

Aus dem Klinikum der Medizinischen Fakultät
Zentrum für Chirurgie

Univeritätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie
der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle

Die Chirurgie des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomes
Eine
vergleichende Untersuchung
zu Anamnese, Diagnostik und Therapie
mit den differenzierten und medullären Karzinomen der Schilddrüse

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

vorgelegt
der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg

von Peter Fröbrich
geboren am 28.01.1968 in Heilbad Heiligenstadt (Thüringen)

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Dralle
2. Prof. Dr. med. Hauptmann
3. Prof. Dr. med. Herde
4. PD Bloching

01.03.2005

14.11.2005

urn:nbn:de:gbv:3-000009845

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000009845>]

Referat und bibliografische Beschreibung

Ziel der Arbeit war es, die tumorbezogenen Besonderheiten von Patienten mit UTC zu erfassen, die diese von Patienten mit anderen, sowohl differenzierten als auch medullären, Schilddrüsenmalignomen unterscheiden. Innerhalb des Erhebungszeitraumes der Studie wurden 316 Patienten mit einem Schilddrüsenmalignom erfasst, darunter 14 Patienten mit einem UTC.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß Patienten mit UTC signifikant älter sind als Patienten der Vergleichsgruppe mit differenzierten und medullären Karzinomen (71,1 Jahre versus 51,2 Jahre; $p < 0,0001$).

Patienten mit UTC zeigten in der vorliegenden Untersuchung eine signifikant kürzere Beschwerdedauer ($p = 0,006$), einen signifikant höheren Anteil von Symptomen, die auf ein infiltratives und expansives Tumorwachstum hindeuten, sowie eine signifikant höhere Fernmetastasierungsrate ($p = 0,0002$) und Lymphknotenmetastasierungsrate ($p < 0,0001$).

Vorrangiges Ziel der chirurgischen Intervention bei den UTC war die lokale Tumorkontrolle. Dies zeigte sich in signifikant häufiger durchgeführten simultanen Resektionen perithyreoidaler Weichteile ($p = 0,018$) bei insgesamt geringerer Radikalität. Das chirurgische Vorgehen führte bei 28,6% der Patienten mit UTC und bei 93,8% der Patienten mit differenzierten und medullären Karzinomen zu einer vollständigen Tumorentfernung ($p < 0,0001$). Die entfernten Tumoren bei Patienten mit UTC waren dabei signifikant größer ($p < 0,0001$) und schwerer ($p < 0,0001$) als in der Vergleichsgruppe.

Eine Beeinflussung der postoperativ permanenten Recurrenspareseeraterate durch eine intraoperative Nervendarstellung konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht gesehen werden. Resektionsausmaß, Darstellung der Nebenschilddrüsen und die Lymphadenektomie stellten keinen Risikofaktor zur Entstehung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus bei Patienten mit UTC dar.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit UTC betrug 151,1 Tage. Ein Einfluss des Resektionsausmaßes auf das postoperative Überleben wurde nicht nachgewiesen. Patienten mit postoperativ adjuvanter Therapie lebten im Durchschnitt 95 Tage länger als Patienten ohne postoperative Therapie.

Fröbrich, Peter: Die Chirurgie des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomes - Eine vergleichende Untersuchung zu Anamnese, Diagnostik und Therapie mit den differenzierten und medullären Karzinomen der Schilddrüse. Halle, Martin-Luther-Universität, Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2004

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	V
1 Einleitung	1
1.1 Das undifferenzierte Karzinom der Schilddrüse (UTC)	1
1.2 Prognostische Faktoren beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom	2
1.3 Therapie des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms	3
1.4 Zielstellung	6
2 Patienten und Methodik	8
2.1 Datenerhebung	8
2.2 Einteilung der Schilddrüsenmalignome	8
2.3 Patientengruppierung	10
2.4 Klassifikation der Schilddrüsenmalignome	10
2.4.1 Einteilung der Lymphknotengruppen	11
2.4.2 Lymphknotenkompartimente	12
2.5 Tumorstadien	12
2.6 Statistische Grundlagen	14
2.6.1 Test nach MANN-WHITNEY-WILCOXON	14
2.6.2 Vierfeldtests	14
2.6.3 Statistische Berechnungen – Software	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Demographische Analysen – histologische Subtypen	16
3.1.1 Patientengeschlecht	16
3.1.2 Patientenalter	17
3.2 Anamnese	19
3.2.1 Symptome	19
3.2.2 Beschwerdedauer	20
3.2.3 Vorbestehende gutartige Schilddrüsenerkrankungen	20

