy. *Thyroid*, 21 (1) 25-30

Giuffrida, D.; Gharib, H. (2001) Cardiac metastasis from primary anaplastic thyroid carcinoma: report of three cases and a review of the literature. *Endocrine-Related Cancer*, 8: 71–73.

Goutsouliak, V, Hay, JH (2005) Anaplastic thyroid cancer in British Columbia 1985-1999. *Clin Oncol. R Coll Radiol*. 17 (2): 75–78.

Gupta-Abramson, V; Troxel, AB; Nellore, A; Puttaswamy, K; Redlinger, M; Ransone, K, Mandel, SJ, Flaherty, KT, Loevner, LA, O` Dwyer, Brose, MS (2008). Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 26 (29): 4714–4719.

Haigh, PI; Ituarte, PH.; Wu, HS.; Treseler, PA.; Posner, MD; Quivey, JM, Duh, QY, Clark OH (2001) Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 91 (12): 2335–2342.

Haselwarter K. (2008) Langzeit-Outcome nach chirurgischer Therapie von pT3 –und pT4 Schilddrüsenkarzinomen. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin der Medizinischen Fakultät Regensburg. 17

Hothling, T; Meybier, H; Buhr, H (1990) Status of tracheotomy in treatment of the respiratory emergency in anaplastic thyroid cancer. *Wien Klin Wochenschr*.102: 264–266.

Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds) (2010, posted to the SEER web site, 2011)

SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/),

Husmann, G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf, U (2005/2006) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7

Inai, T; Mancuso, M; Hashizume, H; Baffert, F; Haskell, A; Baluk, P, Hu-Lowe DD, Shalinsky DR, Thurston G, Yancopoulos GD, McDonald DM (2004) Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol* 165 (1): 35–52.

Junor, EJ; Paul, J; Reed, NS (1992) Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 18 (2) 83–88.

Kapp, DS; Livolsi, VA; Sanders, MM (1982) Anaplastic Carcinoma Following Well-differentiated Thyroid Cancer: Etiological Considerations. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 55: 521–528.

Kawada, K; Kitagawa, K; Kamei, S, Inada, M; Mitsuma, A; Sawaki, M, Kikumori, T, Fujimoto, Y, Arima, H, Imai, T, Ando, Y (2010) The Feasibility Study of Docetaxel in Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 40. (6): 596–599.

Kebebew, E; Greenspan, FS; Clark, OH; Woeber, KA; McMillan, A (2005) Anaplastic thyroid carcinoma: Treatment Outcome and Prognostic Factors. *Cancer Volume* 103:1330–1335.

Kepal N. Patel, MD, and Ashok R. Shaha, MD, FACS (2006) Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer. *Cancer Control*. 13 (2): 119-128

Khairy, G (2009) Anaplastic Transformation of Differentiated Thyroid Carcinoma. *International Journal of Health Sciences*. Quassim University. 3.1. 93-96

Kim, JH; Leeper, RD. (1983) Treatment of Anaplastic Giant and Spindle Cell Carcinoma of the Thyroid Gland with Combination Adriamycin and Radiation Therapy. *Cancer* 52: 954–957.

Kim S; Yazici YD, Calzada G; Wang, ZY; Younes, MN.; Jasser, SA, El-Naggar AK, Myers JN (2007) Sorafenib inhibits the angiogenesis and growth of orthotopic anaplastic thyroid carcinoma xenografts in nude mice. *Mol Cancer Ther.* 6. (6): 1785–1792.

Kim TY; Kim KW; Jung TS; Kim JM; Kim SW; Chung KW, Kim EY, Gong G, Oh YL, Cho SY, Yi KH, Kim WB, Park do J, Chung JH, Cho BY, Shong YK (2007). Prognostic factors for Korean patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Head Neck* 29 (8): 765–772.

Klein, M; Picard, E; Vignaud, JM; Marie, B; Bresler, L; Toussaint, B, Weryha G, Duprez A, Leclère J (1999) Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. *J Endocrinol* 161: 41–49.

Kobayashi, T; Asakawa, H. Umeshita K. Takeda T; Maruyama, H; Matsuzuka, F, Monden M (1996) Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 18 (1): 36–41.

Koussis H; Maruzzo M; Scola A; Ide EC; Fassina A; Marioni G, Lora O, Corti L, Karachontziti P, Jirillo A (2010) A Case of Anaplastic Thyroid Cancer with Long-term Survival. *Anticancer Research.* 30 (4): 1273–1278.

Lee N; Puri; Blanco, AI; Chao, KS (2007) Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: An update. *Head Neck* 29 (4): 387–400.

