

**Aus der chirurgischen Abteilung des
Bürgerhospital Frankfurt am Main e.V.
Lehrkrankenhaus der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main**

**Präoperatives Calcitoninscreening von Patienten
mit Knotenstrumen mit dem Ziel der
präklinischen Diagnostik eines C-Zell-Karzinoms**

Dissertation

**zur Erlangung des Doktorgrads der Medizin des Fachbereichs Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main**

vorgelegt von
Philipp Eger
aus Wiesbaden

Frankfurt am Main 2008

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. R. A. Wahl

Koreferent: Prof. Dr. F. Grünwald

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2009

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
ZUSAMMENFASSUNG	VII
ABSTRACT	IX
EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG.....	XI
1. GRUNDLAGEN	1
1.1. ANATOMIE DER SCHILDDRÜSE	1
1.1.1. <i>Entwicklungsgeschichte</i>	1
1.1.2. <i>Makroskopische Anatomie</i>	1
1.1.3. <i>Mikroskopische Anatomie</i>	2
1.2. CALCITONIN.....	2
1.2.1. <i>Eigenschaften</i>	2
1.2.2. <i>Bestimmungsverfahren</i>	6
1.2.3. <i>Calcitoninstimulationstest</i>	11
1.3. DIE C-ZELL-HYPERPLASIE	12
1.4. DAS C-ZELL-KARZINOM	14
1.4.1. <i>Pathologie</i>	14
1.4.2. <i>Pathohistologie des C-Zell-Karzinoms</i>	15
1.4.3. <i>Klinik des C-Zell-Karzinoms</i>	16
1.4.4. <i>Diagnose des C-Zell-Karzinoms</i>	16
1.4.5. <i>Therapie des C-Zell-Karzinoms</i>	18
1.4.6. <i>Prognose</i>	20
1.4.7. <i>Hereditäre Formen des C-Zell-Karzinoms</i>	21
2. MATERIAL UND METHODEN.....	25
2.1. CALCITONIN.....	27
2.1.1. <i>Bestimmung des basalen Calcitoninwertes</i>	27
2.1.2. <i>Bestimmung des stimulierten Calcitoninwertes</i>	27

2.2.	QUELLEN DER DATENERHEBUNG.....	27
2.3.	METHODIK.....	28
2.3.1.	<i>Das Patientenkollektiv (Basiskollektiv)</i>	28
2.3.2.	<i>Ausschlusskriterien</i>	29
2.3.3.	<i>Patienten mit erhöhtem Calcitonin.....</i>	29
2.3.4.	<i>Aufteilung des Basiskollektivs.....</i>	29
2.3.5.	<i>Trennung von Patienten mit intern und extern bestimmtem basalen Calcitonin</i>	30
2.3.6.	<i>Calcitoninstimulation.....</i>	30
2.3.7.	<i>Angewandte Operationsverfahren</i>	31
2.3.8.	<i>Immunhistologische Untersuchung</i>	32
2.3.9.	<i>Genetische Untersuchung.....</i>	32
2.3.10.	<i>Vergleich gängiger Grenzwerte mit geschlechtlich differenzierten.....</i>	32
2.3.11.	<i>Patientinnen mit einem pathologischen präoperativen basalen Calcitoninwert von weniger als 10 [ng/l] und mehr als 5 [ng/l]</i>	33
2.3.12.	<i>Genetisch positive Patienten</i>	33
2.3.13.	<i>Statistische Auswertung</i>	33
3.	ERGEBNISSE.....	37
3.1.	DAS BASISKOLLEKTIV	37
3.2.	PATIENTEN MIT ERHÖHTEM BASALEN CALCITONIN (GRUPPE G)	38
3.3.	GEGENÜBERSTELLUNG DER PATIENTEN MIT EXTERN BESTIMMTEN CT UND INTERN BESTIMMTEN CT	43
3.4.	PATIENTEN MIT PATHOLOGISCHEN STIMULATIONSTESTS	46
3.5.	VERGLEICH GÄNGIGER MIT GESCHLECHTLICH DIFFERENZIERTEN GRENZWERTEN	47
3.5.1.	<i>Gruppe G und Gruppe Gα</i>	48
3.5.2.	<i>Gruppe A und Gruppe Aα.....</i>	49
3.5.3.	<i>Gruppe B und Gruppe Bα.....</i>	49
3.6.	PATIENTINNEN MIT EINEM PATHOLOGISCHEN BASALEN CALCITONINWERT UNTER 10 [NG/L]	51
3.7.	BETRACHTUNG DER ANGEWANDTEN OPERATIONSVERFAHREN UND IHRER EFFEKTIVITÄT	54
3.7.1.	<i>Operationsverfahren in einzelnen Gruppen.....</i>	58
3.8.	GESONDERT BETRACHTETE PATIENTEN.....	60
3.8.1.	<i>Patienten mit fortgeschrittenem C-Zell-Karzinom</i>	62
3.8.2.	<i>Patienten mit C-Zell-Karzinom ohne Hypercalcitoninämie</i>	64
3.8.3.	<i>Patienten mit hereditären C-Zell-Karzinomen / C-Zell-Hyperplasie</i>	64
3.9.	KOSTEN	65
4.	DISKUSSION.....	67
4.1.	ENTWICKLUNG DER CALCITONINBESTIMMUNG ALS SCREENING-VERFAHREN ZUR FRÜHERKENNUNG VON C-ZELL-KARZINOMEN	67
4.2.	BEWERTUNG UND DISKUSSION DER ERHOBENEN DATEN.....	74
4.2.1.	<i>Prävalenz der C-Zell-Karzinome im Bürgerhospital 2004 und 2005.....</i>	74

4.2.2.	<i>Gesondert betrachtete Patienten</i>	75
4.2.3.	<i>Geschlechtsspezifische Normbereiche für Calcitonin</i>	76
4.2.4.	<i>Gegenüberstellung von Patienten mit intern und extern bestimmten bCT</i>	78
4.2.5.	<i>Geschlechtsspezifische Differenzierung für Calcitonin Grenzwerte</i>	81
DANKSAGUNG		89
ANHANG 1 – LITERATURVERZEICHNIS		I
ANHANG 2 – GRUPPE G		XIII
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG		XVII
LEBENS LAUF		XIX

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AS	Aminosäuren
bCT	basaler Calcitoninwert
CEA	Carcino-Embryonales-Antigen
CIS	Carcinoma in Situ
CT	Calcitonin
CZH	C-Zell-Hyperplasie
CZK	C-Zell-Karzinom
CZP	C-Zell-Pathologie
D	Durchschnitt
fCZK	familiäres C-Zell-Karzinom
FNAZ	Feinnadelaspirationszytologie
HPT	Hyperparathyreoidismus
IRMA	Immunoradiometric assay
IPTB	isthmuserhaltende totale Bilobektomie
LK	Lymphknoten
M	Median
Max	Maximum
MEN 2a	multiple endokrine Neoplasie Typ 2a
MEN 2b	multiple endokrine Neoplasie Typ 2b
Min	Minimum
NSDEx	Nebenschilddrüsenexzision
path	pathologisch
RET	Tyrosinkinase-Rezeptor-Protein
RIA	Radioimmunoassay
sCT	stimulierter Calcitoninwert
SD	Schilddrüse
Sub	Subtotale Schilddrüsenresektion
TTX	Thyreoidektomie
V.	Vena
Vv.	Venae

Zusammenfassung

Methodik:

Die Daten von 1553 Patienten mit Knotenstrumen, die in den Jahren 2004 und 2005 im Bürgerhospital Frankfurt am Main operiert worden sind, wurden analysiert.

Patienten mit einem bereits klinisch manifestem C-Zell-Karzinom, mit einem Rezidiv oder mit einem durch ein genetisches Familienscreening (MEN 2a, MEN 2b, fCZK) entdeckten C-Zell-Karzinom wurden aus der weiteren Analyse vorerst herausgenommen und in einer gesonderten Gruppe zusammengefasst.

Im weiteren Verlauf erfolgte die Aufteilung der 1553 Patienten in einen Teil, der bereits mit vorbestimmten basalen Calcitoninwerten in das Bürgerhospital überwiesen wurde und in einen anderen Teil, bei dem diese Bestimmung erstmalig im Rahmen des im Bürgerhospital routinemäßig durchgeführten Calcitoninscreenings bei Strumapatienten erfolgte.

Bei beiden Gruppen wurden dann diejenigen Patienten näher betrachtet, die einen pathologischen, präoperativen, basalen Calcitoninwert hatten. Die Grenzwerte für ein pathologisches Ergebnis wurden hierbei nach Geschlecht differenziert: für Männer galt basal 10 [ng/l], für Frauen hingegen 5 [ng/l]. Auf einen pathologisch hohen basalen Calcitoninwert folgte in der Regel bei jedem Patienten ein Calcitoninstimulationstest mit Pentagastrin (i.v. Injektion von 0,5 [µg/kg Körpergewicht], Bestimmung des CT bei Minute 0, 2, 5 10, höchster gemessener CT-Wert galt als stimuliertes CT (sCT)). Hier lagen die Grenzwerte auch nach Geschlecht differenziert bei 100 [ng/l] für Männer und 50 [ng/l] für Frauen.

Nach dem Ergebnis des Stimulationswertes richtete sich die Wahl der Operationsmethode: Fiel der Stimulationstest pathologisch aus, so wurde eine Thyreoidektomie (TTX) oder isthmuserhaltende Thyreoidektomie (IPTB) durchgeführt. War der Stimulationstest dagegen negativ, so wurde eine subtotale Entfernung der Schilddrüse angestrebt.

Bei allen Patienten erfolgte postoperativ neben der histologischen auch eine immunhistologische Untersuchung des entfernten Schilddrüsengewebes, sowie eine erneute Bestimmung der basalen und stimulierten Serumcalcitoninwerte.

Stellte sich in der Immunhistologie eine C-Zell-Pathologie heraus, so wurde bei dem betroffenen Patienten weiterhin noch eine genetische Analyse auf das Vorliegen eines MEN 2a, 2b oder familiären C-Zell-Karzinoms durchgeführt.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte rein deskriptiv. Dabei wurden das arithmetische Mittel, der Median, die Range und der Quartilabstand verwendet. Die Bestimmung einer Signifikanz war zur Beantwortung der Fragestellung nicht nötig.

Ergebnisse:

Von den 1553 Patienten hatten insgesamt 120 ein präoperativ erhöhtes Calcitonin. Von diesen 120 Patienten hatten 14 ein C-Zell-Karzinom, 40 eine C-Zell-Hyperplasie und 66 keine C-Zell-Pathologie. Trennt man diese Gruppe der 120 Patienten in diejenigen, die schon von extern mit einem gemessenen Calcitoninwert kamen (Gruppe A) und diejenigen bei, denen intern im Bürgerhospital im Rahmen des routinemäßigen Calcitoninscreenings erstmals der basale Calcitoninwert bestimmt wurde (Gruppe B), so entfallen auf die Externen 37 und auf die Internen 83 Patienten. Bei den externen Patienten gab es 11 C-Zell-Karzinome (30 %), 22 C-Zell-Hyperplasien (60 %) und vier Patienten hatten keine C-Zell-Pathologie (10 %).

Bei den intern bestimmten Patienten gab es drei C-Zell-Karzinome (4 %), 18 C-Zell-Hyperplasien (22 %) und 62 Patienten hatte keine C-Zell-Pathologie (74 %).

Im präoperativ erfolgten Calcitoninstimulationstest waren in der Gruppe A 27 der 36 getesteten Patienten pathologisch stimulierbar. Von den neun nicht stimulierbaren Patienten hatten 6 eine CZH und drei keine CZP. In der Gruppe B waren 14 der 57 getesteten Patienten pathologisch stimulierbar. Von den 43 nicht stimulierbaren Patienten hatten 9 eine CZH und 33 keine CZP. Bei den extern überwiesenen Patientinnen fand sich kein Fall mit einem basalen Calcitoninwert über 5 [ng/l] und unter 10 [ng/l]. Die Zahl derjenigen Patientinnen, die intern bestimmt worden sind und diese Kriterien erfüllten lag bei 39.

Von diesen 39 Patientinnen hatte eine Patientin ein C-Zell-Karzinom, drei eine C-Zell-Hyperplasie und 35 hatten keine C-Zell-Pathologie.

Die Kosten für die Stimulationstests, die bei diesen 39 Patientinnen mit einem niedrig pathologischen Calcitoninwert von über 5 [ng/l] aber unter 10 [ng/l] in den Jahren 2004 und 2005 angefallen sind, beliefen sich auf 2.073,60 €.

Schlussfolgerung:

Die Berücksichtigung der verschiedenen Normalbereiche bei der Calcitoninbestimmung von Männern und Frauen und der daraus resultierenden verschieden hohen Grenzwerte führte zu der präoperativen Diagnose von einem C-Zell-Karzinome und drei C-Zell-Hyperplasien (davon ein Indexfall) in der Gruppe der intern bestimmten Patienten, die bei den bisherigen Grenzwerten von 10 [ng/l] basal nicht aufgefallen wären.

Nachteilig war eine hohe Anzahl an falsch positiven Ergebnissen bei Patienten die keine C-Zell-Pathologie aufwiesen.

Die durch die differenzierten Grenzwerte entstehende finanzielle Mehrbelastung ist zwar deutlich, aber in Anbetracht der Ergebnisse vertretbar, so dass weiterhin eine Differenzierung angestrebt werden sollte.

Abstract

Methods:

Data from 1553 patients who underwent surgery on the thyroid lobe because of thyroid nodes was analyzed.

Exclusion criteria have been a clinical manifest medullary thyroid carcinoma (MTC), a relapse of a MTC or patients who were diagnosed in the course of a genetic family screening for multiple endocrine neoplasia (MEN) Type 2a, 2b or familial MTC (fMTC). These patients were grouped and analyzed separately.

The group of 1553 patients was then divided. One part of the group consisted of patients whose basal calcitonin (bCT) had already been measured when they had come to the Bürgerhospital Frankfurt for surgery. The other part of patients had their first measurement of bCT in the course of the routine CT-screening which is done on every patient with thyroid nodes who undergoes surgery in the Bürgerhospital Frankfurt.

Each group was searched for patients who had a pathological bCT, whereas over 10 [ng/l] for men and over 5 [ng/l] for women was considered as pathological. On every patient with such a pathological CT-value the stimulated CT (sCT) had to be measured too. This calcitonin stimulation was performed with pentagastrin (i.v. injection with 0,5 [µg/kg bodyweight]; measurement at minute 0, 2, 5, 10, highest measured CT value was taken as the stimulated CT value (sCT)). In the same way as the bCT the pathological limit for the sCT was different for men and women: for men > 100 [ng/l], for women > 50 [ng/l].

The result of the CT stimulation test was important for the choice of the extent of the surgery: a pathological sCT was an indication for a total thyroidectomy or an isthmus preserving total bilobectomy. A subtotal thyroidectomy was performed when the sCT was not pathological. After the operation the removed thyroid tissue was examined histological and immunohistological. Also a second postoperative measurement of both bCT and sCT was performed.

If the immunohistological examination revealed a c-cell pathology (CCP) such as an MTC or a c-cell hyperplasia (CCH) the affected patient was also analyzed genetically for a MEN 2a, 2b or fMTC.

The statistical evaluation was carried out completely descriptive. Therefore statistical tools such as the average, the median, the range and quartiles were used. Statistical significance was not necessary to answer the question.

Results:

Of the 1553 patients, 120 had an pathological elevated preoperative bCT. Of these 120 patients, 14 had a MTC, 40 a CCH and 66 had no CCP at all. This group of 120 patients has been divided into one group with patients, who came to the Bürgerhospital Frankfurt with bCT already measured (group A) and into one group with patients, where the measurement was performed in the course of the routine CT screening in the Bürgerhospital Frankfurt for the first time (group B). The first group A consisted of 37 patient, eleven with a MTC (30 %), 22 with a CCH (60 %) and four patients without any CCP (10 %). The second group B consisted of 83 patients, three with an MTC (4 %), 18 with a CCH (22 %) and 62 without any CCP (74 %). The CT could be stimulated pathologically in 27 of 36 tested patients from the first group A. From the nine patients who could not be stimulated six had a CCH and three had no CCP. In group B 14 of 57 tested patients where stimulated pathologically, from the other 43 patients nine had a CCH and 33 had no CCP.

In group A no female patient had a bCT higher than 5 [ng/l] und lower than 10 [ng/l]. In group B this criteria fulfilled 39 females, one had MTC, three had a CCH and 35 had no CCP.

The expense in the years 2004 and 2005 for the CT stimulation test of these 39 female patients with a pathological bCT of higher 5 [ng/l] and lower 10 [ng/l] has been 2.073,60 €.

Conclusion:

The consideration of different physiological CT values for men and women and different pathological benchmarks resulting from this led to the preoperative diagnosis of one MTC and three CCH (of which one was also a genetical INDEX case) in group B (i.e. CT screening in the Bürgerhospital Frankfurt for the first time). These patients would not have been diagnosed under the common limit values for CT of 10 [ng/l] for both men and women.

A drawback was a higher number of patients with apparent pathological CT results but no evidence of any CCP.

Although the additional cost caused by the lower benchmark for women is clearly a burden, it is justifiable considering the result.

Einleitung und Zielsetzung

Das C-Zell-Karzinom ist zwar eine seltene, aber prognostisch sehr ungünstige maligne Erkrankung der Schilddrüse. Nur eine frühe Diagnose und operative Behandlung kann das Überleben des Patienten entscheidend verlängern.

Um diese frühe Diagnose stellen zu können, hat im Laufe der letzten drei Jahrzehnte das Calcitonin als Tumormarker immer mehr an Bedeutung gewonnen und wird heute als verlässlicher Hinweis auf das Vorliegen eines C-Zell-Karzinoms gesehen.

Mit der Entwicklung der Testverfahren zur Bestimmung des Calcitonins wuchs auch die Genauigkeit mit der man dieses messen konnte und damit kam die Frage auf, ab wann ein Calcitoninwert erhöht ist und damit eine maligne Entartung der C-Zellen nahelegt.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, die Ergebnisse eines im Bürgerhospital durchgeführten routinemäßigen Calcitoninscreenings von operierten Strumapatienten auszuwerten und festzustellen, in wie weit die hier definierten basalen Grenzwerte von 10 [ng/l] für Männer und 5 [ng/l] für Frauen diagnostisch wertvolle Parameter sind, um vom Vorliegen eines C-Zell-Karzinoms ausgehen zu können.

1. Grundlagen

1.1. Anatomie der Schilddrüse

1.1.1. Entwicklungsgeschichte

Die Anlage der Schilddrüse entspringt zum größten Teil aus dem Epithel des Mundbodens. Um den 24. Entwicklungstag kommt es zu einer Ausstülpung des Schlunddarms, die sich nach kaudal hin vergrößert. Diese Ausstülpung bildet den schlauchförmigen Ductus thyroglossus, aus dessen Enden die beiden Schilddrüsenlappen hervorgehen. Aus dem unpaaren Ende des Ductus thyroglossus geht der Schilddrüsenisthmus hervor, aus Überbleibseln des eigentlichen Schlauchs der Lobus pyramidalis.

Während der Entwicklung der beiden Schilddrüsenlappen kommen diese auch mit dem Ultimobranchialkörper in Kontakt.

Der Ultimobranchialkörper geht von der 4., vermutlich auch 5., Schlundtasche ab und es gibt experimentelle Hinweise darauf, dass sich in ihm Zellen der Neuralleiste einnisten und hier weiter differenzieren.

In der weiteren Entwicklung kommt es zu einer Einwanderung der beiden Ultimobranchialkörper in die beiden Schilddrüsenlappen. Hier lösen sich die Ultimobranchialkörper auf und es bilden sich aus Ihnen Zellstränge und Zellnester zwischen den Schilddrüsenfollikeln.

Man geht davon aus, dass die Calcitonin produzierenden C-Zellen sich von den beschriebenen eingewanderten Zellen der Neuralleiste herleiten (3 S. 197f, 83 S 442).

1.1.2. Makroskopische Anatomie

Die Schilddrüse besteht aus dem unpaaren Isthmus, und ihren beiden Seitenlappen, dem Lobus dexter und sinister. Bei ca. 30% der Individuen kommt noch ein aufsteigender Lobus pyramidalis hinzu. Die Schilddrüse ist von einer Kapsel umgeben, der Capsula fibrosa, deren inneres Blatt die Schilddrüse fest umschließt und deren äußeres in Verbindung mit den umliegenden Organen steht. Zwischen beiden Blättern laufen die die Schilddrüse versorgenden Gefäße.

Topographisch liegt die Schilddrüse der Trachea mit ihrem Isthmus direkt auf, ist mit ihr durch die Capsula fibrosa relativ fest verbunden und umschließt sie nach dorsal mit ihren beiden Lappen.

Versorgt wird die Schilddrüse durch je zwei arterielle Gefäße rechts und links, nämlich aus der A. carotis externa durch die A. thyroidea superior und aus dem Truncus thyrocervicalis durch die A. thyroidea inferior.

Die venösen Abgänge der Schilddrüse sammeln sich in einem oberflächlichen Netz aus dem mehrere größere Stämme abgehen, die in ihrer Lage und ihrem Verlauf sehr variabel sind. Häufig ist kranial eine V. thyroidea superior, die in die V. jugularis mündet, sowie kaudal mehrere Vv. thyroidea mediae, die über die A. carotis hinweg in die V. jugularis interna münden (3 S. 198-200).

1.1.3. Mikroskopische Anatomie

Das innere Blatt der Capsula fibrosa durchzieht die Schilddrüse und unterteilt sie in Läppchen. Jedes dieser Läppchen besteht aus einer Vielzahl an Follikeln. Diese sind mit dem Kolloid gefüllt, einer trüben Masse, die aus Thyreoglobulin besteht und dem daran gebunden Schilddrüsenhormon Thyroxin.

Die Follikel werden begrenzt von den Epithelzellen, die basal einer Basallamina aufsitzen. Je nach Stadium sind diese Epithelzellen flach (inaktiv) oder kubisch bis säulenförmig (aktiv). Zwischen diesen Epithelzellen liegen verstreut die parafollikulären Zellen oder auch C-Zellen. Sie liegen eingekeilt zwischen den Epithelzellen, haben aber keinen Kontakt zum Follikel. Ihr Anteil an der Schilddrüse beträgt ca. 0,1% und sie kommen vor allem im oberen Drittel der Seitenlappen vor (34, 107). Im Isthmus und den vorderen Abschnitten der Lappen fehlen sie. Sicher zu sehen sind sie nur durch spezielle immunhistochemische Markierungen. Im Elektronenmikroskop fallen sie durch zahlreiche Sekretgranula auf, die neben den Hormonen Serotonin und Dopamin vor allem das für diese Zellen bezeichnende Hormon Calcitonin enthalten (3 S 200-3).

1.2. Calcitonin

1.2.1. Eigenschaften

Calcitonin wurde 1962 erstmals entdeckt. Zu dieser Zeit nahm man an, dieses Peptid würde in der Nebenschilddrüse produziert und sezerniert, stellte dann aber fest, dass sein wirklicher Entstehungsort die parafollikulären Zellen der Schilddrüse – die C-Zellen – sind. Aufgrund dieser späteren Erkenntnis wird Calcitonin auch als Thyreocalcitonin bezeichnet (52 S. 863f).

Dem reinen Calcitonin geht das Präprocalcitonin voraus. Dieses Peptid wird im Menschen auf dem Chromosom 11 codiert und besteht aus 136 Aminosäuren (AS). Neben dem in der Mitte des Peptids befindlichen Calcitonin beginnt die AS-Kette am N-terminalen Ende mit einer Leadersequenz (25 AS), gefolgt von dem so genannten aminoterminalen, calcitoninbenachbarten Peptid (NCAP, Aminoprocalcitonin, 57 AS), dem Calcitonin selbst (32 AS) und dem carboxylterminalen, calcitoninbenachbarten Peptid (CCAP, oder auch Katalcalcin, 16 AS). Zwischen dem Calcitonin und dem NACP sowie CCAP liegt jeweils noch eine kleine Peptidbrücke von 2, bzw. 4 AS Länge.

Posttranslational erfolgt dann die Aufteilung des Präprocalcitonins. Die Abspaltung der Leadersequenz ergibt das Procalcitonin. Dieses wird weiter aufgespalten in die unreifen Vorstufen von Aminoprocalcitonin, Calcitonin und Katalcalcin. Die Reifung des Calcitonins erfolgt durch Amidierung am C-terminalen Ende des Peptids. Dieser Prozess ist entscheidend für die biologische Aktivität des Calcitonins (**Abbildung 1, S. 4**).

Die Neben- und Vorstufen des Calcitonins sind beim gesunden Menschen in geringen Mengen im Blut vorhanden. Bei Infektionen kann vor allem das Procalcitonin stark ansteigen (105).

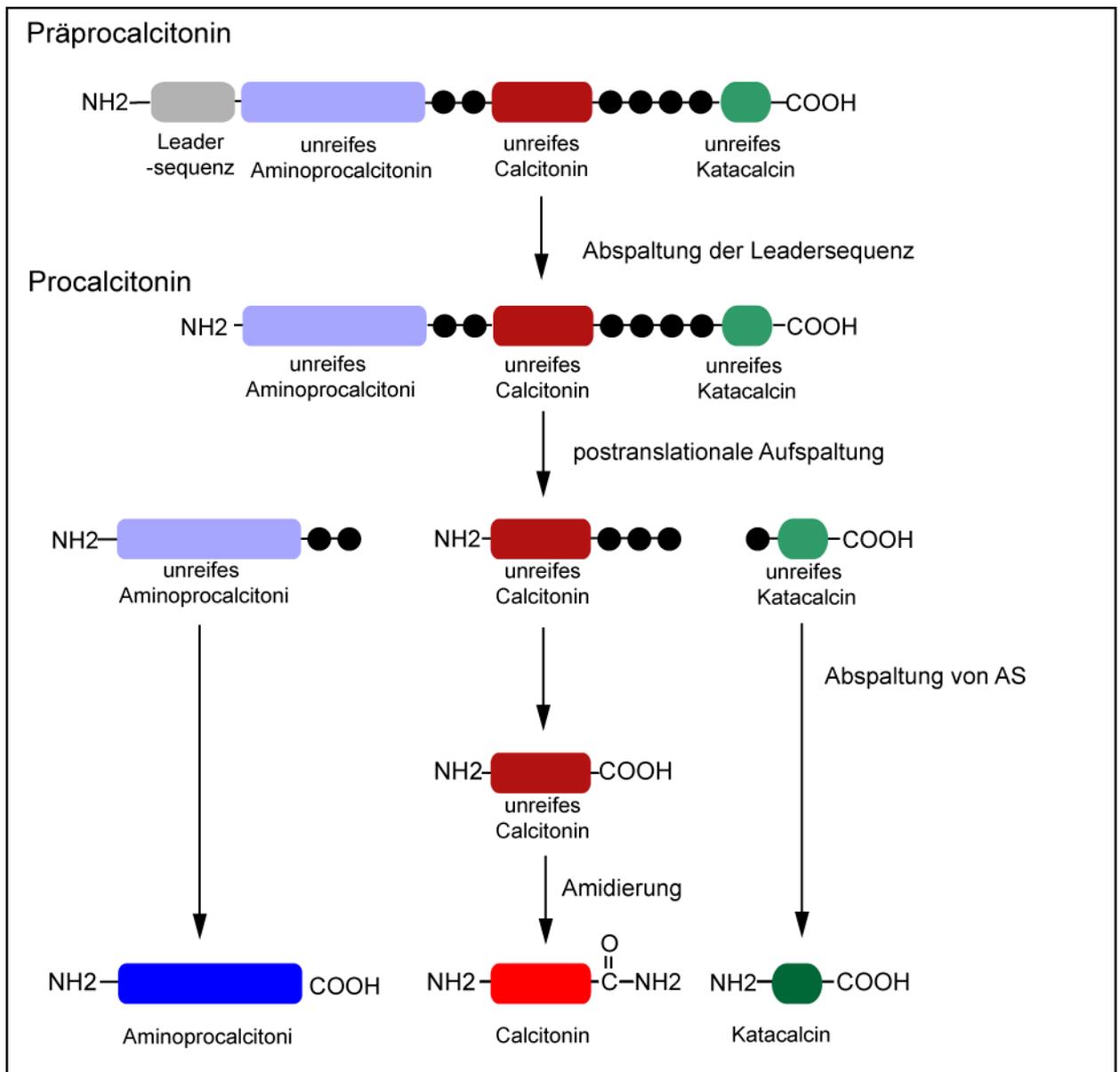


Abbildung 1: Biosyntheseweg des Calcitonins und seiner Nebenprodukte

Hauptregulator der Calcitoninsekretion aus den C-Zellen der Schilddrüse ist der Serumkalziumwert. Bei einem Anstieg kommt es zu einer vermehrten Sekretion von Calcitonin. Dieser Anstieg der Serumcalcitoninkonzentration unterliegt aber einer zeitlichen Begrenzung. Bei einer persistierenden Hyperkalzämie kommt es zu einem nur vorübergehenden Anstieg der Serumcalcitoninkonzentration mit einem nachfolgenden Abfall in den Normbereich. Auch eine weitere Erhöhung des Serumkalziums während einer Hyperkalzämie bewirkt nur einen kurzzeitigen Anstieg der Calcitoninsekretion.

Bei einer lang andauernden Hypokalzämie hingegen kommt es zu einer verstärkten Abgabe von Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse.

Der eigentliche Stimulus, nämlich das Kalzium, gelangt über bestimmte Kalziumkanäle in den Intrazellularraum der C-Zellen und bewirkt dort durch einen Konzentrationsanstieg die Calcitoninsekretion.

Neben diesem Hauptstimulus spielt noch ein rezeptorvermittelter Sekretionsreiz über die Erhöhung des intrazellulären cAMP-Gehaltes eine Rolle. Beta-adrenerge Agonisten haben

dabei eine stimulierende, alpha-adrenerge Agonisten und Dopamin eine hemmende Wirkung auf die Calcitoninfreisetzung.

Weiterhin existiert bei Gesunden eine positive Korrelation zwischen dem Serumphosphat und dem Serumcalcitonin. Bei der Infundierung von Phosphat kommt es bei Abfall der Serumkalziumkonzentration trotzdem zu einem Anstieg des Serumcalcitonins.

Neben diesen wirksamen Stoffen beeinflussen ebenfalls verschiedene gastrointestinale Hormone den Calcitoninhaushalt. Neben dem für die Untersuchung des C-Zell-Karzinoms wichtigen Pentagastrin wirken auch Hormone wie Cholezystokin-Pankreozymin, Glucagon, Caerulein, Sekretin und Gastrin auf die Sezernierungsrate des Calcitonins.

Die Wirkung des Calcitonins zielt auf eine Regulierung des Kalziumhaushaltes ab. Hierbei wird der Kalziumserumwert mit Hilfe des Antagonisten Parathormon genau eingestellt. Hat Parathormon die Aufgabe, schnell viel Kalzium dem Körper zur Verfügung zu stellen, so bewirkt Calcitonin eine Senkung des Kalziums im Plasma. Dies geschieht durch mehrere Effekte des Calcitonins:

Durch die hypokalzämische Wirkung kommt es zu einer Reduktion des Serumkalziums. Dieser Effekt ist vor allem von der Höhe des Knochenumsatzes abhängig. Ist dieser niedrig ausgeprägt, kann auch nur wenig Kalzium im Knochen gebunden werden.

Die hemmende Wirkung auf die Osteoklasten verhindert einen weiteren Abbau des Knochens und damit eine Lösung des in den Hydroxylapatitkristallen gebundenen Kalziums. Die Hemmung kommt durch eine Verminderung der resorptiven Oberfläche, genannt „ruffled border“, bei den Osteoklasten zustande. Neben diesem Effekt kommt es auch zu einer durch Calcitonin induzierten Abnahme der Beweglichkeit und der Proliferationsrate bei den Osteoklasten.

Neben der Hemmung des Knochenabbaus reguliert das Calcitonin auch den Ausstrom des Kalziums aus der Knochenzellgrundeinheit. Diese Wirkung tritt besonders schnell auf und ist Grundlage des beschriebenen hypokalzämischen Effekts.

Neben der Verminderung des Knochenabbaus gibt es auch eine durch Calcitonin vermittelte Speicherung von Kalzium im Knochen. Hierbei kommt es zu einer Vermehrung von Kalzium an der Knochenoberfläche. Hier anliegende Zellen, die so genannten „bone lining cells“, werden hormonell von Calcitonin beeinflusst und liegen mit den Osteozyten von einer Flüssigkeit umgeben in direkter Nachbarschaft. Durch Calcitonin kommt es zu einer vermehrten Anreicherung von Kalzium in dieser Flüssigkeit mit einer Erhöhung der Dichte und nachfolgender Bildung von Hydroxylapatitkristallen.

Ein bei einem Patienten gemessener pathologisch erhöhter Serumcalcitoninspiegel kann einerseits durch einen Messfehler verursacht sein (siehe: **1.2.2, S. 6**) oder verschiedene andere Ursachen haben.

Das C-Zell-Karzinom – je nach Stadium – sowie die C-Zell-Hyperplasie gehen mit teilweise stark erhöhten basalen und stimulierten Calcitoninwerten einher (43, 82).

Biochemisch okkulte C-Zell-Karzinome, die nur ein leicht erhöhtes Calcitonin aufweisen oder gar keine unphysiologische Erhöhung haben, sind beschrieben, aber selten (85).

Verschiedene andere neoplastische Erkrankungen, wie das kleinzellige Bronchialkarzinom (28, 54) und das neuroendokrine supraglottische Larynxkarzinom (55) können auch zu einer Erhöhung des Calcitoninspiegels führen. Die hier zu messenden basalen Calcitoninwerte fallen im Gegensatz zu denen von C-Zell-Karzinomen niedrig aus und bei einer Stimulation erhält man in der Regel Werte, die den basalen Calcitoninwert kaum oder nur um ca. das Zweifache übersteigen (54).

Neben den neoplastischen Veränderungen kann ein erhöhtes Serumcalcitonin auch durch eine Niereninsuffizienz verursacht sein. Hierbei ist vor allem der basale Wert erhöht, wohingegen eine Stimulierbarkeit ausbleibt oder nur geringfügig ausgeprägt ist (22, 45, 50, 66)

Medikamentös kann ein erhöhter Serumcalcitoninspiegel bei der Gabe von Omeprazol (Protonenpumpenhemmer) auftreten. Unter Therapie kommt es neben der verminderten Säureproduktion im Magen zu einer vermehrten Sezernierung von Gastrin, welches wiederum einen steigernden Einfluss auf den Serumcalcitoninspiegel hat (21).

1.2.2. Bestimmungsverfahren

Die Bestimmung des Calcitonins begann in den 70er Jahren mit den Radioimmunoassays (RIA). Ihre Sensitivität war relativ gering, niedrig pathologische Calcitoninerhöhungen fielen nicht auf und gleichzeitig wurden wegen Kreuzreaktionen mit Dimeren und anderen Formen des Calcitonins falsch hohe Werte gemessen.

Die RIAs wurden durch die genaueren Immunoradiometric Assays (IRMA) abgelöst. Zwei hochspezifische, monoklonale Antikörper ergaben eine höhere Sensivität und Spezifität.

Die aktuellsten Messverfahren arbeiten heute mit der Chemilumineszenzmethode, so dass der Gebrauch von radioaktiven Substanzen entfällt und schnell und zuverlässig eine große Anzahl an Testreihen maschinell durchgeführt werden kann.

1.2.2.1. RIA (Radioimmunoassay)

Das erste Testverfahren, mit dem eine Calcitoninbestimmung lange Jahre erfolgte, war das Radioimmunoassay.

Bei diesem Verfahren erfolgt eine Inkubation des Testserums mit einer unbekannt Menge an Calcitonin mit einer bekannten Menge an radioaktiv markiertem Calcitonin und einem spezifischen Antikörper mit hoher Affinität zum Calcitonin. Während der Inkubation konkurrieren markiertes und nicht markiertes Calcitonin um die Bindung mit dem zugegeben Antikörper.

Nach der Inkubationsphase werden die Antikörper vom Rest der Probe getrennt und die radioaktive Emission gemessen. Mit Hilfe dieses Wertes und einer Eichkurve kann dann die Konzentration des im Serum enthaltenen Calcitonins ermittelt werden.

War die vorherige Serumcalcitoninkonzentration hoch, so erhält man niedrigere Emissionswerte, war sie niedrig, so erhält man entsprechend hohe Emissionswerte (**Abbildung 2, S. 7**).

Die Nachweisgrenze des basalen Calcitonins lag mit dem Radioimmunoassay deutlich höher, als die heutiger Tests (38, 78, 89).

Ein wesentlicher Grund dafür lag in der Heterogenität, in welcher das Calcitonin im Serum vorkommt, andere Gründe ergaben sich aus den verschiedenen verwendeten Antikörpern (33, 91).

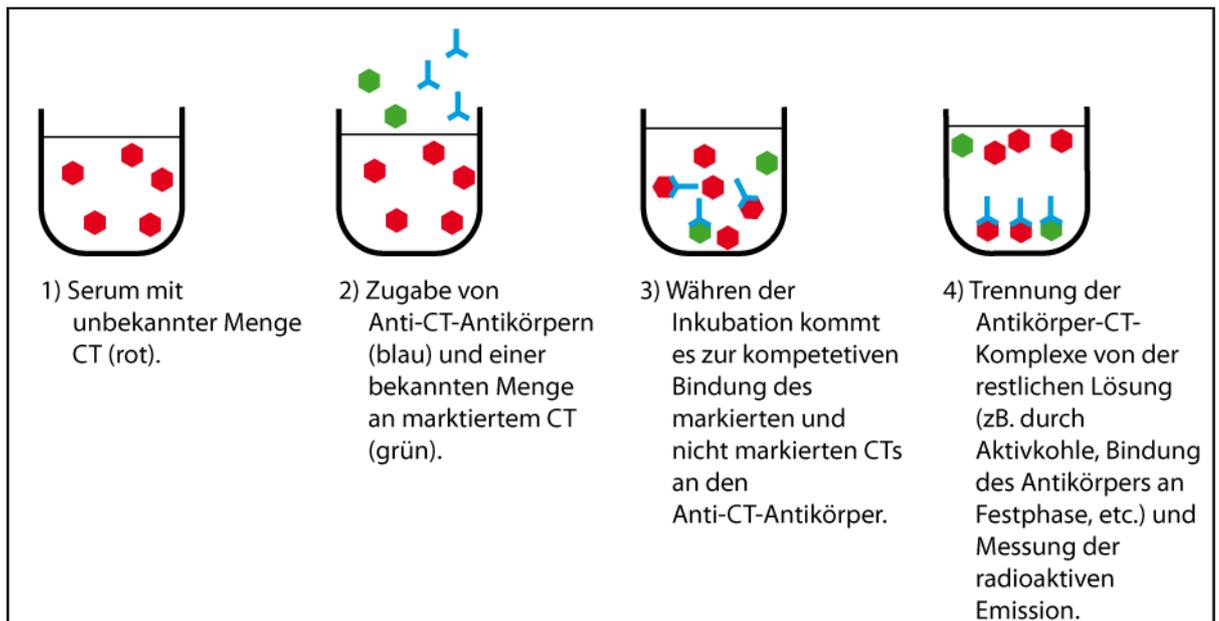


Abbildung 2: RIA, schematische Darstellung der Funktionsweise

1.2.2.2. IRMA (Immunoradiometric Assay)

Eine wesentliche Verbesserung brachte das von Motté et al. 1988 entwickelte erste immunoradiometrische Testverfahren (IRMA = Immunoradiometric Assay) zur Bestimmung des Serumcalcitonins, welches sich eines monoklonalen Antikörpers bediente (63). Die bis dahin verwendeten Testverfahren, die polyklonale Antikörper verwendeten, wiesen untereinander nicht vergleichbare Messergebnisse auf und hatten - wie schon beschrieben - eine deutlich niedrigere Sensivität.

