

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und
Gefäßchirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle



Chirurgie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Winfried Ronald Knolle
geboren am 17.09.1958 in Erfurt

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H. Dralle
2. Prof. Dr. med. H. Lippert
3. Prof. Dr. med. T. Mende

eingereicht am: 15.06.2004

verteidigt am: 11.04.2005

urn:nbn:de:gbv:3-000008305

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000008305>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Die Thyreoidektomie mit cervicozentraler Lymphadenektomie ist die Therapie der Wahl für die Behandlung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms und seiner oxyphilen Variante.

Durch die Ostdeutsche Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie wurde im Zeitraum vom 1.1.1998 bis zum 31.12.1998 eine multizentrische Erhebungsstudie für Operationen bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen durchgeführt. Von insgesamt 7617 Patienten handelte es sich in 63 Fällen um ein follikuläres (FTC) und in 14 Fällen um die oxyphile Variante (FTCox) eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Ziel dieser Arbeit war die Auswertung der erhobenen Daten für diese 77 Patienten.

Es zeigte sich ein signifikant höheres Durchschnittsalter der Patienten mit FTCox als derer mit einem FTC. Frauen waren häufiger betroffen als Männer. Die Rate, mit der das Malignom postoperativ als Zufallsbefund diagnostiziert wurde, betrug beim FTC 27,5 % und beim FTCox 37,5 %. Eine präoperative Feinnadelpunktionszytologie erfolgte bei entsprechender sono- und szintigraphischer Befundkonstellation zu selten. Beim FTC waren 23 und beim FTCox 6 Komplettierungsoperationen erforderlich. Bei diesen Komplettierungsoperationen war eine signifikant höhere frühpostoperative Rekurrenzparenserate zu verzeichnen, als bei den Primäroperationen.

Aus den Ergebnissen ist zu schlussfolgern, dass auch bei bereits bestehender Operationsindikation eine präoperative Feinnadelpunktionszytologie zur Verifizierung eines Malignoms durchgeführt werden sollte. Bei Malignomverdacht ist die Indikation zur Hemithyreoidektomie der betreffenden Seite großzügig zu stellen, um eine eventuelle Komplettierungsoperation nur auf die Gegenseite beschränken zu müssen. Eine Thyreoidektomie mit cervicozentraler Lymphadenektomie ist bei präoperativ gesicherter Malignität in der Primäroperation anzustreben.

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Einleitung	1
2	Material und Methoden	6
2.1	Patienten	6
2.2	TNM - Klassifikation	7
2.3	Lymphknotenkompartiments	8
2.4	Statistik	11
3	Ergebnisse	12
3.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	12
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung beim FTC	12
3.1.2	Alters- und Geschlechtsverteilung beim FTCox	13
3.2	Operationsmanagement	13
3.3	Beschwerdesymptomatik	15
3.4	Die endokrine Funktionslage der Schilddrüse	17
3.5	Umfang der präoperativen Diagnostik	18
3.6	Präoperative Zytologie und Histologie	20
3.6.1	Präoperative Zytologie und Histologie beim FTC	20
3.6.2	Präoperative Zytologie und Histologie beim FTCox	21
3.7	Intraoperative Schnellschnittdiagnostik	22
3.8	Resektionsausmaß der Operation	23
3.8.1	Resektionsausmaß beim FTC	23
3.8.2	Resektionsausmaß beim FTCox	25
3.9	Die postoperative pTNM-Klassifikation	26
3.9.1	pTNM-Klassifikation beim FTC	26
3.9.2	pTNM-Klassifikation beim FTCox	27
3.10	Resektionsausmaß in Abhängigkeit von der T-Kategorie	28
3.10.1	Resektionsausmaß beim FTC	28
3.10.2	Resektionsausmaß beim FTCox	30
3.11	Lymphknotendisektion	31
3.11.1	Lymphknotendisektion in Abhängigkeit von der T-Kategorie beim FTC	31

3.11.2	Lymphknotendisektion in Abhängigkeit von der T-Kategorie beim FTCox	31
3.12	Operationsradikalität	32
3.12.1	Operationsradikalität beim FTC	32
3.12.2	Operationsradikalität beim FTCox	33
3.13	Postoperative Komplikationen	34
3.13.1	Komplikationen beim FTC	34
3.13.2	Komplikationen beim FTCox	37
3.14	Postoperative Nachbehandlung	40
4	Diskussion	41
4.1	Diagnostik	41
4.2	Operative Therapie	49
4.3	Komplikationen	52
4.4	Postoperative Nachbehandlung	53
5	Schlussfolgerungen	57
6	Zusammenfassung	59
7	Literaturverzeichnis	61
8	Thesen	67

Verzeichnis der Abkürzungen

ASA	American Society of Anesthesiologists
CAEK	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
FTCox	Oxyphile Variante eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms
LKG	Lymphknotengruppe
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Computertomographie
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
UICC	International Union Against Cancer (Union Internationale Contre le Cancer)

1 Einleitung

Die Erkrankungen der Schilddrüse erfordern im diagnostischen und therapeutischen Bereich eine interdisziplinäre Vorgehensweise. In Strumaendemiegebieten wie der Bundesrepublik Deutschland stellt sich dabei die Diagnostik von malignen Schilddrüsenerkrankungen als besonderes Problem heraus. Mit einer Strumaprävalenz von bis zu 50 % gilt es, in einer häufig knotig veränderten Schilddrüse möglichst frühzeitig und sicher maligne Knoten zu diagnostizieren, um eine stadiengerechte und nach histopathologischen Kriterien differenzierte chirurgische Therapie durchführen zu können.

Die Inzidenz maligner Schilddrüsentumoren beträgt in Europa 2-3 pro 100 000 Einwohner. Damit sind die malignen Erkrankungen der Schilddrüse eher selten und machen in Deutschland knapp 1 % aller Krebserkrankungen aus [34]. Frauen erkranken 2-3 mal häufiger als Männer. Die Mortalitätsrate liegt mit 0,5 Sterbefällen pro 100 000 Einwohner deutlich niedriger als die Zahl der Neuerkrankungen. Mit zunehmenden Alter steigt das Risiko an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken [7].

Schilddrüsentumoren haben eine große histologische Vielfalt. Es werden differenzierte von undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen unterschieden. Die differenzierten (papilläre und follikuläre) Karzinome der Schilddrüse treten mit einer Häufigkeit von ca. 90 % auf. Medulläre bzw. C-Zell Karzinome, welche von den Calcitonin-produzierenden Zellen der Schilddrüse ausgehen, haben eine Häufigkeit von 5 – 10 %, während anaplastische Karzinome mit einer Häufigkeit von 5 % vorkommen [30, 39].

Bei 20-40 % aller Schilddrüsenmalignomen handelt es sich um ein follikuläres Karzinom. Entsprechend der histologischen Vielfalt bestehen gravierende prognostische Unterschiede [6, 17, 19, 28, 49].

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom ist ein epithelialer Tumor, welcher von den Thyreozyten ausgeht, mit follikulärer Zelldifferenzierung ohne das Vorhandensein von diagnostischen Kriterien des papillären

Karzinoms. Die Unterscheidung des follikulären Karzinoms vom follikulären Adenom ist in der histologischen Untersuchung oft schwierig. Nicht selten werden diese Karzinome, insbesondere mit kleiner Tumorgroße, erst nach Operation wegen einer vermeintlich benignen Schilddrüsenerkrankung in der histologischen Aufarbeitung diagnostiziert. Das FTC besteht aus den Grundelementen des Schilddrüsenhormon produzierenden endokrinen Gewebes in mehr oder weniger guter Ausdifferenzierung und stellt meistens eine hochdifferenzierte Form dar. Das Karzinom und seine Metastasen behalten in der Regel die epithelspezifischen Eigenschaften der Schilddrüse. Das bedeutet, dass in diesem Gewebe weiterhin Jodaufnahme und Proteinsynthese erfolgen. Die Abgrenzung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms vom follikulären Adenom erfolgt nicht durch Veränderungen im Zellbild, sondern durch die Beziehung zu Kapsel und Gefäßen. Nach dem Grad der Gefäßinvasion bzw. des Kapseldurchbruchs unterscheidet man minimal invasive von grob invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinomen.

Bei dem oxyphilen Schilddrüsenkarzinom (Synonym: onkozytäres Karzinom, Hürthle-Zell-Karzinom), einer Tumorvariante des follikulären Karzinoms, fehlt die Jodspeicherung, wobei die Thyreoglobulinsynthese erhalten bleibt. Als Malignitätskriterien gelten ebenfalls Gefäß- und Kapselinvasion. In der Nachsorge der oxyphile Variante des follikulären Schilddrüsenkarzinoms lassen sich deren Metastasen somit nur an Hand des Tumormarkers Tyreoglobulin erkennen. Eine Darstellung mit Radiojod ist nicht möglich [35].

Mit 60-70 % liegt die 10-Jahresüberlebensrate beim follikulären Karzinom niedriger als beim papillären Karzinom (80-90 %). Die oxyphile Variante hat mit 50-60 % eine etwas ungünstigere Prognose. Die mittlere Überlebenszeit beim anaplastischen Karzinom ist mit nur ca. 100 Tagen deutlich schlechter [34].

Trotz der relativ guten prognostischen Überlebenswahrscheinlichkeit treten in 20 - 51 % der differenzierten Schilddrüsenkarzinome Lokalrezidive auf [33]. Der Metastasierungsweg des follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist vorwiegend hämatogen vor allem in Lunge

und Skelett. Nur in ca. 5 – 15 % kommt es zu Lymphknotenmetastasen [8]. Der prognostische Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf den Verlauf des follikulären Schilddrüsenkarzinoms wird kontrovers diskutiert [4]. Vergrößerte zervikale Lymphknoten sowie synchron und metachron auftretende Metastasen dokumentieren meist ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Nicht selten werden diese Metastasen erst mittels Radiojodszintigraphie nach erfolgter Thyreoidektomie oder durch den postoperativen Anstieg des Thyreoglobulins im Serum diagnostiziert. Nach Dralle kann der Lymphknotenmetastasierung allein für die Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms kein signifikanter Einfluss zugesichert werden. Bei der oxyphilen Variante hingegen soll in manchen Studien eine höhere Inzidenz regionaler Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen beschrieben worden sein [8].

Auf Grund dieser Erkenntnisse erscheint eine radikale Primätherapie unter Einschluss der locoregionären Lymphknoten begründet zu sein. Diese Forderung wird unterstrichen durch die Tatsache, dass bei ca. 80 % der papillären und medullären Schilddrüsenkarzinome Lymphknotenmetastasen bestehen und in der postoperativen histologischen Diagnostik ein solches primär lymphogen metastasierendes Karzinom gefunden werden kann.

Bei einem gesicherten follikulären Schilddrüsenkarzinom stellt die Thyreoidektomie mit cervicozentraler Lymphadnektomie das operative Behandlungsziel dar. Wenn dieses Ergebnis in der Primäoperation erreicht wird, ist eine Komplettierungsoperation mit zusätzlichen Risiken und Komplikationen nicht erforderlich.

Dieses therapeutische Vorgehen erfordert die Ausschöpfung der diagnostischen Maßnahmen, um die Diagnose follikuläres Karzinom zu stellen oder begründeten Malignomverdacht zu erheben.

In der Zeit vom 1.1.1998 bis zum 31.12.1998 wurden im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Erhebungsstudie Daten zur operativen Therapie von benignen und malignen Strumen bei insgesamt 7617 Patienten erhoben [54]. Die Studie wurde durch die Ostdeutsche Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung mit

Unterstützung der „Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie (CAEK)“ der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie durchgeführt. An ihr nahmen 45 Kliniken aller Versorgungsstufen teil. Es sollte anhand einer prospektiven Erhebungsstudie der Stand der operativen Behandlungsstrategie im Studiengebiet erfasst werden um durch Auswertung der Studienergebnisse Zeichen für eine stetige Anhebung des Behandlungsniveaus setzen zu können.

Die Ergebnisse der Studie sollen als Möglichkeit zur Qualitätssicherung bewertet werden.

Ziel der folgenden Arbeit ist es, die histologisch gesicherten follikulären Karzinome dieser Studie in Diagnostik und Therapie auszuwerten und unter Berücksichtigung der heute geltenden Behandlungsrichtlinien die aktuelle chirurgische Versorgungsqualität der Operation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms in dem Studiengebiet darzustellen. Insbesondere sollen die Operationsergebnisse und die aufgetretenen Komplikationen unter Berücksichtigung der „Leitlinien zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Schilddrüsenkarzinomen“ dargestellt werden.

Folgende Fragen sollen analysiert werden:

1. Welche prä- bzw. intraoperative Diagnostik wurde durchgeführt und erfolgte diese folgerichtig?
2. Wurden die diagnostischen Möglichkeiten entsprechend der Leitlinien ausgenutzt, um die Diagnose Malignom stellen bzw. ausschließen zu können und somit durch ein einzeitiges Operationsverfahren das definitive Therapieziel zu erreichen?
3. Wurde der Forderung nach Thyreoidektomie mit cervikozentraler Lymphadenektomie im operativen Vorgehen entsprochen?
4. Wie häufig wurde ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom bzw. die oxyphile Variante postoperativ als Zufallsbefund diagnostiziert.
5. Wie gestaltete sich das strategische Vorgehen bei Komplettierungsoperationen hinsichtlich Resektionsausmaß und zeitlichem Abstand zur Primäroperation?

6. Mit welcher Häufigkeit traten welche Komplikationen bei den durchgeführten Operationen auf? Gab es Unterschiede zwischen Primäroperationen und Komplettierungsoperationen?
7. Sind die Datenerhebung der durchgeführten Studie und deren Auswertung zur Qualitätssicherung in der Chirurgie des Schilddrüsenkarzinoms geeignet?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In der Studie der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie wurden in dem Zeitraum vom 1.1.1998 bis 31.12.1998 insgesamt 7617 Patienten erfasst, wovon 7265 wegen einer benignen und 352 Patienten wegen einer malignen Erkrankung der Schilddrüse behandelt wurden. Die Untersuchung erfolgte als freiwillige ärztliche Qualitätskontrolle, jedoch unter der Voraussetzung, dass bei Teilnahme an der Studie die vollständige Erfassung und Dokumentation der Daten aller operierten Strumen in dem betreffenden Zeitraum erfolgt. Es nahmen 45 Kliniken, darunter 5 Universitätskliniken, verteilt in den ostdeutschen Bundesländern Deutschlands teil. Die Datenerhebung erfolgte anonym und wurde EDV- oder papiergestützt durchgeführt. Die Registrierung und Auswertung dieser Daten wurde zentral vorgenommen, wobei die Zwischenergebnisse vierteljährlich den teilnehmenden Kliniken zur Verfügung gestellt wurden. Für die benignen und malignen Schilddrüsenoperationen wurde jeweils ein standardisierter Qualitätssicherungsbogen erstellt, in welchem umfangreiche Daten zum Patienten, der Anamnese und präoperativer Diagnostik, der durchgeführten Operation, der intraoperativen Befunde und histologischer Ergebnisse sowie des postoperativen Verlaufes erhoben wurden. In Auswertung dieser Qualitätssicherungsbögen entstand die folgende Darstellung der Ergebnisse.

Bei den 352 Patienten, welche wegen einer malignen Erkrankung der Schilddrüse operiert wurden, konnte in 77 Fällen in der aufgearbeiteten Histologie ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert werden. Davon wiederum wurde bei 14 Patienten eine oxyphile Variante (FTCox) gefunden. Wegen des besonderen Verhaltens dieser Tumorart und den sich daraus ergebenden Besonderheiten bei Diagnostik und Therapie wurden diese Patienten bei der weiteren Analyse separat betrachtet. Es handelte sich bei 63 Patienten um ein nicht-oxyphiles follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC).

2.2 TNM-Klassifikation

Nach dem Vorschlag der UICC erfolgt die Einteilung der Schilddrüsenkarzinome entsprechend der Tumorausdehnung nach dem TNM-System (Tab. 1).

T-Primärtumor			
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar		
T0	kein Anhalt für Primärtumor		
T1	Tumor < 1 cm in größter Ausdehnung und auf Schilddrüse begrenzt		
T2	Tumor > 1 cm, aber nicht größer als 4 cm in größter Ausdehnung und auf Schilddrüse begrenzt		
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung und auf Schilddrüse begrenzt		
T4	Tumor jeder Größe mit Ausdehnung jenseits der Schilddrüse		
Jedes T-Stadium kann unterteilt werden in:			
	a) solitärer Knoten		
	b) multifokaler Tumor (der größte Tumor ist für Klassifikation entscheidend)		
N-Regionäre Lymphknoten			
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar		
N0	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen		
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen		
	N1a Metastasen in ipsilateralen Halslymphknoten		
	N1b Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder in mediastinalen Lymphknoten		
M-Fernmetastasen			
Mx	Vorhandensein von Fernmetastasen nicht beurteilbar		
M0	keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
M1 kann spezifiziert werden:			
Lunge	PUL	Knochenmark	MAR
Knochen	OSS	Pleura	PLE
Leber	HEP	Peritoneum	PER
Hirn	BRA	Haut	SKI
Lymphknoten	LM	Andere Organe	OTH

Tab. 1 TNM-Klassifikation bei Schilddrüsentumoren (1997)

In der durchgeführten Studie kam die Klassifikation von 1997 zur Anwendung.

Bei multifokalem Tumorwachstum ist für die Zuordnung in der T-Kategorie der größte Tumor entscheidend. Die N-Klassifikation erfolgt entsprechend der Lymphknotenkompartiments. Zur sicheren Beurteilung werden von der UICC mindestens sechs untersuchte Lymphknoten gefordert. Ein postoperatives Tumorstaging nach der TNM-Klassifikation sollte vorgenommen werden, da sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben und prognostische Aussagen getroffen werden können.

Die heute gültige TNM-Klassifikation von Schilddrüsentumoren wurde 2003 neu erarbeitet und sieht im T1- und T2-Stadium eine kritische Tumorgröße von 2cm statt 1cm vor. Das T4-Stadium wurde völlig neu festgelegt [60].

2.3 Lymphknotenkompartiments

Das differenzierte Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei Schilddrüsenkarzinomen ist in den Lymphabflussverhältnisse der Schilddrüse begründet (Abb.1).

Nach Eichhoff und Heberhold [10] gibt es intrathyreoidale Lymphgefäße, welche als Lymphcapillare um jeden Follikel herum und als perilobuläre Bahnen die Lymphe aufnehmen. Diese beiden Gefäßarten laufen zu trabeculären Lymphbahnen zusammen, welche als viel verzweigtes Netz die gesamte Schilddrüse durchziehen und auch zur Gegenseite kreuzen. Der weitere Lymphabfluß erfolgt über zwei mögliche unterschiedliche Wege. Es gibt einmal die Kantenlymphgefäße, welche medial an der trachealen bzw. laryngealen Fläche der Schilddrüse in die Lymphknotenstationen 2, 4, 6, 7, 9 und 11 drainieren. Zum anderen verlaufen an der lateralen Schilddrüsenoberfläche die Trabantenlymphbahnen in Begleitung der Venen und Arterien der Schilddrüsenkapsel zu den Lymphknotenstationen 13, 15, 16, 18, 20,

und 21. Der weitere Abfluß erfolgt über den Truncus cervicalis dexter oder sinister [4].