3.3	Diagnostik	21
3.3.1	Klinisches Erscheinungsbild der Tumoren und palpatorischen Befunde	21
3.3.2	Bildgebende Diagnostik	22
3.3.3	Metastasierung	25
3.3.4	Präoperative Zytologie	25
3.3.5	Präoperative Recurrensparese	25
3.3.6	Laborchemische Untersuchungen	26
3.3.7	Präoperativer Allgemeinzustand	27
3.3.8	Präoperativer stationärer Aufenthalt	27
3.3.9	Einzelfalldarstellungen: präoperative Befunde der Patienten mit UTC	28
3.4	Therapie	30
3.4.1	Operative Eingriffe	30
3.4.2	Eingriffsdauer	31
3.4.3	Weichteilresektion	31
3.4.4	Recurrensdarstellung – Recurrensresektion	32
3.4.5	Lymphknotendisektionen und Lymphknotenbefall	33
3.5	Radikalität und Tumorpathologie	34
3.5.1	Radikalität	34
3.5.2	Resektatgewichte, Tumorreste und Tumordurchmesser	35
3.5.3	Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Lymphknotenbefall	35
3.5.3.1	Undifferenzierte Tumoren	36
3.5.3.2	DTC/MTC-Gruppe	36
3.6	Postoperative Komplikationen	37
3.6.1	Allgemeine Komplikationen	37
3.6.2	Postoperativ permanente Parese des Nervus laryngeus recurrens	37
3.6.2.1	Zusammenhang zwischen permanenter Recurrensparese und Nervendarstellung	38
3.6.2.2	Zusammenhang zwischen permanenter Recurrensparese und Lymphknotendisektion	38
3.6.2.3	Zusammenhang zwischen permanenter Recurrensparese und Thyreoidektomie	39

3.6.3	Permanenter Hypoparathyreoidismus	39
3.6.3.1	Permanenter Hypoparathyreoidismus und Darstellung der Nebenschilddrüsen	39
3.6.3.2	Zusammenhang zwischen permanentem Hypoparathyreoidismus und intraoperativer Lymphknotendisektion	40
3.7	Postoperative Therapie	40
3.8	Postoperatives Überleben	41
3.8.1	Einfluß des Resektionsausmaßes auf das Überleben	41
3.8.2	Einfluss der postoperativen Therapie auf das Überleben	42
3.9	Einzelfalldarstellungen: operative Therapie, intraoperative Befunde und postoperativer Verlauf der Patienten mit UTC	43
4	Diskussion	45
4.1	Geschlechtsverteilung	45
4.2	Histologische Subtypen	45
4.3	Patientenalter	46
4.4	Beschwerdedauer	47
4.5	Symptomanalyse	47
4.6	Trachealeinengung und Stridor	48
4.7	Klinischer Tastbefund	48
4.8	Vorherbestehende gutartige Schilddrüsenerkrankung	49
4.9	Bildgebende Diagnostika	50
4.10	Fernmetastasierung	51
4.11	Punktioszytologische Ergebnisse	51
4.12	Präoperative Recurrensparese	52
4.13	Auswertung der Laborergebnisse	52
4.14	Präoperativer Allgemeinzustand	53
4.15	Operative Verfahren	53
4.16	Resektatgewichte, Tumorreste und Tumordurchmesser	54
4.17	Recurrensinfiltration – Recurrensresektion	54
4.18	Lymphknotenbefall	55

4.19	Postoperative Komplikationen	56
4.19.1	Allgemeine Komplikationen	56
4.19.2	Spezielle Komplikationen: Permanente Recurrensparese	57
4.19.3	Spezielle Komplikationen: Permanenter Hypoparathyreoidismus	58
4.20	Postoperativ-therapeutisches Vorgehen	59
4.21	Postoperatives Überleben	59
5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis	63
7	Anhang	73
	Thesen	73
	Anlagen	75
	Tabellarischer Lebenslauf	78
	Selbständigkeitserklärung	79
	Danksagung	80

Verzeichnis der Abkürzungen

AFIP	Armed Force Institute of Pathologie
AJC	American Joint Committee for Cancer Staging and Results Reporting
CAEK	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie
CEA	Carcino Embryonales Antigen
CT	Computertomographie
CAQ	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Qualitätssicherung
DTC	differenziertes thyreoidales Karzinom
FTC	follikuläres thyreoidales Karzinom
FT 3	Trijodthyroinin
FT 4	Tetraiodthyronin
m	männlich
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	medulläres thyreoidales Karzinom
PTC	papilläres thyreoidales Karzinom
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
UTC	undifferenziertes thyreoidales Karzinom
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
w	weiblich
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