Bei dem Testverfahren von Motté et al. wurden aus einer Reihe von monoklonalen Antikörpern zwei aufgrund ihrer hohen Affinität und daraus resultierender höherer Sensivität gegenüber den anderen Antikörpern ausgewählt. Die beiden Antikörper arbeiteten nach dem Sandwichprinzip. Der erste Antikörper (Antikörper CT07) fungierte als Bindungsantikörper. Er war an eine Festphase gebunden und band an die Region 11 – 17 des Calcitonins. Der zweite Antikörper war löslich. Er band spezifisch an die Region 26 – 32 des Calcitonins. An Ihn war ^{125}I gebunden dessen radioaktive Aktivität bei der späteren Auswertung gemessen werden konnte und somit der Antikörper als Markierungsantikörper diente (**Abbildung 3, S. 8**).

Die Sensivität wurde von Motté et al. mit 10 [ng/l] angegeben (63).

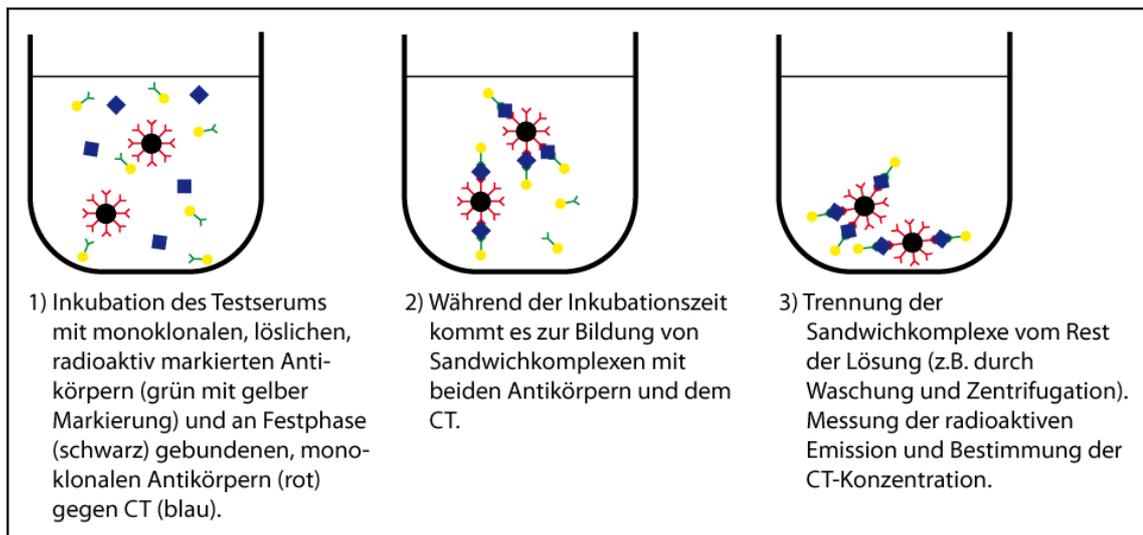


Abbildung 3: IRMA, schematische Darstellung der Funktionsweise

Die stark erhöhte Spezifität und Sensitivität des IRMA mit zwei monoklonalen Antikörpern gegenüber dem bis dahin herkömmlichen RIA wurde in einem direkten Vergleich der beiden Messmethoden nachgewiesen. Perdrisot und Bigrogne verglichen hierzu 1990 drei zu der Zeit herkömmlichen RIAs mit dem von Motté neu entwickelten IRMA. Allein neben der viel niedrigeren Nachweisgrenze von 2,5 [ng/l] zur vorherigen von ca. 25 [ng/l] fiel besonders beim Calcitoninstimulationstest auf, dass die RIA niedrig pathologische Ergebnisse nicht nachweisen konnte. Mit diesem Testverfahren konnten nur halb so viele pathologisch stimulierbare Patienten gefunden werden, wie mit der neueren IRMA (73).

Trotz der hohen Spezifität und Sensitivität kann es auch hier zu einer Beeinflussung der Messergebnisse kommen. Tommasi et al. berichteten 2001 über eine Interferenz mit heterophilen Antikörpern. Hierbei ergeben sich basal hohe Calcitoninwerte, ein nachfolgender Calcitoninstimulationstest war aber nur leicht erhöht. Nach Inaktivierung der heterophilen Antikörper kam es zu einer Normalisierung des basalen Calcitoninwertes (96).

1.2.2.3. Chemilumineszenz-Immunoassay

Das neueste Verfahren der Calcitoninbestimmung, das bei den Patienten des Bürgerhospitals angewendet wurde, verzichtet auf die Messung radioaktiver Emissionen und setzt stattdessen die Chemilumineszenz ein.

Die entnommenen Serumproben, sowohl zur Bestimmung des basalen Calcitoninwertes, als auch für den Calcitoninstimulationstests, wurden nicht im hauseigenen Labor auf ihre Calcitoninkonzentration hin untersucht, sondern alle in das Labor der Bioscientia GmbH (Ingelheim) geschickt.

Dort wurden die Proben mit dem Nichols Advantage System (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA 92673 USA) analysiert. Das Nichols Advantage System löste das zuvor

verwendete Immulite 2000 System ab (DPC, Diagnostic Products, Corporation, 5700 West 96th Street, Los Angeles, CA 90045-5597, USA).

Beide Systeme werden in ihrer Funktion im Folgenden noch genauer erläutert.

1.2.2.4. Immulite 2000

Mit dem System Immulite 2000 und dem Immulite 2000 Calcitonin erfolgt eine Messung des Serumcalcitonins mit Hilfe der Chemilumineszenz.

Der Test erfolgt in zwei Inkubationsschritten. Im ersten Schritt wird das Serum mit zwei Antikörpern zusammengebracht. Der erste Antikörper ist ein monoklonaler Antikörper der Maus. Dieser befindet sich auf der Oberfläche von kleinen Kügelchen und ist spezifisch für das Calcitonin. Der zweite Antikörper ist ein polyklonaler Antikörper der Ziege, welcher mit alkalischer Phosphatase konjugiert ist. In dieser ersten Inkubationsphase kommt es zur Bildung von Sandwichkomplexen zwischen beiden Antikörpern und dem Calcitonin.

Im zweiten Schritt erfolgte eine Waschung der Probe und eine zweite Inkubation bei welcher erneut das Reagenz mit dem polyklonalen Antikörper hinzugegeben wird. Es erfolgt eine erneute Waschung der Probe und nachfolgend die Zugabe eines luminogenen Substrats. Dieses Substrat ist Adamantyl-dioxetanphosphat. Es wird von der alkalischen Phosphatase in ein instabiles Zwischenprodukt umgesetzt, das beim Zerfall ein Photon aussendet. Mittels eines Photoverstärkers wird dieses Lumineszenzsignal dann in „counts per second“ gemessen und mittels einer Eichkurve die Serumcalcitoninkonzentration bestimmt (**Abbildung 4, S. 10**).

Als pathologisch galten Werte für Männer von $\geq 8,4$ [ng/l] und für Frauen von ≥ 5 [ng/l]. Diese Werte basierten auf der Bestimmung von 120 gesunden Männern und 90 gesunden Frauen.

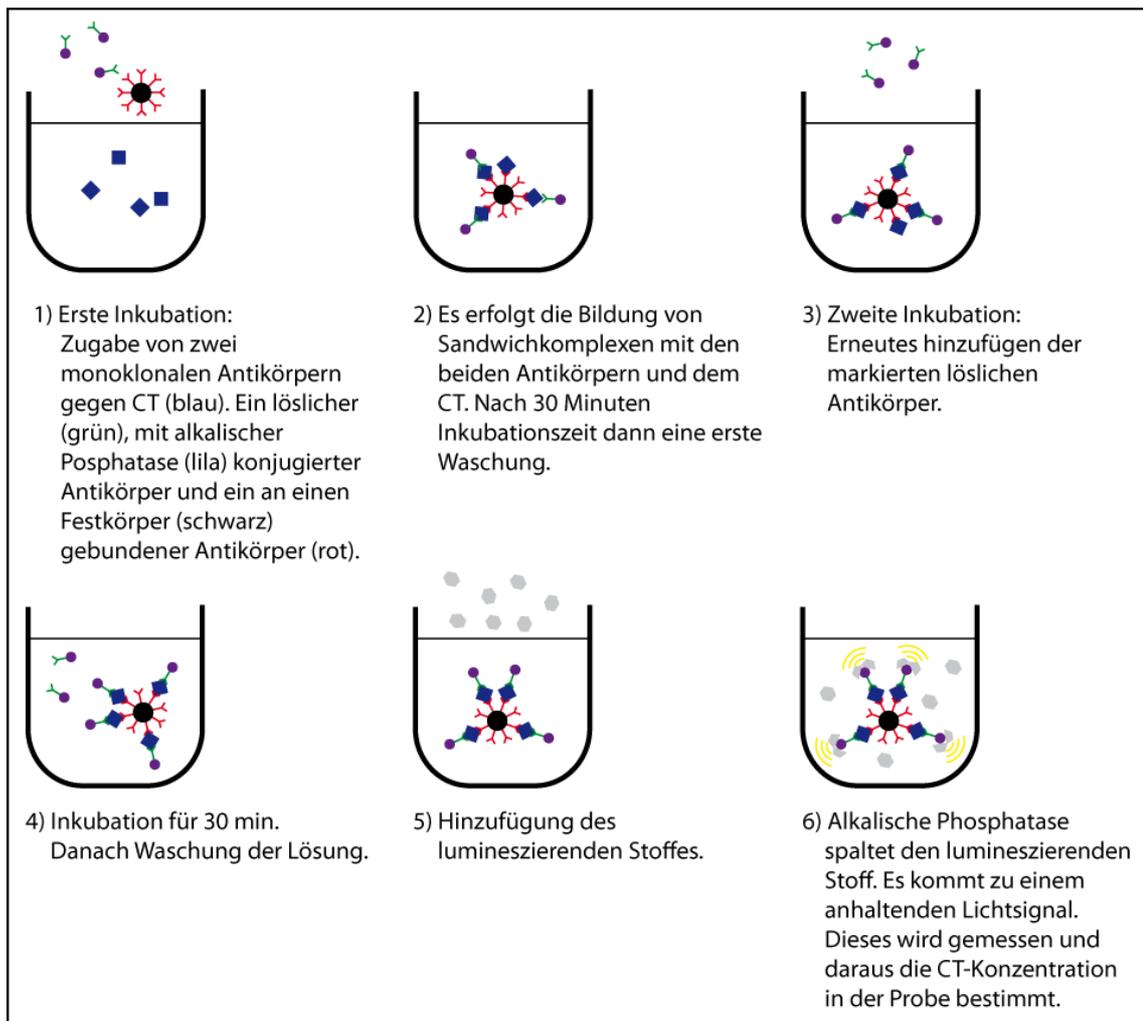


Abbildung 4: Immulite 2000 System, schematische Darstellung der Funktionsweise

1.2.2.5. Nichols Advantage

Mit dem Nichols Advantage Chemilumineszenz-Calcitonin-Immunoassay und dem Nichols Advantage System kann der Serumgehalt des Calcitonins quantitativ bestimmt werden.

Das Verfahren läuft komplett automatisiert in zwei Inkubationsschritten ab.

Im ersten Schritt wird die Probe mit zwei monoklonalen Antikörpern gegen humanes Calcitonin inkubiert. Der eine Antikörper ist mit Biotin gekoppelt, der zweite mit einem Acridium-Ester.

Calcitonin bildet mit diesen beiden Antikörpern einen Sandwich-Komplex.

Im zweiten Inkubationsschritt werden mit Streptavidin beschichtete Magnetpartikel zur Probe hinzugegeben. Streptavidin bindet mit einer hohen Affinität nicht kovalent an Biotin. So kann eine hochspezifische Bindung des Sandwich-Komplexes an eine Festphase erreicht werden.

Nach anschließender Waschung wird die Probe in das System-Luminometer transportiert. Hier werden zwei Reagenzien hinzugegeben: Wasserstoffperoxid und verdünntes Natriumhydroxid.

Durch diese Zugabe kommt es zu einer Oxidierung des Acridium-Esters und damit zu einer Anregung des Moleküls. Bei der nachfolgenden Rückkehr in den Grundzustand tritt eine

Lichtemission auf. Diese wird von dem System über zwei Sekunden erfasst und in Form von relativen Lichteinheiten ausgedrückt (**Abbildung 5, S. 11**).

Die für das Nichols-Advantage Verfahren ermittelten Grenzwerte – 146 gesunde Erwachsene wurden getestet (m: 72, f: 74) – ergaben für Männer $\leq 11,5$ [ng/l] und für Frauen $\leq 4,6$ [ng/l].

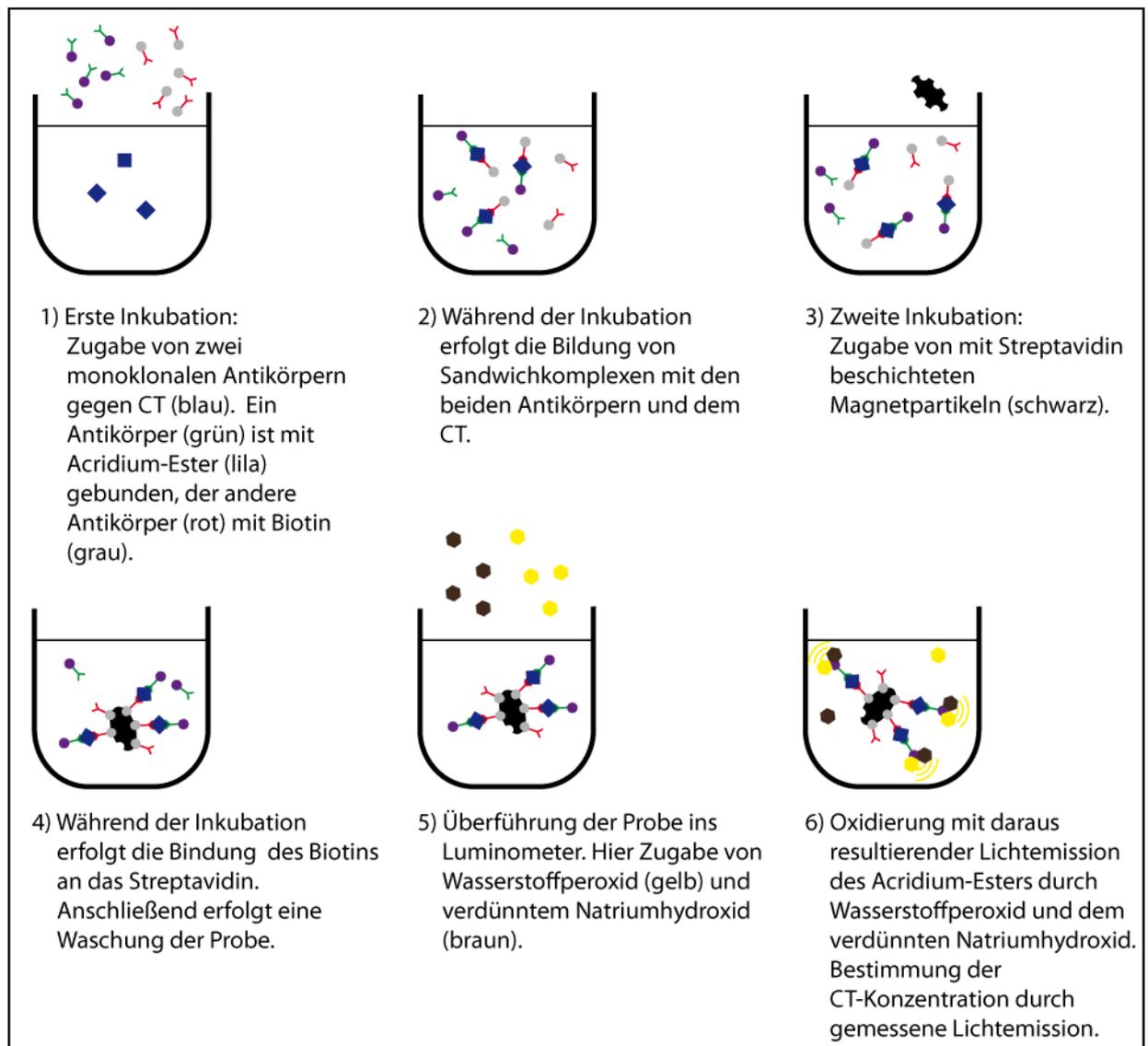


Abbildung 5: Nichols Advantage System, schematische Darstellung der Funktionsweise

1.2.3. Calcitoninstimulationstest

Neben der Bestimmung des basalen Calcitoninwertes ist die Messung des stimulierten Calcitoninwertes von großer Bedeutung für die präoperative Diagnostik und auch die postoperative Nachsorge beim C-Zell-Karzinom. Bei einem erhöhten basalen Wert kann zum Teil erst in Verbindung mit dem stimulierten Calcitoninwert eine valide Aussage über das mögliche Vorliegen eines C-Zell-Karzinoms getroffen werden (siehe **Kapitel 4.1, S. 67**).

Beim Calcitoninstimulationstest wird durch die Zugabe eines Wirkstoffes (entweder oral oder parenteral) die Ausschüttung von Calcitonin gesteigert. Vor, während und in definierten Abständen nach der Gabe des Wirkstoffes werden Blutproben dem Probanden entnommen und auf die Höhe ihres Calcitoninspiegels hin untersucht. Der höchste gemessene Wert ergibt dann das Ergebnis des Tests.

In der Vergangenheit wurden als mögliche Wirkstoffe, neben dem Einsatz von Whisky (19), vor allem die Substitution von Kalzium, Omeprazol und Pentagastrin diskutiert.

Ist man in den siebziger Jahren noch von einer Kombination aus Kalzium und Pentagastrin als bestes Testverfahren ausgegangen (104), so stellte man später fest, dass der Stimulationstest durch eine Pentagastrininfusion alleine der effektivere sei (26). Omeprazol alleine wurde in einer Arbeit aus den Neunzigern zwar als gute Alternative zu dem nebenwirkungsreicheren Pentagastrin vorgestellt (21), konnte sich aber bei einer weiteren Studie im Jahre 2002 nicht in der Höhe der erreichten Serumcalcitoninwerte gegenüber dem Pentagastrin behaupten (100), so dass dieses auch heute noch für den Calcitoninstimulationstest verwendet wird.

1.3. Die C-Zell-Hyperplasie

Im Laufe der Jahre wurde die C-Zell-Hyperplasie in ihren verschiedenen Formen unter diesem Begriff zusammengefasst. Richtigerweise muss aber unterschieden werden zwischen Formen mit unterschiedlicher Pathogenese und Prognose für den betreffenden Patienten vor allem im Hinblick auf die Entwicklung eines C-Zell-Karzinoms.

Histologisch sind normale C-Zellen beschrieben als in kleinen Gruppen vorkommende, zwischen den Follikeln der Schilddrüse liegende Zellen (siehe **Kapitel 1.1.3, S. 2**).

In der familiären Form der C-Zell-Hyperplasie – also im Rahmen einer MEN 2a oder MEN 2b – kommt die C-Zell-Hyperplasie, wie auch die „normale“ oder physiologische, vor allem in den oberen zwei Dritteln der lateralen Schilddrüsenlappen, seltener in den kaudalen Abschnitten vor. Die C-Zell-Hyperplasie in der familiären Form korreliert stark mit einer Hypercalcitoninämie (entweder stimuliert oder auch basal) und gilt als neoplastische C-Zell-Hyperplasie oder auch Carcinoma in Situ (CIS) (51).

Die mikroskopische Betrachtung der C-Zellen erfolgt mittels HE Färbung der Präparate, wobei die beste Darstellung der Zellen durch die Verwendung von markierten Antikörpern gegen das Calcitonin der C-Zellen erreicht wird (**Abbildung 6, S. 13**).

Eine C-Zell-Hyperplasie liegt definitionsgemäß dann vor, wenn die Dichte der C-Zellen im mikroskopischen Präparat 40 Zellen /cm² übersteigt und in mindestens 3 Feldern mit 100-facher Vergrößerung mehr als 50 C-Zellen zu finden sind (35).

Perry et al. stellten 1996 (74) eine Arbeit vor, in der die neoplastische C-Zell-Hyperplasie klar von der physiologischen unterschieden wurde. Beide wurden als eigenständige Entitäten

definiert. Entscheidend für die histopathologische Unterscheidung war nicht die reine Quantität der C-Zellen, sondern deren Qualität. Bei der neoplastischen C-Zell-Hyperplasie konnte man atypisch runde, polygonale oder spindelförmige Zellen sehen. Lag neben der neoplastischen C-Zell-Hyperplasie auch ein C-Zell-Karzinom vor, so waren die Zellen beider Läsionen zytologisch identisch. Die neoplastischen C-Zellen ließen sich in der HE-Färbung gut erkennen und durch die Anfärbung des Calcitonins besonders hervorheben.

Perry et al. postulierten, dass die neoplastische C-Zell-Hyperplasie nicht nur die Präkanzerose in der Gruppe der hereditären C-Zell-Karzinome darstelle, sondern auch in der Gruppe der sporadischen. Den Hinweis darauf gab die Zufallsdiagnose eines sporadischen C-Zell-Karzinoms von 4 mm Größe in Verbindung mit einer neoplastischen C-Zell-Hyperplasie. Es lag die Vermutung nahe, dass bei den sporadischen C-Zell-Karzinomen die Hyperplasie bei Diagnosestellung und Therapie schon von dem Karzinom „überwachsen“ worden sei. Die physiologische C-Zell-Hyperplasie scheint in keiner erkennbaren Verbindung mit dem C-Zell-Karzinom zu stehen (74).

Die Rate der C-Zell-Hyperplasien in der Gesamtbevölkerung scheint im Vergleich zu dem Auftreten von C-Zell-Karzinomen sehr hoch zu sein. 1997 veröffentlichten Guyétant et al. eine Autopsiestudie, bei der die Schilddrüsen von 42 Verstorbenen auf das Vorliegen einer C-Zell-Hyperplasie hin untersucht wurden. Die Verstorbenen hatten alle keine Schilddrüsenerkrankungen, es konnte keine Erhöhung des Serumcalcitoninwertes festgestellt werden und sie waren genetisch nicht vorbelastet. Trotzdem erfüllten 33% der untersuchten Präparate die Kriterien einer C-Zell-Hyperplasie (34).

Diese scheint Beobachtungen nach vermehrt aufzutreten in Verbindung mit Veränderungen der Follikelzellen (1, 87), Hyperparathyreoidismus (95), bei chronisch lymphozytärer Thyreoiditis (35) und älteren Menschen sowie Hypergastrinämie (51).

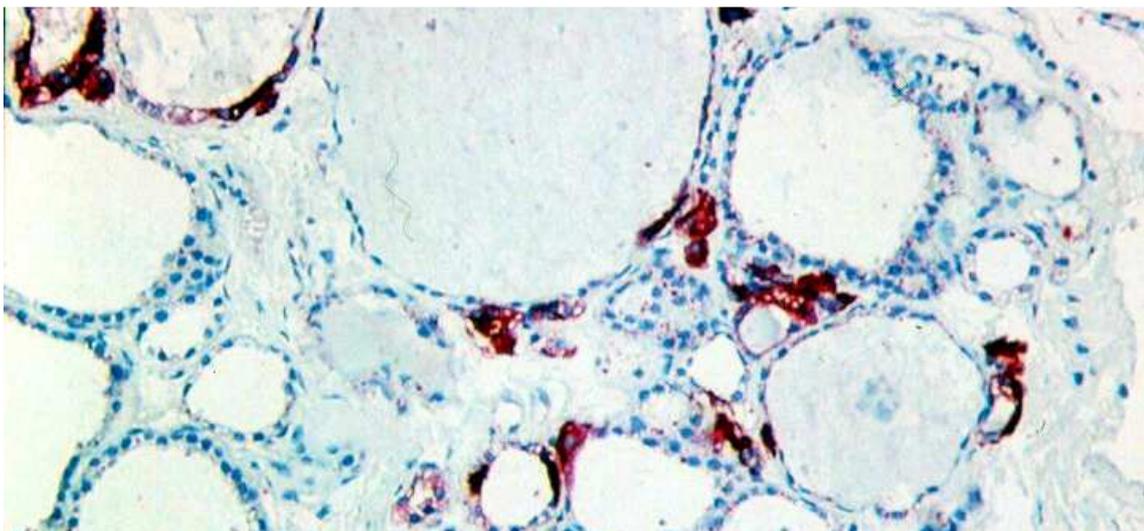


Abbildung 6: Darstellung von C-Zellen im Präparat durch immunhistologische Anfärbung von Calcitonin

1.4. Das C-Zell-Karzinom

Das C-Zell-Karzinom (CZK, oder auch medulläres Schilddrüsenkarzinom genannt), ist ein maligner Tumor der Schilddrüse. Es wurde erstmalig als solches 1959 von Hazard et al. beschrieben. Er erkannte es in histologischen Präparaten als abgrenzbares solides Gewebe mit einem amyloiden Anteil im Stroma des Tumors (37).

Zur Klärung der Herkunft des C-Zell-Karzinoms trug Williams 1966 bei: Er postulierte nach histologischen Vergleichen von C-Zell-Karzinomen von Hunden, Ratten und Menschen, dass das C-Zell-Karzinom auch beim Menschen von den parafollikulären Zellen (auch C-Zellen) der Schilddrüse ausgehen müsse (106).

1.4.1. Pathologie

Das C-Zell-Karzinom sezerniert neben Calcitonin und Carcino-Embryonalem-Antigen (CEA), welches die wichtigsten Tumormarker sind, auch adrenocorticotropes Hormon, vasoaktives intestinales Peptid, Somatostatin, Substanz P und Melanin (75).

Das C-Zell-Karzinom hat an allen malignen Schilddrüsenerkrankungen einen Anteil von ca. 8 % (10, 24, 41, 81).

Das C-Zell-Karzinom wird unterteilt in das sporadisch auftretende C-Zell-Karzinom und in das hereditäre C-Zell-Karzinom. Diesem liegt der Entartung der C-Zellen ein genetischer Defekt auf dem zehnten Chromosom zu Grunde.

Die hereditären C-Zell-Karzinome kommen entweder aufgrund genetischer Prädisposition alleine als familiäre C-Zell-Karzinome (fCZK) vor oder in Verbindung mit einem Krankheitskomplex, der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2a oder Typ 2b (MEN 2a, MEN 2b).

Die Gesamtheit aller C-Zell-Karzinome ist ca. zu 75% als sporadischen Ursprungs definiert und zu ca. 25% als hereditären (11, 72, 76, 81). Bei den hereditären C-Zell-Karzinomen kommen ca. 70% in Verbindung mit einer MEN2a vor, weitere 20% im Rahmen eines familiären C-Zell-Karzinoms und ca. 10% in Verbindung mit einer MEN2b (10, 15, 18, 24, 60, 72). Die Aggressivität des C-Zell-Karzinoms ist in den drei verschiedenen hereditären Formen unterschiedlich. Am gefährlichsten ist das C-Zell-Karzinom in Verbindung mit der MEN2b, gefolgt von dem in Verbindung mit MEN2a. Das familiäre C-Zell-Karzinom hat die beste Prognose.

Die sporadischen C-Zell-Karzinome treten am ehesten in der vierten oder fünften Lebensdekade auf, die familiären dagegen schon sehr viel früher. Zum Diagnosezeitpunkt liegt der Altersgipfel dieser Patienten in der zweiten bis dritten Lebensdekade (Ausnahme: die Diagnose durch Familienscreening, (siehe **Kapitel 1.4.7, S. 21**) (10, 60, 76, 81).

Im Gegensatz zu seinem relativ langsamen Wachstum hat das C-Zell-Karzinom die Eigenschaft, schon sehr früh vor allem in die regionalen Lymphknoten zu metastasieren, was einen hohen Anteil an Patienten zur Folge hat, die bei Diagnosestellung bereits einen Lymphknotenbefall vorweisen (24, 81). Neben der Metastasierung in die regionalen

Lymphknoten kommt es bei fortschreitendem Krankheitsverlauf auch zu Fernmetastasierung in Leber, Knochen, Lunge und Nebennieren.

Das C-Zell-Karzinom ist in der sporadischen Form meist in einem Lappen der Schilddrüse lokalisiert und liegt dort als solitärer Knoten vor, wohingegen das familiäre C-Zell-Karzinom meist bilateral und multifokal auftritt.

Bei der makroskopischen Betrachtung des C-Zell-Karzinoms im Präparat imponiert das sporadische C-Zell-Karzinom als scharf begrenzter, teils gekapselter, gräulich bis weißlicher Tumor, die hereditäre Form zeigt zumeist ein bilaterales und multifokales Auftreten mit unterschiedlich großen, unscharf begrenzten Herden, die sich aber wie die sporadische Form in der Farbgebung grau-weiß zeigen (84).

1.4.2. Pathohistologie des C-Zell-Karzinoms

Bei der makroskopischen Betrachtung des C-Zell-Karzinoms imponiert dies in der sporadischen Form als scharf begrenzter, teils gekapselter, gräulich bis weißlicher Tumor, der solitär in der Schilddrüse vorliegt (**Abbildung 7, S.15**).

Bei der hereditären Form zeigt sich zumeist ein bilaterales und multifokales Auftreten mit unterschiedlich großen unscharf begrenzten Herden die sich aber wie die sporadische Form in der Farbgebung grau-weiß zeigen.

Mikroskopisch sieht man einen soliden Tumor mit monomorphen, polygonalen und spindeligen Zellen zwischen denen in ca. 60 – 80% der Fälle Amyloid abgelagert ist (**Abbildung 8, S. 16**).

Neben diesem mikroskopischen Erscheinungsbild kann das C-Zell-Karzinom aber auch in anderen histologischen Formen auftreten: so z.B. in einer glandulären, papillären oder oxyphilen Variante. Dieses breite histologische Spektrum des C-Zell-Karzinoms macht es erforderlich, zur sicheren histologischen Diagnosestellung das Präparat mittels immunhistochemischer Untersuchungen zu beurteilen (84).

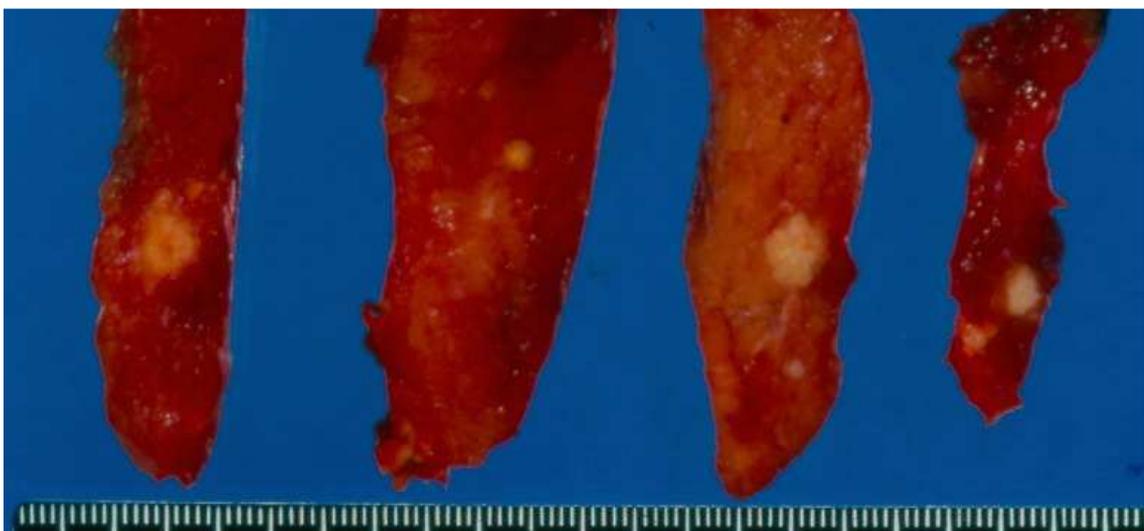


Abbildung 7: Abbildung eines multifokalen C-Zell-Karzinoms im Präparat

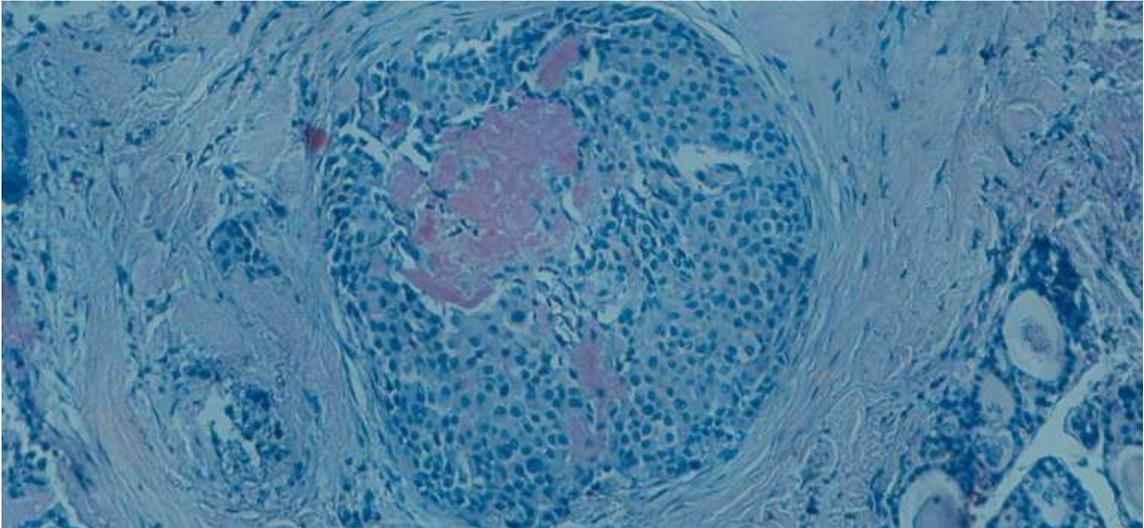


Abbildung 8: C-Zell-Karzinom mit zentralen Amyloidablagerungen

1.4.3. Klinik des C-Zell-Karzinoms

Eine ausgeprägte Klinik findet sich bei dem C-Zell-Karzinom erst in einem relativ weit fortgeschrittenen Stadium. Vorher stellen sich erkrankte Patienten dem Arzt meistens mit unklaren Knoten vor oder diese werden bei Routinekontrollen sonographisch beschrieben. Bei Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium kann es dann zu ausgeprägten Diarrhöen (13), zu Heiserkeit und Schluckbeschwerden kommen.

Bei ausgeprägtem Wachstum und Metastasierung ist eine Palpation des Karzinoms über den betroffenen Lymphknoten und der Schilddrüse möglich.

Die letztendliche Diagnose ist aber aus keinem der hier gezeigten klinischen Hinweise auf ein C-Zell-Karzinom herleitbar (81).

1.4.4. Diagnose des C-Zell-Karzinoms

Der Weg zur Diagnose des C-Zell-Karzinoms führt meistens über die Klärung der Dignität von bei Patienten aufgefallenen Tumoren in deren Schilddrüse.

Wie bei jeder körperlichen Untersuchung steht auch hier an erster Stelle die Palpation der Schilddrüse inklusive der benachbarten Lymphknotenregionen. Ist das Karzinom schon weiter fortgeschritten und haben sich Metastasen in den Lymphknoten entwickelt, so kann man dies unter Umständen tasten und so schon eine erste Verdachtsdiagnose stellen.

Nach der Palpation erfolgt in der Regel die sonographische Beurteilung der Schilddrüse. Zwar kann man hier nicht zwischen den verschiedenen Formen maligner Entartungen der Schilddrüse unterscheiden, doch gibt es sonographische Hinweise, die bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen helfen können (2) (**Abbildung 9, S. 17**).

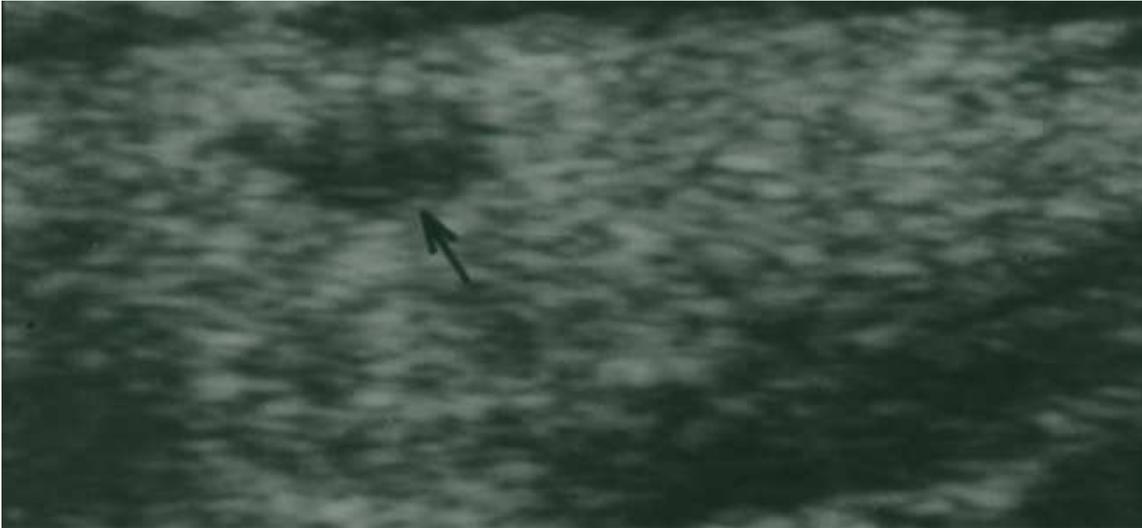


Abbildung 9: Sonographische Darstellung eines okkulten Z-Cell-Karzinoms

Neben der Sonographie kann noch als weitere bildgebende Diagnostik die Szintigraphie hinzugezogen werden. Hierbei stellt sich das C-Zell-Karzinom beim standardmäßigen Szintigramm mit markiertem Radiojod (J-131) als kalter Knoten dar (24).