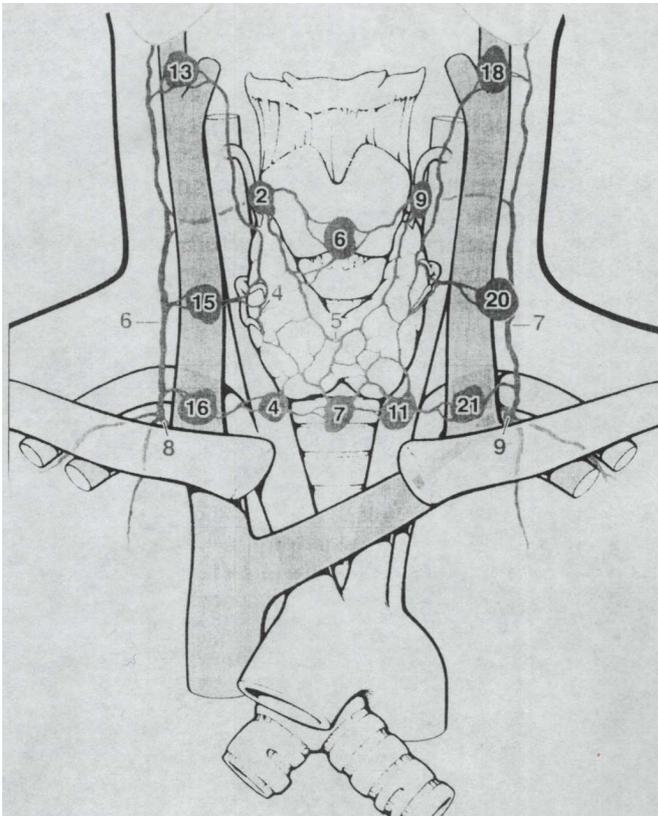


Abb. 1 Lymphabfluß der Schilddrüse:

Kantenlymphbahnen drainieren in Lymphknotenstationen 2,4,6,7,9,11; Trabantenlymphbahnen drainieren in LK-Stationen 13,15,16,18,20,21; Abfluß erfolgt über Truncus cervicalis dexter(6) oder sinister (7) in den Ductus lymphaticus dexter (8) bzw. in den Ductus thoracicus (9)

Die Lymphknotenstationen entsprechen folgenden locoregionären Lymphknotengruppen (LKG) der Schilddrüse [20, 21] (Abb. 2):

1. submentale LKG
2. submandibuläre LKG
3. cranial-juguläre LKG
4. medial juguläre LKG
5. caudal juguläre LKG
6. dorsal cervicale LKG
7. supraclaviculäre LKG
8. präalaryngeale und prätracheale LKG
9. anterior-mediastinale LKG
10. posterior-mediastinale LKG

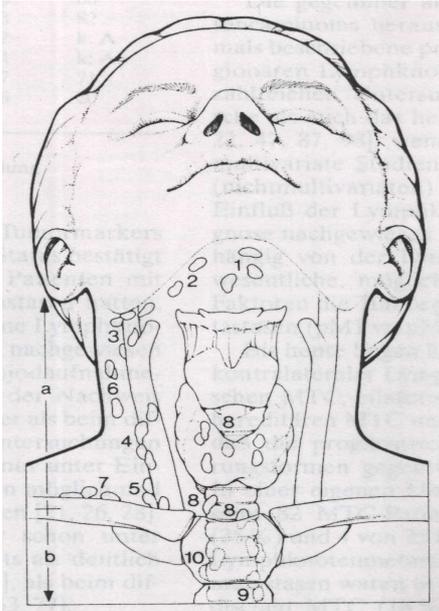


Abb 2 Locoregionäre Lymphknotengruppen der Schilddrüse (Erläuterung s. Text)

Nach Dralle werden die verschiedenen Lymphknotengruppen in 4 Kompartimente zusammengefasst. Das cervicozentrale Kompartiment 1 umfasst die LKG 1,2 und 8. Das Kompartiment 2 (cervicolateral, ipsilateral) und das Kompartiment 3 (cervicolateral, kontralateral) entspricht den LKG 3-7. Kompartiment 4 schließt die LKG 9 und 10 des oberen Mediastinum ein (Abb 3) [8].

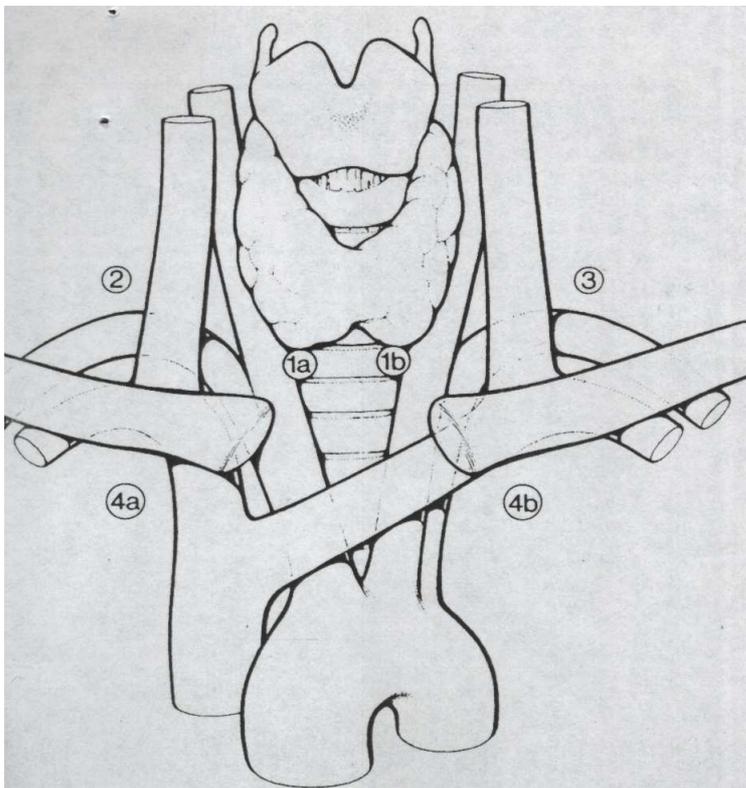


Abb. 3 Einteilung der cervico - mediastinalen Lymphknotenkompartimente beim Schilddrüsenkarzinom

Die grundlegenden anatomischen Verhältnisse der Lymphbahnen der Schilddrüse erklären, dass Lymphe direkt sowohl in das cervocentrale als auch cervicolaterale (ipsi- und / oder kontralaterale) Kompartiment abfließen kann. Somit können Lymphknotenmetastasen unabhängig voneinander synchron oder metachron in den Kompartimenten auftreten [14].

2.4 Statistik

Für die Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm GraphPad InStat™ und das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2000 von Microsoft® verwendet. Bei $p < 0,05$ wurde das Testergebnis als signifikant betrachtet.

Die Parameter wurden mit Fisher's exaktem Test berechnet, da die Häufigkeiten für die Berechnung mit dem χ^2 -Test zu gering waren [55].

Bei der Beurteilung signifikanter Lageunterschiede von quantitativen Merkmalen zweier unverbundener Proben kam der U-Test von Mann, Whitney und Wilcoxon zur Anwendung.

3 Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung beim FTC

Von den 63 Patienten, welche wegen eines nicht-oxyphilen follikulären Schilddrüsenkarzinoms operiert wurden, waren 40 weiblich und 23 männlich, was einem Verhältnis Frauen : Männer von 1,7:1 entspricht. Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem FTC betrug 49,3 Jahre (8-80 Jahre), wobei zwischen dem Durchschnittsalter der männlichen Patienten mit 48,3 Jahren (8-78 Jahre) und dem der weiblichen Patienten mit 49,9 Jahren (19-80 Jahre) kein signifikanter Unterschied ($p = 0,099$) bestand. 62 % ($n=39$) dieser Patienten waren älter als 45 Jahre. Sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Patienten ist ein Häufigkeitsgipfel zwischen den 50. und 60. Lebensjahr zu erkennen (Abb. 4).

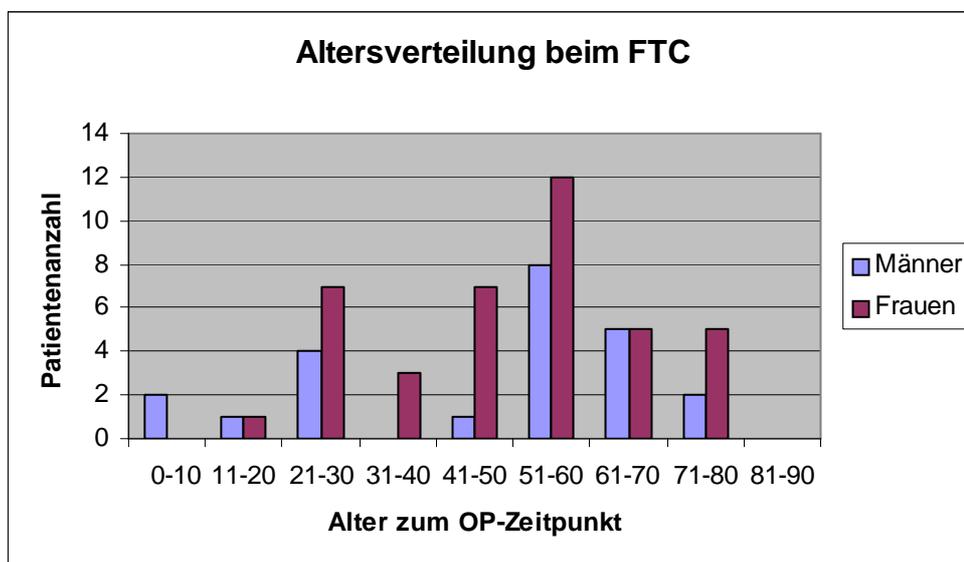


Abb. 4 Altersverteilung beim FTC

Entsprechend der ASA-Klassifikation waren 27 (42,9%) Patienten gesund (ASA I), 28 (44,4%) Patienten wiesen leichte Allgemeinerkrankungen auf (ASA II) und 8 (12,7%) Patienten hatten schwere Allgemeinerkrankungen (ASA III).

3.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung bei FTCox

Bei den 14 Operationen wegen eines FTCox handelte es sich um 12 weibliche und 2 männliche Patienten, was einem Geschlechtsverhältnis von 7:1 entspricht. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 62,8 Jahre (41-88 Jahre), wobei das der weiblichen Patienten 64,1 Jahre (41-88 Jahre) und das der männlichen 55 Jahre (52-58 Jahre) ergab und somit kein signifikanter Unterschied ($p = 0,38$) bestand. In der Gruppe mit FTCox waren 85,7% ($n=12$) der Patienten älter als 45 Jahre. Es zeigte sich in dieser Patientengruppe ein signifikant höheres Durchschnittsalter ($p < 0,012$) im Vergleich zur Patientengruppe mit einem FTC (Abb. 5).

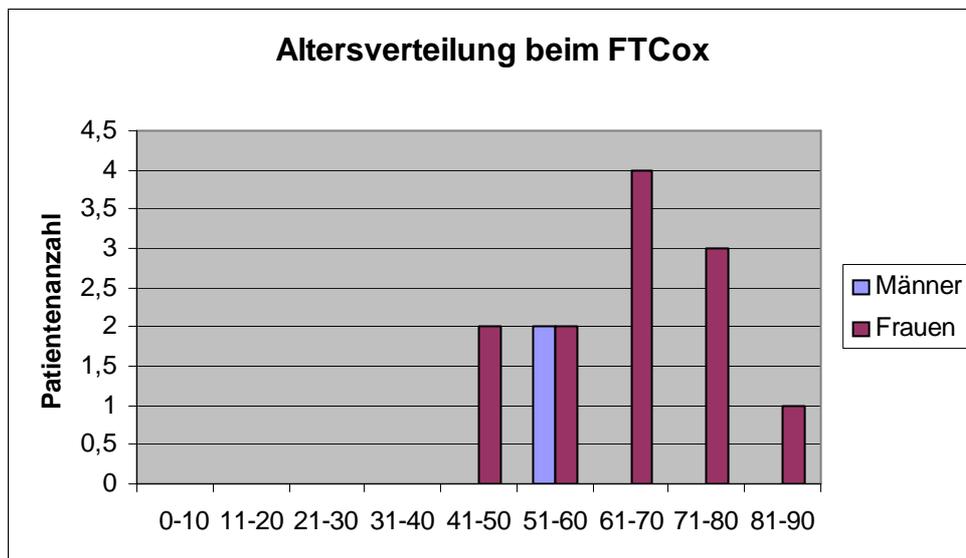


Abb. 5 Altersverteilung beim FTCox

Nach der ASA-Klassifikation waren 4 (28,6%) Patienten gesund, 9 (64,3%) Patienten entsprachen ASA II und 1 (7,1%) Patient wies schwere Allgemeinerkrankungen (ASA III) auf.

3.2 Operationsmanagement

Die Studie zeigte, dass bei 40 (63,5%) Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom (FTC) durch eine Primäroperation die definitive

chirurgische Therapie erfolgte. Bei 23 (36,5%) Patienten war eine Komplettierungsoperation erforderlich, d.h. es wurde wegen eines erst nach der Primäroperation diagnostizierten follikulären Schilddrüsenkarzinoms eine Restthyreoidektomie mit oder ohne Lymphadenektomie durchgeführt.

In der Gruppe mit FTCox handelte es sich bei 8 Patienten (57,1%) um eine Primäroperation. Bei 6 Patienten (42,9%) war eine Komplettierungsoperation erforderlich, da in diesen Fällen erst nach der Primäroperation die Diagnose der oxyphilen Variante eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms gestellt wurde.

Die Verteilung von Primäroperationen und Komplettierungsoperationen war in der Patientenruppe mit FTC und der Gruppe mit FTCox ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,76$).

Für die Gesamtheit der Komplettierungsoperationen zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 4. bis 8. postoperativen Tag nach Primäroperation (Abb. 6). Rezidivoperationen zur Therapie eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms bzw. eines FTCox wurden in der Studie nicht dokumentiert.

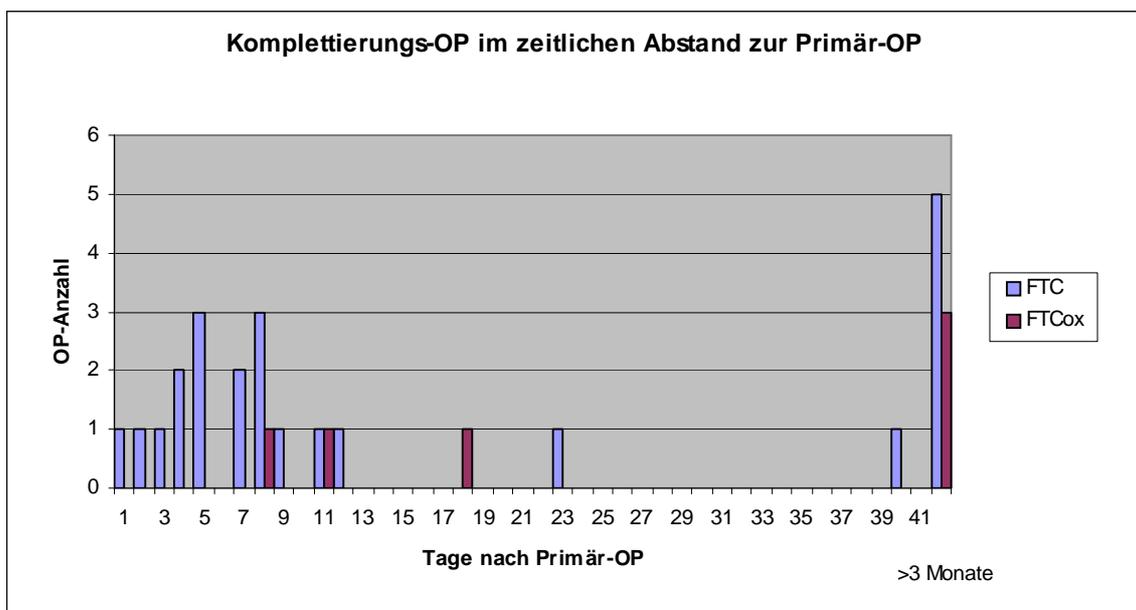


Abb. 6 Komplettierungsoperation im zeitlichen Abstand zur Primäroperation beim FTC und FTCox

3.3 Beschwerdesymptomatik

Zu ca. 65% zeigte sich sowohl bei den Patienten mit FTC (n=41) als auch bei den Patienten mit FTCox (n=9) eine Größenzunahme von einzelnen

Größenzunahme der Schilddrüse	klinische Symptome	Patientenanzahl	
		FTC	FTC ox
keine (17)	keine	4	1
	Luftnot	2	-
	Luftnot, Schluckbeschwerden	1	-
	Schluckbeschwerden	2	2
	Schluckbeschwerden, Heiserkeit	-	1
	Diarrhoe	1	-
	Halslymphome	1	-
	Heiserkeit	1	-
	keine Angaben	1	-
	Knotenwachstum (29)	keine	7
Luftnot		1	-
Luftnot, Schluckbeschwerden		1	-
Luftnot, Schluckbeschwerden, Heiserkeit		1	-
Luftnot, Einflußstauung		-	1
Schluckbeschwerden		4	1
Schluckbeschwerden, Heiserkeit		1	-
Schmerzen		1	-
Schmerzen, Luftnot, Heiserkeit		1	-
Schmerzen, Stridor, Halslymphknoten		1	-
Heiserkeit, Halslymphome		-	1
keine Angaben		5	-
diffuse Größenzunahme (21)		keine	7
	Luftnot	4	1
	Luftnot, Schluckbeschwerden	1	-
	Schluckbeschwerden	4	1
	Schluckbeschwerden, Halslymphome	-	1
	keine Angaben	2	-
keine Anagaben (10)	keine	3	-
	Luftnot, Schluckbeschwerden, Diarrhoe	1	-
	Schluckbeschwerden	1	-
	Halslymphome	2	1
	keine Angaben	2	-

Tab. 2 Symptome beim follikulären Schilddrüsenkarzinom und FTCox

Schilddrüsenknoten oder die Wachstumstendenz einer bestehenden Struma (Tab. 2).

Die übrigen Symptome wie Schluckbeschwerden, Luftnot, Heiserkeit, das Auftreten von Halslymphomen, Schmerzen, Stridor und Diarrhoe traten

isoliert oder in Kombination gleichmäßig verteilt auf, so dass eine Spezifität sich daraus nicht ableiten ließ.

Bei ca. 6,5 % (n=5 von 77) der Patienten bestanden keinerlei Beschwerden und es war ebenfalls kein Größenwachstum zu verzeichnen.

14 Patienten (18,2%) wiesen eine eingeschränkte Schluckverschieblichkeit der Schilddrüse auf.

Die Dauer der bestehenden Beschwerden wurde sehr unterschiedlich erfasst. 17 (27%) der Patienten mit einem FTC gaben eine Beschwerdedauer von bis zu einem Monat oder weniger an. Bei den übrigen Patienten verteilte sich diese Dauer über Jahre, wobei sich sowohl beim FTC als auch beim FTCox ein Häufigkeitsgipfel bei 6 Monaten erkennen lässt. Ein Patient gab sogar eine Beschwerdedauer von 40 Jahren an (Abb. 7).

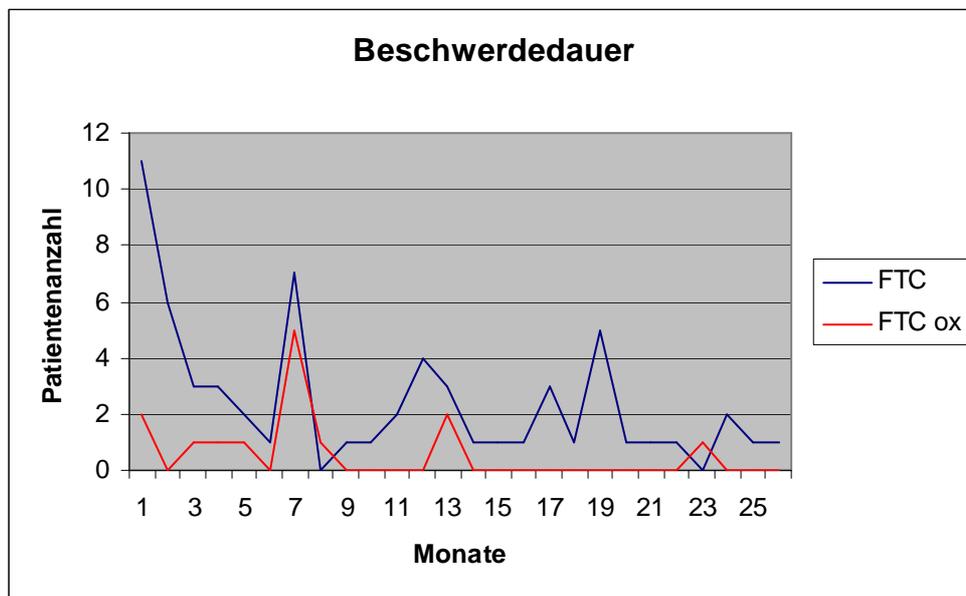


Abb. 7 Beschwerdedauer beim FTC und FTCox

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC) fand sich bei 43 % (n=27) der Patienten in einer multinodös veränderten Struma und bei 35 % (n=22) in solitären Schilddrüsenknoten. In 3 % (n=2) wurde eine Struma diffusa ohne knotige Veränderungen beschrieben (Abb. 8).