Bösartige Neubildungen stellen in Deutschland nach den Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems die zweithäufigste Todesursache dar. Obwohl die Erkrankung der Schilddrüse die weltweit häufigste Erkrankung eines endokrinen Organes darstellt, sind die malignen Formen einer Schilddrüsenkrankheit eher selten. Sie machen etwa 1% aller malignen Erkrankungen aus [6]. Der Seltenheit des Schilddrüsenmalignoms steht eine hohe Anzahl von benignen Erkrankungen der Schilddrüse (in Deutschland mit einer Prävalenz von etwa 20%) gegenüber. Im Allgemeinen haben die Schilddrüsenmalignome eine gute Prognose. Der Begriff Schilddrüsenmalignom oder „Struma maligna“ stellt jedoch keine einheitliche Tumorentität dar. Unter dieser Bezeichnung werden verschiedene Malignomarten subsumiert, die sich in ihrer Histologie, ihrem biologischen Verhalten und in der Prognose für den Patienten deutlich voneinander unterscheiden.

1.1 Das undifferenzierte Karzinom der Schilddrüse (UTC)

Das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom gehört zu den aggressivsten und prognostisch ungünstigsten menschlichen Tumoren [106]. Rasantes Wachstum und diffuse Infiltration in perithyreoidale Strukturen sind charakteristische Eigenschaften des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomes, welche die klinische Manifestation mit lokalen Komplikationen und Kompressionserscheinungen bedingen. Die Histiogenese der undifferenzierten Tumoren wurde kontrovers diskutiert. In älteren europäischen Untersuchungen wurde vermutet, daß es sich bei den undifferenzierten Tumoren der Schilddrüse um Sarkome handelt [18, 37]. Auch die Vermutung, daß ein großer Teil der undifferenzierten Karzinome von den C-Zellen abstammen und somit eigentlich medulläre Karzinome darstellen, wurde von einigen Autoren geäußert [67, 71]. Heute sind die meisten Autoren der Ansicht, daß das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom follikel epithelialen Ursprunges ist und somit die Endstufe einer Dedifferenzierung eines vorbestehenden follikulären oder papillären Schilddrüsenkarzinomes präsentiert [64, 91, 127, 128]. Diese Vermutung wird durch die Tatsache unterstrichen, daß man in einem undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom häufig (50% [87] bis 90% [1]) Anteile von gut differenzierten Schilddrüsenkarzinomen vorfindet, beziehungs-

weise bei 30-60% der Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen anamnestisch ein gut differenziertes Karzinom der Schilddrüse bekannt ist [1, 10, 14, 22, 54, 70, 72, 73, 105, 116, 117, 121]. Auch eine langjährige Struma soll das Risiko zur Entartung in ein undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom bergen [19, 48, 56, 57, 73, 121]. Manche Autoren kommen zu der Schlußfolgerung, daß aufgrund der extremen Entdifferenzierung der undifferenzierten Karzinome eine immunhistologische Zuordnung der Tumoren unmöglich ist. So waren 30 % der 1987 von Li Volsi et al. untersuchten undifferenzierten Schilddrüsentumoren für alle Antigenteste negativ [56]. Seit 1974 versteht man gemäß den Richtlinien der WHO unter einem undifferenzierten Karzinom der Schilddrüse im Wesentlichen das anaplastische Schilddrüsenkarzinom als häufigster undifferenzierter epithelialer Tumor. Das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom zeichnet sich durch eine rasche Metastasierung aus. Häufige Metastasierungsorte sind die regionären Lymphknoten, das Mediastinum, die Lunge und das Skelettsystem [53, 69, 110].

1.2 Prognostische Faktoren beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom

Bei den undifferenzierten Karzinomen der Schilddrüse geht die Meinung der Autoren hinsichtlich prognostischer Faktoren auseinander. Dralle et al. konnten 1990 einen Einfluß von Patientenalter, Geschlecht und Tumorstadium beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom als Prognosefaktoren nicht nachweisen. Lediglich das Ausmaß der Resektion und die Art der postoperativen Behandlung hatten Einfluß auf das Überleben [16, 97]. Auch Akslen et al. sahen keine prognostische Relevanz des Alters für Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen [3]. Kihara et al. fanden bei Analysen an 19 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen die Tumorgröße und die vollständige Tumoresektion als Einflußfaktor für das postoperative Überleben [49]. Schröder stellte 1987 fest, daß Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen im Stadium T4 oder M1 signifikant kürzere Überlebenszeiten aufwiesen als Patienten mit geringeren Tumorstadien [106]. Voutilainen et al. stellten 1999 die lokale Resektabilität, das Vorhandensein von Fernmetastasen bei Diagnosestellung, die Strahlentherapie und die Radiojodablation als unabhängige prognostische Faktoren beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom in den Vordergrund [122]. Mann formulierte 1994, daß außer einem frühen Tumorstadium keine