In den neunziger Jahren wurde aufgrund der Feststellung, dass einige C-Zell-Karzinome einen Somatostatinrezeptor auf ihrer Zelloberfläche exprimieren (77), eine szintigraphische Bildgebung mit verschiedenen Somatostatinanaloga unternommen (vor allem mit In-111 markierten Octreotiden). Hierbei konnte aber nur eine geringe Sensitivität und Spezifität erreicht werden, so dass der diagnostische Nutzen letztendlich umstritten blieb. Vor allem kleinere Läsionen wurden nicht gefunden, so dass die Octreotid-Szintigraphie eher als additives diagnostisches Hilfsmittel zum Aufspüren von größeren Herden und Fernmetastasen (z.B. pulmonal oder ossär) eingesetzt wurde (25, 46, 47).

Neben den beschriebenen nuklearmedizinischen diagnostischen Verfahren kann – vor allem zum Zwecke des Stagings – auch das Durchführen eines Computertomogramms oder eines Magnetresonanztomogramms hilfreich sein, um eventuelle Metastasen, vor allem in der Leber und im Bereich des Mediastinums aufzuspüren (30, 49).

Die beschriebenen bildgebenden Verfahren geben einen Hinweis auf eine vorliegende Erkrankung, eine eindeutige Diagnose liefern sie allerdings nicht. Diese wird erst durch eine histologische Untersuchung von verdächtigen Läsionen in der Schilddrüse möglich. Präoperativ wird in diesem Fall deshalb bei erhöhtem Verdacht eine Feinnadelaspirationszytologie durchgeführt. Eine Indikation zur Feinnadelaspirationszytologie ergibt sich laut den Leitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, www.awmf.org) vor allem bei klinisch und / oder sonographisch malignomverdächtigen Knoten mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm und bei schnell wachsenden Veränderungen der Schilddrüse.

Bei der Feinnadelaspirationszytologie wird, meist sonographisch geführt, eine Punktion des verdächtigen Knotens vorgenommen. Das daraus gewonnene Gewebe wird dann histologisch

untersucht um so präoperativ eine Aussage über die histopathologischen Eigenschaften des Knotens treffen zu können.

Hierin liegt auch der Schwachpunkt der Technik. Erstens ist sie stark von der Erfahrung und dem Können des durchführenden Arztes abhängig und zweitens werden kleinere Läsionen oft im Vorfeld nicht erkannt und deshalb von der Punktion auch nicht getroffen. Im Vergleich zu einer Bestimmung des präoperativen Calcitoninwertes kann mit der Feinnadelaspirationszytologie gerade bei Läsionen die kleiner 1 cm sind eine schlechtere Aussage darüber treffen ob ein C-Zell-Karzinom vorhanden ist oder nicht.

Die präoperative Calcitoninbestimmung gilt deshalb schon seit längerem als der zuverlässigste präoperative Marker für das Vorhandensein eines C-Zell-Karzinoms. Hoch pathologische Werte, sowohl basale als auch stimulierte, sprechen für ein C-Zell-Karzinom und verschiedene Studien zeigten, dass im Vergleich zu der Feinnadelaspirationszytologie mehr Patienten mit dieser Erkrankung entdeckt wurden als dies allein durch die Punktion der Fall gewesen wäre. Auch war in der Regel die Krankheit bei diesen Patienten weniger weit fortgeschritten, womit bessere therapeutische Optionen bestanden und damit auch eine bessere Prognose für den Patienten (40, 67, 68, 69, 70).

Neben dem Calcitonin dient das carcinoembryonale Antigen (CEA) als weiterer Tumormarker des C-Zell-Karzinoms (8, 36, 43). Die genaue Rolle des carcinoembryonale Antigens ist nicht vollständig geklärt, allerdings geht man davon aus, dass es nicht mit der Höhe des Calcitonins im Verlauf der Erkrankung korreliert, sondern vor allem bei fortgeschrittenen C-Zell-Karzinomen zu messen ist (7).

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines hereditären C-Zell-Karzinoms ist eines der wichtigsten diagnostischen Mittel die molekulargenetische Untersuchung auf das Vorliegen einer MEN 2a, MEN 2b oder eines familiären C-Zell-Karzinoms. Bei einem positiven Ergebnis sollte eine prophylaktische Thyreoidektomie in Erwägung gezogen werden oder wenigstens eine engmaschige Kontrolle des Calcitoninspiegels (siehe **Kapitel 1.4.7, S. 21**).

1.4.5. Therapie des C-Zell-Karzinoms

1.4.5.1. Thyreoidektomie

Beim Vorliegen eines C-Zell-Karzinoms ist bis heute die einzig effektive Therapie die operative. Es muss zu einer kompletten Entfernung der Schilddrüse kommen (Thyreoidektomie), um die Gefahr eines Rezidivs oder das Übersehen von bestehenden Mikrotumoren zu vermeiden (5). Wie schon erwähnt, wächst das C-Zell-Karzinom zwar nicht schnell, aber es metastasiert früh in die regionären Lymphknoten. Da man intraoperativ nicht immer mit Sicherheit beurteilen kann, ob ein Lymphknoten betroffen ist oder nicht, wird heute standardmäßig neben der Thyreoidektomie auch die systematische Ausräumung des zervikozentralen

Lymphknotenkompartiments durchgeführt. Besteht prä- oder intraoperativ schon der Verdacht auf das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, so werden neben dem zervikozentralen auch die beiden zervikolateralen Kompartimente angegangen. Eine transsternale Ausräumung mediastinaler Lymphknoten wird beim Vorkommen von Lymphknotenmetastasen im zervikomediastinalen Lymphknotenkompartiment empfohlen (31, 53, 80).

Bei einer Reoperation, z.B. aufgrund eines Rezidivs, ist eine Komplettierung der Lymphknotenentfernung in allen vier Kompartimenten erforderlich. Meist kann aber bei solch einem wiederholten Eingriff nicht garantiert werden, dass es auch zu einer kompletten biochemischen Heilung kommt (61).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine radikale systematische Entfernung aller Lymphknoten gegenüber einer selektiven gewebeschonenderen Vorgehensweise zur Verbesserung der Prognose beiträgt (15, 16, 17).

1.4.5.2. Isthmuserhaltende Bilobektomie

Diese Form der Schilddrüsenoperation hat zum Ziel, nicht die komplette Schilddrüse zu entfernen. Im Gegensatz zur Thyreoidektomie werden hier zwar auch beide Schilddrüsenlappen exzidiert, nicht jedoch der Isthmus. Dieser bleibt erhalten und bildet einen funktionellen Schilddrüsenrest, der vor allem bei Kindern nach und nach eine Substitution von L-Thyroxin überflüssig werden lassen kann, oder zumindest unterstützend wirkt.

Eine absolute athyreote Stoffwechsellaage, wie wir sie bei der Thyreoidektomie vorfinden, liegt dann nicht vor. Die Lebensqualität der Patienten mit einem solchen funktionellen Schilddrüsenrest ist entscheidend besser als die Lebensqualität der Patienten ohne einen solchen Schilddrüsenrest.

Diese Art der Operation wird dann favorisiert, wenn die präoperative Diagnostik auf eine C-Zell-Hyperplasie schließen lässt. Aufgrund der mikroskopischen Anatomie der Schilddrüse (siehe **Kapitel 1.1.3, S. 2**) kann man nach durchgeführter isthmuserhaltender Bilobektomie davon ausgehen, dass keine weiteren C-Zellen in der Schilddrüse verblieben sind.

Stellt sich intra- oder postoperativ jedoch heraus, dass es sich um eine maligne Veränderung im Sinne eines C-Zell-Karzinoms handelt, so sollte eine Komplettierungsoperation zur Thyreoidektomie durchgeführt werden (101).

1.4.5.3. Andere Operationsverfahren zur Resektion der Schilddrüse

Die verschiedenen anderen Operationsverfahren haben gemeinsam, dass eine inkomplette Resektion von Schilddrüsengewebe erfolgt, bei der funktionelle Reste der Schilddrüse belassen werden und diese in der Regel auch noch potentiell C-Zellen enthalten.

Durchgeführt werden sie zu Klärung der Dignität unklarer Knoten bei ausgebliebenen präoperativen Hinweisen auf das Vorliegen einer C-Zell-Pathologie. Die gemessenen

Calcitoninwerte sind meist basal nur grenzwertig über der Norm und oft nicht oder nur knapp pathologisch stimulierbar.

1.4.6. Prognose

Die allgemeine Überlebensrate bei Patienten, die aufgrund eines C-Zell-Karzinoms behandelt worden sind, wird mit einem Langzeitüberleben von ca. 80 – 85% nach 5 Jahren und 70 – 80% nach 10 Jahren angegeben (24). Eine Übersicht der Langzeitüberlebensrate aus verschiedenen Studien gibt **Tabelle 1 (S. 20)**.

Überlebensrate					
[%] nach:	5 Jahren	10 Jahren	15 Jahren	20 Jahren	Studie
	80	67			(Chong, et al., 1975)
	69	48			(Rougier, et al., 1983)
	78	61	56		(Saad, et al., 1984)
	67	47			(Schröder S, et al., 1988)
		63		44	(Gharib, et al., 1992)
	87	64			(Raue, et al., 1993)
		84			(Pelizzo, et al., 1994)
		71	54		(Dottorini, et al., 1996)
	65	51	30		(Scopsi, et al., 1996)
		70	65		(Bergholm, et al., 1997)
	86	79			(Modigliani, et al., 1998)
Durchschnitt:	76	64	51	44	

Tabelle 1: Überblick über die Langzeitüberlebensrate von Patienten die aufgrund eines CZK behandelt worden sind

Im Hinblick auf die prognostischen Faktoren ist vor allem die Größe und Ausbreitung (Toleranz der Schilddrüsenkapsel) des Tumors entscheidend. Der gemeinsame Nenner verschiedener Studien lässt auf eine Korrelation zwischen der Größe und Ausbreitung und einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit schließen. Als weitere negative Kriterien des Krankheitsverlaufs werden unter anderem das Vorliegen von Fernmetastasen, ein höheres Alter, das männliche Geschlecht sowie ein initial insuffizientes operatives Vorgehen genannt (27, 76, 79, 81, 86, 88). Bei den hereditären C-Zell-Karzinomen steht prognostisch vor allem das Alter im Vordergrund. Ein frühes Eingreifen kann hier zu einer vollständigen Heilung führen (siehe **Kapitel 1.4.7, S. 21**).

1.4.7. Hereditäre Formen des C-Zell-Karzinoms

Wie schon beschrieben, gibt es neben der sporadischen Form des C-Zell-Karzinoms auch eine hereditäre Form. Diese kommt in Verbindung mit dem Syndrom der komplexen MEN 2a und MEN 2b vor, aber auch als eigenständige genetische Form außerhalb dieser beiden und gilt dann als familiäres C-Zell-Karzinom. Allen drei Karzinomen liegt eine Mutation des auf dem Chromosom 10 befindlichen RET Protoonkogens zu Grunde (48, 57, 90). Betroffen sein können hierbei die verschiedenen Codons im Bereich der Exons 10, 11, 13, 14, 15 und 16 des Protoonkogens (6, 56, 64).

Das besagte Protoonkogen kodiert für ein membranständiges Tyrosinkinase-Rezeptor-Protein (RET). Dieser Rezeptor ist unter anderem lokalisiert in Zellen, die aus den Branchialbögen stammen (z.B. Nebenschilddrüsen), aus der Neuralleiste (z.B. ZNS, parasymphatische und sympathische Ganglien, C-Zellen, Nebennierenmark und Ganglien des Gastrointestinaltraktes) und in Geweben des Urogenitalsystems (65).

1.4.7.1. MEN 2a

Neben dem C-Zell-Karzinom, welches in über 90% der Fälle mit MEN 2a auftritt, zeichnet sich diese Erkrankung auch durch das Vorhandensein von meist bilateralen imponierenden Phäochromozytomen aus, sowie Nebenschilddrüsenadenomen (92).

Bei MEN 2a kommt es vorwiegend zu einer Mutation der Codons 611, 618, 620, 630 auf dem Exon 10 und des Codons 634 auf dem Exon 11, seltener auf der Codons 609 (Exon 10), 790, 791 (Exon 13), 804 (Exon 14) und 891 (Exon 15). Wobei die Mutation des Codons 634 bei über 85% aller Fälle von MEN 2a auftritt und sehr stark mit einem Phäochromozytom und/oder einem primären Hyperparathyreoidismus (verursacht durch ein Nebenschilddrüsenadenom) einhergeht (56). Die hierbei auftretenden Veränderungen im betroffenen RET liegen im Bereich der extrazellulären Domäne des Moleküls. Es kommt hierbei zu einer Einbindung von Cystein an einer der sechs erwähnten Stellen. Diese Einbindung verhindert die Ausbildung von Disulfidbrücken im Molekül, was wiederum zu einer ligandenunabhängigen Dimerisation und daraus resultierender unkontrollierter Aktivierung des Rezeptors führt (56, 111).

1.4.7.2. MEN 2b

Ähnlich wie bei der MEN 2a ist die MEN 2b vor allem durch das Auftreten des C-Zell-Karzinoms und des Phäochromozytoms charakterisiert. Im Unterschied zu der MEN 2a tritt hier kein Nebenschilddrüsenadenom auf (9).

Im Gegensatz zu Patienten mit MEN 2a tritt bei solchen mit MEN 2b die Mutation nicht auf der extrazellulären Seite des Rezeptors auf, sondern im Bereich der intrazellulären. Fast alle Patienten weisen eine Mutation des Codons 918 auf dem Exon 16 auf (95%), nur bei einer Minderheit kann eine Mutation auf des Codons 883 auf dem Exon 15 nachgewiesen werden. Der

genaue Mechanismus der durch die Mutation ausgelösten Aktivierung des Rezeptors ist noch nicht geklärt (56).

1.4.7.3. Familiäres C-Zell-Karzinom

Das familiäre C-Zell-Karzinom ist das mit der besten Prognose. Es wächst langsamer und entwickelt sich später als die anderen beiden hereditären C-Zell-Karzinome. Dem familiären C-Zell-Karzinom liegt auch eine Mutation auf einem der Codons 609, 611, 618, 620, 630 (Exon 10), 634 (Exon 11), 768, 790, 791 (Exon 13), 804 und 844 (Exon 14) oder Codon 891 (Exon 15) zu Grunde (6, 64).

Obwohl das familiäre C-Zell-Karzinom sich in Bezug auf die Mutationsmöglichkeiten mit denen des MEN 2a überschneidet, so ist aber das C-Zell-Karzinom die einzige klinische Ausprägung (23). Definitionsgemäß geht man von einem familiären C-Zell-Karzinom aus, wenn dies innerhalb einer Familie mindestens vier Mal vorkommt (56).

1.4.7.4. Therapie der hereditären C-Zell-Karzinome

Die bestmögliche Therapie des hereditären C-Zell-Karzinoms ist eine Thyreoidektomie, die noch vor der Entwicklung eines C-Zell-Karzinoms liegen sollte.

Entscheidend für die Wahl des Zeitpunktes der Operation ist die zu Grunde liegende Mutation.

Bei Mutationen der Codons 883 und 918 (Exon 16), die also ausschließlich im Rahmen der MEN 2b auftreten, gilt das sich entwickelnde C-Zell-Karzinom als hoch aggressiv. Es tritt schon im frühen Kindesalter auf, weshalb bei Bestätigung einer solchen Mutation der Patient noch in den ersten sechs Lebensmonaten operiert werden sollte, besser aber noch im ersten. Die empfohlene Therapie ist eine Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion (6, 56, 93).

Bei Mutationen der Codons 611, 618 und 620 (Exon 10) sowie des Codons 634 (Exon 11) sollte die Behandlung des C-Zell-Karzinoms innerhalb der ersten fünf Lebensjahre erfolgen. Therapie der Wahl ist die Thyreoidektomie. Die Frage, ob auch im gleichen Eingriff eine zentrale Lymphknotendissektion stattfinden sollte, bleibt unter Experten strittig (6, 56).

Bei den Mutationen der Codons 609 (Exon 10), 630 (Exon 11), 768, 790, 791 (Exon 13), 804 (Exon 14) und 891 (Exon 15) verläuft die Entwicklung eines C-Zell-Karzinoms erfolgt eher später. Eine prophylaktische Thyreoidektomie ohne Lymphknotendissektion wird frühestens ab einem Alter von zehn Jahren vorgeschlagen, eine Thyreoidektomie mit zusätzlicher zentraler Lymphknotendissektion ab einem Alter von 20 Jahren (109).

CZK MEN 2b	fCZK	CZK MEN 2a	Codon	Operationszeitpunkt
	[Blue bar]	[Yellow bar]	609	OP ab 10. Lj
			611	OP bis 5. Lj.
			618	
			620	
			630	OP ab 10. Lj
			634	OP bis 5. Lj.
			768	OP ab 10. Lj
			790	
			791	
			804	
	844			
[Red bar]			883	OP im 1. – 6. Lm.
	[Blue bar]	[Yellow bar]	891	OP ab 10. Lj
[Red bar]			918	OP im 1. – 6. Lm.

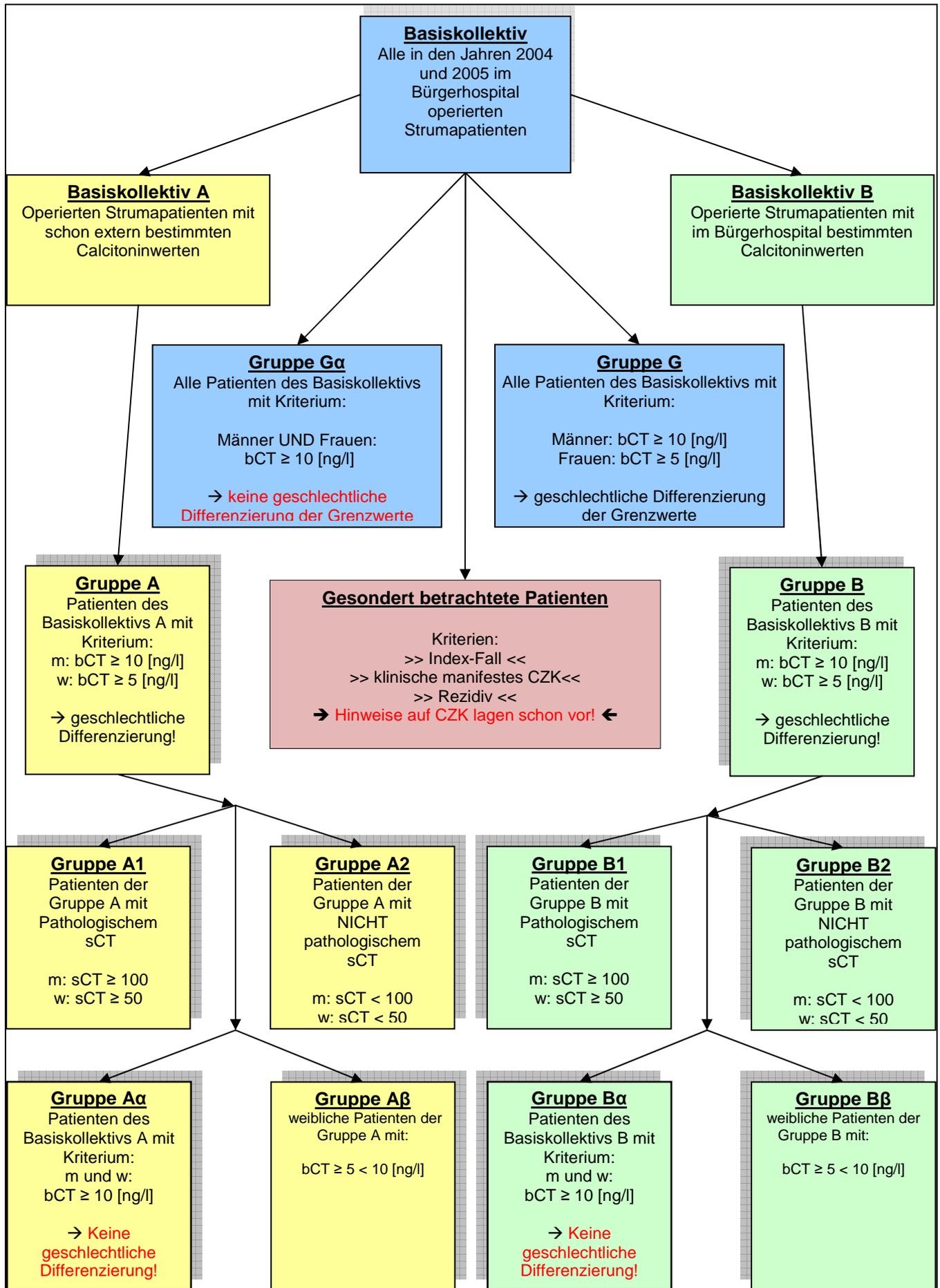
Abbildung 10: Übersicht der möglichen mutierten Codons bei einem hereditären C-Zell-Karzinom und der daraus resultierenden Symptomkomplexe mit Angabe des empfohlenen Zeitpunkts einer Thyreoidektomie

2. Material und Methoden

Im folgenden Kapitel wird das Patientenkollektiv beschrieben, das Grundlage dieser Arbeit ist. Es werden die Quellen genannt, die für die Datensammlung zur Verfügung standen und es wird dargestellt, wie aus der Gesamtheit der Patienten diejenigen identifiziert worden sind, die einen erhöhten präoperativen basalen Calcitoninwert hatten.

Weiterhin wird der Algorithmus beschrieben der das weitere diagnostische Prozedere bestimmte und es werden die Kriterien, nach denen die Patienten den verschiedenen Gruppen zugeordnet worden sind, erläutert.

Zur Vereinfachung und Übersicht dieser Gruppen dient die **Übersichtsgrafik 1 (S. 26)**.



Übersichtsgrafik 1: Darstellung der Gruppeneinteilungen, ausgehend von allen 2004 und 2005 operierten Strumapatienten (= Basiskollektiv)

2.1. Calcitonin

2.1.1. Bestimmung des basalen Calcitoninwertes

Bei den in dieser Arbeit vorgestellten Patienten, die im Bürgerhospital eine Calcitoninbestimmung bekamen, erfolgte die Auswertung der Serumproben durch das Nichols Advantage System (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA 92673 USA) (siehe **Kapitel 1.2.2.5, S. 10**).

2.1.2. Bestimmung des stimulierten Calcitoninwertes

Bei dem Stimulationstest wurde dem Patienten vor der Gabe von 0,5 µg/kg Körpergewicht Pentagastrin i.v. eine Serumprobe entnommen, sowie 2, 5 und 10 Minuten nach der Injektion. Aus allen 4 Serumproben wurde dann der Calcitoninspiegel bestimmt und die Probe mit dem höchsten Calcitoninwert als Ergebnis des Stimulationstestes definiert.

2.2. Quellen der Datenerhebung

Die Erhebung der den Ergebnissen zugrunde liegenden Daten basierte auf drei verschiedenen Quellen des Bürgerhospitals:

- EDV-Abteilung
- Labordatenbank
- Archiv und ORBIS

EDV-Abteilung

Über die EDV-Abteilung des Bürgerhospitals Frankfurt konnte eine Liste aller Strumapatienten erstellt werden, die im Jahr 2004 und 2005 operiert worden sind.

Labordatenbank

In der Labordatenbank waren die Calcitoninwerte jedes Patienten zu entnehmen, bei dem Bürgerhospital eine Bestimmung des basalen als auch stimulierten Calcitonins durchgeführt wurde.

Archiv und ORBIS

Als dritte Quelle stand das Archiv des Bürgerhospitals Frankfurt zur Verfügung, verbunden mit einem Zugang zu dem elektronischen Patientenverwaltungsprogramm ORBIS.

Für alle Patienten, bei denen ein erhöhter präoperativer basaler Calcitoninwert festgestellt wurde, konnten aus diesem System weitere detaillierte Informationen erhalten werden:

- Operationstechnik (Thyreoidektomie, isthmuserhaltende Bi- oder Monolobektomien oder andere subtotale Schilddrüsenresektionen).
- Histologie und Immunhistologie (C-Zell-Hyperplasie, C-Zell-Karzinom, Schilddrüsenkarzinom, Schilddrüsenadenom und Thyreoiditis).
- Genetisches Screening.
- Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation der AJCC/UICC 2005, im Fall von vorliegenden malignen Entartungen

2.3. Methodik

2.3.1. Das Patientenkollektiv (Basiskollektiv)

Das Patientenkollektiv, mit dem sich die Arbeit beschäftigt, umfasst alle Patienten, die in den Jahren 2004 und 2005 im Bürgerhospital Frankfurt am Main auf Grund einer Knotenstruma operiert worden sind.

Diese Gruppe von Patienten wird im Folgenden als das **Basiskollektiv** bezeichnet

Bei all diesen Patienten ist im Vorfeld der Operation des Serumcalcitonin bestimmt worden (zur Methodik der Bestimmung siehe **Kapitel 2.1, S. 27**)

Als basale Grenzwerte galten:

- für Männer bCT ≥ 10 [ng/l]
- für Frauen bCT ≥ 5 [ng/l]

Der hier festgesetzten geschlechtlich differenzierten Grenzwerte für Frauen und Männer gründeten sich auf dem bekannten und auch in der Vergangenheit beschriebenen Umstand

einer geringer ausgeprägten Hypercalcitoninämie bei Frauen im Vergleich zu der bei Männern (siehe **Kapitel 4.2.3, S. 76**).

2.3.2. Ausschlusskriterien

Da in der hier vorliegenden Arbeit die Früherkennung von C-Zell-Karzinomen im Focus der Betrachtung liegt wurden Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten, vorerst aus der Betrachtung ausgeschlossen.

Als Kriterien für diese Patienten galt:

- Patienten mit einem Rezidiv eines C-Zell-Karzinoms
- Patienten mit einem C-Zell-Karzinom in einem fortgeschrittenem Stadium, welches sich schon klinisch manifestierte
- Patienten, die im Rahmen eines familiären Screenings auffielen und aufgrund dessen bei diesen eine Diagnostik durchgeführt worden ist.

Bei Patienten, die diese Kriterien erfüllten, bestand schon die Diagnose oder der begründete Verdacht auf das Vorliegen eines C-Zell-Karzinoms.

Die präoperative Bestimmung des Calcitonins war somit nicht mehr der einzige Hinweis auf das Vorliegen eines C-Zell-Karzinoms.

2.3.3. Patienten mit erhöhtem Calcitonin

Alle Patienten des Basiskollektivs, die einen basalen Calcitoninwert hatten, der über den Grenzwerten lag (Mann > 10 [ng/l]; Frau > 5 [ng/l]) wurden in der **Gruppe G** zusammengefasst.

2.3.4. Aufteilung des Basiskollektivs

Da das Basiskollektiv zum einen aus Patienten stammte, die extern zum Bürgerhospital überwiesen worden sind und zum anderen aus denjenigen, die im Bürgerhospital die erste präoperative Calcitoninbestimmung bekamen, erfolgte auch eine getrennte Betrachtung dieser beiden Kollektive, um einen Vergleich zwischen diesen aufstellen zu können:

- **Basiskollektiv A:** Patienten von externen Institutionen, die mit bereits bestimmten Calcitoninwerten dem Bürgerhospital überwiesen worden sind
- **Basiskollektiv B:** Patienten, bei denen die routinemäßigen Calcitoninbestimmung im erstmalig Bürgerhospital erfolgte

2.3.5. Trennung von Patienten mit intern und extern bestimmtem basalen Calcitonin

Die Patienten des Basiskollektivs mit einem erhöhten basalen Calcitonin (Gruppe G) wurden unterteilt in diejenigen, die von einem externen Zentrum bereits mit einem bestimmten basalen Calcitoninwert (bCT) ins Bürgerhospital überwiesen worden sind und denjenigen bei denen die Bestimmung im Bürgerhospital erfolgte.

Durch diese Trennung ergaben sich die beiden folgenden Gruppen:

- **Gruppe A:** Patienten mit erhöhtem bCT, aus externen Zentren überwiesen
- **Gruppe B:** Patienten mit erhöhtem bCT, im Bürgerhospital bestimmt

Wie bei der Unterscheidung des Basiskollektivs dient die Aufteilung der Gruppe G hier dem Vergleich der beiden Patientengruppen im Bezug auf verschiedene klinische Faktoren:

- Anzahl diagnostizierter C-Zell-Pathologien
- prä- und postoperative basale Calcitoninwerte
- prä- und postoperative stimulierte Calcitoninwerte
- Tumorstadien ggf. vorhandener C-Zell-Karzinome

2.3.6. Calcitoninstimulation

War der basal bestimmte Calcitoninwert bei einem Patienten präoperativ erhöht, so wurde als nächste diagnostische Maßnahme ein Calcitoninstimulationstest durchgeführt (Durchführung siehe **Kapitel 2.1.2. S. 27**).

Als pathologisch erhöhter Calcitoninwert beim Stimulationstest galt:

- für Männer ein sCT ≥ 100 [ng/l]
- für Frauen ein sCT ≥ 50 [ng/l]

Das Ergebnis des Stimulationstests war entscheidend für die Operationsplanung. War der stimulierte Wert pathologisch erhöht, so wurde eine Thyreoidektomie oder eine isthmuserhaltende Bilobektomie angestrebt. Bei einem nicht pathologisch stimulierbarem Serumcalcitonin wurde eine, dem sonstigen klinischen Befund adäquate, subtotale Thyreoidektomie durchgeführt.

Um die Fragestellung nach der Prävalenz von C-Zell-Pathologien und der damit verbundenen Stimulierbarkeit des Serumcalcitonins zu beantworten wurden die pathologisch stimulierbaren Patienten den nicht pathologisch stimulierbaren gegenübergestellt.

Dies erfolgte in sowohl in der Gruppe mit extern bestimmten erhöhten basalen Calcitoninwerten (Gruppe A) als auch in der mit intern bestimmten erhöhten Werten (Gruppe B).

Getrennt wurden die Patienten mit einem präoperativ pathologisch hohen Calcitoninstimulationstest von denjenigen mit einem pathologisch nicht erhöhtem.

So wird folgende Aufteilung der Gruppen A und B vorgenommen:

- **Gruppe A1:** Patienten mit pathologisch erhöhtem sCT
- **Gruppe A2:** Patienten ohne pathologischen sCT
- **Gruppe B1:** Patienten mit pathologisch erhöhtem sCT
- **Gruppe B2:** Patienten ohne pathologischen sCT

2.3.7. Angewandte Operationsverfahren

Es wurde grundsätzlich zwischen drei verschiedenen operativen Verfahren unterschieden:

- Thyreoidektomie
- Isthmuserhaltende Bilobektomie
- andere Schilddrüsenresektionen (von verbleibenden C-Zellen musste ausgegangen werden)

Wie in **Kapitel 2.3.6, S. 30** beschrieben richtete sich das Ausmaß der durchgeführten Operation maßgeblich nach dem Befund des stimulierten Calcitoninwertes. Ein basal erhöhtes Calcitonin in Verbindung mit einem pathologisch Stimulierbarem Calcitonin wurde als Indikation für eine Thyreoidektomie oder eine isthmuserhaltende Bilobektomie betrachtet.

Nach der Operation wurde bei den Patienten ein weiterer postoperativer Calcitoninwert bestimmt, basal als auch stimuliert.

Diese gaben Aufschluss über die biochemische Heilung des Patienten und damit über den Erfolg der Operation.

Lagen postoperativ sowohl der basale als auch der stimulierte Calcitoninwert unterhalb der Grenzwerte, konnte man von einer erfolgreichen Therapie des C-Zell-Karzinoms ausgehen.

Um eine Beurteilung über diesen kurativen Erfolg zu bekommen, wurde jedes der Operationsverfahren jeder C-Zell-Pathologie gegenübergestellt und herausgearbeitet, wie hoch die Zahl der pathologischen basalen und stimulierten Calcitoninwerte jeweils vor und nach der Operation war.

Im Kapitel Ergebnisse erfolgt jeweils eine Zusammenfassung aller Daten oder nur eine Betrachtung eines Teils aller Daten. Eine komplette Auflistung jedes einzelnen Falls mit zugehörigen Calcitoninwerten und Operationsverfahren ist dem **Anhang 2** zu entnehmen.

2.3.8. Immunhistologische Untersuchung

Bei allen operierten Patienten, die einen erhöhten basalen Calcitoninwert hatten (Gruppe G) wurde nach abgeschlossener Operation das entnommene Präparat der Pathologie zugeschick. Dort fand neben einer histologischen auch eine immunhistologische Untersuchung statt (siehe **Kapitel 1.3, S. 12** und **Kapitel 1.4.2, S. 15**), die das eventuelle Vorliegen einer C-Zell-Pathologie klären sollte.

2.3.9. Genetische Untersuchung

Ergab bei einem Patienten die durchgeführte Immunhistochemische Untersuchung eine C-Zell-Pathologie in Form einer Hyperplasie oder eines Karzinoms, so wurde neben der adäquaten Nachbehandlung auch eine genetische Untersuchung des Patienten veranlasst.

Hierbei wurde untersucht ob die Syndromkomplexe MEN 2a oder MEN 2b vorlagen oder ob es sich um die familiäre Form des C-Zell-Karzinoms gehandelt haben könnte.

Lag ein positives Ergebnis vor und war der Patient der Erste mit solch einer Diagnose in seiner Familie (→ Index-Fall), so musste weiter auch die Familie des Patienten auf den Genetischen Defekt hin untersucht werden, um eventuelle C-Zell-Karzinome schon in einem Frühen Stadium therapieren zu können (siehe **Kapitel 1.4.7, S. 21**).

2.3.10. Vergleich gängiger Grenzwerte mit geschlechtlich differenzierten

Um eine Bewertung der in dieser Arbeit gesetzten niedrigeren Grenzwerte zu ermöglichen, war es nötig, die in der Literatur sonst gängigen Grenzwerte von 10 [ng/l] basal und 100 [ng/l] stimuliert – sowohl für Frauen als auch Männer – auch auf die hier zu analysierende Patientengruppe anzuwenden. So konnte ein direkter Vergleich vorgenommen werden, bei welchen Grenzwerten welche C-Zell-Pathologien auftreten.

Dazu wurde in den Gruppen G, A und B die klassischen, nicht geschlechtlich getrennten Grenzwerte von 10 [ng/l] basal und 100 [ng/l] stimuliert angewendet und auch hier die Zahl von Patienten ermittelt, die nach diesen Kriterien pathologische Ergebnisse aufwiesen.

Bei der beschriebenen Veränderung der Grenzwerte in der Gruppe G erhielt man aus dieser die Gruppe G_α. Entsprechendes galt für die Gruppen A und B:

- **Gruppe Ga:** Männer und Frauen der Gruppe G mit bCT ≥ 10 [ng/l] und sCT ≥ 100 [ng/l]
- **Gruppe Aa:** Männer und Frauen der Gruppe A mit bCT ≥ 10 [ng/l] und sCT ≥ 100 [ng/l]
- **Gruppe Ba:** Männer und Frauen der Gruppe B mit bCT ≥ 10 [ng/l] und sCT ≥ 100 [ng/l]

2.3.11. Patientinnen mit einem pathologischen präoperativen basalen Calcitoninwert von weniger als 10 [ng/l] und mehr als 5 [ng/l]

Wie in Kapitel 2.3.3, S. 29 beschrieben, wurde für Frauen mit 5 [ng/l] ein niedrigerer Grenzwert für das basale Calcitonin definiert als für Männer mit 10 [ng/l].

Um festzustellen, wie viele Patientinnen mit dem üblichen Grenzwert für das basale Calcitonin von 10 [ng/l] nicht aufgefallen wären, um also diejenigen Patientinnen genauer zu betrachten, die ein basales Calcitonin von mehr als 5 [ng/l], aber weniger 10 [ng/l] hatten, wurden diese Patientinnen nach folgenden Kriterien jeweils aus der Gruppe A und B herausgefiltert und als eigenständige Gruppen A β und B β betrachtet:

- **Gruppe A β :** Patientinnen der Gruppe A mit bCT ≥ 5 [ng/l] und < 10 [ng/l]
- **Gruppe B β :** Patientinnen der Gruppe B mit bCT ≥ 5 [ng/l] und < 10 [ng/l]

2.3.12. Genetisch positive Patienten

Aus dem Patientenkollektiv aller 2004 und 2005 operierten Patienten wurden alle diejenigen in einer Gruppe betrachtet, bei denen eine genetische Veränderung im Rahmen eines MEN 2a, MEN 2b oder familiären C-Zell-Karzinoms vorlag.

In diese Gruppe fielen somit auch Patienten, die primär aus der Betrachtung ausgeschlossen worden sind, da hier die Calcitoninbestimmung nicht als früher Diagnostischer Marker diente (siehe **Kapitel 2.3.2, S. 29**)

2.3.13. Statistische Auswertung

In dem Kapitel „Ergebnisse“ wird mit verschiedenen statistischen Verfahren gearbeitet. Diese sind vor allem deskriptiv.

Wichtigste Kenndaten bei der statistischen Untersuchung der Daten waren das arithmetische Mittel (im Text als Durchschnitt bezeichnet), der Median und die Spannweite (Range, Minimalwert und Maximalwerte einer Datenreihe).

Mit der zusätzlichen Hilfe des Quartilabstands erfolgte teilweise eine grafische Aufzeichnung der Datenreihen in Form eines Boxplots.

Die in den Tabellen aufgeführten Calcitoninwerte sind immer in der Einheit [ng/l] aufgeführt. Bei zweistelligen Werten erfolgte eine Rundung der Werte auf eine Stelle hinter dem Komma. Bei drei- oder mehrstelligen Calcitoninwerten erfolgte eine Rundung auf ganze Zahlen.