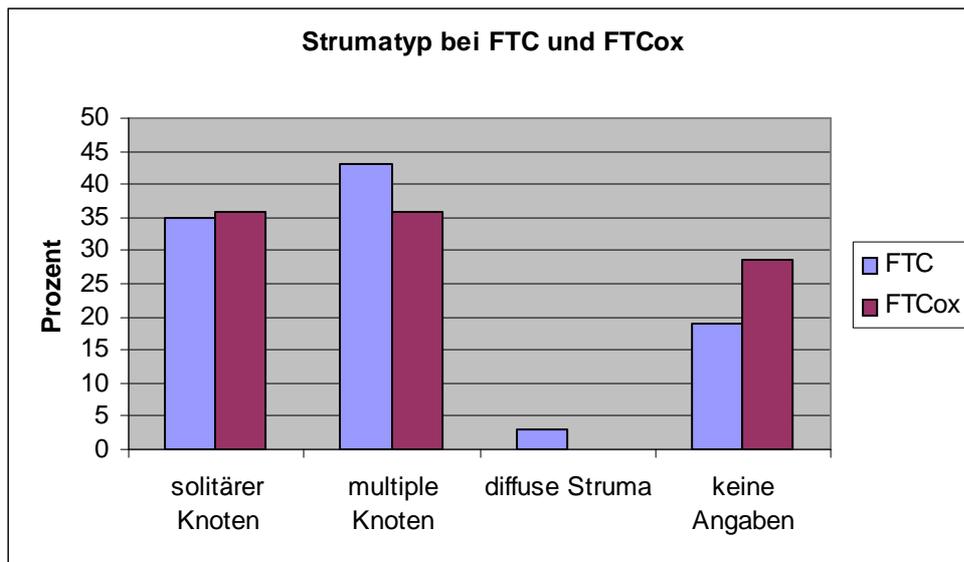


Abb. 8 Strumatyp beim FTC und FTCox

Das FTCox verteilt sich in solitären Schilddrüsenknoten und in multinodös veränderten Strumen gleichmäßig.

Bei 36,5 % (n=23) der Knoten eines FTC und bei 42,9 % (n=6) der Knoten eines FTCox lag eine derbe Konsistenz vor.

3.4 Die endokrine Funktionslage der Schilddrüse

In der Studie wurden präoperativ nahezu bei 100 % der Patienten die Schilddrüsenhormone (T3, T4, TSH) und der Kalziumspiegel bestimmt. In der Gruppe mit FTC lagen zu 93,7 % (n=59) euthyreote Stoffwechselverhältnisse vor. Zwei Patienten wiesen hypothyreote und jeweils ein Patient eine T3- bzw. T4-Hyperthyreose auf. In der Gruppe mit FTCox zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,298). Zu 85 % (n=12) bestanden euthyreote Stoffwechselverhältnisse und bei 2 Patienten war eine T4-Hyperthyreose zu verzeichnen.

3.5 Umfang der präoperativen Diagnostik

Wie bereits erwähnt, wurden die Schilddrüsenhormone T3, T4 und TSH und der Kalziumspiegel im Blut nahezu bei 100 % der Patienten präoperativ bestimmt. Bei 81,8 % (n=63) der Patienten, welche wegen eines FTC oder eines FTCox operiert wurden, erfolgte präoperativ eine Sonographie der Schilddrüse und zu 80 % (n=60) wurde eine Szintigraphie durchgeführt.

Eine detaillierte Übersicht über die präoperativ durchgeführten Untersuchungen zeigt Tabelle 3.

Untersuchung	Anzahl		
	gesamt	FTC	FTCox
Sonographie	63	49	14
Szintigraphie	60	48	12
Punktionszytologie	39	29	10
Tracheazielaufnahme	38	30	8
Ösophagusbreischluck	2	1	1
Ösophagoskopie	1	1	0
Laryngo – Tracheoskopie	43	35	8
CT	17	12	5
MRT	6	3	3
PET	3	2	1
Octreotid – Szintigraphie	2	1	1
Skelett – Szintigraphie	7	3	4
T3, T4, TSH	73	59	14
Kalziumbestimmung	75	61	14
Thyreoglobulin	28	21	7
Calzitonin	19	14	5
Pentagastrintest	2	1	1
CEA	16	12	4

Tab. 3 Präoperative Untersuchungen beim FTC und FTCox

In der Gruppe mit einem FTC wurden 77,8 % (n=49) Patienten präoperativ sonographiert. Davon handelte es sich bei 55,1 % (27 von 49) Patienten um einen echoarmen Befund. Die übrigen Befunde waren echoreich oder echonormal.

In der Patientengruppe mit einem FTCox erfolgte präoperativ zu 100 % eine Sonographie der Schilddrüse, wobei sich hier zu 71,4 % (n=10) ein echoarmer Befund darstellte (Abb. 9).

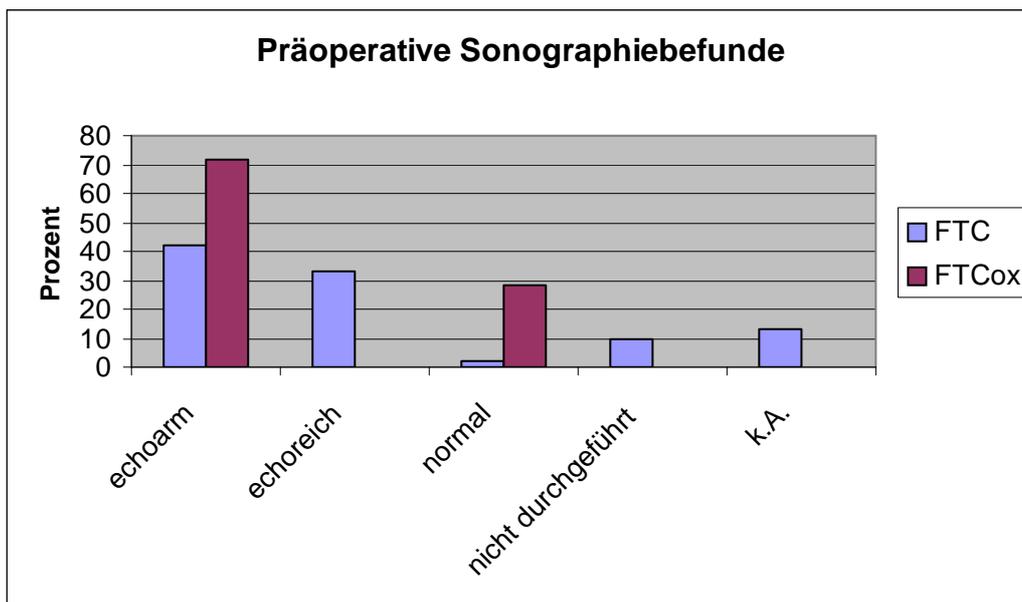


Abb. 9 Präoperative Sonographiebefunde bei FTC und FTCox

Bei 70 % (7 von 10) dieser Patienten mit einem FTCox und einem sonographisch echoarmen Befund wurde szintigraphisch ein kalter Knoten diagnostiziert und bei 85,7 % (6 von 7) von diesen Patienten erfolgte ein Punktionszytologie.

In der Patientengruppe mit einem FTC konnte bei den 27 Patienten mit einem sonographisch echoarmen Befund in der anschließenden Szintigraphie zu 63 % (17 von 27) ein kalter Knoten gefunden werden. Von diesen 17 Patienten mit der Befundkombination sonographisch echoarmer Herd und szintigraphisch kalter Knoten wurden 88,2 % (15 von 17) zur weiteren Diagnostik einer punktionszytologischen Untersuchung zugeführt.

3.6 Präoperative Zytologie und Histologie

3.6.1 Präoperative Zytologie und Histologie beim FTC

Von den 63 Operationen wegen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms (FTC) waren 36,5 % (n=23) Komplettierungsoperationen aufgrund vorangegangener postoperativer histologischer Diagnosestellung.

Bei den übrigen Primäreingriffen (n=40) wurde zu 80 % (n=32) eine präoperative Punktionszytologie bzw. eine histologische Diagnostik durchgeführt, wodurch bei 65,6 % (n=21) dieser Patienten Malignität festgestellt werden konnte (Abb. 10).

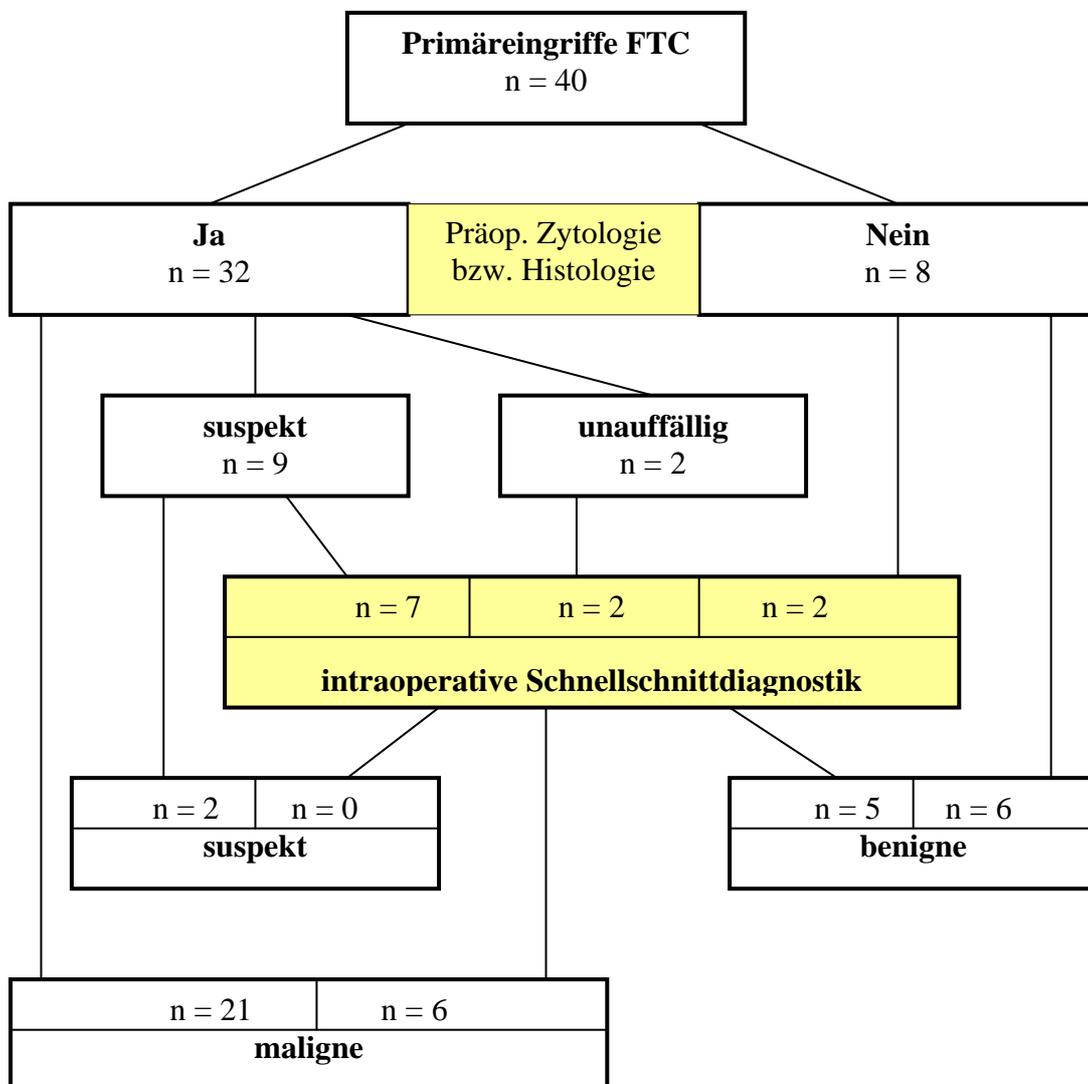


Abb. 10 Präoperative Zytologie, Histologie und intraoperative Schnellschnittdiagnostik zur Diagnosesicherung beim FTC

Bei 28,1% (n=9) der Patienten mit einem FTC wurde präoperativ zytologisch ein suspekter Befund erhoben und bei 6,3% (n=2) Patienten war das zytologische Untersuchungsergebnis unauffällig. Durch intraoperative Schnellschnittdiagnostik konnte bei diesen bisher unauffälligen oder suspekten Befunden bzw. bei Patienten mit präoperativ nicht durchgeführter zytologischer Untersuchung in 6 Fällen Malignitätskriterien erhoben werden. So verblieben 11 Patienten (27,5% von 40), bei denen das follikuläre Schilddrüsenkarzinom erst durch die histologische Aufarbeitung des Resektionspräparates diagnostiziert wurde.

3.6.2 Präoperative Zytologie und Histologie beim FTCox

In der Gruppe mit FTCox handelt es sich bei 57,1 % (n=8) um eine Primäroperation und bei 42,9 % (n=6) um eine Komplettierungsoperation. Bei 75 % der Primäroperationen bestand präoperativ ein maligner bzw. suspekter Befund (Abb. 11).

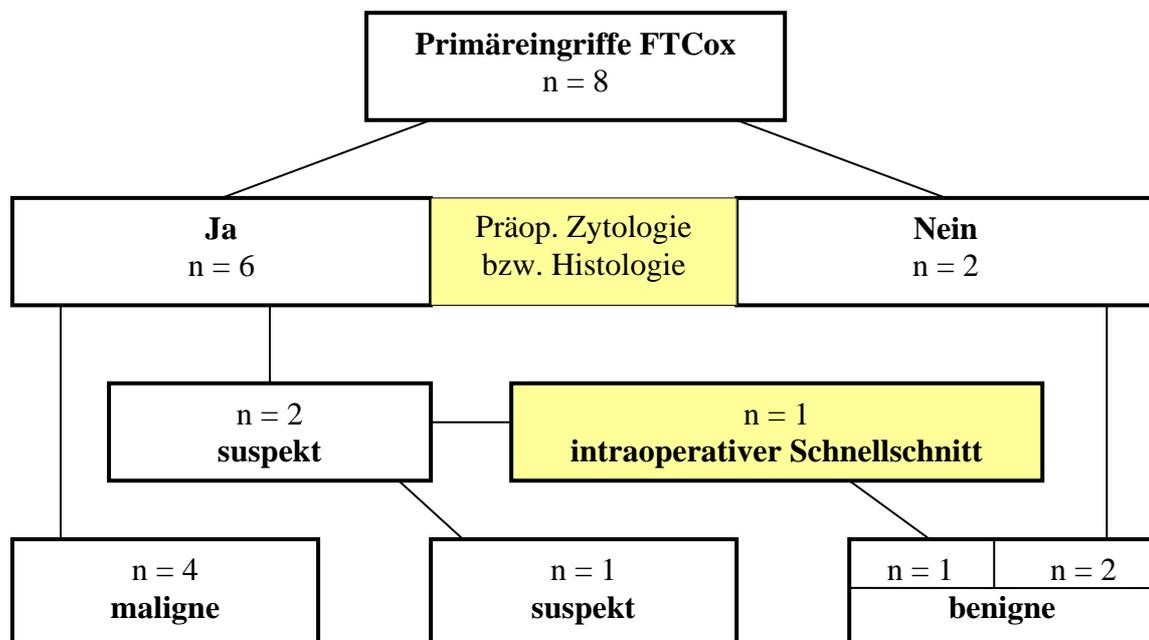


Abb. 11 Präoperative Zytologie, Histologie und intraoperative Schnellschnittdiagnostik zur Diagnosesicherung beim FTCox

Bei einem dieser suspekten Befunde wurde eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung mit einem benignem Ergebnis durchgeführt. Somit konnte beim FTCox ein Malignom in 37,5 % (3 von 8) erst in der histologischen Aufarbeitung des Resektionspräparates gefunden werden.

3.7 Intraoperative Schnellschnittdiagnostik

Bei allen Operationen wegen eines FTC oder FTCox erfolgte zu 36,4 % (n=28 von 77) eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik. Dabei zeigte sich bei 42,8 % (12 von 28) dieser Fälle ein benigner und bei 7,2 % (2 von 28) ein suspekter Befund. Zu 50 % (14 von 28) wurde bei der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom bzw. die oxyphile Variante eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms als Diagnose gestellt (Abb. 12).

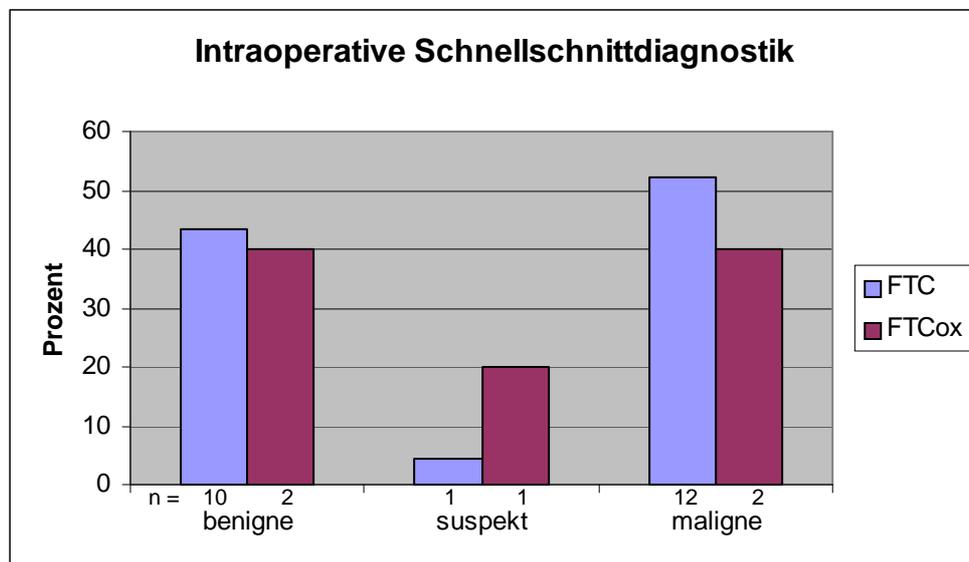


Abb. 12 Intraoperative Schnellschnittdiagnostik bei FTC und FTCox (FTC: n=23; FTCox: n=5 entspricht jeweils 100%)

Auf die T-Kategorie bezogen sind von den malignen intraoperativen Schnellschnittdiagnosen 2/3 bei Tumoren der T3 – und T4 – Kategorien

und 1/3 bei Tumoren der T1 – und T2 – Kategorie gestellt worden (Abb. 13).

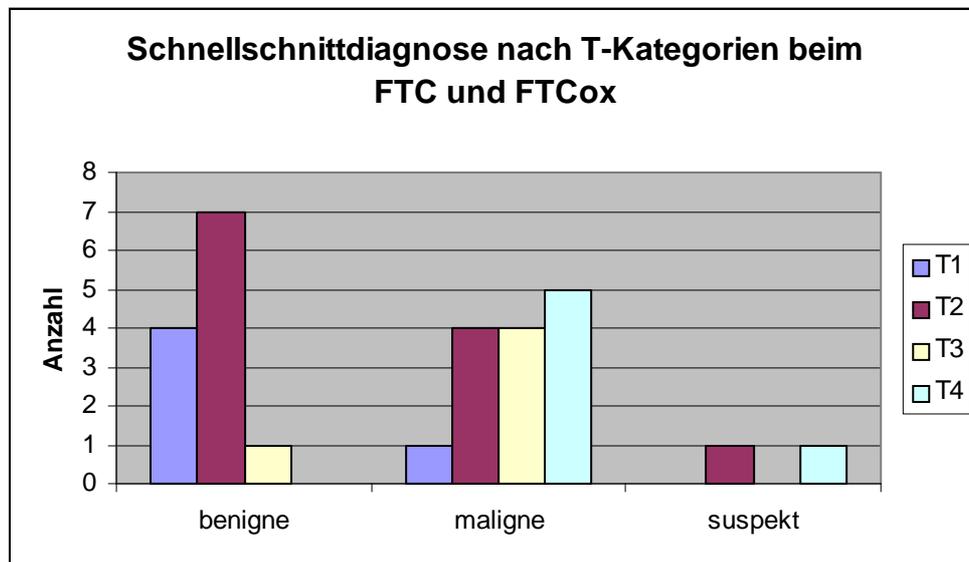


Abb. 13 Intraoperative Schnellschnittdiagnose beim FTC und FTCox in Bezug zur T-Kategorie

3.8 Resektionsausmaß der Operation

3.8.1 Resektionsausmaß beim FTC

Insgesamt wurde bei den 63 erfassten Operationen wegen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms (FTC) zu 70 % (n=44) eine Thyreoidektomie durchgeführt.

Der Anteil der Thyreoidektomie-Rate lag dabei bei den Primäroperationen bei 64 % (26 von 40) und bei den Komplettierungsoperationen wurde zu 79 % (18 von 23) thyreoidektomiert. Die Thyreoidektomie-Rate zeigte in diesen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (p=0,39).

Bei den Komplettierungsoperationen wurde in einem Fall subtotal beidseits reseziert, aber keine subtotale Resektion einseitig durchgeführt (Abb. 14).