weiteren prognostisch relevanten Faktoren für das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom bestehen [64]. Venkatesh et al. 1990 [121] und Lu et al. 1998 [62] stellten bezüglich der Prognose beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom fest, daß jüngere Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom länger überlebten. Patienten, bei denen sich die Erkrankung auf den Hals beschränkte, hatten eine bessere Prognose als solche, bei denen die Erkrankung sich über den Hals hinaus ausdehnte. Patienten nach subtotaler beziehungsweise totaler Thyreoidektomie mit postoperativer Radio- oder Chemotherapie oder beidem überlebten ebenfalls länger. Eine statistische Signifikanz konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Nel et al. fanden 1985 in ihren Untersuchungen zum undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom folgende signifikante Prognosefaktoren: histologischer Tumortyp (kleinzellig, großzellig, spindelzellig, gemischtzellig), Tumorgöße, Radikalität der chirurgischen Behandlung, Erkrankungsstadium und Wachstumsmuster (schnell oder langsam wachsend). Alter und Geschlecht der Patienten, die Anzahl der positiven Lymphknoten und die Höhe der postoperativ applizierten Strahlendosis waren ohne Einfluß auf das Überleben [69]. Passler et al. kommen 1999 nach einer retrospektiven Analyse von 120 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen zu dem Schluß, daß hohes Alter, schlechter Allgemeinzustand und ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit einer schlechten Prognose verbunden sind, hingegen die Tumormorphologie und die Lymphknotenbeteiligung keinen signifikanten Einfluß auf die Prognose haben [77].

1.3 Therapie des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomes

Bezüglich der chirurgischen Therapie der undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome gibt es in der Literatur keine einheitliche Meinung. Gemäß den Leitlinien der Therapie maligner Schilddrüsentumoren ist die totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion auch die Therapie der Wahl beim undifferenzierten Karzinom der Schilddrüse. Allerdings nur dann, wenn kein organüberschreitendes Wachstum (T4-Stadium) vorliegt. Bei differenzierten und medullären T4-Karzinomen ist entsprechend dieser Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie eine Mitresektion von befallenen Strukturen indiziert (multiviscerale Eingriffe), wenn dadurch eine R0-Resektion ermöglicht wird. Für das undifferenzierte Karzinom der Schilddrüse wird dann nach histologischer Sicherung der

Diagnose ein multimodales Therapiekonzept empfohlen [4]. Von einigen Autoren werden erweiterte Eingriffe an Luftröhre, Kehlkopf und Ösophagus beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom abgelehnt, da ein Einfluß auf die Prognose nicht gesehen wurde [7, 53, 107]. 1987 schrieb Schröder, daß das Ausmaß der chirurgischen Resektion keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit hat [106]. Venkatesh et al. berichteten, daß die Chirurgie bei fortgeschrittenen undifferenzierten Tumoren mit Fernmetastasierung nicht signifikant daß Überleben zu verlängern vermag [121]. Diese Aussage wird auch von Kobayashi et al. anhand einer Studie aus dem Jahre 1996 bestätigt [52]. Aldinger et al. veröffentlichten 1978, daß Langzeitüberlebende, welche initial einer chirurgischen Therapie zugeführt wurden, immer nur kleine und auf den Hals begrenzte undifferenzierte Tumoren hatten [1]. Hingegen fordert Schwemmler für die undifferenzierten Tumoren der Schilddrüse, daß: „...die Thyreoidektomie unbedingt durch eine eventuell doppelseitige radikale Neck dissection ergänzt werden sollte“ [108]. Auch Röher et al. verlangten eine „...wirksame Tumorreduktion mit Tracheal- und Ösophagusdekompression...“ [90]. Schon einige Jahre zuvor berichteten mehrere Autoren über Behandlungsmöglichkeiten des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomes durch die Anwendung von Chemotherapie allein oder in Kombination mit Bestrahlung. Die ersten vielversprechenden Ergebnisse wurden von Wallgren et al. 1973 veröffentlicht. Sie setzten eine kombinierte Radio-Chemotherapie ein [123]. Rogers et al. konnten 1974 über Langzeitüberlebende bei Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen berichten, die mit einer Kombinationstherapie von Actinomycin und Radiotherapie behandelt wurden [88]. Shimaoka et al. erzielten Remissionen durch Kombination von Doxorubicin und Cisplatin [109]. Auch im Tierexperiment konnte 1986 von Wenisch et al. die Wirksamkeit von Doxorubicin beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen werden [125]. Kim und Leeper sahen Remissionen nach der kombinierten Verabreichung von Doxorubicin und fraktionierter Strahlentherapie [50]. Im Gegensatz dazu konnten Asakawa et al. bei Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen nur eine geringe Chemosensitivität der Tumoren für Adriamycin oder Cisplatin feststellen [5]. Tallroth et al. kommen in ihrer 1987 veröffentlichten Studie über 47 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen zu dem Schluß, daß alle Patienten mit dieser Erkrankung durch eine Kombinationstherapie, bestehend aus Radiatio und Chemotherapie, behandelt werden sollten („Essener Behandlungsprotokoll“). Dieser Kombinationstherapie sollte in der Phase der meist nur transienten Remission eine chirurgische Intervention folgen [115]. Böttger et al. veröffentlichten 1989 eine retrospektive Studie von 206 Patienten mit Schilddrüsenmalignomen, darunter 24 Patienten mit undiffe-