Bei der Berechnung der einzelnen statistischen Werte wurde ein Calcitoninwerte von < 2 als 0 gewertet. Ergebnisse, die bei den statistischen Berechnungen zwischen 0 und < 2 lagen, wurden entsprechend alle als < 2 zusammengefasst.

Die statistische Analyse der Daten erfolgt rein Deskriptiv. Dabei wurden das arithmetische Mittel, der Median, die Range und der Quartilabstand verwendet. Die Bestimmung einer Signifikanz war zur Beantwortung der Fragestellung nicht nötig.

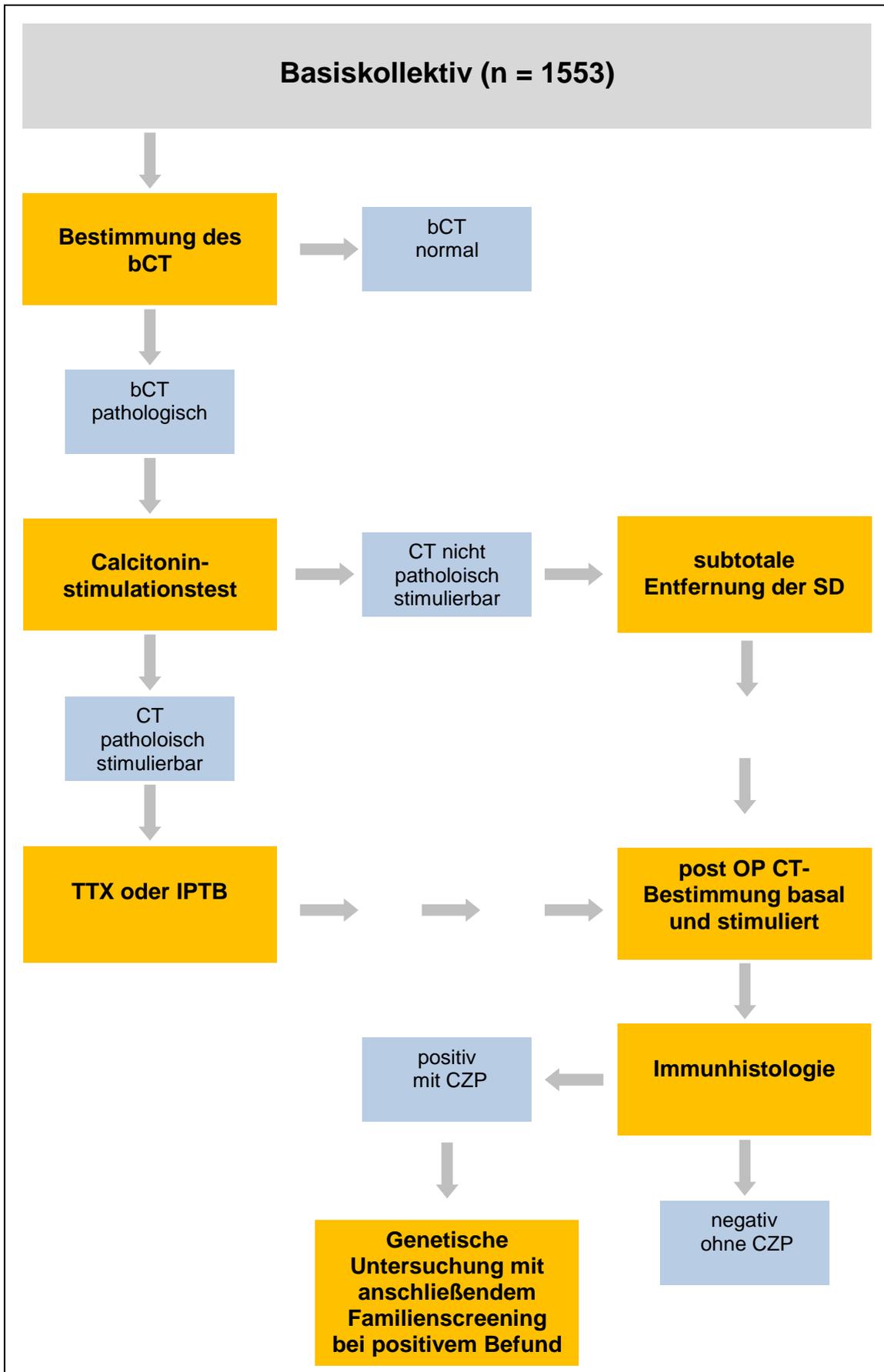


Abbildung 11: Darstellung der Methodik

3. Ergebnisse

Im vorangegangenen Kapitel 2 „Material und Methoden“ wurde erläutert, wie das Basiskollektiv (alle 2004 und 2005 im Bürgerhospital operierten Strumapatienten) sortiert und unterteilt wurde. In den folgenden Ausführungen erfolgen Analysen der jeweils definierten Gruppen die der im **Kapitel 4** geführten Diskussion als Basis dienen.

3.1. Das Basiskollektiv

Die Zahl der 2004 und 2005 auf Grund von Knotenstrumen operierten Patienten betrug nach Abzug von 8 ausgeschlossenen Patienten (siehe **Kapitel 2.3.2, S. 29**) 1553 Patienten (Basiskollektiv)

Davon waren 477 männlich und 1076 weiblich. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 51 Jahren (Median: 52, Range: 11 – 88 Jahre). Bei den Frauen lag das Alter bei der Operation durchschnittlich bei 50 Jahren (Median: 50, Range: 11 – 85 Jahre), bei Männern lag das durchschnittliche Alter bei 53 Jahren (Median: 55, Range: 12 – 88 Jahre). Von den 1553 Patienten wurden 647 mit schon bestimmten Calcitonin von externen Zentren überwiesen (Basiskollektiv A), bei 906 erfolgte die Erstdiagnostik mit routinemäßiger Calcitoninkontrolle im Bürgerhospital (Basiskollektiv B).

Von den 647 Patienten des Basiskollektivs A waren 215 Männer und 432 Frauen. Das Basiskollektiv B setzte sich aus 262 männlichen und 644 weiblichen Patienten zusammen (**Tabelle 2, S. 37**).

	Basiskollektiv	Basiskollektiv A extern CT bestimmt	Basiskollektiv B intern CT bestimmt
Gesamt	1553	647	906
Männer	477	215	262
Frauen	1076	432	644

Tabelle 2: Überblick über die Patientenzahlen und die geschlechtlichen Verteilung in den drei verschiedenen Basiskollektiven

3.2. Patienten mit erhöhtem basalen Calcitonin (Gruppe G)

Von den 2004 und 2005 operierten Patienten mit Knotenstrumen (Basiskollektiv, n = 1553) hatten 120 präoperativ ein erhöhtes Serumcalcitonin (Gruppe G).

Tabelle 3 (S. 38) und **Diagramm 1 (S. 38)** geben einen Überblick über die Aufteilung der CZP in der Gruppe G in absoluten Zahlen sowie in Relation zu dem Basiskollektiv.

CZP	Gruppe G (n = 120)	
CZK	14	0,90%
CZH	40	2,58%
keine CZP	66	4,25%

Tabelle 3: Übersicht der CZP in Gruppe G, mit relativem Bezug auf das Basiskollektiv (n = 1553)

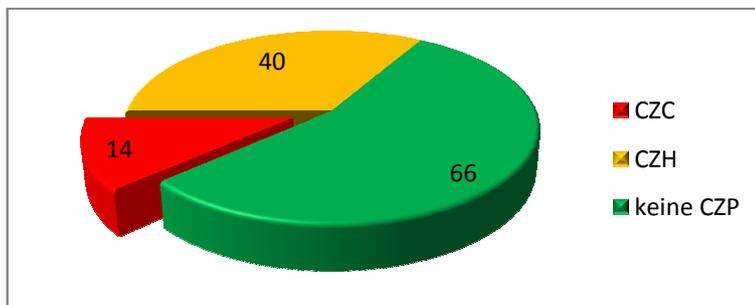


Diagramm 1: Übersicht der CZP in Gruppe G

Von den 120 Patienten mit einem präoperativ erhöhten Calcitoninwert (Gruppe G) hatten insgesamt 14 Patienten ein CZK. Bei weiteren 40 Patienten lag eine CZH vor und bei den restlichen 66 Patienten konnte überhaupt keine CZP nachgewiesen werden.

Das Geschlechterverhältnis in der Gruppe G und die Verteilung der CZP bei Männern und Frauen zeigen **Diagramm 2, S. 39** und **Tabelle 4, S. 38**.

CZP	Gruppe G (n = 120)			
	m (n = 54)		w (n = 66)	
CZK	5	0,45%	9	1,84%
CZH	28	2,53%	12	2,46%
keine CZP	21	1,90%	45	9,22%

Tabelle 4: Aufteilung nach Geschlecht der CZP in Gruppe G, mit relativem Bezug auf das Basiskollektiv (n = 1553)

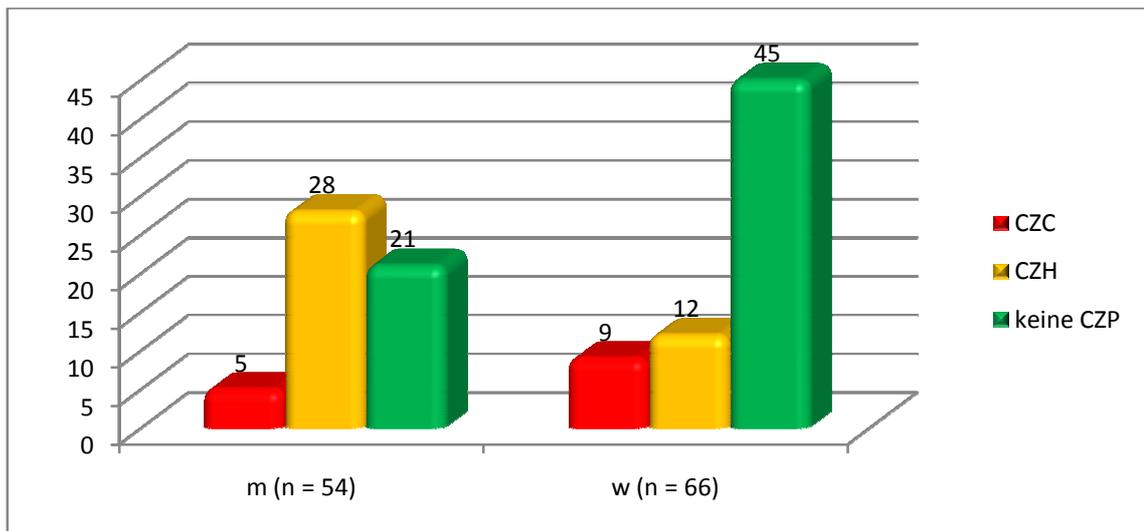


Diagramm 2: Aufteilung der CZP in Gruppe G nach Geschlecht

Das Verhältnis lag bei 54 männlichen zu 66 weiblichen Patienten. Von den männlichen Patienten hatten 5 ein CZK, von den weiblichen 9. Eine CZH hatten 28 der Männer und zwölf der Frauen. Keine CZP hatten 45 der Frauen und 21 der Männer.

Diagramm 3 (S. 39) zeigt die Altersverteilung der Patienten mit einem präoperativ erhöhten Calcitoninwert (Gruppe G) wohingegen **Diagramm 4 (S. 40)** die Altersverteilung derjenigen Patienten der Gruppe G aufzeigt, die ein CZK hatten.

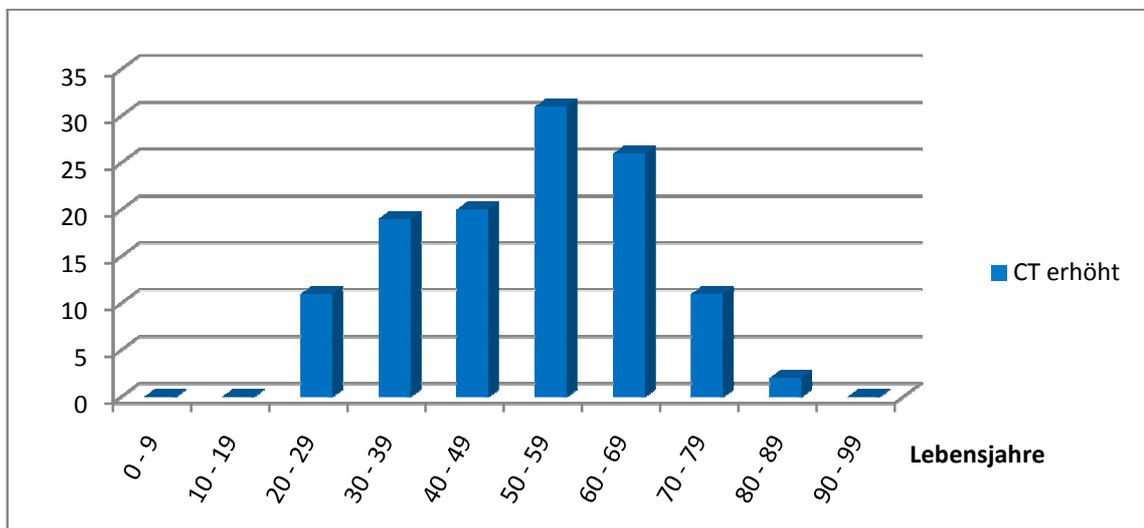


Diagramm 3: Altersverteilung der Patienten in Gruppe G

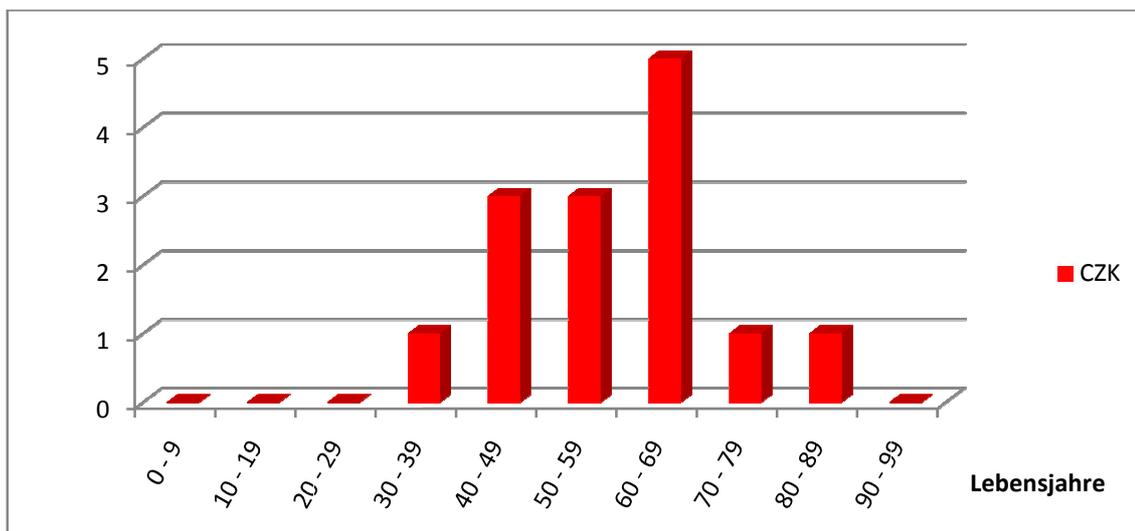


Diagramm 4: Altersverteilung der Patienten mit einem CZK in der Gruppe G

Der Altersgipfel in der Gruppe G lag in der 5. Lebensdekade wohingegen der Altersgipfel bei denjenigen Patienten mit einem C-Zell-Karzinom in der 6. Lebensdekade lag.

Die **Tabelle 5 (S. 40)** zeigt detailliert auf welche CZP in der Gruppe G wie oft vorkamen. Bei den CZK erfolgt die weiter Differenzierung in die verschiedenen Stadien nach der TNM-Klassifikation (UICC 2002).

Weiterhin wird gezeigt wie hoch die basalen und stimulierten präoperativen Calcitoninwerte waren. Hierbei wird nach der jeweiligen CZP zusammengefasst der Durchschnitt, der Median und die Range angegeben.

Gruppe G								
CZP	(n = 120)	CT basal [ng/l]			(n = 92)	CT stimuliert [ng/l]		
		D	M	Range		D	M	Range
CZK	14	183	43	7,6 - 1000	13	1177	470	155 - 4340
Stadium T1	13	167	33	7,6 - 1000	12	1148	426	155 - 4340
Stadium T2	1	392	392	392	1	1520	1520	1520
CZH	40	18	15,1	5,6 - 56	40	124	99	22 - 340
keine CZP	66	10	9	5,2 - 55	39	29,8	24,5	< 2 - 121

Tabelle 5: Übersicht der präoperativen CT-Werte [ng/l] basal und stimuliert in der Gruppe G; D: Durchschnitt; M: Median

Die 14 Patienten mit der histologischen Diagnose eines CZK waren überwiegend im Tumorstadium T1 (UICC 2002). Nur einer der 14 Patienten wies bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium von T2 (UICC 2002) auf. Patienten mit einem weiter entwickelten Tumorstadium existierten zwar, wurden aber im Zuge der Ausschlusskriterien in der Gruppe G nicht mehr berücksichtigt (siehe **Kapitel 2.3.2, S. 29**).

Der durchschnittliche präoperative basale Calcitoninwert in der Gruppe G lag bei 33 [ng/l] (Median: 11,5 [ng/l], Range: 5,2 – 1000 [ng/l]). Bei 92 Patienten erfolgte nach der Bestimmung des basalen Calcitoninwertes ein Calcitoninstimulationstest. Der durchschnittliche Höchstwert des stimulierten Calcitonins betrug 233 [ng/l] (Median: 56,2 [ng/l], Range: < 2 – 4340 [ng/l]). Die differenzierte Betrachtung der durchschnittlichen basalen Calcitoninwerte zeigte Werte von 183 [ng/l] bei Patienten mit CZK, hingegen 18 [ng/l] bei Patienten mit CCH und nur 10,3 [ng/l] bei Patienten ohne CZP. Der Durchschnitt der stimulierten Calcitoninwerte lag bei den Patienten ohne CZP unter dem pathologischen Grenzwert für Frauen von 50 [ng/l], bei Patienten mit CCH bei 125 [ng/l] und bei denjenigen mit CZK bei 1177 [ng/l].

Die nachfolgende **Tabelle 6 (S. 41)** zeigt, ähnlich wie auch die **Tabelle 5 (S. 40)**, eine Auflistung der Gruppe G mit Angabe der durchschnittlichen Höhe der Calcitoninwerte sowohl basal als auch stimuliert. Zusätzlich dazu wird der Median und die Range aufgeführt und die Patienten nochmals nach ihrer CZP unterteilt.

Dabei erfolgt eine Trennung zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

	D	M	Min	Max
Gruppe G (n = 120)				
bCT m	29,7	15	10,3	579
bCT w	35,9	8,9	5,2	1000
sCT m	248,9	120	29,1	3219
sCT w	221,1	30,6	< 2	4340
CZK, T1 (n = 13)				
bCT m	151,2	52	17	579
bCT w	177	31	7,6	1000
sCT m	1075	524	193	3219
sCT w	1201	383	155	4340
CZH (n = 40)				
bCT m	20,7	16,7	12,4	56
bCT w	12,9	11	5,6	20
sCT m	143,9	126	46,4	340
sCT w	77,3	62,9	22,4	186

Tabelle 6: Übersicht der CT-Werte [ng/l] nach Geschlecht in der Gruppe G, bei Patienten mit CZK im Stadium T1 und bei Patienten mit CZH; m: männlich; w: weiblich; bCT: basaler Calcitoninwert; sCT: stimulierter Calcitoninwert; D: Durchschnitt; M: Median; Min: Minimum; Max: Maximum

Bei Betrachtung der Patienten mit einem präoperativ erhöhten basalen Calcitoninwert (Gruppe G) zeigte sich ein durchschnittlicher basalen Wert von 29,7 [ng/l] bei Männern und 35,9 [ng/l] bei Frauen. Bei Patienten mit einem CZK lag der durchschnittliche basale Calcitoninwert der Männer bei 151,2 [ng/l], der der Frauen bei 177 [ng/l]. Bei Patienten mit einer C-Zell-Hyperplasie lag der durchschnittliche basale Calcitoninwert der Männer bei 20,7 [ng/l], der der Frauen um ca. 8 [ng/l] niedriger bei 12,9 [ng/l].

Die folgenden **Diagramme** Diagramm 5 (S. 42) und Diagramm 6 (S. 42) verdeutlichen noch mal die unterschiedliche Ausprägung der basalen Calcitoninwerte bei Männern und Frauen.

Aufgetragen wurden die beiden Geschlechtergruppen einmal mit einer C-Zell-Hyperplasie und einmal mit einem C-Zell-Karzinom. Durch das Balkendiagramm werden die Zahlen der **Tabelle 6 (S. 41)** nochmals graphisch erläutert.

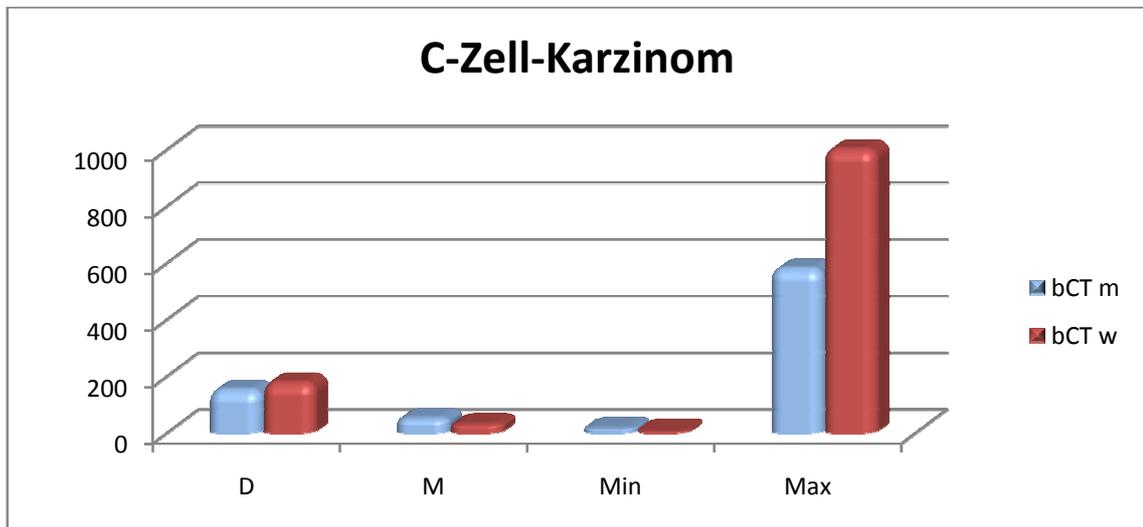


Diagramm 5: Gegenüberstellung der basalen CT-Werte von Männern (m) und Frauen (w) aus der Gruppe G mit einem CZK; D: Durchschnitt; M: Median; Min: Minimum; Max: Maximum

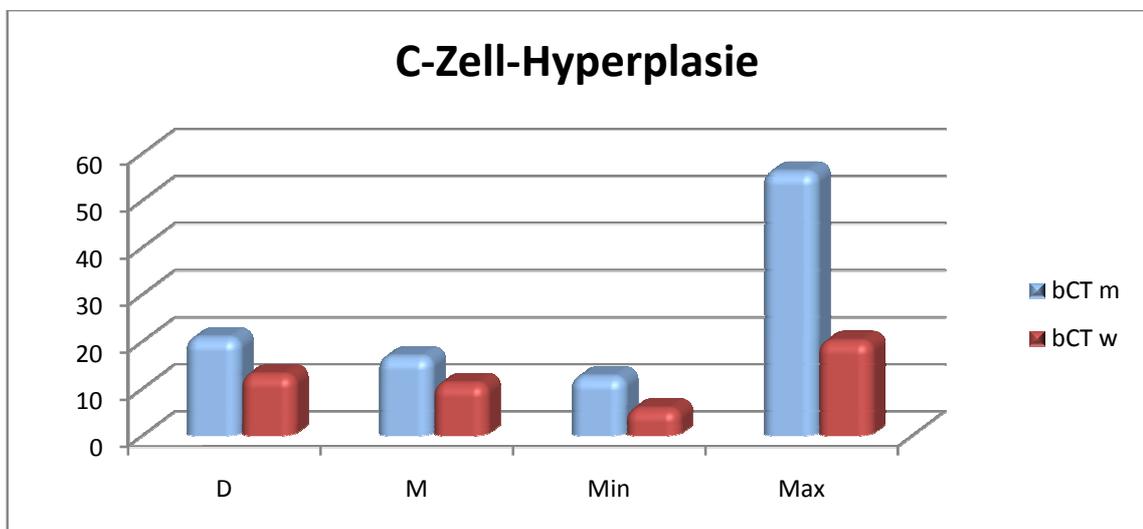


Diagramm 6: Gegenüberstellung der basalen CT-Werte von Männern (m) und Frauen (w) aus der Gruppe G mit einer CZH; D: Durchschnitt; M: Median; Min: Minimum; Max: Maximum

Die Darstellung der Calcitoninwerte im Diagramm visualisiert nochmals die unterschiedlich starke Ausprägung der Werte bei Männern und Frauen. Bei der größeren Patientengruppe der C-Zell-Hyperplasien ergeben sich aus den zu Grunde liegenden Werten bei Männern die durchweg höheren Balken im Diagramm als bei den Frauen.

In der kleineren Gruppe der C-Zell-Karzinome kommt es zu einem heterogenerem Bild: Hier liegen die Männer im Median und Minimum bei höheren Werten, weisen aber beim Durchschnitt und Maximum kleinere Werte auf.

3.3. Gegenüberstellung der Patienten mit extern bestimmten CT und intern bestimmten CT

Nach der Betrachtung aller Patienten mit einem präoperativ erhöhtem, basalen Calcitoninwert (Gruppe G) erfolgte deren weitere Aufteilung in die Gruppen der Patienten mit extern vorbestimmtem Calcitoninwerten (Gruppe A) und die Gruppe mit intern bestimmtem Calcitonin (Gruppe B).

In der Nachfolgenden **Tabelle 7 (S. 43)** werden die CZP in den beiden Gruppen A und B aufgezeigt, sowie in der **Tabelle 8 (S. 43)** die Stadien der CZK aufgelistet. Als graphische Unterstützung der Zahlen dient das **Diagramm 7 (S. 44)**.

CZP	Gruppe A (n = 37)		Gruppe B (n = 83)	
CZK	11	1,84%	3	0,30%
CZH	22	3,67%	18	1,81%
keine CZP	4	0,67%	62	6,24%

Tabelle 7: Aufteilungen der Histologien in Gruppe A (extern bestimmtes CT) und B (intern bestimmtes CT) mit relativem Bezug zu den Basiskollektiven A und B

Tumorstadium	Gruppe A (n = 11)	Gruppe B (n = 3)
T1	11	2
T2	0	1

Tabelle 8: Verteilung der Tumorstadien bei CZK in den Gruppen A und B, Klassifikation nach UICC 2002

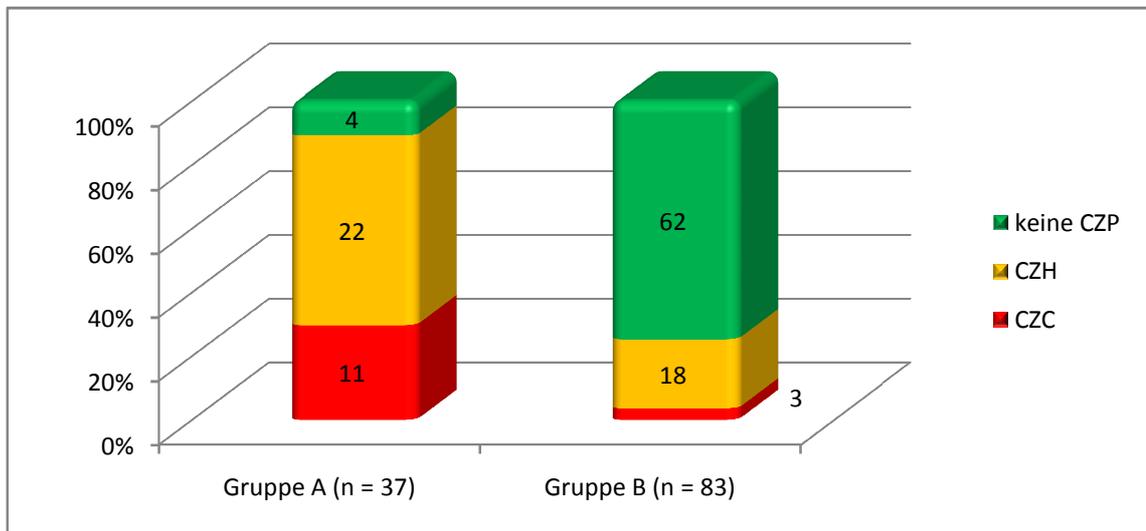


Diagramm 7: Aufteilung der CZP in den Gruppen A (extern bestimmtes CT) und B (intern bestimmtes CT)

In der Gruppe A (extern bestimmtes Calcitonin) gab es 37 Patienten, in der Gruppe B 83 (intern bestimmtes Calcitonin).

In der Gruppe A hatten von den 37 Patienten 11 ein CZK, 22 eine CZH und bei 4 Patienten wurde keine CZP diagnostiziert. Bei den 11 Patienten mit einem CZK hatten alle ein Tumorstadium von pT1. Bei einem einzigen dieser 11 Patienten wurde bei der Lymphknoten-Dissektion ein befallener Lymphknoten gefunden.

In der Gruppe B hatten von den 83 Patienten 3 ein CZK, 18 eine CCH und bei 62 Patienten wurde keine CZP diagnostiziert. Bei den 3 Patienten mit einem CZK hatten zwei ein Tumorstadium von T1. Bei dem dritten Patienten mit CZK war der Tumor im Stadium T2. Bei allen 3 Patienten waren keine Lymphknoten befallen.

Die **Tabelle 9 (S. 44)** und **Tabelle 10 (S. 45)** zeigen einen detaillierten Überblick über die basalen und stimulierten Calcitoninwerte in den Gruppen A und B. Hierbei wird der Durchschnitt, der Median sowie die Range der Calcitoninwerte aller Patienten angegeben, aufgeschlüsselt nach deren CZP.

Gruppe A		CT basal [ng/l]			CT stimuliert [ng/l]			
CZP	(n = 37)	D	M	Range	(n = 36)	D	M	Range
CZC	11	189	33	15,6 - 1000	10	1253	426	167 - 4340
T1	11	189	33	15,6 - 1000	10	1253	426	167 - 4340
T2	0				0			
CZH	22	20,7	16,7	11,0 - 56	22	146	134	25 - 340
keine CZP	4	28,55	21,9	15,4 - 55	4	54,98	50	< 2 - 121

Tabelle 9: Übersicht der präoperativen Calcitoninwerte in Gruppe A (extern bestimmtes CT), basal und stimuliert; D: Durchschnitt; M: Median

Gruppe B		CT basal [ng/l]			CT stimuliert [ng/l]			
CZP	(n = 83)	D	M	Range	(n = 56)	D	M	Range
CZC	3	160	80	7,6 - 392	3	923	1096	155 - 1520
T1	2	43,9	43,9	7,6 - 80	2	626	626	155 - 1096
T2	1	392	392	392	1	1520	1520	1520
CZH	18	15,5	13,7	5,6 - 30,4	18	96	75	22 - 244
keine CZP	62	9,1	8,9	5,2 - 25,5	35	27	22	6,1 - 90

Tabelle 10: Übersicht der präoperativen Calcitoninwerte in Gruppe B (intern bestimmtes CT), basal und stimuliert; D: Durchschnitt; M: Median

In der Gruppe A hatten die Patienten einen durchschnittlichen präoperativen basalen Calcitoninwert von 71,7 [ng/l] (Median: 20 [ng/l], Range: 11 – 1000 [ng/l]). Von den 37 Patienten in der Gruppe A wurde bei 36 ein präoperativer Calcitoninstimulationstest durchgeführt. Hier lag das durchschnittliche Ergebnis bei 456 [ng/l] (Median: 167 [ng/l], Range: < 2 – 4340 [ng/l]). Bei den 11 Patienten mit CZK in der Gruppe A lag der durchschnittliche präoperative basale Calcitoninwert bei 189 [ng/l]. Bei 22 [ng/l] lag dieser Wert im Durchschnitt bei den 22 Patienten mit einer CZH und bei 28,6 [ng/l] bei den 4 Patienten, bei denen keine CZP diagnostiziert worden war. Die Ergebnisse der präoperativen Calcitoninstimulationstests lagen bei den Patienten mit CZK im Durchschnitt bei 1253 [ng/l], bei denjenigen mit einer CZH bei 146 [ng/l] und bei den Patienten ohne CZP bei 55 [ng/l].

In der Gruppe B hatten die Patienten einen durchschnittlichen präoperativen Calcitoninwert von 15,9 [ng/l] (Median: 10,3 [ng/l], Range: 5,2 – 392 [ng/l]). Von den 83 Patienten in der Gruppe B wurde bei 56 Patienten ein präoperativer Calcitoninstimulationstest durchgeführt. Die hier erhobenen Werte lagen im Durchschnitt bei 96,5 [ng/l] (Median: 30,6 [ng/l], Range: 6,1 – 1520 [ng/l]).

Bei den 3 Patienten in der Gruppe B, die ein CZK hatten, lag der durchschnittliche präoperative Calcitoninwert bei 160 [ng/l], bei den 18 Patienten mit einer CZH bei 15,5 [ng/l] und bei den 62 Patienten ohne CZP bei 9,1 [ng/l]. Der Durchschnitt der präoperativen Calcitoninstimulationstests lag bei den 3 stimulierten Patienten mit einem CZK bei 924 [ng/l], bei den 18 stimulierten Patienten mit einer CZH bei 96,5 [ng/l] und bei den 35 stimulierten Patienten die keine CZP hatten bei 27 [ng/l].

Das Boxplot im **Diagramm 8 (S. 46)** zeigt eine Gesamtübersicht der erhobenen Calcitoninwerte.

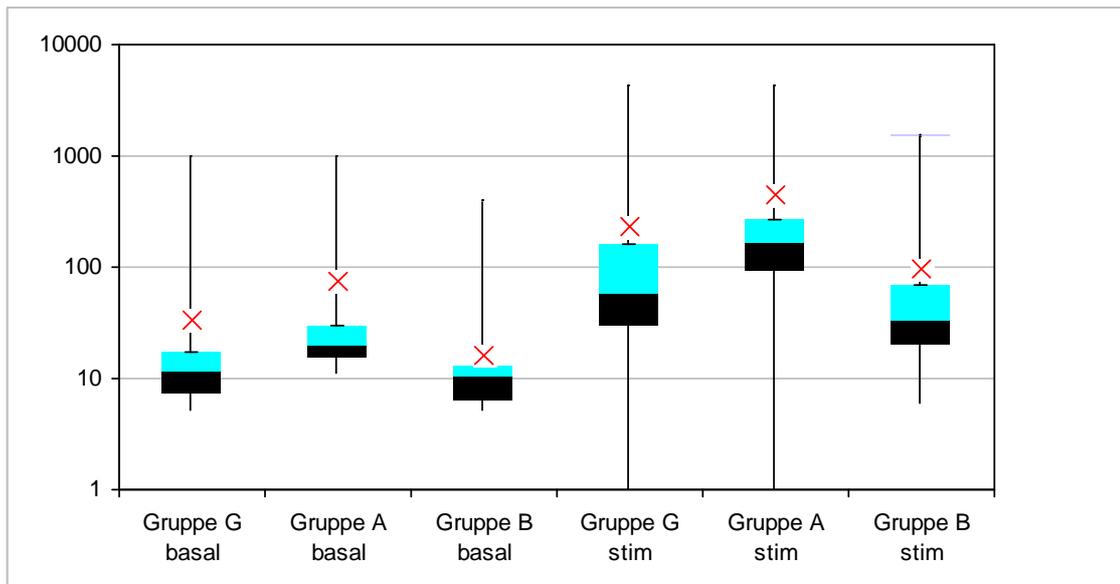


Diagramm 8: Boxplot der CT-Werte in einzelnen Gruppen, Linie: Maximum und Minimum, Balken: Quartilabstand, Übergang im Balken von schwarz zu türkis: Median, rotes Kreuz: Durchschnitt, Y-Achse: CT-Werte in [ng/l]

3.4. Patienten mit pathologischen Stimulationstests

Patienten mit einem pathologischen Stimulationstest wurden als Gruppe A1 bzw. B1 zusammengefasst.

Patienten mit einem nicht pathologischen Stimulationstest wurden als Gruppe A2 bzw. B2 zusammengefasst.

In der Gruppe von mit Patienten mit auswärts bestimmten Calcitonin (Gruppe A) wurde von 37 Patienten bei 36 ein präoperativer Calcitoninstimulationstest durchgeführt.

Einer dieser Patienten aus der Gruppe A hatte zwar ein CZK, ein präoperativer Calcitoninstimulationstest wurde jedoch nicht durchgeführt aufgrund eines basalen Calcitoninwertes von 1000 [ng/l].

Von den 36 getesteten Patienten hatten 27 (75%) ein pathologisches Ergebnis (Gruppe A1), die restlichen 9 Patienten (25%) fielen im Stimulationstest nicht auf (Gruppe A2).

In der Patientengruppe die erstmals im Bürgerhospital eine Calcitoninbestimmung bekam (Gruppe B) wurde bei 56 Patienten von 83 ein präoperativer Calcitoninstimulationstest durchgeführt. Bei 14 dieser Patienten (25%) war das Ergebnis des Stimulationstests pathologisch (Gruppe B1), bei den restlichen 42 (75%) war der Test nicht pathologisch (Gruppe B2) (**Tabelle 11, S. 47**).

	A1 / A2	B1 / B2
CT stim+ /stim-	27 / 9	14 / 42
CZK	10 / 0	3 / 0
CZH	16 / 6	9 / 9
keine CZP	1 / 3	2 / 33

Tabelle 11; Verhältnis von pathologisch (stim+) und nicht pathologischen (stim-) CT-Stimulationstests

Das nachfolgende **Diagramm 9 (S. 47)** zeigt die Verteilung der C-Zell-Pathologien in den einzelnen Gruppen A1, A2, B1 und B2.