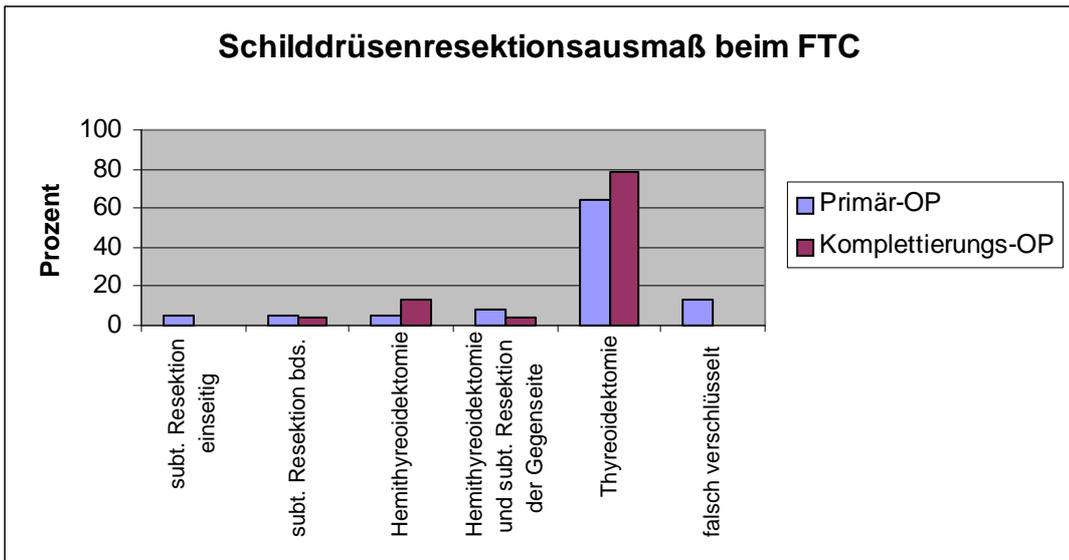


Abb. 14 Schilddrüsenresektionsausmaß beim FTC

Die Mitresektion von Weichteilen war bei 9 Patienten erforderlich. Davon wurden 5 mal Muskulatur, 3 mal Gefäßanteile und in einem Falle beides reseziert.

Eine Dissektion des cervicozentralen Lymphknotenkompartiments erfolgte selektiv zu 19 % (n=12) und systematisch zu 40 % (n=25). Die Dissektion der Lymphknotenkompartimente 3 bis 4 wurde in ca. 90 % der Operationen nicht durchgeführt (Abb. 15).

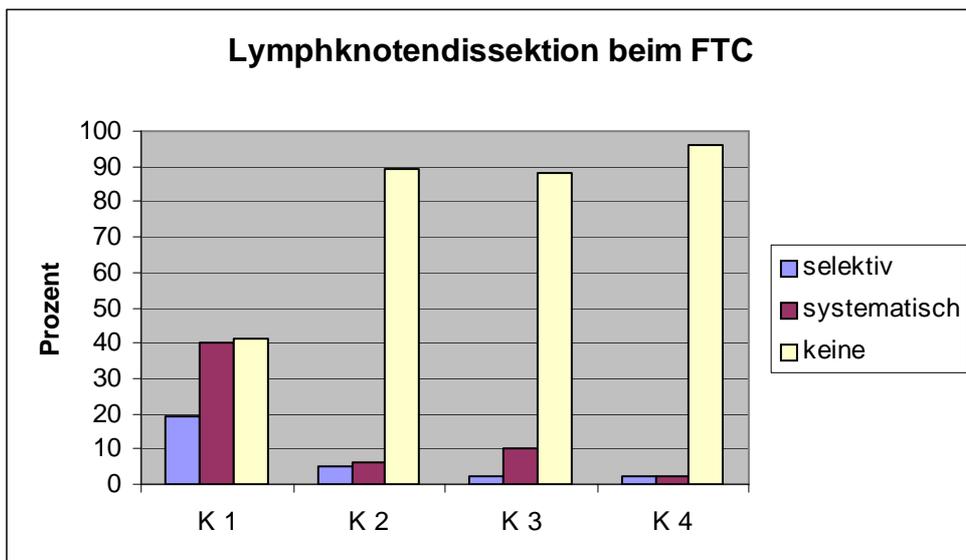


Abb. 15 Lymphknotendissektion beim FTC

Während bei den Primäroperationen in keinem Fall eine Sternotomie oder Thorakotomie durchgeführt wurde, erfolgte bei den Komplettierungsoperationen bei einem Patienten eine Thorakotomie beidseits.

Intraoperative Komplikationen wurden im gesamten Patientengut weder bei Primär- noch bei Komplettierungseingriffen eines FTC beschrieben.

3.8.2 Resektionsausmaß beim FTCox

Die Thyreoidektomie-Rate lag in der Patientengruppe mit FTCox bei den Primäroperationen bei 62,5 % (n=5), bei den Komplettierungsoperationen bei 50 % (n=3) und wies keinen signifikanten Unterschied (p=1,0) in der Verteilung auf. In 12,5 % (n=1) erfolgte bei der Primäroperation eine Enukleation (Abb. 16).

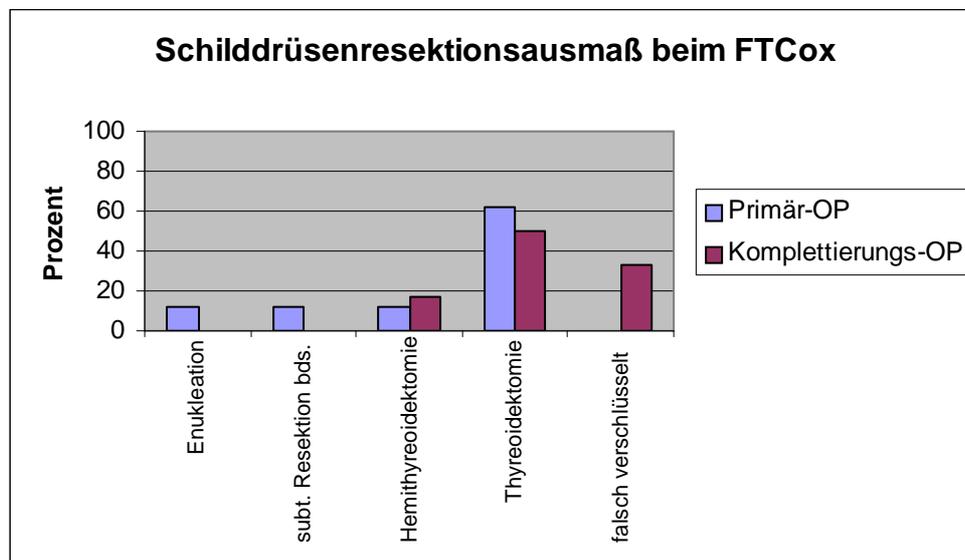


Abb. 16 Schilddrüsenresektionsausmaß bei FTCox

Bei 2 Patienten war in einer Komplettierungsoperation die Mitresektion von Trachea bzw. Muskulatur erforderlich.

Die Durchführung einer Sternotomie oder Thorakotomie, sowie das Auftreten von intraoperativen Komplikationen wurden nicht beschrieben.

3.9 Die postoperative pTNM-Klassifikation

3.9.1 pTNM-Klassifikation beim FTC

In der aufgearbeiteten Histologie der Patientengruppe mit einem FTC zeigten sich entsprechend der TNM-Klassifikation am häufigsten in ca. 50 % (n=32) der Fälle Tumoren der T2-Kategorie (Abb. 17).

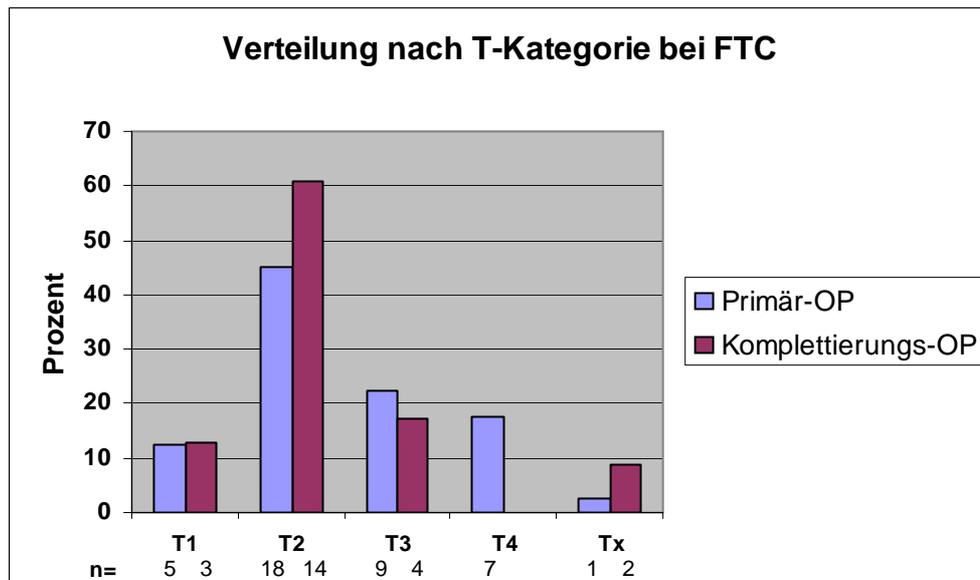


Abb. 17 Verteilung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms entsprechend der T-Klassifikation

Die Verteilung stellte sich bei den Primäroperationen und Komplettierungsoperationen ähnlich dar, wobei in letzterer Gruppe keine T4-Kategorie gefunden wurde.

In der Studiengruppe der Patienten mit einem follikulärem Schilddrüsenkarzinom (FTC) wurden bei 11 % (n=7) der Patienten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.

Tendenziell zeigte sich mit zunehmender T-Kategorie auch eine Zunahme der Lymphknotenmetastasen (Abb. 18).

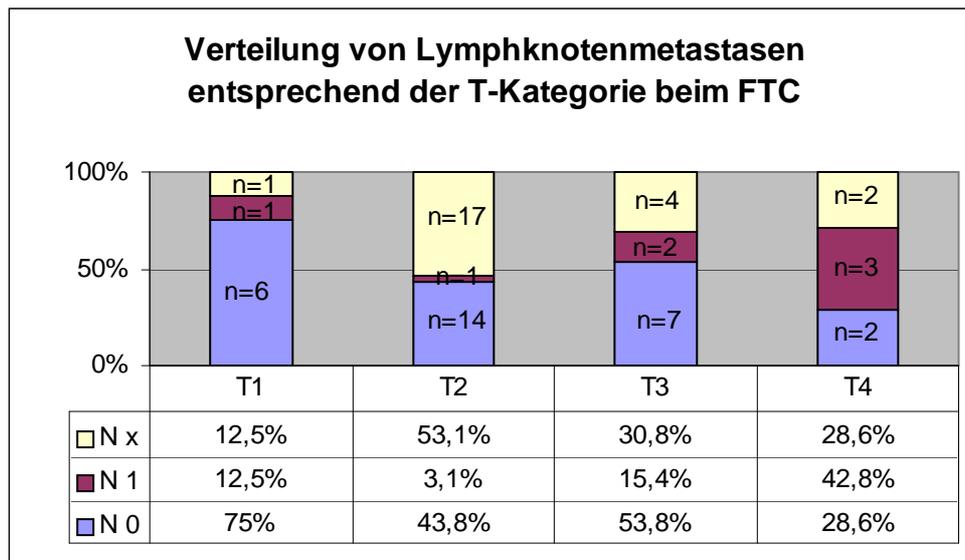


Abb. 18 Lymphknotenmetastasierung beim FTC

Des Weiteren stellte sich eine gleichmäßige Verteilung des Auftretens von Fernmetastasen über alle T-Kategorien dar. In den T1- bis T3-Kategorien wurde jeweils eine und in der T4-Kategorie werden 2 Fernmetastasen beschrieben, wobei bei der Hälfte der Patienten (n=32) eine Dokumentation mit Mx vorgenommen wurde. Der Lokalisation entsprechend handelte es sich in den 5 Fällen des Nachweises von Fernmetastasen ausschließlich um eine pulmonale Metastasierung. Diese wurden in keinem Fall bei der Primär- oder Komplettierungsoperation chirurgisch therapiert.

3.9.2 pTNM-Klassifikation beim FTCox

Bei den Patienten mit einem FTCox handelte es sich sowohl in Primäroperationen als auch bei Komplettierungsoperationen zu ca. 35 % um Tumoren der T2-Kategorie (Abb. 19).

Während beim FTC die T2-Kategorie dominierend gefunden wurde, zeigte sich beim FTCox eine nahezu gleichmäßig verteilte Häufigkeit der einzelnen T-Kategorien.

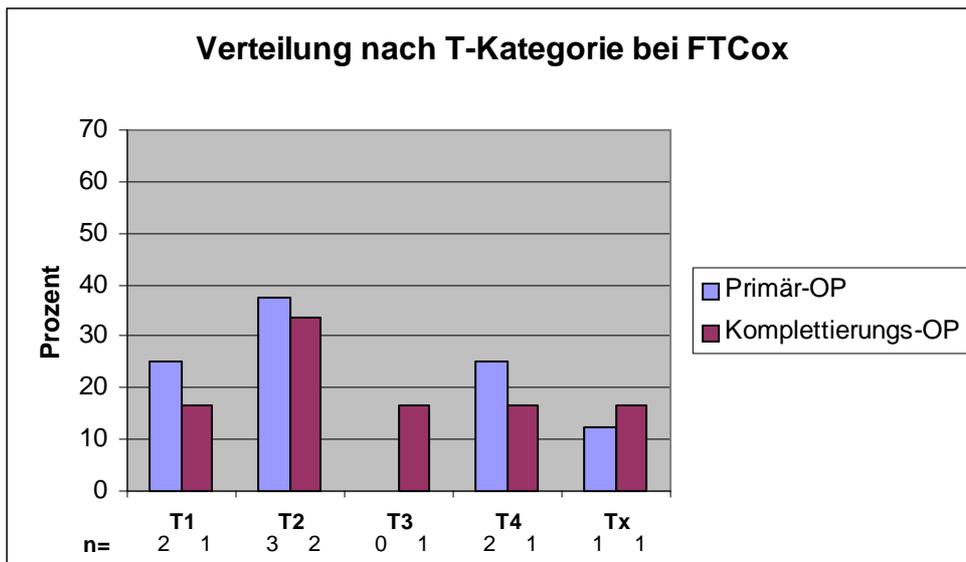


Abb. 19 Verteilung des FTCox entsprechend T-Klassifikation

Eine Lymphknotenmetastasierung wurde bei 7,1% (n=1) und zwar bei einem Tumor der T2-Kategorie gefunden.

Eine ossäre Metastasierung fand sich beim FTCox in 14,3 % (n=2) der Patienten, wobei es sich in beiden Fällen um Metastasen von Tumoren der T4-Kategorie handelt.

3.10 Resektionsausmaß in Abhängigkeit von der T-Kategorie

3.10.1 Resektionsausmaß beim FTC

Das Ausmaß der Schilddrüsenresektion bei Patienten mit einem FTC ist bei den Primäroperationen und Komplettierungsoperationen unterschiedlich (Abb. 20 und 21).

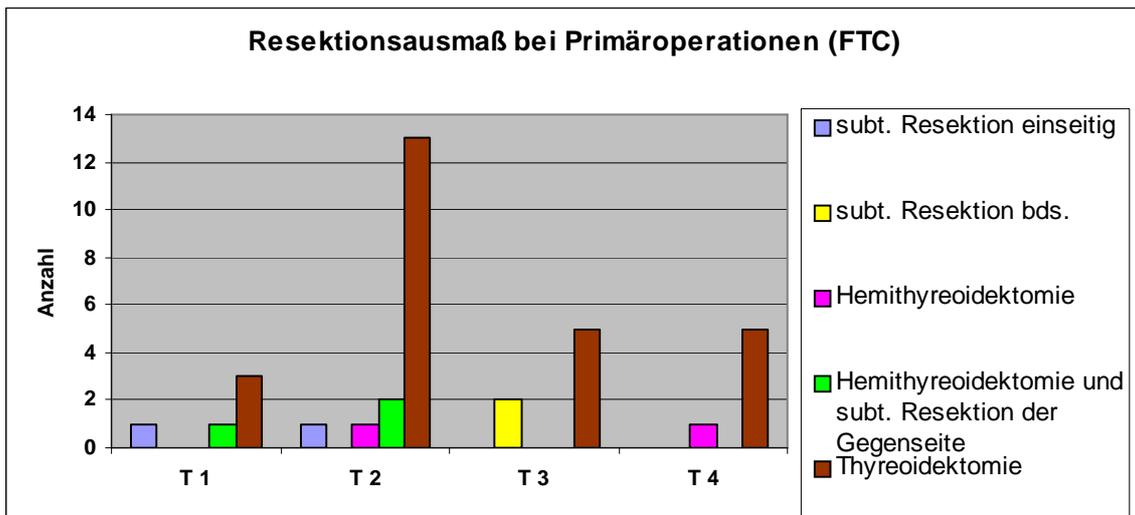


Abb. 20 Schilddrüsenresektionsausmaß bei Primäroperationen (FTC)

Der Gesamtanteil der Thyreoidektomie an den durchgeführten Operationen beträgt bei den Primäroperationen 64 % (n=26) und bei den Komplettierungsoperationen 79 % (n=18).

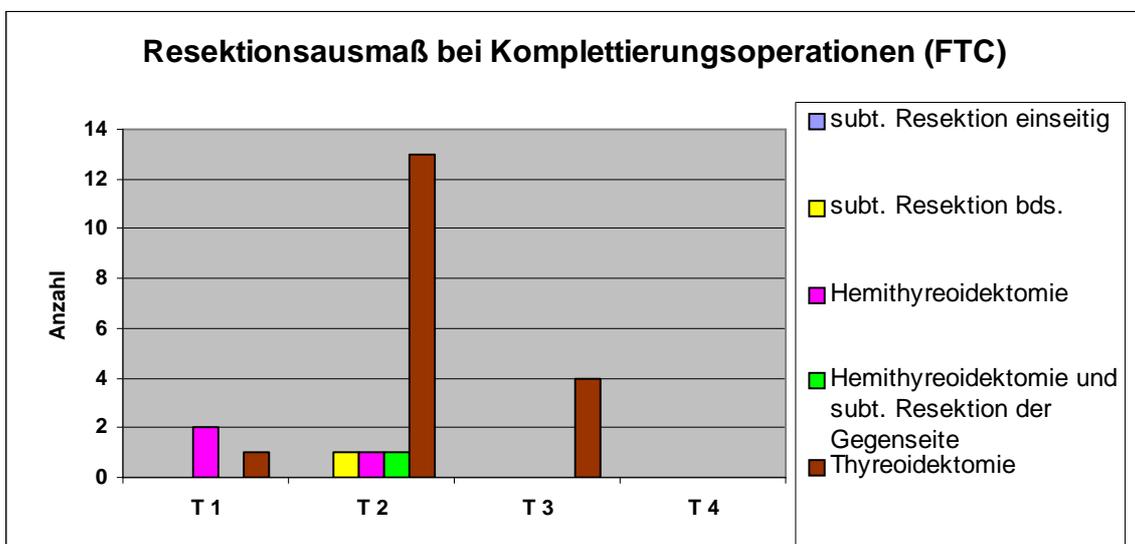


Abb. 21 Schilddrüsenresektionsausmaß bei Komplettierungsoperationen

Es erfolgte keine Komplettierungsoperation wegen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms der T4-Kategorie. Bei den T3-Kategorien wurde zur Komplettierung ausschließlich die Thyreoidektomie durchgeführt.

3.10.2 Resektionsausmaß beim FTCox

Das Resektionsausmaß in Abhängigkeit von der T-Kategorie beim FTCox zeigen Abbildung 22 und 23.

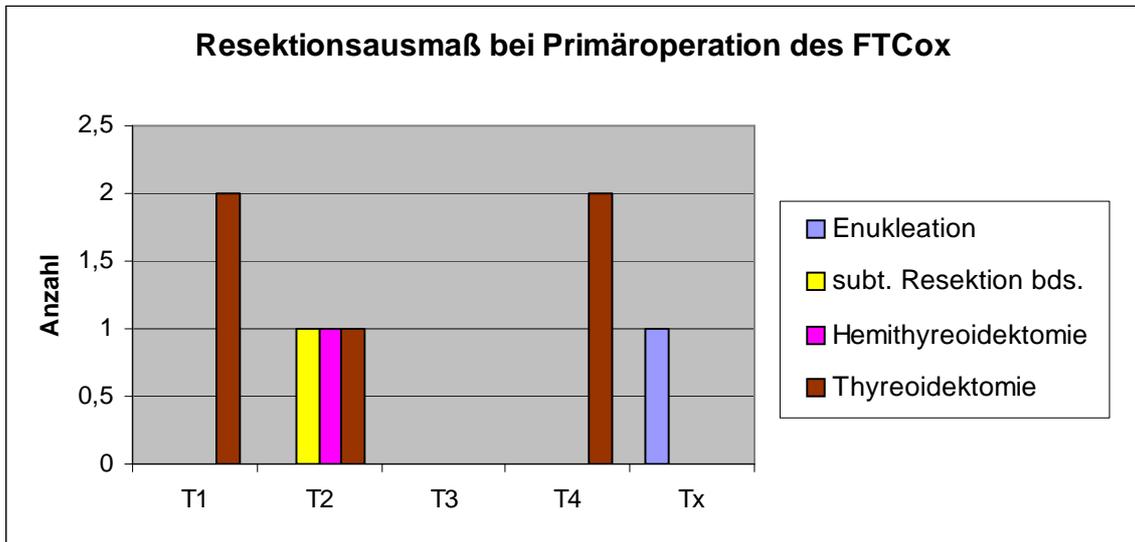


Abb. 22 Resektionsausmaß bei Primäroperationen beim FTCox

Bei Primäroperationen wurden Patienten mit einem FTCox der T1- und T4-Kategorien jeweils zu 100 % (jeweils n=2) thyreoidektomiert. Eine T3-Kategorie wurde bei Primäroperationen nicht beschrieben.

