

Ressortforschungsberichte zum Strahlenschutz

Brustkrebsrisiko nach Radioiodtherapie eines Schilddrüsenkarzinoms - Vorhaben 3615S42421

Auftragnehmer:
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg

Prof. Dr. C. Reiners
Dr. R. Schneider
K. Arnold
M. Hertlein
E. Sauer
Prof. Dr. V. Drozd
Dr. T. Dedovich

Dr. T. Leonova
Dr. T. Mitjukova
N. Oculevich
T. Platonova
Dr. I. Shimanskaja
T. Stupnikova

Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt.



Bundesamt für Strahlenschutz

Dieser Band enthält einen Ergebnisbericht eines vom Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Ressortforschung des BMU (UFOPLAN) in Auftrag gegebenen Untersuchungsvorhabens. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BfS übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Auftraggeber behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit seiner Zustimmung ganz oder teilweise vervielfältigt werden.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BfS übereinstimmen.

BfS-RESFOR-144/19

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
urn:nbn:de:0221-2019013117429

Salzgitter, Februar 2019

ABSCHLUSSBERICHT

BRUSTKREBSRISIKO NACH RADIOIODTHERAPIE EINES SCHILDDRÜSENKARZINOMS

FORSCHUNGSVORHABEN 3615S42421

Untersuchung des Brustkrebsrisikos
nach Radioiodtherapie
eines Schilddrüsenkarzinoms

—

Machbarkeitsstudie

IMPRESSUM

Auftragnehmer: Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg
Kennzeichen: 3615S42421
Laufzeit: 01.11.2015 – 31.12.2017
Abschlussbericht eingereicht am: 12.02.2018

Projektleiter: Prof. Dr. Christoph Reiners

Mitarbeiter am FE – Vorhaben, Würzburg

Dr. Rita Schneider
Kerstin Arnold
Michaela Hertlein
Evelyn Sauer

Mitarbeiter am FE – Vorhaben, Minsk

Prof. Dr. Valentina Drozd
Dr. Tatjana Dedovich
Dr. Tatjana Leonova
Dr. Tatjana Mitjukova
Nataliya Oculevich
Tamara Platonova
Dr. Irina Shimanskaja
Tatiana Stupnikova

INHALTSVERZEICHNIS	3
KURZZUSAMMENFASSUNG	6
ABSTRACT	8
I. KURZE DARSTELLUNG	10
I. 1. Zielsetzung, Aufgabenstellung	10
I. 2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde	11
I. 3. Planung und Ablauf des Vorhabens	12
I. 3.1. AP1: Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik	12
I. 3.2. AP2: Planung	12
I. 3.3. AP3: Untersuchung von Patientinnen mit RIT und Kontrollen	13
I. 3.4. AP4: Datenanalyse und Erarbeitung von Empfehlungen für die Untersuchung des Brustkrebsrisikos nach RIT eines Schilddrüsenkarzinoms bei Jugendlichen und jungen Frauen	13
I. 4. Wissenschaftlicher Stand, an den angeknüpft wurde	13
I. 5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen	14
II. EINGEHENDE DARSTELLUNG	16
II. 1. Erzielte Ergebnisse	16
II.1.1. AP1: Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik	16
II.1.1.1. Bisherige Arbeiten des Auftragnehmers	16
II.1.1.2. Ergebnisse anderer Forschungseinrichtungen	16
II.1.1.3. Systematische Literaturanalyse	17
II.1.1.4. Stellungnahmen nationaler und internationaler Gremien	19
<i>Deutsche Strahlenschutzkommission (SSK)</i>	19
<i>Internationale wissenschaftliche Gremien</i>	20
II.1.1.5. Ermittlung von Kollektiven weltweit	21
<i>Vergleich der Kohorten - Charakteristika</i>	21
<i>Vergleich der Kohorten - Karzinome vor/nach RIT bzw. Schilddrüsenkrebsdiagnose</i>	22
<i>Vergleich der Kohorten - Brustkrebs vor/nach RIT bzw. Schilddrüsenkrebsdiagnose</i>	23
II.1.1.6. Primäre statistische Analyse und Fallzahlberechnung	23
<i>Schätzung der rekrutierbaren Patientinnen mit RIT und Kontrollen</i>	23
<i>Aktuell aufdeckbare Effekte</i>	24
II.1.2. AP2: Planung - Machbarkeitsstudie	26
II.1.2.1. Kontaktaufnahme mit Studienzentren / Kooperationsbereitschaft	26
II.1.2.2. Einverständniserklärung	27
II.1.2.3. Vorgehen bei Abbruch der Nachsorge	27
II.1.2.4. Erprobung des praktischen Arbeitsablaufs - Untersuchungs-Methoden	27
<i>Zwingend erforderliche Untersuchungen</i>	27
<i>Wünschenswerte Untersuchungen</i>	28

II.1.2.5. Erprobung des praktischen Arbeitsablaufs – Qualitätssicherung	29
<i>Laboruntersuchungen, Bildgebung</i>	29
<i>Datenerhebung und -eingabe</i>	29
<i>Datensicherheit</i>	30
<i>Datenschutz</i>	30
<i>Datenschutzrechtliche Fragen bei personenbezogenen Daten/Einwilligung</i>	30
II.1.2.6. Untersuchungsbogen	31
<i>Allgemeine Informationen</i>	31
<i>Anamnese und Untersuchung – Schilddrüse</i>	31
<i>Radiologische Anamnese</i>	32
<i>Familienanamnese</i>	32
<i>Risikofaktoren</i>	32
<i>Anamnese und Untersuchung – Gynäkologie</i>	32
<i>Anamnese und Untersuchung – Brustdrüse</i>	32
II.1.3. Haltepunkt nach AP1 und AP2	32
II.1.4. AP3: Untersuchung von Patientinnen mit RIT und Kontrollen	33
II.1.4.1. Material und Methoden	33
<i>Beteiligte Organisationen und deren Qualifikation</i>	33
<i>Identifizierung von Patientinnen mit RIT/Kontrollen, Kontaktaufnahme</i>	34
<i>Einbestellung</i>	34
<i>Einwilligung</i>	35
<i>Untersuchungen/Befunderhebung/Erhebungsbogen</i>	35
<i>Datenbank/Statistische Auswertung</i>	35
II.1.4.2. Ergebnisse	35
<i>Qualitätskontrolle Labor</i>	35
<i>Studienpopulation – Patientinnen mit RIT und Kontrollen</i>	37
<i>Patientencharakteristika zu Studienbeginn</i>	37
<i>Aktueller Schilddrüsenstatus</i>	39
<i>Radiologische Anamnese</i>	41
<i>Familienanamnese Krebserkrankungen</i>	42
<i>Risikofaktoren</i>	43
<i>Gynäkologische Untersuchung</i>	43
<i>Untersuchung der Brustdrüse</i>	45
<i>Laboruntersuchungen</i>	46
II.1.5. AP4: Datenanalyse und Erarbeitung von Empfehlungen für die Untersuchung des Brustkrebsrisikos nach RIT eines Schilddrüsenkarzinoms bei Jugendlichen und jungen Frauen	51
II.1.5.1. Aktualisierung der Datenbank	51
II.1.5.2. Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse der Machbarkeitsstudie	51
<i>Fragestellung der Studie: Brustkrebs (und andere Krebserkrankungen)</i>	51
<i>Nebenbefunde – Schilddrüsenerkrankung und deren Behandlung</i>	51
<i>Nebenbefunde – gynäkologischen Anamnese und Untersuchung</i>	52

II.1.5.3. Beurteilung der Machbarkeit - Empfehlungen	52
<i>Anzahl der Frauen, die langfristig an der Studie teilnehmen müssen, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten</i>	53
<i>Länderübergreifende Auflistung von Kooperationszentren, die sich bereit erklären, Personen für langfristige Untersuchungen zu rekrutieren</i>	53
<i>Bereitschaft der betreffenden Frauen, über einen längeren Zeitraum an der Folgestudie teilzunehmen</i>	54
<i>Auflistung der obligatorischen bzw. fakultativen Untersuchungen</i>	54
<i>Zeitlicher und finanzieller Aufwand</i>	55
<i>Datensicherheit/Datenschutz</i>	57
<i>Patientenrechte/Ethische Fragen</i>	57
<i>Zusammenfassende Bewertung</i>	58
II.2. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplanes	59
II.3. Während der Durchführung des Vorhabens dem AN bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen	59
II.4. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses	59
LITERATUR	60
ANLAGEN	
Anlage 1: Literaturreview (Ergänzung 2016-2017)	64
Anlage 2: Externe Qualitätskontrolle Labor Minsk: Zertifikate in Russisch und in deutscher Übersetzung (Tab. 1 - 4)	65
Anlage 3: Externe Qualitätskontrolle Labor Würzburg: Ringversuche (Abb. 1 - 6)	69
Anlage 4: Intra- und Extra-Assay Qualitätskontrolle: Labor Minsk (Tab. 1 und 2)	75
Anlage 5: Intra- und Extra-Assay Qualitätskontrolle: Labor Würzburg (Tab. 3 und 4)	77
Anlage 6: Erfolgskontrollbericht (separate Anlage)	

KURZZUSAMMENFASSUNG

Das wesentliche Ziel der Machbarkeitsstudie war die Untersuchung der Rahmenbedingungen für eine langfristige internationale Folgestudie einer größeren Patientinnen-Kohorte zur Abschätzung des Risikos von Brustkrebs als Zweitumor bei Schilddrüsenkarzinom-Patientinnen nach einer Radioiodtherapie (RIT) im Kindes- bzw. Jugendalter. Zur Klärung des praktischen Arbeitsablaufs wurden Schilddrüsenkarzinom-Patientinnen aus Belarus, die vor dem 19. Lebensjahr mit RIT (Patientinnen-Gruppe) bzw. ohne RIT (Kontrollgruppe) behandelt worden waren, untersucht.

Das Forschungsvorhaben bestand aus vier Arbeitspaketen (AP):

In AP1 wurde der aktuelle relevante Stand von Wissenschaft und Technik ermittelt und in einem Literaturreview sowie einer Zusammenfassung von Stellungnahmen nationaler und internationaler Gremien dargestellt. Dabei ergab sich kein klares Bild bzgl. des Risikos von Brustkrebs nach RIT im jüngeren Lebensalter. Hierbei dürften die häufig mit unter 10 Jahren viel zu kurzen Nachbeobachtungszeiten eine wesentliche Rolle spielen.

In AP2 wurden für die Folgestudie geeignete nationale und internationale Patientinnen- und Kontrollkohorten aus 10 Zentren identifiziert und ihre Charakteristika beschrieben. Bei Anhebung der Altersgrenze von 18 auf 40 Jahre finden sich derzeit 3.300 Fälle und 500 Kontrollen in den jeweiligen Registern. Die Anzahl rekrutierbarer Patientinnen mit RIT und Kontrollen sowie aktuell aufdeckbare Effekte wurden in einer Fallzahlberechnung bzw. statistischen Analyse abgeschätzt; für eine Folgestudie sollten demnach mindestens 4.340 Fälle und 660 Kontrollen rekrutiert werden. Bei Rekrutierung weiterer drei bis fünf internationaler Schilddrüsenzentren für eine Folgestudie könnte diese Zahl erreicht werden. Die Durchführung der Machbarkeitsstudie wurde geplant, Erhebungsinstrumente wurden überarbeitet sowie Untersuchungsmethoden (obligat: radiologische Anamnese sowie klinische Untersuchung und Sonographie der Brust; begleitend: Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms sowie allgemeine gynäkologische Anamnese und Untersuchung) und Qualitätssicherungsprogramme festgelegt.

In AP3 wurden 111 Fälle nach RIT und 90 Kontrollen protokollkonform in Belarus untersucht. In AP4 wurde die Datenbank aktualisiert; die erhobenen Daten wurden analysiert. In der Fallgruppe wurden ein Mammakarzinom und drei Zervixkarzinome neu entdeckt; in der Kontrollgruppe fanden sich keine Krebsfälle. Diese Unterschiede sind aufgrund der geringen Stichprobenumfänge nicht signifikant. Auffällig war neben einigen, die Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms betreffenden, Nebenbefunden die mit 23% hoch signifikant erhöhte Rate von Infertilität in der Fallgruppe (gegenüber 4% in der Kontrollgruppe).

Zusammenfassend ergibt sich aus der Machbarkeitsstudie folgende Empfehlung: Grundsätzlich ist eine Nachfolgestudie an einer ausreichend großen Zahl von Patientinnen machbar; das dazu erforderliche Programm einschließlich der erforderlichen Qualitätskontrollen wurde erfolgreich in der Machbarkeitsstudie getestet. Nach den aktualisierten Literaturlauswertungen müssen sich die Nachbeobachtungen über einen Zeitraum von 10 bis mindestens 30 Jahren nach der RIT erstrecken. Eine derartige Follow-Up-Studie erscheint aus Praktikabilitäts- und Compliance-Gründen als kaum durchführbar. Bei der Konzeption einer Folgestudie sollte deshalb eine Fall-Kontrollstudie bei Patientinnen < 40 Jahre angestrebt werden, bei denen die Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms 20 - 30 Jahre zurückliegt. Ein Brustkrebsscreening ist aber bei einem größeren Kollektiv von Schilddrüsenkarzinom-Patientinnen mit allenfalls gering erhöhtem Risiko für ein Mammakarzinom nach RIT wegen der zu erwartenden hohen Rate falsch positiver Befunde in der Größenordnung von 10% und einer nicht genauer zu beziffernden Zahl von „Überdiagnosen“ ethisch nicht unproblematisch. Diese Bedenken treffen auf das Kontrollkollektiv, bei dem keine Strahlenexposition als risikoe erhöhender Faktor zum Tragen kommt, in noch ausgeprägterer Form zu. Daher müssen Patientinnen und Kontrollen in die Entscheidung zum Brustkrebsscreening im Sinne eines aufwändigen *shared decision makings* aktiv eingebunden werden. Forschungsbedarf ergibt sich zur Frage einer erhöhten Infertilitätsrate nach RIT wegen eines Schilddrüsenkarzinoms. Eine Folgestudie zu dieser Thematik dürfte mit - im Vergleich zur Brustkrebsthematik - wesentlich geringeren Fallzahlen durchführbar sein.

ABSTRACT

English version

The main objective of the feasibility study was to investigate the basic conditions of a long-term international subsequent study of a larger patient cohort, in order to evaluate the risk of breast cancer as a secondary malignancy in female thyroid cancer patients after radioiodine therapy (RIT) during childhood and adolescence. To review the practical workflow, female thyroid cancer patients from Belarus were studied who had been treated either with RIT (patient group) or no RIT (control group) before the age of 19-years.

The project consisted of four work packages (WP):

In WP1, the current relevant state of the scientific and technical knowledge was presented in a literature review and statements of national and international committees were summarized. These results concerning the risk of breast cancer after RIT were not distinct.

In WP2, national and international patient- and control-cohorts eligible for the subsequent study were identified; their characteristics were described. Increasing the age limit from 18 to 40 years, results currently in a total of 3.300 cases and 500 controls in the respective registers. The number of female patients with RIT and controls that could be included as well as currently detectable effects were estimated in a case number calculation and statistical analysis, respectively; thus for the subsequent study, at least 4.340 cases and 660 controls should be included. If an additional three to five international thyroid centers were to be recruited into the subsequent study, this number could be reached. The performance of the feasibility study was planned, the survey instruments were updated, and study methods (mandatory: radiological anamnesis, clinical investigation and ultrasound of breast; concomitantly: follow-up of thyroid cancer and general gynecological anamnesis and investigation) and quality control programs were defined.

In WP3, 111 cases after RIT and 90 controls were investigated in Belarus according to the protocols.

In WP4, the database was updated; data compiled were analyzed. In the patient group, one case of breast cancer and three cases of cervical cancer were newly diagnosed; in the control group no cancer cases were detected. Due to

the small sample size these differences are not significant. Besides some secondary side findings concerning the follow-up of thyroid cancer, the highly significant increased infertility rate in the patients group (23%) compared to the control group (4%) was noticeable.

In conclusion, the feasibility study results in following recommendation: Basically, a subsequent study with a sufficiently high number of female patients is feasible; the required program for this purpose including the necessary quality control was successfully tested in the feasibility study. Concerning the conceptual design of the subsequent study, a case-control study in patients <40 years of age with thyroid cancer diagnosed 20-30 years earlier should be preferred over a longitudinal study of several decades for reasons of compliance and practicability. However, breast cancer screening of a larger cohort of thyroid cancer patients is not unproblematic for ethical reasons due to the at best slightly increased risk for breast cancer after RIT and an expected high rate of false positive findings in the range of 10% and an uncertain number of “overdiagnoses”. These concerns apply at an even more pronounced way for the control cohort not affected by radiation exposure as a risk-increasing factor. This is why patients and controls have to be actively involved in the decision about breast cancer screening in the sense of a complex “shared decision making”. Research needs result from the question of an increased infertility rate after RIT for thyroid cancer. A subsequent study addressing this issue should be feasible with substantially smaller case numbers compared to the topic of breast cancer.

I. KURZE DARSTELLUNG

I.1. Zielsetzung, Aufgabenstellung

Die Behandlungsergebnisse von Schilddrüsenkrebs im Kindes-, Jugendlichen- und jungen Erwachsenenalter durch Operation, anschließende Radioiodtherapie (RIT) und suppressive Schilddrüsenhormontherapie sind sehr erfolgreich und führen zu niedrigen Rezidivraten von 10-30% sowie bis zum jetzigen Zeitpunkt zu exzellenten Überlebensraten von 95% und mehr (1).

Allerdings haben diese Langzeitüberlebenden ein eventuell erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome, z. B. Brustkrebs. Die Organdosis an der Brustdrüse durch eine RIT mit üblichen kumulativen Aktivitäten zwischen 1 GBq und 10 GBq I-131 kann grob mit 0,2 - 2 Gy abgeschätzt werden; bei Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien des Schilddrüsenkarzinoms, die höhere therapeutische Aktivitäten von I-131 benötigen, sind aber auch Werte von 4 Gy und mehr nicht unrealistisch (2,3).

Ergebnisse bisher vorliegender Studien an fast ausschließlich Erwachsenen lassen keine eindeutige Aussage über den Zusammenhang einer RIT im Kindes- und Jugendalter und einem malignen Zweitumor, insbesondere Brustkrebs, zu bzw. weisen widersprüchliche Ergebnisse auf.

Vor dem Hintergrund dieser offenen Frage sollen im Rahmen einer Machbarkeitsstudie die Voraussetzungen für eine langfristige Untersuchung von Patientinnen nach RIT und Kontrollen in einer internationalen Folgestudie erarbeitet und überprüft werden, um das Risiko von Brustkrebs als Zweitumor bei Schilddrüsenkarzinom-Patientinnen nach RIT im Kindes- bzw. Jugendalter einzuschätzen.

Die Aufgabenstellung des Forschungsvorhabens beinhaltet vier Arbeitspakete (AP):

In AP1 wurde der in dem 2014 abgeschlossenen Forschungsvorhaben 3611S40006 „Untersuchung des Brustkrebsrisikos nach Radioiodtherapie eines Schilddrüsenkarzinoms bei Jugendlichen und jungen Frauen“ (4, 5) aufgearbeitete relevante Stand von Wissenschaft und Technik überprüft und aktualisiert.

Zur Planung der Machbarkeitsstudie (AP2) gehörten die Kontaktaufnahme zu nationalen und internationalen Studienzentren mit der Klärung einer langfristigen Kooperationsbereitschaft, des Einholens der Einverständniserklärung der Patientinnen und des Vorgehens bei Studienabbruch. Außerdem waren Labor- und bildgebende Untersuchungsmethoden zu begründen, Untersuchungs- und Qualitätssicherungsprogramme zu entwickeln sowie die Fragebögen zu überarbeiten. Die Ergebnisse von AP1 und AP2 wurden in einem schriftlichen Bericht (6) dargestellt.

Zur Erprobung des praktischen Arbeitsablaufs (AP3) wurden 111 Patientinnen mit RIT und 90 Kontrollen in Belarus protokollkonform untersucht.

In AP4 wurden die erhobenen Daten analysiert und Empfehlungen für die Durchführung der Folgestudie erarbeitet.

Der schriftliche Bericht, der die Resultate des Forschungsvorhabens 3615S42421 „Untersuchung des Brustkrebsrisikos nach Radioiodtherapie eines Schilddrüsenkarzinoms - Machbarkeitstudie“ dokumentiert, wird hiermit vorgelegt.

I. 2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg ist ein national und international anerkanntes Zentrum für die Behandlung des Schilddrüsenkrebses. Sie verfügt seit 1985 über ein spezielles Register für das Schilddrüsenkarzinom. Bereits seit 1992 engagiert sich die Würzburger Nuklearmedizin besonders in Belarus im Rahmen humanitärer und wissenschaftlicher Projekte in Zusammenhang mit strahleninduzierten Schilddrüsenkarzinomen nach der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl. In den letzten Jahren lag einer der Schwerpunkte der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin in der Durchführung der hochdosierten RIT bei fortgeschrittenen Formen kindlicher Schilddrüsenkarzinome aus Belarus. Bei der weltweit größten Kohorte kindlicher Schilddrüsenkarzinome wurde die RIT u.a. durch systematischen Einsatz der intratherapeutischen Dosimetrie optimiert (7). Nach erfolgter Schilddrüsenoperation im Schilddrüsenkrebszentrum in Minsk, Belarus, unterzogen sich die betroffenen Kinder und Jugendlichen mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom an den Universitätskliniken in Essen (1992-1993) und Würzburg (1994-2007) einer RIT. Insgesamt wurden in Deutschland 1.068 Behandlungszyklen mit Radioiod durchgeführt.

Im Rahmen des Forschungsvorhabens „Nachsorge von Kindern mit Schilddrüsenkrebs post-Tschernobyl aus Weißrussland“ (St.Sch. 4391) wurden von Januar 2005 bis Dezember 2007 nahezu alle (94,2%) in Würzburg mit einer RIT behandelten belarussischen (weiblichen und männlichen) Patienten mit RIT entsprechend eines definierten Untersuchungsprotokolls in Minsk medizinisch nachuntersucht.

Gemeinsam mit Ärzten aus Belarus wurde im Jahr 2004 in Minsk eine Nachsorgestelle etabliert, die seither von der weißrussisch-deutschen Stiftung „ARNICA“ unter Vorsitz von Prof. Dr. Christoph Reiners und Prof. Dr. Valentina Drozd unterhalten wird. Die Aufgaben und Tätigkeiten der Stiftung „ARNICA“ bestehen u.a. in der Nachsorge des Gesundheitszustandes der belarussischen Kinder und Jugendlichen, die in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg mit RIT behandelt wurden. Im Mittelpunkt steht hierbei auch die Untersuchung und Behandlung posttherapeutischer Komplikationen. Weitere Aufgaben liegen in der Verbesserung diagnostischer Untersuchungsmethoden, insbesondere der Etablierung der in Würzburg für die Schilddrüsendiagnostik weiterentwickelten 3D-Sonographie, die von kooperierenden Arbeitsgruppen in Belarus zum Schilddrüsenkarzinom-Screening bei Kindern und Jugendlichen erfolgreich eingesetzt wird (8, 9, 10, 11). Darüber hinaus wird an der Optimierung der Vorsorge und Früherkennung möglicher strahleninduzierter bösartiger Tumore gearbeitet sowie an Untersuchungen zum Einfluss ionisierender Strahlung und Umweltnoxen (12) auf die Gesundheit der belarussischen Bevölkerung und den Gesundheitszustand der Nachkommen betroffener Patientinnen mit RIT.

I. 3. Planung und Ablauf des Vorhabens

I. 3.1. AP1: Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik

In AP1 wurde der relevante Stand von Wissenschaft und Technik aktualisiert. Dargestellt wurden neue Arbeiten des Auftragnehmers, wichtige Untersuchungen und Ergebnisse anderer Forschungseinrichtungen, Resultate des aktualisierten Literaturreviews und aktuelle Stellungnahmen nationaler (SSK) sowie internationaler (UNSCEAR) Gremien.

Darüber hinaus wurden für die Folgestudie geeignete Kohorten weltweit ermittelt, ihre Charakteristika beschrieben und verglichen sowie eine statistische Analyse und Fallzahlberechnung durchgeführt.

I. 3.2. AP2: Planung

Zur Planung der Studie (AP2) wurde die Bereitschaft der Studienzentren zur langfristigen Zusammenarbeit erfragt. Es wurden Verfahren zum Einholen der Einverständniserklärung der Patientinnen mit RIT und das Vorgehen bei Studienabbruch definiert. Die obligaten und fakultativen klinischen, Labor- und bildgebenden Untersuchungsmethoden für das AP3 wurden ausgewählt und begründet. Die Anzahl und der Umfang der Untersuchungsbögen wurden reduziert, Untersuchungs- und Qualitätssicherungsprogramme wurden beschrieben.

Im Rahmen eines Projektgesprächs am 06.06.2016 mit dem Forschungsgeber im Bundesamt für Strahlenschutz in Neuherberg wurden insbesondere Fragen der Verfügbarkeit der Studienteilnehmer für die Folgestudie, des Umfangs der Screening-Untersuchungen und -Erhebungen sowie des Datenschutzes diskutiert.

Die Ergebnisse von AP1 und AP2 wurden in einem schriftlichen Bericht zusammengefasst und dem Forschungsgeber im August 2016 vorgelegt (6). Nach Prüfung des Berichts gab der Forschungsgeber die Fortsetzung der Arbeiten und Durchführung von AP3 und AP4 ab September 2016 frei.

I. 3.3. AP3: Untersuchung von Patientinnen mit RIT und Kontrollen

In AP3 wurden zur Erfassung und Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen einer RIT je 111 Patientinnen mit RIT und 90 vergleichbare Kontrollpersonen in Minsk, Belarus, protokollkonform untersucht (Erläuterung zur Abweichung von den Vorgaben für die Zahl von 100 für die Kontrollpersonen siehe Kapitel II. 1.4.1.).

I. 3.4. AP4: Datenanalyse und Erarbeitung von Empfehlungen für die Untersuchung des Brustkrebsrisikos nach RIT eines Schilddrüsenkarzinoms bei Jugendlichen und jungen Frauen

Die erhobenen Daten wurden zur Dokumentation RIT-bedingter Nebenwirkungen in eine klinische Web-basierte Datenbank in Minsk eingepflegt. Basierend auf der Auswertung der Resultate wurden Voraussetzungen und Empfehlungen für die Realisierung der Folgestudie unter Berücksichtigung folgender Punkte erarbeitet (AP4):

- Anzahl der Frauen, die langfristig an der Studie teilnehmen müssen, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten
- länderübergreifende Auflistung von Kooperationszentren, die sich bereit erklären, Personen für langfristige Untersuchungen zu rekrutieren
- Bereitschaft der betreffenden Frauen, über einen längeren Zeitraum an der Folgestudie teilzunehmen
- Auflistung der obligatorischen bzw. fakultativen Untersuchungen
- Auflagen des Datenschutzes
- zeitlicher und finanzieller Aufwand.

I. 4. Wissenschaftlicher Stand, an den angeknüpft wurde

Die RIT ist eine etablierte Behandlungsmethode des Schilddrüsenkarzinoms. Allerdings legen einige Publikationen nahe, dass bei Schilddrüsenkrebs-Patientinnen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko besteht.