renzierten Schilddrüsenkarzinomen aus den Jahren 1969 bis 1986. Hier wurde festgestellt, daß bei Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen allein die radikale Thyreoidektomie eine Lebensverlängerung bewirkte. Chirurgische Tumorverkleinerungen oder fraglich radikale Eingriffe auch in Kombination mit einer postoperativen Nachbestrahlung führten nicht zu einer Lebensverlängerung und wurden deshalb abgelehnt. Andererseits lehnten die Autoren eine Eingriffserweiterung mit der Zielsetzung einer größeren Radikalität wegen hoher Komplikationsraten ab [7]. In der oben erwähnten Studie von Venkatesh et al. aus dem Jahre 1990 an 121 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des postoperativen Überlebens zwischen radikalen und weniger radikalen chirurgischen Vorgehensweisen festgestellt werden [121]. Junor et al. zeigten in einer Studie an 91 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen, daß Patienten, die sich einer totalen oder subtotalen Thyreoidektomie unterzogen, eine signifikant längere Überlebenszeit vorwiesen als Patienten, die nur biopsiert und anschließend radiotherapiert wurden [48]. 1990 schrieb Günther, daß bei operablen undifferenzierten Tumoren die Thyreoidektomie mit modifiziert radikaler neck-dissection (nur im Ausnahmefall mit radikaler neck-dissection) und nachfolgender externer Strahlentherapie das Verfahren der Wahl darstellt [30]. Scheumann et al. formulierten 1990, daß eines der entscheidenden Probleme bei den undifferenzierten Schilddrüsentumoren die Beherrschung des lokalen Tumorwachstums ist. Voraussetzung hierfür ist die totale Thyreoidektomie [98]. Bei den hier veröffentlichten Studienergebnissen von 44 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen zeigten die Patienten, die einer radikalen chirurgischen Therapie zugeführt wurden, ein signifikant längeres Überleben als Patienten, die sich einem palliativen Eingriff unterzogen. Ebenso konnte gezeigt werden, daß die radikale chirurgische Intervention mit nachfolgender konventioneller Radiatio hinsichtlich der Komplikationsrate, der Lokalrezidivrate und der mittleren Überlebenszeit dem von Tallroth et al. publizierten multimodalem Therapiekonzept [115] überlegen war. Schlumberger et al. schlußfolgerten 1991, daß immer eine größtmögliche Tumorresektion mit anschließender kombinierter Strahlen- und Chemotherapie beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom angestrebt werden sollte [100]. Scheumann et al. sahen in einer retrospektiven Studie an 40 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen im Zeitraum von 1972 bis 1988 nach radikaler Tumorresektion mit totaler Thyreoidektomie und früh-postoperativer Bestrahlung signifikant längere Überlebenszeiten im Vergleich zu palliativ-chirurgischen Vorgehensweisen. Daher forderten die Autoren auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien immer den Versuch einer radikalen Resektion vorzunehmen