Levendag, PC; Porre, PM de; van Putten WL (1993) Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 125–128.

Lim, KH; Lee, KW; Kim, JH; Park, SY; Choi, SH; Lee, JS (2010) Anaplastic thyroid carcinoma initially presented with abdominal cutaneous mass and hyperthyroidism. *Korean Journal Intern. Med* 25 (4): 450-3

Mann, K; Möller LC., Bockisch A, Quadbeck B, Schmid, KW, Janssen, OE (2005)

Chemotherapie beim Schilddrüsenkarzinom. *Onkologie* 11: 78-86

Matuszczyk, A; Mann, K (2010) Neue Therapieformen beim Schilddrüsenkarzinom. *Onkologie* 16 (7): 690–694.

Guerra Mesa JL; Cassola Santana, JR (2001) Tratamiento multimodal en los carcinomas anaplásicos de tiroides. *Rev Cubana Cir.* 40 (2) 106–110

Mitchell, G, Huddart, R; Harmer, C (1999) Phase II evaluation of high dose accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 50 (1) 33–38.

Mitsiades CS; McMillin, D; Kotoula, V; Poulaki, V; McMullan, C; Negri, J., Fanourakis G, Tseleni-Balafouta S, Ain KB, Mitsiades N. Antitumor effects of the proteasome inhibitor bortezomib in medullary and anaplastic thyroid carcinoma cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 91 (10) 4013–4021.

Moser, Barke, Digel, Freudenberg, Räddecke, Reincke (2002) Schilddrüsenkarzinom , Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum Freiburg/Mannheim, 3. vollständig überarbeitete Auflage.

Nagaiah, G.;Hossain Akm; Mooney, CJ.; Parmentier, J; Remick, SC. (2011) Anaplastic Thyroid Cancer: A Review of Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Journal of Oncology, vol. 2011, Article ID 542358. doi:10.1155/2011/542358: 1– 13

Palestini, N, Brignardello E, Freddi M, Piovesan A, Pipitone Federico NS, Sisto, G, Robecchia A (2010) Surgical treatment of anaplastic thyroid carcinoma. Our experience. Il giornale di chirurgia 31 (6): 282-285

Perri, F; Di Lorenzo, G; Della Vittoria Scarpati, G; Buonerba, C (2011) Anaplastic thyroid carcinoma: A comprehensive review of current and future therapeutic options. World Journal of Clinical Oncology. 2(3): 150–157.

Pochin, EE. (1967) Prospect from the treatment of thyroid carcinoma with radioiodine.

Clinical Radiology 18:113–135.

Reiners C.; Stuschke M.; Dralle H, Voigt W, Schmoll HJ (2006). Schilddrüsenkarzinom, Kompendium Internistische Onkologie 4: 3421–3465.

Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2010) Berlin

Roche B; Larroumets G; Dejax C; Kwiatkowsky F; Desbiez, F; Thieblot, P; Tauveron, I (2010) Epidemiology, clinical presentation, treatment and prognosis of a regional series of 26 anaplastic thyroid carcinomas (ATC) Comparison with the literature. Ann Endocrinol 71: 38–45.

Sauerwein, W; Reiners, C; Lederbogen, S: Kombinierte Strahlen-Chemotherapie beim Anaplastischen Schilddrüsenkarzinom. K.-H. Usadel, B. Weinheimer (Hg.): Schilddrüse 1995 Henning Symposium. SD-Erkrankungen in verschiedenen Lebensabschnitten - 12. Konferenz über die menschliche Schilddrüse de Gruyter., 1996, S. 401–408.

Sautter-Bihl ML, Reiners C: Schilddrüsenkarzinom. Radioonkologie Band 1: Grundlagen. Bamberg, M.; Molls, M.; Sack, H. Zuckschwerdt Verlag.

2. Aufl., 2009, S. 281 -292

Schlumberger, M; Caillou, B: Miscellaneous Tumors of the Thyroid. In Braverman LE, Utiger RD, Werner and Ingbar's the thyroid. A fundamental and clinical text. 7. Aufl. Philadelphia, Pa.: Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, pp 961–963.

Schmid, KW.; Sheu, SY; Tötsch M; Görges, R; Bockisch, A; Mann, K (2005) Pathologie des Schilddrüsenkarzinoms. Onkologie 11: 29–39.

Schmid, KW (2010) Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. Onkologie 16 (7): 644–656.

Schulz-Ertner: Ausgewählte Indikationen zur Strahlentherapie". In Reiser, Maximilian; Born, Christine (Hg.): Radiologie. 2., korr. Aufl. Stuttgart: Thieme (Das duale Lehrbuch), 2006, S. 122–123.