Insbesondere bei Jugendlichen und jungen Frauen mit Schilddrüsenkarzinom ist das Lebenszeitrisko für eine Brustkrebserkrankung sowohl aufgrund ihres jungen Alters bei der Exposition als auch aufgrund der hohen Strahlenexposition der Brustdrüse als erhöht anzusehen, bei einer Organdosis für das Brustparenchym von ca. 250 mGy pro RIT und einer mehrfachen, im Mittel viermaligen RIT.

In der im Rahmen von AP1 analysierten Literatur wird sowohl der Zusammenhang zwischen Schilddrüsen- und Brustkrebs als auch die mögliche Induktion von Brustkrebs durch RIT eines Schilddrüsenkarzinoms kontrovers diskutiert. Forschungsergebnisse aus Screening-Untersuchungen zur Frühdiagnose von Brustkrebs bei dieser Hochrisiko-Kohorte liegen bisher kaum vor. Eine eindeutige Einschätzung des Risikos ist daher aufgrund derzeit vorliegender Studienergebnisse nicht möglich.

I. 5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Der Forschungsnehmer arbeitete im Rahmen aller AP mit der Internationalen weißrussisch-deutschen Stiftung „Hilfe für Patienten mit Strahlen induziertem Schilddrüsenkrebs“ „ARNICA“ in Belarus zusammen. Die Kolleginnen in Minsk, Belarus, beteiligten sich an allen AP des Forschungsvorhabens und waren insbesondere für die Studiendurchführung in Belarus (AP3) zuständig. Weitere beteiligte Institutionen zeigt Abbildung 1.

Die statistische Analyse erstellte das Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg.

*Project Supervisor, Prof. Chr. Reiners, Wuerzburg
(Germany) Clinic of Nuclear Medicine*

Radioiodine therapy, teleconsultations, quality control of
medical and laboratory examination, database creation

*Ministry of Health Care
Humanitarian Comity*

Center of Thyroid Tumor

- Database
- Endocrinologist
- Mammography

Minsk Oncological Dispensary

- Radioiodine therapy
- Database

Scientific-Practical-Center «Vita-Art»

- Gynecologist

MedEx-Lab

- Lab investigation
- Database creation

“ARNICA” fund

- Invitation of patients
- Communication support
with the patients
- Endocrinologist
- Thyroid ultrasound
- Database creation
- Teleconsultations
- Quality control of medical
investigation

NGO “Chernobyl Autograph”

- Invitation of patients
- Communication support

Republican Chernobyl registry (Gomel)

- Database
- Searching of patients

*Republican Center of Medical
Rehabilitation and Balneotherapy*

- Laboratory diagnostics
- Endocrinologist
- Thyroid ultrasound
- Breast ultrasound

Stolin Regional Hospital

- Endocrinologist
- Teleconsultations

Abb. 1: Am Forschungsvorhaben beteiligte Institutionen in Belarus und durchgeführte Aufgaben

Zur Zusammenarbeit im Rahmen der geplanten Folgestudie erklärten sich folgenden Studienzentren bereit:

- Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCCM), Würzburg
<http://www.tumorregister.uni-wuerzburg.de/startseite/>
- Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Münster
<http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=9043>
- Onkologisches Zentrum der Stadt Minsk und Zentrum für Schilddrüsentumore, Minsk, Belarus
<http://www.mgkod.by/home>
- Stiftung ARNICA, Minsk, Belarus
<http://www.istc.int/en/institute/7984>
- Institut für Endokrinologie und Metabolismus, Kiew, Ukraine
http://iem.net.ua/institute/institute_en/
- Klinik für Nuklearmedizin und Endokrinologische Tumore, Gliwice, Polen
<http://en.io.gliwice.pl/patient/department-nuclear-medicine-and-endocrine-oncology>
- Klinik für Endokrinologie, Universität Pisa, Italien
http://www.ospedalepisa.it/index.php?option=com_content&view=article&id=1401%3Auo-endocrinologia1&catid=386&Itemid=183
- Nationales Krebsinstitut (Instituto Nacional do Cancer - INCA), Rio de Janeiro, Brasilien
<http://www.inca.gov.br/english/>
- Institut für Onkologie Vojvodina, Klinik für Nuklearmedizin, Sremska Kamenica, Serbien
<http://www.onk.ns.ac.rs/>
- Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinik Coimbra, Portugal
http://www.uc.pt/icnas/quem_somos/organizacao/mn

I. EINGEHENDE DARSTELLUNG

II. 1. Erzielte Ergebnisse

II. 1.1. API: Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik

II. 1.1.1. Bisherige Arbeiten des Auftragnehmers: Vorgehensweisen und Ergebnisse

Der Abschlussbericht zum 2014 beendeten Forschungsvorhaben 3611S40006 stellte bisherige Arbeiten des Auftragnehmers bereits ausführlich dar (5). Hierzu zählten die Projekte des Gemeinschaftsausschusses Strahlenforschung (GAST), die Fortsetzung der Projekte bis 2010 sowie aktuelle Ergebnisse der Behandlung und Nachsorge von kindlichem Schilddrüsenkrebs.

Im Jahr 2015 wurde mit Beteiligung des Auftragnehmers eine Studie zur Prävalenz von Zweittumoren bei belarussischen Patienten mit einem Schilddrüsenkrebs nach Tschernobyl publiziert (13). Von 4.237 zwischen 1972 und 1986 geborenen belarussischen Patientinnen mit RIT, die von 1990 - 2015 wegen eines Schilddrüsenkarzinoms behandelt wurden, entwickelten 41 (1%) ein Zweitmalignom, davon vier ein Mammakarzinom. Bei 20 Patienten mit einem Zweitmalignom (50%) war eine RIT mit einer durchschnittlichen I-131 Aktivität von 7,47 GBq vorausgegangen.

II. 1.1.2. Ergebnisse anderer Forschungseinrichtungen

Forschungseinrichtungen aus Mainz und Ulm untersuchten in drei Projekten mögliche Folgen einer externen Strahlentherapie bei Patientenkollektiven unterschiedlichen Alters. In zwei Studien der Universitätsmedizin Mainz (Intrinsische Strahlentherapie: Identifikation Biologischer und Epidemiologischer Langzeitfolgen: ISIBELa und PanCare Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care and Follow-up Studies: PanCareSurFup) wurden mögliche Spätfolgen nach Strahlentherapie einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter untersucht. Die ISIBELa-Studie sollte klären, ob und warum einige der untersuchten Kinder in späteren Lebensabschnitten an einem Zweittumor erkrankten, wozu auch entsprechend vergleichende Gewebeuntersuchungen dienten (14).

Die PanCareSurFup-Studie sollte zeigen, wie Spätfolgen einer Karzinomtherapie durch eine optimierte Nachsorge reduziert werden können (15). Im Rahmen dieser 5 Jahre dauernden Verbundforschung wurde eine große europäische Kohorte von etwa 80.000 ehemaligen Patientinnen mit RIT mit einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter bis Januar 2017 aufgebaut und nachbeobachtet. Zur Optimierung der Nachsorge ehemaliger Karzinompatienten wurden Richtlinien sowie Grundlagen für forschungsbezogene Informationen entwickelt, die alle Spätfolgen der Krebstherapie betreffen.

Das Risiko von Zweittumoren nach perkutaner Strahlentherapie bei Patientinnen mit RIT in höherem Lebensalter ermittelte die Universität Ulm in einem Projekt. Das von der EU geförderte, internationale zweijährige Forschungsprojekt „ALLEGRO“ zur Untersuchung akuter und später Komplikationen nach Strahlentherapie befasste sich mit folgenden drei Themenschwerpunkten (16):

1. Messung und Modellierung der Dosisverteilung im gesamten Körper, also auch außerhalb des Therapievolumens
2. Risikoabschätzung für Funktionsstörungen strahlenexponierter Normalgewebe
3. Risikoanalyse hinsichtlich möglicher Strahlen bedingter Zweitmalignome.

Ca. 22.000 Patientinnen mit RIT, die an der Universitätsklinik Ulm von 1981 – 2007 bestrahlt wurden, wurden über die übliche Nachsorgezeit von 5 Jahren nachuntersucht und insbesondere Tumor-Neu- oder Wiedererkrankungen dokumentiert. Nahezu 500 Patientinnen mit RIT entwickelten Zweitmalignome mit einer Latenzzeit von einem Jahr oder mehr. Bei den, zum Zeitpunkt der ersten Strahlentherapie, im Median fast 60-jährigen Patientinnen mit RIT ergab sich ein Risiko von ca. 1% pro Jahr. Das Risiko eines Strahlentherapiebedingten Zweittumors ist nach diesen Ergebnissen relativ gering. Fall-Kontroll-Studien mit festgelegten Erst- und Zweittumorarten zeigten, dass für ausgewählte Tumorarten bei verbesserter Datenlage aussagefähige Modellrechnungen zu erwarten sind (17).

Darüber hinaus untersuchte ein aktueller systematischer Review von Clement et al. (18) u.a. das sekundäre Brustkrebsrisiko als langfristige Nebenwirkung einer RIT bei Schilddrüsenkrebs. Aufgrund strikter Kriterien wurden sechs Publikationen aus den Jahren 2003 – 2014 (19, 20, 21, 22, 23, 24) zur Untersuchung des Risikos eines Zweittumors nach RIT eingeschlossen und ausgewertet. Die Qualität der untersuchten kontrollierten Studien wurde mit dem niederländischen Cochrane Centre risk of bias tool (25) und die Qualität der Evidenz mit dem GRADE-System (26) bewertet. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die Inzidenz eines Sekundärtumors bei Patientinnen mit RIT höher ist als bei Patientinnen ohne RIT. Für einen kausalen Zusammenhang sprach, dass die von Zweittumoren betroffenen Organe zu den Organen gehören, in denen sich Radioiod konzentriert (z.B. in der Brustdrüse).

II. 1.1.3. Systematische Literaturanalyse

Wie im Zwischenbericht 2016 (6) dargestellt wurde der Literaturreview des abgeschlossenen Forschungsvorhabens (5) um 22 weitere Publikationen ergänzt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass von 19 Studien, die einen Zusammenhang zwischen Brustkrebs nach vorherigem Schilddrüsenkarzinom untersuchten, 17 Studien (Al-Qahtani et al. 2015, An et al. 2015, Cho et al. 2014, Consorti et al. 2011, Gandhi et al. 2014, Hsu et al. 2014, Joseph et al. 2015, Khang et al. 2015, Kuo et al. 2016, Lin et al. 2015, Lu et al. 2013, Nio et al. 2009, Okere et al. 2013, Prinzi et al. 2015, Souza et al. 2015, Teng et al. 2015, Van Fossen et al. 2013) ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs nach einem Schilddrüsenkrebs nachwiesen, nur zwei ältere Studien (Akslen und Glattre, 1992, Edhemovic et al. 1998) fanden dagegen kein erhöhtes Risiko. Die Resultate dieser beiden Studien aus den 90er Jahren legen nahe, dass die Inzidenz sowohl von Schilddrüsen- als auch Brustkrebs zum damaligen Zeitpunkt generell niedriger war als in den darauffolgenden Jahren.

Von acht der 22 Studien, die den Einfluss einer RIT auf das Brustkrebsrisiko bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten untersuchten, fanden fünf Studien aus den Jahren 2015 und 2016 kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs im Zusammenhang mit einer RIT. Das Risiko für ein sekundäres Mammakarzinom war zwar erhöht, jedoch unabhängig von der Art der

Schilddrüsenkarzinomtherapie. Die Ergebnisse der anderen drei Studien ließen keine eindeutigen Schlussfolgerungen über das Risiko einer RIT zu.

Im Rahmen von AP3 und AP4 wurde der Literaturreview durch 2016-2017 erschienene Publikationen zu fünf weiteren Studien ergänzt (Anlage 1).

In einer retrospektiven Kohortenstudie des Registers des Rabin Medizinischen Zentrums für Schilddrüsenkrebs aus Israel war Brustkrebs der häufigste Sekundärtumor bei Schilddrüsenkrebs-Patienten (27). Von 1.945 Schilddrüsenkrebs-Patienten waren 79,2% Frauen, Brustkrebs wurde bei 49 Patientinnen mit RIT diagnostiziert. Die Raten für ein Sekundärmalignom waren 10,2% bzw. 7,8% für eine kumulative I-131 Aktivität von $\leq 3,7$ GBq bzw. $>3,7$ GBq. Die Hazard Ratio (HR) für ein sekundäres Malignom bei Patientinnen mit RIT im Vergleich zu Patienten ohne RIT lag bei 1,27 (95% CI: 0,88-1,82; $p = 0,1$). Gesonderte Daten zum Brustkrebsrisiko in Zusammenhang mit der RIT wurden nicht publiziert.

Eine rumänische Studie untersuchte bei 1.990 Schilddrüsenkarzinom-Patienten (1.768 Frauen) der Cluj-Napoca Klinik zwischen 1970 - 2003 (mittleres Follow-up 15,2 Jahre) das Auftreten eines Sekundärtumors (28). 93 Patientinnen mit RIT hatten mindestens ein sekundäres primäres Malignom, darunter fanden sich bei 14 Patientinnen mit RIT Brustkrebs. Das relative Risiko für die Entstehung eines sekundären Mammakarzinoms war bei Schilddrüsenkrebs-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht (Relative Risk (RR)=10,6; 95% CI: 5,9-8,9; $p < 0,0001$; Odds Ratio (OR)=10,7 (95% CI: 6,0-19,1; $p < 0,0001$). Eine Korrelation zwischen dem Auftreten eines sekundären Malignoms und einer RIT wurde nicht nachgewiesen ($p=0,6228$).

Die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie an 2.031 Patientinnen mit RIT des Onkologischen Instituts in Lissabon, Portugal (mittleres Follow-up 8,8 Jahre) wiesen auf ein erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome nach einer RIT wegen Schilddrüsenkrebs hin (29). Das Risiko war insbesondere bei Aktivitäten $>7,4$ GBq erhöht ($P < 0,02$). Brustkrebs war das häufigste sekundäre Malignom (32%), er war aber eher seltener in der Patientinnen-Gruppe mit RIT (30%) als ohne RIT (36%).

Eine retrospektive Kohortenstudie aus Israel basierend auf dem Nationalen Krebsregister fand bei 8.842 Frauen mit Schilddrüsenkrebs mit einem mittleren Follow-up von 9,7 Jahren erhöhte Standardized Incidence Rates (SIR) unter anderem auch für Brustkrebs (30). Jüngerer Alter bei der Schilddrüsenkrebsdiagnose, eine kürzere Latenzzeit, eine Abstammung aus Asien oder Afrika für beide Geschlechter sowie Israel als Geburtsort für Frauen waren Variablen, die mit einem erhöhten Risiko für ein Sekundärmalignom assoziiert waren. Unter den 8.842 Schilddrüsenkrebs-Patientinnen wurden 258 Brustkrebsfälle diagnostiziert; das Brustkrebsrisiko nach Schilddrüsenkrebs war damit signifikant erhöht (SIR = 1,44; 95% CI: 1,26-1,61, $p < 0,05$). Allerdings fehlten bei dieser Studie Daten zur RIT.

In der bisher weitaus größten Studie wurden 53.8853 erwachsene Schilddrüsenkarzinom-Patienten mit 707.678 Brustkrebs-Patienten aus dem Zeitraum 1973-2011 basierend auf dem Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Register der USA verglichen (31). 1.750 Patientinnen mit RIT entwickelten Brustkrebs nach der Diagnose Schilddrüsenkrebs; das größte Risiko mit einer Inzidenz von 12,8% fand sich bei Frauen älter als > 50 Jahre, bei denen 20 Jahre zuvor Schilddrüsenkrebs diagnostiziert worden war (IRR 3,35, $P < 0,001$). Ein Zusammenhang der erhöhten Brustkrebsinzidenz mit einer vorangegangenen RIT wurde nicht festgestellt.

Auch auf Basis dieser fünf neueren Publikationen bleibt die Datenlage zum Einfluss der RIT auf die Entstehung eines sekundären Mammakarzinoms unklar, da insbesondere entweder Daten zur RIT fehlen (30) oder keine Korrelationen zwischen der RIT und dem Auftreten von Brustkrebs nachgewiesen wurden (27, 28, 29, 31). Daher lässt sich auch aufgrund der neueren analysierten Publikationen ein Zusammenhang von Brustkrebs und einer vorausgegangenen RIT weder eindeutig belegen noch widerlegen.

Hierbei dürften die häufig mit unter 10 Jahren viel zu kurzen Nachbeobachtungszeiten eine wesentliche Rolle spielen. Bei der deutschen pädiatrischen Studie zur Langzeitnachbeobachtung von extern bestrahlten Kindern und Jugendlichen mit M. Hodgkin (32), die zum Zeitpunkt der Strahlentherapie mit im Mittel etwa 14 Jahren etwa gleich alt waren wie die unten beschriebene Kohorte nach RIT wegen Schilddrüsenkarzinoms, fand sich - bei negativer Korrelation mit dem Lebensalter bei der Exposition - eine bis 24fach erhöhte Inzidenzzunahme des Brustkrebses. Die Inzidenz nahm nach etwa 14 Jahren signifikant zu; auch nach 30 Jahren wurde noch kein Plateau der Inzidenzzunahme beschrieben. Es ist anzumerken, dass die Strahlendosen an der Brustdrüse bei diesem Kollektiv mit im Mittel 30Gy 10 - 100fach höher lagen als nach RIT wegen eines Schilddrüsenkarzinoms.

II. 1.1.4. Stellungnahmen nationaler und internationaler Gremien

Sowohl die deutsche Strahlenschutzkommission (SSK) als auch das United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) bezogen in Publikationen von 2011 bzw. 2013 Stellung zum Risiko einer medizinischen Strahlenexposition. Wie im Zwischenbericht 2016 (6) bereits dargelegt, wiesen Stellungnahmen nationaler und internationaler Gremien zum Risiko einer medizinischen Strahlenexposition darauf hin, dass bei immer besseren Heilungschancen maligner Erkrankungen die Bedeutung des Risikos eines Sekundärtumors steigt und die Erfassung von Therapieeffekten ein ausreichend langes Follow-up benötigt.

Die wenigen Daten zu modifizierenden Faktoren von Strahleneffekten durch hormonelle und andere Faktoren, die das Brustkrebsrisiko erhöhen, waren inkonsistent und legten keine wesentlichen Einflüsse dieser Faktoren als Confounder für das Brustkrebsrisiko nahe. Die Literatur über genetische, das Strahlenrisiko modifizierende Faktoren zeigten sehr divergente Ergebnisse und unterlagen zudem oft methodischen Einschränkungen.

Deutsche Strahlenschutzkommission (SSK)

In ihrer Stellungnahme aus dem Jahr 2011 wies die SSK darauf hin, dass wegen der immer besseren Heilungschancen maligner Erkrankungen, die u.a. auf den Erfolgen der Strahlentherapie beruhen, neue Fragestellungen in den Vordergrund treten, z.B. die Risiken von Sekundärtumoren insbesondere nach kombinierter Strahlen-/Chemo-Therapie oder bei Kindern sowie von deterministischen Effekten bei der interventionellen Radiologie (33).

Wie den Empfehlungen der SSK zur Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie zur Überprüfung des Behandlungserfolges von 2011 zu entnehmen ist, haben als Folge der verbesserten Überlebens- und Tumorkontrollraten und der damit verlängerten Überlebenszeiten immer mehr Patienten ein Risiko für (späte) Nebenwirkungen und therapieinduzierte Tumoren (34). Nebenwirkungen einer therapeutischen Strahlenexposition

können früh (akut), d.h. innerhalb der ersten 90 Tage nach Therapiebeginn, oder spät (chronisch), noch nach Monaten bis zu Jahren auftreten (35).

Für letztere ist die Latenzzeit in der Regel invers abhängig von der Strahlendosis. In jüngster Zeit wurden Nebenwirkungen beschrieben, die erst viele Jahre bis Jahrzehnte nach der Therapie auftraten (ultraspäte Nebenwirkungen). Die SSK schloss daraus, dass eine ausreichende Erfassung von Wirkungen der Behandlung sowie der frühen und vor allem auch der späten und ultraspäten Nebenwirkungen der Strahlenexposition, einschließlich von Folgetumoren, nur gewährleistet ist, wenn alle Patienten über einen Zeitraum nachverfolgt werden, in dem relevante Nebenwirkungen auftreten können und, dass diese Erfassung als Teil der Behandlung anzusehen ist.

Internationale wissenschaftliche Gremien

Der UNSCEAR 2013 Report "Effects of Ionizing Radiation", der auf neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen gründet, befasste sich mit dem Risiko durch medizinische Strahlenexposition speziell mit Effekten bei Kindern (36). Danach ist die strahlenbedingte Tumorinzidenz bei Kindern variabler als bei Erwachsenen und hängt von der Art des Tumors, dem Alter und Geschlecht ab. Nach Bewertung von 23 Tumorarten kommt der Bericht zu dem Ergebnis, dass für 25% der Tumore – darunter auch Brustkrebs – Kinder eindeutig strahlensensibler sind. Das Risiko für einige Tumore ist für Kinder dabei erheblich höher als für Erwachsene.

Nach UNSCEAR wird bei Kindern nach interner Organexposition durch Radionuklide ein benachbartes Organ aufgrund der geringeren Organgröße und des geringeren Abstands der Organe stärker exponiert als bei Erwachsenen. Auch viele andere altersspezifische metabolische und physiologische Faktoren führen zu deutlichen Unterschieden bei den Strahlendosen in unterschiedlichen Altersstufen. Einige Radionuklide sind von besonderer Bedeutung hinsichtlich der internen Exposition von Kindern, z.B. Radioiod.

Nach UNSCEAR 2013 ist Brustkrebs durch ionisierende Strahlung induzierbar. Das Risiko für Brustkrebs scheint bei Kindern etwa drei- bis fünfmal höher zu sein als bei Erwachsenen, wobei die meisten Studien im niedrigen Dosisbereich nur eine minimale oder keine Erhöhung des Risikos bei über 40-Jährigen zeigen. Kinder nach medizinisch-therapeutischer Bestrahlung während der Pubertät könnten ein erhöhtes Risiko haben im Vergleich zu jüngeren Kindern oder Erwachsenen.

UNSCEAR 2013 zitiert in Zusammenhang mit der Abschätzung des Relativen Risikos (RR) pro Gy für Brustkrebs eine Metaanalyse aus dem Jahr 2002 (37) an Frauen, die aus unterschiedlichen Gründen extern strahlenexponiert wurden (Atombombenabwürfe, diagnostische oder therapeutische Strahlenanwendung). Danach bestand folgende Altersabhängigkeit des ERR/Gy (Excess Relative Risk/Gy): Altersgruppe bei Exposition 5 Jahre: ERR=2,6; Altersgruppe bei Exposition 25 Jahre: ERR=1,8 und Altersgruppe bei Exposition 45 Jahre: ERR=1,1.

Laut UNSCEAR 2013 weisen einige Publikationen darauf hin, dass das Alter bei Exposition ein wichtiger bestimmender Faktor für das Risiko eines strahleninduzierten Mammakarzinoms ist. Mehrere Studien belegen, dass das höchste Risiko bei einer Exposition unter 18 Jahren besteht. Die minimale Latenzzeit könnte vom Alter bei Exposition abhängen, mit längerer Latenzzeit bei denjenigen, die in jüngeren Jahren exponiert wurden.

Allerdings legten Ergebnisse zahlreicher Studien durchgängig nahe, dass nach einer minimalen Latenzzeit das Risiko eines strahleninduzierten Mammakarzinoms über die verbleibende Lebenszeit gleichbleibt, was auch für andere solide Tumore gilt.

Abschließend hielt UNSCEAR 2013 fest, dass wichtige künftige Forschungsgebiete auch die Evaluierung potentieller Strahleneffekte bei Kindern einschließen sollten:

1. in Regionen mit hoher natürlicher Hintergrundstrahlung
2. nach medizinischer Hochdosis-Exposition mit interventioneller Fluoroskopie
3. nach Strahlentherapie einer Krebserkrankung (unter Einschluss potentieller Wechselwirkungen mit anderen Therapien)

Als künftige Forschungsbereiche wurden die Entwicklung von Dosis-Datenbanken zum Langzeit-Follow-up von Kindern und die Bewertung von Effekten nach Ganz- oder Teilkörperbestrahlung jugendlicher Organe identifiziert. Außerdem könnten Tierstudien auf molekularer, zellulärer und Gewebeebene möglicherweise weitere Erkenntnisse bringen.

II. 1.1.5. Ermittlung von Kollektiven weltweit

Die identifizierten, potentiell für die Folgestudie geeigneten, Studienpopulationen wurden anhand festgelegter Kriterien bewertet. Die Studiencharakteristika der für die Folgestudie ermittelten geeigneten Kohorten von zehn Studienzentren aus acht Ländern wurden – soweit Angaben der Datenhalter vorlagen – bereits im Zwischenbericht 2016 beschrieben und systematisch tabelliert (6).

Vergleich der Kohorten – Charakteristika

Die zehn Kohorten umfassten insgesamt 6.449 Patientinnen mit RIT und 1.116 Kontrollen (17,3% der Patientinnen-Gruppe). Die Angaben zur Anzahl, Altersverteilung und zu den Charakteristika dieser für eine Folgestudie in Frage kommenden Kohorten waren teilweise unvollständig. Grund hierfür waren bisher fehlende verbindliche Zusagen zur Forschungs-kooperation, deren Finanzierung und der dazugehörigen vertraglichen Vereinbarungen. Die Vervollständigung der Angaben ist demnach erst mit einer Kooperationsvereinbarung im Rahmen einer Folgestudie zu erwarten.

Die Datenbank aus Münster verfügte über die größte Patientinnen-Gruppe mit 1.644 Patientinnen mit RIT. Zwei weitere große Patientinnen-Kohorten mit ebenfalls über 1.000 Patientinnen mit RIT stammten aus der Ukraine und Italien. Drei Kohorten aus Würzburg, Gliwize und Belarus (ARNICA) wiesen zwischen 500 und 1.000 Patientinnen mit RIT auf. Die zweite Kohorte aus Belarus (Pilotstudie) verfügte über 100 Patientinnen mit RIT; drei Kohorten aus Brasilien, Serbien und Portugal schlossen weniger als 100 Patientinnen mit RIT ein. Obwohl die Kohorten aus Serbien und Portugal nur wenige Patientinnen mit RIT und keine Kontrollgruppe aufwiesen, wurden sie für die Folgestudie in Erwägung gezogen, da das Alter aller Patientinnen bei der ersten RIT unter 18 Jahren lag.

Die Kontrollen aus Belarus (ARNICA) stellten mit über 400 die größte Kontrollgruppe dar, gefolgt von der Kontrollgruppe aus Polen mit mehr als 200 Kontrollen. Bei vier Kohorten aus Belarus (Pilotstudie), Würzburg, Münster und Kiew lag die Größe der Kontrollgruppe über 100. Die übrigen Kohorten schlossen wenige (Brasilien) oder keine Kontrollen (Italien, Serbien, Portugal) ein.

Bis auf die Kohorte aus Kiew war das Alter der Patientinnen- und Kontroll-Gruppen bei Diagnosestellung verfügbar. Vier Kohorten (Münster, Würzburg, Gliwize, Pisa) schlossen Patientinnen mit RIT mit einem durchschnittlichen Alter bei Diagnosestellung zwischen 40 und 50 Jahren ein. Im Vergleich dazu bestanden die anderen fünf Kohorten aus Belarus, (ARNICA und Pilotstudie), Brasilien, Serbien, Portugal aus Patientinnen unter 18 Jahren. Lediglich die zweite Kontrollgruppe aus Belarus (ARNICA) war mit knapp über 20 Jahren etwas älter.