[97]. Kobayashi et al. konnten 1996 in einer retrospektiven Analyse von 37 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen nach kombiniert chirurgisch-strahlentherapeutischem Vorgehen nur für die Patienten eine bessere Prognose ausmachen, bei denen der Tumor im Frühstadium behandelt wurde und nur ein langsames Wachstum zeigte [40]. Im Ergebnis einer retrospektiven Analyse von 5287 Schilddrüsenkarzinomfällen berichteten Jensen et al. 1990 über Fünfjahresüberlebensraten von 40% bei Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen nach alleiniger makroskopischer kompletter Resektion. Bei diesen Patienten zeigte sich die Erkrankung im lokalisierten, das heißt auf die Schilddrüse beschränkten Stadium [46]. Eine der häufigsten Todesursachen beim undifferenzierten Karzinom ist das respiratorische Versagen durch tumorbedingte Obstruktion [17, 52, 62, 93, 106, 115]. Kitamura et al. fanden bei plötzlichen Todesfällen von Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen in 43% der Fälle ein respiratorisches Versagen als Todesursache [51]. Viele Autoren in neueren Publikationen kommen zu der Auffassung, daß eine vollständige chirurgische Entfernung des Tumors, gefolgt von einer Strahlentherapie oder im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes, sobald wie möglich versucht werden sollte [9, 25, 29, 32, 60, 62, 72, 76, 77, 94, 100, 116].

1.4 Zielstellung

Auf Initiative der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie (Neue Bundesländer einschließlich Berlin) wurde mit Unterstützung der „Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Qualitätssicherung (CAQ)“ und der „Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie (CAEK)“ vom 01.01.1998 bis zum 31.12.1998 eine Erhebung zum aktuellen Stand und der Qualität der chirurgischen Therapie der Erkrankungen der Schilddrüse durchgeführt. Insgesamt 45 Kliniken der neuen Bundesländer beteiligten sich an dieser Erhebung. Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung der Daten von Patienten, die im Erhebungszeitraum mit der Diagnose „undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom“ einer chirurgischen Therapie zugeführt wurden. Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht dabei die Beantwortung folgender Fragen:

1. Wie hoch ist der Prozentsatz an undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen im Gesamtaufkommen aller malignen Schilddrüsentumoren der Studie?
2. Welche Charakteristika zeichnen dieses Patientengut aus?
3. In welchem Stadium kommen die Patienten zur chirurgischen Therapie?
4. Welche diagnostischen Verfahren führen zur Sicherung der Diagnose?
5. Welches chirurgische Verfahren kommt zur Anwendung und welche Komplikationen werden im Zusammenhang mit der chirurgischen Intervention gesehen?
6. Ist der operative Eingriff die ausschließliche Therapie oder Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes ?

2. Patienten und Methodik

2.1 Datenerhebung

Im Erfassungszeitraum vom 01.01.1998 bis 31.12.98 wurde an 45 Kliniken in den fünf neuen Bundesländern eine Datenerfassung an Patienten, die sich wegen einer Schilddrüsenerkrankung einer chirurgischen Therapie unterzogen, vorgenommen (Anlage 1). Die Datenerhebung erfolgte einheitlich gemäß der vorab von der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie erstellten Erfassungsbögen, wobei jeweils ein Erfassungsbogentyp für die „benigne Struma“ und einer für die „maligne Struma“ (Anlage 2 und 3) verwendet wurden. Mit Hilfe dieser Bögen wurden in den jeweiligen Kliniken Daten zu Alter, Geschlecht, Zeitdauer des klinischen Aufenthaltes, Anamnese, klinische Symptomatik, durchgeführte Diagnostik, Zeitpunkt und Art der Operation, postoperative Histologie und TNM-Klassifikation sowie zum postoperativen Verlauf erfasst. Diese Bögen wurden regelmäßig einer Arbeitsgruppe der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zugesandt, wo sie zentral erfasst und statistisch aufgearbeitet wurden. Bis zum 31.12.2000 erfolgte ein Follow-up der Patienten mit undifferenzierten Karzinomen der Schilddrüse.

2.2 Einteilung der Schilddrüsenmalignome

Die Tumoren der Schilddrüse zeichnen sich durch eine hohe biologische und morphologische Vielfalt aus. Eindeutige und exakte Klassifikationsrichtlinien der Schilddrüsenumoren werden seit Jahren sowohl von der World Health Organisation (WHO) als auch vom Armed Force Institut of Pathologie (AFIP) herausgegeben und aktualisiert [101]. Die folgende Tabelle führt die von der WHO und der AFIP vorgesehenen Tumortypen und Tumorsubtypen auf.