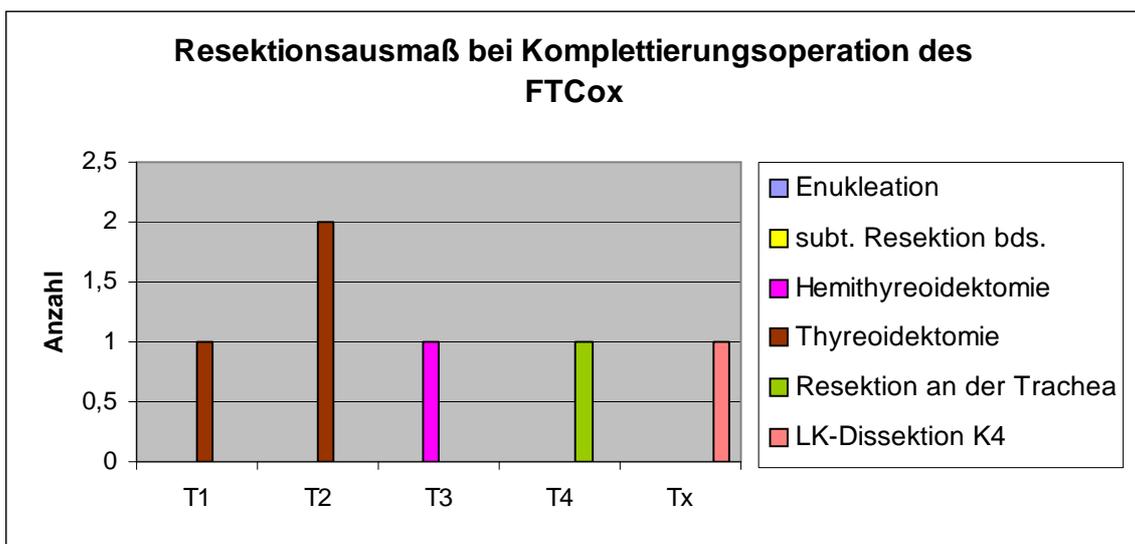


Abb. 23 Resektionsausmaß bei Komplettierungsoperationen FTCox

Bei Komplettierungsoperationen von Patienten mit einem FTCox wurde in den T1- und T2-Kategorien jeweils zu 100 % (n=1 bzw. n=2) thyreoidektomiert. Bei einem Patienten erfolgte der Zweiteingriff zur Resektion an der Trachea und bei einem Patienten wurde in der Komplettierungsoperation die systematische Dissektion der Lymphknoten des Kompartiments 4 durchgeführt.

3.11 Lymphknotendissektion

3.11.1 Lymphknotendissektion in Abhängigkeit von der T-Kategorie beim FTC

Eine Lymphknotendissektion entsprechend der 4 Lymphknotenkompartimente erfolgte in dem Krankengut mit FTC laut Darstellung der folgenden Tabelle (Tab.4).

	K1		K2		K3		K4	
	selektiv	Systematisch	selektiv	Systematisch	selektiv	Systematisch	selektiv	Systematisch
T1	25,0	37,5	25,0	25,0	12,5	37,5	12,5	0
T2	12,5	40,6	3,1	0	0	0	0	0
T3	30,8	30,8	0	15,4	0	15,4	0	0
T4	14,3	57,1	0	0	0	14,3	0	0

Tab. 4 Häufigkeit der Lymphknotendissektion

Es zeigte sich, dass die systematische Lymphknotendissektion des cervicozentralen Kompartiments nur in ca. 40-60 % erfolgte, wobei mit steigender T-Kategorie ausgedehnter reseziert wurde. Die Dissektion der Lymphknotenkompartimente 2-4 erfolgte sehr selten.

3.11.2 Lymphknotendissektion in Abhängigkeit von der T-Kategorie beim FTCox

In der Patientengruppe mit einem FTCox erfolgte die Dissektion des cervicozentralen Lymphknotenkompartiments zu 35,7 % (n=5) (Tab. 5).

	K1		K2		K3		K4	
	selektiv	Systematisch	selektiv	Systematisch	selektiv	Systematisch	selektiv	Systematisch
T1	0	7,1	0	0	0	0	0	0
T2	7,1	7,1	0	0	0	0	0	0
T3	7,1	0	0	0	0	0	0	0
T4	0	7,1	0	0	0	0	0	0
Tx	0	0	0	0	0	0	0	7,1

Tab. 5 Lymphknotendissektion beim FTCox

Dabei wurde bei 14,3 % (n=2) selektiv und bei 21,4 % (n=3) systematisch disseziert. Weiterhin wurde bei 7,1 % (n=1) der Patienten eine systematische Dissektion im Lymphknotenkompartiment 4 durchgeführt.

3.12 Operationsradikalität

3.12.1 Operationradikalität beim FTC

Die operative Vorgehensweise bei den Primäroperationen lässt mit steigender Tumorkategorie eine abnehmende Radikalität bei Zunahme des Resektionsausmaßes erkennen.

Bei den 23 Komplettierungsoperationen wegen eines FTC wurde hingegen in allen T-Kategorien eine R0-Resektion erreicht, wobei T4-Tumoren nicht vorgefunden wurden.

In der T1- und T2-Kategorie wurde auch bei diesen Operationen in jedem Fall R0 reseziert. In der T3-Kategorie erfolgte eine R0-Resektion bei 88,9% (8 von 9) und eine R2-Resektion bei 11,1% (1 von 9) der Operationen. In der fortgeschrittenen T4-Kategorie liegt die R0-Resektionrate bei 42,8% (3 von 7), während hier jeweils zu 28,6% (2 von 7) R1 bzw. R2 reseziert wurde (Abb. 24).

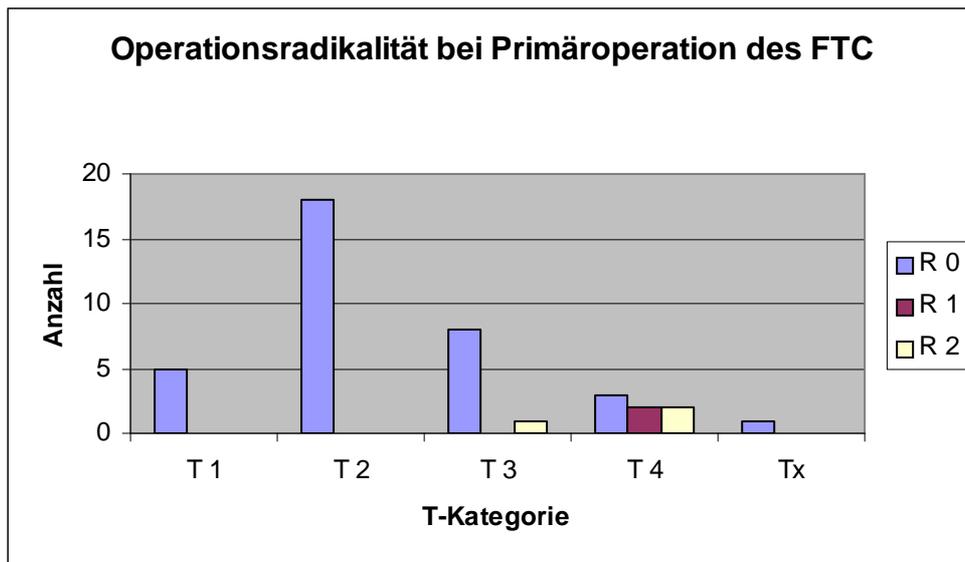


Abb. 24 Operationsradikalität bei Primäroperationen des FTC

3.12.2 Operationsradikalität beim FTCoX

Bei den Operationen wegen eines FTCoX wurde bei den Primäroperationen (Abb. 25) zu 75 % (n = 6) und bei den

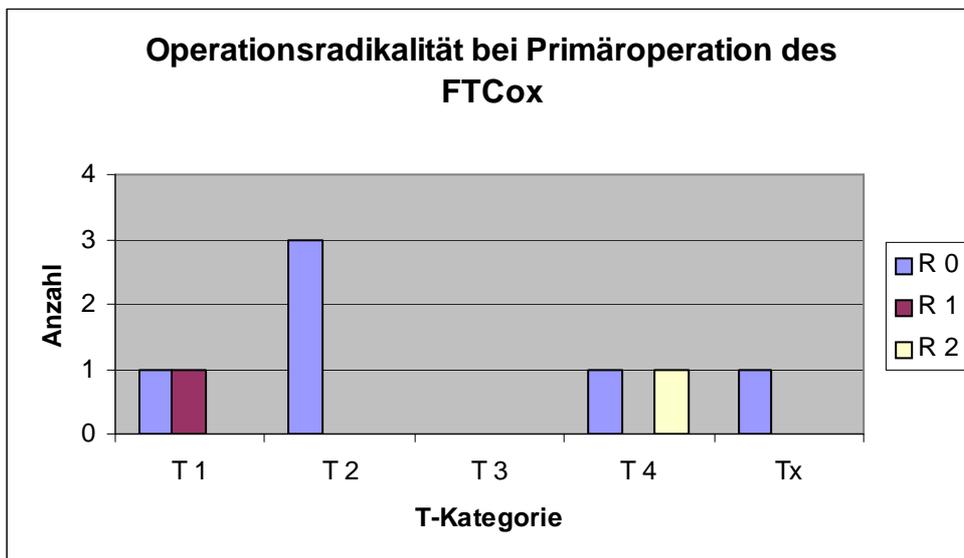


Abb. 25 Operationsradikalität bei Primär-OP des FTCoX

Komplettierungsoperationen (Abb.26) zu 50 % (n=3) eine R0-Resektion erreicht.

Bei einer Primäroperation der T4-Kategorie erfolgte eine R2-Resektion.

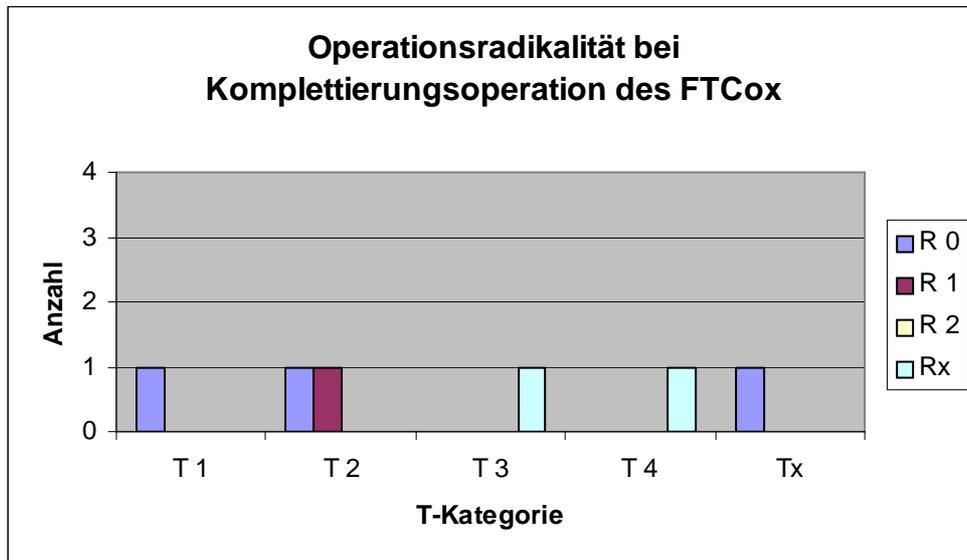


Abb. 26 Operationsradikalität bei Primär-OP des FTCox

3.13 Postoperative Komplikationen

3.13.1 Komplikationen beim FTC

Bei 15 Patienten trat ein frühe postoperative Hypokalzämie auf (d.h. es wurde Kalzium und/oder Vitamin D zum Zeitpunkt der Entlassung substituiert), wobei 5 dieser Komplikationen durch eine Komplettierungsoperation entstanden. Eine von diesen Komplettierungsoperationen wurde im Zeitraum vom 12. Tag bis zu 3 Monaten nach der Primäroperation durchgeführt und diese ist zugleich die einzige Komplettierungsoperation eines FTC und FTCox, welche in diesem Operationszeitraum nach der Primäroperation eine postoperative Komplikation überhaupt aufwies.

Des weiteren kam es jeweils bei 2 Patienten zur Wundinfektion. In einem Fall davon musste operativ revidiert werden. Nachblutungen traten nicht auf. Ebenfalls war die Anlage einer Tracheotomie nicht erforderlich.

Die hospitale Letalität der an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom operierten Patienten lag in der Studie bei Null (Abb. 27).

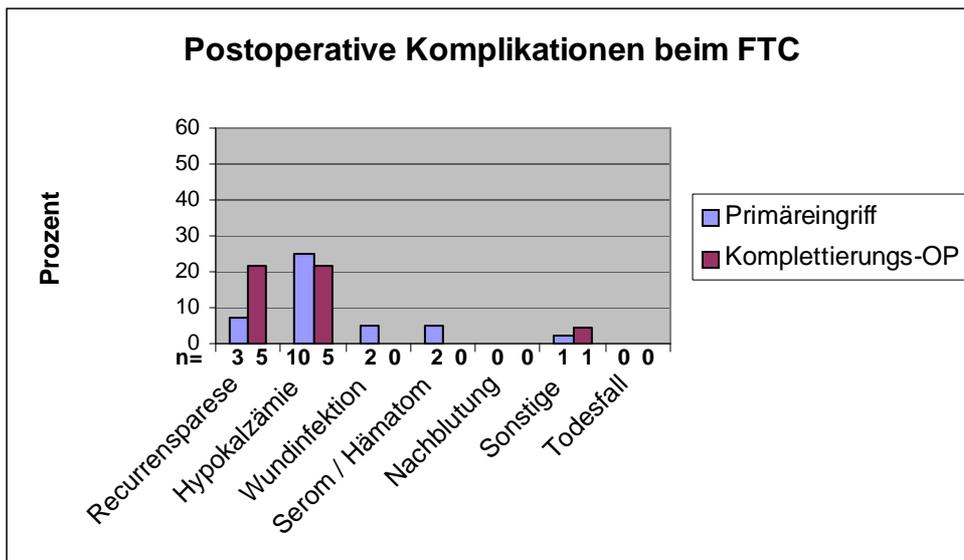


Abb. 27 postoperative Komplikationen beim FTC

Es kam in der Patientengruppe mit einem FTC zu 8 echten frühpostoperativen Rekurrensparesen, von denen 5 bei einer Komplettierungsoperation entstanden, was keinen signifikanten Unterschied ($p=0,13$) ergibt im Vergleich zu den frühpostoperativen Rekurrensparesen, die bei einer Primäroperation auftraten.

Die Funktion des Nervus laryngeus recurrens wurde in der Studie jeweils präoperativ und innerhalb von 14 Tagen postoperativ mittels direkter oder indirekter Laryngoskopie durch einen HNO-Arzt beurteilt.

Intraoperativ erfolgte bei 85 % ($n=34$) der Primär – und 87 % ($n=20$) der Komplettierungsoperationen die Darstellung des Nervus laryngeus recurrens. Bei den Primäroperationen wurden dabei in 55,9 % (19 von 34) und bei den Komplettierungsoperationen in 35 % (7 von 20) Hilfsmittel verwendet.

Eine Anwendung des intraoperativen Neuromonitorings erfolgte insgesamt bei 19 % ($n=12$) aller Operationen.

Die Art und Weise der Nervendarstellung zeigen Abbildung 28 und 29.

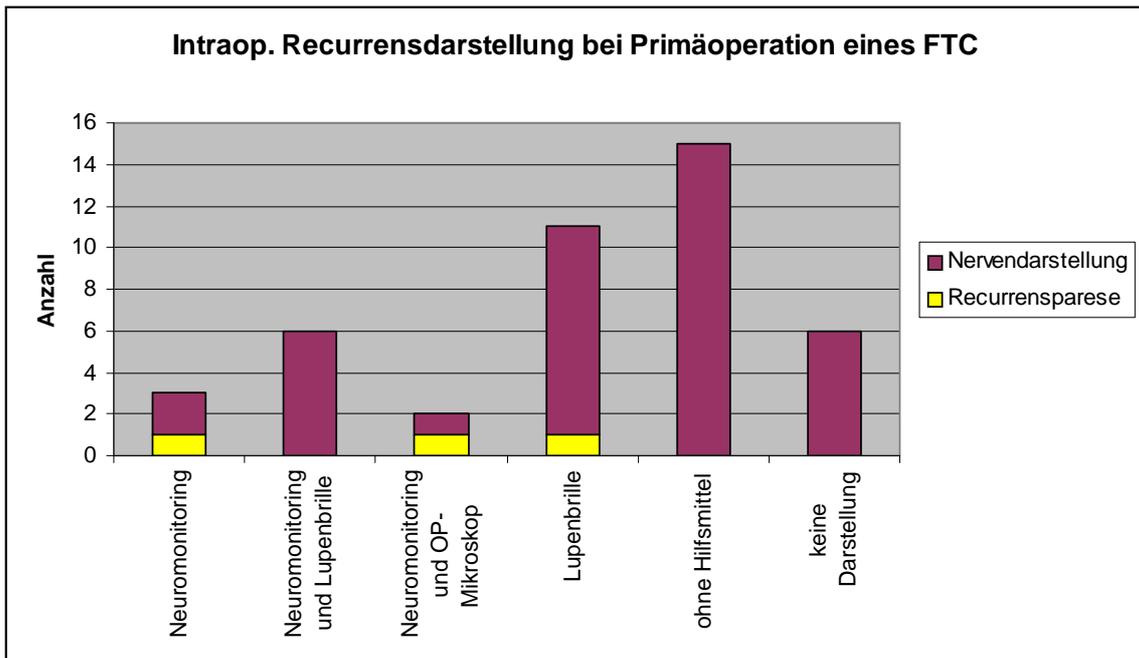


Abb. 28 Frühpostoperative Rekurrensparese in Abhängigkeit von der Darstellungsweise des N. laryngeus recurrens bei Primär-OP eines FTC

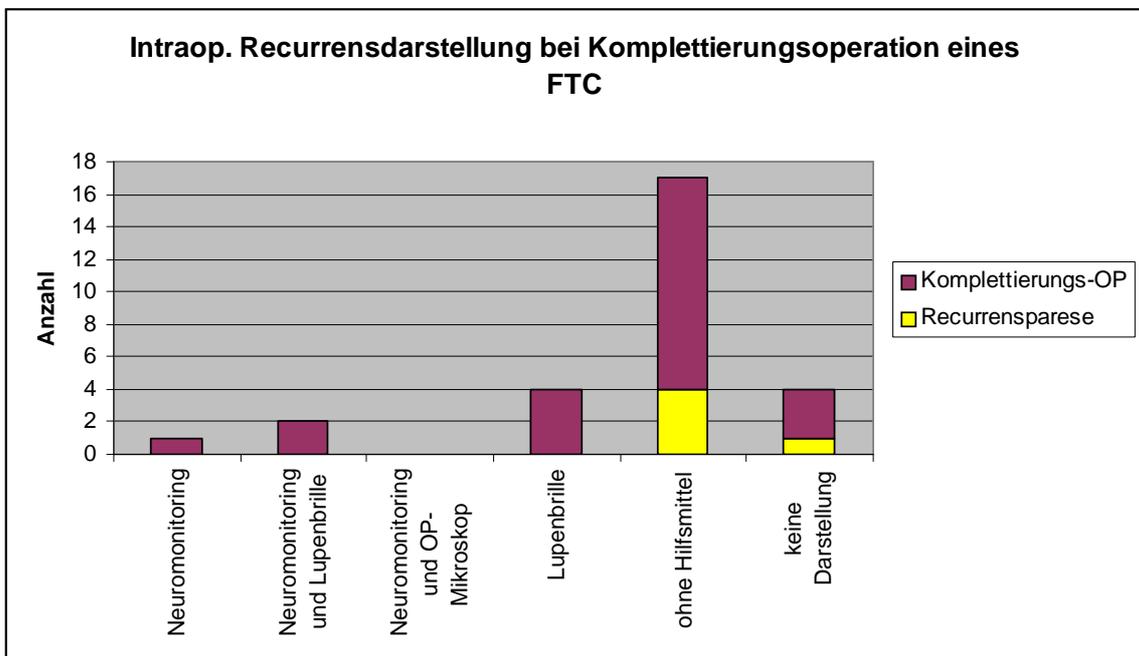


Abb. 29 Frühpostoperative Rekurrensparese in Abhängigkeit von der Darstellungsweise des N. laryngeus recurrens bei Komplettierungsoperation eines FTC

In keiner der fünf Komplettierungsoperationen mit postoperativer Rekurrensparese wurde das intraoperative Neuromonitoring oder ein anderes Hilfsmittel zur Nervendarstellung genutzt.