Drei Kohorten (Ukraine, Polen, Italien) nannten kein durchschnittliches Alter bei der ersten RIT. Wie aufgrund des Alters bei Diagnosestellung zu erwarten, lag bei beiden Kohorten aus Deutschland (Münster und Würzburg) auch das Alter bei der ersten RIT zwischen 40 und 50 Jahren und bei den anderen fünf Kohorten aus Belarus (ARNICA und Pilotstudie), Brasilien, Serbien und Portugal unter 18 Jahren.

Der Einschluss von Patientinnen mit RIT in der Altersgruppe bis 40 Jahren würde zu einer Erhöhung der Größe der Untersuchungskohorte für eine Folgestudie um – nach den Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI) grob geschätzt – etwa den Faktor 10 führen.

Bis auf die Kohorte aus Kiew machten alle anderen neun Kohorten Angaben zur mittleren kumulativen RIT Aktivität. Die Patientinnen aus Polen erhielten die geringste kumulative RIT Aktivität, vier Patientinnen-Gruppen aus Belarus (ARNICA), Münster und Würzburg sowie Portugal erhielten vergleichbare Aktivitäten zwischen 6 und knapp 8 GBq. Bei drei Kohorten aus Belarus (Pilotstudie), Brasilien und Serbien erhielten die Patientinnen eine durchschnittliche kumulative RIT Aktivität über 10 GBq, wobei Patientinnen aus Belarus (Pilotstudie) die höchste Aktivität erhielten.

Bis auf die Kohorte aus Kiew machten alle anderen neun Kohorten Angaben zur durchschnittlichen Follow-up-Dauer. Eine lange Follow-up-Dauer von über 15 Jahren wiesen die Patientinnen-Gruppen aus Belarus (ARNICA und Pilotstudie) und Italien und zwei Kontrollgruppen aus Belarus (Pilotstudie) und Brasilien auf. Die kürzeste Follow-up-Dauer von ca. 5 Jahren fand sich bei den Patientinnen-Gruppen aus Würzburg und Portugal sowie bei der Kontrollgruppe aus Würzburg. Bei vier (Belarus (ARNICA und Pilotstudie), Münster, Gliwize) der sechs Kohorten, die Angaben zur Patientinnen- und Kontroll-Gruppe machten, war die Follow-up-Dauer der Patientinnen mit RIT länger als die der Kontrollen; bei zwei Kohorten war die Follow-up-Dauer der Patientinnen mit RIT leicht (Würzburg) bzw. wesentlich kürzer (Brasilien) als die der Kontrollen.

Vergleich der Kohorten – Karzinome vor/nach RIT bzw. Schilddrüsenkrebsdiagnose

Bei der Betrachtung aller Krebserkrankungen (%) vor RIT lagen die Patientinnen von vier Kohorten (ARNICA, Münster, Pisa, Gliwize) in einem vergleichbaren Bereich von 0,9 % (ARNICA) bis 2,2% (Gliwize). Auffallend war der relativ hohe Prozentsatz an Krebserkrankungen vor einer RIT des Würzburger Tumorregisters (15,4%) im Vergleich zu den anderen vier Datenbanken, der möglicherweise auf einer genaueren Datenerhebung und -dokumentation des Würzburger Tumorregisters beruht.

Bei drei Kohorten, für die Angaben von Kontrollen nach Schilddrüsenkrebsdiagnose vorlagen, lagen die Prozentwerte für die Kohorten aus Münster und Belarus (ARNICA) bei 1,8 bzw. 1,2%, während erneut die Kohorte aus Würzburg mit 5,5 % den höchsten Prozentsatz aufwies.

Nach einer RIT zeigte sich ein uneinheitliches Bild: Bei zwei Patientinnen-Kohorten (Pisa, Gliwize) kam es zu einem Anstieg, wobei die Patientinnen aus Italien den höchsten Wert (6,3%) auswiesen. Bei den Patientinnen aus Polen stieg der Prozentsatz auf den dritthöchsten Wert (3,8%). Bei den Patientinnen zweier Kohorten (Würzburg, ARNICA), ging der Prozentsatz der Krebserkrankungen dagegen zurück; dennoch verzeichnete die Kohorte aus Würzburg mit 3,9% den zweithöchsten Prozentsatz. Lediglich bei den Patientinnen aus Münster blieb der Prozentsatz unverändert bei 1,8%. Auch bei den Kontrollen zeigte sich nach Schilddrüsenkrebsdiagnose kein einheitliches Bild: Bei den Kontrollen aus Belarus (ARNICA) kam es zu einem Abfall der Krebserkrankungen ähnlich wie bei den Patientinnen mit RIT. Bei zwei Kontrollgruppen (Münster, Gliwize) kam es zu einem Anstieg auf 3,7% bzw. 0,9%. Bei der Kohorte aus Würzburg blieb der Prozentsatz unverändert bei 5,5% und lag damit am höchsten.

Vergleich der Kohorten – Brustkrebs vor/nach RIT bzw. Schilddrüsenkrebsdiagnose

Bei der Betrachtung von Brustkrebserkrankungen vor einer RIT lag in vier (Würzburg, Münster, Gliwize, Pisa) von fünf Kohorten der Prozentsatz der Brustkrebserkrankungen bei den Schilddrüsenkrebs-Patientinnen unter 1%; dieser Prozentsatz war vergleichbar mit dem der Kontrollen beider Kohorten aus Deutschland vor Schilddrüsenkrebsdiagnose. Bei einer Kohorte aus Belarus (ARNICA) wurde weder bei den Patientinnen vor RIT noch den Kontrollen vor Schilddrüsenkrebsdiagnose eine Brustkrebserkrankung ermittelt.

Nach einer RIT kam es bei den Patientinnen aller fünf Kohorten zu einem prozentualen Anstieg der Brustkrebsfälle zwischen 0,1 % (Belarus ARNICA) und 2,5% (Pisa), wobei die Kohorte aus Belarus nur junge Patientinnen einschloss. Dieser Anstieg war vergleichbar mit dem Anstieg von Brustkrebsfällen nach Schilddrüsenkrebsdiagnose bei den Kontrollgruppen aus Würzburg und Münster.

II. 1.1.6. Primäre statistische Analyse und Fallzahlberechnung

Die primäre statistische Analyse und Fallzahlberechnung ergab, dass mit diesen Kohorten eine ausreichende Anzahl möglicher Teilnehmerinnen zur Verfügung steht, um eine belastbare Abschätzung des Brustkrebsrisikos nach RIT vorzunehmen (6).

Schätzung der rekrutierbaren Patientinnen mit RIT und Kontrolle

Für die Rekrutierung der Folgestudie ist von besonderem Interesse, wie viele Patientinnen mit RIT und Kontrollen in den Altersgruppen < 18 Jahre bzw. < 40 Jahre aus den einzelnen Zentren rekrutiert werden können. In Tabelle 1 werden die verfügbaren Daten zusammengestellt.

Kohorte, Land	Kohorte < 18 Jahre, N		Kohorte < 40 Jahre, N	
	Patientinnen mit RIT	Kontrollen	Patientinnen mit RIT	Kontrollen
Pilotstudie, Belarus	102	100	102	100
Arnica, Belarus	909	134	909	134
Würzburg, Deutschland	30	-	244	36
Münster, Deutschland	34	-	544	55
Kiew, Ukraine	190	18	1.125	96
Gliwice, Polen	44	7	241	76
Pisa, Italien	-	-	364	-
Rio de Janeiro, Brasilien	81	8	81	8
Sremska Kamenica, Serbien	17	-	15	-
Coimbra, Portugal	15	-	15	-
Total	1.422	267	3.276	505

Tab. 1: Schätzung der rekrutierbaren Patientinnen mit RIT und Kontrollen <18 bzw. <40 Jahre

Es zeigt sich, dass rund 1.400 Patientinnen mit RIT und 270 Kontrollen < 18 Jahre bereits jetzt in den Registern der Studienzentren erfasst sind. Die Anhebung der Altersgrenze auf 40 Jahre vergrößert das Studienkollektiv deutlich auf rund 3.300 Patientinnen mit RIT und 500 Kontrollen (Tabelle 1). Dabei ist der Anteil der Patientinnen mit RIT < 18 Jahre im Vergleich zur Gruppe der < 40- Jährigen für die Kollektive aus Würzburg und Münster in dem Bereich, wie er nach der Altersverteilung des Registers des Robert-Koch-Instituts für Deutschland zu erwarten wäre (um 10% und darunter). Die Hinzunahme von auf Kinder und Jugendliche spezialisierten Registern aus Minsk, Rio de Janeiro, Sremska Kamenica und Coimbra und mit gewissen Einschränkungen auch Kiew erklärt den höheren Anteil jüngerer Patientinnen mit RIT.

Aktuell aufdeckbare Effekte

Eine Analyse mittels Cox-Regression basierend auf den aktuellen Zahlen eingeschlossener Patientinnen mit RIT mit dem zusätzlichen Einschlusskriterium aktuelles Lebensalter ≤ 40 Jahre dient der Veranschaulichung, welche Effektstärken als signifikante Abweichungen von der Nullhypothese eines HR vom Wert 1 (RIT beeinflusst nicht das Brustkrebsrisiko bei Frauen nach Behandlung eines Schilddrüsenkarzinoms) mit einer Power von 80% aufgedeckt werden könnten. Bisherige Voraussetzungen, die beibehalten werden:

Die primäre Analyse betrifft den Endpunkt brustkrebsfreies Überleben bei Frauen nach Behandlung eines Schilddrüsenkarzinoms. Der hauptsächlich interessierende Risikofaktor ist die Anwendung mindestens einer RIT zur Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms, erfasst als dichotome Variable. Beim Schätzen und Testen des Effektes des möglichen Risikofaktors RIT sollen weitere mögliche Einflussfaktoren und Confounder in die Analyse eingeschlossen werden, z.B. das Alter bei der Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms. Die adäquate multivariable statistische Analyseverfahren ist die Cox-Regression unter Voraussetzung proportionaler Hazardfunktionen.

Assumed overall event rate	Regression coefficient in Cox regression	Hazard Ratio (HR)
0,02	1,1364	3,116
0,021	1,109	3,031
0,022	1,0835	2,955
0,023	1,0597	2,886
0,024	1,0374	2,822
0,025	1,0164	2,763
0,026	0,9967	2,709
0,027	0,9781	2,659
0,028	0,9604	2,613
0,029	0,9437	2,569
0,03	0,9279	2,529

Tab. 2: Sensitivitätsanalyse

Die Nullhypothese, dass der Regressionskoeffizient zum Faktor RIT ja/nein im Modell den Wert 0 hat, was gleichbedeutend damit ist, dass der Faktor RIT keinen Einfluss auf die Hazardfunktion und damit auf die Survivalfunktion hat, d.h. HR=1, soll mittels Wald-Score Test zum Signifikanzniveau 0,05 geprüft werden. Basierend auf publizierten Daten zu Registern in den USA und in Frankreich wird wie bisher insgesamt ein Wert von 0,025 für den Anteil der Frauen angenommen, die im Verlaufe der Folgestudie Brustkrebs entwickeln (Tabelle 2).

Für die Fallzahlberechnung sowie für diese Berechnung aufdeckbarer Effekte erfolgte die Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich um eine multivariable Analyseverfahren handelt mittels der Einbeziehung eines Varianzinflationsfaktors (38) für den Parameterschätzer. Unter diesen Voraussetzungen kann ein HR von 2,763 als signifikante Abweichung von der Nullhypothese eines HR von 1,0 mit einer Power von 0,80 (80%) aufgedeckt werden. Grob gesagt muss also die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines kleinen Zeitintervalls an Brustkrebs zu erkranken, wenn dies bis zum Beginn dieses Zeitintervalls noch nicht geschehen ist, bei Frauen nach Schilddrüsenoperation und mindestens einer RIT um den Faktor 2,763 erhöht sein gegenüber Frauen nach Schilddrüsenoperation ohne RIT. Allgemein wird solch ein Wert für ein HR im Grenzbereich zwischen einem moderaten und starken Effekt interpretiert. Die Organdosis an der Brustdrüse mit üblichen kumulativen Aktivitäten zwischen 1 GBq und 10 GBq I-131 kann grob mit 0,2-2 Gy abgeschätzt werden; bei Patientinnen mit RIT in fortgeschrittenen Stadien des Schilddrüsenkarzinoms sind aber auch Werte von 4 Gy und mehr nicht unrealistisch (2, 3). Nach den Daten einer Metaanalyse aus dem Jahr 2002 (36) ergab sich für verschiedene Szenarien der externen Exposition bei Kindern ein Erhöhungsfaktor von 2,6 (ERR/Gy) (siehe Kapitel II. 1.1.4.). Dabei ist nicht berücksichtigt, dass das Risiko für Brustkrebs nach interner Exposition wie bei der RIT wahrscheinlich höher ist als bei externer Exposition.

Unter der Annahme eines Gesamtanteils von 0,025 (2,5%) von Frauen, die im Verlaufe der Folgestudie Brustkrebs entwickeln, sowie Anteilswerten von 0,868 (86,8%) bzw. 0,132 (13,2%) für Frauen mit bzw. ohne (mindestens) einer RIT entspricht die Effektstärke, quantifiziert durch ein HR von 2,763, folgenden erwarteten Anteilen von Frauen mit inzidentem

Brustkrebs in den Gruppen ohne und mit (mindestens) einer RIT: 0,011 (ohne RIT) sowie 0,027 (mit RIT).

In der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 2) wurde die Annahme bezüglich des Anteils der Frauen, die in der Folgestudie Brustkrebs entwickeln, variiert, von 0,020 (2,0%) in Schritten von 0,001 (0,1%) bis zu 0,030 (3,0%). Unter Beibehaltung aller anderen Annahmen wurde für jeden Häufigkeitswert die zugehörige Stärke des mit einer Power von 80% aufdeckbaren Effektes berechnet. Die Anzahl der bisher eingeschlossenen Patientinnen mit RIT unter 40 Jahren beträgt insgesamt 3.800, davon 3.300 Frauen mit Schilddrüsenkarzinom, die nach Operation (mindestens) eine RIT erhalten haben und 500 Frauen ohne RIT (Tabelle 1). Unter der Annahme, dass die Anzahl eingeschlossener Patientinnen mit RIT unter 40 Jahren insgesamt 5.000 beträgt, werden zur besseren Vergleichbarkeit in einer weiteren Sensitivitätsanalyse derselbe Anteilswerte von 0.868 (86.8%) bzw. 0.132 (13.2%) für Frauen mit bzw. ohne (mindestens) einer RIT wie bei der vorhergehenden Sensitivitätsanalyse beibehalten. Dies würde 4.340 Frauen mit Schilddrüsenkarzinom, die nach der Operation (mindestens) eine RIT erhalten haben und 660 Frauen ohne RIT entsprechen.

II. 1.2. AP2: Planung – Machbarkeitsstudie

Zu den Aufgaben von AP2 „Planung der Machbarkeitsstudie“ gehörten die Klärung der Kooperationsbereitschaft der Studienzentren, das Einholen der Einverständniserklärung der Patientinnen, das Festlegen des Vorgehens bei einem Studienabbruch sowie die Erprobung des praktischen Arbeitsablaufs. Außerdem waren die notwendigen klinischen, Labor- und bildgebenden Untersuchungsmethoden zu begründen sowie die im Entwurf vorliegenden Fragebögen zu überarbeiten.

II. 1.2.1. Kontaktaufnahme mit Studienzentren/Klärung der Kooperationsbereitschaft

Zunächst wurden mögliche klinischen Zentren und Datenhalter weltweit per Email bzw. persönlich auf internationalen Kongressen kontaktiert. Darüber hinaus wurden Kontakte zu relevanten Forschergruppen intensiviert sowie persönliche Gespräche und Telefonate geführt.

Insgesamt 10 klinische Zentren aus Deutschland, Belarus, der Ukraine, Polen, Italien, Brasilien, Serbien und Portugal bekundeten ihr Interesse und die grundsätzliche Bereitschaft, an der Folgestudie teilzunehmen und übermittelten Charakteristika und relevante Kenngrößen ihrer Patienten- und Kontrollkohorten (6).

Zwei weitere Studienzentren aus den USA (J. H. Kuo, persönliche Mitteilung, 22.04.2016) und den Niederlanden (T. P. Links, persönliche Mitteilung, 24.04.2016) erklärten sich ebenfalls zur künftigen Zusammenarbeit bereit. Diese beiden Studienzentren sind von besonderer Bedeutung, da die geplante US-amerikanische Studie auf Basis des SEER Registers eine große, junge Patientenkohorte einschließt (31) und die kürzlich publizierten Studienergebnisse des niederländischen Forschungszentrums (39) zwei sekundäre Brustkrebsfälle nach RIT in der Kohorte von etwa 100 jugendlichen Schilddrüsenkrebs-Patienten berichteten.

II. 1.2.2. Einverständniserklärung

Das Einholen der Einverständniserklärung aller von den Kooperationspartnern eingeschlossenen Patientinnen nach RIT und Kontrollen erwies sich im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie als nicht durchführbar, da die potentiellen Kooperationspartner die Übermittlung einer Einverständniserklärung erst nach Abschluss der Vereinbarung zur Beteiligung an der Folgestudie mit entsprechender Finanzierung zusagten.

Somit wird sich die Bereitschaft der Teilnehmerinnen, sich langfristig untersuchen und zu möglichen Risikofaktoren befragen zu lassen, erst in einem Patientengespräch vor Beginn der Folgestudie klären und dokumentieren lassen.

Die schriftliche Patientenaufklärung soll die Patientinnen nach RIT und Kontrollen über Art, Umfang und mögliche Konsequenzen einer Studienteilnahme informieren; bei Zustimmung zur Studie soll die Einverständniserklärung unterzeichnet werden.

II. 1.2.3. Vorgehen bei Abbruch der Nachsorge

Bei Abbruch der Nachsorge von bis zu 5% der Patientinnen nach RIT oder Kontrollen werden statistische Korrekturen vorgenommen. Sollte ein größerer Prozentsatz der Kohorte die Nachsorge abbrechen, ist vorgesehen, für die Folgestudie weitere Patientinnen bzw. Kontrollen als Ersatz zu rekrutieren.

II. 1.2.4. Erprobung des praktischen Arbeitsablaufs – Begründung der Untersuchungsmethoden

Die ausgewählten relevanten, zwingend erforderlichen und wünschenswerten klinischen Labor- und bildgebenden Untersuchungen werden im Folgenden beschrieben und ihre Auswahl begründet.

Zwingend erforderliche Untersuchungen

Bei allen Studienteilnehmerinnen wurde die medizinische und radiologische Anamnese erhoben. In der Patientinnen-Gruppe nach RIT wurden zudem die relevanten Daten zur Behandlung mit Radioiod ermittelt. Die Studienteilnehmerinnen wurden gemäß des im Minsker Studienzentrum geltenden Nachsorgeprotokolls und -intervalls befragt und medizinisch untersucht; die jeweils vorgesehenen Routine-Laboruntersuchungen zur Bestimmung des allgemeinen und schilddrüsenpezifischen Gesundheitsstatus von Patientinnen nach RIT und Kontrollen wurden durchgeführt. Im Rahmen des allgemeinen Check-ups wurden das kleine Blutbild, Lipide, Leber- und Pankreaswerte, der Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel und der Sexualhormon-Status untersucht. Zur Beurteilung des Remissions-Status nach Schilddrüsenkarzinom wurden neben der Palpation und Ultraschalluntersuchung des Halses auch die Schilddrüsentumormarker TG und Anti-TG bestimmt. Den Hormonen TSH und fT4 kommt bei den Patientinnen nach Entfernung der Schilddrüse eine besondere Bedeutung zum Ausschluss einer Fehldosierung der Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie zu, da erhöhte Thyroxinspiegel mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergehen können (40, 41).

Im Rahmen des Nachsorgeprotokolls wurde nach entsprechender Befragung und Basisuntersuchung der Brust durch Palpation und Ultraschall das Auftreten von Zweitumoren,

insbesondere Brustkrebs, dokumentiert; die Ergebnisse eventuell nachfolgender Untersuchungen (wie Mammographie und MRT der Brust) sowie evtl. durchgeführter Behandlungen wurden erfasst.

Dieses Programm für das Brustkrebscreening steht in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der internationalen Gruppe zur Harmonisierung der Richtlinien zum Brustkrebscreening bei weiblichen Überlebenden von Krebserkrankungen im Kindes-, Jugend- oder jungen Erwachsenenalter nach Strahlenexposition der Brust (42), in denen als Basisuntersuchung eine klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation) und eine Ultraschalluntersuchung der Brust sowie ein weitergehendes apparatives Brustkrebscreening (Mammographie und / oder MRT) entsprechend national geltender Leitlinien (33, 42, 43) empfohlen wird.

Im Rahmen des AP2 wurde vom Forschungsnehmer ein umfangreicheres, z.T. fakultatives Untersuchungsprogramm vorgeschlagen.

Wünschenswerte Untersuchungen

- Laboruntersuchungen, Probenbestimmung
 - Erweiterte Beurteilung der Nebenschilddrüsenfunktion und des Kalzium-Phosphat-Metabolismus: PTH (Parathormon), Vitamin D
 - Bestimmung von Tumormarkern (nur bei Verdachtsfällen): HE4 (epididymales Protein), CEA (Carcinoembryonales Antigen), CA 125 II (Cancer Antigen 125), CA 15-3 II (Cancer Antigen 15-3), CRP (C-reaktives Protein)
- Gynäkologische Untersuchung (Palpation, Kolposkopie) und Anamnese

Die z.T. nicht uninteressanten Ergebnisse des zusätzlichen Programms werden deshalb im Folgenden ebenfalls berichtet.

II. 1.2.5. Erprobung des praktischen Arbeitsablaufs – Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherungsmaßnahmen bezüglich Datenerhebung, -eingabe, -sicherung und des Datenschutzes wurden im Rahmen der Machbarkeitsstudie, wie im bereits abgeschlossenen Forschungsvorhaben erläutert, durchgeführt. Auch bei der Qualitätskontrolle der Labor- und apparativen Untersuchungsverfahren wurden die Vorgaben des vorangegangenen Forschungsvorhabens eingehalten (5).

Laboruntersuchungen, Bildgebung

Bezüglich der Labor- und apparativen Untersuchungen (Sonographie, Mammographie und MRT) hielt das Studienzentrum in Minsk die nationalen Leitlinien zur Qualitätssicherung ein. Befunde der bildgebenden Verfahren wurden unter Verwendung der einschlägigen BIRADS-Klassifikationen des American College of Radiologists dokumentiert (44).

Die interne Qualitätskontrolle im Labor erfolgte arbeitstäglich mit testeigenen Kontrollseren (eigener Standard) zur Bestimmung der Präzision (zufällige Messabweichung) und Richtigkeit (systematische Messabweichung). Als Maß für die Präzision wird der Variationskoeffizient (VK) ermittelt und als Maß für die Richtigkeit der Grad der Übereinstimmung der eigenen Messungen mit den Referenzwerten von Kontrollproben mit bekanntem Wert. Zusätzlich wurden zur Qualitätskontrolle identische Fremdkontrollen (Lyphochek® 1, 2, 3; Fa. Biorad) sowohl im Labor in Minsk als auch im Uniklinikum Würzburg untersucht und die Ergebnisse der Intra-Assay- und Inter-Assay-Variabilität verglichen.

Zur externen Qualitätskontrolle nahm das Labor in Minsk zusätzlich zweimal jährlich an Laborleistungstests teil (Blindkontrollen), die vom Gesundheitsministerium in Belarus durchgeführt werden. Dabei werden die gemessenen Proben (mit unbekanntem Wert) an ein Referenzinstitut versandt, das die Ergebnisse bewertet und anschließend ein Zertifikat ausstellt. In ähnlicher Weise nimmt das Würzburger Labor viermal jährlich an Ringversuchen nach den Richtlinien der Bundesärztekammer für die Qualitätskontrolle im Labor teil.

Datenerhebung und -eingabe

Die ordnungsgemäße Erhebung und Sammlung personenbezogener Daten wurde dadurch gewährleistet, dass erfahrene Spezialisten für die Untersuchung und Datenerhebung in Minsk zur Verfügung stehen. Alle Mitarbeiter haben die erforderliche Aus- und Fortbildung, gemäß den geltenden Bestimmungen des Ministeriums für Gesundheit in Belarus.

Die Dateneingabe in die Access-Datenbank erfolgte ausschließlich durch eine Informatikerin und unterlag einer Plausibilitätsprüfung. Der Datenbestand wurde regelmäßig auf fehlende Werte überprüft und soweit möglich ergänzt und nachgetragen.

Alle Untersuchungsergebnisse wurden zunächst im entsprechend entwickelten Papierfragebogen dokumentiert und anschließend zeitnah in die Datenbank eingegeben, um eine sichere Erfassung und Haltung der Daten zu gewährleisten. Die Originalunterlagen wurden in geeigneter Form aufbewahrt.

Plausibilitätskontrollen erfolgten prinzipiell auf der Grundlage des geprüft eingegebenen Rohdatensatzes. Eventuell erforderliche Änderungen der Variablenwerte oder die Bildung neuer Variablen wurden in jedem Einzelfall schriftlich dokumentiert. Für numerische Variablen erfolgte eine Zweit- bzw. Prüf-eingabe. Der nach der Prüfeingabe erhaltene Rohdatensatz wird in unveränderter Form aufbewahrt. Plausibilitätskontrollen erfolgten prinzipiell auf der Grundlage des geprüft eingegebenen Rohdatensatzes. Eventuell erforderliche Änderungen der Variablenwerte oder die Bildung neuer Variablen wurden in jedem Einzelfall schriftlich dokumentiert.

Datensicherheit

Um die Datensicherheit zu gewährleisten wurden u.a. folgende Maßnahmen etabliert: periodische Back-ups, Duplikation der Computerfiles an einem anderen physischen Ort zum Schutz vor kompletten Datenverlust und routinemäßiger Einsatz von Anti-Virus Programmen.

Datenschutz

Um den Datenschutz zu gewährleisten, wurden u.a. die folgenden Maßnahmen umgesetzt.

- Zutrittskontrollen, die Unbefugten den Zutritt zu den Datenverarbeitungsanlagen, mit denen personenbezogene Daten verarbeitet werden, verwehren
- Zugangskontrollen, die die Nutzung der Datenverarbeitungssysteme durch Unbefugte verhindern
- Zugriffskontrollen, die den ausschließlichen Zugriff der zur Benutzung eines Datenverarbeitungssystems Berechtigten auf entsprechende Daten gewährleisten; und die das unbefugte Lesen, Kopieren, Verändern oder Entfernen der Daten bei der Verarbeitung verhindern
- Kontrollmaßnahmen, die die nachträgliche Überprüfung und Feststellung, ob und von wem personenbezogene Daten in Datenverarbeitungssysteme eingegeben, verändert oder entfernt wurden, gewährleisten
- Passwortgeschützter Zugriff auf die Datenbank. Zugang zur Datenbank und deren Anwendung, der nur für definierte Mitarbeiter eingerichtet ist.