- Shiamaoka K., Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. (1985). A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*, 56 (9): 2155-60
- Siironen, P; Hagström, J; Mäenpää, HO.; Louhimo, J; Heikkilä, A; Heiskanen, I, Arola J, Haglund C (2010) Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: Therapeutic Strategies and Treatment Outcome of 52 Consecutive Patients. *Oncology* 79 (5-6): 400–408.
- Smallridge, RC Copland JA (2010) Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol R Coll Radiol* 22 (6): 486–497
- Sobin LH; Gospodarowicz MK; Wittekind C. (2009) UICC TNM-classification of malignant tumours..: Wiley-Blackwell, Oxford. 7. Aufl.
- Sosa JA; Elisei, R; Jarzab, B; Bal, CS; Koussis, H; Gramza AW, Ben-YR, Gitlitz, BJ, Haugen, B, Karandikar, SM, Khuri, FR, Licitra, LF, Remick, SC, Marur, S, Lu, C, Ondrey, FG, Lu, S, Balkissoon, J.(2011) A randomized phase II/III trial of a tumor vascular disrupting agent fosbretabulin tromethamine (CA4P) with carboplatin (C), and paclitaxel (P) in anaplastic thyroid cancer (ATC): Final survival analysis for the FACT trial. *J Clin Oncol* 29 suppl; abstr 5502
- Sugitani, I, Kasai N; Fujimoto, Y; Yanagisawa A. (2001)
- Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 25. (5): 617-622
- Swaak-Kragten, AT; Wilt, JHW de; Schmitz, PIM; Bontenbal, M; Levendag, PC(2009) Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma - Treatment outcome in 75 patients. *Radiotherapy and Oncology* 92 (1): 100–104
- Tallroth, E; Wallin, G; Lundell, G; Löwhagen, T; Einhorn, J (1987) Multimodality Treatment in Anaplastic Giant Cell Thyroid Carcinoma. *Cancer*, 60 (7) 1428–1431.
- Tennvall, J; Lundell, G; Wahlberg, P; Bergenfelz, A; Grimelius, L; Akerman, M, Hjelm Skog L, Wallin G (2002) Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *British Journal of Cancer* 86: 1848–1853. doi:10.1038/sj.bjc.6600361
- Troch, M, Koperek, O, Scheuba, Chr.; Dieckmann, K; Hoffmann, M, Niederle, B, Raderer M (2010) High efficacy of concomitant Treatment of Undifferentiated (Anaplastic) Thyroid Cancer with Radiation and Docetaxel. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 95 (9): E 54-E 57
- Vincent, L; Kermani, P; Young, LM; Cheng, J; Zhang, F; Shido, K; Lam G, Bompais-Vincent H, Zhu Z, Hicklin DJ (2005): Combretastatin A4 phosphate induces rapid regression of tumor neovessels and growth through interference with vascular endothelial-cadherin signaling. *J Clin Invest* 115 (11): 2992–3006.
- Vordermark; D; Pelz, T; Sieker, F (2010) Die Rolle der externen Strahlentherapie bei der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologie* 16 (7): 695–700.
- Wallin, G; Lundell, G; Tennvall, J (2004) Anaplastic Giant Cell Thyroid Carcinoma. *Scandinavian Journal of Surgery* 93: 272–277.

Wang Y; Tsang, R; Asa, S; Dickson, B; Arenovich, T; Brierley, J (2006) Clinical Outcome of Anaplastic Thyroid Carcinoma Treated with Radiotherapy of Once- and Twice-Daily Fractionation Regimens. *Cancer* 107 (8): 1786–1792.

Weiss, G.: Thyroid. In: Perez and Brady`s “Principles and Practice of Radiation Oncology” 5th edition, Wolters Kluwer/Lipincott, Williams & Wilkins, 2007, pp. 1055-1075

Winship, T; Rosvoll, RV (1961) Childhood thyroid cancer. *Cancer* 14 (4): 734–743.

Wiseman SM, Loree TR, Nestor RR, Hicks, WL, Douglas WG, Anderson GR, Stoler DL (2003) Anaplastic transformation of thyroid cancer: review of clinical, pathologic, and molecular evidence provides new insights into disease biology and future therapy. *Head Neck* 25 (8) 662-670.

Wong, CS; van Dyk, J; Simpson, WJ (1991) Myelopathy following hyperfractionated accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother Oncol.* 20 (1) 3–9.

Yau, T, Lo CY, Epstein, RJ, Lam, AKY; Wan, KY; Lang, BH (2008) Treatment Outcomes in Anaplastic Thyroid Carcinoma: Survival Improvement in Young Patients With Localized Disease Treated by Combination of Surgery and Radiotherapy. *Annals of Surgical Oncology.* 15 (9): 2500–2505.