Histologische Klassifikation epithelialer Schilddrüsentumoren nach:

WHO	AFIP
<p>Gutartig</p> <p>Follikuläres Adenom</p> <p>Andere Adenome</p> <p>Bösartig</p> <p>Follikuläres Karzinom</p> <p>Minimal invasiv</p> <p>Grob invasiv</p> <p>Oxyphiler Zelltyp</p> <p>Hellzellige Variante</p> <p>Papilläres Karzinom</p> <p>Papilläres Mikrokarzinom</p> <p>Gekapselte Variante</p> <p>Follikuläre Variante</p> <p>Diffus-sklerosierende Variante</p> <p>Oxyphiler Zelltyp</p> <p>Medulläres (C-Zell) Karzinom)</p> <p>Hereditäres medulläres Karzinom</p> <p>Gemischt medullär-follikuläres Karzinom</p> <p>Undifferenziertes anaplastisches Karzinom</p> <p>Andere Karzinome</p> <p>Nichtepitheliale Tumoren</p> <p>Maligne Lymphome</p> <p>Metastasen extrathyroidaler Tumoren</p>	<p>Tumoren des Follikelepithels</p> <p>Gutartig: Follikuläres Adenom</p> <p>gewöhnliche Form</p> <p>Varianten</p> <p>Bösartig:</p> <p>Differenziert</p> <p>Follikuläres Karzinom</p> <p>Papilläres Karzinom</p> <p>gewöhnliche Form</p> <p>Varianten</p> <p>Schlecht differenziert</p> <p>Insuläres Karzinom</p> <p>Andere</p> <p>Undifferenziert (anaplastisch)</p> <p>Tumoren der C-Zellen</p> <p>Medulläres Karzinom</p> <p>Andere</p> <p>Tumoren der Follikel-und C-Zellen</p> <p>Tumoren mit onkozytären Merkmalen</p> <p>Onkozytäres Adenom</p> <p>Onkozytäres Karzinom</p> <p>Papilläre onkozytäre Tumoren</p> <p>Tumoren mit hellzelligen Merkmalen</p> <p>Tumoren mit plattenepithelialen Merkmalen</p> <p>Tumoren mit muzinösen Merkmalen</p>

Tabelle 2.1: Histologische Einteilung der Schilddrüsentumoren ; aus [105]

2.3 Patientengruppierung

Die Klassifikation der Tumoren wurde in der vorliegenden Studie gemäß der Richtlinien der WHO in follikuläre, papilläre, medulläre und undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome vorgenommen [4]. Um Unterschiede zwischen Patienten mit undifferenzierten und anderen Schilddrüsenkarzinomen herauszuarbeiten, wurde eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen vorgenommen. Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom stellten die erste Gruppe dar (UTC-Gruppe). Die zweite Gruppe setzte sich aus den Patienten mit follikulären und papillären Karzinomen (DTC-Gruppe) sowie den Patienten mit medullären Karzinomen (MTC-Gruppe) beziehungsweise deren Mischformen zusammen und wurde als Gruppe der „differenzierten und medullären Karzinome“ (DTC/MTC-Gruppe) der Gruppe der „undifferenzierten Karzinome“ (UTC-Gruppe) gegenübergestellt.

2.4 Klassifikation der Schilddrüsenmalignome

Die Tumorausdehnung und Tumorausbreitung wird nach dem Vorschlag der UICC von 1987 nach dem TNM-System erfaßt. Diese Klassifikation ist zugleich Schlüssel für die weitere Therapie und Indikator der Prognose des Patienten.

T-Kategorie

T X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T 0	Kein Anhalt für Primärtumor
T 1	Tumor 1 cm oder weniger, begrenzt auf die Schilddrüse
T 2	Tumor mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T 3	Tumor mehr als 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T 4	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse

N-Klassifikation

N X	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N 0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
N 1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N 1a	Metastasen in ipsilateralen Halslymphknoten
N 1b	Metastasen bilateral, kontralateral, median oder mediastinal

M-Kategorie

M X	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M 0	Keine Fernmetastasen
M 1	Fernmetastasen

2.4.1 Einteilung der Lymphknotengruppen

Zum regionären Lymphknotensystem der Schilddrüse zählen insgesamt zehn Lymphknotengruppen. In Anlehnung an die im TNM-Supplement 1993 verwendete Terminologie der zervikalen Lymphknotengruppen [40], die der von Robbins 1991 publizierte Terminologie entspricht [86], unterscheidet man folgende Lymphknotengruppen:

1.submentale Lymphknotengruppe, 2.submandibuläre Lymphknotengruppe, 3.kranial-juguläre Lymphknotengruppe, 4.medial-juguläre Lymphknotengruppe, 5.kaudal-juguläre Lymphknotengruppe, 6.dorsal-zervikale Lymphknotengruppe, 7.supraklavikuläre Lymphknotengruppe, 8.prälaryngeale und prätracheale Lymphknotengruppe, 9.anterior-mediastinale Lymphknotengruppe, 10.posterior-mediastinale Lymphknotengruppe [16].