Datenschutzrechtliche Fragen bei personenbezogenen Daten / Einwilligung

Für die Verwaltung personenbezogener Daten und die eigentlichen Forschungsdaten galt, dass die Erhebung personenbezogener Daten nur für Personen erfolgte, die eine Einwilligung erteilt hatten. Die ordnungsgemäße Erhebung, Sammlung und Verwendung personenbezogener Daten beschränkte sich auf den, für das Forschungsvorhaben, unbedingt notwendigen Umfang. Personenbezogene Daten wurden zum Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie und studienbezogenen Daten zum Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwendet. Um Rückschlüsse auf Einzelpersonen auszuschließen, wurden sämtliche personenbezogenen Daten in pseudonymisierter Form (d.h. ohne direkten Bezug zum Patientennamen) mit Hilfe einer Identifikations-Nummer elektronisch gespeichert und ausgewertet.

Zur Identifizierung und zur Kontaktaufnahme benötigte Namen und Kontaktdaten von Teilnehmerinnen wurden nur für diese Zwecke verwendet und getrennt von den erhobenen

Forschungsdaten aufbewahrt. Aus datenschutzrechtlichen Gründen verblieben die personenbezogenen Angaben, z.B. Name und Anschrift der Patientinnen mit RIT, im Minsker Studienzentrum. Die Personendaten wurden nicht mit den wissenschaftlichen, studienbezogenen Daten zusammengeführt. Die wissenschaftliche Auswertung und Ergebnisdarstellung erfolgte anonymisiert.

Auf die Identifikations-Nummer, die es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit den Patientinnen mit RIT in Verbindung zu bringen, hatten nur autorisierte Mitarbeiter Zugriff.

Sämtliche Angaben, anhand derer die Patientinnen mit RIT und Kontrollen identifiziert werden könnten, sowie persönliche Informationen, Ergebnisse der Untersuchungen und die medizinischen Aufzeichnungen wurden streng vertraulich behandelt; alle beteiligten Mitarbeiterinnen wurden zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Studie wurde nach den geltenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen (EU-Datenschutzrichtlinie, Bundesdatenschutzgesetz, Landesdatenschutzgesetz) für den Umgang mit personenbezogenen Patientendaten, Krankenunterlagen und Krankenblattarchiven durchgeführt.

II. 1.2.6. Untersuchungsbogen

Auf der Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien zum Mamma- (33, 42, 43) und Schilddrüsenkarzinom (45) wurde ein auf wesentliche Punkte beschränkter Untersuchungsbogen entwickelt (6), der die im Rahmen des 2014 abgeschlossenen Forschungsvorhaben entwickelten Fragebögen zur Dokumentation der zwingend erforderlichen und einiger zusätzlicher Daten ersetzte (5). Dieser neue Untersuchungsbogen wurde in der Machbarkeitsstudie auf Praktikabilität getestet. Der überarbeitete Erhebungsbogen war in folgende Themenblöcke untergliedert:

Allgemeine Informationen

Die allgemeinen Informationen im Untersuchungsbogen erfassten Ort und Datum der Untersuchung, den Namen, Vornamen, Geburtsdatum und -ort, den derzeitigen Wohnort sowie die Kontaktdaten der Patienten mit RIT und Kontrollen.

Anamnese und Untersuchung – Schilddrüse

Die Erhebungen zum Schilddrüsenkrebs der Patientinnen mit RIT und Kontrollen bezogen sich auf das Datum der Diagnose und Operation, die Art der Operation, die Tumorphistologie sowie eventuelle Begleitdiagnosen.

Erhoben wurden zudem das Datum der RIT, die kumulative Therapieaktivität und die Anzahl der Behandlungszyklen mit Radioiod sowie Informationen zu einer ev. perkutanen Strahlentherapie.

Zur Erfassung des aktuellen Status des Schilddrüsenkarzinoms wurden das TNM-Stadium und Angaben zu aufgetretenen Nebenwirkungen bzw. Komplikationen und zum Therapieerfolg (Rezidiv) erhoben. Die drei wichtigsten Kategorien der TNM-Klassifikation zur Einteilung maligner Tumore entsprechen den drei Buchstaben: T (= Tumor), N (= Nodus bzw. regionale Lymphknoten) und M (= Fernmetastasen) (46). Schilddrüsenlaborwerte wurden bestimmt und die aktuelle Dosis der Schilddrüsenhormonmedikation erfragt.

Befunde der Ultraschalluntersuchung (Schilddrüsenbett, regionale Lymphknoten) und der Palpation der Halsregion wurden dokumentiert.

Radiologische Anamnese

Daten der radiologischen Anamnese bezogen sich auf den Aufenthaltsort zum Zeitpunkt des Reaktorunfalls in Tschernobyl, eine mögliche Inkorporation von Radioiod durch kontaminierte Milch oder den Verzehr kontaminierter Lebensmittel, eine eventuelle durchgeführte Iodblockade der Schilddrüse sowie ev. verfügbare Informationen zur Dosisabschätzung.

Familienanamnese

Angaben zur Familienanamnese erfassten Krebserkrankungen (Schilddrüsenkrebs, Brustkrebs und andere Krebserkrankungen) der Eltern, Geschwister und Großeltern.

Risikofaktoren

Um Risikofaktoren für Brustkrebs zu bestimmen, wurden die Hormoneinnahme zur Kontrazeption sowie das Körpergewicht und die -größe, der Alkoholkonsum, die Diagnose eines Typ II Diabetes und sonstige Beschwerden der Patientinnen mit RIT und Kontrollen erfragt.

Anamnese und Untersuchung – Gynäkologie

Fragen zur gynäkologischen Anamnese bezogen sich auf Menstruationszyklus und -störungen, das Alter bei der ersten Menstruation (Menarche), die Fertilität (Kinderlosigkeit, bestehende und vorangegangene Schwangerschaften, Geburten, Aborte, Schwangerschaftsabbrüche), das Alter bei der ersten Geburt, auf das Stillen, auf frühere gynäkologische Erkrankungen und vorausgegangene Operationen. Befunde der gynäkologischen Untersuchung – Inspektion, Palpation, und Befunde der Ultraschalluntersuchung – wurden dokumentiert.

Anamnese und Untersuchung – Brustdrüse

Anamnestische Befunde wurden zu eventuellen Schmerzen und Traumata der Brust, Entzündungen oder Veränderungen der Brustdrüsen und Mamillen erhoben. Ergebnisse der Inspektion und Palpation der Brustdrüse und der Palpation der Lymphknoten wurden dokumentiert. Klinische Untersuchungsbefunde sowie Ultraschalluntersuchungen der Brustdrüse und der regionalen Lymphknoten wurden erhoben. Ggf. wurden Befunde von Mamma-Sonographie, Mammographie und Mamma-MRT unter Verwendung der einschlägigen BIRADS-Klassifikation erfasst (44).

II. 1.3. Haltepunkt nach AP1 und AP2

Der im Mai 2016 eingereichte Zwischenbericht diente als Diskussionsgrundlage für das erste Projektgespräch, das am 06.06.2016 im Bundesamt für Strahlenschutz in Neuherberg stattfand. Besprochen wurden insbesondere Fragen der Verfügbarkeit der Studienteilnehmer für die Folgestudie, des Umfangs der Screening-Untersuchungen und Erhebungen sowie des Datenschutzes. Der Zwischenbericht wurde vom Forschungsnehmer unter Berücksichtigung der o.g. Diskussionspunkte überarbeitet und durch erforderliche Begründungen

ergänzt und am 23.08.2016 in überarbeiteter Fassung erneut beim BfS eingereicht (6).

Nach Prüfung des ergänzten Zwischenberichts wurde die Fortsetzung der Arbeiten und Durchführung von AP3 und AP4 ab September 2016 vom Forschungsgeber freigegeben.

II. 1.4. AP3: Untersuchung von Patientinnen mit RIT und Kontrollen

In AP3 wurden zur Erprobung des praktischen Arbeitsablaufs und zur Simulation der Folgestudie eine vergleichbare Patientinnen- und Kontrollgruppe protokollkonform in Minsk untersucht. Damit wurden die wesentlichen Elemente für die künftige Folgestudie überprüft. Die Prozeduren und Verfahrensabläufe einschließlich der Erhebungsmethoden wurden in kleinerem Maßstab getestet und angewendet.

II. 1.4.1. Material und Methoden

Beteiligte Organisationen, Mitarbeiter und deren Qualifikation

Die für die Durchführung des Forschungsvorhabens erforderlichen rechtlichen Genehmigungen wurden vom Gesundheitsministerium und dem Humanitären Komitee von Belarus erteilt.

Die Anamnese und die Fragebogenerhebung, die Palpation des Halses und die Ultraschalluntersuchungen zur Detektion regionaler Lymphadenitis und Zeichen einer Tumorprogression wurden von qualifizierten Endokrinologen, mit mindestens zweijähriger Ultraschall Erfahrung, durchgeführt.

Die Anamnese und die Fragebogenerhebung, die Inspektion und Palpation der Brust sowie die Ultraschalluntersuchungen zur Detektion regionaler Lymphadenitis und Zeichen lokaler Läsionen wurden von qualifizierten Gynäkologen mit mindestens zweijähriger Ultraschall Erfahrung durchgeführt. Sie nahmen auch die allgemeine gynäkologische Untersuchung vor. Im Falle fokaler Veränderungen der Brust wurde eine Mammographie durchgeführt.

Die einzelnen am Forschungsvorhaben beteiligten Institutionen und ihre Aufgaben wurden in Kapitel I.5. (siehe Abbildung 1) dargestellt. Projektleiter des gesamten Forschungsvorhabens war Prof. Chr. Dr. Reiners; Studienleiterin in Belarus war Prof. Dr. V. Drozd.

In Belarus waren die folgenden Ärzte, Wissenschaftler und Mitarbeiter verschiedener Einrichtungen an der Studiendurchführung beteiligt. Aufgeführt sind deren Qualifikation und Aufgabe im Forschungsvorhaben sowie die Arbeitsdauer in Klammern.

STIFTUNG „ARNICA“

- Prof. Dr. Valentina Drozd, Endokrinologin – Studienleitung
(24 Monate, ca. 2.000 Arbeitsstunden)
- Tamara Platonova, Dokumentarin – Datenbankadministration, Statistik
(15 Monate, ca. 1.500 Arbeitsstunden)
- Tatiana Dedovich, Buchhalterin – Buchhaltung
(12 Monate, ca. 1.000 Arbeitsstunden)

ZENTRUM FÜR SCHILDDRÜSENKREBS

- Dr. Tatiana Leonova, Endokrinologin – Patientenuntersuchung
(3 Monate, ca. 200 Arbeitsstunden)

ZENTRUM VITA-ART

- Dr. Irina Schimanskaja, Gynäkologin – Patientenuntersuchung (12 Monate, ca. 1.000 Arbeitsstunden)

MEDEX-LAB

- Dr. Tatiana Mitukova, Labormedizinerin – Probenuntersuchung (5 Monate, ca. 400 Arbeitsstunden)
- Tatiana Stupnikova, Labormedizinerin – Probenuntersuchung (7 Monate, ca. 600 Arbeitsstunden)

MEDIZINISCHES ZENTRUM FÜR REHABILITATION UND BALNEOTHERAPIE

- Natalia Okulevich, Endokrinologin – Patientenuntersuchung (10 Monate, ca. 800 Arbeitsstunden)

Freiwillige (Patienteneltern) der Nicht-Regierungsorganisation “Chernobyl Autograph” und ein ehrenamtlicher Endokrinologe des Regionalen Krankenhauses Stolin beteiligten sich ebenfalls an der Studie.

Identifizierung von Patientinnen mit RIT und Kontrollen, Kontaktaufnahme

Um die erforderliche Anzahl von Patientinnen mit RIT und Kontrollen in Belarus zu rekrutieren, wurden zunächst folgende Datenbanken als geeignete Informationsquellen identifiziert und durchsucht: Datenbank der Stiftung „ARNICA“, des Zentrums für Schilddrüsenkrebs, der Onkologischen Poliklinik Minsk, des Praxiszentrums “Vita-Art”, des Republikanischen Medizinischen Zentrums für Rehabilitation und Balneotherapie, des Republikanischen Chernobyl Registers in Gomel und des Regionalen Krankenhauses Stolin (siehe Kapitel I. 5. Abbildung 1).

Die für die Rekrutierung bevorzugt herangezogene Datenbank der Stiftung „ARNICA“ enthält 909 Patientinnen nach RIT und 134 Kontrollen ohne RIT (jeweils < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung).

Ab Ende 2016 wurden ermittelte Patientinnen nach RIT und Kontrollen postalisch und telefonisch kontaktiert. Die Rekrutierung der vorgesehenen Anzahl von Fällen erwies sich als schwierig, da viele Patientinnen nach RIT und Kontrollen unbekannt verzogen waren, wegen Namensänderungen aufgrund von Heirat nicht auffindbar waren oder die Teilnahme an der medizinischen Untersuchung ablehnten.

Da bei etwa 20% der für die Kontrollgruppe vorgesehenen Patientinnen anamnestisch ein Rezidiv aufgetreten war, mussten sie erneut operiert werden und sich einer RIT unterziehen. Diese Kontrollen wurden daher entweder ausgeschlossen oder in die RIT-Gruppe eingeschlossen. Unter Berücksichtigung der oben dargestellten generellen Schwierigkeiten der Rekrutierung konnten für die Fallgruppe III und für die Kontrollgruppe nur 90 Patientinnen rekrutiert werden.

Einbestellung

Ein Einbestellungsplan für die Patientinnen nach RIT und Kontrollen wurde ab Oktober 2016 bis November 2017 unter Berücksichtigung des Menstruationszyklus angelegt. Zur Durchführung der Untersuchungen wurden die Patientinnen mit RIT und Kontrollen in die

verschiedenen medizinischen Institute (Republikanisches Medizinisches Zentrum für Rehabilitation und Balneotherapie, Onkologische Poliklinik Minsk, Praxiszentrum "Vita-Art" und Regionales Krankenhaus Stolin) eingeladen.

Einwilligung

Studienziele und der Umfang der Untersuchungen wurden in einem Schreiben erläutert. Vor Untersuchungsbeginn wurden Patientinnen nach RIT und Kontrollen über Details der Studie informiert. Alle Patientinnen nach RIT und Kontrollen der Machbarkeitsstudie dokumentierten ihre Einwilligung zur Durchführung der Studie mit ihrer Unterschrift.

Untersuchungen / Befunderhebung / Erhebungsbogen

Entsprechend dem wünschenswerten Studienprotokoll wurden eine allgemeine und spezielle Anamnese sowie Laboruntersuchungen, Schilddrüsen- und gynäkologische Untersuchungen durchgeführt (siehe Kapitel II. 1.2.4).

Die Ultraschalluntersuchungen wurden mit dem Gerät Logiq E⁺ Scanner (12 MHz-Sonde) durchgeführt. Die Qualitätskontrolle erfolgte gemäß den oben beschriebenen Vorgaben (siehe Kapitel II. 1.2.5).

Die Laboruntersuchungen wurden im Labor MedEx-Lab in Minsk durchgeführt. Eine Datenbank des biologischen Materials (Seren) wurde aufgebaut, um künftige Qualitätskontrollen und weitergehende Studien zu ermöglichen.

Alle Hormonbestimmungen wurden mit dem automatischen immunochemischen Analysegerät COBAS e 411 (Roche Diagnostics, Schweiz) basierend auf Chemiluminiszenz-Immuno-Assays durchgeführt.

Die biochemischen Bestimmungen wurden mit dem automatischen biochemischen Analysegerät COBAS INTEGRA 400 plus (Roche Diagnostics, Schweiz) durchgeführt, basierend auf vier Messmethoden (Photometrie, Turbidimetrie, fluoreszierende Polarisation und selektive Potentiometrie), was eine Kombination multipler Tests in einem einzigen System ermöglichte.

Die Normbereiche der durchgeführten Tests finden sich zum direkten Vergleich in den entsprechenden Ergebnistabellen (siehe Tabellen 3 bis 15).

Datenbank / Statistische Auswertung

Eine Access-Datenbank wurde auf Grundlage des Erhebungsbogens und gemäß den Vorgaben von Kapitel II. 1.2.5 entwickelt und für das Studienvorhaben verwendet.

Zum Vergleich der Mittelwerte von Patientinnen- und Kontrollgruppe wurde der Fisher's t-Test und für den Vergleich von Häufigkeiten der Chi-Quadrat Test angewandt. Resultate wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P < 0,05$ als signifikant angesehen (47).

II. 1.4.2 Ergebnisse

Qualitätskontrolle Labor

Die interne Qualitätskontrolle im Labor erfolgte arbeitstäglich mit testeigenen Kontrollseren (eigener Standard) zur Bestimmung der Präzision (zufällige Messabweichung) und Richtigkeit (systematische Messabweichung). Als Maß für die Präzision wird der

Variationskoeffizient ermittelt und als Kriterium zur Erfassung systematischer Abweichungen mit der Zeit sog. Trend Charts.

Zur externen Qualitätskontrolle nahm das Labor in Minsk zusätzlich zweimal jährlich an Laborleistungstests (Blindkontrollen) teil, die vom Gesundheitsministerium in Belarus durchgeführt werden. Dabei werden die gemessenen Proben (mit unbekanntem Wert) an ein Referenzinstitut versandt, das die Ergebnisse bewertet und anschließend ein Zertifikat ausstellt (Original Zertifikate in Russisch und in deutscher Übersetzung siehe Anlage 2: Tabellen 1 - 4).

Auch das Würzburger Labor nimmt regelmäßig nach den Richtlinien der Bundesärztekammer an Ringversuchen zur Qualitätskontrolle im Labor teil und erreicht dabei die Zielvorgaben (Ergebnis siehe Anlage 3: Abbildungen 1 - 6).

Zusätzlich wurden zur Qualitätskontrolle identische Fremdkontrollen (lyophilisierte Kontrollseren „Lyphocheck®“ 1, 2, 3; Fa. Biorad) sowohl im Labor in Minsk als auch im Uniklinikum Würzburg untersucht. Die Ergebnisse der Intra-Assay- und Inter-Assay- Variabilität wurden verglichen.

Dabei wurden Geräte unterschiedlichen Typs und verschiedener Hersteller in den Laboren verwendet:

- in Minsk automatischer immunochemischer Analyzer COBAS e 411 Roche Diagnostics für die Sexualhormone: Estradiol (ESTRA), luteinisierendes Hormon (LH), Progesteron (PROG) und Testosteron (TESTO) und Prolaktin (PRL) sowie automatischer biochemischer Analyzer COBAS INTEGRA 400 plus Roche Diagnostics für die Schilddrüsenparameter: freies T4 (fT4), Thyreoglobulin (TG) und thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)
- in Würzburg automatisches Immunoassay System Immulite 2000 Siemens Healthineers für die Sexualhormone: Estradiol (ESTRA), luteinisierendes Hormon (LH), Testosteron (TESTO) und Prolaktin (PRL) sowie für die Schilddrüsenparameter: freies T4 (fT4) und thyreoideastimulierendes Hormon (TSH). Progesteron und Thyreoglobulin werden in Würzburg mit Verfahren durchgeführt, für die Lyphocheck-Kontrollseren nicht geeignet sind (Massenspektrometrie bzw. manueller Radioimmunoassay).

Im Folgenden werden die Resultate der Intra-Assay Qualitätskontrolle der Labore in Minsk (Anlage 4: Tabelle 1) und Würzburg (Anlage 5: Tabelle 1) in Form von 10-fach Bestimmungen 3 Lyphocheck Kontrollseren mit unterschiedlichen Analytkonzentrationen (LP-1, LP-2 und LP-3) und die Ergebnisse der Inter-Assay Qualitätskontrolle der Labore in Minsk (Anlage 4: Tabelle 2) und Würzburg (Anlage 5: Tabelle 2) in Form von 10 Bestimmungen in 10 Ansätzen der Lyphocheck-Kontrollen LP1- LP3 im gleichen Ansatz miteinander verglichen.

Zunächst kann bzgl. der Richtigkeit der Ergebnisse des Minsker Labors festgestellt werden, dass das Labor bis auf zwei Ausreißer für LH und PROG beim Kontrollserum LP-1 mit den niedrigsten Konzentrationen den Referenzbereich gut getroffen hat. Derartige Abweichungen sind unkritisch, wenn sie nur bei niedrigen Analytkonzentrationen auftreten.

Auch die Ergebnisse der Präzisionskontrolle sind mit Variationskoeffizienten von durchgängig unter 5% (mit der Ausnahme wiederum von LP1- für PROG) als sehr gut zu bezeichnen, wobei erwartungsgemäß die Werte der Inter-Assay-VK (Anlage 4: Tabelle 2) in der Regel etwas höher liegen als bei der Intra-Assay Qualitätskontrolle (Anlage 4: Tabelle 1).

Das Würzburger Labor besteht die Richtigkeitskontrolle ohne Ausnahmen; es trifft die vorgegebenen Referenzbereiche für alle Parameter. Die Ergebnisse der Präzisionskontrolle sind mit stärker variierenden und tendenziell höheren Variationskoeffizienten nicht so gut wie die des Labors in Minsk (die Zielgröße eines VK <10% über den ganzen Konzentrationsbereich wird zweimal nicht erreicht). Dabei liegen wiederum erwartungsgemäß die Werte der Inter-Assay-VK (Anlage 5: Tabelle 2) etwas höher als bei der Intra-Assay Qualitätskontrolle (Anlage 5: Tabelle 1).

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse des aufwändigen Vergleichs der internen, externen und speziellen vergleichenden Qualitätskontrolle mit standardisierten Kontrollseren, dass ein Labor auch nach erst relativ kurzer Einarbeitungszeit von ca. zwei Jahren, wie das in Labor Minsk, mit gut geschulten Mitarbeiterinnen ausgezeichnete Ergebnisse erzielen kann. Bei einer Folgestudie mit 10-20 Studienzentren wird es jedoch aus verschiedenen Gründen kaum möglich sein, eine vergleichbare Qualitätskontrolle mit standardisierten Kontrollseren durchzuführen. Dies liegt daran, dass die Kontrollseren nur für eine beschränkte Zahl von Testverfahren geeignet und validiert sind und Referenzangaben für seltener verwendete Automaten oder gar manuelle Testverfahren nicht vorliegen. Man wird sich deshalb auf die Beachtung der Ergebnisse nationaler Verfahren zur Qualitätskontrolle beschränken müssen.

Studienpopulation – Patientinnen nach RIT und Kontrollen

Entsprechend den vorgegebenen Einschlusskriterien – Schilddrüsenoperation und RIT bzw. Schilddrüsenoperation ohne RIT vor dem 18. Lebensjahr und Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Jahren – wurden zwei Kohorten gebildet:

- Fallgruppe: 111 Patientinnen, die sich in Deutschland oder in Belarus einer RIT unterzogen hatten
- Kontrollgruppe: 90 Patientinnen ohne RIT (siehe Anmerkungen in Kapitel II. 1.4.1.).

Tabellen 3 bis 15 geben alle Untersuchungsergebnisse für beide Gruppen sowie die Resultate der Laboruntersuchungen mit den jeweiligen Normbereichen für die Tests nach Herstellerangaben wieder. Eine Excel-Tabelle als elektronische Anlage (CD) zeigt die erhobenen Rohwerte.

Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Fall- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn. Patientinnen mit RIT waren geringfügig jünger als die Kontrollen sowohl zum Zeitpunkt der Schilddrüsenoperation ($12,7 \pm 3$ vs. $14,3 \pm 3,44$; $P < 0,002$), als auch bei der Nachuntersuchung ($33,4 \pm 2,6$ vs. $35,3 \pm 3,8$; $P < 0,001$). Hierbei dürfte es sich um einen Zufallsbefund handeln.

Während alle Patientinnen der Fallgruppe als Voraussetzung zur RIT eine totale Thyreoidektomie hinter sich hatten, war dies bei den Kontrollen ohne RIT erwartungsgemäß nur etwa die Hälfte (53,3%; $P < 0,001$). Patientinnen mit RIT hatten seltener eine Zweitoperation als die Kontrollen ($P < 0,05$). Dies weist auf ein höheres Rezidivrisiko nach nicht vollständiger Thyreoidektomie hin.

Nur etwa die Hälfte der Fallgruppe (43,2%) wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe (91,0%, $P < 0,001$) postoperativ im als besonders günstig betrachteten T1-Stadium klassi-

Variable	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahrscheinlichkeit P
Aktuelles Alter, Jahre MW±SD	33.4±2.6	35.3±3.8	<0.001
Median (Spannweite)	32.6 (28.3-42.3)	34.6 (27.2-43.1)	
Histologie, n (%)			
Papillär	107 (96.4%)	87 (96.7%)	n.s.
Papillär-Follikulär	4 (3.6%)	3 (3.3%)	
pTNM, n (%)			
T1	48 (43.2%)	81 (90.0%)	<0.001
T1a; T1b	38; 10	74; 7	
T2	41 (36.9%)	8 (8.9%)	<0.001
T2a; T2b	28; 13	8; 0	
T3	22 (19.8%)	1 (1.1%)	<0.001
T3a; T3b	19; 3	1; 0	
N0	10 (9.0%)	54 (60.0%)	<0.001
N1	101 (91.0%)	36 (40.0%)	<0.001
N1a; N1b	53; 48	17; 19	
M0	105 (94.6%)	90 (100.0%)	<0.05
M1 (bei Operation)	6 (5.4%)	0 (0.0%)	<0.05
M1 (nach Follow-up Daten)	28 (25.2%)	0 (0.0%)	<0.001
Follow-up-Dauer, Jahre MW±SD	20,9±3,9	20,7±4,0	n.s.
Median (Spannweite)	21,3(13,6-27,3)	21,6(10,5-29,4)	
Anzahl der Follow-ups (bis 20.12.2017), n			
M±SD	17.3±3.2	15.9±3.4	<0.001
Median (Spannweite)	17.4 (10.4-24.1)	15.8 (10.4-22.9)	
Alter bei Operation, Jahre MW±SD	12.7±3.4	14.3±3.4	<0.002
Median (Spannweite)	12.3 (4.2-18.0)	14.7 (6.8-18.0)	
Art der SD-Operation, n (%)			
Totale Thyroidektomie	111 (100.0%)	48 (53.3%)	<0.001
Hemithyroidektomie	0 (0.0%)	42 (46.7%)	
Häufigkeit der Operationen, n (%)			
1	80 (72.1%)	53 (58.9%)	<0.05
2	26 (23.4%)	35 (38.9%)	<0.05
3	1 (0.9%)	1 (1.1%)	n.s.
4	4 (3.6%)	1 (1.1%)	n.s.
Anzahl RIT, n (%)	111 (100%)	-	
MW±SD	2.9±2.1	-	
Median (Spannweite)	2 (1-10)	-	
Alter bei 1. RIT, Jahre MW±SD	14.5±4.4	-	
Median (Spannweite)	14.2 (5.0-32.6)	-	
Zeit zwischen 1. Operation und 1. RIT, Jahre MW±SD	1.8±2.8	-	
Median (Spannweite)	0.8 (0.0-16.4)	-	
Kumulative RIT Aktivität, GBq MW±SD	10.6±9.5	-	
Median (Spannweite)	7.4 (2.0-43.0)	-	
Anzahl RID, n (%)	111 (100%)	28 (31.1%)	<0.001
MW±SD	2.3±1.5	1.4±0.7	<0.001
Median (Spannweite)	2 (1-7)	1 (1-4)	
Kumulative RID Aktivität, GBq MW±SD	0.7±0.5	0.4±0.2	<0.001
Median (Spannweite)	0.6 (0.2-2.5)	0.3 (0.1-1.0)	
Externe lokale Bestrahlung, n (%)	7 (6.3%)	3 (3.3%)	n.s.
Krebsdiagnose vor Schilddrüsenkrebs, n (%)			
Lymphogranulomatose	0 (0.0%)	1 (1.1%)	n.s.