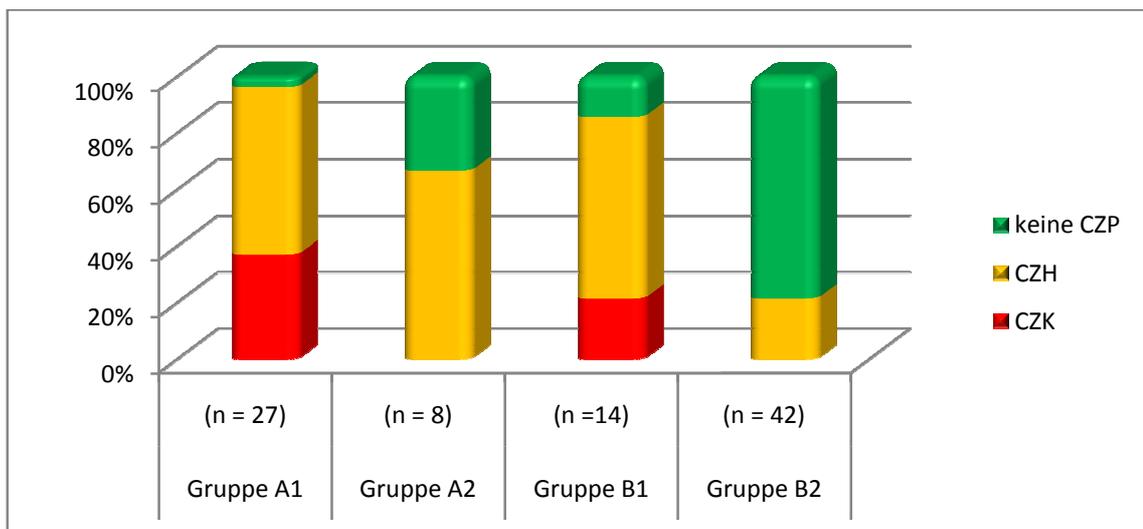


Diagramm 9: CZP in den Gruppen A1, A2 (extern bestimmten CT), B1 und B2 (intern bestimmten CT)

In der Gruppe A1 hatten 10 Patienten ein CZK, 16 eine CZH und ein Patient keine CZP.

In der Gruppe A2 gab es keine Patienten mit einem CZK; 6 mit einer CZH und 3 ohne CZP.

In der Gruppe B1 hatten 3 Patienten ein CZK, 9 eine CZH und 2 keine CZP. In der Gruppe B2 hatte kein Patient ein CZK, 10 Patienten eine CZH und 33 Patienten keine CZP.

3.5. Vergleich gängiger mit geschlechtlich differenzierten Grenzwerten

Zur Beurteilung der gesenkten Grenzwerte für Frauen wurde diese wieder angehoben und analysiert, wie sich dies auf die verschiedenen Gruppen ausgewirkt hätte.

Patienten mit einem erhöhten basalen Calcitonin (Gruppe G) wurden so zur Gruppe G α zusammengefasst. Entsprechendes galt für den Teil der Patient aus der Gruppe G die von auswärts mit bereits bestimmten Calcitoninwert kamen (Gruppe A) und dem anderen Teil der erstmalig im Bürgerhospital Frankfurt eine Calcitoninbestimmung bekamen (Gruppe B). Aus Gruppe A ergab sich so Gruppe A α und aus Gruppe B die Gruppe B α .

3.5.1. Gruppe G und Gruppe G α

In **Tabelle 12 (S. 48)** und **Diagramm 10 (S. 48)** wurden die Gruppe G und G α gegenübergestellt, um die Auswirkung der veränderten Grenzwerte zu zeigen.

	Gruppe G			Gruppe G α		
	path bCT	Anzahl CT-Tests	path sCT	path bCT	Anzahl CT-Tests	path sCT
n	120	93	42	81	66	34
CZK	14	14	14*	13	13	13*
CZH	40	40	25	37	37	20
keine CZP	66	39	3	31	16	1

Tabelle 12: Ansicht der Gruppen G und G α mit der Anzahl pathologisch getesteter Patienten (n) und deren CZP

* Ein Patient hatte zwar keinen Stimulationstest, jedoch einen basalen Wert von 1000 [ng/l]. In der hier angeführten Betrachtung wird bei diesem Patienten von einem sCT > 100 [ng/l] ausgegangen.

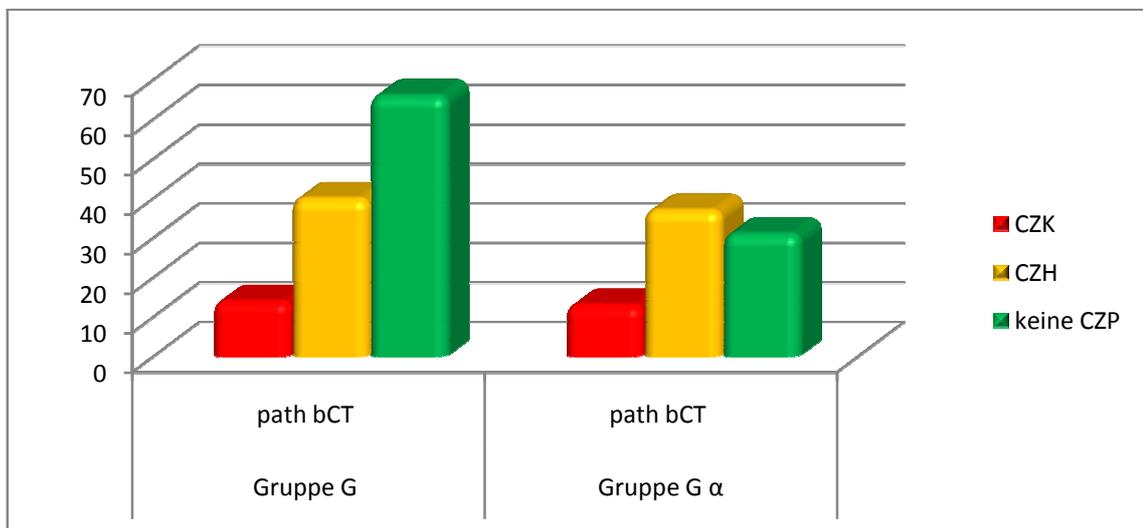


Diagramm 10: Ansicht der CZP in den Gruppen G und G α

Durch die Veränderung der Grenzwerte verringerte sich die Anzahl an Patienten mit einem pathologischen Grenzwert von 120 auf 81.

Wurden in der Gruppe G noch 14 C-Zell-Karzinome entdeckt, so war es mit 13 in der Gruppe G α eines weniger.

Die Zahl der Patienten ohne eine C-Zell-Pathologie, aber mit einem pathologischen basalen Calcitoninwert, verringerte sich in der Gruppe G α auf 31 von ehemals 66 Patienten in der Gruppe G um mehr als die Hälfte.

3.5.2. Gruppe A und Gruppe A α

In **Tabelle 13 (S. 49)** wurden die Gruppe A und A α gegenübergestellt, um die Auswirkung der veränderten Grenzwerte zu zeigen.

	Gruppe A			Gruppe A α		
	path bCT	Anzahl CT-Tests	path sCT	path bCT	Anzahl CT-Tests	path sCT
n	37	37	28	37	37	26
CZK	11	11	11*	11	11	11*
CZH	22	22	16	22	22	14
keine CZP	4	4	1	4	4	1

Tabelle 13: Gruppen A und A α mit Anzahl der pathologisch getesteten Patienten (n) und deren CZP

* Ein Patient hatte zwar kein Stimulationstest jedoch einen basalen Wert von 1000 [ng/l]. In der hier angeführten Betrachtung wird bei diesem Patienten von einem sCT > 100 [ng/l] ausgegangen.

In der Gruppe A und Gruppe A α sind trotz veränderter Grenzwerte sowohl in Gruppe A 37, als auch in Gruppe A α 37 Patienten mit einem pathologischen präoperativen basalen Calcitoninwert aufgefallen.

In beiden Gruppen fielen außerdem sowohl jeweils 11 Patienten mit einem C-Zell-Karzinom und 22 Patienten mit einer C-Zell-Hyperplasie auf.

Im Bereich der Stimulationstests kam es zu einer Abnahme in Gruppe A α : Statt der 28 stimulierbaren Patienten wie in der Gruppe A, waren es in der Gruppe A α noch 26.

3.5.3. Gruppe B und Gruppe B α

In **Tabelle 14 (S. 50)** und **Diagramm 11 (S. 50)** wurden die Gruppe A und A α gegenübergestellt, um die Auswirkung der veränderten Grenzwerte zu zeigen.

	Gruppe B			Gruppe B α		
	path bCT	Anzahl CT-Tests	path sCT	path bCT	Anzahl CT-Tests	path sCT
n	83	56	14	44	29	8
CZK	3	3	3	2	2	2
CZH	18	18	9	15	15	6
keine CZP	62	35	2	27	12	0

Tabelle 14: Gruppen B und B α mit Anzahl der pathologisch getesteten Patienten (n) und deren CZP

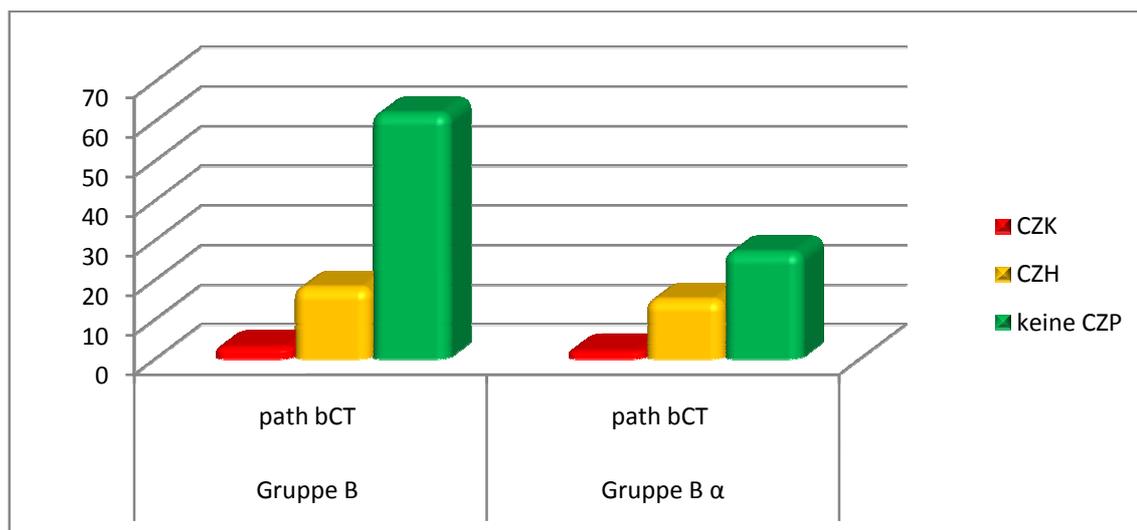


Diagramm 11: Darstellung der CZP in den Gruppen B und B α

In der Gruppe B fielen mit den in dieser Arbeit angewandten Grenzwerten 83 Patienten mit einem präoperativ erhöhten basalen Grenzwert auf. Nach Veränderung der Grenzwerte (Gruppe B α) waren es noch 44 Patienten, die ein pathologisches Ergebnis hatten. Ihr durchschnittlicher basaler Calcitoninwert lag bei 24 [ng/l].

In der Gruppe B lieferten basal erhöhte Calcitoninwerte den Hinweis auf letztendlich drei diagnostizierte C-Zell-Karzinome. Diese Zahl verringerte sich in der Gruppe B α auf zwei Patienten bei denen ein C-Zell-Karzinom diagnostiziert werden konnte.

Die Zahl der Patienten, die zwar aufgrund des erhöhten präoperativen basalen Calcitoninwertes auffielen, aber in der abschließenden Diagnose keinerlei C-Zell-Pathologien zeigten, verringerte sich bei der Betrachtung von 62 Patienten in der Gruppe B auf 27 in der Gruppe B α .

Von den 83 Patienten der Gruppe B, bei denen ein Calcitoninstimulationstest durchgeführt worden ist (n = 56), hatten 14 ein pathologisches Ergebnis. In der Gruppe B α wurde bei 29 der 44 Patienten ein Calcitoninstimulationstest durchgeführt, hier war das Ergebnis bei 8 Patienten pathologisch.

Bei keinem der Patienten in der Gruppe B α , bei denen eine C-Zell-Pathologie nicht nachgewiesen werden konnte, war der durchgeführte Stimulationstest (n = 12) pathologisch.

3.6. Patientinnen mit einem pathologischen basalen Calcitoninwert unter 10 [ng/l]

Bei der isolierten Betrachtung der Patientinnen mit einem pathologischen basalen Calcitoninwert von unter 10 [ng/l], aber über 5 [ng/l], war in der Gruppe der Patienten nicht möglich, die schon außerhalb mit einem Calcitoninwert kamen (Gruppe A). Hier gab es keine Patientin die das besagte Kriterium erfüllte.

Von den 66 weiblichen Patientinnen mit einem im Bürgerhospital festgestellten, präoperativ erhöhten basalen Calcitoninwert, lagen 39 über 5 [ng/l], aber unter 10 [ng/l].

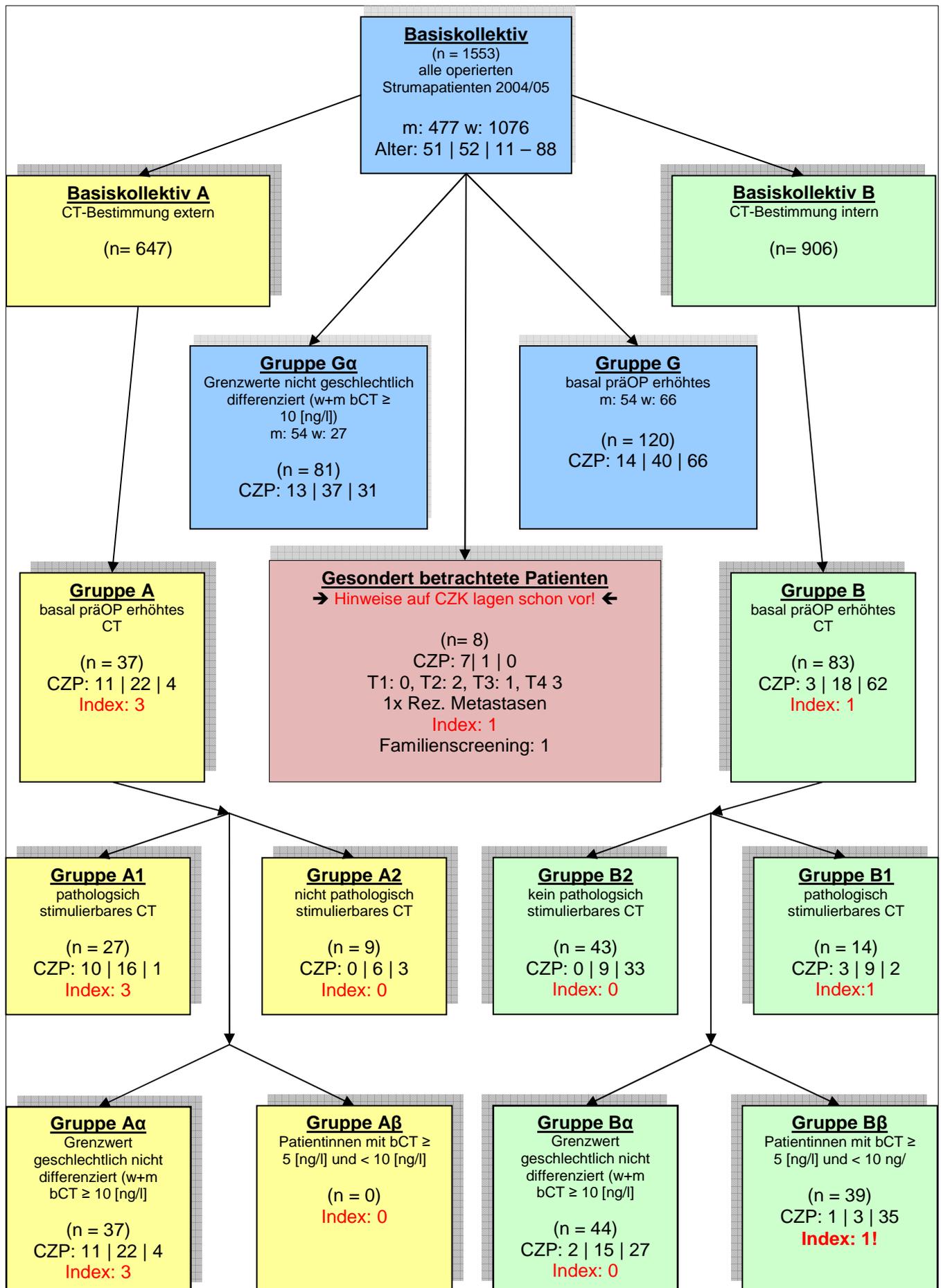
Diese Patientinnen bildeten die Gruppe B β

Diese Gruppe B β ist in Gegenüberstellung mit den anderen Gruppen in der **Tabelle 15 (S. 51)** aufgeführt. Dabei werden weiterhin die in den Gruppen aufgetretenen C-Zell-Pathologien gezeigt, als auch der Anteil pathologischer Stimulationstests.

	B α		B β		A α		A β
	n	sCT+	n	sCT+	n	sCT+	
n	44	8	39	5	37	26	0
CZK	2	2	1	1	11	11	0
CZH	15	6	3	2	22	14	0
keine CZP	27	0	35	2	4	1	0

Tabelle 15: CZP in den Gruppen B α , B β , A α und A β ; sCT+: Anzahl pathologischer Stimulationstest; n: Anzahl der CZP

An der Gesamtheit aller weiblichen im Bürgerhospital getesteten Patientinnen (weibliche Patientinnen des Basiskollektivs B) hatten Sie einen Anteil von 6%, von diesen hatten eine ein CZK, drei eine CZH und 35 Patientinnen hatten keine CZP.



Übersichtsgrafik 2; Ergebnis-Übersichtsgrafik; CZP: CZK | CZH | keine CZP; Index: Anzahl der Index-Fälle in betreffender Gruppe

3.7. Betrachtung der angewandten Operationsverfahren und Ihrer Effektivität

Die verschiedenen Operationsverfahren die in bei den Patienten mit erhöhtem basalen Calcitonin (Gruppe G) zur Anwendung gekommen sind werden in der **Tabelle 16 (S. 54)** und den **Diagramm 12 (S. 54)** und Diagramm 13 (S. 54) gezeigt.

	TTX (n = 49)	IPTB (n = 22)	Sub (n = 49)
CZC	13	1	0
CZH	15	18	7
keine CZP	21	3	42

Tabelle 16: Operationsverfahren in der Gruppe G

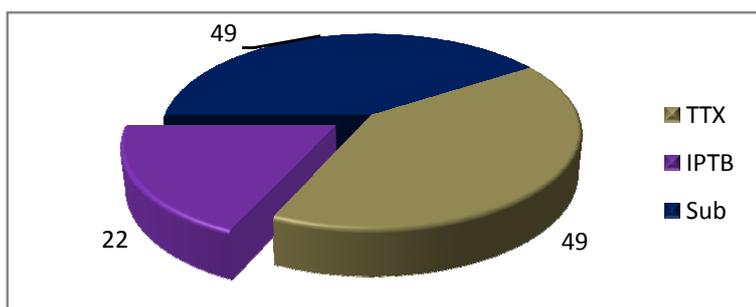


Diagramm 12: Operationsverfahren in Gruppe G

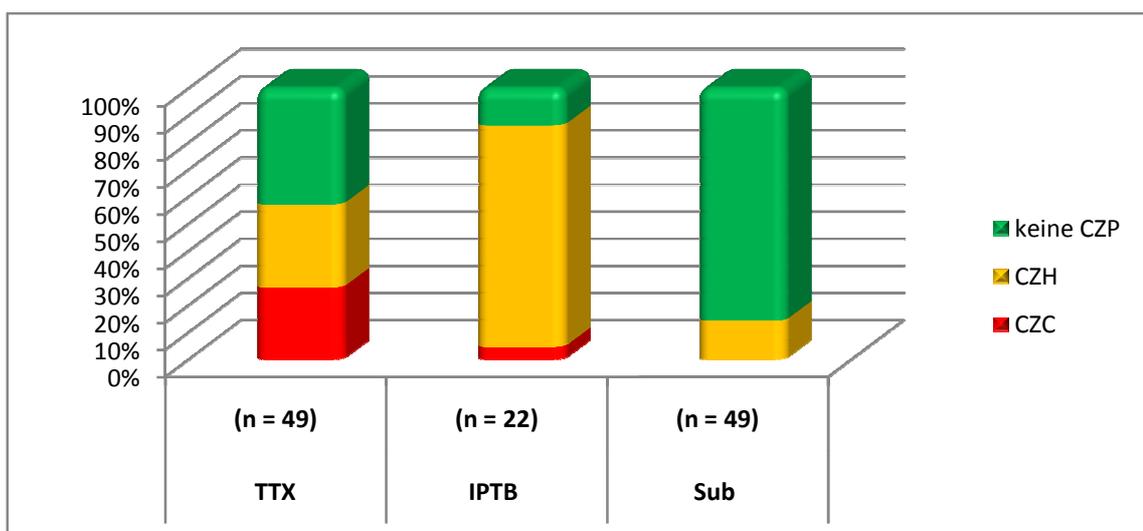


Diagramm 13: CZP im Bezug auf die angewandten Operationsverfahren in Gruppe G

In der Gruppe G wurde bei 49 der 120 Patienten eine Thyreoidektomie durchgeführt (41%), bei 22 Patienten eine isthmuserhaltende Bilobektomie (18%) und bei 49 Patienten erfolgte eine subtotale Entfernung der Schilddrüse (41%).

Von den 49 Patienten bei denen eine TTX durchgeführt worden ist, hatten 13 ein CZK (27%). Unter den 22 Patienten, die sich einer IPTB unterzogen, gab es einen Fall eines C-Zell-Karzinoms (4,5%) und bei den 49 Patienten mit einer subtotalen Schilddrüsenresektion gab es kein C-Zell-Karzinom (0%).

Von den 49 Patienten, bei denen eine TTX durchgeführt worden ist, hatte präoperativ keiner ein nicht-pathologisches basales Calcitonin. Bei dem präoperativen Calcitoninstimulationstest, der bei 36 der 49 Patienten durchgeführt worden ist, waren 13 nicht pathologisch stimulierbar, bei 23 lagen die Ergebnisse über den Grenzwerten. Von den 49 Patienten wurde bei 29 postoperativ ein basaler Calcitoninwert gemessen. Dieser war bei zwei von 29 Patienten noch pathologisch. Der postoperative Calcitoninstimulationstest wurde bei 26 Patienten durchgeführt. Bei nur einem dieser Patienten wurde noch eine pathologische Stimulierbarkeit festgestellt.

Die Zahl der Patienten mit einem basal erhöhten Calcitoninwert verringerte sich von 49 vor der TTX auf zwei nach der Operation. Die Zahl der pathologisch stimulierbaren Patienten sank von 23 vor der TTX auf einen Patienten, der nach der Operation noch pathologisch stimulierbar war. Von den 22 Patienten, bei denen eine IPTB durchgeführt worden ist, hatten alle ein präoperativ erhöhtes basales Calcitonin. Bei dem präoperativen Calcitoninstimulationstest, der bei allen 22 Patienten durchgeführt worden ist, waren sieben Patienten nicht pathologisch stimulierbar, bei 15 lagen die Ergebnisse über den Grenzwerten. Von den 22 Patienten wurde bei allen postoperativ ein basaler Calcitoninwert bestimmt. Bei keinem Patienten war dieser noch pathologisch erhöht. Bei allen 22 Patienten wurde postoperativ ein Calcitoninstimulationstest durchgeführt, der bei keinem der Patienten ein pathologisches Ergebnis aufzeigte.

Die Zahl der Patienten mit einem basal erhöhten Calcitoninwert verringerte sich von 22 vor der IPTB auf null Patienten nach der Operation. Die Zahl der pathologisch stimulierbaren Patienten sank von 15 vor der IPTB auf null nach der Operation.

Von den 49 Patienten, die eine subtotale Thyreoidektomie hatten, war bei allen ein basal erhöhter präoperativer Calcitoninwert gemessen worden. Postoperativ wurde bei elf Patienten ein weiteres Mal der basale Calcitoninwert bestimmt. Hier war nur noch ein Patient auffällig, bei den restlichen zehn lagen die Calcitoninwerte im physiologischen Bereich. Bei 34 der Patienten wurde präoperativ ein Calcitoninstimulationstest durchgeführt. Dieser war bei drei Patienten pathologisch, bei 31 nicht. Postoperativ wurde der Test noch bei neun Patienten durchgeführt. Keiner dieser neun zeigte noch auffällige Werte.

Die Zahl der Patienten mit einem basal erhöhten Calcitoninwert verringerte sich von 49 vor der subtotalen Thyreoidektomie auf einen Patienten nach der Operation. Die Zahl der pathologisch stimulierbaren Patienten sank von drei vor der subtotalen Thyreoidektomie auf null nach der Operation (**Tabelle 17, S. 56; Diagramm 14, S. 56**).

	TTX (n = 49)		IPTB (n = 22)		Sub (n = 49)	
	prä OP	post OP	prä OP	post OP	prä OP	post OP
basal path- / path+	0 / 49	27 / 2	0 / 22	22 / 0	0 / 49	10 / 1
stimuliert path- / path+	13 / 23	25 / 1	7 / 15	22 / 0	31 / 3	9 / 0
bCT Durchschnitt	62,2	<2	19,7	< 2	10,1	4,8
bCT Median	13,2	< 2	17,2	< 2	10,3	3,7
bCT Range	5,2 - 1000	< 2 - 11,7	5,7 - 42,4	< 2 - 2,8	5,2 - 28	< 2 - 13,1
sCT Durchschnitt	475	4,9	142	< 2	35,8	20,5
sCT Median	130	< 2	112	< 2	30,2	25,2
sCT Range	6,5 - 4340	< 2 - 75,8	36 - 344	< 2 - 4,5	< 2 - 230	< 2 - 38,7

Tabelle 17: Verschiedene Operationsverfahren mit den Ergebnissen der prä- und postoperativ durchgeführten basalen Calcitoninbestimmungen und Calcitoninstimulationstests; path-: nicht pathologisch; path+: pathologisch

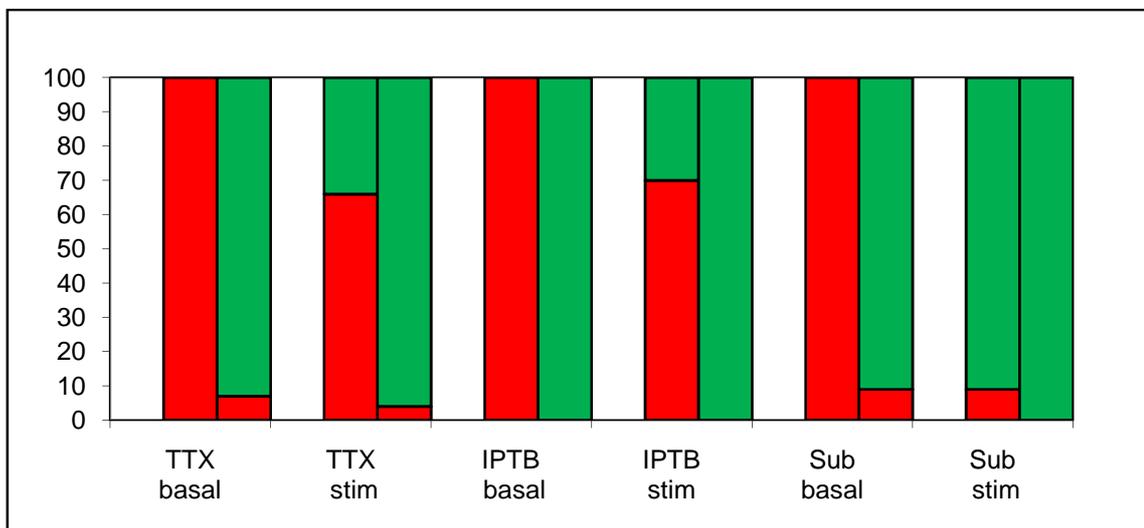


Diagramm 14: Graphische Erläuterung des Verhältnisses von pathologischen und physiologischen Ergebnissen der CT-Bestimmung und der CT-Stimulationstests bei den verschiedenen Operationsverfahren. Grün: physiologisches Ergebnis; Rot: pathologisches Ergebnis; Erste Säule einer Gruppe: präoperative Ergebnisse; Zweite Säule einer Gruppe: postoperative Ergebnisse;

Nach der Analyse der einzelnen Operationsverfahren hinsichtlich der Veränderungen in den prä- und postoperativen basalen und stimulierten Calcitoninwerten erfolgt nun die Betrachtung der Veränderung dieser Werte mit Differenzierung der zugrunde liegenden C-Zell-Pathologie.

Bei 13 Patienten, die eine TTX hatten und bei denen ein CZK histologisch gesichert worden ist, wurde präoperativ ein erhöhter basaler Calcitoninwert gemessen. Die postoperative Bestimmung des basalen Calcitoninwertes fiel nur noch bei zwei Patienten erhöht aus, die restlichen elf hatten Werte im physiologischen Bereich. Bei 12 der 13 Patienten wurde präoperativ ein Calcitoninstimulationstest durchgeführt. Dieser zeigte bei allen 12 Patienten eine pathologische Stimulierbarkeit. Postoperativ wurde der Test bei allen 13 Patienten

durchgeführt. Hier zeigte sich bei nur noch einem Patienten eine pathologische Stimulierbarkeit. Der Patient, der präoperativ keinen Calcitoninstimulationstest hatte, war postoperativ nicht pathologisch stimulierbar.

Bei einem Patienten mit einem CZK erfolgte eine IPTB. Dieser hatte präoperativ einen erhöhten basalen Calcitoninwert und war pathologisch stimulierbar. Postoperativ hatte er einen physiologischen basalen Calcitoninwert und war nicht mehr pathologisch stimulierbar.

Die Zahl der Patienten mit einem CZK und TTX, die ein erhöhtes basales Calcitonin hatten, verringerte sich von präoperativ 13 auf postoperativ zwei. Die Zahl derer, die einen pathologischen Wert des Calcitoninstimulationstests hatten, sank von präoperativ 12 auf postoperativ einen Patienten. Der Patient mit einem CZK und der durchgeführten IPTB wies nach der Operation keine pathologischen Calcitoninwerte mehr auf.

Bei 15 Patienten, die eine CZH hatten, wurde eine TTX durchgeführt. Von den 15 Patienten hatten alle ein präoperativ erhöhtes basales Calcitonin. Postoperativ war der Calcitoninwert bei keinem der Patienten mehr pathologisch. Präoperativ wurde bei allen ein Calcitoninstimulationstest durchgeführt. Zehn der 15 Patienten zeigten hierbei eine pathologische Stimulierbarkeit. Postoperativ wurde der Test noch bei 13 der 15 Patienten durchgeführt. Von diesen war keiner mehr pathologisch stimulierbar.

18 Patienten mit einer CZH unterzogen sich einer IPTB. Von den 18 hatten alle einen präoperativ erhöhten Calcitoninwert, welcher nach der Operation bei keinem der 18 Patienten mehr über den Grenzwerten lag. Bei allen 18 Patienten wurde ein Calcitoninstimulationstest durchgeführt. Hierbei waren präoperativ 14 der 18 Patienten pathologisch stimulierbar. Bei den postoperativen Calcitoninstimulationstests war von den 18 Patienten keiner mehr pathologisch stimulierbar.

Eine subtotale Thyreoidektomie wurde bei sieben Patienten mit einer CZH durchgeführt. Von den sieben Patienten waren präoperativ alle mit einem basal erhöhten Calcitoninwerte aufgefallen. Postoperativ wurde von den sieben Patienten noch bei vier ein basales Calcitonin bestimmt, welches bei einem noch erhöht war. Ein Calcitoninstimulationstest wurde präoperativ bei allen 7 Patienten durchgeführt, nur einer dieser Patienten war pathologisch stimulierbar. Der bei fünf der sieben Patienten postoperativ durchgeführte Calcitoninstimulationstest war bei keinem der Getesteten pathologisch.

Die Zahl der Patienten mit einer **CZH und einer TTX**, die ein erhöhtes basales Calcitonin hatten, verringerte sich von präoperativ 15 auf postoperativ null. Die Zahl derer, die ein pathologisches Calcitoninstimulationstestergebnis hatten, sank von präoperativ zehn auf postoperativ null.

Die Zahl der Patienten mit einer **CZH und einer IPTB**, die ein erhöhtes basales Calcitonin hatten, verringerte sich von präoperativ 18 auf postoperativ null. Die Zahl derer, die ein pathologisches Calcitoninstimulationstestergebnis hatten, sank von präoperativ 14 auf postoperativ null.

Die Zahl der Patienten mit einer **CZH und einer subtotalen Thyreoidektomie**, die ein erhöhtes basales Calcitonin hatten, verringerte sich von 7 Patienten präoperativ auf 1 Patienten postoperativ. Die Zahl derer, die einen pathologischen Calcitoninstimulationstestwert hatten, sank von präoperativ eins auf postoperativ null.

Von den 66 Patienten die **keine CZP** hatten, war bei allen drei Operationsverfahren kein Patient dabei, der postoperativ noch einen erhöhten basalen Calcitoninwert hatte, oder der postoperativ noch pathologisch stimulierbar war (**Tabelle 18, S. 58**).

	TTX (n = 49)		IPTB (n = 22)		Sub (n = 49)	
	prä OP	post OP	prä OP	post OP	prä OP	post OP
Gruppe G (n = 120)						
basal path- / path+	0 / 49	27 / 2	0 / 22	22 / 0	0 / 49	10 / 1
stimuliert path- / path+	13 / 23	25 / 1	7 / 15	22 / 0	31 / 3	9 / 0
CZC (n = 14)	(n = 13)		(n = 1)		(n = 0)	
basal path- / path+	0 / 13	11 / 2	0 / 1	1 / 0		
stimuliert path- / path+	0 / 12	12 / 1	0 / 1	1 / 0		
CZH (n = 40)	(n = 15)		(n = 18)		(n = 7)	
basal path- / path+	0 / 15	13 / 0	0 / 18	18 / 0	0 / 7	3 / 1
stimuliert path- / path+	5 / 10	13 / 0	4 / 14	18 / 0	6 / 1	5 / 0
keine CZP (n = 66)	(n = 21)		(n = 3)		(n = 42)	
basal path- / path+	0 / 21	3 / 0	0 / 3	3 / 0	0 / 42	7 / 0
stimuliert path- / path+	8 / 1	0 / 0	3 / 0	3 / 0	25 / 2	4 / 0

Tabelle 18: Übersicht der verschiedenen Operationsverfahren in Gegenüberstellung zu den C-Zell-Pathologie mit den Ergebnissen (nicht pathologisch / pathologisch) der Calcitoninbestimmungen und den Calcitonintests. path-: kein pathologisches Ergebnis; path+: pathologisches Ergebnis

3.7.1. Operationsverfahren in einzelnen Gruppen

Zur Veranschaulichung der Häufigkeit angewandter Operationsverfahren in einzelnen Gruppen dient nachfolgendes **Diagramm 15 (S. 59)**.

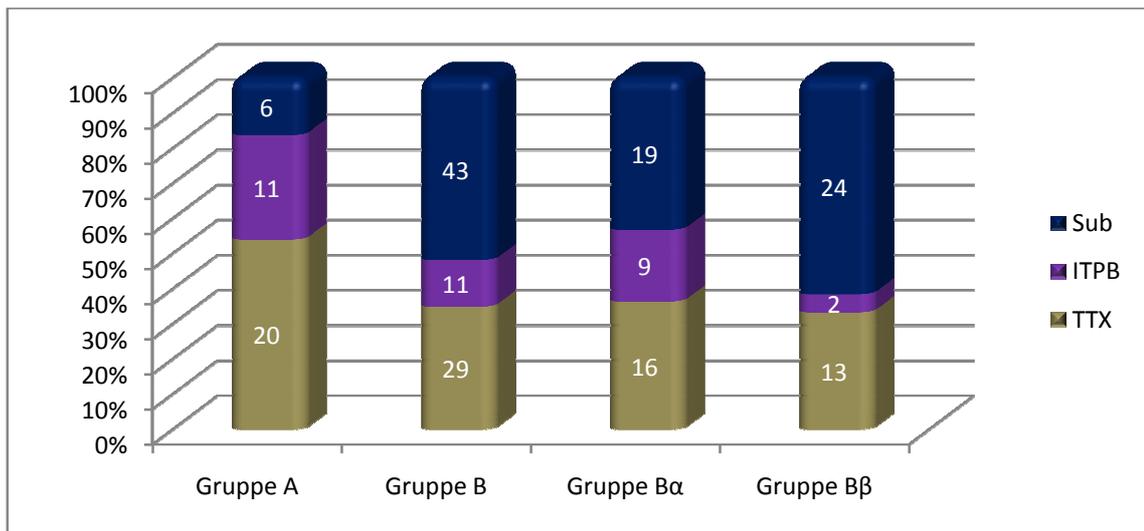


Diagramm 15: Graphische Darstellung der relativen Häufigkeit der einzelnen Operationsmethoden in den jeweiligen Gruppen A, B, Bα und Bβ

Zu sehen ist hierbei, dass in der Gruppe von Patienten mit auswärts bestimmten erhöhten Calcitonin (Gruppe A) das Verhältnis von der subtotalen Thyreoidektomie gegenüber der isthmuserhaltenden Thyreoidektomie und der Thyreoidektomie bei ca. 1 : 5 liegt. Dasselbe Verhältnis liegt in der Gruppe der Patienten mit intern erstmalig bestimmten erhöhtem Calcitonin (Gruppe B) bei ca. 1 : 1.

Von weiterem Interesse ist nicht nur die Häufigkeit einzelner Operationsverfahren in den verschiedenen Gruppen, sondern sind auch die Ergebnisse der Calcitoninstimulationstests. Die nachfolgende **Tabelle 19 (S. 59)** gibt hierbei Aufschluss darüber, bei wie vielen Patienten jeweils ein Calcitoninstimulationstest durchgeführt worden ist und wie hoch dabei die Anzahl pathologischer Ergebnisse war.

	Gruppe A	CT-Stim-Test / path+	Gruppe B	CT-Stim-Test / path+
TTX	20	19 / 17	29	17 / 6
ITPB	11	11 / 9	11	11 / 6
Sub	6	6 / 2	43	28 / 2
	Gruppe Bα	CT-Stim-Test / path+	Gruppe Bβ	CT-Stim-Test / path+
TTX	16	9 / 3	13	8 / 2
ITPB	9	9 / 5	2	2 / 1
Sub	19	11 / 0	24	17 / 2

Tabelle 19: Auflistung der Häufigkeit der verschiedenen Operationsverfahren in den Gruppen A, B, Bβ und Bα mit Angabe der Menge durchgeführter Calcitoninstimulationstest (CT-Stim-Test) und Anzahl pathologischer (path+) Ergebnisse

An Hand der Tabelle ist festzustellen, dass sowohl in der Gruppe A, also auch in der Gruppe B, wie schon in **Kapitel 3.4 (S. 46)** nicht bei jedem Patienten mit einem präoperativ erhöhten Calcitoninwert ein Stimulationstest durchgeführt worden ist.