Die 8 frühpostoperativen Paresen eines Nervus laryngeus recurrens ergaben auf Patienten bezogen eine durchschnittliche Rekurrensparese rate von 12,7 %, wobei die Rate bei den Primäreingriffen 7,5 % betrug. Hingegen zeigte sich bei den Komplettierungsoperationen mit 21,7 % eine deutlich höhere Rate an Rekurrensparesen.

In der Patientengruppe mit FTC wurden 109 Schilddrüsenlappen operiert und zwar 66 bei Primäroperationen und 43 bei Komplettierungsoperationen. Da genau diese Anzahl an Rekurrensnerven bei einer Operation gefährdet sind, stellen sie die sogenannten „nerves at risk“ dar.

Betrachtet man die postoperativ aufgetretenen Paresen des Nervus laryngeus recurrens beim FTC bezogen auf diese „nerves at risk“, so ergab sich insgesamt eine Rekurrensparese rate von 7,3 %, wobei diese Rate bei Primäroperationen 4,5 % und bei Komplettierungsoperationen 11,6 % betrug. Dieser Unterschied ($p=0,26$) war nicht signifikant.

3.13.2 Komplikationen beim FTCoX

Bei 3 Patienten, welche wegen eines FTCoX operiert wurden, bestand postoperativ eine Hypokalzämie, wobei diese ausschließlich bei einer Primäroperation entstanden sind.

Einmal wurden nach einer Primäroperation pulmonale Komplikationen beschrieben (Abb. 30).

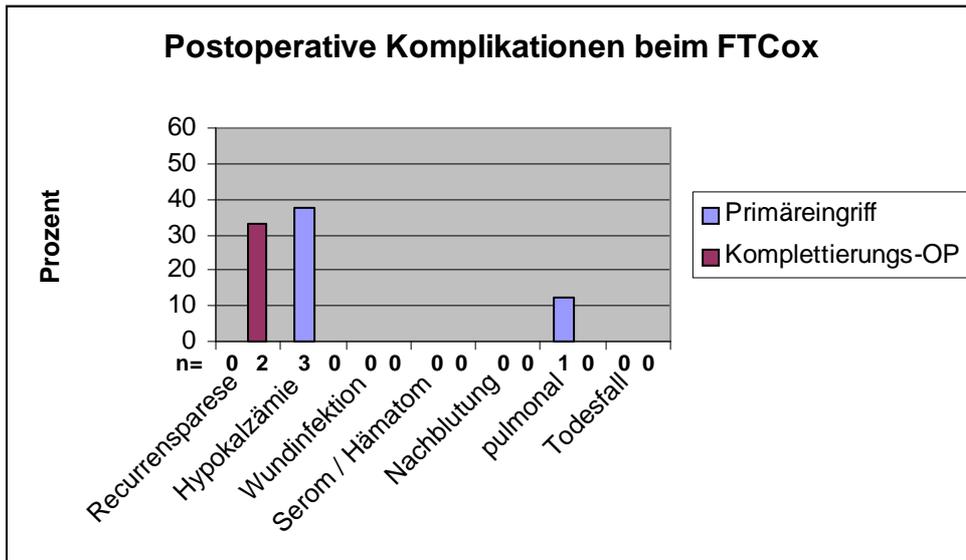


Abb. 30 Postoperative Komplikationen beim FTCox

In der Patientengruppe mit einem FTCox kam es zu 2 echten frühpostoperativen Rekurrensparesen und zwar ausschließlich bei Komplettierungsoperationen (Abb. 31).

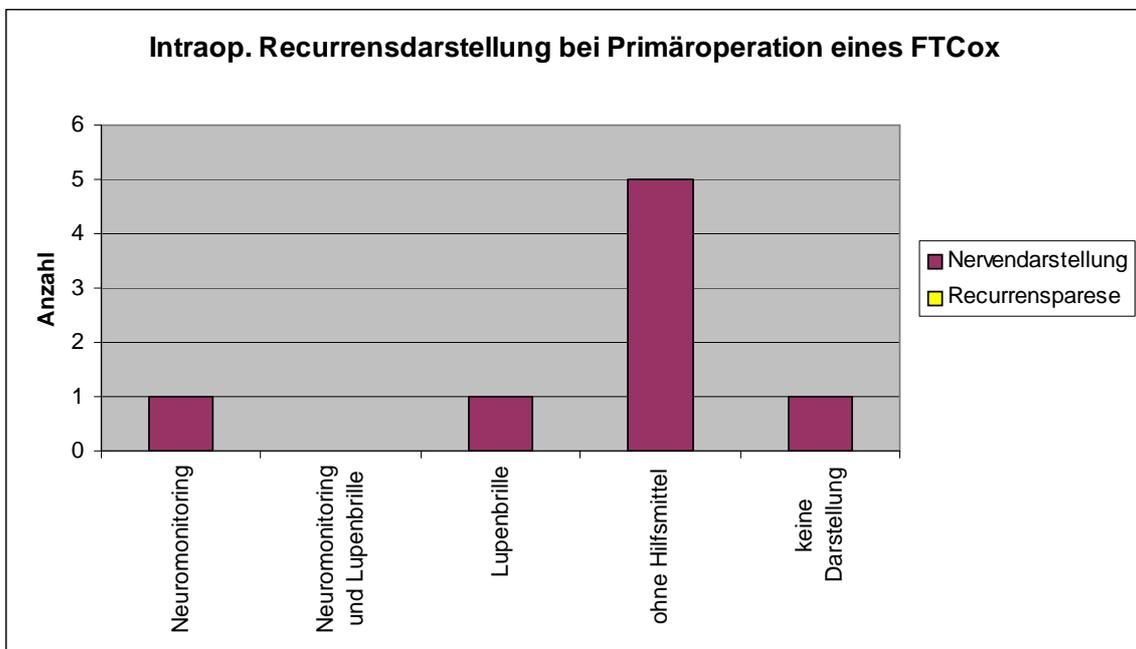


Abb. 31 Darstellungsweise des N. laryngeus recurrens bei Primär-OP eines FTCox

Daraus ergab sich auf Patienten bezogen eine Rekurrenspareserate für das gesamte Patientengut mit FTCox von 14,3 % und isoliert betrachtet für die Komplettierungsoperationen eine Rate von 33,3 %.

Es wurden beim FTCox bei Primäroperationen 14 und bei Komplettierungsoperationen 7 Schilddrüsenlappen operiert. Bezogen auf diese „nerves at risk“ betrug die Rekurrenspareserate insgesamt 9,6 %. Für die Komplettierungsoperationen ließ sich eine Pareserate von 28,6 % errechnen, während für die Primäroperationen die Rekurrenspareserate Null betrug.

Die intraoperative Darstellungsweise des N. laryngeus recurrens und die aufgetretenen Recurrensparesen frühpostoperativ bei der Komplettierungsoperation eines FTCox zeigt Abbildung 32.

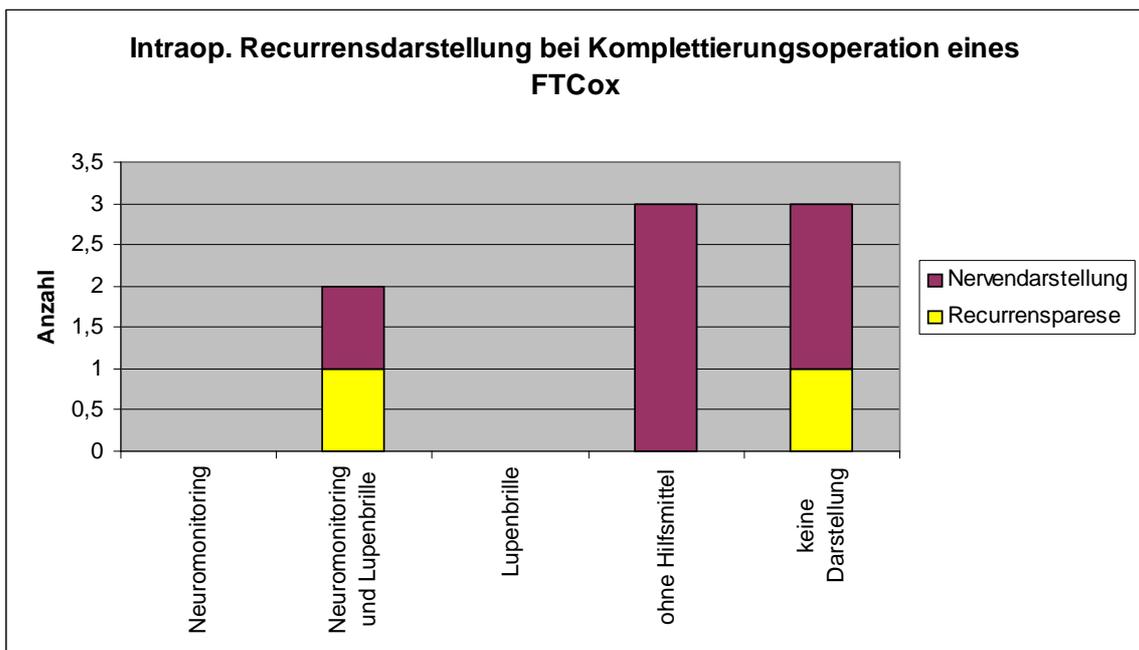


Abb. 32 Frühpostoperative Recurrensparese in Abhängigkeit von der Darstellungsweise des N. laryngeus recurrens bei Komplettierungsoperation eines FTCox

Weder für die Rekurrenspareserate bezogen auf Operationen ($p=0,16$) noch auf „nerves at risk“ ($p=0,1$) ergab sich bei der Durchführung von Primär- oder Komplettierungsoperationen des FTCox ein signifikanter Unterschied.

Betrachtete man die Patienten mit einem FTC und einem FTCox hinsichtlich der aufgetretenen frühpostoperativen Rekurrenspareserate zusammen als eine Gruppe, so ergaben sich bezogen auf Operationen bei den Primäroperationen eine Pareserate von 6,2 % und bei den Komplettierungsoperationen eine Pareserate von 24,1 %, was einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) darstellte. Auch bezogen auf „nerves at risk“ zeigte sich zusammenbetrachtet bei den Komplettierungsoperationen (14 %) eine signifikant höhere Rekurrenspareserate ($p = 0,05$) als bei den Primäroperationen (3,75 %).

3.14 Postoperative Nachbehandlung

In 80 % ($n = 51$) der Patienten mit einem FTC und in 71,4 % ($n = 10$) der Patienten mit einem FTCox erfolgte postoperativ nach Beendigung der Primärtherapie eine Radio-Jod-Behandlung. Eine externe Bestrahlung oder die Durchführung einer Chemotherapie wurde bei keinem Patienten dokumentiert.

Eine anschließende Langzeitbeobachtung der operierten Patienten war nicht Ziel der Studie, so dass zum weiteren Verlauf und zu Spätkomplikationen keine Aussage getroffen werden kann.

4 Diskussion

4.1 Symptomatik und Diagnostik

In der vorliegenden Studie der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie wurden von insgesamt 7617 Patienten 4,6 % (n=352) wegen einer malignen Erkrankung der Schilddrüse behandelt, wobei es sich bei ca. 20 % der Malignome und somit bei 1 % aller erfassten Patienten um ein follikuläres bzw. der oxyphilen Variante eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms handelt.

Verglichen mit Literaturangaben bestätigt sich auch in der Studie, dass mit zunehmendem Alter das Risiko an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken steigt [7].

Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem FTC betrug 49,3 Jahre, wobei zwischen weiblichen und männlichen Patienten kein Unterschied bestand. Mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr waren 60 % aller Patienten mit einem FTC älter als 45 Jahre. In der Patientengruppe mit einem FTC ox lag das Durchschnittsalter mit 62,8 Jahren signifikant höher, wobei Frauen mit durchschnittlich 64,1 Jahren älter waren als Männer mit durchschnittlich 55 Jahren. In der Gruppe mit einem FTC ox waren 85 % aller Patienten älter als 45 Jahre und alle diese Karzinome traten ab dem 41. Lebensjahr auf.

Frauen sollen nach Literaturmeinung 2 – 3 mal häufiger an einem Schilddrüsenkarzinom erkranken als Männer. Dies zeigte sich auch in der Studie wonach Frauen mit einem FTC 1,7 mal und Frauen mit einem FTC ox sogar 7 mal häufiger betroffen waren.

Die Symptome, welche Patienten mit einem FTC bzw. FTC ox in der Studie aufwiesen waren unspezifisch. So wurden Schluckbeschwerden, Luftnot, Heiserkeit, Schmerzen, Stridor und Diarrhoe isoliert oder in Kombination nur selten angegeben. Lediglich eine Größenzunahme von einzelnen Schilddrüsenknoten oder die Wachstumstendenz einer bestehenden Struma konnte bei der Mehrheit der Patienten (65 %) nachgewiesen werden. Auch die Beschwerdedauer war sehr unterschiedlich, so dass sich daraus keine Spezifität ableiten ließ.

In zahlreichen Literaturquellen wird festgestellt, dass es keine typischen Frühsymptome für Schilddrüsenmalignome gibt und Schilddrüsenkarzinome im Frühstadium meist asymptomatisch sind bzw. Symptome ohne klinische Spezifität zeigen. Heiserkeit, Lymphadenopathien sowie Fixation und Infiltration der Halsweichteile sind als Spätsymptome zu werten (Tab. 6) [5, 18, 22].

Symptome, die auf ein Schilddrüsenmalignom hindeuten:

Solitärer Knoten

Rasches Wachstumstendenz

Alter: < 14 Lebensjahr, > 65 Lebensjahr

Derber Tastbefund

Geringe Schluckverschieblichkeit

Nachweis regionaler Lymphknotenschwellung

Heiserkeit

Tab. 6 Symptome für ein Schilddrüsenmalignom

Eine Untersuchung von Reinwein et al. zeigt, dass beim follikulären Schilddrüsenkarzinom der Solitärknoten häufigstes Erstsymptom ist [44]. Auch die Arbeit von Wheeler [56] konstatiert die uninodös veränderte Schilddrüse als Malignomverdacht.

In unserer Studie lässt sich diese Feststellung nicht nachweisen. Das FTCox kam gleichmäßig verteilt in einer uninodös und multinodös veränderten Struma vor. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom bestand sogar mehrheitlich in einer multinodös veränderten Schilddrüse.

In Jodmangelgebieten wie Deutschland besteht eine Strumaprävalenz von bis zu 50 %. Daher stellt sich das Problem, Malignome in ohnehin häufig knotig veränderten Schilddrüsen zu diagnostizieren. Studien belegen, dass in Strumaendemiegebieten Schilddrüsenkarzinome zwar nicht signifikant häufiger vorkommen, aber deren Frühdiagnostik erschwert ist [42, 58].

Neben Anamnese und klinischen Befund sind in der präoperativen Diagnostik die Sonographie, Szintigraphie und Zytologie von Bedeutung.

Labordiagnostik und die Bestimmung von Tumormarkern (außer beim medullären Karzinom) spielen keine wesentliche Rolle [37].

Meistens handelt es sich bei Schilddrüsenmalignomen um euthyreote Stoffwechselverhältnisse. So bestand in der vorliegenden Studie bei Patienten mit einem FTC zu 93,7 % und bei Patienten mit einem FTCox zu 85 % eine Euthyreose.

Bei Bestehen einer Hyperthyreose ist das Vorliegen eines malignen Schilddrüsentumors zwar unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich [2, 44, 47].

Die Tumormarker Calcitonin und das carcinoembryonale Antigen (CEA) sind in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des medullären Karzinoms von Bedeutung – nicht beim follikulären Karzinom. Das Thyreoglobulin, ein ausschließlich von Thyreozyten gebildetes Glykoprotein, spielt in der präoperativen Diagnostik des follikulären Karzinoms ebenfalls keine große Rolle, ist aber nach erfolgter totaler Thyreoidektomie hervorragend zur Verlaufskontrolle des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms geeignet und vermag mit hoher Sensitivität und Spezifität ein Tumorrezidiv erkennen zu lassen.

Zu den notwendigen Untersuchungen gehören weiterhin die Beurteilung der Stimmbandbeweglichkeit, die Bestimmung des Serumkalziums sowie eine Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen.

In der Studie wurde die Bestimmung der Schilddrüsenhormone T3, T4, und TSH, des Kalziumspiegels im Blut und eine Röntgenaufnahme des Thorax nahezu routinemäßig durchgeführt.

Eine Sonografie erfolgte bei über 80 % der Patienten im Rahmen der präoperativen Diagnostik.

Die Sonographie stellt nach entsprechendem Palpationsbefund die Untersuchung der 1. Wahl dar. Sie ist leicht durchführbar und nicht invasiv. Bei knotigen Veränderungen können sich echoreiche Areale mit teils echoarmen Randsaum finden. Sie entsprechen vorwiegend adenomatösen Veränderungen und kommen am häufigsten bei der Struma nodosa vor. Echoreiche und echokomplexe Areale mit echoarmen Randsaum weisen auf ein autonomes Adenom hin. An ein differenziertes

Schilddrüsenkarzinom ist zu denken, wenn die echoarmen Areale nicht glatt begrenzt sind. In Strumaendemiegebieten ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei echoreichen und echonormalen Arealen um ein Malignom handelt gering. Hingegen steigt die Wahrscheinlichkeit auf 15-25 % bei Vorliegen von echoarmen Arealen insbesondere bei unscharfer Randbegrenzung [57]. Nach einer Studie von Solbiati et al sind sämtliche Übergangs- und Mischformen möglich [52]. Danach zeigte sich bei den untersuchten Patienten mit vorwiegend solitären Knoten und echoarmen sonographischen Befunden in 63 % postoperativ histologisch ein Malignom, in 32 % handelte es sich um ein gutartiges Adenom und in 5 % um eine benigne Struma.

Im Rahmen der Schilddrüseninitiative Papillon 2001 – 2002 zeigten Reiners et al [40], dass bei einem Ultraschallscreening von nicht schilddrüsenspezifisch vorbehandelten Patienten sich bei 23,1 % der Fälle Schilddrüsenknoten bzw. herdförmige Veränderungen mit einem Durchmesser > 5 mm fanden. Nach weiterer Diagnostik wurde bei bisher 15 dieser Patienten nach der Operation ein Schilddrüsenkarzinom gefunden.

Ebenso wie diese Zufallsbefunde bei Ultraschallscreening zeigt sich bei Autopsien eine höhere Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms als erwartet. Bei unselektierten Obduktionen finden sich in 2 – 35 % der untersuchten Populationen klinisch unentdeckte Schilddrüsenkarzinome [12].

Dies unterstreicht die Notwendigkeit insbesondere bei sonographisch hypodensen und isodensen als auch gemischtförmigen Knoten diagnostisch weiter vorzugehen und eine szintigraphische Untersuchung anzuschließen.

In der Studie der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie stellte sich dieser sonografische Sachverhalt ähnlich dar. In der Gruppe mit einem FTC fand sich bei 55,1 % der durchgeführten Sonographien und in der Gruppe mit einem FTCox bei 71,4 % der durchgeführten Sonographien ein echoarmer Befund.

Bei ca. 80 % der Patienten mit einem FTC bzw. FTCox erfolgte im Rahmen der weiteren Diagnostik eine Szintigraphie der Schilddrüse.

Bei entsprechend sachgemäßer Durchführung der Szintigraphie und normalem TSH-Wert zeigt sich im Normalfall eine homogene schmetterlingsförmige Figur der Schilddrüse. Entsprechend lassen sich beim Abweichen von diesem Bild im Szintigramm Areale mit deutlich vermehrter Speicherung als heiße Knoten, bei fehlender Speicherung als kalte Knoten und leichter oder gering erhöhter Speicherung als warme Knoten lokalisieren. Diese quantitative Szintigraphie ermöglicht es somit, hypo- oder hyperfunktionelle Bezirke in der Schilddrüse darzustellen.