Tab. 3: Diagnose, Therapie und Follow-up Schilddrüsenkrebs

fiziert, was die Indikation zur aggressiveren Therapie in der Fallgruppe bestätigt. T2- und T3-Stadien lagen dagegen erwartungsgemäß sehr viel häufiger in der Fallgruppe vor (jeweils $P < 0,001$).

Bei Patientinnen nach RIT waren N1 Stadien mit 60,0% häufiger als in der Kontrollgruppe mit 9,0% ($P < 0,001$). 25,2% der Patientinnen nach RIT wurden postoperativ als M1 Stadium mit Lungenmetastasen eingestuft; in der Kontrollgruppe waren keine Lungenmetastasen nachweisbar. Auch diese prägnanten Unterschiede der Häufigkeit von Lymphknoten- und Fernmetastasen erklären die aggressivere Therapie in der Fallgruppe.

Das mittlere Alter bei RIT lag bei $14,5 \pm 4,4$ Jahren. Die Zeit zwischen Operation und RIT betrug im Durchschnitt $1,8 \pm 2,8$ Jahre. Im Durchschnitt erhielten die Patientinnen $2,9 \pm 2,1$ Therapien mit Radioiod mit einer durchschnittlichen Aktivität von $10,6 \pm 9,5$ GBq.

Patientinnen nach RIT wurden mit 27,9% im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 41,1% seltener nachoperiert ($P < 0,001$).

Bei den Patientinnen mit RIT wurden im Verlauf sehr viel häufiger diagnostische Ganzkörperzintigramme mit Radioiod (RID) durchgeführt. Der damit verbundene Beitrag zur kumulativen Aktivität von I-131 war mit 0,7 GBq (Fälle) und 0,4 GBq (Kontrollen) aber gering.

Die Follow-up-Dauer betrug bei beiden Gruppen ca. 21 Jahre. Patientinnen mit RIT wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger nachuntersucht ($17,3 \pm 3,2$ -mal vs. $15,9 \pm 3,4$ -mal; $P < 0,001$).

Aktueller Schilddrüsenstatus

Tabelle 4 gibt die aktuelle Schilddrüsenfunktion und die Resultate der Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse wieder. Die durchschnittlichen TSH- und fT4-Werte unterschieden sich nicht bei Patientinnen mit RIT und Kontrollen. Dies belegt, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen in Hinblick auf den Schilddrüsenhormonstatus als möglichem Confounder für das Brustkrebsrisiko besteht.

Dagegen lagen bei der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe die Werte des Tumormarkers TG ($0,5 \pm 1,0$ vs. $3,0 \pm 5,7$ ng/ml; $P < 0,05$) – bei nicht unterschiedlichen Anti-TG Werten – und die Parathormon-Spiegel ($23,3 \pm 14,7$ vs. $32,8 \pm 15,8$ pg/ml; $P < 0,02$) signifikant niedriger. Der TG-Wert lag nur bei 8 (7,2%) Patientinnen mit RIT über dem als „Interventionswert“ für weitere Therapien betrachteten Level von 1 ng/ml im Vergleich zu 41 (45,6%) der Kontrollgruppe ($P < 0,001$). Ein PTH-Spiegel unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereichs von 15 pg/ml fand sich bei 35,1% der Patientinnen mit RIT vs. 8,9% der Kontrollen ($P < 0,001$).

Die höheren TG-Spiegel in der Kontrollgruppe sind durch die bei knapp 50% der Kontrollen unvollständige Entfernung der Schilddrüse zu erklären, die eine „Restsekretion“ des bei vollständiger Entfernung des Organs als Tumormarker dienenden TG unterhält. Andererseits bestätigen die niedrigen TG-Spiegel in der Fallgruppe eindrucksvoll den Erfolg der aggressiven Therapie trotz der Häufigkeit fortgeschrittener Tumorstadien in dieser Gruppe.

Die Thyreoidektomie ist bekanntlich mit einer höheren Rate von parathyreopriven Tetanien durch unbeabsichtigte Entfernung der Nebenschilddrüsen verbunden (35% in der Fallgruppe versus 9% in der Kontrollgruppe).

In der Ultraschalluntersuchung wurden bei 13,5% der Fallgruppe ein Schilddrüsenrest gefunden und – wie nicht anders zu erwarten – sehr viel häufiger bei den Kontrollen (26,7%,

P < 0,05). Zwei (2,2%) Kontrollen wiesen ein durch Feinnadelpunktion bestätigtes Rezidiv auf (P < 0,05).

Variable	Normbereich	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahr-schein-lichkeit P
Schilddrüsenlabor*				
TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon), µIU/L				
MW±SD	0.27-4.2	1.9±6.6	1.1±3.7	n.s.
Median (Spannweite)		0.2 (0.0-46.5)	0.2 (0.0-33.0)	
fT4 (freies Thyroxin), pmol/L				
MW±SD	12-22	21.5±5.1	20.4±5.0	n.s.
Median (Spannweite)		20.5 (11.8-39.4)	20.1 (10.4-37.3)	
TG (Thyreoglobulin), ng/ml				
MW±SD	1.4-78	0.5±1.0	3.0±5.7	<0.05
Median (Spannweite)		0.4 (0.0-8.4)	0.8 (0.0-32.0)	
Anti-TG (Thyreoglobulin Antikörper), IU/ml				
MW±SD	0-115	19.7±14.6	22.3±22.2	n.s.
Median (Spannweite)		19.5 (0.5-61.8)	16.4 (0.4-96.5)	
PTH, pg/ml				
MW±SD	15-65	23.3±14.7	32.8±15.8	<0.02
Median (Spannweite)		22.9 (3.5-65.4)	30.7 (6.6-98.5)	
Schilddrüsenlabor, n (%)**				
TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon), µIU/L				
≤0.10		50 (45.0%)	36 (40.0%)	n.s.
(0.10; 0.27]		13 (11.7%)	10 (11.1%)	n.s.
(0.27; 4.2]		40 (36.0%)	40 (44.4%)	n.s.
>4.2		8 (7.2%)	4 (4.4%)	n.s.
fT4 (freies Thyroxin), pmol/L				
<12		1 (0.9%)	3 (3.3%)	n.s.
[12; 22]		61 (55.0%)	56 (62.2%)	n.s.
>22		49 (44.1%)	31 (34.4%)	n.s.
TG (Thyreoglobulin), ng/ml				
≤1.0		103 (92.8%)	49 (54.4%)	<0.001
>1		8 (7.2%)	41 (45.6%)	<0.001
Anti-TG (Thyreoglobulin Antikörper), U/ml				
≤115		100 (100.0%)	100 (100.0%)	
>115		0 (0.0%)	0 (0.0%)	n.s.
PTH (Parathormon), pg/ml				
<15		39 (35.1%)	8 (8.9%)	<0.001
[15; 65]		71 (64.0%)	78 (86.7%)	<0.001
>65		1 (0.9%)	4 (4.4%)	n.s.
SD-Rest, n (%) - Ultraschall		15 (13.5%)	24 (26.7%)	<0.05
Rezidiv, n (%)		0 (0.0%)	2 (2.2%)	n.s.
Schilddrüsenmedikation (Thyroxin), Dosis, g/kg				
MW±SD		2.3±0.5	2.0±0.9	<0.001
Median (Spannweite)		2.3 (1.4-3.6)	2.0 (1.1-2.8)	

Tab. 4: Aktueller Schilddrüsenstatus (Anamnese, Schilddrüsenlabor, Ultraschall-Untersuchung)

*Angaben zu MW±SD und Median (Spannweite)

** Angaben zum Anteil der Werte unterhalb, innerhalb und oberhalb der Normbereichsgrenzen

Patientinnen mit RIT nahmen eine höhere Levothyroxin-Dosis ein als Kontrollen ($2,3 \pm 0,5$ g/kg vs. $2,0 \pm 0,9$ g/kg; $P < 0,001$). Hierfür gibt es zwei unterschiedliche Erklärungen: Einerseits bedarf es bei Patientinnen mit RIT und Restschilddrüse einer geringeren medikamentösen Substitution mit Levothyroxin, um den TSH-Spiegel zur Vermeidung eines Rezidivs des Schilddrüsenkarzinoms zu senken. Andererseits wählt man aber auch bei Patientinnen mit RIT mit höherem Rezidivrisiko aufgrund fortgeschrittener Tumorstadien wie in der Fallgruppe generell höhere Levothyroxindosierungen.

Radiologische Anamnese

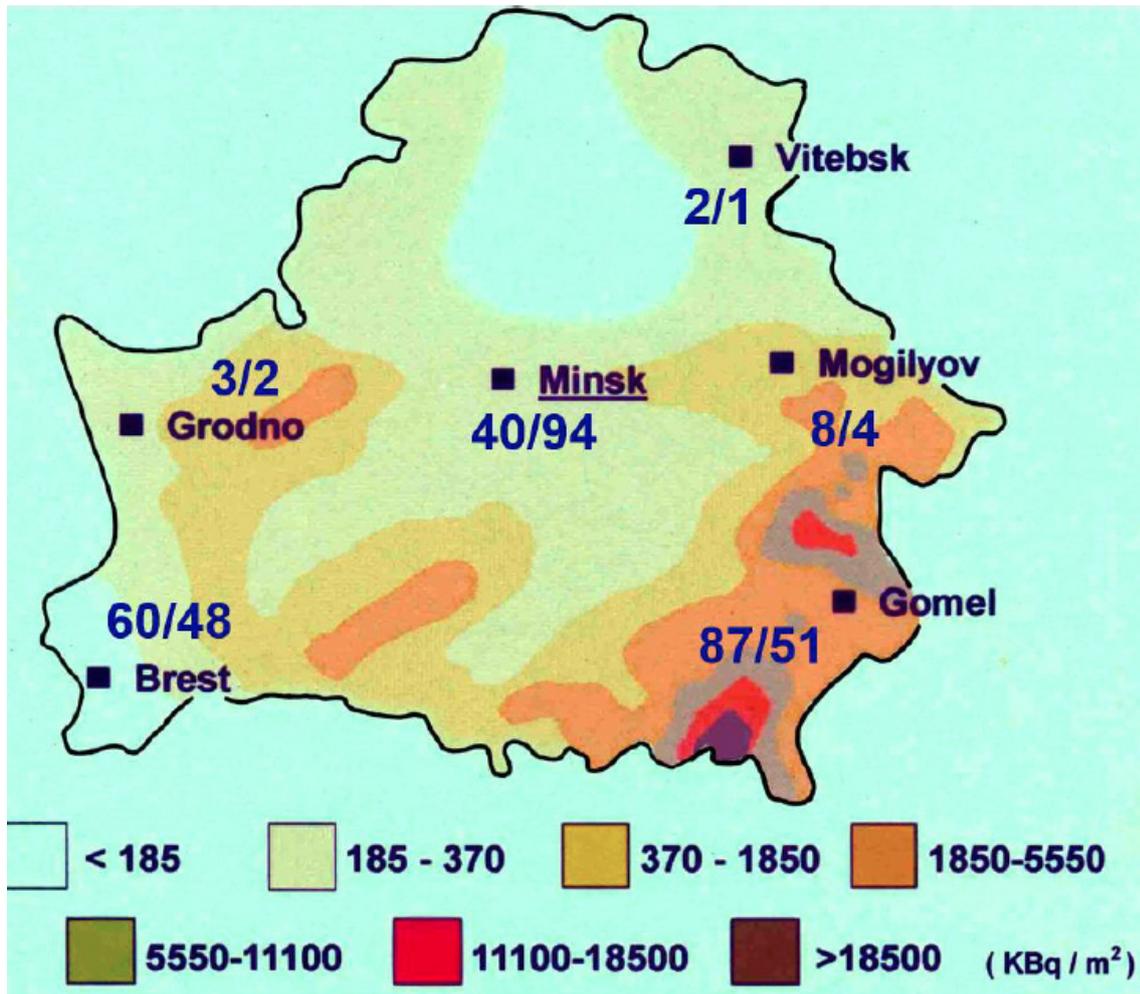
Wie Tabelle 5 zeigt waren die Patientinnen mit RIT zum Zeitpunkt des Tschernobyl Unfall jünger als die Kontrollen ($2,6 \pm 2,5$ vs. $4,6 \pm 3,4$, $P < 0,001$). Dies kann mit der Beobachtung in Zusammenhang gebracht werden, dass sich unmittelbar nach dem Tschernobyl-Unfall fortgeschrittene Tumorstadien vor allem in den jüngsten Altersgruppen zeigten.

Der Expositionsort der RIT-Gruppe war signifikant seltener die Stadt Minsk ($P < 0,05$), was wiederum damit erklärt werden könnte, dass in der Hauptstadt der Schilddrüsenkrebs nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl aufgrund besserer diagnostischer Möglichkeiten häufiger in früheren Stadien entdeckt wurde, die keiner RIT bedurften.

Variable	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahrscheinlichkeit P
Alter bei Tschernobyl Unfall, Jahre			
MW±SD	2.6±2.5	4.6±3.4	<0.001
Median (Spannweite)	1.6 (0.0-11.2)	3.5 (0.0-12.0)	
Expositionsort, n (%)			
Vitebsk Region	1 (0.9%)	1 (1.1%)	n.s.
Grodno Region	4 (3.6%)	0 (0.0%)	n.s.
Mogilev Region	6 (5.4%)	3 (3.3%)	n.s.
Minsk	10 (9.0%)	18 (20.0%)	<0.05
Minsk Region	4 (3.6%)	5 (5.6%)	n.s.
Brest Region	35 (31.5%)	25 (27.8%)	n.s.
Gomel Region	51 (45.9%)	37 (41.1%)	n.s.
Andere	0 (0.0%)	1 (1.1%)	n.s.
Aufenthalt in kontaminiertem Gebiet, n (%)			
ja	48 (43.2%)	43 (47.8%)	n.s.
nein	57 (51.4%)	47 (52.2%)	n.s.
gelegentlich	6 (5.4%)	0 (0.0%)	<0.05
Verzehr kontaminierter Milch, n (%)			
ja	24 (21.6%)	27 (30.0%)	n.s.
nein	57 (51.4%)	47 (52.2%)	n.s.
unbekannt	30 (27.0%)	16 (17.8%)	n.s.
Verzehr kontaminierter Lebensmittel, n (%)			
ja	22 (19.8%)	26 (28.9%)	n.s.
nein	59 (53.2%)	48 (53.3%)	n.s.
unbekannt	30 (27.0%)	16 (17.8%)	n.s.
Iodblockade, n (%)			
ja	4 (3.6%)	8 (8.9%)	n.s.
nein	101 (91.0%)	81 (90.0%)	n.s.
unbekannt	6 (5.4%)	1 (1.1%)	n.s.

Tab. 5: Radiologische Anamnese (Tschernobyl-assoziierte Exposition)

Abb. 2. Kontamination mit Iod-131 durch den Reaktorunfall in Tschernobyl und Wohnort der Patientinnen zur Zeit des Tschernobyl Unfalls / der Nachuntersuchung



Hinsichtlich des Aufenthalts in kontaminierten Gebieten, des Verzehrs von kontaminierten Milch und von kontaminierten Lebensmitteln oder der (Nicht-)Durchführung der Iodblockade unterschieden sich die beiden Gruppen bis auf den häufigeren gelegentlichen Aufenthalt der RIT-Gruppe in kontaminierten Gebieten nicht.

Die Karte in Abbildung 2 zeigt die Wohnorte der Patientinnen nach RIT in Belarus zur Zeit des Reaktorunfalls in Tschernobyl und der Nachuntersuchung sowie die Verteilung der Iod-131-Kontamination durch den Reaktorunfall in Tschernobyl. Nach dem Unfall zogen Patientinnen nach RIT aus den Regionen um Brest und Gomel häufig in die Region Minsk.

Familienanamnese Krebserkrankungen

Hinsichtlich des in der Anamnese abgefragten Auftretens von Schilddrüsen- oder Brustkrebs gab es in den Familien beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 6).

Variable	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahrscheinlichkeit P
Familiärer Schilddrüsenkrebs - insgesamt, n (%)	8 (7.2%)	4 (4.4%)	
Schwester	3 (2.7%)	2 (2.2%)	n.s.
Bruder	1 (0.9%)	0 (0.0%)	n.s.
Eltern	4 (3.6%)	1 (1.1%)	n.s.
Großmutter)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	n.s.
Brustkrebs in der Familie - insgesamt, n (%)	7 (6.3%)	8 (8.9%)	n.s.
Eltern	2 (1.8%)	3 (3.3%)	n.s.
Großmutter	5 (4.5%)	5 (5.6%)	n.s.
Anderer Krebs in der Familie - insgesamt, n (%)	33 (29.7%)	26 (28.9%)	n.s.
Eltern	13 (11.7%)	9 (10.0%)	n.s.
Großmutter	13 (11.7%)	13 (14.4%)	n.s.
Großvater	13 (11.7%)	12 (13.3%)	n.s.

Tab. 6: Familienanamnese Krebserkrankungen

Risikofaktoren

Wie Tabelle 7 zeigt, gab es auch in Bezug auf Risikofaktoren für Brustkrebs bei den Patientinnen der Fall- und Kontrollgruppe keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Variable	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahrscheinlichkeit P
BMI, n (%)			
< 18,5 kg/cm ²	3 (2.7%)	3 (3.3%)	n.s.
> 25 kg/cm ²	49 (44.1%)	34 (37.8%)	n.s.
BMI, kg/cm ²			
MW±SD	24.9±4.3	24.3±4.5	n.s.
Median (Spannweite)	24.2 (17.8-37.9)	23.7 (16.4-36.8)	
Alter bei Menarche, Jahre			
MW±SD	13.0±1.4	13.3±1.3	n.s.
Median (Spannweite)	13 (10-20)	13 (11-16)	
Regulärer Menstruationszyklus, n (%)			
ja	98 (88.3%)	73 (81.1%)	n.s.
nein	4 (3.6%)	8 (8.9%)	n.s.
nicht vorhanden	9 (8.1%)	9 (10.0%)	n.s.
Alkoholabusus, n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Schichtarbeit, n (%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	n.s.
Berufskrankheit, n (%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	n.s.
Diabetes Typ II, n (%)	0 (0.0%)	3 (3.3%)	n.s.
Einnahme von Kontrazeptiva, n (%)	4 (3.6%)	4 (4.4%)	n.s.

Tab. 7: Risikofaktoren

Gynäkologische Untersuchungen

Die Ergebnisse der gynäkologischen Anamnese zeigt Tabelle 8. In der RIT-Gruppe kam es im Mittel insgesamt seltener zu Schwangerschaften als in der Kontrollgruppe ($1,5 \pm 1,2$ vs. $1,9 \pm 1,1$; $P < 0,05$). Patientinnen mit RIT hatten seltener eine frühere Schwangerschaft (78,4% vs. 93,3%; $P < 0,01$) und seltener Geburten (75,7% vs. 92,2%; $P < 0,002$). Bei Patientinnen mit RIT war Infertilität häufiger als in der Kontrollgruppe (23,4% vs. 4,4%; $P < 0,01$). Nach WHO ist Infertilität definiert als ausbleibende Schwangerschaft nach einem Jahr trotz regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehrs (48). Dieser Befund ist überraschend, nachdem andere

Variable	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahrscheinlichkeit P
Summe der Schwangerschaften, n	170	168	
MW±SD	1,5±1,2	1,9±1,1	<0,05
Median (Spannweite)	1 (0-4)	2 (0-5)	
Häufigkeit der Schwangerschaften, n (%)			
1	34 (39,1%)	28 (33,3%)	n.s.
2	34 (39,1%)	38 (45,2%)	n.s.
3	8 (9,2%)	11 (13,1%)	n.s.
4	11 (12,6%)	4 (4,8%)	n.s.
5	0 (0,0%)	3 (3,6%)	n.s.
Anzahl der Frauen mit Schwangerschaften, n (%)	87 (78,4%)	84 (93,3%)	<0,01
Alter bei erster Schwangerschaften, Jahre			
MW±SD	23,3±3,7	23,9±5,1	n.s.
Median (Spannweite)	23 (16-32)	23 (17-37)	
Summe der Geburten, n (%)	125 (73,5%)	129 (76,8%)	
MW±SD	1,5±0,6	1,6±0,7	n.s.
Median (Spannweite)	1 (1-4)	1 (1-5)	n.s.
Anzahl der Frauen mit Geburt, n (%)	84 (75,7%)	83 (92,2%)	<0,002
Alter bei erster Geburt, Jahre			
MW±SD	24,2±3,6	24,2±4,9	n.s.
Median (Spannweite)	24,5 (16-32)	24,0 (17-37)	
Anzahl stillender Frauen, n (%)	44 (39,6%)	45 (50,0%)	n.s.
Stilldauer > 1,5 Jahre, n (%)	5 (4,5%)	10 (11,1%)	n.s.
Gynäkologisch ohne Befund, n (%)	54 (48,6%)	58 (64,4%)	<0,05
Infertilität	26 (23,4%)	4 (4,4%)	<0,001
Krankheiten der Ovarien, n (%)			
Adnexitis (Entzündung der Ovarien)	6 (5,4%)	3 (3,3%)	n.s.
Ovarialzyste	2 (1,8%)	5 (5,6%)	n.s.
Ovarielle Dysfunktion	1 (0,9%)	0 (0,0%)	n.s.
Polyzystisches Ovarialsyndrome	4 (3,6%)	0 (0,0%)	n.s.
Krankheiten des Uterus, n (%)			
Zervixkarzinom (Diagnose nach Schilddrüsenkrebs)	3 (2,7%)	0 (0,0%)	n.s.
Zervixerosion (Entzündung des Gebärmutterhalses)	13 (11,7%)	3 (3,3%)	<0,05
Zervixzyste	3 (2,7%)	1 (1,1%)	n.s.
Endometriose	6 (5,4%)	6 (6,7%)	n.s.
Myom (gutartiger Tumor)	10 (9,0%)	12 (13,3%)	n.s.
Endometriumpolyp	5 (4,5%)	0 (0,0%)	<0,05
Anzahl gynäkologischer Operationen, n (%)	14 (12,6%)	11 (12,2%)	n.s.

Tab. 8: Gynäkologische Anamnese

Studien keine Erhöhung der Infertilitätsraten bei Frauen nach RIT zeigten (49).

Bei den Patientinnen mit RIT waren insgesamt weniger Frauen ohne gynäkologischen Befund (48,6% vs. 64,4%; $P < 0,05$). Bei der Betrachtung einzelner Diagnosen fanden sich etwas häufiger Zervixerosionen (11,7% vs. 3,3%; $P < 0,05$), Endometriumpolypen (4,5% vs. 0; $P < 0,05$) und polyzystische Ovarialsyndrome (3,6% vs. 0; $P < 0,05$).

Ein Zervixkarzinom wurde bei 3 Patientinnen der RIT-Gruppe diagnostiziert, allerdings war dies nicht signifikant verschieden von der Kontrollgruppe, bei der kein Zervixkarzinom gefunden wurde.

Untersuchung der Brustdrüse

Tabellen 9 und 10 stellen die Ergebnisse der Anamnese, Inspektion und Palpation der Brustdrüse bzw. der Ultraschalluntersuchung der Brust und Mammographie dar. Bis auf anamnestisch etwas häufiger genannte Brustschmerzen oder -beschwerden gab es weder bei der Inspektion und Palpation der Brustdrüse noch in der Anamnese Unterschiede bei beiden Gruppen (Tabelle 9).

Variable	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahrscheinlichkeit P
Brustschmerzen oder -beschwerden, n (%) - Anamnese			
ja	6 (5.4%)	0 (0.0%)	<0.05
nein	105 (94.6%)	90 (100.0%)	
Trauma der Brust, n (%) - Anamnese			
ja	0 (0%)	0 (0.0%)	n.s.
nein	111 (100.0%)	90 (100.0%)	
Verhärtung / Knoten, n (%) - Anamnese			
ja	2 (1.8%)	1 (1.1%)	n.s.
nein	109 (98.2%)	89 (98.9%)	
Mastitis, n (%) - Anamnese			
ja	1 (0.9%)	1 (1.1%)	n.s.
nein	110 (99.1%)	89 (98.9%)	
Hautveränderungen der Brustdrüsen, n (%) - Inspektion			
ja	3 (2.7%)	1 (1.1%)	n.s.
nein	108 (97.3%)	89 (98.9%)	
Unauffällige Mamillen, n (%) - Inspektion			
ja	3 (2.7%)	3 (3.3%)	n.s.
nein	108 (97.3%)	87 (96.7%)	
Mamillensekretion, n (%) - Inspektion			
ja	2 (1.8%)	0 (0.0%)	n.s.
nein	109 (98.2%)	90 (100.0%)	
Brustdrüse weich, n (%) - Palpation			
ja	104 (93.7%)	81 (90.0%)	n.s.
nein	7 (6.3%)	9 (10.0%)	
Verhärtung / Knoten, n (%) - Palpation			
ja	3 (2.7%)	0 (0.0%)	n.s.
nein	108 (97.3%)	90 (100.0%)	

Tab. 9: Anamnese, Inspektion und Palpation der Brustdrüse

Bei den Ultraschalluntersuchungen der Brustdrüse traten keine signifikanten Gruppenunterschiede auf (Tabelle 10). Eine Mammographie wurde bei vier Patientinnen, je zwei Patientinnen nach RIT und Kontrollen, durchgeführt; die Untersuchung ergab keinen pathologischen (onkologischen) Befund. Der einzige klinische Verdachtsfall eines Mammakarzinoms in der Fallgruppe wurde direkt der operativen Klärung zugeführt. Für MRT-Untersuchungen bestand keine Veranlassung.

Variable	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahrscheinlichkeit P
Normale Brust, n (%) - Ultraschall			
ja	68 (61.3%)	61 (67.8%)	n.s.
nein	43 (38.7%)	29 (32.2%)	
Brust, n (%) - Ultraschall			
Diffuse Veränderungen			
ja	29 (26.1%)	20 (22.2%)	n.s.
nein	82 (73.9%)	70 (77.8%)	
Fokale Veränderungen			
ja	13 (11.7%)	8 (8.9%)	n.s.
nein	98 (88.3%)	82 (91.1%)	
Anzahl fokaler Veränderungen			
einzel	5 (4.5%)	3 (3.3%)	n.s.
multipl	5 (4.5%)	4 (4.4%)	n.s.
Größte fokale Veränderung, mm - Ultraschall	8.1±4.5	7.5±3.1	n.s.
Zysten, n (%) - Ultraschall	5 (4.5%)	3 (3.3%)	n.s.
Fibrome, n (%) - Ultraschall	4 (3.6%)	0 (0.0%)	n.s.
Lymphknoten, n (%) - Ultraschall			
nein	108 (97.3%)	89 (98.9%)	n.s.
einzel	3 (2.7%)	1 (1.1%)	n.s.
multipl	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Lymphknoten, Lokalisation- Ultraschall			
axillär	3 (2.7%)	1 (1.1%)	n.s.
andere	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Brust (BIRADS Kategorien), n (%) - Ultraschall			
Kategorie 0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	n.s.
Kategorie 1	68 (61.3%)	61 (67.8%)	n.s.
Kategorie 2	39 (35.1%)	29 (32.2%)	n.s.
Kategorie 3	4 (3.6%)	0 (0.0%)	n.s.
Kategorie 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	n.s.
Kategorie 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	n.s.
Brust (BIRADS Kategorien), n (%) - Mammographie			
Kategorie 0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	n.s.
Kategorie 1	1 (0.9%)	1 (1.1%)	n.s.
Kategorie 2	1 (0.9%)	0 (0.0%)	n.s.
Kategorie 3	0 (0.0%)	1 (1.1%)	n.s.
Kategorie 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	n.s.
Kategorie 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	n.s.
Kategorie 6	0 (0.0%)	0 (0.0%)	n.s.
Operativ gesicherter Brustkrebs, (Diagnose nach Schilddrüsen- krebs), n (%)			
ja	1 (0.9%)	0 (0.0%)	n.s.
nein	110 (99.1%)	90 (100.0%)	n.s.
Operativ gesichertes Fibrom, n (%)			
ja	3 (2.7%)	1 (1.1%)	n.s.
nein	108 (97.3%)	89 (98.9)	n.s.