In der Gruppe A hatten 31 Patienten eine Thyreoidektomie oder eine isthmuserhaltende Bilobektomie. Von diesen wurde bei 30 ein Stimulationstest durchgeführt, der wiederum bei 26 pathologisch war (86 %). Eine subtotale Thyreoidektomie wurde bei sechs Patienten durchgeführt. Bei allen Sechs wurde ein Stimulationstest gemacht, der bei vier negativ war (77 %).

In der Gruppe B wurde bei 28 von 40 Patienten, bei denen eine Thyreoidektomie oder isthmuserhaltende Bilobektomie durchgeführt worden ist ein Calcitoninstimulationstest gemacht. Bei zwölf dieser 28 Patienten waren die Ergebnisse pathologisch (42 %). Eine subtotale Thyreoidektomie wurde bei 43 Patienten durchgeführt, bei 26 wurde ein Stimulationstest gemacht. Dieser war bei 26 Patienten negativ (93 %).

Betrachtet man sich in der Gruppe B nur die Patienten, die einen basalen Calcitoninwert von über 10 [ng/l] hatten (Gruppe B α) stellt man fest, dass 44 % der Thyreoidektomierten und isthmuserhaltend Bilobektomierten einen pathologischen Stimulationstest hatten (acht von 18 Stimulierten Patienten). Von den subtotal Thyreoidektomierten hatten waren alle nicht stimulierbar (100 %).

In der Gruppe der Patientinnen mit einem basalen Calcitoninwert von größer 5 [ng/l] und kleiner 10 [ng/l] (Gruppe B β) hatten 30 % der Thyreoidektomierten und isthmuserhaltend Bilobektomierten Patienten einen pathologischen Stimulationswert (drei von zehn stimulierten Patienten). Von den subtotal Thyreoidektomierten waren 90 % nicht pathologisch stimulierbar (15 von 17 stimulierten Patienten).

3.8. Gesondert betrachtete Patienten

Von den 128 Patienten die in dem Basiskollektiv mit einem erhöhten präoperativen basalen Calcitoninwert aufgefallen sind, wurden nach den in **Kapitel 2.3.2 (S. 29)** genannten Kriterien acht Patienten im weiteren Verlauf der Auswertung als gesonderte Gruppe behandelt.

Weitere drei Patienten hatten zwar ein C-Zell-Karzinom, jedoch einen präoperativ nicht pathologisch erhöhten basalen Calcitoninwert.

Sechs der acht Patienten mit einer Hypercalcitoninämie stellten sich im Bürgerhospital mit einem C-Zell-Karzinom vor, welches sich schon in einem fortgeschrittenen Stadium befand.

Ein Patient wurde aufgrund von LK-Metastasen bei Zustand nach C-Zell-Karzinom und Thyreoidektomie operiert und ein weiterer Patient mit einer nur sehr leichten

Hypercalcitoninämie von 5,5 [ng/l] wurde ausgeschlossen, da dieser nicht im Rahmen des routinemäßigen Calcitoninscreenings aufgefallen war, sondern im Rahmen eines genetischen Familienscreenings (**Tabelle 20, S. 61**).

ERGEBNISSE

Alter	Sex	CT in / out	prä OP bCT	prä OP sCT	post OP bCT	post OP sCT	Genetisches Screening	Indexfall /familiär	Diagnose	Op- Technik	Stadium	Anmerkung
39	W	in	5,5	48	< 2	< 2	pos MEN 2a	fam	CZH	IPTB		Gen
68	M	in	24500		6170	148000			CZK	TTX	t3	Fortgeschritten
39	M	out	4790	30100	504	426			CZK	TTX	t4	Fortgeschritten
73	M	out	3930		30,8	6570			CZK	TTX		LK-Metastasen
62	M	out	7610		3540	7100			CZK	TTX	t4	Fortgeschritten
50	M	in	2220	119000	14300		pos MEN 2a	ja	CZK	TTX	t4	Fortgeschritten
37	M	out	1760	6830	17,5	31,6			CZK	TTX	t2	Fortgeschritten
63	M	in	10100		18,3	134			CZK	TTX	t2	Fortgeschritten

Tabelle 20: Auflistung der gesondert betrachteten Patienten; fam: über familiäres Screening erkannt; Index: neu entdeckter genetischer Fall eines MEN 2a oder 2b; in: Im Bürgerhospital CT-Bestimmung durchgeführt worden; out: mit schon ermittelten CT-Werten von externen Zentren zugewiesen worden

3.8.1. Patienten mit fortgeschrittenem C-Zell-Karzinom

Unter den gesondert betrachteten Patienten befanden sich sieben Patienten mit einem CZK. Keiner dieser Patienten wies ein Tumorstadium unter T2 auf und alle hatten präoperative basale Calcitoninwerte, die weit über dem hundertfachen des Grenzwertes für Männer von 10 [ng/l] lagen. Zwei Patienten hatten einen Tumor im Stadium T2, ein Patienten einen Tumor im Stadium T3 und drei Patienten ein weit fortgeschrittenes C-Zell-Karzinom mit einem Tumorstadium von T4. Bei einem der sieben Patienten wurde hier kein Tumorstadium T angegeben. Sein Primarius wurde vor 2003 schon im Nordwestkrankenhaus operativ behandelt. Damals erfolgte eine Klassifikation des Tumors in die Kategorie T3 (T3, N1b, R0). Die erneute Aufnahme und Behandlung im Bürgerhospital erfolgte ausschließlich aufgrund von zervikalen Lymphknotenmetastasen.

Bei drei der vier C-Zell-Karzinome wurde der basale Calcitoninwert routinemäßig im Bürgerhospital bestimmt, bei den vier restlichen erfolgte eine Überweisung von externen Zentren mit schon durchgeführter Calcitoninbestimmung.

Einer der drei im Haus bestimmten Fälle erwies sich als genetisch positiv im Rahmen einer MEN 2a. Hierbei handelte es sich um einen Indexfall, das heißt der Patient fiel nicht durch ein Familienscreening auf, sondern war in seinem näheren Verwandtschaftskreis der erste, der mit einer genetischen Mutation im Rahmen einer MEN 2a auffiel (siehe **Kapitel 3.8.3, S. 64**).

Bei allen sieben C-Zell-Karzinomen handelte es sich um Männer mit einem mittleren Alter von 53 Jahren (Range: 37 – 73 Jahre) und bei allen wurde eine Thyreoidektomie durchgeführt. Eine komplette biochemische Heilung konnte bei keinem der sieben Patienten erreicht werden.

Einzig die beiden Patienten mit einem Tumorstadium von T2 waren nur noch leicht stimulierbar (31,6 und 134 [ng/l]) und hatten noch einen leicht erhöhten basalen Calcitoninwert von 17,5 und 18,3 [ng/l] (**Tabelle 20, S. 61**).

3.8.1.1. Gegenüberstellung der eingeschlossenen und ausgeschlossenen C-Zell-Karzinome

Vergleicht man in beide Gruppen von Patienten mit C-Zell-Karzinomen so kann man feststellen, dass in der Gruppe der eingeschlossenen Patienten von 14 Patienten fast alle ein Tumorstadium von T1 hatten (93%), wohingegen dieser Anteil bei der Gruppe der ausgeschlossenen Patienten bei 0% lag. Umgekehrt verhielt es sich mit Patienten, die einen Tumor im Stadium T4 hatten: drei der sieben ausgeschlossenen Patienten mit einem C-Zell-Karzinom waren bereits in diesem späten Stadium (42%), in dem sich keiner der eingeschlossenen Patienten befand.

Metastasen in regionalen Lymphknoten konnten bei einem der 14 Patienten in der Gruppe der eingeschlossenen C-Zell-Karzinome gefunden werden (7%). In der Gruppe der ausgeschlossenen Patienten mit C-Zell-Karzinom lag diese Zahl bei fünf Patienten (71%).

Der durchschnittliche basale präoperative Calcitoninwert lag in der Gruppe der eingeschlossenen Patienten bei 183 [ng/l], bei 6102 [ng/l] in der Gruppe der Ausgeschlossenen. Eine biochemische Heilung erfolgte bei 12 der 14 eingeschlossenen Fälle von C-Zell-Karzinomen und bei keinem der ausgeschlossenen Patienten (**Tabelle 21, S. 63; Diagramm 16, S. 63**).

	CZK erst durch CT-Screening erkannte Patienten (n = 14)	CZK klinisch vorbekannte / manifeste Patienten (n = 7)
Insgesamt	14	7*
Stadium T1	13	0
Stadium T2	1	2
Stadium T3	0	1
Stadium T4	0	3
pos LK Befall	1	5
prä OP bCT:		
Mittelwert	183,0	7844
Median	42,5	4790
Range	7,6 - 1000	1760 - 24500
geheilt:	12 / 14	0 / 7

Tabelle 21: Gegenüberstellung von Patienten mit CZK die in der Studie eingeschlossen sind (n = 14) und denen, die aus der vorherigen Betrachtung ausgeschlossen worden sind
*) Bei einem Patienten ist kein aktuelles Tumorstadium T angegeben da es sich hierbei um ein Lymphknotenrezidiv handelte

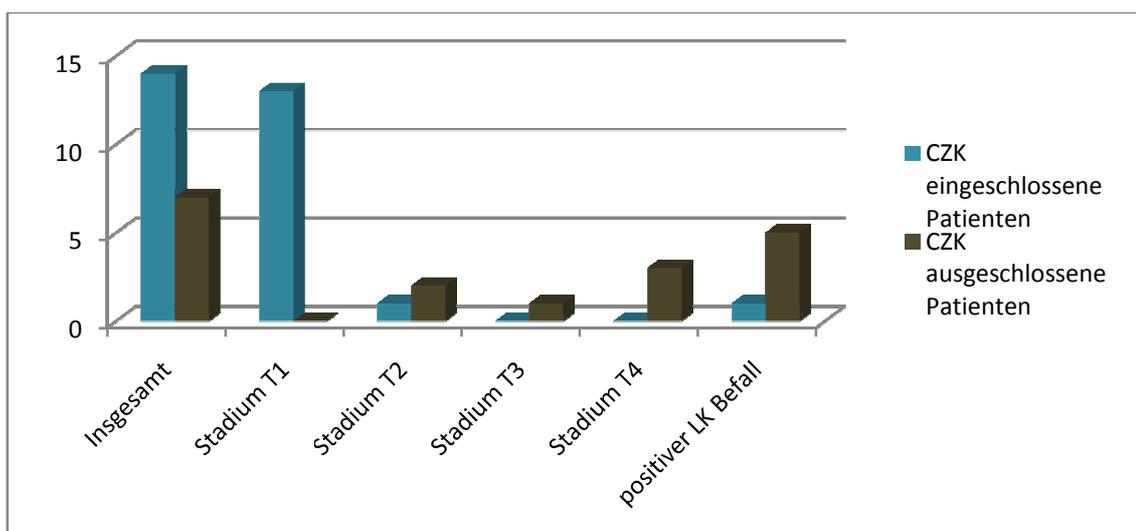


Diagramm 16: Vergleich der Anzahl der CZK, sowie deren Stadium zwischen den eingeschlossenen und ausgeschlossenen Patienten

3.8.2. Patienten mit C-Zell-Karzinom ohne Hypercalcitoninämie

Insgesamt wurden 23 Patienten in den Jahren 2004 und 2005 operiert, die ein C-Zell-Karzinom hatten. Bei 21 dieser Patienten war im Vorfeld eine Erhöhung des basalen Calcitoninwertes festzustellen, bei zwei Patienten jedoch war dies nicht der Fall: beide hatten präoperativ einen Calcitoninwert von unter 5 [ng/l], der maximal auf 45 [ng/l] stimulierbar war. Bei beiden Patienten handelte es sich um Frauen.

Eine Patientin wurde ursprünglich zwecks Klärung der Dignität einer Struma multinodosa mit szintigraphisch kaltem Knoten operiert. Es wurde eine subtotale Resektion des betroffenen Schilddrüsengewebes durchgeführt, in welchem sich erst postoperativ in der histologischen Betrachtung ein C-Zell-Karzinom zeigte (Stadium T1 (4mm), R0). Der präoperative basale Calcitoninwert lag bei 4,8 [ng/l], ein Stimulationstest wurde nicht durchgeführt. Postoperativ war das Calcitonin weder nachweisbar noch stimulierbar.

Die zweite Patientin mit einem nicht pathologischen präoperativen basalen Calcitoninwert wurde im Rahmen einer Familienuntersuchung identifiziert. Sie war genetisch positiv im Rahmen eines MEN 2a-Syndroms und aufgrund dessen prophylaktisch thyreoidektomiert worden. Das postoperativ bestimmte Calcitonin war nicht nachweisbar bzw. stimulierbar und das histologisch nachgewiesene C-Zell-Karzinom befand sich im Stadium T1.

3.8.3. Patienten mit hereditären C-Zell-Karzinomen / C-Zell-Hyperplasie

Unter den 1553 Patienten des Basiskollektivs wurde bei insgesamt sieben Patienten eine Mutation des RET-Protoonkogens festgestellt. Von diesen sieben waren fünf Patienten Indexfälle, das heißt sie waren die ersten in ihrer Familie, die mit einem C-Zell-Karzinom oder einer C-Zell-Hyperplasie auffielen und behandelt worden sind und bei denen im Zuge der Nachsorge auch eine molekulargenetische Untersuchung stattfand.

Die beiden anderen Patienten sind im Rahmen eines genetischen Familienscreenings aufgefallen. Bei ihnen wurde dadurch eine Mutation entdeckt und es erfolgte aufgrund dieser eine operative Behandlung.

Von den 5 Indexfällen hatten drei Patienten bereits ein C-Zell-Karzinom. Bei zweien war dies im Stadium pT1, bei einem im Stadium pT4. Die zwei übrigen Indexfälle hatten eine C-Zell-Hyperplasie.

Bei den durch das familiäre genetische Screening festgestellten Patienten hatte einer ein C-Zell-Karzinom (Stadium pT1) der andere eine C-Zell-Hyperplasie (**Tabelle 22, S. 65**).

Nr.	Alter	Sex	Index	Gruppe	Mutation	Stadium	CZP	präOP bCT / sCT
1	35	W	ja	A	Exon 13, Codon 791	pT1	czc	19 / 195
2	36	W		aus	Exon 10, Codon 611	pT1	czc	4,8 / 45
3	75	W	ja	A	Exon 15, Codon 891	pT1	czc	230 / 4340
4	50	M	ja	aus	Exon 15 Codon 891	pT4	czc	2220 / 119000
5	36	W	ja	B	Exon 13, Codon 791	-	czh	9 / 60
6	53	M	ja	A	Exon 13, Codon 791	-	czh	17 / 104
7	39	W		aus	Exon 10, Codon 611	-	czh	5,5 / 48

Tabelle 22: Übersicht aller Patienten mit einer Mutation des RET-Protoonkogens; A: Patient aus Gruppe A; B: Patient aus Gruppe B; aus: ausgeschlossener Patient; CT-Werte in [ng/l]

3.9. Kosten

Für die Bestimmung eines Calcitoninwertes bei einem Patienten muss das Bürgerhospital mit Kosten in Höhe von 11,70 € rechnen.

Bei einem kompletten Stimulationstest ergeben sich Kosten von 46,80 €. Hinzu kommt hier noch der Preis für eine Ampulle Pentagastrin. Dieser liegt bei 30,00 €, so dass sich für einen kompletten Stimulationstest ein Gesamtpreis von 76,80 € ergibt. Der Gesamtpreis aller Calcitoninbestimmungen und Calcitoninstimulationstests des Basiskollektivs B liegt bei 14.994,60 €. Die Kosten nur für die Stimulationstests von Patienten aus diesem Kollektiv, die mit einem basalen Calcitonin von über 10 [ng/l] auffielen, liegen bei 2.227,20 €. Die Kosten für die Stimulationstest von Patienten des Basiskollektivs B, die einen basalen Calcitoninwert von > 5 [ng/l] und < 10 [ng/l] hatten, liegen bei 2.529,90 € (**Tabelle 23, S. 65**).

	n	basal	n	stim	gesamt
Basiskollektiv B	906	10.600,20 €	56	4.300,80 €	14.901,00 €
Gruppe Ba (bCT > 10 [ng/l])	44	514,80 €	29	2.227,20 €	2.742,00 €
Gruppe Bβ (bCT > 5 [ng/l] < 10 [ng/l])	39	456,30 €	27	2.073,60 €	2.529,90 €
Summe Gruppe Ba und Bβ	83	971,10 €	56	4.300,80 €	5.271,90 €

Tabelle 23: Kosten der Calcitoninbestimmungen und der Calcitoninstimulationstests beim Basiskollektiv B im Bürgerhospital in den Jahren 2004 und 2005

4. Diskussion

4.1. Entwicklung der Calcitoninbestimmung als Screening-Verfahren zur Früherkennung von C-Zell- Karzinomen

Die Feststellung, dass das C-Zell-Karzinom Calcitonin sezerniert, wurde schon früh gemacht. 1968 konnten Melvin et al. an einem Patienten, der an einem C-Zell-Karzinom litt, einen erhöhten basalen Calcitoninwert feststellen und diesen sogar durch eine Infusion von Kalzium erhöhen. So erfolgte der erste Calcitoninstimulationstest (58). Diese Erkenntnis stütze auch die Annahme von Williams et al. 1966, dass C-Zell-Karzinom stamme von den Parafollikulären Zellen oder auch C-Zellen ab (106).

Im Laufe der Zeit wurde in der Literatur immer mehr die Bedeutung der Calcitoninbestimmung in Verbindung mit dem C-Zell-Karzinom hervorgehoben. Allerdings beschränkte sich die klinische Diagnose oft nach wie vor auf Tastbefunde und die Durchführung von Feinnadelaspirationszytologien (FNAZ). Zwar erfolgte nicht das Screenen von großen Patientengruppen ohne klinische Hinweise auf das Vorliegen eines C-Zell-Karzinoms, jedoch erkannten Wells et al. 1978 die Vorteile der Calcitoninbestimmung in Familien, in denen die hereditären Formen des C-Zell-Karzinoms aufgetreten waren. Durch das Auffinden von C-Zell-Karzinomen in diesen Familien, die durch die klassische klinische Diagnostik nicht erkannt worden wären, sondern allein durch das Vorliegen eines erhöhten Calcitoninwertes, zeigten Wells et al. welchen auch therapeutischen Nutzen das Screening von allem Familienangehörigen hatte: die gefundenen C-Zell-Karzinome waren alle in einem frühen Stadium und so durch einen adäquaten operativen Eingriff Erfolg versprechend zu behandeln (102, 103). Zur gleichen Erkenntnis kamen Wahl et al. 1981. Sie konnten damals durch Calcitoninbestimmung bei Angehörigen von an C-Zell-Karzinom erkrankter Patienten zwei

Patienten behandeln, bei denen ein C-Zell-Karzinom in einem klinisch noch nicht manifestem Zustand vorlag (110).

Nach diesen Erkenntnissen aus Anfang der 80er Jahre diente vor allem die postoperative Calcitoninbestimmung der Frage nach dem weiteren Krankheitsverlauf des Patienten. Ein postoperativ erhöhter Wert wurde als Zeichen eines immer noch vorliegenden C-Zell-Karzinoms gesehen oder einer Metastase dessen, und man versuchte mit erneuten Eingriffen eine biochemische Heilung - also die Normalisierung des Calcitoninwertes - herbeizuführen (5, 29, 32, 61, 62, 71, 94). Man stellte fest, dass eine postoperative Senkung des Calcitoninspiegels zu einer Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei den betroffenen Patienten führte (60).

Die postoperative Normalisierung gelang jedoch nicht immer, trotzdem beobachtete man bei Patienten zum Teil eine lange Überlebenszeit (4, 11, 14, 97).

Pacini et al. übernahmen 1994 zum ersten Mal das bis dahin nur in Familien mit hereditären C-Zell-Karzinomen angewandte konsequente Screening der basalen Calcitoninwerte bei Patienten ohne irgendeinen klinischen Verdacht auf das Bestehen eines C-Zell-Karzinoms und weiteten dies auf alle Patienten aus, die sich mit dem Verdacht auf eine Erkrankung der Schilddrüse vorstellten. So erfassten sie insgesamt 1385 Patienten und stellten bei acht einen erhöhten basalen Calcitoninwert fest. Den Grenzwert für das basal bestimmte Calcitonin setzten sie bei 20 [ng/l]. Die erhöht gemessenen Calcitoninwerte reichten von basal 55 – 10.000 [ng/l] und stimuliert von 101 – 26.000 [ng/l]. Nur ein Patient hatte vergleichsweise geringe Werte (bCT 55 [ng/l] und sCT 101 [ng/l]), alle anderen Patienten wiesen weit höhere Werte auf. Trotz dieser Calcitoninwerte wurden noch vier der Patienten im Stadium 1 (nach UICC 2004) der Erkrankung behandelt und eine biochemische Heilung wurde bei 75% erzielt (69).

1997 griffen sowohl Niccoli et al. als auch Vierhapper et al. das konsequente Screening von allen Schilddrüsenpatienten auf, wie es Pacini et al. gemacht hatten.

Niccoli et al. untersuchten ein Kollektiv von 1167 Patienten, die mit einer Schilddrüsenerkrankung zur chirurgischen Weiterbehandlung überwiesen worden waren. Ausgeschlossen wurden Patienten mit MEN 2a oder MEN 2b, familiärer Belastung oder einem Rezidiv. Den basalen Grenzwert für Calcitonin setzten Niccoli et al. mit 10 [ng/l] niedriger an, als Pacini et al. es taten, und sie definierten weiterhin mit 30 [ng/l] einen Grenzwert für die stimulierten Werte. So fielen 121 Patienten durch das Screening auf, von denen sich die Diagnose eines C-Zell-Karzinoms bei 14 Patienten bestätigte. Hervorzuheben bei dieser Arbeit sind zwei Patienten: ein Mann mit einem basalen präoperativen Calcitoninwert von 9 [ng/l] und eine Frau mit einem von 5 [ng/l]. Bei beiden wurde postoperativ ein C-Zell-Karzinom diagnostiziert. Niccoli et al. setzten bei Betrachtung ihrer Ergebnisse den Grenzwert für das basale Calcitonin auf 35 [ng/l]. Alle Patienten mit Calcitoninwerten über dieser Marke hatten ein C-Zell-Karzinom, so dass ein Wert über 35 [ng/l] auf das Vorliegen eines C-Zell-Karzinoms schließen lasse. Bei Patienten mit Werten zwischen 10 und 35 [ng/l] sei der Stimulationstest entscheidend. Eine provokative Erhöhung über 100 [ng/l] galt für Niccoli et al. als Hinweis auf

das Vorliegen eines C-Zell-Karzinoms. Keiner ihrer Patienten mit der Erkrankung lag unter diesem Richtwert (67).

Im selben Jahr wie Niccoli et al. publizierten Vierhapper et al. (1997) eine Studie, in der sie das Screening von 1062 Patienten analysierten (Ausschluss von Rezidiven und hereditären C-Zell-Karzinomen). Vierhapper et al. setzten ihren basalen Grenzwert mit 5 [ng/l] so niedrig an, wie 10 Jahre später nur noch Papi et al.. Diesen Grenzwert überstiegen 78 der 1062 Patienten, von denen später bei sechs ein C-Zell-Karzinom diagnostiziert wurde. Bei drei dieser Patienten lag schon der basale Wert über 100 [ng/l], bei den anderen drei Patienten lag er basal zwischen 38 und 84 [ng/l] und stimuliert zwischen 113 und 565 [ng/l]. Wie Niccoli et al. hielten auch Vierhapper et al. einen stimulierten Calcitoninwert von über 100 [ng/l] als hochgradig verdächtig für das Vorliegen eines C-Zell-Karzinoms und sprachen ab diesem Wert eine Empfehlung zur Operation aus. Unter diesem stimulierten Wert wies keiner Ihrer Patienten ein C-Zell-Karzinom auf. Weiterhin stellten Vierhapper et al. fest, dass die Stimulation der Patienten mit einem basalen Wert von 5 bis 10 [ng/l] nicht effektiv sei. Da nur ein einziger der 38 Patienten in diesem Bereich ganz knapp stimulierbar war (bCT 6, sCT 101 [ng/l]) und keiner dieser Patienten ein C-Zell-Karzinom aufwies, betrachteten sie die Hälfte der durchgeführten Provokationstests als nicht effektiv genug und als unnötige Belastung für die Patienten (99).

In einer ein Jahr später veröffentlichten Studie von Henry et al. (1998) wurden die Ergebnisse von 3384 Patienten untersucht. Bei 24 der Patienten wurde ein C-Zell-Karzinom diagnostiziert (ausgeschlossen wurden Patienten mit Rezidiven eines C-Zell-Karzinoms). Bei drei dieser Patienten lag der basal gemessene Calcitoninspiegel zwischen 10 und 35 [ng/l]. Diese drei Patienten wiesen alle ein C-Zell-Karzinom in einem sehr frühen Stadium auf. Die größten Tumore reichten hier von 1,2 bis 8 mm. Stimulierbar waren allerdings alle drei über den schon von Niccoli et al. und Vierhapper et al. vorgeschlagenem kritischen Calcitoninstimulationswert von 100 [ng/l]. Henry et al. (1998) unterstützten also hier die von Niccoli et al. gemachte Empfehlung, bei leicht erhöhten basalen Calcitoninwerten (zwischen 10 und 35 [ng/l]) in jedem Fall einen Stimulationstest durchzuführen.

Ozgen et. al. untersuchten 1999 eine zuvor gescreente Gruppe von 773 Patienten, von denen durch das Screening 4 Patienten mit einem C-Zell-Karzinom gefunden werden konnten. Interessant bei ihren Ergebnissen war, dass im Gegensatz zu den vorher veröffentlichten Arbeiten erstmals auch ein Indexfall aufgedeckt werden konnte, der zur Diagnose und Therapie von zwei weiteren C-Zell-Karzinomen in der betroffenen Familie führte (68).

Durch das Screenen großer Patientengruppen und das Setzen niedriger Grenzwerte für das basale Calcitonin diagnostizierte man nicht nur Patienten mit einem C-Zell-Karzinom, sondern auch solche, bei denen immunhistologisch eine C-Zell-Hyperplasie festgestellt wurde(67, 99). Scheuba et al. (1999) beschäftigten sich nun im Rahmen eines Calcitoninscreenings an drei großen Zentren für Schilddrüsenerkrankungen damit, inwieweit die bekannten Formen der C-Zell-Hyperplasie (fokale, diffuse, noduläre und neoplastische C-Zell-Hyperplasie,) mit den

präoperativen Calcitoninwerten zusammenhängen. Bei den 83 Patienten, die mit einem erhöhten Wert aufgefallen waren – die von Vierhapper et al. vorgeschlagenen Grenzwerte von 10 [ng/l] basal und 100 [ng/l] stimuliert wurden übernommen – wurde bei 38 Patienten ein C-Zell-Karzinom diagnostiziert und es fanden sich zusätzlich noch vier Indexfälle. Eine Korrelation zwischen den verschiedenen Formen der C-Zell-Hyperplasie und den Calcitoninwerten der Patienten - wobei das Augenmerk bei Scheuba et al. vor allem auf der als Präkanzerose angesehenen neoplastischen C-Zell-Hyperplasie lag - konnte aber nicht festgestellt werden. Eine Operation solle also schon beim Hinweis auf eine C-Zell-Hyperplasie erfolgen, z.B. aufgrund eines Calcitoninstimulationstest, da eine Entartung nicht ausgeschlossen werden könne (82).

2002 untersuchten Iacobone et al. die Ergebnisse einer gescreenten Kohorte von 7276 Patienten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit hereditären C-Zell-Karzinomen und Rezidiven. Den Grenzwert für ein pathologisches basales Calcitonin setzten sie auf 10 [ng/l], für ein stimuliertes auf 100 [ng/l]. 66 Patienten fielen dabei auf, von denen sich die Diagnose eines C-Zell-Karzinoms bei 45 postoperativ bestätigen ließ. Bei Betrachtung der Calcitoninwerte setzten Iacobone et al. den Grenzwert für basales und stimuliertes Calcitonin, bei dessen Überschreitung man mit großer Wahrscheinlichkeit vom Vorliegen eines C-Zell-Karzinoms ausgehen muss, auf größer 30 bzw. 200 [ng/l]. Alle Patientin, die über diesen Werten lagen hatten ein C-Zell-Karzinom. Trotzdem mussten Iacobone et al. auch zugestehen, dass sie C-Zell-Karzinome mit niedrigeren Werten fanden, und so eine Grauzone existiert, bei der keine genaue Vorhersage möglich ist, ob ein C-Zell-Karzinom oder doch nur eine Hyperplasie vorliegt (42).

Die von Elisei et al. 2004 veröffentlichte Studie richtete sich zwar in ihrer Fragestellung eher nach dem Vergleich der Feinnadelaspirationszytologie versus der Calcitoninbestimmung als diagnostisches Kriterium für die Erkennung eines C-Zell-Karzinoms – die Calcitoninbestimmung ermöglichte die frühere und genauere Diagnose – doch auch hier wurde, wie in den anderen Arbeiten auch, das konsequente Screening einer großen Patientengruppe analysiert. Hier wurde bei 47 von 10864 Patienten ein erhöhter Calcitoninwert präoperativ festgestellt. Die Grenzwerte von 20 [ng/l] basal und 60 [ng/l] stimuliert ergaben sich aus den Vergleichswerten von gesunden Patienten (86% unter 14 [ng/l]) und der Empfehlung des Testverfahrens, dass ein stimulierter Calcitoninwert dann zu hoch sei, wenn er das 3-fache des normalen Wertes überschreite. Insgesamt hatten von den 47 Patienten 44 ein C-Zell-Karzinom. Den niedrigsten stimulierten Wert hatte ein Patient mit 118 [ng/l], und lag so noch weit über dem vorgeschlagenen Grenzwert von 60 [ng/l]. In diesem Bereich definierten Elisei et al. dann eine Grauzone, bei der ihrer Meinung nach eine operative Therapie zu favorisieren sei, man diese Entscheidung aber in Verbindung mit dem Ergebnis einer Feinnadelaspirationszytologie treffen solle (20).

Karanikas et al. veröffentlichten 2004 eine Studie über eine kleinere Kohorte von 414 Patienten. Als Grenzwerte galten 10 [ng/l] basal und 100 [ng/l] stimuliert. Von den 414 Patienten fielen 28

mit erhöhten Werten auf, wobei nur ein Patient ein C-Zell-Karzinom hatte. Dieser Patient hatte mit 11 [ng/l] einen nur grenzwertigen basalen Calcitoninwert, wäre mit diesem bei Elisei et al. z.B. gar nicht erst als verdächtig aufgefallen, war dann aber auf 558 [ng/l] stimulierbar (44).

Mirallie et al. analysierten 2004 eine Kohorte von 8497 Patienten. 71 dieser Patienten fielen mit basalen Calcitoninwerten über 10 [ng/l] auf. Von diesen hatten 52 ein C-Zell-Karzinom (vier davon neue Indexfälle). Mirallie et al. legten besonderen Wert in ihrer Arbeit auf die Wichtigkeit des Stimulationstests, nur dieser könne das Vorliegen einer Hypercalcitoninämie aufgrund eines C-Zell-Karzinoms unterscheiden von einer aufgrund anderer Ursachen außerhalb der Schilddrüse verursachten, wie z.B. einer Niereninsuffizienz, eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms oder einer chronischen Pneumonie (59).

Nach 1997 veröffentlichten Vierhapper et al. 2005 eine zweite, noch größer angelegte Studie zum präoperativen Calcitoninscreening. Insgesamt wurden 14.000 Patienten retrospektiv analysiert, die wegen einer Schilddrüsenerkrankung in ihr Zentrum kamen und dort routinemäßig eine Calcitoninbestimmung bekamen. Ausgeschlossen wurden 507 Patienten, die mit schon ermittelten Calcitoninwerten überwiesen wurden oder damit von auswärts kamen (88 von diesen hatten ein C-Zell-Karzinom). Im Laufe der Studie fiel ein Patient auf, der klinisch und sonographisch keinerlei Anzeichen für einen Schilddrüsenknoten zeigte. Eine zweite sonographische Untersuchung zeigte dann aber einen solitären Knoten bei einem basalen Calcitonin von 56 [ng/l], der postoperativ als ein C-Zell-Karzinom definiert werden konnte. Daraufhin wurde ab diesem Zeitpunkt auch bei Patienten eine basale Calcitoninbestimmung durchgeführt, die keinen verdächtigen Schilddrüsenknoten aufwiesen. Bis zur Entdeckung dieses Patienten wurden 10157 Patienten gescreent, von diesen hatten 507 ein erhöhtes Calcitonin (Grenzwert: 10 [ng/l] basal und 100 [ng/l] stimuliert), und von diesen 507 Patienten hatten 32 ein C-Zell-Karzinom. Von den danach gescreenten weiteren 3843 Patienten waren 213 auffällig und hatten zwei ein C-Zell-Karzinom. Vierhapper et al. mussten feststellen, dass durch die Ausweitung der Patientengruppe die Rate der durch das Screening diagnostizierten C-Zell-Karzinome um 300% sank. Sie sprachen sich deshalb dafür aus, das Screening auf Patienten mit Schilddrüsenknoten zu beschränken. Aufgrund des Umstandes, das 99% der Patienten mit einem stimulierten Calcitoninwert von über 100 [ng/l] eine C-Zell-Pathologie aufwiesen (entweder C-Zell-Karzinom oder C-Zell-Hyperplasie), empfahlen Vierhapper et al. diesen Wert als Grenzwert für eine OP-Indikation zu nehmen (98).

Papi et al. publizierten 2006 eine Studie, bei der der basale Grenzwert mit 5 [ng/l] wieder so niedrig war wie zuvor schon bei Vierhapper et al. 1997. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Rezidiven eines C-Zell-Karzinoms, hereditären Formen oder mit familiärer Belastung. Von den 1425 eingeschlossenen Patienten fielen 23 mit erhöhten Werten auf, von denen neun ein C-Zell-Karzinom hatten. Der Patient mit dem niedrigsten basalen Calcitoninwert hatte einen Wert von 15 [ng/l] präoperativ – das Dreifache des gesetzten Grenzwertes. Von den neun Patienten waren vier unter dem basalen Calcitoninwert von 100 [ng/l], zwei sogar unter 30 [ng/l], jedoch alle stimulierbar über 100 [ng/l] (70).

Die aktuellste Studie zum präoperativen Calcitoninscreening stammt von Costante et al. 2007 (12). Hier wurden 5817 Patienten gescreent. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Rezidiven und hereditären Formen des C-Zell-Karzinoms. Als Grenzwert galten 20 [ng/l] basal und 100 [ng/l] stimuliert. 66 Patienten fielen so mit einem erhöhten Wert auf, von denen 15 ein C-Zell-Karzinom hatten. Sechs dieser Patienten hatten einen basalen Wert von unter 100 [ng/l], von denen vier nur durch die Calcitoninbestimmung aufgefallen waren und sonst nicht behandelt worden wären. Costante et al. sprechen diesem Umstand aber keine Bedeutung zu. Für sie bleibt es fraglich, ob es effizient ist, C-Zell-Karzinome in diesem Stadium zu behandeln und ob diese sich überhaupt weiter entwickeln (12).

DISKUSSION

Autor	Jahr	Patienten	bCT erhöht	Cutoff	CZK	INDEX	Range der CZKs	Stadium	Biochemische Heilung	Testverfahren
Costante et al.	2007	5817	66	20b / 100s	15 0,3%	0	20 - 15430b	6 / 5 / 3 / 1	-	CLIA
Papi et al.	2006	1425	23	5b / 100s	9 0,6%	0	15 - 1500 b	5 / 1 / 3 / 0	6 / 9 (66%)	CLIA
Vierhapper et al.	2005	10157	507	10b / 100s	32 0,3%	3			25 / 32 (78%)	IRMA dann CLIA
Mirallie et al.	2004	8497	71	10b / -	52 0,6%	4	11 - 196000 b	25 / 13 / 9 / 5	77%	IRMA
Karanikas et al.	2004	414	28	10b / 100s	1 0,2%	0	13 b / 558 s	-		CLIA
Elisei et al.	2004	10864	47	20b / 60s	44 0,4%	0	20 - 6200b / 118 - 72000s	8 / 22 / 13 / 1	29 / 44 (66%)	-
Iacobone et al.	2002	7276	66	10b / 100s	45 0,6%	0	11 - 37000b / 41 - 41868s	26 / 8 / 7 / 4	36 / 45 (80%)	IRMA
Scheuba et al.	1999		86	10b / 100s	38	4		-	-	IRMA
Ozgen et al.	1999	773	4		4 0,5%	1	150 - 1000b	-	-	-
Henry et al.	1998	3384		10b / 100s	24 0,7%		11 - 212890b	-	-	-
Vierhapper et al.	1997	1062	78	5b / 100s	6 0,6%		38 - 5459b / 113 - 74680s	3 / 0 / 3 / 0	3 / 3 (50%)	RIA
Niccoli et al.	1997	1167	121	10b / 30s	16 1,4%		5 - 37000b	-		IRMA
Pacini et al.	1994	1385	8	20b / -	8 0,6%		55 - 10000b / 101 - 26000s	4 / 3 / 1 / 0	6 / 8 (75%)	IRMA
Eigene Daten der Arbeit	2008	1553*	120*	m: 10b / 100s w: 5b / 50s	14 0,90%	4**	7,6 - 1000b / 155 - 4340s	13 / 1 / 0 / 0	11 / 13 (85 %)	CLIA

Tabelle 24: Zusammenfassung von Studien, die sich mit der routinemäßigen Bestimmung des basalen Calcitoninwertes bei Schilddrüsenpatienten auseinandergesetzt haben; Stadium: Anzahl Stadium T1 / T 2 / T 3 / T4; Biochemische Heilung: Anzahl der geheilten / Anzahl der CZK; CLIA: Chemilumineszenz-Immunoassay; IRMA: Immunoradiometrisches Assay

* Patientenzahlen exklusiv der 8 Ausgeschlossenen Patienten (siehe **Kapitel 2.3.2, S. 29**)

** Patientenzahl exklusiv eines Indexfalles, dieser hatte ein klinisch manifestes CZK und wurde nach bestehenden Kriterien ausgeschlossen (siehe **Kapitel 2.3.2, S. 29**)

4.2. Bewertung und Diskussion der erhobenen Daten

Die folgende Diskussion soll klären, inwieweit die hier vorgestellten Ergebnisse die konsequente Bestimmung des basalen Calcitonins bei allen Patienten rechtfertigt, die sich zur operativen Klärung der Dignität unklarer Schilddrüsenknoten vorstellen.