Ein in der Szintigraphie diagnostizierter kalter Knoten in Verbindung mit sonographischer Hypodensität oder Echokomplexität deutet auf ein Schilddrüsenmalignom hin und sollte dringend einer präoperativen punktionszytologischen Untersuchung zugeführt werden [29, 41].

In der vorliegenden Studie konnte in der Gruppe der Patienten mit einem FTC bei 63 % der Patienten mit einem sonographisch echoarmen Befund in der anschließend durchgeführten Szintigraphie ein kalter Knoten gefunden werden. In der Patientengruppe mit einem FTCox lag dieser Anteil sogar bei 70 %. Dies korreliert mit der oben dargestellten Literaturmeinung und unterstreicht die Forderung, dass Patienten mit der Befundkombination sonographisch echoarm und szintigraphisch kalter Knoten im weiteren präoperativ mittels Punktionszytologie weiter abgeklärt werden sollten, auch wenn die OP-Indikation auf Grund der bisher vorliegenden Befunde bereits gegeben ist.

Sensitivität und Spezifität der Feinnadelpunktionszytologie werden mit ca. 90 % angegeben [13, 31]. Sie ist die effektivste Untersuchung die unter Einbeziehung der Sonographie und Szintigraphie zur Diagnostik maligner Läsionen der Schilddrüse genutzt werden kann [48]. Es stellt sich jedoch auch hier das Problem follikuläre Adenome von follikulären Karzinomen zu unterscheiden [15]. In der Literatur wird eine vom Untersucher abhängige Rate falsch negativer Untersuchungsergebnisse von ca. 10 % angegeben. Nach Empfehlungen der amerikanischen „Papanicolaou-Gesellschaft für Zytopathologie“ sollen zytologische

Befunde in benigne, verdächtige (zellreiche folliculäre oder onkozytäre Läsionen) und maligne eingeteilt werden. Die Anwendung der Einteilung nach Papanicolaou ist nicht mehr gebräuchlich [53, 48]. Tabelle 7 stellt den Zusammenhang zwischen zytopathologischer Befundkategorie, histologischer Korrelation und klinischer Relevanz dar.

Die Diagnosegruppe „folliculäre Neoplasie“ beschreibt das zytologische Zellbild mit hohem Zellreichtum, Dominanz folliculärer Formationen und wenig oder fehlendem Kolloid. Eine Unterscheidung zwischen benignem Adenom und minimal invasivem Karzinom ist nur mit Nachweis von Gefäß- und / oder Kapsleinbruch am Gewebeschnitt des Operationspräparates möglich. Daraus ergibt sich die Operationsindikation bei verdächtigen und positiven Befunden.

Häufig lässt sich durch die punktionszytologische Untersuchung bereits eine morphologische Differenzierung der Strukturen erreichen, was für eine entsprechende operative Strategie von Bedeutung ist. Zytologisch ist eine Einteilung in fünf Gruppen gebräuchlich:

- Gruppe 1 beinhaltet normale Schilddrüsenzellen.
- Gruppe 2 umfaßt von der Norm abweichende Zellen mit überwiegend degenerativen und entzündlichen Veränderungen.
- Gruppe 3 beschreibt Schilddrüsenzellen mit Anomalien unklarer Wertigkeit, vor allem folliculären Neoplasien.
- Gruppe 4 umfaßt höhergradige malignitätsverdächtige Zelltypen und
- Gruppe 5 stellt eindeutige Tumorzellen dar.

Befunde der Gruppen 3-5 stellen eine Operationsindikation dar.

Die wichtigste Voraussetzung für eine effiziente punktionszytologische Diagnostik ist die gezielte und fachgerechte Durchführung der Punktion als solche.

Zytologischer Befund	Histologische Korrelation	Malignitätsrate(%)	Therapieempfehlung
Benigne (nicht-neoplastische Läsion)	Kolloidknoten Zystische Strumaknoten Thyreoiditis	< 2	Konservativ, bei Malignitätsverdacht: Operation
Verdächtig (zellreiche Follikuläre Neoplasie) eher hyperplastisch	Adenomatöse Struma Makrofollikuläres Adenom	15 – 30	bei klinisch geringem Malignitätsverdacht: konservativ
Follikuläre Neoplasie eher benigne	Adenomatöse Struma oder Follikuläres Adenom		Rebiopsie oder Operation
eher maligne	Follikuläres Adenom oder Hochdifferenziertes follikuläres Karzinom Follikuläres papilläres Karzinom		Operation
Onkozytäre Neoplasie	Onkozytäres Adenom oder onkozytäres Karzinom		Operation
Positiv (maligne)	Papilläres, follikuläres, anaplastisches, medulläres Karzinom, Lymphom, Metastase	> 79	Operation
Unzureichendes Untersuchungsmaterial		bis 10	

Tab.7 Zytopathologische Befundkategorien, histologische Korrelation und klinische Relevanz [53]

In der Studie wurden Patienten mit der Befundkombination sonographisch echoarmer Befund und szintigraphisch kalter Knoten zu 88,2 % beim FTC und 85,7 % beim FTCox punktionszytologisch untersucht.

Somit stand in der Patientengruppe mit einem FTC präoperativ zu 52,5 % und bei Patienten mit einem FTCox zu 50 % die Diagnose Malignität. Bezieht man in diese Betrachtung auch die präoperativ suspekten Befunde mit ein, ergibt sich sowohl beim FTC als auch beim FTCox eine Rate von 75 %. Diese Ergebnisse stimmen mit den Angaben der Literatur überein, wonach ca. ein Viertel aller Schilddrüsenkarzinome heute als Zufallsbefund nach Operation nodös veränderter oder gar unauffälliger Strumen gefunden werden [16, 59].

Gerade bei der Chirurgie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms stellt sich bis zur endgültigen histologischen Aufarbeitung des Operationspräparates im Paraffinschnitt die Schwierigkeit, ein follikuläres Adenom vom follikulären Karzinom zu unterscheiden. Auch eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik vermag diese Klärung häufig nicht zu bringen, da der definitive Nachweis eines Kapseldurchbruchs und / oder einer Gefäßinvasion im Schnellschnitt nur selten gelingt. Wie die multizentrische Studie zeigt, bot sich hier in der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik beim FTC bzw. FTCox in ca. 30 - 40 % eine benigne Diagnose, so dass ein falsch negativer Befund das Vorliegen eines Karzinoms nicht ausschließt. Bei sechs Operationen eines FTC in unserer Studie wurde durch die intraoperative Schnellschnittdiagnostik die Entscheidung zur Thyreoidektomie gestellt und es konnte somit bei diesen Patienten ein komplikationsträchtiger Zweiteingriff vermieden werden. In 50 % der Fälle aller durchgeführten intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen wurde ein Malignom diagnostiziert. Allerdings handelte es sich davon in ca. 2/3 der Fälle um eine Operation eines FTC bzw. FTCox der T3 - und T4 - Kategorie.

Dies unterstreicht die Forderung, sowohl die präoperative Feinnadelpunktion als auch die intraoperative Schnellschnittdiagnostik routinemäßig in der Diagnosestellung zu nutzen [46].

4.2 Operative Therapie

Nach Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft für Chirurgische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie ist der Standardeingriff zur Behandlung des follikulären Karzinoms die Thyreoidektomie [26]. Da das follikuläre Karzinom und deren Metastasen einer postoperativen Radiojodtherapie sehr gut zugänglich sind und diese Therapie bei Vorhandensein von Karzinomzellen in Lymphknoten aufwendiger und ineffektiver ist, sollten die Lymphknoten des cervicozentralen Kompartiments bei der Erstoperation unter kritischer Berücksichtigung von Morbidität und Letalität systematisch mit entfernt werden. Die cervicolateralen und mediastinalen Lymphknoten sollten mit entfernt werden, wenn manifeste Metastasen bestehen. Dadurch lassen sich komplikationsträchtige Rezidiveingriffe zur Entfernung von lokoregionalen Lymphknotenmetastasen vermeiden. Es wird weiterhin die exakte Identifizierung des N. laryngeus recurrens gefordert, um das Verletzungsrisiko so gering wie möglich halten zu können. Als Darstellungsmöglichkeit wird zunehmend das intraoperative Neuromonitoring genutzt. Ergebnisse diesbezüglich liegen gegenwärtig noch nicht vor und werden entsprechenden Studien vorbehalten sein. Es soll weiterhin mindestens ein Epithelkörperchen bei der Operation erhalten bleiben. Dementsprechend ist es notwendig jedes identifizierte Epithelkörperchen als Letztes zu behandeln und bei Zweifel an deren Vitalität dieses in Fragmenten in Muskeltaschen des M. sternocleidomastoideus zu autotransplantieren.

In der vorgestellten Studie wurde beim FTC eine Thyreoidektomie in 70 % (n=44) der Fälle durchgeführt, wobei dies in ca. 40 % erst bei einer Komplettierungsoperation erreicht wurde. Eine Lymphknotendisektion des cervicozentralen Kompartiments wurde beim FTC in 40 – 60 % und beim FTCox in nur 35,7 % der Fälle vorgenommen.

Die Thyreoidektomierate lag beim FTCox nur bei 57 %, wobei hier 37,5 % dieser Ergebnisse durch eine Komplettierungsoperation erreicht wurden.

Während beim FTC Karzinome der T2 – Kategorie am häufigsten operiert wurden, zeigte das FTCox eine nahezu gleichmäßige Verteilung über alle T – Kategorien.

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom zeichnet sich durch ein sehr langsames Wachstum aus. Bei vorwiegend hämatogenem Metastasierungsweg ist jedoch eine frühzeitige Ausbildung von Fernmetastasen bevorzugt in Lunge und Skelett möglich. Trotzdem hat das follikuläre Schilddrüsenkarzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 80 % auch im metastasierten Stadium eine relativ gute Prognose. Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen und deren prognostischer Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung wird kontrovers diskutiert [4]. Relativ selten und zwar nur in ca. 5 – 15% kommt es beim follikulären Schilddrüsenkarzinom zu Lymphknotenmetastasen, welche meist erst in Verbindung mit Fernmetastasen in fortgeschrittenen Tumorstadien bestehen [8, 3]. Aus diesem Grunde kann der Lymphknotenmetastasierung beim follikulären Schilddrüsenkarzinom keine prognostische Relevanz beigemessen werden. Trotzdem wird den Leitlinien „Zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Schilddrüsenkarzinomen“ entsprechend die zentrale Lymphknotendissektion gefordert, da bei Vorliegen eines papillären oder medullären Karzinoms der Lymphknotenmetastasierung eine größere Bedeutung zukommt. Dralle [8] stellte heraus, dass die prä- bzw. intraoperative Bestimmung des Karzinomtypus selbst bei erfahrenen Zytologen bzw. Pathologen schwierig sein kann und daher bei prä- bzw. intraoperativer Diagnosestellung eines nichtpapillären bzw. nichtmedullären Karzinoms die cervicozentrale Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte.

Prognostisch bedeutsamer ist beim follikulären Schilddrüsenkarzinom die Unterscheidung in nicht- oder minimal-invasive und invasive Form, was sich jedoch meist erst im Paraffinschnitt erkennen lässt [35]. Die invasive Form hat eine deutlich schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit.

Entsprechend der geltenden Literaturmeinung wurden Lymphknotenmetastasen in der vorliegenden Studie beim FTC in nur 11 % und beim FTCox in nur 7,1 % gefunden.

Bei 7,9 % der Patienten mit FTC bestand eine pulmonale Metastasierung mit gleichmäßiger Verteilung über alle T – Kategorien. Dies zeigt, dass follikuläre Schilddrüsenkarzinome der T1 – Kategorie genauso aggressiv sein können wie Karzinome der T4 – Kategorie.

Beim FTCox hingegen bestanden Fernmetastasen (14,3 % und nur ossär) ausschließlich bei Tumoren der T4 – Kategorie.

Da die Diagnose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms häufig erst postoperativ gestellt werden kann, ist in diesen Fällen eine Komplettierungsoperation ebenfalls mit dem Ziel der totalen Thyreoidektomie und regionaler Lymphadenektomie erforderlich. Dabei wird empfohlen die Restthyreoidektomie innerhalb der ersten Woche nach Primäreingriff durchzuführen. Ist das bei verzögerter Diagnose nicht möglich sollte zur Verringerung von Risiken und Komplikationen die Operation auf den 3.-4. postoperativen Monat geplant werden [1].

Ob eine Komplettierungsoperation bei gekapselten follikulärem Karzinom mit einer Größe bis zu 1 cm, welches postoperativ nach subtotaler Resektion oder Hemithyreoidektomie gefunden wird, die Prognose verbessert, ist nicht sicher. Durch Röher et al. [45] wird auch die Restthyreoidektomie bei papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen mit einer unter 1 cm mit Zurückhaltung gesehen. In ihrer Arbeit wird aber auch die Forderung zur totalen Thyreoidektomie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen über 1 cm unterstrichen.

In der Studie der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie wurden beim FTC 23 und beim FTCox 6 Komplettierungsoperationen durchgeführt. Davon erfolgten 48,3 % bis zum 8. postoperativen Tag nach Primäroperation und 27,6 % der Komplettierungsoperationen erfolgten frühestens nach 3 Monaten.

4.3 Komplikationen

In der vorliegenden Studie lag bei der Chirurgie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms als allerdings nur kleiner Teilbereich der gesamten Studie die Letalität bei Null, ohne ein therapeutisches konsequentes und radikales Vorgehen zu verlassen. Auch intraoperative Komplikationen wurden nicht dokumentiert.

Die Rekurrensparese ist sicherlich in der Schilddrüsenchirurgie die Komplikation, welche in der Literatur am meisten beschrieben und mit statistischen Analysen belegt wurde. Unterscheiden muss man prinzipiell zwischen permanenten und transienten Schädigungen des Nervus laryngeus recurrens. Die Pareserate variiert in der Literatur zwischen 0,3% [27] und 8,1% [32], wobei bei diesen Statistiken nicht immer eindeutig hervorgeht, ob es sich um permanente oder transiente Nervenschädigungen handelt, welche Operationstechnik angewendet wurde und ob eine intraoperative Nervendarstellung erfolgte.

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich die frühpostoperativen Rekurrensparesen ausgewertet.

Die durchschnittliche Rekurrenspareserate bezogen auf die durchgeführten Operationen betrug beim FTC 12,7%. Isoliert betrachtet bei den Komplettierungsoperationen betrug diese immerhin 21,7%. Bei den Operationen eines FTCox ergab sich eine durchschnittliche Rekurrenspareserate von 14,3% und auch hier ist diese Rate isoliert betrachtet für die Komplettierungsoperation mit 33,3% deutlich höher. Wertet man die Rekurrensparesen bezogen auf die „nerves at risk“ [32] aus, so ergibt sich für das FTC eine durchschnittliche Rate von 7,3% und für das FTCox von 9,6%. Verglichen mit der Literatur liegen diese Werte im oberen Bereich und sollten unter strengerer Einhaltung der Leitlinien zur Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen gesenkt werden. Unumstritten ist die Tatsache, dass eine Komplettierungsoperation mit einem erhöhten Risiko zur Schädigung des Nervus laryngeus recurrens einhergeht. Betrachtet man in der vorliegenden Arbeit die Rekurrenspareserate der Primäroperationen und Komplettierungsoperationen nicht getrennt nach FTC und FTCox

sondern zusammen als einer Gruppe, so ergibt sich sowohl auf die durchgeführten Operationen als auch auf die „nerves at risk“ bezogen bei den Komplettierungsoperationen ein signifikant höheres Rekurrenspareserisiko ($p < 0,05$) im Vergleich zu den Primäroperationen. Auf Grund der deutlich höheren Komplikationsrate bei einer Komplettierungsoperation und entsprechend der Forderung nach totaler Thyreoidektomie als Standardtherapie bei der Operation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms sollte schon bei der Primäroperation die Indikation zur Hemithyreoidektomie bei malignem Verdachtsmomenten großzügig gestellt werden [45].

Es bleibt abzuwarten, ob die zunehmende intraoperative Darstellung des Nervus laryngeus recurrens mittels Neuromonitoring einen Rückgang der Pareserate zur Folge haben wird. Bezogen ebenfalls auf die bereits vorgestellte Qualitätssicherungsstudie konnte Dralle [9] eine signifikante Reduzierung der Rekurrenspareserate durch die intraoperative Nervenidentifikation, wenn auch ohne eindeutigen Vorteil zu Gunsten des intraoperativen Neuromonitorings, nachweisen.

In der vorliegenden Studie konnte dargestellt werden, dass gerade die Komplettierungsoperation komplikationsträchtig ist und der Patient unter Umständen zu dieser Zweitoperation in ein operatives Zentrum überwiesen werden sollte [54].

4.4 Postoperative Nachbehandlung

Die Nachbehandlung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms nach erfolgter Primärtherapie ist bei der insgesamt doch relativ guten Prognose unerlässlich. Es ist eine jahrelange und häufig auch jahrzehnte lange Nachsorge erforderlich, da das Auftreten von Lokalrezidiven und / oder Metastasen selbst nach Jahren und vor allem bei jüngeren Patienten bei entsprechender Therapie gute Überlebenszeiten zeigt. Selbst Patienten mit prognostisch ungünstigen und mitunter schwierig therapierbaren Lungen- und / oder Knochenmetastasen weisen eine

relativ gute Überlebenszeit auf [51]. Häufig ist bei dem Auftreten von Rezidiven und / oder Metastasen nach intensiver Diagnostik ein differenziertes weiteres Vorgehen erforderlich.

Nach erfolgter operativer Therapie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms, welche in der Regel die Thyreoidektomie darstellt, und nach der frühen postoperativen Phase sollte eine Radiojodtherapie angeschlossen werden. Dabei wird Jod-131 hochdosiert an die verbliebene Thyreozyten gebracht. Dies betrifft sowohl benigne als auch maligne Zellen, wobei jedoch maligne Thyreozyten deutlich weniger Jod-131 aufnehmen. Es ist daher wichtig in der vorangegangenen Operation möglichst vollständig Schilddrüsengewebe zu entfernen [2]. Bei vorhandenem Restschilddrüsengewebe oder gar dem Bestehen von Metastasen ist vorerst eine ablative Radiojodtherapie erforderlich. Im weiteren Verlauf muss eine stetige Kontrolle von Jod-Speicherherden und damit von Schilddrüsenrestgewebe oder jodspeichernden Fernmetastasen erfolgen. Solange Jod-Speicherherde irgendwo im Körper nachweisbar sind, schließt sich jeweils eine Radiojodtherapie an. Sollte im Abstand von einem halben bis einem Jahr nach dem ersten negativen Ganzkörperszintigramm keine Speicherung mehr nachweisbar sein, kann auf weitere szintigraphische Untersuchungen verzichtet werden, wenn der Thyreoglobulinspiegel nicht ansteigt [36].

Die Radiojodtherapie scheint eine geringe Zunahme der Häufigkeit von Leukämien, Mamma- und Harnblasenkarzinomen zur Folge zu haben [43]. Ein genetisches Risiko konnte bisher nicht beobachtet werden [25]. Eine Gravidität stellt eine Kontraindikation für die Durchführung einer Radiojodtherapie dar, da die fetale Schilddrüse ebenfalls strahlenreseziert würde.

Nach erfolgter Primärtherapie besteht außerdem die Empfehlung zur suppressiven Schilddrüsenhormongabe unter stetiger laborchemischer Kontrolle mit dem Ziel, den bestehenden Hormonausfall auszugleichen und einer TSH-Suppression unter der Nachweisgrenze zu erreichen [11, 23]. Damit scheint sich eine längere Rezidivfreiheit erreichen zu lassen als mit TSH-Werten im Normbereich. Auch das Wachstum bereits

vorhandener Metastasen kann wahrscheinlich verlangsamt werden [38]. Eine adjuvante perkutane Strahlentherapie hat einen festen Stellenwert in der postoperativen Nachbehandlung des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms. Da hier eine R0-Resektion nur selten möglich ist und Lokalrezidive meist zeitig auftreten sollte wenn möglich eine postoperative Strahlentherapie immer angestrebt werden. Bei der postoperativen Behandlung der differenzierten und somit auch der follikulären Schilddrüsenkarzinome wird die Indikation zur postoperativen perkutanen Strahlentherapie hingegen sehr kontrovers gesehen. Es wird empfohlen bei differenzierten Karzinomen eine externe Strahlentherapie erst durchzuführen, wenn die Möglichkeit der Radiojodtherapie ausgeschöpft ist. Bei schmerzhaften oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen sowie bei cerebraler Metastasierung wird die Indikation zur perkutanen Bestrahlung gesehen und sie wird auch bei pT4-Tumoren diskutiert [50, 24]. Die Anwendung der perkutanen Strahlentherapie ist ebenfalls bei erfolgter R1- oder R2-Resektion zur Aufrechterhaltung des kurativen Therapiekonzeptes zu erwägen. Bei fehlender Jodspeicherung ist primär die Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie indiziert.