Tab. 10: Ultraschalluntersuchung der Brust und Mammographiedrüse

Laboruntersuchungen

Zu den durchgeführten Laboruntersuchungen gehörte außer der Bestimmung der Schilddrüsenparameter (siehe Tabelle 4) die Bestimmung des sog. kleinen Blutbildes, der Lipide, Glukose und Leberenzyme, der Sexualhormone, von Kalzium, Phosphat und Vitamin D sowie von Tumormarkern (Tabellen 11 bis 15).

Bei der Bestimmung des Blutbildes wurden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden; alle durchschnittlichen Werte lagen im Normbereich (Tabelle 11).

Variable	Normbereich	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahrscheinlichkeit P
Sog. kleines Blutbild				
Leukozyten, Mio./ μ l				
MW \pm SD	3.7-10.1	5.9 \pm 1.1	5.8 \pm 1.1	n.s.
Median (Spannweite)		5.9 (3.9-10.3)	5.7 (4.0-9.5)	
Erythrozyten, Mio./ μ l				
MW \pm SD	4.1-4.7	4.5 \pm 0.4	4.5 \pm 0.3	n.s.
Median (Spannweite)		4.5 (3.5-5.6)	4.5 (3.5-5.2)	
Hämoglobin, g/dl				
MW \pm SD	129-142	130.9 \pm 11.4	130.2 \pm 10.9	n.s.
Median (Spannweite)		132 (99-163)	130 (104-152)	
Erythrozyten-Sedimentationsrate (ERS)				
MW \pm SD	6.2-49.9	11.8 \pm 7.0	10.4 \pm 6.5	n.s.
Median (Spannweite)		10 (2-38)	9 (2-40)	

Tab. 11: Blutbild

Wie Tabelle 12 zeigt, hatten Patientinnen mit RIT einen niedrigeren Kalziumspiegel ($2,2 \pm 0,2$ vs. $2,4 \pm 0,3$; $P < 0,001$) und einen höheren Phosphatspiegel als die Kontrollen ($1,3 \pm 0,3$ vs. $1,2 \pm 0,2$; $P < 0,001$). In der RIT-Gruppe gab es häufiger Kalziumwerte unter der Norm (36,0% vs. 21,1%; $p < 0,05$), in der Kontrollgruppe dagegen waren die Kalziumwerte häufiger über der Norm (4,5% vs. 30,0%; $P < 0,001$). Die deutlicher erniedrigten Kalzium- und erhöhten Phosphatspiegel in der Fallgruppe sind durch die höhere Rate von parathyreoipriven Tetanien durch unbeabsichtigte Entfernung der Nebenschilddrüsen zu erklären (siehe Tabelle 4 und erniedrigte Parathormonspiegel in dieser Gruppe).

Variable	Normbereich	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahrscheinlichkeit P
Kalzium-Phosphat-Metabolismus*				
Kalzium, mmol/L				
MW \pm SD	2.15-2.5	2.2 \pm 0.2	2.4 \pm 0.3	<0.001
Median (Spannweite)		2.2 (1.3-2.7)	2.4 (1.8-3.2)	
Phosphat, mmol/L				
MW \pm SD	0.81-1.45	1.3 \pm 0.3	1.2 \pm 0.2	<0.001
Median (Spannweite)		1.3 (0.9-2.5)	1.2 (0.8-1.9)	
Vitamin D, ng/ml				
MW \pm SD	6.23-49.9	24.8 \pm 7.4	26.8 \pm 8.9	n.s.
Median (Spannweite)		22.5 (12.9-39.3)	27.3 (12.6-46.3)	
Kalzium-Phosphat-Metabolismus, n (%)**				
Kalzium, mmol/L				
<2.15		40 (36.0%)	19 (21.1%)	<0.05
[2.15; 2.5]		66 (59.5%)	44 (48.9%)	n.s.
>2.5		5 (4.5%)	27 (30.0%)	<0.001
Phosphat, mmol/L				
<0.81		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
[0.81; 1.45]		79 (71.2%)	82 (91.1%)	<0.002
>1.45		32 (28.8%)	8 (8.9%)	<0.002
Vitamin D, ng/ml				
<6.23		0 (0.0%)	0 (0.0%)	n.s.
[6.23; 49.9]		24 (100.0%)	22 (100.0%)	n.s.
>49.9		0 (0.0%)	0 (0.0%)	n.s.

Tab. 12: Kalzium, Phosphat, Vitamin D

Vitamin D, ng/ml: N = 24 (Patientinnen), N = 22 (Kontrollen)

*Angaben zu MW \pm SD und Median (Spannweite)

** Angaben zum Anteil der Werte unterhalb, innerhalb und oberhalb der Normbereichsgrenzen

Bis auf einen geringfügig niedrigeren Glukose-Wert in der Fallgruppe ($5,0 \pm 0,6$ vs. $5,2 \pm 0,6$; $P < 0,02$) ergaben die Untersuchungen der Lipide und der Leber-Pankreas-Funktion keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle 13). Ca. je 5% der Patientinnen nach RIT und 6% der Kontrollen hatten Glukose-Werte unterhalb des Normbereichs; 8% der Kontrollen hatten Werte über dem Normbereich.

Variable	Normbereich	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahrscheinlichkeit P
Lipide*				
Cholesterin, mmol/L				
MW±SD	<5.2	5.3±1.0	5.2±1.1	n.s.
Median (Spannweite)		5.1 (3.4-9.0)	5.0 (2.7-8.2)	
HDL (High-density Lipoprotein), mmol/L				
MW±SD	> 1.68	1.8±0.5	1.7±0.5	n.s.
Median (Spannweite)		1.8 (0.9-4.5)	1.7 (0.7-3.0)	
LDL (Low-density Lipoprotein), mmol/L				
MW±SD	< 2.59	3.2±1.0	3.1±1.0	n.s.
Median (Spannweite)		3.1 (0.2-8.0)	2.9 (0.4-5.9)	
Triglyceride, mmol/L				
MW±SD	<3.7	0.9±0.5	1.0±0.4	n.s.
Median (Spannweite)		0.8 (0.3-3.3)	0.9 (0.4-2.0)	
Lipide, n (%)**				
Cholesterin, mmol/L				
≤5.2		59 (53.2%)	51 (56.7%)	n.s.
>5.2		52 (46.8%)	39 (43.3%)	n.s.
HDL (High-density Lipoprotein), mmol/L				
≥1.68		48 (43.2%)	40 (44.4%)	n.s.
<1.68		63 (56.8%)	50 (55.6%)	n.s.
LDL (Low-density Lipoprotein), mmol/L				
≤2.59		30 (27.0%)	25 (27.8%)	n.s.
>2.59		81 (73.0%)	65 (72.2%)	n.s.
Triglyceride, mmol/L				
≤3.7		111 (100.0%)	90 (100.0%)	n.s.
>3.7		0 (0.0%)	0 (0.0%)	n.s.
Glukose und Leberenzyme*				
Glukose, mmol/L				
MW±SD	4.11-5.89	5.0±0.6	5.2±0.6	<0.02
Median (Spannweite)		5.0 (2.4-6.9)	5.2 (3.6-6.9)	
ALT (Alanin-Aminotransferase = GPT), U/L				
MW±SD	<33	16.4±6.1	16.4±12.2	n.s.
Median (Spannweite)		14.9 (6.3-39.2)	15.2 (4.2-116.0)	
AST (Aspartat-Aminotransferase = GOT), U/L				
MW±SD	<32	19.1±6.9	20.5±16.2	n.s.
Median (Spannweite)		18.5 (9.0-69.0)	18.2 (9.7-161.4)	
Glukose und Leberenzyme, n (%)**				
Glukose, mmol/L				
<4.11		5 (4.5%)	5 (5.6%)	n.s.
[4.11; 5.89]		101 (91.0%)	78 (86.7%)	n.s.
>5.89		5 (4.5%)	7 (7.8%)	n.s.
ALT (Alanin-Aminotransferase = GPT), U/L				
≤33		108 (97.3%)	89 (98.9%)	n.s.
>33		3 (2.7%)	1 (1.1%)	
AST (Aspartat-Aminotransferase = GOT), U/L				
≤32		110 (99.1%)	88 (97.8%)	n.s.
>32		1 (0.9%)	2 (2.2%)	

Tab. 13: Lipide, Glukose, Leberenzyme

*Angaben zu MW±SD und Median (Spannweite)

** Angaben zum Anteil der Werte unterhalb, innerhalb und oberhalb der Normbereichsgrenzen

Hinsichtlich der Sexualhormone fanden sich keine Gruppenunterschiede (Tabelle 14). Die LH- und FSH-Werte lagen bei beiden Gruppen überwiegend im Normbereich. Der Prolaktin-Wert lag bei beiden Gruppen gleich häufig unter (ca. 24%) bzw. über (11%) dem Normbereich. Bei der RIT-Gruppe lagen die Progesteron-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant seltener unter der Referenzbereichsgrenze (16,2% vs. 41,1%; $P < 0,01$). Der Testosteron-Spiegel lag bei beiden Gruppen in über 30% der Fälle über dem Normbereich.

Variable	Normbereich	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahrscheinlichkeit P
Sexualhormone*				
LH (Lutenisierendes Hormon), mIU/ml				
MW±SD	2.4-12.6	6.6±2.6	5.6±2.7	n.s.
Median (Spannweite)		6.0 (2.6-15.5)	5.5 (0.7-16.8)	
FSH (Follikelstimulierendes Hormon), mIU/ml				
MW±SD	2.4-12.6	6.2±2.4	6.1±5.0	n.s.
Median (Spannweite)		5.9 (1.7-17.5)	5.2 (0.7-42.3)	
Prolaktin, mIU/ml				
MW±SD	102-496	282.6±287.5	246.2±260.8	n.s.
Median (Spannweite)		256 (3.7-1990.0)	213 (3.6-1711.0)	
Progesteron, ng/ml				
MW±SD	0.2-1.5	2.2±8.3	1.3±2.6 0.3	n.s.
Median (Spannweite)		0.5 (0.1-77.5)	(0.1-14.7)	
Östradiol, pg/ml				
MW±SD	12.5-166	87.2±87.2	90.4±75.4	n.s.
Median (Spannweite)		64.3 (5.0-655.9)	67.7 (5.0-411.6)	
Testosteron, ng/ml				
MW±SD	0.084-0.481	0.5±0.4	0.6±0.6	n.s.
Median (Spannweite)		0.3 (0.0-1.7)	0.3 (0.0-2.9)	
Sexualhormone, n (%)**				
LH (Lutenisierendes Hormon), mIU/ml				
<2.4		1 (0.9%)	6 (6.7%)	n.s.
[2.4; 12.6]		101 (91.0%)	73 (81.1%)	n.s.
>12.6		9 (8.1%)	11 (12.2%)	n.s.
FSH (Follikelstimulierendes Hormon), mIU/ml				
<2.4		4 (3.6%)	4 (4.4%)	n.s.
[2.4; 12.6]		102 (91.9%)	78 (86.7%)	n.s.
>12.6		5 (4.5%)	8 (8.9%)	n.s.
Prolaktin, mIU/ml				
<102		26 (23.4%)	22 (24.5%)	n.s.
[102; 496]		73 (65.8%)	58 (64.4%)	n.s.
>496		12 (10.8%)	10 (11.1%)	n.s.
Progesteron, ng/ml				
<0.2		18 (16.2%)	37 (41.1%)	<0.01
[0.2; 1.5]		81 (73.0%)	37 (41.1%)	n.s.
>1.5		12 (10.8%)	16 (17.8%)	n.s.
Östradiol, pg/ml				
<12.5		4 (3.6%)	5 (5.6%)	n.s.
[12.5; 166.0]		92 (82.9%)	67 (74.4%)	n.s.
>166.0		15 (13.5%)	18 (20.0%)	n.s.
Testosteron, ng/ml				
<0.084		6 (5.1%)	3 (3.3%)	n.s.
[0.084; 0.481]		70 (63.1%)	55 (61.1%)	n.s.
>0.481		35 (31.5%)	32 (35.5%)	n.s.

Tab. 14: Sexualhormone

*Angaben zu MW±SD und Median (Spannweite)

** Angaben zum Anteil der Werte unterhalb, innerhalb und oberhalb der Normbereichsgrenzen

Die Bestimmung der Tumormarker ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle 15)

Variable	Normbereich	Patientinnen N=111	Kontrollen N=90	Irrtumswahrscheinlichkeit P
Tumormarker				
HE4 (epididymales Protein), pmol/L1				
MW±SD	<60,5	52.3±12.9	49.0±18.5	n.s.
Median (Spannweite)		53.0 (17.9-89.0)	44.0 (29.9-100.9)	
CEA (Carcinoembryonales Antigen), pg/ml2				
MW±SD	<3,8 / <5,5	1.6±1.9	2.2±3.8	n.s.
Median (Spannweite)	NR* / R**	1.0 (0.3-10.6)	1.5 (0.5-20.5)	
CA 125 II (Cancer Antigen 125), U/ml				
MW±SD	0-35	22.8±17.4	19.0±10.7	n.s.
Median (Spannweite)		16.9 (0.7-96.5)	16.2 (2.3-55.0)	
CA 15-3 II (Cancer Antigen 15-3), U/ml				
MW±SD	0-25	15.3±6.3	14.8±5.9	n.s.
Median (Spannweite)		14.8 (0.8-33.0)	14.1 (4.5-34.1)	
CRP (C-reaktives Protein), mg/L3				
MW±SD	<5	0.9±0.5	0.9±0.5	n.s.
Median (Spannweite)		0.8 (0.3-3.3)	0.8 (0.3-3.3)	
Tumormarker				
HE4, pmol/L1				
≤60.5		26 (86.7%)	17 (81.0%)	n.s.
>60.5		4 (13.3%)	4 (19.0%)	
CEA, ng/ml2				
Nicht-Raucher ≤3,8		59 (92.2%)	25 (96.2%)	n.s.
Raucher ≤5,5		5 (7.8%)	1 (3.8%)	
CA 125 II, U/ml				
≤35		91 (82.0%)	80 (88.9%)	n.s.
>35		20 (18.0%)	10 (11.1%)	
CA15-3 II, U/ml				
≤25		104 (93.7%)	83 (92.2%)	n.s.
>25		7 (6.3%)	7 (7.8%)	
CRP, ml/L3				
≤5		80 (94.5%)	67 (100.0%)	n.s.
>5		5 (5.5%)	0 (0.0%)	

Tab. 15: Tumormarker

NR* = Nichtraucher; R** = Raucher

HE4, pmol/L1: N = 30 (Patientinnen), N = 21 (Kontrollen)

CEA, ng/ml2: N = 64 (Patientinnen), N = 26 (Kontrollen)

CRP, ml/L3: N = 85 (Patientinnen), N = 67 (Kontrollen)

II. 1.5. AP4: Datenanalyse und Erarbeitung von Empfehlungen für die Untersuchung des Brustkrebsrisikos nach RIT eines Schilddrüsenkarzinoms bei Jugendlichen und jungen Frauen

In AP4 wurden die erhobenen Daten zusammenfassend bewertet und Empfehlungen für die Durchführung der Hauptstudie erarbeitet.

II. 1.5.1. Aktualisierung der Datenbank

Die erhobenen Daten wurden zur Dokumentation RIT-bedingter Nebenwirkungen in eine klinische Web-basierte Datenbank in Minsk eingepflegt. Die bereits bestehende MS Access Datenbank (Version MS Access 2007) wurde in einem englischsprachigen Manual (5). dokumentiert. Das in die Machbarkeitsstudie neu aufgenommene Formular wurde in die verfügbare MS Access Datenbank integriert.

II. 1.5.2. Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse der Machbarkeitsstudie

Fragestellung der Studie: Brustkrebs (und andere Krebserkrankungen)

1. In der Fallgruppe der Patientinnen nach RIT (n=111) wegen Schilddrüsenkarzinoms findet sich ein Fall von Brustkrebs, in der Kontrollgruppe (n=90) kein Fall. Dies würde in der Fallgruppe einer Inzidenz von 1% entsprechen; eine Verallgemeinerung dieser Beobachtung ist nicht zulässig wegen des geringen Stichprobenumfangs, des mit 33 Jahren in der Fallgruppe und 35 Jahren in der Kontrollgruppe weit unter dem mittleren Manifestationsalter für den Brustkrebs von ca. 65 Jahren liegenden Durchschnittsalters und der mit rund 21 Jahren in beiden Gruppen noch geringen Nachbeobachtungszeit.

2. In der Fallgruppe wurden drei Fälle von Zervixkrebs beobachtet, in der Kontrollgruppe kein Fall. Die Unterschiede der Krebshäufigkeiten zwischen Fall- und Kontrollgruppe sind nicht signifikant.

Nebenergebnisse bzgl. der Schilddrüsenerkrankung und deren Behandlung

1. In der Fallgruppe nach RIT finden sich erwartungsgemäß signifikant häufiger Patientinnen mit Schilddrüsenkrebs in höheren Stadien als in der Kontrollgruppe (T2-T4: 57% vs. 9%; N1 60% vs. 25%, M1: 25% vs. 0%).

2. In der Kontrollgruppe nach nicht vollständiger Entfernung der Schilddrüse wurden zwei Rezidive entdeckt, in der Fallgruppe kein Fall (n.s.). Es muß aber angemerkt werden, dass bei der Patientinnen-Rekrutierung ca. 20% der für die Kontrollgruppe vorgesehenen Frauen ohne RIT wegen eines Rezidivs in der Anamnese ausgeschlossen werden mussten. Die damit deutlich geringere Rezidivhäufigkeit nach Thyreoidektomie und RIT spricht eindeutig für den Erfolg dieses Therapieansatzes auch in Tumorstadien mit scheinbar niedrigerem Risiko.

3. Bei 45% der Patientinnen mit RIT führte die Levothyroxintherapie zu der in höheren Tumorstadien gewünschten vollständigen TSH-Suppression; auf der anderen Seite

wurde eine TSH-Erhöpfung im Sinne einer latenten Hypothyreose bei 7% der Patientinnen der Fallgruppe beobachtet. Letzteres ist inakzeptabel und sollte durch häufigere Kontrollen der Hormonsubstitution und ggf. Anpassung der Levothyroxindosis vermieden werden.

Demgegenüber standen 40% der Patientinnen der Kontrollgruppe unter Levothyroxindosen, die zu einer vollständigen TSH-Suppression führten. Diese Form der Therapie wird wegen möglicher Nebenwirkungen bei Patienten in niedrigen Tumorstadien wie in der Kontrollgruppe heute als nicht mehr adäquat betrachtet.

4. Die Hypokalzämie aufgrund einer unbeabsichtigten Mitentfernung der Nebenschilddrüsen ist eine typische Komplikation der Operation eines Schilddrüsenkarzinoms. Nach den Laborwerten war ein erniedrigtes Parathormon bei 35% und ein erniedrigtes Kalzium bei 36% der Patientinnen mit RIT festzustellen, während sich diese Prozentsätze in der Kontrollgruppe auf 9% bzw. 21% beliefen. Die auffallend häufigen laborchemischen Zeichen einer parathyreopriven Tetanie vor allem in der Fallgruppe sind wohl darauf zurückzuführen, dass die Altersspannen in der Fallgruppe von 4,2 bis 18,0 Jahre und in der Kontrollgruppe von 6,8 bis 18,0 Jahre reichten und somit bei einem nicht unerheblichen Teil der Fälle technisch schwierige Schilddrüsenoperationen im frühen Kindesalter vorgenommen werden mussten. Die Substitution der parathyreopriven Tetanie mit Vitamin-D Präparaten bedarf regelmäßiger Kontrollen und ggf. Dosisanpassungen.

Nebenbefunde bzgl. der gynäkologischen Anamnese und Untersuchung

1. Die gynäkologische Untersuchung erbrachte bei 51% der Patientinnen der Fall- und bei 36% der Kontrollgruppe auffällige und im einzelnen sehr unterschiedliche morphologische und funktionelle Befunde (mit 12% am häufigsten Zervixerosionen in der Fallgruppe und entsprechend in der Kontrollgruppe bei 13% am häufigsten Myome).

2. Der auffälligste Nebenbefund ist die hohe Häufigkeit der Infertilität (nach WHO Definition, 47) von 23% in der Fallgruppe gegenüber nur 4% in der Kontrollgruppe. Entsprechend liegt der Prozentsatz von Frauen, die schwanger wurden mit 76% in der Fallgruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe mit 92%. Zu den Ursachen dieses Unterschieds, der in dieser Form bisher nicht beobachtet wurde (48), kann derzeit nur spekuliert werden. Eine Rolle könnte die Führung der Schilddrüsenhormontherapie einerseits und die Substitution der parathyreopriven Tetanie andererseits spielen.

II. 1.5.3. Beurteilung der Machbarkeit – Empfehlungen

Die Frage nach einem erhöhten Risiko für Brustkrebs als Sekundärmalignom nach Behandlung eines Schilddrüsenkarzinoms mit Radioiod ist insbesondere für jüngere Frauen ohne Zweifel von Bedeutung.

Die Daten zu dieser Fragestellung aus publizierten Studien und deren Bewertung durch internationale und nationale Gremien (siehe Kapitel II. 1.1.1. – II. 1.1.4.) sind widersprüchlich und lassen keine eindeutige Risikoabschätzung zu. Hierbei spielt eine nicht unwesentliche Rolle, dass zur Beantwortung der oben gestellten Frage wegen des – wenn überhaupt nur geringfügig um wenige Prozent erhöhten – absoluten Risikos kontrollierte Studien an größeren Kollektiven von Schilddrüsenkarzinom-Patientinnen nach RIT und Kontrollen ohne RIT erforderlich sind.

Anzahl der Frauen, die langfristig an der Studie teilnehmen müssen, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten

Aus den Darstellungen in AP1 und AP2 und nachfolgenden Berechnungen wird abgeleitet, dass der Umfang entsprechender Kohorten von Schilddrüsenkarzinom-Patientinnen unter 40 Jahren 4.340 Patientinnen nach Radioiodtherapie und 660 Kontrollen ohne Radioiodtherapie umfassen sollte. Damit ließe sich eine etwa dreifache Erhöhung des relativen Risikos für ein Mammakarzinom nach Radioiodtherapie mit statistischer Signifikanz erfassen.

Länderübergreifende Auflistung von Kooperationszentren, die sich bereit erklären, Personen für langfristige Untersuchungen zu rekrutieren

Nach der Kontaktaufnahme in AP2 mit 10 Einrichtungen weltweit, die durch ihre Publikationen als Zentren für die Behandlung jüngerer Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ausgewiesen sind, konnten für eine sich an die Machbarkeitsstudie anschließenden Folgestudie rund 3.300 Patientinnen und 500 Kontrollen identifiziert werden.

Die 10 Studienzentren, die bisher Ihre Teilnahme unter der Voraussetzung einer ausreichenden Finanzierung einer Folgestudie zugesagt haben, sind im Folgenden noch einmal aufgelistet:

- Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCCM), Würzburg
- Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Münster
- Onkologisches Zentrum der Stadt Minsk und Zentrum für Schilddrüsentumore, Minsk, Belarus
- Stiftung ARNICA, Minsk, Belarus
- Institut für Endokrinologie und Metabolismus, Kiew, Ukraine
- Klinik für Nuklearmedizin und Endokrinologische Tumore, Gliwice, Polen
- Klinik für Endokrinologie, Universität Pisa, Italien
- Nationales Krebsinstitut (Instituto Nacional do Cancer - INCA), Rio de Janeiro, Brasilien
- Institut für Onkologie Vojvodina, Klinik für Nuklearmedizin, Sremska Kamenica, Serbien
- Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinik Coimbra, Portugal

Interesse an der Teilnahme an einer Folgestudie bekundete auch Frau Dr. Kuo von der Columbia University New York USA. Sie befasst sich mit der Auswertung des SEER-Registers in Hinblick auf die Fragestellung „Mammakarzinom nach Radioiodtherapie“ (31). Außerdem ist Frau Dr. Links von der niederländischen Arbeitsgruppe „Pediatric Thyroid Cancer“ an einer Kooperation interessiert (39). Es kann davon ausgegangen werden, dass es gelingen wird, durch konkrete Angebote zur finanziellen Kompensation des mit einer Folgestudie verbundenen Aufwands noch 2 – 3 weitere Studienzentren zu gewinnen. Damit erscheint es möglich, insgesamt 15 Zentren weltweit in eine Folgestudie einzuschließen und damit mindestens 4.340 Patientinnen nach RIT und 600 Kontrollen rekrutieren zu können.

Bereitschaft der betreffenden Frauen, über einen längeren Zeitraum an der Folgestudie teilzunehmen

Die Folgestudie wäre im Optimalfall als prospektive kontrollierte Beobachtungsstudie im Rahmen der lebenslangen Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms zu planen. Hierfür wäre zusätzlich zum Nachsorgeprogramm für das Schilddrüsenkarzinom ein Brustkrebsscreening in regelmäßigen, mindestens 2-jährigen Abständen, beginnend etwa 10 Jahre nach der Operation des Schilddrüsenkrebses über eine Beobachtungszeit von mindestens 30 Jahren durchzuführen. Es erscheint aber aufgrund der bei rund 5.000 Patientinnen aus 15 Zentren zu erwartenden Compliance-Probleme als schwierig, eine Beobachtungsstudie über einen solch langen Zeitraum weltweit zu organisieren.

Die Alternative besteht in einer Fall-Kontrollstudie mit einmaliger Durchführung des Brustkrebsscreenings im Rahmen eines nach den jeweiligen Standards anstehenden Nachsorgetermins für das Schilddrüsenkarzinom. Da nicht alle Patientinnen konsequent jährliche Nachsorgetermine wahrnehmen, sollten für die Folgestudie mindestens 3 Jahre angesetzt werden. Es ist davon auszugehen, dass die Bereitschaft der Schilddrüsenkarzinom-Patientinnen zur Mitarbeit an einer solchen zeitlich begrenzten Studie ausgesprochen hoch ist.

Auflistung der obligatorischen bzw. fakultativen Untersuchungen

Für das Screening wurde die Kombination aus klinischer Untersuchung und Sonographie der Mammae gewählt. Dieses Programm steht in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der internationalen Gruppe zur Harmonisierung der Richtlinien zum Brustkrebsscreening bei weiblichen Überlebenden von Krebserkrankungen im Kindes-, Jugend- oder jungen Erwachsenenalter nach Strahlenexposition der Brust, in denen als Basisuntersuchung eine klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation) und eine Ultraschalluntersuchung der Brust empfohlen wird (41). Die Mammographie ist bei jungen Frauen wegen des zu dichten Brustgewebes schwer beurteilbar und wegen der Strahlenexposition aus ethischen Gründen bei der Folgestudie an Patientinnen < 40 Jahre (49) mit einem allenfalls gering erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom kaum vertretbar.