Hierzu wird vor allem auf die Anzahl der gefundenen C-Zell-Karzinome, ihr Stadium und die Unterteilung in die beiden Gruppen A (extern) und B (intern) ein Augenmerk gelegt. Vor allem wird auch auf die Frage eingegangen ob eine differenzierte Betrachtung von Mann und Frau bei der Calcitoninbestimmung gerechtfertigt ist oder nicht. Schlussendlich soll auch die Wirtschaftlichkeit dieses routinemäßigen Verfahrens erörtert werden.

Bei allen erwähnten Punkten erfolgt die kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse mit der Reflexion anderer schon veröffentlichter Arbeiten zu der Thematik (siehe **Kapitel 4.1, S. 67**).

4.2.1. Prävalenz der C-Zell-Karzinome im Bürgerhospital 2004 und 2005

Von den 1553 Patienten, die 2004 und 2005 im Bürgerhospital operiert worden sind (Basiskollektiv), hatten insgesamt 23 ein C-Zell-Karzinom, die klinisch manifesten und genetisch bedingten Fälle mit eingerechnet. Damit lag der Anteil am Gesamtkollektiv aller behandelten Patienten bei 1,4 %. Vergleicht man dies mit der bisherigen vorgestellten Literatur so bewegen wir uns hier in einem sehr hohen Bereich. Der Durchschnitt aller Studien liegt mit einem Wert von 0,5% vergleichsweise viel niedriger. Eine Ausnahme bildet nur die Studie von Niccoli et al. (67). Hier lag der Anteil mit 1,4 % in derselben Größenordnung wie in der vorliegenden Arbeit. Es stellt sich die Frage, woher diese doch erhebliche Diskrepanz rührt. Niccoli et al. erklärten sich ihre höhere Prävalenzrate damit, dass es durch die gewonnene Erkenntnis über das Vorhandensein von Mikrokarzinomen zu einer intensiveren Suche nach diesen gekommen sei und sich dadurch auch die Fallzahl erhöht habe.

Diesen Erklärungsansatz kann man wahrscheinlich nicht auf die hier vorgestellten Ergebnisse übertragen. Das Basiskollektiv von dem ausgegangen wird besteht aus 1553 Patienten, anhand dessen die Prävalenzrate gemessen wird, setzt sich aber genau genommen aus zwei Kohorten zusammen: einmal dem Basiskollektiv A (n = 647, bCT schon extern bestimmt) und dem Basiskollektiv B (n = 906, bCT erstmalig im Bürgerhospital bestimmt). Betrachtet man jetzt die Prävalenzraten erneut so stellt man fest, dass im Basiskollektiv A bei einem Anteil von 2,5 % C-Zell-Karzinomen zu finden sind, im Basiskollektiv B lediglich bei 0,6 %.

Mit dem Wert von 0,6 % reiht sich die Prävalenzrate des Basiskollektivs B in die der anderen vorgestellten Arbeiten ein.

Die Prävalenzrate des Basiskollektivs A hingegen liegt mit 2,5 % deutlich zu hoch, so dass dies auch einen Eindruck vermittelt, wie stark die Vorselektion war, mit der dem Bürgerhospital aus spezialisierten Zentren Patienten zugewiesen worden sind.

4.2.2. Gesondert betrachtete Patienten

Von den 23 C-Zell-Karzinomen verringerte sich nach den beschriebenen Auswahlkriterien (siehe **Kapitel 2.3.2; S. 29**) die Zahl derjenigen Fälle, die präoperativ nur durch einen erhöhten Calcitoninwert auffielen um neun Patienten auf insgesamt 14 Fälle.

Diese neun Patienten hatten ein C-Zell-Karzinom, welches sich bereits in einem klinisch Manifesten Zustand befand oder im Zuge eines genetischen Familienscreenings aufgefallen war. Diese Gruppe von Patienten wurde als gesonderte Gruppe zusammengefasst und der Gruppe der 14 übrigen Patienten gegenübergestellt bei denen die Diagnose des C-Zell-Karzinoms als Erfolg des Calcitoninscreenings zu werten war.

Von den neun Patienten mit bereits klinische manifesten C-Zell-Karzinom wurden in der Gegenüberstellung (siehe **Kapitel 3.8.1.1, S. 62**) wiederum nur sieben Patienten berücksichtigt, da zwei der neun Patienten jeweils durch Zufall postoperativ und durch das genetische Familienscreening in einem sehr frühen Tumorstadium therapiert worden sind (siehe **Kapitel 3.8.1.1, S. 62**).

Der Umstand, der in der Vergangenheit schon festgestellt werden konnte, dass gerade bei stimulierten Calcitoninwerten von über 300 [ng/l] die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines C-Zell-Karzinoms bei nahe hundert Prozent liegt (42, 59), lässt sich nochmals anhand der hier vorgenommenen Gegenüberstellung unterstreichen.

Auch in der vorliegenden Arbeit lag der Anteil von C-Zell-Karzinomen bei Patienten mit einem basalen Calcitoninwert von über 300 [ng/l] bei 100 % (siehe **Tabelle 20, S. 61; Tabelle 21, S. 63; Diagramm 16, S. 63**).

Eine Besonderheit der Arbeit ist, dass gerade diese sieben Patienten eine Sonderrolle in der Analyse der Daten bekamen und nicht mit in die Gesamtauswertung geflossen sind.

Bei Ihnen war das C-Zell-Karzinom schon klinisch manifest oder es handelte sich um ein Rezidiv, so dass eine präoperative Calcitoninbestimmung zur Diagnosestellung nicht nötig gewesen wäre.

So war es möglich, die prädiktive Wertigkeit der Calcitoninbestimmung – als einzigen Hinweis auf ein C-Zell-Karzinom – auch in niedrig pathologischer Höhe zu beurteilen.

Dies steht im Gegensatz zu den meisten im **Kapitel 4.1(S. 67)** vorgestellten Arbeiten.

Schlossen die Autoren Patienten mit einem MEN 2a, 2b, einem familiären C-Zell-Karzinom oder

einem bereits vorhandenen C-Zell-Karzinom aus, ließen sie jedoch Patienten mit einem fortgeschrittenen C-Zell-Karzinom in die Gesamtergebnisse mit einfließen.

4.2.3. Geschlechtsspezifische Normbereiche für Calcitonin

Aus den geschlechtlich spezifischen Normbereichen ergeben sich die, am Anfang der Arbeit schon beschriebenen Grenzwerte für das basale und stimulierte Calcitonin von basal 5 [ng/l] für Frauen und 10 [ng/l] für Männer, sowie stimuliert 50 [ng/l] für Frauen und 100 [ng/l] für Männer. Diese Unterscheidung findet sich in der bisher veröffentlichten Literatur nicht. Diese wiesen zwar zum Teil auch niedrige Grenzwerte für den basalen Calcitoninwert wie 5 [ng/l] auf (70, 99), jedoch galten die Grenzwerte für alle betrachteten Patienten, also sowohl Frauen als auch Männer. Eine Unterscheidung der Grenzwerte ist bis jetzt nur seitens der Hersteller der verschiedenen Calcitonin-Bestimmungs-Messgeräte angeführt worden. Der ermittelte Grenzwert für Männer liegt bei dem Immulite 2000 System (DPC, Diagnostic Products, Corporation, 5700 West 96th Street, Los Angeles, CA 90045-5597, USA) bei 8,4 [ng/l], der für Frauen bei 5 [ng/l] (oberer 95 %-Bereich). Bei dem Nichols Advantage System (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA 92673 USA) liegen die Referenzbereiche für Männer bei 11,4 [ng/l] und für Frauen bei 4,6 [ng/l].

Bei beiden Testverfahren handelt es sich zwar um die sehr neuen und genauen Bestimmungsverfahren der Chemilumineszenz-Verfahren, jedoch wurden ähnliche Grenzwerte auch schon für die immunoradiometrischen Verfahren bestimmt. Das Calcitonin-IRMA – Magnum (Medipan GmbH, Ludwig-Erhard-Ring 3, D-15827 Dahlewitz / Berlin, www.medipan.de) gibt zum Beispiel als Referenzwerter 10 [ng/l] für Frauen und 15 [ng/l] für Männer an. Zwar sind die Werte höher angegeben als die aktuellen, trotzdem findet auch hier eine Unterscheidung nach Geschlecht statt.

Bei Betrachtung der Patienten mit einem erhöhten präoperativem basalen Calcitoninwert (Gruppe G, n =120) erkennt man in der **Tabelle 6 (S. 41)**, dass die erhobenen basalen Calcitoninwerte bei den Männern im Durchschnitt niedriger liegen als bei den Frauen.

Betrachtet man in besagter Tabelle die Patienten der Gruppe G mit einem C-Zell-Karzinom so fällt der Unterschied noch gravierender aus.

Da bekanntermaßen die Tumorgöße mit der Höhe des Calcitoninspiegels im Serum korreliert (108) ist die C-Zell-Hyperplasie geeigneter zur Veranschaulichung der geschlechtsspezifischen Unterschiede: Hier zeigt sich im **Diagramm 6 (S. 42)** sehr gut, wie die Werte der männlichen Patienten um ca. die Hälfte (47%) über denen der weiblichen liegen.

Die relativ kleine Fallzahl von 14 Patienten mit einem C-Zell-Karzinom in der Gruppe G kann zusätzlich dazu führen, dass es zu einer stärkeren Ausprägung von basalen Calcitoninwerten bei Frauen gegenüber den Männern kam.

Um diese eventuelle Fehlerquelle zu beseitigen und um eine bessere Aussage über die verschieden hohe Ausprägung der Calcitoninwerte zu bekommen, wurden die Ergebnisse verschiedener älterer Arbeiten zusammengetragen und in **Tabelle 25 (S. 77)** zusammengefasst. Insgesamt kam man so auf eine Gesamtzahl von 60 Patienten mit C-Zell-Karzinomen im Stadium 1(12, 39, 67, 70, 82, 98).

	Durchschnitt	Median	Range
<u>Vergangene Arbeiten</u> (n = 60)			
m + w	318	48	3 - 5459
m	87	24	9 - 1080
w	461	71	3 - 5459
<u>Eigene Daten</u>			
Patienten mit CZK der Gruppe G (n = 14*)			
m + w	183	43	7,6 - 1000
m	151	52	17 - 579
w	201	33	7,6 - 1000
Patienten mit manifestem CZK (n = 7**)			
m kein weiblichen vorhanden	7844	4790	1760 - 24500
Alle Patienten mit einem CZK (n = 21)			
m + w	2737	230	7,6 - 24500
m	4638	1990	17 - 24500
w	201	33	7,6 - 1000

Tabelle 25: Calcitoninwerte [ng/l] von 60 Patienten mit CZK im Stadium 1 der vergangenen Arbeiten mit Gegenüberstellung der eigenen Patienten mit CZK;

*) 13 der CZK befanden sich im Stadium 1, eines im Stadium 2 (UICC 2002)

***) 2 der CZK befanden sich im Stadium 2, eines im Stadium 3, drei im Stadium 4 (UICC 2002) und beim einem handelte es sich um reine LK-Metastasen eines CZK

Wie in der **Tabelle 25 (S. 77)** zu sehen, übersteigen auch bei einer größeren Fallzahl an C-Zell-Karzinomen die Frauen sowohl im Durchschnitt als auch im Median die Männer.

Um eine geschlechtlich unterschiedlich starke Ausprägung von Calcitoninwerten aufzuzeigen, bedarf es einer Ausklammerung der Patienten mit einem C-Zell-Karzinom aus dieser Betrachtung.

4.2.4. Gegenüberstellung von Patienten mit intern und extern bestimmten bCT

Die Unterscheidung der Gesamtheit aller 2004 und 2005 operierten Strumapatienten (Basiskollektiv) in diejenigen, die sich im Bürgerhospital bereits mit einem vorab bestimmten basalen Calcitoninwerte vorstellten (Basiskollektiv A) und diejenigen, bei denen dieser Test zum ersten Mal im Bürgerhospital selbst durchgeführt worden ist (Basiskollektiv B), ist ein wesentlicher Aspekt dieser Arbeit.

Es erfolgte erstmals der direkte Vergleich zwischen zwei Kohorten von Patienten, bei denen zwar bei allen eine Bestimmung des basalen Calcitoninwertes durchgeführt worden ist, die zur Interpretation der Ergebnisse zu Grunde liegenden Grenzwerte aber unterschiedlichen waren. Lag der Grenzwert für das Basiskollektiv A sowohl für Frauen als auch für Männer bei basal 10 [ng/l] und stimuliert 100 [ng/l], so entschloss man sich im Bürgerhospital, aufgrund der hier auch diskutierten Ansicht, dass es zu einer geschlechtsspezifisch unterschiedlich starken Ausprägung der Calcitoninwerte kommt, die Grenzwerte für Frauen auf basal 5 [ng/l], stimuliert 50 [ng/l] zu setzen und diejenigen für Männer auf basal 10 [ng/l] und stimuliert 100 [ng/l].

Betrachtet man sich die Größe beider Basiskollektive, so ist festzustellen, dass das Basiskollektiv A mit 697 Patienten ca. 24 % kleiner ist, als das Basiskollektiv B. Umgekehrt ist aber die Verteilung der C-Zell-Karzinome zu sehen: Kommen (nach Ausschluss von Patienten, siehe **Kapitel 2.3.2, S. 29**) im kleineren Basiskollektiv A noch 11 Patienten mit C-Zell-Karzinomen vor, so sind es in dem gesamten, größeren Basiskollektiv B nur 3 Patienten. Dies entspricht einer Prävalenz von 1,84 % im Basiskollektiv A und 0,3 % im Basiskollektiv B.

Es liegen hier also zwei sich stark unterscheidenden Prävalenzraten vor, die beide auch relativ weit von der in der bisherigen Literatur beschrieben durchschnittlichen Prävalenzrate von 0,6 % entfernt liegen (**Tabelle 24, S. 73**).

Der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten mit einem C-Zell-Karzinom stehen zwei weitere Aspekte auffällig gegenüber:

1. Die Menge an Patienten, die mit einem erhöhten basalen Calcitoninwert auffielen
2. Die Menge an Patienten, die letztendlich gar keine C-Zell-Pathologie aufwies, bei denen man also von einem falsch positiven Ergebnis sprechen kann

Fielen in dem gesamten Basiskollektiv A insgesamt 37 Patienten mit einem erhöhten basalen Calcitoninwert auf, was ca. 5 % entspricht, so waren es im Basiskollektiv B mit 83 Patienten, was ca. 9 % entspricht, mehr als doppelt so viele.

Eine noch größere Diskrepanz ergibt sich zwischen den beiden Basiskollektiven, wenn man sich die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse anschaut. Lagen diese im Basiskollektiv A noch bei sehr geringen 0,7 % so verzehnfacht sich etwa dieser Wert im Basiskollektiv B fast auf 6,2 %!

Betrachtet man sich diese drei auffälligen Unterschiede zwischen den Basiskollektiven A und B, kommen folgende Erklärungsansätze in Frage:

1. Die Diskrepanz der Prävalenzraten

Betrachtet man zunächst das Basiskollektiv A mit seiner kleineren Patienten aber hohen Fallzahl an C-Zell-Karzinomen, was zu einer dreifach höheren Prävalenzrate als im Durchschnitt führt, so muss man davon ausgehen, dass es hier zu einer Vorselektion der Patienten gekommen sein muss. Bedenkt man, dass es sich hierbei um Patienten handelt, die von spezialisierten Schilddrüsenzentren, in denen neben der gängigen Schilddrüsendiagnostik auch eine Calcitoninbestimmung erfolgte, zur Operation dem Bürgerhospital Frankfurt am Main überwiesen worden sind ist ein Selektionseffekt zu erkennen.

Patienten der Gruppe B hingegen wurden ohne eine Calcitoninbestimmung ins Bürgerhospital Frankfurt zur Operation einer unklaren Knotenstruma überwiesen. Bei Ihnen wurde dieser Laborparameter im Haus zum ersten Mal bestimmt.

Es bestand also ein wahrscheinlicher calcitoninbedingter Selektionseffekt, da unbekannt ist, in welchem Maße Patienten von externen Zentren, die eine Calcitoninbestimmung schon vorab durchführten, mit stärker oder stark erhöhten Calcitoninwerten eventuell bevorzugt ins Bürgerhospital Frankfurt geschickt worden sind.

Umgekehrt steht hinter dem Basiskollektiv A noch eine unbekannte Menge an Patienten die nicht analysiert werden kann.

2. Die Diskrepanz der calcitoninpositiven Fälle

Die unterschiedliche Gewichtung der Anzahl calcitoninpositiver Fälle in den beiden Basiskollektiven A und B ist durch den bereits (siehe 1.) erläuterten Selektionseffekt zu begründen der in der Gruppe von Patienten zum tragen kommt, die mit bereits bestimmten Calcitoninwerten ins Bürgerhospital Frankfurt kommen (Basiskollektiv A).

Durch das nicht Vorhandensein eines Selektionseffektes im Basiskollektiv B (Patienten mit intern bestimmten Calcitonin) lag folgerichtig die Anzahl der calcitoninpositiven Fälle höher als im Basiskollektiv A.

Zu bedenken ist, dass in beiden Basiskollektiven unterschiedliche Grenzwerte für Männer und Frauen verwendet worden sind und die höhere Anzahl an Patienten mit einer Hypercalcitoninämie im Basiskollektiv B hervorgerufen wird durch Frauen, die mit einem basalen Calcitoninwert zwischen 5 [ng/l] und 10 [ng/l] in der Gruppe A auf Grund der dort geltenden Grenzwerte nicht berücksichtigt worden sind.

Setzt man die Grenzwerte im Basiskollektiv B für Frauen auch auf 10 [ng/l] so reduziert sich die Anzahl von Patienten mit pathologischen Calcitoninwert in diesem Kollektiv auf 44 (Gruppe B α). Diese Patientenzahl der Gruppe B α entspricht damit einem relativen Anteil von 5 % des Basiskollektiv B und gleicht sich damit dem Verhältnis im Basiskollektiv A an: Hier liegt mit 37

Patienten die ein erhöhten Calcitoninwert haben (Gruppe A) der relative Anteil am Basiskollektiv A ebenso bei 5%.

Obwohl sich nach dieser Betrachtungsweise die Anzahl der Calcitoninpositiven Fälle in beiden Basiskollektiven angleicht muss beachtet werden, dass bei den Patienten mit erhöhtem Calcitoninwerten im Basiskollektiv B (Gruppe B) die Werte im Durchschnitt niedriger liegen als dies bei Patienten der Gruppe A der Fall ist (siehe **Diagramm 8, S. 46**). Auch wenn man hierbei die Frauen der Gruppe B aus der Betrachtung herauslässt die einen Calcitoninwert von größer 5 [ng/l] und kleiner 10 [ng/l] (entspricht der Gruppe B α , n = 44) liegt der durchschnittliche Calcitoninwert noch unter dem der Gruppe A (siehe **Kapitel 3.5.3, S. 49**).

Insbesondere der Anteil an Patienten mit einem nur leicht erhöhten Calcitoninwert (bis 20 [ng/l]) ist in der Gruppe B höher (76 von 83 (92%)) als in der Gruppe A (18 von 37 (49%)). Dieser Umstand ändert sich auch nicht, wenn statt der Gruppe B die Gruppe B α (ohne Frauen mit einem basalen Calcitonin von > 5 [ng/l] < 10 [ng/l]) zum Vergleich herangezogen wird (siehe **Tabelle 26, S. 80**)

	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe B α (mit 10 [ng/l])	
bCT niedrig pathologisch (< 20 [ng/l])	18 / 37	49%	76 / 83	92%	37 / 44	84%
sCT pathologisch (> 100 [ng/l])	4 / 18	22%	5 / 50	10%	4 / 23	17%
sCT um das Dreifache von bCT erhöht	16 / 18	88%	28 / 50	56%	14 / 23	61%

Tabelle 26: Übersicht der Zahl an Patienten mit einem niedrig pathologischen bCT in den Gruppen A, B und B α mit verändertem Grenzwert (auch für Frauen 10 [ng/l] basal)

In der Literatur wird nur leicht erhöhten basalen Calcitoninwerten keine, oder nur in Verbindung mit einem auffälligen Stimulationstest, Bedeutung zugeschrieben. Bei Niccoli et al. etwa kamen unter 35 [ng/l] gar keine C-Zell-Karzinome vor. In dem unklaren Bereich von 10 bis 35 [ng/l] empfahlen sie die Durchführung eines Stimulationstestes (67). Die Bedeutung des Stimulationstestes zeigten Papi et al. noch einmal: in ihrer Studie lagen zwei Patienten mit C-Zell-Karzinom zwar basal unter 30 [ng/l] mit ihren Calcitoninwerten, waren aber beide stimulierbar über 100 [ng/l] (70). Iacobone et. al setzten zwar einen basalen Grenzwert bei 30 [ng/l], räumten aber ein, dass auch unterhalb dieses Wertes ein C-Zell-Karzinom möglich sei (42).

Leicht erhöhte Werte von Calcitonin können also unter Umständen für das Vorliegen einer C-Zell-Erkrankung sprechen, können aber auch anderer Ursache sein (siehe **Kapitel 1.2.1, S. 2**).

Die Gruppe B ist also nicht nur, bedingt durch den nicht vorhandenen Selektionseffekt und die niedrigeren Grenzwerte für Frauen, größer als die Gruppe A (sowohl relativ als auch absolut, sondern weist auch mehr Patienten auf mit nur leicht erhöhten Calcitoninwerten.

Dies verschafft die Möglichkeit einer individuelleren Therapie, und Heilung einer möglicherweise vorhandenen C-Zell-Erkrankung in einem frühen Stadium.

3. Die Diskrepanz falsch positiver Fälle

Wie eingangs erwähnt, fällt als dritte Diskrepanz zwischen den Kohorten A und B die Anzahl der falsch positiven Fälle auf.

Diese machten in dem Basiskollektiv A gerade 0,7 %, in dem Basiskollektiv B hingegen 6,2 % aus.

Dieses Missverhältnis kann man im Prinzip fast direkt an den Zahlen aus Punkt 2 erklären, denn die Zahl falsch positiver Fälle ist unter den Patienten mit niedrig pathologischen basalen Calcitoninwerten am höchsten.

Von den 76 Patienten der Gruppe B mit einem basal niedrig pathologischen Calcitonin bestätigte sich der Verdacht einer C-Zell-Pathologie in nur 15 Fällen (20 %). Von den 62 falsch positiven Fällen in der Gruppe B entfielen 61 (98 %) auf die 76 Patienten mit einem niedrig pathologischen basalen Calcitoninwert in dieser Gruppe.

In der Gruppe A ist durch die Vorselektion bedingt die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse geringer. Hier haben 16 der 18 Patienten mit niedrig pathologischen Ergebnissen eine C-Zell-Pathologie (89 %). Zwei der Insgesamt vier falsch positiven Fälle entfielen in diese Patientengruppe (50 %).

Der Unterschied in der Anzahl von falsch positiven Fällen ist also auch als direkte Folge der Vorselektionierung des Basiskollektives A zu sehen.

4.2.5. Geschlechtsspezifische Differenzierung für Calcitonin Grenzwerte

Die geschlechtsspezifische Unterscheidung der Grenzwerte für basales und stimuliertes Calcitonin ist, ein Kernpunkt dieser Arbeit. In der Literatur sind zwar verschiedene Grenzwerte bei den Analysen genutzt worden, jedoch immer mit gleichen Grenzwerten sowohl für Männer, als auch für Frauen.

Die in dieser Arbeit festgelegten Grenzwerte waren folgende:

Männer:	basal 10 [ng/l], stimuliert 100 [ng/l]
Frauen:	basal 5 [ng/l], stimuliert 50 [ng/l]

Einen basalen Grenzwert von 5 [ng/l] verwendeten bis jetzt nur Papi et. al 2006 und Vierhapper et al. 1997. Dies sind zwar die in der Literatur bis jetzt am niedrigsten gesetzten Grenzwerte für basales Calcitonin, für den stimulierten Wert blieben aber auch diese beiden Gruppen bei 100 [ng/l].

Die in vorliegender Arbeit gesetzten Grenzwerte wurden wie beschrieben (siehe **Kapitel 2.3.3, S. 29**) für beide Basiskollektive A und B angewendet. Es konnte zwar bei dem Basiskollektiv A der niedrigere basale Grenzwert für Frauen nicht genutzt werden – eine Vorselektion seitens der externen Schilddrüsenzentren mit höheren basalen Grenzwerten von ca. 10 [ng/l] fand hier schon statt – aber die Betrachtung der Stimulationswerte unter diesen differenzierten Kriterien war auch hier möglich.

Aufgrund dieses Umstandes wird eine getrennte Betrachtung und Interpretation der Gruppen A (Patienten mit extern bestimmten pathologischem bCT) und der Gruppe B (Patienten mit im Bürgerhospital bestimmten pathologischem bCT) erfolgen.

Die entscheidenden Fragen, die sich bei einer geschlechtlich differenzierten Betrachtung der Calcitonin Grenzwerte stellen sind

1. Hat man durch die niedrigeren Grenzwerte für Frauen C-Zell-Karzinome diagnostiziert, die ansonsten unentdeckt geblieben wären?
2. Hat man durch die niedrigeren Grenzwerte für Frauen C-Zell-Hyperplasien diagnostiziert, die ansonsten unentdeckt geblieben wären?
3. Hat man durch die niedrigeren der Grenzwerte für Frauen Index-Fälle diagnostiziert, die ansonsten unentdeckt geblieben wären?
4. Steht die höhere Zahl an falsch positiven Patienten in Relation zu den dadurch zusätzlich diagnostizierten C-Zell-Karzinomen, C-Zell-Hyperplasien und entdeckten Index-Fällen?
5. Welche operative Konsequenz hat die hier vorgenommene Verschärfung für den einzelnen Patienten?
6. Welche zusätzliche finanzielle Belastung führt die Trennung der Grenzwerte mit sich?

Punkt 1: Entdeckung zusätzlicher C-Zell-Karzinome durch niedrigere Grenzwerte für Frauen

In dem Basiskollektiv A und B fielen im Rahmen der oben erwähnten Kriterien eines pathologischen Calcitonins insgesamt 14 Patienten mit einem C-Zell-Karzinom auf; elf dieser Patienten gehörten zu der Gruppe A, drei zu der Gruppe B.

Hätte man in dem Basiskollektiv B als basalen Grenzwert nicht 5 [ng/l] für Frauen genommen, sondern 10 [ng/l] gewählt, so hätte sich die Zahl der primär überhaupt auffälligen Patienten von ehemals 83 (Gruppe B) auf 44 (Gruppe B α) Personen verringert. 39 Patienten (Gruppe B β) wären also bei einer Screening-Calcitoninbestimmung erst gar nicht aufgefallen und wären nicht hinsichtlich einer möglichen C-Zell-Pathologie weiter untersucht worden.

Betrachtet man sich die Prävalenzen der C-Zell-Pathologien in dieser Gruppe B β , so kann man feststellen, dass neben einer ganzen Reihe an falsch positiven Fällen (n = 35, 90 %) drei C-Zell-Hyperplasien und ein C-Zell-Karzinom vorhanden sind.

Diese vier Fälle wären bei einem Grenzwert von 10 [ng/l] nicht aufgefallen!

Solche Fälle von C-Zell-Karzinomen mit einem nur minimal erhöhten basalen Calcitoninwert sind zwar selten, aber bekannt. Niccoli et. al haben in Ihrer Arbeit von 1997 eine Patientin

vorgelegt, die mit 5 [ng/l] ein C-Zell-Karzinom aufwies, sowie einen Patienten, der bei einem basalen Calcitoninwert von 9 [ng/l] ein C-Zell-Karzinom hatte. Beide waren pathologisch stimulierbar, die Frau auf 372 [ng/l] der Mann sehr knapp auf 100 [ng/l].

Diese pathologische Stimulierbarkeit lag auch bei dem Fall einer Patientin mit C-Zell-Karzinom der Gruppe B vor. Diese hatte ein basales Calcitonin von 7,6 [ng/l] hatte, welches auf 155 [ng/l] stimulierbar war.

Die Setzung einer niedrigeren Grenze für das basale Calcitonin führte zu der Entdeckung von drei statt zwei C-Zell-Karzinomen in dem Basiskollektiv B.

Auf die Entdeckung eines C-Zell-Karzinoms kamen so statt vorher 457, jetzt 305 untersuchte Patienten.

Neben dem basalen Grenzwert ist der stimulierte von entscheidendem Interesse. Wie an der Patientin der Gruppe B mit einem basalen Calcitonin von 7,6 [ng/l] schon dargelegt, kann man damit den Verdacht auf ein C-Zell-Karzinom, der sich auf einem erhöhten basalen Calcitoninwert gründet, erhärten oder aber auch wieder fallen lassen.

Der bisherige in der Literatur vorgeschlagene Wert von 100 [ng/l] wurde in vorliegender Arbeit sowohl für die Gruppe A als auch die Gruppe B auf 50 [ng/l] für Frauen gesenkt.

Ziel war es, auch C-Zell-Karzinome zu identifizieren, die nur geringfügig stimulierbar waren ($\rightarrow < 100\text{ng/l}$ und > 50 [ng/l]). Bei Betrachtung aller 14 C-Zell-Karzinome muss man aber feststellen, dass keines, sowohl in der Gruppe A, als auch in der Gruppe B einen Wert unter 100 [ng/l] zeigte. Der niedrigste stimulierbare Calcitoninwert lag bei 155 [ng/l] und stammte von eben beschriebener Patientin.

Die Senkung des Grenzwertes für den stimulierten Calcitoninwert scheint also in dem Maße nicht gerechtfertigt zu sein.

Punkt 2: Entdeckung zusätzlicher C-Zell-Hyperplasien durch niedrigere Grenzwerte für Frauen

In der Gruppe B wurden mit den hier festgelegten Grenzwerten für Frauen von basal 5 [ng/l] und Männer basal 10 [ng/l] 18 Patienten mit einer C-Zell-Hyperplasie diagnostiziert. Hätte man die basalen Grenzwerte für Männer und Frauen jeweils auf 10 [ng/l] gesetzt, so wären drei Patienten weniger, nämlich nur 15 mit einer C-Zell-Hyperplasie diagnostiziert worden.

Hätte man also mit den bis jetzt gängigen Grenzwerten von 10 [ng/l] für Männer und Frauen das Basiskollektiv B untersucht, so hätte man für die Diagnose einer C-Zell-Hyperplasie ca. 61 Patienten untersuchen müssen. Mit den geschlechtlich differenzierten Grenzwerten musste man 51 Patienten untersuchen. Dies entspricht einer Steigerung der „Trefferquote“ um 20 %.

Durch die niedriger gesetzten Grenzwerte kann also nicht nur ein Zuwachs an diagnostizierten C-Zell-Karzinomen festgestellt werden, sondern auch ein Zuwachs an C-Zell-Hyperplasien.

Die Bedeutung dieses Zuwachses kann man durchaus kritisch betrachten, denn das Vorliegen einer C-Zell-Hyperplasie kann nicht immer gleichgesetzt werden mit einer Präkanzerose. Erst eine endgültige Histologie kann über den malignen Charakter einer C-Zell-Hyperplasie entscheiden (siehe **Kapitel 1.3, S. 12**) und präoperativ kann auf diesen nicht über die Höhe des Calcitoninwertes zurückgeschlossen werden (82).

Jeder erhöhte Calcitoninwert, also auch ein solcher, der auf eine C-Zell-Hyperplasie hindeutet, hat zur Folge, dass ein Handlungsbedarf bei dem betreffenden Patienten entsteht.

Punkt 3: Entdeckung zusätzlicher Index-Fälle

Neben der Diagnose von C-Zell-Karzinomen dient die routinemäßige Bestimmung des Calcitonins auch als Hilfsmittel zur Diagnose von C-Zell-Hyperplasien. Patienten, bei denen eine solche vorlag, wurden auch hinsichtlich einer Mutation des RET-Protoonkogens untersucht.

Durch dieses Vorgehen konnten insgesamt vier neue Indexfälle aus der Gruppe G ermittelt werden. Von diesen hatten zwei noch kein manifestes C-Zell-Karzinom, sondern eine C-Zell-Hyperplasie. Einer dieser Patienten stammte aus der Gruppe B, der andere aus der Gruppe A (**Tabelle 22, S. 65**)

Das Besondere an dem Patienten der Gruppe B ist, dass es eine Frau war, die einen basalen Calcitoninwert von 9 [ng/l] hatte. Sie ist also nur aufgrund des hier für Frauen niedriger angesetzten Grenzwertes aufgefallen.

Dadurch konnte eine adäquate Behandlung erfolgen und außerdem bestand die Möglichkeit, die Familienmitglieder der Patientin auch auf eine genetische Mutation des RET-Protoonkogens hin zu untersuchen und so unter Umständen weitere Fälle zu entdecken, die dann frühzeitig behandelt werden können.

Punkt 4: Anzahl falsch positiver Ergebnisse

Mit der Senkung der Grenzwerte für Frauen erhöht sich nicht nur, wie in Punkt 1 und 2 schon aufgeführt, die Anzahl der diagnostizierten C-Zell-Pathologien, sondern auch die derjenigen Patienten, die trotz eines erhöhten basalen oder zum Teil auch erhöhten stimulierten Calcitoninwertes keinerlei pathologische Veränderungen der C-Zellen aufzeigten, also ein falsch positives Ergebnis hatten.

Der Anteil falsch positiver Ergebnisse unterscheidet sich in den Gruppen A und B erheblich, was auf eine unterschiedliche Selektion der Patienten zurückzuführen sein muss. Aufgrund der nur geringen Zahl falsch positiver Ergebnisse in der Gruppe A wird im Folgenden nur die Gruppe B betrachtet.

Bei Betrachtung der **Tabelle 14 (S. 50)** erkennt man, dass bei Gleichsetzung der basalen Grenzwerte für Calcitonin (Gruppe B α) die Zahl der falsch positiven Ergebnisse von 62 auf 27 Fälle verringerte.

Bei 35 Patienten wäre die sich daraus anschließende Calcitoninstimulation entsprechend entfallen.

Tatsächlich wurden von den 35 Patienten nur 23 stimuliert. Diese 23 durchgeführten Stimulationstests mit einem falsch positiven Ergebnis hätten bei der Anwendung der klassischen Grenzwerte unterlassen werden können.

Ihnen stehen aber ein C-Zell-Karzinom, zwei C-Zell-Hyperplasien und ein entdeckter Index-Fall mit einer C-Zell-Hyperplasie gegenüber, die mit den gängigen Grenzwerten von basal 10 [ng/l] für Mann und Frau nicht aufgefallen wären.

Die relativ geringe Anzahl an falsch positiven Fällen am Basiskollektiv B (n = 35, 3,8 %), die man durch die Übernahme des gängigen, geschlechtlich nicht differenzierten Grenzwertes für basales Calcitonin (> 10 [ng/l]) vermieden hätte, steht im Gegensatz zu der wichtigen frühen Diagnose eines C-Zell-Karzinoms, drei C-Zell-Hyperplasien und eines Index-Falles.

Punkt 5: Operationsverfahren

Um die Frage zu beantworten ob niedrigere Grenzwerte für Frauen die Wahl der Operationsverfahren beeinflusst hat eignet sich das **Diagramm 15 (S. 59)**.

Hierbei ist zu erkennen, dass die Verteilung der verschiedenen Operationsverfahren bei Patienten der Gruppe B die einen basales Calcitonin von mindestens 10 [ng/l] hatten (Gruppe B α) ähnlich war der Verteilung der Patientinnen der Gruppe B, deren Calcitoninwert größer 5 [ng/l] und kleiner 10 [ng/l] war (Gruppe B β).

Eine wesentliche Beeinflussung der gewählten Operationsverfahren ist also nicht zu erkennen.

Eine eindeutige Veränderung der Häufigkeit der Verfahren ist in Gruppe A zu sehen: auf Grund des beschriebenen Selektionseffektes wurden nur 16 % subtotale Thyreoidektomien in dieser Gruppe durchgeführt. Demgegenüber stehen 51 % dieser Verfahren in der Gruppe B (43% in Gruppe B α und 61 % in Gruppe B β).

Trotz der in den **Kapiteln 2.3.6 (S. 30)** und **2.3.7 (S. 31)** beschriebenen Methodik sind nicht alle Patienten stimulierten worden, wenngleich sie einen erhöhten basalen Calcitoninwert hatten. Weiterhin wurde bei vielen nicht pathologisch stimulierbaren eine Thyreoidektomie oder isthmuserhaltende Bilobektomie durchgeführt.

Betrachtet man die Gruppen B α und B β erkennt man, dass diese Abweichung der Methodik in beiden Gruppen in etwa gleich ausgeprägt ist. Wie im **Kapitel 3.7.1 (S. 58)** beschrieben hatten in der Gruppe B α 50 % der Patienten keinen pathologischen Stimulationstest, wurden aber dennoch Thyreoidektomiert oder isthmuserhaltend Bilobektomiert. Entsprechendes galt in der Gruppe B β für 30 % der Patienten.

Warum bei einigen Patienten trotz erhöhtem basalen Calcitoninwert kein Stimulationstest durchgeführt worden ist könnte damit erklärt werden, dass dieser im klinischen Alltag vergessen

worden ist durchzuführen. Nur ein Patient der Gruppe A hatte im Vorfeld schon einen hohen basalen Calcitoninwert von 1000 [ng/l], so dass auf Grund dessen auf eine Stimulation verzichtet worden ist.

Die hohe Zahl an Thyreoidektomierten ohne C-Zell-Pathologie (siehe **Kapitel 1.1, S. 54** und **Diagramm 13, S. 54**) und mit nicht pathologischem Stimulationstest erklärt sich durch z.B. individuelle intraoperative Situationen bei denen ein Belassen der Schilddrüse auf Grund massivem knotigen Umbaus nicht möglich war oder ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom vorhanden war.