Zylka-Menhorn, V; Richter-Kuhlmann, E; Meißner, M (2011) Radioaktivität. Folgen von Reaktorunfällen - Fakten und Vermutungen. *Dt. Ärzteblatt: Dt. Ärzte Verlag GmbH.* 108 (13): 568–572.

## 8 Anhang

### 8.1 Erfassungsbogen aller Patienten:

Laufende Nr. : Patienten-ID:  
Name: Geb.-Dat.:

Biopsie Feinnadelaspiration (FNA) Datum:  
Histologie Biopsie /FNA (Klartext, z. B. verschiedene Anteile):  
Grading Biopsie:

Datum Thyreoidektomie  
Histologie Thyreoidektomie (Klartext, z. B. verschiedene Anteile)  
Grading Thyreoidektomie:  
R-Status Thyreoidektomie (R0 –R1)  
Histo Lymphknoten: Anzahl entfernt: Anzahl befallen:  
LK-Kapselüberschreitung ja nein

Sono Hals Datum: Befund (Klartext):  
Schilddrüsenszintigraphie Datum: Befund (Klartext):  
Rö-Thorax Datum: keine Lungenmetastasen  
Lungenmetastasen  
Skelettszintigraphie Datum: keine Skelettmastasen  
Skelettmastasen  
CT-Thorax Datum: keine Lungenmetastasen  
Lungenmetastasen  
Tracheobronchoskopie Datum Trachealbefall kein  
Trachealbefall

Operation nein ja Datum:  
Art des Eingriffs:  
totale Thyreoidektomie subtotale Thyreoidektomie Hemithyreoidektomie  
multiviszerele Resektion incl. Trachea  
Lymphknotendissektion: keine lokale / selektive LK-Dissektion  
Neck dissection bds. Neck diss. li. Neck diss. re.

Tracheostoma ja nein  
makroskopische Reste laut Operateur (R2) ja nein

Recurrensparese ja nein

sonstige Komplikationen (Klartext):

TNM-Stadium bei Vorstellung Strahlentherapie (angeben cT oder pT):

Kapselüberschreitung nein histologisch bestätigt nur  
bildgebend

Trachealbeteiligung nein histologisch bestätigt nur  
bildgebend

zervikaler LK-Befall nein histologisch bestätigt nur  
bildgebend

T laut Akte:

N laut Akte:

M Akte:

Datum 1. Bestrahlung

Datum letzte Bestrahlung

Einzeldosis (Gy)

andere Fraktionierung als 1 x täglich:

Gesamtdosis (Gy)

CT-Planung ja nein

Lagerungshilfen Maske Nackenschale Armhalterung

Photonen-Gegenfelder

obere Feldgrenze:

untere Feldgrenze:

Ausblockung Rückenmark ja (ab GD: )

nein

Photon-Energie (MV):

Mehrfelder-Technik obere Feldgrenze:

untere Feldgrenze:

Gesamtdosis Rückenmark (Maximum).

Photon-Energie (MV):

Anzahl Felder:

Beschreibung Einstrahlwinkel:

andere Technik oder Boost-Technik (Klartext)

Nebenwirkungen (CTCAE):

Adverse Event	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
Rash: dermatitis associated with radiation - <i>Select</i> : - Chemoradiation - Radiation	Dermatitis - <i>Select</i>	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site	Death

keine

Dysphagia (difficulty swallowing)	Dysphagia	Symptomatic, able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing (e.g., altered dietary habits, oral supplements); IV fluids indicated <24 hrs	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (e.g., inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated ≥24 hrs	Life-threatening consequences (e.g., obstruction, perforation)	Death
--------------------------------------	-----------	---------------------------------------	---	--	--	-------

keine

Pat. verstorben ja Sterbedatum: nein last

seen:

Tod tumorbedingt ja (lokal) ja (Fernmet.) nein  
nicht bekannt

lokaler Tumorprogress ja - Befunde (CT, Sono m. Datum):  
nicht bekannt  
kein lokaler Progress bis Tod / last seen