Nach den Ergebnissen systematischer Untersuchungen ist für die Palpation als klinischer Untersuchung zur Entdeckung des Brustkrebses von einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 54% auszugehen (50). Speziell bei jüngeren Frauen (< 40 Jahre) mit auffälligen Befunden bei der Palpation und/oder klinischen Symptomen kann die Ultraschalluntersuchung der Mammae zu einer zwar nur unwesentlichen Erhöhung der Sensitivität auf 96% bei allerdings sehr deutlicher Steigerung der Spezifität auf 89% führen (51). Trotzdem bedingt die, mit dieser Spezifität von 89% verbundene, zu erwartende Rate von rund 10% falsch positiven Befunden nicht zu unterschätzende Limitationen für eine Folgestudie an 5.000 Patientinnen, denn sie führt bei rund 500 Frauen zu einer ergänzenden Mammographie als notwendiger Folgeuntersuchung (s.u.).

Zusätzliche Untersuchungen im Rahmen der regulären Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms - wie Sonographie des Halses, Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin und Überprüfung der Stoffwechsellage durch Bestimmung von fT4 bzw. fT3 und TSH - sollen außerhalb der Studienfinanzierung über die Krankenversicherungen abgedeckt werden.

Zeitlicher und finanzieller Aufwand

Im Rahmen der Machbarkeitsstudie entstand ein relativ großer Aufwand für die Durchführung der einzelnen Arbeitspakete durch die wissenschaftliche Analyse des Status-quo (AP1), die Suche nach Partnern für eine Folgestudie und die Recherche nach den an den Standorten verfügbaren Daten zu möglichen Studienkollektiven (AP2). Die praktische Erprobung eines umfangreichen Studienprotokolls mit obligatorischen und fakultativen Anteilen in Zusammenarbeit mit den Kolleginnen in Minsk (AP3) und die Analyse der erhobenen Daten in Hinblick auf eine mögliche Folgestudie (AP4) stellten ebenso einen nicht unerheblichen Zeitaufwand dar.

Das Programm für eine Folgestudie kann zwar auf das Brustkrebscreening beschränkt werden. Es bedarf aber zusätzlich einer sorgfältigen und qualitätskontrollierten Erfassung der individuellen Ergebnisse der routinemäßigen Bestimmung der Hormone fT4 (oder besser fT3) sowie des TSH als möglicher Confounder für das Brustkrebsrisiko. Außer der Untersuchung der Patientinnen nach RIT und Kontrollen bedarf es einer Studienorganisation, die von einer speziell zu etablierenden Studienzentrale, die auch das Studienregister führt, geleitet werden muss. Die Zentrale bedarf der Unterstützung von speziell geschulten und für die Tätigkeit im Rahmen der Studie finanzierten Mitarbeitern/innen an den einzelnen Studienzentren. Dieses Personal ist für die Studienorganisation vor Ort zuständig und hat vielfältige Aufgaben von der Identifikation und Einbestellung studiengeeigneter Patientinnen nach RIT, der Information über Studienziel und Organisation der Untersuchungen bis hin zur Datenerfassung und deren Qualitätskontrolle sowie der Kommunikation mit der Studienzentrale.

Das Untersuchungsprogramm für die Folgestudie – bestehend aus Palpation und Ultraschalluntersuchung – ist zwar nicht sehr aufwändig. Nach den Sätzen der deutschen Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) würden hierdurch Kosten pro Untersuchung in Höhe von rund 65 € plus 25% Overhead für Infrastrukturkosten, also insgesamt ca. 85 € entstehen. Zur Sicherheit sollte wegen der in anderen Ländern wie z.B. den USA mit 300 - 400 \$ zu erwartenden deutlich höheren Kosten von einem Kostensatz von durchschnittlich 200 € für das Brustkrebscreening ausgegangen werden.

Danach ergibt sich folgende Kalkulation für das Brustkrebscreening:

200 € für die Untersuchung mal 5.000 Patientinnen = 1.000 T€

Aufgrund der mit 89% für ein Screeningverfahren niedrigen Spezifität der Mammasonographie bedarf es bei rd. 10% der gescreenten Patientinnen mit auffälligen Befunden einer weitergehenden Diagnostik mittels Mammographie.

100 € für die Mammographie mal 500 Patientinnen = 50 T€

Für das Studienregister muss Software beschafft werden, die der gesicherten elektronischen Dokumentation der Patientendaten im Sinne einer elektronischen Patientenakte für Studienzwecke dient.

Kosten für Studiensoftware = 200 T€

Summe einmalige Kosten = 1.250 T€

Die Studienorganisation muss zentral und dezentral erfolgen. Hierzu bedarf es eines nicht unerheblichen personellen Aufwands.

Für die Studienzentrale sind anzusetzen:

1 Wissenschaftler, 1 Informatiker à ca.100 T€ pro Jahr = 200 T€

2 Dokumentare à ca. 60 T€ pro Jahr = 120 T€

+ 25% Overhead auf 320 T€ = 80 T€

Teilsumme = 400 T€

Für die teilnehmenden 15 Studienzentren werden angesetzt:

15 Dokumentare (50%) = 7,5 Stellen à ca. 60 T€ pro Jahr = 450 T€

+ 25% Overhead auf 150 T€ = 113 T€

Teilsumme = 563 T€

Summe Personalkosten pro Jahr = 963 T€

Bei einer für die Folgestudie als minimal angenommen Laufzeit von 3 Jahren würden sich Gesamtkosten in Höhe von rd. 4.150 T€ ergeben.

Datensicherheit / Datenschutz

In Kapitel II. 1.2.5. wird ausführlich dargestellt, welche Vorgaben bzgl. der Datensicherheit und des Datenschutzes bei der Machbarkeitsstudie zu erfüllen waren. Diese konnten sämtlich eingehalten werden, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Studienzentrale in Würzburg und das Studienzentrum in Minsk seit ca. 20 Jahren eng zusammenarbeiten und eine gemeinsam entwickelte Infrastruktur in Form eines geschützten, web-basierten Registers für kindliche Schilddrüsenkarzinome bereits existierte. Für eine mögliche Folgestudie sollte dieses Register durch eine Datenbank für elektronische Akten von Studienpatienten ersetzt werden, wobei hierbei auf kommerzielle Produkte zurückgegriffen werden kann.

Patientenrechte / Ethische Fragen

Das nach dem bisherigen Erkenntnisstand geringe Risiko für ein Mammakarzinom nach Radioiodtherapie eines Schilddrüsenkarzinoms bei Patientinnen < 40 Jahre wirft die Frage auf, ob ein systematisches Brustkrebscreening mit bildgebenden Verfahren zu Studienzwecken überhaupt gerechtfertigt ist. Was die Mammographie betrifft, so wird weltweit davon Abstand genommen, diese Methode wegen des zu dichten Brustgewebes, aber auch wegen der Strahlenexposition bei mit geringem Risiko behafteten Frauen < 40 Jahre zum Brustkrebscreening einzusetzen. Neben der Abwägung des Risikos der Strahlenexposition durch die Mammographie gegenüber den Nutzen der möglicherweise frühzeitigen Erkennung eines Mammakarzinoms spielen dabei Überlegungen zur Treffsicherheit von Screeningverfahren generell und möglichen „Überdiagnosen“ eine erhebliche Rolle.

Verfahren für das Massenscreening sollten generell eine möglichst hohe Spezifität von nahezu 99% aufweisen (bei ausreichender Sensitivität in der Größenordnung von 95%). Bei niedrigerer Spezifität resultiert eine u.U. hohe Rate von falsch positiven Befunden; in der Größenordnung von 5% bei der Mammographie, und 10% bei der Mammasonographie in Kombination mit der Palpation.

Für die Machbarkeitsstudie wurde zum apparativen Screening die Sonographie zusätzlich zur Palpation der Brust eingesetzt. Geht man von den erwähnten 10% falsch positiven Befunden bei der Kombination dieser Verfahren aus, so ist bei einem Studienkollektiv von 5.000 Patientinnen nach RIT damit zu rechnen, dass 500 Verdachtsfälle für ein Mammakarzinom detektiert werden, ohne dass diese Erkrankung tatsächlich besteht. Die betroffenen Patientinnen werden durch diesen Verdacht und die Notwendigkeit der Durchführung einer Mammographie zum Ausschluss eines Karzinoms hochgradig verunsichert und u.U. noch längere Zeit psychisch an dieser Situation leiden.

Auf der anderen Seite stellt sich selbst im Falle eines richtig frühzeitig durch das Screening diagnostizierten kleinen Mammakarzinoms und der dann regelhaft folgenden Operation die Frage, ob und wann der Tumor klinisch relevant geworden wäre. Man spricht hier von „Überdiagnose“ als der Diagnose einer Erkrankung, die sich ohne eine Untersuchung nie bemerkbar gemacht und keine Beschwerden ausgelöst hätte. Es gibt keine verlässlichen Abschätzungen zur Häufigkeit von Überdiagnosen bei der Mamma-Sonographie; für die Mammographie werden 10 – 50% diskutiert (53). Diese Problematik müsste bei einer Folgestudie im Rahmen eines „shared decision makings“ mit den Patientinnen intensiv diskutiert werden. Der Aufwand bei der Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen wird dadurch nicht unwesentlich erhöht.

Zusammenfassende Bewertung

Die Machbarkeitsstudie hat gezeigt, dass eine Folgestudie an ca. 5.000 Schilddrüsenkarzinom-Patientinnen < 40 Jahre (4.340 nach RIT, 660 Kontrollen) in der Zusammenarbeit von ca. 15 Studienzentren weltweit im Prinzip machbar ist. Eine Follow-Up-Studie über 10 - 30 Jahre nach der RIT erscheint aus Praktikabilitäts- und Compliance-Gründen als kaum durchführbar. Bei der Konzeption der Folgestudie sollte deshalb eine Fall-Kontrollstudie bei Patientinnen < 40 angestrebt werden, bei denen die Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms 20 - 30 Jahre zurückliegt. Der organisatorische Aufwand und die Kosten für eine solche Studie sind jedoch nicht unerheblich.

Allerdings erscheint ein Brustkrebscreening bei einem größeren Patientinnenkollektiv mit allenfalls gering erhöhtem Risiko für ein Mammakarzinom nach Radioiodtherapie wegen der zu erwartenden hohen Rate falsch positiver Befunde in der Größenordnung von 10% und einer nicht genauer zu beziffernden Zahl von „Überdiagnosen“ als ethisch nicht unproblematisch. Diese Bedenken treffen auf das Kontrollkollektiv, bei dem keine Strahlenexposition als risikoerhöhender Faktor zum Tragen kommt, in noch ausgeprägterer Form zu. Deshalb müssen die Patientinnen in die Entscheidung zum Brustkrebscreening im Sinne eines „shared decision makings“ aktiv eingebunden werden.

Die Machbarkeitsstudie hat eine ganze Reihe von Nebenbefunden ergeben, die einer besonderen Beachtung bei der Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms bedürfen (wie ein erhöhtes Rezidivrisiko bei nicht vollständig thyreoidektomierten und mit Radioiod nachbehandelten Patientinnen, der Notwendigkeit der engen Führung der Patientinnen und der sorgfältigen Überwachung der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen und ggf. auch bei parathyreoopriven Tetanien mit Vitamin-D Präparaten).

Forschungsbedarf ergibt sich zur Frage einer erhöhten Rate von Infertilität nach Radioiodtherapie eines Schilddrüsenkarzinoms, die in 23% der Fälle dieser Gruppe und rund sechsmal häufiger als in der Kontrollgruppe beobachtet wurde. Eine Folgestudie zu dieser Thematik dürfte – im Vergleich zur Brustkrebsthematik – mit wesentlich geringeren Fallzahlen durchführbar sein.

II. 2. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplanes

Der Nutzen entspricht den im Projektantrag formulierten Zielsetzungen.

II. 3. Während der Durchführung des Vorhabens dem AN bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Durchführung des Vorhabens wurden keine Vorhaben mit vergleichbarem Inhalt bekannt.

II. 4. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

Die systematische Literaturanalyse und ein Resümee der Machbarkeitsstudie sowie die Beobachtungen zur Infertilität nach RIT sollten veröffentlicht werden.

Literatur

1. Reiners C, Biko J, Haenscheid H, Hebestreit H, Kirinjuk S, Baranowski O, Marlowe RJ, Demidchik E, Drozd V, Demidchik Y. Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 3039-3048.
2. ICRP Publication 53. *Annals of the ICRP, Vol 18, 1-4.* 1987. Radiation dose to patients from pharmaceuticals. Pergamon Press Oxford 1988
3. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med.* 2006; 47: 648-654
4. Schriftlicher Bericht zu AP1 und AP2 vom 25.08.2013
5. Abschlussbericht vom 12.11.2014
6. Zwischenbericht vom 23.08.2016
7. Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees SA, Reiners C, Hänscheid H. I-131 activities as high as safely administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: E1268-1271
8. Lyshchik A, Drozd V, Reiners C. Accuracy of three-dimensional ultrasound for thyroid volume measurement in children and adolescents. *Thyroid* 2004; 14:113-120
9. Lyshchik A, Drozd V, Schloegl S, Reiners C. Three-dimensional ultrasonography for volume measurement of thyroid nodules in children. *J Ultrasound Med* 2004; 23:247-254
10. Lyshchik A, Drozd V, Demidchik
11. Schlögl S, Andermann P, Luster M, Reiners C, Lassmann M. A novel thyroid phantom for ultrasound volumetry: determination of intraobserver and interobserver variability. *Thyroid* 2006;16: 41-46
12. Drozd VM, Saenko VA, Brenner AV, Drozdovitch V, Pashkevich VI, Kudelsky AV, Demidchik YE, Branovan I, Shiglik N, Rogounovitch TI, Yamashita S, Biko J, Reiners C. Major Factors Affecting Incidence of Childhood Thyroid Cancer in Belarus after the Chernobyl Accident: Do Nitrates in Drinking Water Play a Role? *PLoS One*; 2015; 23: e0137226
13. Fridman M, Drozd V, Demidchik Y, L. Levin L, Branovan D, Shiglik N, Schneider R, Biko J, Reiners C. Second primary malignancies in Belarus patients with post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25:725-734
14. <http://www.um-mainz.de/rfl/newsletter/newsletter-11-2015/november-2015.html?L=09>
15. <http://www.pancaresurfup.eu/>
16. <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/strahlentherapie-und-radioonkologie/home/forschung/forschungsschwerpunkte.html>
17. Bartkowiak et al. Second cancer after radiotherapy, 1981-2007. *Radiother Oncol* 2012; 105:122-6
18. Clement SC et al: Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma – A systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2015; 41: 925-934
19. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89:1638-1644
20. Khang AR, Cho SW, Choi HS, Ahn HY, Yoo WS, Kim KW, Kang KW, Yi KH, Park DJ, Lee DS, Chung JK, Cho BY, Park YJ. The risk of second primary malignancy is increased in differentiated thyroid cancer patients with a cumulative (131) I dose over 37 GBq. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 23:220-227
21. Lang BH, Wong IO, Wong KP, Cowling BJ, Wan KY. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. *Surgery* 2012; 151:844-850

22. Fallahi B, Adabi K, Majidi M, Fard-Esfahani A, Heshmat R, Larijani B, et al. Incidence of second primary malignancies during a long-term surveillance of patients with differentiated thyroid carcinoma in relation to radioiodine treatment. *Clin Nucl Med* 2011; 36:277-282
23. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:504-515
24. Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ, Rame JP, Berthet P, Babin E, et al. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:685-691
25. Dutch Cochrane Centre risk of bias tool: <http://www.dcc.cochrane.org/beoordelingsformulieren>
26. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924-926
27. Hirsch D, Shohat T, Gorshtein A, Robenshtok E, Shimon I, Benbassat C. Incidence of Nonthyroidal Primary Malignancy and the Association with (131)I Treatment in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26:1110-1116
28. Piciu D, Pestean C, Barbus E, Larg M, Piciu A. Second malignancies in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with low and medium activities of radioactive I-131. *Clujul Medical* 2016; 89:384-389
29. Silva-Vieira M, Carrilho Vaz S, Esteves S, Ferreira TC, Limbert E, Salgado L, Leite V. Second Primary Cancer in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Does Radioiodine Play a Role? *Thyroid* 2017; 27:1068-1076
30. Izhakov E, Barchana M, Liphshitz I, Silverman BG, Stern N, Keinan-Boker L. Trends of Second Primary Malignancy in Patients with Thyroid Cancer: A Population-Based Cohort Study in Israel. *Thyroid* 2017; 27:793-801
31. Kuo JH, Chabot JA, Lee JA: Breast cancer in thyroid cancer survivors: An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results-9 database. *Surgery* 2016; 159:23-9
32. Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K. Brustkrebs bei jungen Frauen nach Therapie eines Hodgkin-Lymphoms im Kindes und Jugendalter. *Dtsch Arztebl* 2014, 111:3-9
33. Strahlenschutzkommission (SSK): Zusammenfassung und Bewertung der Jahrestagung 2010 der Strahlenschutzkommission: Medizinischer Fortschritt und Strahlenschutz. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, Verabschiedet in der 248. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 14./15. April 2011
34. Strahlenschutzkommission (SSK): Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie zur Überprüfung des Behandlungserfolges. Empfehlung der Strahlenschutzkommission, Verabschiedet in der 251. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 25.10.2011
35. Dörr W. Pathogenesis of normal tissue side effects. In: Joiner M, Van der Kogel A (Hrsg.). *Basic Clinical Radiobiology*, 4th Edition, Kap. 13; Hodder Arnold, London 2009, 169-190
36. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) 2013 Report: Volume II „Sources, effects and risks of ionizing radiation“, Annex B - Effects of radiation exposure of children
37. Preston, DL, Mattson A, Holmberg, E. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002; 158:220-235
38. Hsieh FY, Lavori, PW.hD. Sample-Size Calculations for the CoxProportional Hazards Regression Model with Nonbinary Covariates. *Controlled Clinical Trials* 2000; 21 552-56.
39. Klein Hesselink MS, Nies M, Bocca G, Brouwers AH, Burgerhof JGM, van Dam EWCM, Havekes B, van den Heuvel-Eibrink MM, Corssmit EPM, Kremer LCM, Netea-Maier RT, van der Pal HJH, Peeters RP, Schmid KW, Smit JWA, Williams GR, Plukker JTM, Ronckers CM, van Santen HM, Tissing WJE, Links TP. Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma in The Netherlands: A Nationwide Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2031-2039
40. Journy NMY, Bernier MO, Doody MM, Alexander BH, Linet MS, Kitahara CM. Hyperthyroidism, Hypothyroidism, and Cause-Specific Mortality in a Large Cohort of Women. *Thyroid*. 2017; 27:1001-1010
41. Hercbergs A, Mousa SA, Leinung M, Lin HY, Davis PJ. Thyroid Hormone in the Clinic and Breast Cancer. *Horm Cancer*. 2018; 9:139-143

42.
Mulder RL et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2013; 14:e621-629
43.
Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 - 045OL
44.
American College of Radiologists BI-RADS Atlas 5th Edition,
<https://www.shop.acr.org/Default.aspx?TabID=55&ProductId=66931383>
45.
Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1-133
46.
American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010
47.
Glantz, S. *Medico-biological statistics*. Trans. with English. / S. Glantz. - M., Practice, 1998. - p-459
48.
Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care 2017, *Hum Reprod*. 2017; 32:1786-180.
49.
Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J*. 2002; 78: 92-93.
50.
Nekolla EA, Griebel J, Brix G. Radiation risk associated with mammography screening examinations for women younger than 50 years of age *Med Phys*. 2008; 18:170-179
51.
Chiarelli AM, Majpruz V, Brown P, Thériault M, Shumak R, Mai V: The contribution of clinical breast examination to the accuracy of breast screening. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101:1236-1243
52.
Lehman CD, Lee CI, Loving VA, Portillo MS, Peacock S, De Martini WB: Accuracy and value of breast ultrasound or primary imaging evaluation of symptomatic women 30-39 years of age. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 199:1169-1177
53.
Molleran VM. Will supplemental screening ultrasound increase breast cancer overdiagnosis? *Acad Radiol*. 2015; 22:967-972

ANLAGEN

Anlage 1 _ Literaturreview (Ergänzung 2016-2017)

Erstautor Jahr Land (Ref.)	Design Setting	Ausschlußkriterien	Auswertung J Follow-up, J Loss to Follow-up, %	N SDC (Therapie) N oder % Frauen N oder % Bestrahlung Alter SDC Diagnose	Vergleichspopulation	N sekundärer BC N oder % Bestrahlung	BC-Risiko nach SDC	BC-Risiko nach RIT
Hirsch D, 2016 Israel (27)	Retrospektive Kohortenstudie	Zweitumor < 2 J	Follow-up (Mittel): 9,3 ± 9,6 J Median: 6 J (0-62 J)	1.945 SDC Frauen: 79%	Frauen: 49 BC 39 RIT	BC häufigste SPM	HR after > 5,6 GBq: 1,09 95%CI: 0,63–,9 nicht signif. erhöht	
Picui D, 2016 Rumänien (28)	Retrospektive Kohortenstudie Institut für Onkologie Oncology Cluj-Napoca	Follow-up < 5 J	1970 - 2003 Follow-up (Median): 15,2 J (10-43 J)	Frauen: 1.768 SDC I-131 (Mittel): 2,3 ± 0,8 GBq	Frauen: 14 BC I-131 (Mittel): 2,6 ± 0,1 GBq	RR=10,6 95%CI: 5,9-18,9 p<0,0001	Niedrige bis mittlere verab- reichte Aktivitäten Keine signifikante Korrelation SPM Brust und RIT: p=0,6228	
Silva-Vieira M, 2017 Portugal (29)	Retrospektive Kohortenstudie Portugisisches Institut für Onkologie Lisabon	Follow-up < 5 J Inoperabler SDC Bestrahlung vor SDC-Diagnose	1998 - 2009 Follow-up (Median): 8,8 J (5,0-17,0 J)	2.031 SDC RIT: 1.570 Keine RIT: 461 Frauen: 1.682 (83%) SDC 1.270 RIT (81%) Alter (Median): 48 J (5-90 J) 36 Frauen < 18 J	Frauen: 40 BC 32 RIT (30%) 8 keine RIT (32%)	BC häufigste SPM 40 (31%)	SPM generell häufiger nach RIT, kein Unterschied bei BC	
Izhakov E, 2017 Israel (30)	Retrospektive Kohortenstudie Israelisches Krebsregister	Zweitumor < 1J	1980 - 2011 Follow-up (Median) 9,7 J (1-30 J)	Frauen: 8.842 SDC	Frauen: 258 BC	SIR=1,44 95% CI: 1,26-1,61 p < 0,05	Keine Angaben zur RIT	
Kuo, JH 2016 (31)	Retrospektive Kohortenstudie SEER-Register, USA		1973-2011	707.678 Frauen mit BC 53.853 SDC	Frauen: 1.750 BC	IRR 3,35 bei Pat >50 J und SDC vor > 20 J p<0,001	SDC Pat. mit BC hatten weniger RIT als SDC ohne BC (s)	

Abkürzungen: SDC = Schilddrüsenkarzinom, RIT = Radiotherapie, SPM=Sekundäres Primärmalignom, BC = Brustkrebs, E = Expected (Erwartet), HR = Hazard ratio, O = Observed (Beobachtet), OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SIR = Standardisierte Inzidenzrate, IRR = Inzidenzraten Ratio/Erstautor

Anlage 2

Tabelle 1: Externe Qualitätskontrolle Labor Minsk: Zertifikat in deutscher Übersetzung, 1. Quartal 2017

Minsk City Cabinet for Quality Control of Clinical Laboratory Research
UZ „City Clinical Hospital“.

RESULTS

External quality control of immunological studies, hormones and oncomarkers
Quarter 1, 2017

Clinico-diagnostic laboratory LTD MedEx-Lab

No.	Index	Method	-2S	-1S	X-mean	+1S	+2S
1	Albumin	Cobas 607(455-759) nmol/l				45,88	
2	Protein total	Cobas 15,7(12,6-18,8) µmol/l			58,1		
3	Glucose	Cobas 2,39(1,91-2,87) µU/ml		5,9			
4	Urea	Cobas 47,2(35,4-59) pmol/l			6,87		
5	Creatinine	Cobas 37,9(28,4-47,4) ng/ml					
6	Uric acid	Cobas 28,7(23-34,4) mU/ml			347		
7	Bilirubin total	Cobas 30,3(24,2-36,4) mU/ml			26,3		
8	Bilirubin direct	Cobas 790(632-948) µU/ml			18,7		
9	Cholesterol	Cobas 182(146-218) pg/ml			4,13		
10	Cholesterol HDL	Cobas 10,2(8,17-12,2) ng/ml	1,13				
11	Cholesterol LDL	Cobas 4,61(3,69-5,53) ng/ml		2,24			
12	Triglycerides	Cobas 17,1(12,8-21,4) ng/ml			1,1		
13	Amylase	Cobas 11,1(8,33-13,9) ng/ml				86,9	
14	Alanine aminotrasferase	Cobas 18,2(14,6-21,8) mU/ml		33			
15	Aspartate aminotrasferase	Cobas 109(8,72-131)U/ml		31,8		119,1	
16	Lactate dehydrogenase,LDH	Cobas41,3(33-49,6) U/ml			214		
17	Alkaline phosphatase, ALP	Cobas 71,7(57,4-86) U/ml				149	
18	Gamma-glutamyl transferase GGT					49,1	
19	Calcium				2,28		
20	Fe serum					18,2	
21	Transferrin					2,02	
22	Mg, Magnesium					0,98	

Control material: control serum RANDOX 1092 UN.

Conclusion: the results of the study of control material within the limits of the permissible values on the automatic biochemical analyzer Cobas Integra 400.

City Quality Control Office.

The doctor of quality control_____T.L.

Yasjukevich

The chief freelance Clinical and laboratory diagnostics Health Committee
of Minsk City Executive Committee_____I.V.

Demyantseva

Анlage 2

Табелле 2: Экстерне Квалитатсконтролле Лабор Минск: Зертфикат ин Руссисч, 1. Квартал 2017

Минский городской кабинет контроля качества клинических лабораторных исследований УЗ «Городская клиническая инфекционная больница».

РЕЗУЛЬТАТЫ

внешнего контроля качества лабораторных исследований I квартал 2017г.

Клинико-диагностическая лаборатория ООО МедЭкс-Лаб.