Punkt 6: Finanzielle Belastung

Wie aus dem **Kapitel 3.9 (S. 65)** zu entnehmen, beliefen sich die Gesamtkosten des Calcitoninscreenings mit anschließenden Stimulationstests 2004 und 2005 auf 14.901 € . Patienten die von extern bereits mit einem vorbestimmten Calcitoninwert ins Bürgerhospital kamen (Basiskollektiv A) wurden in dieser Rechnung nicht berücksichtigt. Das Basiskollektiv A unterlag dem beschriebenen Selektionseffekt, womit davon auszugehen war, dass weitere Patienten existierten, die extern eine Calcitoninbestimmung bekamen, aber nicht in unseren Daten existieren.

Die Kosten für die Bestimmung der basalen Calcitoninwerte beliefen sich auf 10.600,20 €. Diese Summe hätte sich auch dann nicht geändert, wenn die Grenzwerte für Frauen nicht gesenkt worden wären. Die Calcitoninbestimmung findet ja generell bei allen Patienten mit Knotenstruma statt.

Finanzielle Mehrbelastungen durch Senkung der Grenzwerte sind deshalb nur an den Kosten der Stimulationstests zu sehen. Die Durchführung dieser richtete sich maßgeblich nach dem Ergebnis des vorangegangenen basalen Calcitoninwertes (siehe **Kapitel 2.3.6, S. 30**).

Hätte man die Grenzwerte für Frauen nicht auf basal 5 [ng/l] gesenkt, sondern bei basal 10 [ng/l] belassen, so wären die 27 Stimulationstests in der Gruppe von Patientinnen, die mit ihrem basalen Calcitonin zwischen 5 [ng/l] und 10 [ng/l] lagen (Gruppe B β) nicht gelaufen. Dies hätte eine Ersparnis von 2073,60 € bedeutet, eben jene Kostenerhöhung die dem Bürgerhospital Frankfurt durch die Senkung der Grenzwerte für Frauen entstanden ist.

Diesen Mehrausgaben stehen aber einem sehr früh diagnostiziertes C-Zell-Karzinom, zwei C-Zell-Hyperplasien und der Aufdeckung eines Index-Falles mit C-Zell-Hyperplasie gegenüber, über welchen wiederum weitere hereditäre C-Zell-Karzinome identifiziert und behandelt werden konnten.

Im Vergleich zu den Kosten, die ein zu spät behandeltes C-Zell-Karzinom verursacht, sowohl für das Bürgerhospital selbst, als auch den Krankenkassen, und nicht zu reden von der jeweiligen

Belastung für den betroffenen Patienten selbst und sein familiäres Umfeld, scheint dies einen durchaus gerechten Mehrpreis darzustellen.

Danksagung

Das Zustandekommen dieser Arbeit hängt unmittelbar mit der Hilfe und Kooperation anderer Personen zusammen. Diesen würde ich dafür an dieser Stelle gerne danken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. R. A. Wahl dafür, mich als Doktorand bei ihm aufgenommen zu haben, für das Thema der Arbeit und die Unterstützung die ich von ihm im Laufe der Zeit erhalten habe.

Ich danke Frau Weber für die Unterstützung meiner Recherchen im Archiv des Bürgerhospitals und Herrn Auerbach für den Zugang der elektronischen Datenbanken.

Ich danke Frau Kühn, Herrn Dr. med. C. Vorländer und Frau Kufleitner für ihre freundliche Unterstützung und Hilfe.

Ich danke meinem Vater und Frau Dr. K. Grau für das aufopferungsvolle Korrekturlesen dieser Arbeit.

Und ich danke meinen Eltern für die fortwährende Unterstützung in jeder Form ohne die ein Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

ANHANG 1 – Literaturverzeichnis

Autor(en)	Titel	Journal	Datum / Vol. (Issue) / Seitenzahl	Pubmed ID
1 Albores-Saavedra J, Monforte H, Nadjji M, Morales AR.	C-cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors	Hum Pathol.	1988 Jul;19(7):795-9	PMID: 2900208
2 Barraclough BM, Barraclough BH	Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands	World J Surg.	2000 Feb;24(2):158-65	PMID: 10633142
3 Benninghoff; Drenckhahn	Anatomie, makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Band 2, 16. Auflage, 2004, Elsevier GmbH München			
4 Bergholm U, Bergström R, Ekblom A.	Long-term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid.	Cancer	1997 Jan 1;79(1):132-8	PMID: 8988737
5 Block MA, Jackson CE, Tashjian AH Jr.	Management of occult medullary thyroid carcinoma: evidenced only by serum calcitonin level elevations after apparently adequate neck operations.	Arch Surg.	1978 Apr;113(4):368-72.	PMID: 637706
6 Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ.	Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2.	J Clin Endocrinol Metab.	2001 Dec;86(12):5658-71.	PMID: 11739416
7 Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, Nacamulli D, Busetto E.	Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma.	Cancer	1984 Jan 15;53(2):278-85.	PMID: 6690009
8 Calmettes C, Moudktar MS, Milhaud G.	Correlation between calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in medullary carcinoma of the thyroid.	Biomedicine	1977 Mar;27(2):52-4.	PMID: 861349
9 Carney JA, Sizemore GW, Hayles AB.	Multiple endocrine neoplasia, type 2b.	Pathobiol Annu.	1978;8:105-53.	PMID: 364372

Autor(en)	Titel	Journal	Datum / Vol. (Issue) / Seitenzahl	Pubmed ID
10 Chong, GC; Beahrs, OH; Sizemore, GW; Woolner, LH	Medullary carcinoma of the thyroid gland.	Cancer	1975 Mar;35(3):695-704	PMID: 1111937
11 Clark JR, Fridman TR, Odell MJ, Brierley J, Walfish PG, Freeman JL.	Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer.	Laryngoscope.	2005 Aug;115(8):1445-50.	PMID: 16094121
12 Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Torlontano M, Filetti S.	Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules.	J Clin Endocrinol Metab.	2007 Feb;92(2):450-5. Epub 2006 Nov 21.	PMID: 17119000
13 Cox TM, Fagan EA, Hillyard CJ, Allison DJ, Chadwick VS.	Rôle of calcitonin in diarrhoea associated with medullary carcinoma of the thyroid.	Gut.	1979 Jul;20(7):629-33	PMID: 226460
14 Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L.	Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables.	Cancer	1996 Apr 15;77(8):1556-65	PMID: 8608543
15 Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, Pichlmayr R.	Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma.	Surg Today	1994;24(2):112-21	PMID: 8054788
16 Dralle H, Gimm O.	Lymph node excision in thyroid carcinoma	Chirurg.	1996 Aug;67(8):788-806	PMID: 8964151
17 Dralle H, Scheumann GF, Proye C, Bacourt F, Frilling A, Limbert F, Gheri G, Henry JF, Berner M, Niederle B, et al.	The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective, European, multicentre study.	J Intern Med.	1995 Oct;238(4):357-61	PMID: 7595172
18 Duh QY, Sancho JJ, Greenspan FS, Hunt TK, Galante M, deLorimier AA, Conte FA, Clark OH.	Medullary thyroid carcinoma. The need for early diagnosis and total thyroidectomy.	Arch Surg.	1989 Oct;124(10):1206-10	PMID: 2802985
19 Dymling JF, Ljungberg O, Hillyard CJ, Greenberg PB, Evans IM, MacIntyre I.	Whisky: a new provocative test for calcitonin secretion.	Acta Endocrinol (Copenh).	1976 Jul;82(3):500-9	PMID: 947123

Autor(en)	Titel	Journal	Datum / Vol. (Issue) / Seitenzahl	Pubmed ID
20 Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F.	Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders.	J Clin Endocrinol Metab.	2004 Jan;89(1):163-8	PMID: 14715844
21 Erdoğan, MF; Güllü, S; Başkal, N; Uysal, AR; Kamel, N; Erdoğan, G	Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis follow-up and family screening in medullary thyroid carcinoma.	J Clin Endocrinol Metab	. 1997 Mar;82(3):897-9	PMID: 9062503
22 Escalada, J; Teruel, JL; Pavón, I; Vila, T; Navarro, J; Varela, C	Normal calcitonin response to pentagastrin stimulation in patients with chronic renal failure.	Acta Endocrinol (Copenh)	. 1993 Jul;129(1):39-41	PMID: 8351957
23 Farndon JR, Leight GS, Dilley WG, Baylin SB, Smallridge RC, Harrison TS, Wells SA Jr.	Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity.	Br J Surg.	1986 Apr;73(4):278-81	PMID: 3697657
24 Fialkowski, EA; Moley, JF	Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial.	J Surg Oncol	. 2006 Dec 15;94(8):737-47	PMID: 17131404
25 Frank-Raue K, Bihl H, Dörr U, Buhr H, Ziegler R, Raue F.	Somatostatin receptor imaging in persistent medullary thyroid carcinoma.	Clin Endocrinol (Oxf).	1995 Jan;42(1):31-7	PMID: 7889629
26 Gharib H, Kao PC, Heath H 3rd.	Determination of silica-purified plasma calcitonin for the detection and management of medullary thyroid carcinoma: comparison of two provocative tests.	Mayo Clin Proc.	1987 May;62(5):373-8	PMID: 3573825
27 Gharib H, McConahey WM, Tiegs RD, Bergstralh EJ, Goellner JR, Grant CS, van Heerden JA, Sizemore GW, Hay ID.	Medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long-term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970.	Mayo Clin Proc.	1992 Oct;67(10):934-40	PMID: 1434853
28 Ghillani, PP; Motté, P; Troalen, F; Jullienne, A; Gardet, P; Le Chevalier, T; Rougier, P; Schlumberger, M; Bohuon, C; Bellet, D	Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases.	Cancer Res	1989 Dec 1;49(23):6845-51	PMID: 2555054

Autor(en)	Titel	Journal	Datum / Vol. (Issue) / Seitenzahl	Pubmed ID
29 Gimm O, Dralle H.	Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumor stage-oriented approach justified?	Surgery	1997 Dec;122(6):1124-30; discussion 1130-1	PMID: 9426428
30 Gimm O, Sutter T, Dralle H.	Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma.	J Cancer Res Clin Oncol.	2001;127(3):156-65	PMID: 11260860
31 Gimm O, Ukkat J, Dralle H.	Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma.	World J Surg.	1998 Jun;22(6):562-7; discussion 567-8	PMID: 9597929
32 Girelli ME, Dotto S, Nacamulli D, Piccolo M, De Vido D, Russo T, Bernante P, Pelizzo MR, Busnardo B.	Prognostic value of early postoperative calcitonin level in medullary thyroid carcinoma.	Tumori.	1994 Apr 30;80(2):113-7	PMID: 8016900
33 Guliana, JM; Taboulet, J; Calmettes, C; Milhaud, G; Moukhtar, MS; Jullienne, A	Heterogeneity of circulating calcitonin levels: relations with calcitonin biosynthesis in medullary thyroid carcinomas	Nucl Med Biol	. 1994 Apr;21(3):359-68	PMID: 9234301
34 Guyétant S, Rousselet MC, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guerin O, Saint-André JP.	Sex-related C cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study.	J Clin Endocrinol Metab.	1997 Jan;82(1):42-7	PMID: 8989230
35 Guyetant S, Wion-Barbot N, Rousselet MC, Franc B, Bigorgne JC, Saint-Andre JP.	C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis: a retrospective quantitative study of 112 cases.	Hum Pathol.	1994 May;25(5):514-21	PMID: 8200646
36 Hamada S, Ishikawa N, Yoshi M, Morita R, Fukunaga M.	Roles of circulating carcinoembryonic antigen and calcitonin in diagnosis of medullary thyroid carcinoma: a comparative study.	Endocrinol Jpn.	1976 Dec;23(6):505-10	PMID: 1022524
37 Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr.	Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity.	J Clin Endocrinol Metab.	1959 Jan;19(1):152-61	PMID: 13620740
38 Heath, H 3rd; Sizemore, GW	Radioimmunoassay for Calcitonin	Clin Chem	1982 May;28(5):1219-26	PMID: 7074931
39 Henry JF, Denizot A, Puccini M, Gramatica L, Kvachenyuk A, Conte Devolx B, De Micco C.	Latent subclinical medullary thyroid carcinoma: diagnosis and treatment.	World J Surg.	1998 Jul;22(7):752-6; discussion 756-7	PMID: 9606293

Autor(en)	Titel	Journal	Datum / Vol. (Issue) / Seitenzahl	Pubmed ID
40 Hodak SP, Burman KD	The calcitonin conundrum- is it time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules?	J Clin Endocrinol Metab	2004 Feb;89(2):511-4	PMID: 14764754
41 Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK, Hölzer S	Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study	Cancer	2000 Jul 1;89(1):202-17	PMID: 10897019
42 Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, De Micco C, Henry JF	Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels	World J Surg	2002 Aug;26(8):886-90	PMID: 12016469
43 Ishikawa N, Hamada S	Association of medullary carcinoma of the thyroid with carcinoembryonic antigen	Br J Cancer	1976 Aug;34(2):111-5	PMID: 962990
44 Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, Niederle B, Dudczak R, Pirich C	Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects	J Clin Endocrinol Metab	2004 Feb;89(2):515-9	PMID: 14764755
45 Kotzmann, H; Schmidt, A; Scheuba, C; Kaserer, K; Watschinger, B; Söregi, G; Niederle, B; Vierhapper, H	Basal calcitonin levels and the response to pentagastrin stimulation in patients after kidney transplantation or on chronic hemodialysis as indicators of medullary carcinoma.	Thyroid	. 1999 Sep;9(9):943-7	PMID: 10524574
46 Krausz Y, Ish-Shalom S, Dejong RB, Shibley N, Lapidot M, Maaravi Y, Glaser B	Somatostatin-receptor imaging of medullary thyroid carcinoma	Clin Nucl Med	1994 May;19(5):416-21	PMID: 7913671
47 Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Lamberts SW, Bruining HA, Mulder AH, Oei HY, Krenning EP	In vivo somatostatin receptor imaging in medullary thyroid carcinoma	J Clin Endocrinol Metab	1993 Jun;76(6):1413-7	PMID: 8501144

Autor(en)	Titel	Journal	Datum / Vol. (Issue) / Seitenzahl	Pubmed ID
48 Lairmore TC, Howe JR, Korte JA, Dilley WG, Aine L, Aine E, Wells SA Jr, Donis-Keller H	Familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2B map to the same region of chromosome 10 as multiple endocrine neoplasia type 2A	Genomics	1991 Jan;9(1):181-92	PMID: 1672289
49 Learoyd DL, Roach PJ, Briggs GM, Delbridge LW, Wilmshurst EG, Robinson BG	Technetium-99m-sestamibi scanning in recurrent medullary thyroid carcinoma	J Nucl Med	1997 Feb;38(2):227-30	PMID: 9025742
50 Lissak, B; Baudin, E; Cohen, R; Barbot, N; Meyrier, A; Niccoli, P; Bouyge, N; Modigliani, E	Pentagastrin testing in patients with renal insufficiency: normal responsivity of mature calcitonin.	Thyroid	. 1998 Mar;8(3):265-8	PMID: 9545114
51 LiVolsi VA	C cell hyperplasia/neoplasia	J Clin Endocrinol Metab	1997 Jan;82(1):39-41	PMID: 8989229
52 Löffler, Petrides	Biochemie und Pathobiochemie, 1998, Springer-Verlag, 6. Auflage			
53 Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H	Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer	World J Surg	2002 Jan;26(1):22-8	PMID: 11898029
54 Machens, A; Haedecke, J; Holzhausen, HJ; Thomusch, O; Schneyer, U; Dralle, H	Differential diagnosis of calcitonin-secreting neuroendocrine carcinoma of the foregut by pentagastrin stimulation.	Langenbecks Arch Surg	. 2000 Oct;385(6):398-401	PMID: 11127524
55 Machens, A; Holzhausen, HJ; Dralle, H	Minimally invasive surgery for recurrent neuroendocrine carcinoma of the supraglottic larynx.	Eur Arch Otorhinolaryngol	1999;256(5):242-6	PMID: 10392299
56 Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell Sala S, Tognarini I, Luzi E, Brandi ML	Multiple endocrine neoplasia type 2	Orphanet J Rare Dis	2006 Nov 14;1:45	PMID: 17105651
57 Mathew CG, Chin KS, Easton DF, Thorpe K, Carter C, Liou GI, Fong SL, Bridges CD, Haak H, Kruseman AC, et al	A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10	Nature	1987 Aug 6-12;328(6130):527-8	PMID: 2886917
58 Melvin KE, Tashjian AH Jr	The syndrome of excessive thyrocalcitonin produced by medullary carcinoma of the thyroid	Proc Natl Acad Sci U S A	1968 Apr;59(4):1216-22	PMID: 5240025

Autor(en)	Titel	Journal	Datum / Vol. (Issue) / Seitenzahl	Pubmed ID
59 Mirallié E, Iacobone M, Sebag F, Henry JF	Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin	Eur J Surg Oncol	2004 Sep;30(7):790-5	PMID: 15296996
60 Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I	Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine	Clin Endocrinol (Oxf)	1998 Mar;48(3):265-73	PMID: 9578814
61 Moley JF, Dilley WG, DeBenedetti MK	Improved results of cervical reoperation for medullary thyroid carcinoma	Ann Surg	1997 Jun;225(6):734-40	PMID: 9230814
62 Moley JF, Wells SA, Dilley WG, Tisell LE	Reoperation for recurrent or persistent medullary thyroid cancer	Surgery	1993 Dec;114(6):1090-5	PMID: 8256212
63 Motté P, Vauzelle P, Gardet P, Ghillani P, Caillou B, Parmentier C, Bohuon C, Bellet D	Construction and clinical validation of a sensitive and specific assay for serum mature calcitonin using monoclonal anti-peptide antibodies	Clin Chim Acta	1988 May 13;174(1):35-54	PMID: 2454766
64 Mulligan LM, Ponder BA	Genetic basis of endocrine disease: multiple endocrine neoplasia type 2	J Clin Endocrinol Metab	1995 Jul;80(7):1989-95	PMID: 7608246
65 Nakamura T, Ishizaka Y, Nagao M, Hara M, Ishikawa T	Expression of the ret proto-oncogene product in human normal and neoplastic tissues of neural crest origin	J Pathol	1994 Mar;172(3):255-60	PMID: 8195928
66 Niccoli P, Brunet P, Roubicek C, Roux F, Baudin E, Lejeune PJ, Berland Y, Conte-Devolx B	Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis	Eur J Endocrinol	1995 Jan;132(1):75-81	PMID: 7850012
67 Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B	Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group	J Clin Endocrinol Metab	1997 Feb;82(2):338-41	PMID: 9024213
68 Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, Yilmaz C, Tüzün M, Yetkin E, Tunçyürek M, Kabalak T	Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter	Thyroid	1999 Jun;9(6):579-82	PMID: 10411120

Autor(en)	Titel	Journal	Datum / Vol. (Issue) / Seitenzahl	Pubmed ID
69 Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A	Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma	J Clin Endocrinol Metab	1994 Apr;78(4):826-9	PMID: 8157706
70 Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, Fadda G, Baldini A, Carani C, Pontecorvi A, Roti E	Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study	J Endocrinol Invest	2006 May;29(5):427-37	PMID: 16794366
71 Peix JL, Braun P, Saadat M, Berger N, El Khazen M, Mancini F	Occult micro medullary thyroid carcinoma: therapeutic strategy and follow-up	World J Surg	2000 Nov;24(11):1373-6	PMID: 11038209
72 Pelizzo MR, Bernante P, Piotto A, Toniato A, Girelli ME, Busnardo B, Rupolo M, Fassina A, Pennelli N	The extent of surgery for thyroid medullary cancer	Tumori	1994 Dec 31;80(6):427-32	PMID: 7900231
73 Perdrisot, R; Bigorgne, JC; Guilloteau, D; Jallet, P	Monoclonal immunoradiometric assay of calcitonin improves investigation of familial medullary thyroid carcinoma	Clin Chem	. 1990 Feb;36(2):381-3	PMID: 2302785
74 Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J	Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities	Cancer	1996 Feb 15;77(4):750-6	PMID: 8616768
75 Pommier RF, Murray FB	Medullary Thyroid Carcinoma	The Endocrinologist	1992, 2(6): 393-405	n.a.
76 Raue F, Kotzerke J, Reinwein D, Schröder S, Röher HD, Deckart H, Höfer R, Ritter M, Seif F, Buhr H, et al.	Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients from the German Medullary Thyroid Carcinoma Register	Clin Investig	1993 Jan;71(1):7-12	PMID: 8095831
77 Reubi JC, Chayvialle JA, Franc B, Cohen R, Calmettes C, Modigliani E	Somatostatin receptors and somatostatin content in medullary thyroid carcinomas	Lab Invest	1991 Apr;64(4):567-73	PMID: 1673164
78 Rojanasathit, S; Haddad, JG	Human calcitonin radioimmunoassay: characterization and application	Clin Chim Acta	. 1977 Aug 1;78(3):425-37	PMID: 884868

Autor(en)	Titel	Journal	Datum / Vol. (Issue) / Seitenzahl	Pubmed ID
79 Rougier P, Parmentier C, Laplanche A, Lefevre M, Travagli JP, Caillou B, Schlumberger M, Lacour J, Tubiana M	Medullary thyroid carcinoma: prognostic factors and treatment	Int J Radiat Oncol Biol Phys	1983 Feb;9(2):161-9	PMID: 6833017
80 Russell CF, Van Heerden JA, Sizemore GW, Edis AJ, Taylor WF, ReMine WH, Carney JA	The surgical management of medullary thyroid carcinoma	Ann Surg	1983 Jan;197(1):42-8	PMID: 6128962
81 Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS Jr, Hickey RC, Samaan NA	Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients	Medicine (Baltimore)	1984 Nov;63(6):319-42	PMID: 6503683
82 Scheuba, C; Kaserer, K; Weinhäusl, A; Pandev, R; Kaider, A; Passler, C; Prager, G; Vierhapper, H; Haas, OA; Niederle, B	Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests.	Surgery	. 1999 Dec;126(6):1089-95	PMID: 10598192
83 Schiebler	Anatomie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie, 9. Auflage, 2005, Springer Medizin Verlag			
84 Schmid KW, Sheu SY, Görges R, Ensinger C, Tötsch M	Thyroid tumors	Pathologe	2003 Sep;24(5):357-72	PMID: 12961024
85 Schmid, KW; Ensinger, C	"Atypical" medullary thyroid carcinoma with little or no calcitonin expression.	Virchows Arch	. 1998 Sep;433(3):209-15	PMID: 9769123
86 Schröder S, Böcker W, Baisch H, Bürk CG, Arps H, Meiners I, Kastendieck H, Heitz PU, Klöppel G	Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content	Cancer	1988 Feb 15;61(4):806-16	PMID: 2448025
87 Scopsi L, Di Palma S, Ferrari C, Holst JJ, Rehfeld JF, Rilke F	C-cell hyperplasia accompanying thyroid diseases other than medullary carcinoma: an immunocytochemical study by means of antibodies to calcitonin and somatostatin	Mod Pathol	1991 May;4(3):297-304	PMID: 1676840

Autor(en)	Titel	Journal	Datum / Vol. (Issue) / Seitenzahl	Pubmed ID
88 Scopsi L, Sampietro G, Boracchi P, Del Bo R, Gullo M, Placucci M, Pilotti S	Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid. A retrospective study of 109 consecutive patients	Cancer	1996 Nov 15;78(10):2173-83	PMID: 8918412
89 Silva, OL; Snider, RH; Becker, KL	Radioimmunoassay for Calcitonin in Human Plasma	Clin Chem.	1974 Mar;20(3):337-9	PMID: 4205033
90 Simpson NE, Kidd KK, Goodfellow PJ, McDermid H, Myers S, Kidd JR, Jackson CE, Duncan AM, Farrer LA, Brasch K, et al.	Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage	Nature	1987 Aug 6-12;328(6130):528-30	PMID: 2886918
91 Sizemore, GW; Hpeath, H; Larson, JM	Immunochemical heterogeneity of calcitonin in plasma of patients with medullary thyroid carcinoma	J Clin Invest	1975 May;55(5):1111-8	PMID: 47335
92 Steiner AL, Goodman AD, Powers SR	Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2	Medicine (Baltimore)	1968 Sep;47(5):371-409.	PMID: 4386574
93 Telander RL, Zimmerman D, Sizemore GW, van Heerden JA, Grant CS	Medullary carcinoma in children. Results of early detection and surgery	Arch Surg	1989 Jul;124(7):841-3	PMID: 2742487
94 Tisell LE, Hansson G, Jansson S	Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid	Horm Metab Res Suppl	1989;21:29-31	PMID: 2807153
95 Tomita T, Millard DM	C-cell hyperplasia in secondary hyperparathyroidism	Histopathology	1992 Nov;21(5):469-74	PMID: 1452130
96 Tommasi, M; Brocchi, A; Cappellini, A; Raspanti, S; Mannelli, M	False serum calcitonin high levels using a non-competitive two-site IRMA	J Endocrinol Invest	. 2001 May;24(5):356-60	PMID: 1407656
97 van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM	Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma	Ann Surg	1990 Oct;212(4):395-400	PMID: 2222011
98 Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S	Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders	Thyroid	2005 Nov;15(11):1267-72	PMID: 16356091

Autor(en)	Titel	Journal	Datum / Vol. (Issue) / Seitenzahl	Pubmed ID
99 Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhäusl A, Niederle B	Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases	J Clin Endocrinol Metab	1997 May;82(5):1589-93	PMID: 9141554
100 Vitale G, Ciccarella A, Caraglia M, Galderisi M, Rossi R, Del Prete S, Abbruzzese A, Lupoli G	Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs pentagastrin	Clin Chem	2002 Sep;48(9):1505-10	PMID: 12194927
101 Wahl RA, Vorländer C, Kriener S, Pedall J, Spitz M, Hansmann ML	Isthmus-preserving total bilobectomy: an adequate operation for C-cell hyperplasia	World J Surg	2006 May;30(5):860-71	PMID: 16680601
102 Wells SA Jr, Baylin SB, Gann DS, Farrell RE, Dilley WG, Preissig SH, Linehan WM, Cooper CW	Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging	Ann Surg	1978 Sep;188(3):377-83	PMID: 686900
103 Wells SA Jr, Baylin SB, Leight GS, Dale JK, Dilley WG, Fardon JR	The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma	Ann Surg	1982 May;195(5):595-9	PMID: 7073356
104 Wells SA Jr, Baylin SB, Linehan WM, Farrell RE, Cox EB, Cooper CW	Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland	Ann Surg	1978 Aug;188(2):139-41	PMID: 686877
105 Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL, Becker KL	Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation	J Clin Endocrinol Metab	1998 Sep;83(9):3296-301	PMID: 9745444
106 Williams ED	Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid	J Clin Pathol	1966 Mar;19(2):114-8	PMID: 5948665
107 Wolfe HJ, DeLellis RA, Voelkel EF, Tashjian AH Jr	Distribution of calcitonin-containing cells in the normal neonatal human thyroid gland: a correlation of morphology with peptide content.	J Clin Endocrinol Metab	1975 Dec;41(06):1076-81	PMID: 1206094
108 Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, Sarfati E, Henry JF, Niccoli-Sire P, Modigliani E.	Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study	J Clin Endocrinol Metab	2000 Feb;85(2):919-22. Click here to read	PMID: 10690910
109 Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roeher HD, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H; European Multiple	Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer	N Engl J Med	2003 Oct 16;349(16):1517-25	PMID: 14561794

Autor(en)	Titel	Journal	Datum / Vol. (Issue) / Seitenzahl	Pubmed ID
Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group.				
110 Wah RA, Schmidt-Gayk H, Cordes H, Meybier H, Tschahargane C	Früherkennung des C-Zell-Karzinoms durch Familien-Screening	Dt med. Wochen-schrift	1981 Oct 106(42): - 1377-80	
111 Hubner RA, Houlston RS	Molecular advances in medullary thyroid cancer diagnostics	Molecular advances in medullary thyroid cancer diagnostics	2006 Aug;370(1-2):2-8	PMID: 16519882

ANHANG 2 – Gruppe G

Alter	Sex	Gruppe	bCT prä OP	sCT prä OP	bCT post OP	sCT post OP	OP	CZP	TNM	Gen	Index / fam
57	M	A	579	3219	< 2	4,8	TTX	CZK	pT1, pN0		
55	M	A	17	193	< 2	5	TTX	CZK	pT1, R0		
53	M	A	52	524	< 2	23	TTX	CZK	pT1, N0		
67	M	A	28	344	< 2	4,5	IPTB	CZK	pT1		
35	W	A	19	195	< 2	4,5	TTX	CZK	pT1, N0	pos	ja
68	W	A	33	470	11,7	75,8	TTX	CZK	pT1, N0		
80	W	A	1000		5	5,3	TTX	CZK	pT1, pN1b		
75	W	A	230	4340	< 2	3,2	TTX	CZK	pT1, N0, R0	pos	ja
44	W	A	79	2700	< 2	< 2	TTX	CZK	pT1, pN0, R0		
61	W	A	29	167	< 2	< 2	TTX	CZK	pT1, R0		
63	W	A	15,6	383	< 2	< 2	TTX	CZK	pT1, pN0, M0		
63	M	B	80,2	1096	5	2,9	TTX	CZK	pT1, pN0, R0		
44	W	B	392	1520	< 2	< 2	TTX	CZK	pT2. Nx, M0		
47	W	B	7,6	155	< 2	< 2	TTX	CZK	pT1, R0		
61	M	A	16,4	56,2	< 2		TTX	CZH			
72	M	A	19,6	142	< 2	< 2	TTX	CZH	pT1, pN0, R0		
66	M	A	13	167	< 2	< 2	TTX	CZH			
42	M	A	29	286	< 2	< 2	TTX	CZH			
73	M	A	15	132	< 2	< 2	TTX	CZH			
61	M	A	56	340		< 2	TTX	CZH			
59	M	A	25	135	< 2	< 2	IPTB	CZH			
72	M	A	29	120	< 2	< 2	IPTB	CZH			
53	M	A	17	104	< 2	< 2	IPTB	CZH		pos	ja
71	M	A	15	96	< 2	< 2	IPTB	CZH			
58	M	A	42,4	247	< 2	< 2	IPTB	CZH			
72	M	A	25	249	< 2	< 2	IPTB	CZH			
57	M	A	13,7	258,2	< 2	< 2	IPTB	CZH			
69	M	A	25	230	13,1	38,7	sub	CZH			
56	M	A	12,9	61,3		29,4	sub	CZH			
29	M	A	12,7	46,7			sub	CZH			
28	W	A	11,5	65,8	< 2	< 2	TTX	CZH			
20	W	A	11	25	< 2	< 2	TTX	CZH			
33	W	A	20	186		< 2	TTX	CZH			
52	W	A	15,1	43,7	< 2	< 2	IPTB	CZH			
39	W	A	20	144	< 2	< 2	IPTB	CZH			
59	W	A	11	86,2	< 2	< 2	IPTB	CZH			
55	M	B	13,4	69	< 2	< 2	TTX	CZH			
62	M	B	13,2	84,2	< 2	2,4	TTX	CZH			
35	M	B	16	197	< 2	< 2	IPTB	CZH			

Alter	Sex	Gruppe	bCT prä OP	sCT prä OP	bCT post OP	sCT post OP	OP	CZP	TNM	Gen	Index / fam
59	M	B	25,3	93	< 2	3	IPTB	CZH			
56	M	B	15,1	131	< 2	< 2	IPTB	CZH			
45	M	B	24,4	74,3	< 2	< 2	IPTB	CZH			
43	M	B	17,3	215	< 2	3,5	IPTB	CZH			
58	M	B	19,3	244	< 2	< 2	IPTB	CZH			
56	M	B	30,4	102	< 2	< 2	IPTB	CZH			
43	M	B	14	51,5	< 2	< 2	sub	CZH			
65	M	B	13,3	51,7	6,3	25,2	sub	CZH			
44	M	B	12,4	46,4	< 2	28	sub	CZH			
32	W	B	20	128	< 2	< 2	TTX	CZH			
28	W	B	5,6	22,4	< 2		TTX	CZH			
50	W	B	9,5	76,6	< 2	< 2	TTX	CZH			
33	W	B	10,6	50,8	< 2	< 2	TTX	CZH			
36	W	B	9	60	2,8	< 2	IPTB	CZH		pos	ja
44	W	B	10,9	39,2			sub	CZH			
63	M	A	15,4	50			sub	keine CZP			
40	M	A	15,8	48,9	7,4	34,7	sub	keine CZP			
67	W	A	55	121	< 2		TTX	keine CZP			
42	W	A	28	< 2	< 2		sub	keine CZP			
67	M	B	10,3				TTX	keine CZP			
54	M	B	10,6				TTX	keine CZP	pT1, N0, M0		
77	M	B	14,5				TTX	keine CZP			
69	M	B	10,4				TTX	keine CZP			
81	M	B	10,8				TTX	keine CZP			
67	M	B	25,5				TTX	keine CZP			
55	M	B	11,2				TTX	keine CZP			
72	M	B	11,4	29,1			TTX	keine CZP			
51	M	B	15,8	90,7	< 2	< 2	IPTB	keine CZP			
40	M	B	11,6		7,5		sub	keine CZP			
51	M	B	10,4				sub	keine CZP			
54	M	B	14,8	32,8			sub	keine CZP			
51	M	B	10,7				sub	keine CZP			
45	M	B	10,6				sub	keine CZP	pT1, R0		
57	M	B	11,2				sub	keine CZP			
21	M	B	13,3	50,5	9,5		sub	keine			

Alter	Sex	Gruppe	bCT prä OP	sCT prä OP	bCT post OP	sCT post OP	OP	CZP	TNM	Gen	Index / fam
								CZP			
52	M	B	10,7				sub	keine CZP			
46	M	B	11,5				sub	keine CZP			
44	M	B	10,5				sub	keine CZP			
54	W	B	5,4				TTX	keine CZP			
74	W	B	5,7				TTX	keine CZP			
75	W	B	6,3	16,2			TTX	keine CZP			
55	W	B	5,5				TTX	keine CZP			
30	W	B	10,6	22,1	< 2		TTX	keine CZP	pT2, pN0, R0		
21	W	B	5,2				TTX	keine CZP	pT1, pN0		
65	W	B	6,1	6,5			TTX	keine CZP			
69	W	B	14,2	12,2			TTX	keine CZP	pT3b, pN1, R1		
62	W	B	6,6	16,2			TTX	keine CZP			
44	W	B	8,4				TTX	keine CZP	pT2, pN0, R0		
53	W	B	6,8	46,4	< 2		TTX	keine CZP			
64	W	B	9	29,5			TTX	keine CZP			
36	W	B	5,7	36	< 2	< 2	IPTB	keine CZP			
65	W	B	13,1	46,5	< 2	< 2	IPTB	keine CZP			
38	W	B	6,7	16,9			sub	keine CZP			
33	W	B	6,5				sub	keine CZP			
31	W	B	8,9	19,8			sub	keine CZP			
39	W	B	5,3				sub	keine CZP			
35	W	B	6,3				sub	keine CZP			
63	W	B	7,4	20,6			sub	keine CZP			
35	W	B	5,2	56,1	3,7	14,9	sub	keine CZP			
29	W	B	5,8	19			sub	keine CZP			
30	W	B	6,5	30,9			sub	keine CZP			
66	W	B	10,3	19,8			sub	keine CZP			
59	W	B	9,3	30,6			sub	keine CZP			
40	W	B	8,8	22,2			sub	keine CZP			

Alter	Sex	Gruppe	bCT prä OP	sCT prä OP	bCT post OP	sCT post OP	OP	CZP	TNM	Gen	Index / fam
								CZP			
65	W	B	9,3				sub	keine CZP			
38	W	B	11,4	33,4			sub	keine CZP			
24	W	B	5,4	9,4			sub	keine CZP			
25	W	B	5,2				sub	keine CZP			
44	W	B	5,5	6,1			sub	keine CZP			
33	W	B	12,4	24,6			sub	keine CZP			
54	W	B	5,8	16,5			sub	keine CZP			
22	W	B	7,2				sub	keine CZP			
77	W	B	6,8	8,4			sub	keine CZP			
43	W	B	10,3	29,8			sub	keine CZP			
48	W	B	6	30,6	2,8	5,8	sub	keine CZP			
29	W	B	8	52,2			sub	keine CZP			
65	W	B	6,3	7,6			sub	keine CZP			
62	W	B	7,4	17,6			sub	keine CZP			
30	W	B	5,5				sub	keine CZP			
58	W	B	12,6	12,7			sub	keine CZP			
54	W	B	6,5	24,5	2	8	sub	keine CZP			

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Präoperatives Calcitoninscreening von Patienten mit Knotenstrumen mit dem Ziel der präklinischen Diagnostik eines C-Zell-Karzinoms

im Bürgerhospital Frankfurt am Main unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. R. A. Wahl

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt Main, 29.09.08



Philipp Eger

LEBENS LAUF

Name: Philipp Eger
Geburtstag: 02.09.1981
Geburtsort: Wiesbaden
Eltern: Vater: Prof. Dr. Rudolf Eger, Dipl. Bauing
Mutter: Ksenija Eger

Ausbildung:

14. Mai 2008 Erfolgreiches Ablegen des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung in Frankfurt am Main mit Erlangen der ärztlichen Approbation
9. Sep 2003 Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung in Frankfurt am Main
Okt 2001 Besuch der Goethe-Universität Frankfurt im Fachbereich Medizin
1992 – 2001 Besuch des Gymnasiums Georg-Büchner-Schule Darmstadt mit erlangen der allgemeinen Hochschulreife (Abitur)
1988 – 1992 Besuch der Grundschule Schillerschule Darmstadt

Geleistete Praktika:

Sep / Okt 2005 Einmonatige Krankenhausfamulatur im Evangelischen Krankenhaus Elisabethenstift, Abteilung Innere Medizin, Landgraf-Georg-Str. 100, 62487 Darmstadt
Aug / Sep 2005 Einmonatige Krankenhausfamulatur im der Klinik für Traumatologie, Republik Kroatien, Abteilung Unfallchirurgie, Zagreb, Draskavicva 19
März 2005 Einmonatige Praxisfamulatur in der Gemeinschaftspraxis Brück und Domin, Heinrichstrasse 94, 64283 Darmstadt
Sep 2004 Einmonatige Praxisfamulatur in der Allgemeinarztpraxis von Dr. med. W. Oldenburg, Facharzt für Allgemeinmedizin, Am Dornbusch 8, 60320 Frankfurt
Aug / Sep 2001 Zweimonatiges Pflegepraktikum im Elisabethenstift Darmstadt
1997 Zweiwöchiges Betriebspraktikum im Architekturbüro Fridsch & Ruby

Sonstige Qualifikationen:

Besitz der Führerscheinklassen A und B

Frankfurt Main, 29.09.08


Philipp Eger