Fernmetastasen im Verlauf ja - Befunde (CT, Sono m. Datum):  
nein



## 9 Thesen

- 1.) Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters. Im untersuchten Kollektiv lag der Altersmedian bei 67,35 Jahren (34-84 Jahren). Frauen sind sowohl in vorliegender Serie (♀/♂; 65%/35%) als auch der Mehrzahl der betrachteten Studienkollektive der Literatur öfter betroffen als Männer.
- 2.) Aufgrund des raschen Tumorwachstums verstirbt die Mehrzahl der Patienten bereits innerhalb der ersten 6 Monate (hier: 60%). Infolge der starken Tumorprogredienz und infausten Prognose ist eine Randomisierung problematisch und es liegen bislang überwiegend retrospektive Studien vor. Die häufigste Lokalisation für Fernmetastasen ist die Lunge, gefolgt von Knochen, Leber und Gehirn.
- 3.) Die operative Entfernung des Malignoms ist mit einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil verbunden – das mediane Überleben beträgt rund 10,5 Monate mit und 3 Monate ohne Operation. Patienten ohne Lymphknotenmetastasen haben eine deutlich höhere Überlebenschance – das mediane Überleben bei ihnen liegt bei 18,3 Monaten, im Vergleichskollektiv bei 4,5 Monaten.
- 4.) Als weiterer statistisch signifikanter Prognosefaktor wurde die Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50 Gy oder mehr identifiziert. Das mediane Überleben bei den mit einer höheren Dosierung bestrahlten Patienten beträgt 10,5 Monate, bei den mit niedriger Dosierung behandelten Patienten lediglich 3 Monate.
- 5.) Die durch Strahlentherapie erreichte Lokalkontrolle leistet einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung des Gesamtüberlebens.
- 6.) Die am häufigsten angewandte Bestrahlungstechnik ist die Gegenfeldtechnik (hier 49,5%), gefolgt von einer Kombination aus Photonengegenfeldertechnik und Mehrfeldertechnik. Im vorliegenden

Kollektiv wurde meist zwischen Processus mastoideus und Trachealbifurkation bestrahlt.

- 7.) Das Ziel der Tumorkontrolle wird am ehesten durch eine multimodale Therapie bestehend aus Operation, Radio – und Chemotherapie erreicht. Die Chemotherapie hat im trimodalen Behandlungsplan den geringsten Einfluss auf das Überleben. Ursache darin liegt wahrscheinlich in einer verstärkten Ausbildung von MRP (multidrug-Resistance-Related Proteine) auf den ATC-Zelllinien und daraus resultierender Chemoresistenz.
- 8.) Ohne Signifikanz jedoch mit einem günstigen Effekt auf das Überleben verbunden sind das Fehlen von Fernmetastasen und die Entfernung von Lymphknoten.
- 9.) Es gibt Langzeitüberlebende beim ATC trotz Fernmetastasen und makroskopischer Tumorreste.
- 10.) Systemische Therapieansätze, die Signalwege auf molekularer Ebene beeinflussen, erwiesen sich in bisherigen Untersuchungen als viel versprechend. Erprobt werden und wurden u.a. Inhibitoren der Angiogenese, Tyrosinkinaseinhibitoren und monoklonale Antikörper gegenüber VEGF.

# Tabellarischer Lebenslauf

## Personendaten

Vor-und Zuname: Anne-Katrin Dumke  
Geburtsdatum: 02.05.1984  
Geburtsort: Halle/Saale  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Wohnort: Alfred-Reinhardt-Str. 51, 06132 Halle/Saale

## Schulbildung

1990-1994 Grundschule Radewell in Halle/Saale  
1994-2003 Friedengymnasium Halle/Saale

## Studium

2003-2004 Studium Economics (B.sc) an der Martin-Luther-  
Universität Halle- Wittenberg  
2004-2011 Studium der Humanmedizin an er Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg  
Physikum: 04.09.2006  
Ärztliche Prüfung: 18.11.2010

## Weiterbildung

06/2011-09/2012 Assistenzärztin Dermatologie der Abteilung Berufsdermatologie, BG-  
Klinik Falkenstein  
Seit 09/2012 Assistenzärztin/wissenschaftliche Mitarbeiterin Klinik für  
Hautkrankheiten Universitätsklinik Jena

## **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

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

Halle, den 21.02.2013

Anne-Katrin Dumke

## **Danksagung**

Diese Arbeit entstand an der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle –Wittenberg.

Mein besonderer Dank gilt dem Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. med. Dirk Vordermark für die Überlassung dieses spannenden Themas, die kontinuierliche wissenschaftliche Betreuung und Beratung und sein fortwährendes Interesse zum Abschluss der Arbeit.

Frau Dr. Pelz möchte ich herzlich danken für die Unterstützung bei der Auswertung der Strahlenpläne und sonstige konstruktive Vorschläge und Anregungen im Entstehungsprozess.

Allen Mitarbeitern der Klinik möchte ich für die freundliche Atmosphäre und das Entgegenkommen bei technischen Fragen danken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder Sebastian bedanken, die mich von jeher in jeder Hinsicht unterstützt haben.