Die Chemotherapie hat in der Nachbehandlung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms keinen festen Platz. Selbst bei Nachweis eines lokoregionalen Tumorrezidivs als auch bei Lymphknoten- und Fernmetastasen sollte primär die chirurgische Behandlung angestrebt werden. Wenn eine sich daran anschließende Radiojodtherapie und gegebenenfalls auch eine perkutane Bestrahlung therapeutisch ausgeschöpft ist, kann in einzelnen Fällen z.B. bei diffuser Metastasierung mit nicht Jod-speichernden Fernmetastasen oder erheblicher Progredienz der Erkrankung eine Chemotherapie indiziert sein. Es bietet sich dafür eine Monotherapie mit Doxorubicin an. Ob der therapeutische Effekt anderer Substanzen wie Cisplatin, Etoposid und Epirubicin oder eine Kombinationstherapie mit diesen eine Effektsteigerung bringt, wird unterschiedlich gesehen [36].

In der Studie der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie wurde bei 80 % der Patienten mit einem FTC und 71,4 % mit einem FTCox postoperativ nach Beendigung der Primärtherapie eine Radio-Jod-Behandlung durchgeführt. Es erfolgte in keinem Fall eine externe Bestrahlung oder eine Chemotherapie.

5 Schlussfolgerungen

Die Therapie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms wird in erster Linie durch operatives Vorgehen bestimmt. Neben der Thyreoidektomie ist die zentrale Lymphknotendisektion die Therapie der Wahl. Um diese chirurgische Strategie beim Primäreingriff verfolgen zu können, ist eine vollständige Durchführung der notwendigen präoperativen Diagnostik entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie erforderlich. Dadurch lässt sich die Rate, mit welcher das follikuläre Schilddrüsenkarzinom postoperativ als Zufallsbefund entdeckt wird, gering halten und die Durchführung komplikationsträchtiger Zweitoperationen vermeiden.

Die durch die Ostdeutsche Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie durchgeführte multizentrische Erhebungsstudie zeigt Mängel bei der Diagnostik und operativen Therapie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms auf.

So sollte die präoperative Punktionszytologie bei der Diagnostik von kalten Knoten unabhängig von der bereits gestellten OP-Indikation durchgeführt werden. In der Studie geschah dies in 75-80 % der Fälle und begründet mit die Tatsache, dass hier die Rate, wonach ein FTC bzw. FTCox nach der Primäroperation als Zufallsbefund diagnostiziert wurde, mit 27,5 % bzw. 37,5 % recht hoch liegt. Auch die Möglichkeit der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik sollte mehr in Betracht gezogen werden. Es zeigte sich in der Studie, dass immerhin bei 50 % der Operationen im Schnellschnitt Malignitätskriterien gefunden wurden, auch wenn 2/3 dieser Diagnosen sich bei T3- und T4-Stadien fanden.

Die Forderung nach einer Thyreoidektomie mit zentraler Lymphadenektomie wurde bei den Primäoperationen eines FTC nur in 64 % der Fälle erfüllt. Selbst bei den Komplettierungsoperationen wurde dieser Forderung nur in 80 % der Fälle entsprochen. Bei den Operationen des FTCox liegen die Fallzahlen noch darunter.

Bei allen Komplettierungsoperationen eines FTC wurde eine R0-Resektion erreicht, hingegen wurde bei den Komplettierungsoperationen eines FTCox in 2 Fällen nicht R0 reseziert.

Es traten in der Studie keine intraoperativen Komplikationen auf bei einer Letalität von Null.

Die Raten der postoperativen Hypokalzämie und Rekurrensparese sind relativ hoch, insbesondere bei den Komplettierungsoperationen.

Bei strengeren Vorgehen entsprechend der Leitlinien zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Schilddrüsenkarzinomen wäre eine Verbesserung der Ergebnisse zu erwarten.

Die Studie scheint als Grundlage zur Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkarzinomen geeignet.

6 Zusammenfassung

Die Ostdeutsche Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie führte im Zeitraum vom 1.1.1998 bis 31. 12. 1998 eine Datenerfassung bei 7614 Patienten durch, welche wegen einer benignen oder malignen Erkrankung der Schilddrüse operiert wurden. Von den 352 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom handelte es sich in 77 Fällen um ein follikuläres (FTC) bzw. der oxyphilen Variante (FTCox) eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms.

In Auswertung der Daten dieser 77 Patienten zeigte sich beim FTCox ein signifikant höheres Durchschnittsalter als beim FTC, wobei Frauen häufiger als Männer erkrankten. Ein FTC fand sich bevorzugt in einer multinodös veränderten Schilddrüse. Das FTCox befiel gleichmäßig verteilt eine uni- bzw. multinodös veränderte Schilddrüse. Im Rahmen der Diagnostik wurde die Feinnadelpunktionszytologie bei kalten Knoten zu selten durchgeführt. Bei den intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen zeigte sich in über 50 % ein Malignom, wobei zwei Drittel dieser Untersuchungen bei Tumoren der T3- und T4-Kategorie erfolgten. Im gesamten Patientengut ergab sich eine durchschnittliche Zufallsbefundrate von ca. 27 %, wonach ein FTC bzw. FTCox erst nach der Primäroperation in der aufgearbeiteten Histologie diagnostiziert wurde. Hieraus folgte eine hohe Anzahl von Komplettierungsoperationen. Sowohl bei diesen als auch bei den Primäroperationen wurde nicht immer entsprechend den „Leitlinien zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Schilddrüsenkarzinomen“ eine Thyreoidektomie mit cervicozentraler Lymphadenektomie durchgeführt. Die frühpostoperative Rekurrensparese rate bei Komplettierungsoperationen war im gesamten Patientengut zusammen betrachtet signifikant höher als bei Primäroperationen ($p < 0,05$).

Die Studie bekräftigt die Forderung nach Durchführung einer präoperativen Feinnadelpunktionszytologie, auch wenn die Operationsindikation bereits gestellt wurde. Sollten präoperativ Kriterien

für ein Malignom bestehen, ist die Indikation zur Hemithyreoidektomie bei der Erstoperation großzügig zu stellen.

7 Literaturverzeichnis

1. Auguste LJ, Attie JN: Completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 23 (1990) 429-439
2. Brauckhoff M, Dorsch K, Hädecke J, Kujat Chr, Straube F, Krause U, Dralle H: Multimodales Therapiekonzept bei metastasieretem follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Hyperthyreose. *Chirurg* 72 (2001) 37-42
3. Brennan MD, Bergstrahl EJ, van Heerden JA, McConahey WM: Follikular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 66 (1991) 11-22
4. Buhr H J, Mann B: Thyroidectomy and lymphadenectomy. *Chirurg* 70 (1999) 987-998
5. Burch HB: Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am* 24 (1995) 788-806
6. Cady B, Rossi R: An expanded view of riskgroup definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 104 (1988) 947-953
7. Doniach I: Carcinoma of the Thyroid. In: M. Bessner, M.O. Thorner (Hrsg.): *Slide Atlas of clinical endocrinology*. Mosby-Year Book Europe Limited, London, 1994, S. 16.1-16.12
8. Dralle H, Gimm O: Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 67 (1996) 788-806
9. Dralle H, Thomusch O: Intraoperatives Neuromonitoring bei Schilddrüsenoperationen.
http://www.endokrinologie.net/sektionen/schilddruese/intraoperatives_neuromonitoring...(Zugriff:7.5.2003)
10. Eickhoff W, Herberhold C: *Die Lymphbahnen der menschlichen Schilddrüse*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1968
11. Farahati J, Reiners Chr: postoperative Radiojodtherapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Onkologe* 3 (1997) 28-31

12. Geling M: Epidemiologie. In: Reiners C (Hrsg.): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. UNI-MED, Bremen, London, Boston, 2003 S. 14-21
13. Gharib H, Goellner JR: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Int Med* 118 (1993) 282-289
14. Gimm O, Rath FW, Dralle H: Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 85 (1998) 252
15. Goretzki PE, Frilling A, Ohmann C, Wins L, Grussendorf M, Röher HD: Unterschiedliche Strategien in Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. *Chirurg* 60 (1989) 398-402
16. Goretzki PE, Witte J: Wann ist die totale Thyreoidektomie angezeigt?. *MMM-Fortschr. Med.* 143 (2001) 32-34
17. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM: Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: Is extent surgical resection important ?. *Surgery* 104 (1988) 954-961
18. Haqmming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay Claasen H, Hermans J, van der Velde CJH: The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasma on clinical grounds. *Arch Intern Med* 150 (1990) 113-116
19. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS: Predicting outcome in papillary carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 114 (1993) 1050-1058
20. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (Hrsg.): TNM Supplement 1993. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1993
21. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind Ch et al (Hrsg.): TNM-Atlas, 4. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1998
22. Hoffmann GL, Thompsen NW, Heffron C: The solitary thyroid nodule. A reassessment. *Arch Surg* 105 (1972) 379-385

23. Keil I, Hesse J, Höffken K: Nachsorge von malignen Schilddrüsentumoren nach abgeschlossener Primärtherapie. *Onkologie* 3 (1997) 59-63
24. Keminger K, Kober F: Derzeitiger Therapieplan bei hochmalignen Schilddrüsentumoren. *Chirurg* 62 (1991) 524-528
25. Köbberling J, Hintze G: Differentialindikation zur Schilddrüsenoperation. *Chirurg* 70 (1999) 971-997
26. Kurzgefaßte Interdisziplinäre Leitlinien: Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. Zuckschwerdt GmbH, München, 2000, S.92 ff
27. Lahey FH: Routine Dissection and demonstration of recurrent laryngeal nerve in subtotal thyroidectomy. *Surg. Gynecol. Obstet* 66 (1938) 775
28. Lindhorst E, Ujvari Z, Christ M, Hanisch E, Encke A, Herrmann G: Das insuläre Schilddrüsenkarzinom - ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom mit schlechter Prognose. *Chirurg* 71 (2000) 795-802
29. Lindner UK: Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten. *Internist* 38 (1997) 177-185, 272-280
30. LiVolsi VA: *Surgical pathology of the thyroid*. WB Saunders, Philadelphia, 1990
31. Mandreker SRS, Nadkarni NS, Pinto RGW, Menezes S: Role of fine needle aspiration cytology as the initial modality in the investigation of thyroid lesions. *Acta Cytol* 39 (1995) 898-904
32. Martensson H et al.: Recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid gland surgery related to operations and nerves at risk. *Arch Surg*. 120 (1985) 475-477
33. Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97 (1994) 418-428
34. Oberwittler H, Nawroth PP, Ziegler R, Seibel MJ: Klinik des Schilddrüsenkarzinoms. *Tumordiagnostik & Therapie* 19 (1998) 52-55

35. Permanetter W: Maligne Schilddrüsenerkrankungen - Wert der Klassifikation für die Entscheidungsfindung. *Chirurg* 62 (1991) 509-517
36. Pfeilschifter J: Medikamentöse Therapie und Nachsorge von Schilddrüsenkarzinomen. *Tumordiagn. U. Ther.* 19 (1998) 79-85
37. Pickardt CR, Grütters-Kieslich A, Grupendorf M, Hintze G, Horn K, Köbberling J, Meng W, Olbricht Th, Reiners Ch, Schleusener H: Schilddrüse. In: *Rationelle Diagnostik in der Endokrinologie*. Redaktion: Ziegler R, Pickardt CR, Willig RP, Thieme Verlag 1993 S. 42-78
38. Pujol P, Daures J-P, Nsakala N et al.: Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol Metab* 81 (1996) 4318-4323
39. Raue F, Frank-Raue K: Epidemiological, prognostic and diagnostic aspects of medullary thyroid carcinoma. *Argomenti di Oncologica* 13 (1992) 423 - 430
40. Reiners C et al.: Schilddrüsenultraschallscreening (Initiative Papillon). *Internist* 44 (2003) 412-419
41. Reiners C, Müller SP, Frahati S, Eising EG: SPECT and planar scintigraphy in diagnostic and follow-up of thyroid cancer. *Exp Clin Endocr* 102 (1990) 43-50
42. Reiners Chr, Farahat J: Schilddrüsenmalignome. In: Meng W (Hrsg.): *Schilddrüsenerkrankungen*. Urban & Fischer, Jena, Stuttgart, 4. Aufl. 2002, S. 127-139
43. Reiners Chr: Stochastische Risiken der J-131-Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. *Nuklearmedizin* 1 (1991) 44-51
44. Reinwein D, Benker G, Windeck R, Eigler FW, Leder LD, Mlynec ML, Creutzig H, Reiners C: Erstsymptome bei Schilddrüsenmalignomen: Einfluß von Alter und Geschlecht in einem Jodmangelgebiet. *Dtsch med Wschr* 114 (1989) 775-782
45. Röher HD, Goretzki PE, Hellmann P, Witte J: Risiken und Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie. Häufigkeit und Therapie. *Chirurg* 70 (1999) 999-1010

46. Röher HD, Simon D, Goretzki PE: Apparative Diagnostik zur Therapieentscheidung - was ist möglich und wünschenswert, was verzichtbar und was überflüssig - in der Strumachirurgie. *Langenbecks Arch Chir* 114 (1997) 387-390
47. Rothmund M, Zielke A: Der solitäre Schilddrüsenknotenbefundgerechte Operation *Chirurg* 62 (1991) 162-168
48. Rüschoff J, Hofstädter F: Wertigkeit der Schilddrüsenpunktionszytologie zur Selektion verdächtiger Knoten. *Onkologie* 3 (1997) 16-21
49. Sanders LE, Silverman M: Follicular and Hürthle cell carcinoma: prediciting outcome and directing therapy. *Surgery* 124 (1998) 967
50. Sautter-Bihl ML: Hat die perkutane Strahlentherapie einen Stellenwert in der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms ? *Onkologie* 3 (1997) 48-54
51. Schlumberger M, Challeton C, De-Vathaire F et al.: Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.* 37 (1996) 598-605
52. Solbiati L, Volterrani L, Rizzato G, bazzocchi M, Busilacchi P, Candiani F, Ferrari F, Giuseppetti G, Maresca G, Mirk P, Rubaltelli L, Zapposodi F: The thyroid gland with low uptake lesions: Evaluation by ultrasound. *Radiology* 155 (1985) 187-191
53. Suen K: Guidelines of the Papanicolaou society of cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. *Mod Pathol* 9 (1996) 710-715
54. Thomusch O, Sekulla C, Ukkat J, Gastinger I, Lippert H, Dralle H: Qualitätssicherungsstudie benigne und maligne Struma. Prospektive multizentrische Erhebungsstudie mit 7617 Patienten. *Zentralbl. Chir* 126 (2001) 664-671
55. Weiß CH: *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer, 1999
56. Wheeler MH: Investigation of the solitary thyroid nodule. *Clinical Endocrinology* 44 (1996) 245-247

57. Wiedemann W: Sonographie und Szintigraphie der Schilddrüse. Lehrbuch und Atlas. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1993
58. Williams ED: Dietary iodine and thyroid cancer. In: Hall R, Köberling J (eds.). Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess. Raven, New York 1985 S. 201
59. Witte J, Goretzki PE, Röher HD: Chirurgie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome. Onkologie (1997) 22-27
60. Wittekind CH, Meyer H-J, Bootz F: Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage 1. Nachdruck. Springer 2003 S. 49-52

8 Thesen

1. Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Studie, welche wegen eines FTCox behandelt wurden, ist signifikant höher als das Durchschnittsalter der Patienten mit einem FTC ($p < 0,05$).
Dies ist der einzige festgestellte signifikante Unterschied zwischen der Patientengruppe mit FTC und der Patientengruppe mit FTCox.
2. Frauen sind häufiger von einem Schilddrüsenkarzinom betroffen als Männer. In der Studie beträgt das Verhältnis Männer : Frauen beim FTC 1:1,7 und beim FTCox 1:7.
3. Im untersuchten Patientenkollektiv findet sich ein FTC überwiegend in einer multinodös veränderten Schilddrüse. Beim FTCox ist das Auftreten in einer multinodös bzw. uninodös veränderten Schilddrüse gleichmäßig verteilt.
4. Die Diagnostik erfolgte in der Studie entsprechend der Leitlinien. Lediglich die präoperative Feinnadelpunktion wurde bei Vorliegen von kalten Knoten zu selten durchgeführt.
5. Das FTC wurde in der Studie in 27,5 % und das FTCox in 37,5 % der Fälle als Zufallsbefund postoperativ diagnostiziert. Daraus resultiert eine hohe Rate an Komplettierungsoperationen.
6. Die lt. Leitlinien zur operativen Therapie eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms geforderte Thyreoidektomie erfolgte nicht immer. Die Thyreoidektomierate betrug bei den Primäroperationen eines FTC 64 % und bei den Komplettierungsoperationen 79 %. In der Patientengruppe mit einem FTCox wurde bei den Primäroperationen zu 62,5 % und bei den Komplettierungsoperationen zu 50 % thyreoidektomiert.
7. Auch die cervicozentrale Lymphknotendissektion wurde in beiden Patientengruppen (FTC: 40-60 %; FTCox: 37,7 %) zu selten durchgeführt.
8. In der Studie wurden bei über 50 % aller intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen Kriterien eines Malignoms diagnostiziert. Zwei Drittel dieser Untersuchungen bezogen sich auf Schilddrüsenkarzinomen der T3 – T4 Kategorie.

9. Die intraoperative Darstellung des N. laryngeus recurrens erfolgte häufig – aber nur selten mit Hilfsmitteln.
10. Die Studie zeigt bezogen auf „nerves at risk“ eine frühpostoperative Rekurrenspareseeraterate beim FTC von 7,3 % und beim FTCox von 9,6 %.
11. Wenn man die Patientengruppen mit FTC und FTCox zusammen betrachtet, ergibt sich bei den Komplettierungsoperationen sowohl bezogen auf Patienten als auch auf „nerves at risk“ eine signifikant höhere Rekurrenspareseeraterate als bei den Primäroperationen ($p < 0,05$).
12. Die Indikation zur Hemithyreoidektomie der betreffenden Seite sollte bei präoperativ bestehenden Malignomverdacht in der Primäroperation großzügig gestellt werden.

Lebenslauf

Name	Winfried Knolle
Geboren am	17.09.1958 in Erfurt, geschieden, 2 Kinder
1965 – 1973	Besuch der Polytechnischen Oberschule in Nordhausen
1973 – 1977	Besuch der Erweiterten Oberschule „Wilhelm von Humboldt“ in Nordhausen
1977	Abitur
1977 – 1980	Ableistung Wehrdienst
1980 – 1982	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1982 – 1983	Sektionsgehilfe am Pathologischen Institut der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg
1983 – 1987	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
31. August 1987	Hochschulabschluss, Verleihung des akademischen Grades Diplommediziner
1. September 1987	Approbation als Arzt
1.09.1987 – April 1993	Assistenzarzt in Weiterbildung am Maxim-Zetkin-Krankenhaus Nordhausen
2.4.1993	Anerkennung als Facharzt für Chirurgie
seit April 1993	Tätigkeit in der Klinik für Allgemein Chirurgie des Südharz-Krankenhauses Nordhausen

Nordhausen, den 31.05.2004

Winfried Knolle

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe.

Nordhausen, den 31.05.2004

Winfried Knolle

Bewerbungserklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit an keiner anderen Hochschule zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin (Dr. med.) eingereicht habe. Des weiteren versichere ich weder früher noch gegenwärtig ein Promotionsverfahren an einer anderen Hochschule beantragt zu haben.

Nordhausen, den 31.05.2004

Winfried Knolle

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. H. Dralle, Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg möchte ich für die Bereitstellung des Themas, der freundlichen Unterstützung und wissenschaftlichen Betreuung der vorliegenden Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. O. Gimm, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, der mir jegliche Hilfe zur Realisierung der Arbeit zu teil werden ließ.

Des weiteren danke ich Herrn Dr. rer. medic. C. Sekulla für die Bereitstellung des umfangreichen Datenmaterials.

Frau Diplom-Bibliothekarin M. Schröter, Leiterin der Wissenschaftlichen Bibliothek am Südharz-Krankenhaus Nordhausen, gilt mein Dank für das Engagement bei der Literaturrecherche.

Letztendlich möchte ich mich bei meiner Lebensgefährtin Frau Ute Huttasch für Ihre Unterstützung und das Verständnis für die zeitlichen Entbehrungen bedanken.

Nordhausen, den 31.05.2004

Winfried Knolle