№	Показатель	Метод	-2s	-1s	Xcp	+1s	+2s
1.	Альбумин	BCG 43,7 (37,4-50) g/l				45,88	
2.	Общ белок	Biuret 56,9(45,3-68,5) g/l			58,1		
3.	Глюкоза	Hexokinase 6,22(5,29-7,15) mmol/l		5,9			
4.	Мочевина	Urease 6,71(5,67-7,75) mmol/l			6,87		
5.	Креатинин	Jaffe,kinetic 121(97,2-145) μmol/l		113			
6.	Мочевая кис-та	Uricase 338(298-380) μmol/l			347		
7.	Билирубин общ.	DPD 27,1(21,4-32,8) μmol/l			26,3		
8.	Билирубин пр.	DPD 18,0(14,2-21,8) μmol/l			18,7		
9.	Холестерин	CHOD-PAP 4,17(3,63-4,71) mmol/l			4,13		
10.	ХС выс. плот-ти	Immujsep 1,29(1,1-1,48) mmol/l	1,13				
11.	ХС низк. пл-ти	CHOD-PAP 2,39(2,09-2,69) mmol/l		2,24			
12.	Триглицериды	GPO-PAP 1,07(0,9-1,24) mmol/l			1,1		
13.	Амилаза	pNP G3 82(70-94) U/l				86,9	
14.	АлАТ	IFCC 35(28-42) U/l		33			
15.	АсАТ	IFCC 34(27-41) U/l		31,8			
16.	ЛДГ	Lact → Pyruv 210(179-241) U/l			214		
17.	Щелочная фосф-за	IFCC AMP 140(119-161) U/l				149	
18.	Гамма-ГТП	g-G-3c-4n 45(38-52) U/l				49,1	
19.	Кальций	NM-ВАРТА 2,25 (2,02-2,48) mmol/l			2,28		
20.	Железо	Ferrozine 17,4(14,3 -20,5) μmol/l				18,2	
21.	Трансферрин	Immunoturbid 1,83(1,46-2,2) g/l				2,02	
22.	Магний	Xylid Blu 0,916(0,806-1,026) mmol/l				0,98	

Контрольный материал: контрольная сыворотка RANDOX 1092 UN.

Заключение: Результаты показателей исследования контрольного материала в пределах допустимых значений на автоматическом биохимическом анализаторе **Integra 400**.

Городской кабинет контроля качества.

Врач контроля качества  Т.Л. Ясюкевич

Главный внештатный специалист по
клинико-лабораторной диагностике
комитета здравоохранения Мингорисполкома

 И.В.Демянцева

Anlage 2

Tabelle 3: Externe Qualitätskontrolle Labor Minsk: Zertifikat in deutscher Übersetzung, 2. Quartal 2017

Minsk City Cabinet for Quality Control of Clinical Laboratory Research

UZ „City Clinical Hospital“.

RESULTS External quality control of immunological studies, hormones and oncomarkers
Quarter 2, 2017

Clinico-diagnostic laboratory LTD MedEx-Lab

No.	Index	Method	-2S	-1S	X-mean	+1S	+2S
<i>Pituitary-adrenal system</i>							
1	Cortisol	Cobas 607(455-759) nmol/l				682,1	
2	DHEA-Sulfate)	Cobas 15,7(12,6-18,8) µmol/l			16,12		
<i>Tyroids</i>							
1	Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	Cobas 2,39(1,91-2,87) µU/ml				2,57	
2	T4 Free - ng/dL	Cobas 47,2(35,4-59) pmol/l			46,42		
3	Thyroglobulin (Tg)	Cobas 37,9(28,4-47,4) ng/ml			40,06		
<i>Reproductive system</i>							
1	Follicle stimulating hormone, FSH	Cobas 28,7(23-34,4) mU/ml			29,96		
2	LuteinizingHormone (LH)	Cobas 30,3(24,2-36,4) mU/ml			31,01		
3	Prolactin	Cobas 790(632-948) µU/ml			809		
4	Estradiol	Cobas 182(146-218) pg/ml			185		
5	Progesterone	Cobas 10,2(8,17-12,2) ng/ml			9,88		
6	Testosterone	Cobas 4,6(3,69-5,53) ng/ml				4,88	
<i>Oncomarkers</i>							
1	PSA (Total)	Cobas 17,1(12,8-21,4) ng/ml			17,9		
2	PSA (Free)	Cobas 11,1(8,33-13,9) ng/ml			11,77		
3	Total b-HCG	Cobas 18,2(14,6-21,8) mU/ml			17,78		
4	CA 125	Cobas 109(8,72-131)U/ml				119,1	
5	CA 15-3	Cobas 41,3(33-49,6) U/ml		35,92			
6	CA 19-9	Cobas 71,7(57,4-86) U/ml					85,56

Control SerumRANDOX Immunoassay Premium Plus Level 2 lot 1621EC.

Conclusion: The results of the control serum test values within the limits of allowable values on electro-chemiluminescent analyzers Cobas e 411.

City Quality Control Office.

The doctor of quality control_____T.L.

Yasjukevich

The chief freelance Clinical and laboratory diagnostics Health Committee of Minsk City

Executive Committee_____I.V. Demyantseva

Anlage 2

Таблица 4: Экстерне Qualitätskontrolle Labor Minsk: Zertifikat in Russisch, 2. Quartal 2017

Минский городской кабинет контроля качества клинических лабораторных исследований УЗ «Городская клиническая инфекционная больница».

РЕЗУЛЬТАТЫ

внешнего контроля качества иммунологических исследований, гормонов и онкомаркеров II квартал 2017г.

Клинико-диагностическая лаборатория ООО МедЭкс-Лаб.

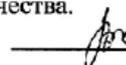
№	Показатель	метод	-2	-1	сп	+1	+2s
гипофизарно-надпочечниковая система							
1	Кортизол	Cobas 607(455-759) nmol/l				682,1	
2	ДГЭА-сульфат	Cobas 15,7(12,6-18,8) µmol/l			16,12		
тироиды							
1	Тиреотропный гормон	Cobas 2,39(1,91-2,87)µU/ml				2,57	
2	Тетраiodтиронин св Т4	Cobas 47,2(35,4-59) pmol/l			46,42		
3	Тироглобулин TG	Cobas 37,9(28,4-47,4)ng/ml			40,06		
репродуктивная система							
1	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	Cobas 28,7(23-34,4) mU/ml			29,96		
2	Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	Cobas 30,3(24,2-36,4) mU/ml			31,01		
3	Пролактин	Cobas 790(632-948) µU/ml			809		
4	Эстрадиол	Cobas 182 (146-218)pg/ml			185		
5	Прогестерон	Cobas 10,2(8,17-12,2)ng/ml			9,88		
6	Тестостерон общ.	Cobas 4,61(3,69-5,53)ng/ml				4,88	
онкомаркеры							
1	ПСА общ	Cobas 17,1(12,8-21,4)ng/ml			17,9		
2	ПСА св	Cobas 11,1(8,33-13,9)ng/ml			11,77		
3	Общ β-ХГЧ	Cobas 18,2(14,6-21,8) mU/ml			17,78		
4	СА 125	Cobas 109(87,2-131) U/ml				119,1	
5	СА 15-3	Cobas 41,3(33-49,6) U/ml		35,92			
6	СА 19-9	Cobas 71,7(57,4-86) U/ml					85,56

Контрольная сыворотка RANDOX Immunoassay Premium Plus Level 2 lot 1621EC.

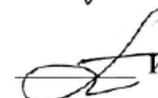
Заключение: Результаты показателей исследования контрольной сыворотки в пределах допустимых значений на электро-хемилуминесцентных анализаторах Cobas e 411.

Городской кабинет контроля качества.

Врач контроля качества

 Т.Л. Ясюкевич

Главный внештатный специалист по
клинико-лабораторной диагностике
комитета здравоохранения Мингорисполкома

 И.В. Демянцева

Anlage 3

Abb. 2: Externe Qualitätskontrolle Labor Würzburg: Ringversuch für Bestimmung von Schilddrüsenhormone und Sexualhormone, November 2017



Ringversuch: **HM4/17**
im Monat: **Oktober 2017**
Teilnehmer-Nr.: **0003706**
ausgestellt am: **07.10.17**



Referenzinstitut für Bioanalytik

Uniklinik Würzburg
ZIM - Zentrum Innere Medizin
Endokrinologie, A4-2.969
Oberdürbacher Str. 6
97080 Würzburg



Ringversuchsleiter
Prof. Dr. C. Knabbe
Prof. Dr. Dr. K.P. Kohse
Prof. Dr. M. Neumaier

Leitung RfB
Dr. W. J. Geilenkooser
Dr. A. Kessler

Bonn, 3. November 2017

Zertifikat

Wir bestätigen Ihnen hiermit, dass Sie am Ringversuch für Hormonbestimmungen im Serum teilgenommen haben.

Sie haben die Anforderungen des Ringversuches für folgende Messgrößen erfüllt:

Aldosteron	(4)	Cortisol	(4)	Estradiol-17beta	(4)
Testosteron	(4)	Freies T3	(4)	Freies T4	(4)
TSH	(4)	DHEA-S	(4)		

Dieses Zertifikat ist gültig bis einschließlich April 2018.

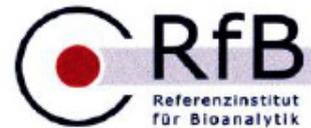
Die hinter jedem Analyten angegebene Ziffer kennzeichnet die angewendete Analysenmethode.
Die Zuordnung der Ziffer zur jeweiligen Methode ist der Gesamtauswertung zu entnehmen.

Info: www.rfb.de, Tel: 0228 526899-29, Fax: 0228 526899-0, Web: www.rfb.de, E-Mail: info@rfgi-rfb.de

Anlage 3

Abb. 3: Externe Qualitätskontrolle Labor Würzburg: Ringversuch für Hormonbestimmungen, August 2017

Ringversuch: HP3/17
im Monat: Juli 2017
Teilnehmer-Nr.: 0003706
ausgestellt am: 22.07.17



Referenzinstitut für Bioanalytik

Uniklinik Würzburg
ZIM - Zentrum Innere Medizin
Endokrinologie, A4-2.969
Oberdürnbacher Str. 6
97080 Würzburg



Ringversuchsleiter

Prof. Dr. C. Knebbe
Prof. Dr. Dr. K.P. Kohse
Prof. Dr. M. Neumaier

Leitung RfB

Dr. W. J. Gellenkeuser
Dr. A. Kessler

Bonn, 9. August 2017

Zertifikat

Wir bestätigen Ihnen hiermit, dass Sie am Ringversuch für Hormonbestimmungen im Serum teilgenommen haben.

Sie haben die Anforderungen des Ringversuches für folgende Messgrößen erfüllt:

FSH	(4)	LH	(4)	Prolactin	(4)
hGH	(4)	IGF-1	(4)	IGFBP-3	(4)
Insulin	(4)	Renin	(4)	SHBG	(4)
Parathormon	(4)				

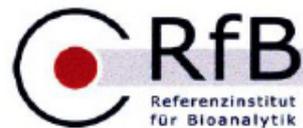
Dieses Zertifikat ist gültig bis einschließlich Januar 2018.

Die hinter jedem Analyten angegebene Ziffer kennzeichnet die angewendete Analysenmethode.
Die Zuordnung der Ziffer zur jeweiligen Methode ist der Gesamtauswertung zu entnehmen.

Anlage 3

Abb. 4: Externe Qualitätskontrolle Labor Würzburg: Ringversuch für Hormonbestimmungen, November 2017

Ringversuch: HP4/17
im Monat: Oktober 2017
Teilnehmer-Nr.: 0003706
ausgestellt am: 07.10.17



Referenzinstitut für Bioanalytik

Uniklinik Würzburg
ZIM - Zentrum Innere Medizin
Endokrinologie, A4-2.969
Oberdürbacher Str. 6
97080 Würzburg



Ringversuchsleiter

Prof. Dr. C. Knabbe
Prof. Dr. Dr. K.P. Kohse
Prof. Dr. M. Neumaier

Leitung RfB

Dr. W. J. Geilenkeuser
Dr. A. Kessler

Bonn, 3. November 2017

Zertifikat

Wir bestätigen Ihnen hiermit, dass Sie am Ringversuch für Hormonbestimmungen im Serum teilgenommen haben.

Sie haben die Anforderungen des Ringversuches für folgende Messgrößen erfüllt:

FSH	(4)	LH	(4)	Prolactin	(4)
hGH	(4)	IGF-1	(4)	IGFBP-3	(4)
Insulin	(4)	Renin	(4)	SHBG	(4)
Parathormon	(4)				

Dieses Zertifikat ist gültig bis einschließlich April 2018.

Die hinter jedem Analyten angegebene Ziffer kennzeichnet die angewendete Analysenmethode.
Die Zuordnung der Ziffer zur jeweiligen Methode ist der Gesamtauswertung zu entnehmen.

RfB: www.rfb.bio
www.dakk.de
www.zim.uni-wuerzburg.de
www.endo.uni-wuerzburg.de
www.rfb.bio

Anlage 3

Abb. 5: Externe Qualitätskontrolle Labor Würzburg:
Ringversuch für Tumormarker, August 2017

07/02/2018 18:39 +49-931-281-635718 UNI WÜ NUK LAGER S. 02/02

Ringversuch: TM3/17
im Monat: Juli 2017
Teilnehmer-Nr.: 6774770
ausgestellt am: 22.07.17

RfB
Referenzinstitut
für Bioanalytik

Referenzinstitut für Bioanalytik

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg
Direktor Prof. A. Buck
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

DAKKS
Deutscher
Akkreditierungsdienst
D-49-15117-01-09

Ringversuchsleiter
Prof. Dr. C. Knabbe
Prof. Dr. Dr. K.P. Köhse
Prof. Dr. M. Neumaier

Leitung RfB
Dr. W. J. Geisenkneuer
Dr. A. Kessler

Bonn, 10. August 2017

Zertifikat

Wir bestätigen Ihnen hiermit, dass Sie am Ringversuch für Tumormarker im Serum teilgenommen haben.

Sie haben die Anforderungen des Ringversuches für folgende Messgrößen erfüllt:

Calcitonin (4) | Thyreoglobulin (1)

Dieses Zertifikat ist gültig bis einschließlich Januar 2018.

W. J. Geisenkneuer M. J. Geisenkneuer A. Kessler

Die hinter jedem Analyten angegebene Ziffer kennzeichnet die angewendete Analysenmethode.
Die Zuordnung der Ziffer zur jeweiligen Methode ist der Gesamtauswertung zu entnehmen.

Referenzinstitut für Bioanalytik - Frisostraße 153 - D-53178 Bonn
Tel: 0228 / 920995 - 0 - Fax 0228 / 920996-20 - Web: www.rfb.de - E-Mail: info@rfb.de

Anlage 3

Abb. 6: Externe Qualitätskontrolle Labor Würzburg: Ringversuch für Tumormarker, November 2017

07/02/2018 10:39 +49-931-201-635710 UNI WU NUK LAGER S. 01/02

Ringversuch: TM4/17
im Monat: Oktober 2017
Teilnehmer-Nr.: 6774770
ausgestellt am: 07.10.17

RfB
Referenzinstitut
für Bioanalytik

Referenzinstitut für Bioanalytik

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg
Direktor Prof. A. Buck
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

DAKKS
Deutscher
Akkreditierungsstelle
D-47-15117-01-00

Ringversuchsleiter
Prof. Dr. C. Knabbe
Prof. Dr. Dr. K.P. Kohse
Prof. Dr. M. Neumaier

Leitung RfB
Dr. W. J. Geilenkeuser
Dr. A. Kessler

Bonn, 3. November 2017

Zertifikat

Wir bestätigen Ihnen hiermit, dass Sie am Ringversuch für Tumormarker im Serum teilgenommen haben.

Sie haben die Anforderungen des Ringversuches für folgende Messgrößen erfüllt:

Calcitonin (4) | Thyreoglobulin (1)

Dieses Zertifikat ist gültig bis einschließlich April 2018.

W. J. Geilenkeuser M. J. Geilenkeuser A. Kessler

Die hinter jedem Analyten angegebene Ziffer kennzeichnet die angewendete Analysenmethode. Die Zuordnung der Ziffer zur jeweiligen Methode ist der Gesamtauswertung zu entnehmen.

Referenzinstitut für Bioanalytik - Friedhofer Str. 153 - D-53175 Bonn
Tel. 0228 / 920500 - 0 - Fax 0228 / 926890-20 - Web: www.rfb.de - E-Mail: info@rfgb.de

Anlage 4

Tabelle 1: Ergebnisse der Intra-Assay Qualitätskontrolle im Labor in Minsk mit 10-fach Bestimmungen der Lyphocheck-Kontrollen LP1- LP3 im gleichen Ansatz für die Parameter Estradiol (ESTRA), freies Thyroxin (fT4), luteinisierendes Hormon (LH), Prolaktin (PL), Progesteron (PROG), Testosteron (TESTO), Thyreoglobulin (TG) und thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)

LP-1 (10 Replikate in einem Testansatz)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Mittelwert	89,49	0,85	2,29	9,54	0,53	1,75	7,93	0,49
Median	91,48	0,85	2,27	9,62	0,54	1,75	7,91	0,49
Standardabweichung	4,03	0,00	0,08	0,26	0,03	0,06	0,25	0,01
VK (%)	4,51%	0,49%	3,67%	2,69%	5,35%	3,18%	3,13%	3,04%
LP-1 (Referenzwerte)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Median	97,2	0,884	1,8	8,69	0,358	1,80	9,40	0,471
Toleranzintervall	68,1-126	0,700-1,07	1,37-2,23	6,57-10,8	0,197-0,519	0,721-2,88	7,14-11,7	0,358-0,584
LP-2 (10 Replikate in einem Testansatz)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Mittelwert	220,79	2,78	20,95	23,13	9,41	6,73	9,88	6,26
Median	219,65	2,79	21,27	23,15	9,40	6,74	9,91	6,27
Standardabweichung	5,97	0,03	0,64	0,37	0,09	0,12	0,24	0,15
VK (%)	2,70%	1,22%	3,04%	1,60%	0,96%	1,73%	2,46%	2,44%
LP-2 (Referenzwerte)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Median	241	2,72	20,2	21,7	8,72	6,56	11,3	5,85
Toleranzintervall	168-313	2,15-3,29	15,3-25,0	16,5-26,9	5,58-11,9	4,59-8,53	8,58-14,0	4,62-7,08
LP-3 (10 Replikate in einem Testansatz)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Mittelwert	408,41	4,84	66,37	57,32	27,20	9,89	7,28	34,67
Median	411,85	4,84	66,86	57,39	27,30	9,89	7,36	34,71
Standardabweichung	8,35	0,06	2,34	1,21	0,33	0,23	0,28	1,04
VK (%)	2,04%	1,14%	3,53%	2,11%	1,23%	2,28%	3,79%	3,00%
LP-3 (Referenzwerte)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Median 453	453	4,62	63,4	53,3	29,2	9,04	8,41	31,9
Toleranzintervall	317-589	3,37-5,86	48,2-78,6	40,7-66,3	18,7-39,7	6,33-11,8	6,39-10,4	25,2-38,6

Anlage 4

Tabelle 2: Ergebnisse der Inter-Assay Qualitätskontrolle im Labor in Minsk mit 10 Bestimmungen in 10 Ansätzen der Lyphocheck-Kontrollen LP1 - LP3 in 10 Ansätzen für die Parameter Estradiol (ESTRA), freies Thyroxin (fT4), luteinisierendes Hormon (LH), Prolaktin (PL), Progesteron (PROG), Testosteron (TESTO), Thyreoglobulin (TG) und thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)

LP-1 (10 Replikate in 10 Testansätzen)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Mittelwert	85,96	0,86	2,17	9,68	0,48	1,76	7,40	0,47
Median	86,02	0,85	2,16	9,77	0,49	1,78	7,53	0,48
Standardabweichung	3,29	0,01	0,09	0,41	0,04	0,07	0,42	0,03
VK (%)	3,83%	1,34%	4,01%	4,28%	8,74%	4,13%	5,71%	5,33%
LP-1 (Referenzwerte)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Median	97,2	0,884	1,8	8,69	0,358	1,80	9,40	0,471
Toleranzintervall	68,1-126	0,700-1,07	1,37-2,23	6,57-10,8	0,197-0,519	0,721-2,88	7,14-11,7	0,358-0,584
LP-2 (10 Replikate in 10 Testansätzen)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Mittelwert	215,13	2,81	19,85	23,56	8,96	6,66	9,30	6,17
Median	216,45	2,81	19,75	23,44	8,95	6,74	9,29	6,18
Standardabweichung	4,05	0,04	0,94	0,78	0,42	0,28	0,54	0,10
VK (%)	1,88%	1,51%	4,73%	3,31%	4,66%	4,19%	5,80%	1,65%
LP-2 (Referenzwerte)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Median	241	2,72	20,2	21,7	8,72	6,56	11,3	5,85
Toleranzintervall	168-313	2,15-3,29	15,3-25,0	16,5-26,9	5,58-11,9	4,59-8,53	8,58-14,0	4,62-7,08
LP-3 (10 Replikate in 10 Testansätzen)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Mittelwert	396,33	4,86	62,61	58,08	26,20	9,62	6,82	34,32
Median	398,45	4,85	62,78	57,88	25,98	9,70	6,79	34,44
Standardabweichung	11,16	0,09	3,03	2,11	1,01	0,44	0,39	0,61
VK (%)	2,82%	1,87%	4,84%	3,63%	3,84%	4,56%	5,74%	1,78%
LP-3 (Referenzwerte)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Median 453	453	4,62	63,4	53,3	29,2	9,04	8,41	31,9
Toleranzintervall	317-589	3,37-5,86	48,2-78,6	40,7-66,3	18,7-39,7	6,33-11,8	6,39-10,4	25,2-38,6

Anlage 5

Tabelle 3: Ergebnisse der Inter-Assay Qualitätskontrolle im Labor in Würzburg mit 10-fach Bestimmungen der Lyphocheck-Kontrollen LP1 - LP3 im gleichen Ansatz für die Parameter Estradiol (ESTRA), freies Thyroxin (fT4), luteinisierendes Hormon (LH), Prolaktin (PL), Progesteron (PROG), Testosteron (TESTO), Thyreoglobulin (TG) und thyreostimulierendes Hormon (TSH)

LP-1 (10 Replikate in einem Testansatz)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Mittelwert	93,1	0,90	1,44	7,72	n.b.	1,77	n.b.	0,390
Median	92,0	0,90	1,45	7,735	n.b.	1,855	n.b.	0,415
Standardabweichung	5,38	0,023	0,067	0,17	n.b.	0,15	n.b.	0,019
VK (%)	5,78%	2,65%	4,63%	2,20%	n.b.	8,52%	n.b.	4,74%
LP-1 (Referenzwerte)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Median	86,6	0,895	1,45	7,94	n.b.	1,80	-	0,386
Toleranzintervall	57,3 - 116	0,703 - 1,09	1,10 - 1,81	6,33 - 9,55	n.b.	0,721 - 2,88	-	0,275 - 0,497
LP-2 (10 Replikate in einem Testansatz)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Mittelwert	274,7	2,68	18,59	17,87	n.b.	7,126	n.b.	5,419
Median	274,5	2,78	18,80	17,85	n.b.	7,2	n.b.	5,43
Standardabweichung	11,91	0,066	0,74	0,276	n.b.	0,365	n.b.	0,395
VK (%)	4,34%	2,47%	3,98%	1,54%	n.b.	5,12%	n.b.	7,28%
LP-2 (Referenzwerte)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Median	279	2,62	18,2	18,4	n.b.	6,56	-	5,86
Toleranzintervall	219 - 338	2,14-3,09	13,7-22,6	14,8-22,0	n.b.	4,59-8,53	-	4,32-7,40
LP-3 (10 Replikate in einem Testansatz)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Mittelwert	554,6	4,49	62,52	46,85	n.b.	10,98	n.b.	30,23
Median	545,3	4,49	62,25	46,35	n.b.	11,15	n.b.	29,65
Standardabweichung	32,11	0,123	3,681	2,90	n.b.	0,721	n.b.	2,035
VK (%)	5,79%	2,73%	5,88%	6,19%	n.b.	6,55%	n.b.	6,73%
LP-3 (Referenzwerte)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Median 453	596	4,60	56,5	45,8	n.b.	9,04	-	31,0
Toleranzintervall	479-713	3,70-5,50	42,3-79,8	37,3-58,5	n.b.	11,8	-	22,7-39,3

Lyphocheck-Kontrollseren für die Qualitätskontrolle von Progesteron (PROG) und Thyreoglobulin (TG) mit den in Würzburg verwendeten Methoden nicht geeignet (n.b. = nicht bestimmbar)

Anlage 5

Tabelle 4: Ergebnisse der Inter-Assay Qualitätskontrolle im Labor in Würzburg mit 10 Bestimmungen der Lyphocheck-Kontrollen LP1 - LP3 in 10 Ansätzen für die Parameter Estradiol (ESTRA), freies Thyroxin (fT4), luteinisierendes Hormon (LH), Prolaktin (PL), Progesteron (PROG), Testosteron (TESTO), Thyreoglobulin (TG) und thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)

LP-1 (10 Replikate in 10 Testansätzen)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Mittelwert	85,42	0,939	1,39	7,515	n.b.	1,61	n.b.	0,39
Median	76,70	0,940	1,39	7,515	n.b.	1,59	n.b.	0,39
Standardabweichung	17,199	0,027	0,069	0,220	n.b.	0,185	n.b.	0,017
VK (%)	20,135%	2,89%	4,99%	2,93%	n.b.	11,49%	n.b.	4,44%
LP-1 (Referenzwerte)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Median	86,6	0,895	1,45	7,94	n.b.	1,80	-	0,386
Toleranzintervall	57,3 - 116	0,703 - 1,09	1,10 - 1,81	6,33 - 9,55	n.b.	0,721 - 2,88	-	0,275 - 0,497
LP-2 (10 Replikate in 10 Testansätzen)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Mittelwert	276,0	2,70	17,92	17,59	n.b.	6,453	n.b.	5,259
Median	272,0	2,692	17,80	17,60	n.b.	6,40	n.b.	5,265
Standardabweichung	22,316	0,058	0,915	0,436	n.b.	0,529	n.b.	0,351
VK (%)	8,09%	2,17%	5,11%	2,48%	n.b.	8,20%	n.b.	6,68%
LP-2 (Referenzwerte)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Median	279	2,62	18,2	18,4	n.b.	6,56	-	5,86
Toleranzintervall	219 - 338	2,14-3,09	13,7-22,6	14,8-22,0	n.b.	4,59-8,53	-	4,32-7,40
LP-3 (10 Replikate in 10 Testansätzen)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Mittelwert	570,3	4,70	59,40	44,36	n.b.	10,259	n.b.	28,67
Median	569,5	4,696	60,25	44,4	n.b.	10,15	n.b.	28,15
Standardabweichung	46,973	0,106	3,501	0,873	n.b.	0,468	n.b.	1,936
VK (%)	8,24%	2,249%	5,89%	1,69%	n.b.	4,56%	n.b.	6,75%
LP-3 (Referenzwerte)	ESTRA pg/ml	fT4 ng/dl	LH mIU/ml	PRL ng/ml	PROG ng/ml	TESTO ng/ml	TG ng/ml	TSH µIU/ml
Median 453	596	4,60	56,5	45,8	n.b.	9,04	-	31,0
Toleranzintervall	479-713	3,70-5,50	42,3-79,8	37,3-58,5	n.b.	11,8	-	22,7-39,3

Lyphocheck-Kontrollseren für die Qualitätskontrolle von Progesteron (PROG) und Thyreoglobulin (TG) mit den in Würzburg verwendeten Methoden nicht geeignet (n.b. = nicht bestimmbar)

| Verantwortung für Mensch und Umwelt |

Kontakt:

Bundesamt für Strahlenschutz

Postfach 10 01 49

38201 Salzgitter

Telefon: + 49 30 18333 - 0

Telefax: + 49 30 18333 - 1885

Internet: www.bfs.de

E-Mail: ePost@bfs.de

Gedruckt auf Recyclingpapier aus 100 % Altpapier.



Bundesamt für Strahlenschutz