2.4.2 Lymphknotenkompartimente (siehe Abb.2.1)

Nach Dralle werden die genannten Lymphknotengruppen in vier Kompartimenten zusammengefaßt: Das zervikozentrale Kompartiment **1a** und **1b** enthält die submentalen, die submandibulären und die oberen mediastinalen Lymphknotengruppen.

In den zervikolateral-ipsilateral und kontralateralen Kompartimenten **2** und **3** werden die kranial-jugulären, medial-jugulären, kaudal-jugulären, dorsal-zervikalen und die supraklavikulären Lymphknotengruppen zusammengefaßt. In den mediastinalen Kompartimenten **4a** und **4b** befinden sich die regionären Lymphknoten des oberen Mediastinums [16].

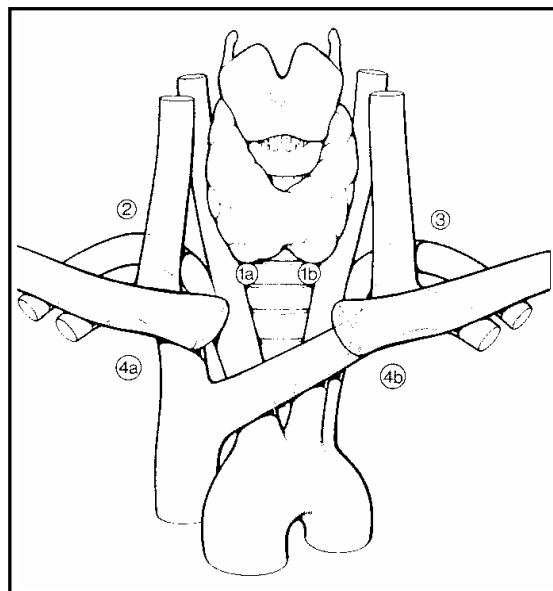


Abb. 2.1: Einteilung des zervikomedialen Lymphknotenkompartimentes. Aus Dralle et al.: Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom, 1996 [16]

2.5 Tumorstadien

Eine ergänzende makro-pathologische Klassifikation stellt die Stadiengruppierung nach UICC/AJC, bei der auch das Alter der Patienten berücksichtigt wird, dar.

Für Patienten mit papillärem oder follikulärem Karzinom gilt demnach:

	unter 45 Jahren			45 Jahre und mehr		
Stadium I	jedes T	jedes N	M0	T1	N0	M0
Stadium II	jedes T	jedes N	M1	T2 und T3	N0	M0
Stadium III				T4	N0	M0
				jedes T	N1	M0
Stadium IV				jedes T	jedes N	M1

Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom werden folgendermaßen nach Stadien eingeteilt:

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1	M0
Stadium IV	Jedes T	jedes N	M1

Bei den undifferenzierten Tumoren der Schilddrüse handelt es sich immer um ein Stadium IV!

2.6 Statistische Grundlagen

2.6.1 Test nach MANN-WHITNEY-WILCOXON

Für die Prüfung der statistischen Signifikanz von Lageunterschieden bei quantitativen Merkmalen wird der auf dem sogenannten WILCOXON-Test für unabhängige Stichproben basierende Rangtest von MANN und WHITNEY verwendet. Der Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, daß dieser auch bei nicht normal verteilten Stichprobenumfängen eine genügend hohe Trennschärfe besitzt [39, 92].

Bei folgenden Untersuchungsergebnissen kam dieses Testverfahren zur Anwendung:

- 1.) Patientenalter
- 2.) Beschwerdedauer
- 3.) Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- 4.) Tumordurchmesser
- 5.) Eingriffsdauer
- 6.) Menge des entfernten Schilddrüsengewebes (Resektatgewicht)
- 7.) Verbleibender Schilddrüsenrest
- 8.) Postoperatives Überleben

2.6.2 Vierfeldertests

Weitere in dieser Arbeit verwendete Testverfahren sind der „ χ^2 -Test“ bei großen Stichprobenumfängen (Randsummen > 2000) und „Fisher’s Exakter Test“ bei kleineren Stichprobenumfängen (Randsummen ≤ 2000).

Diese Verfahren kamen zur Anwendung, wenn jeweils zwei Stichproben A und B nach jeweils zwei Merkmalsausprägungen (Merkmal 1 und Merkmal 2 = binäre Merkmalsverteilung) aufgeteilt wurden.

Für den Vergleich und die Bewertung folgender Untersuchungsergebnisse werden diese Verfahren herangezogen:

- 1.) Geschlechtsverteilung
- 2.) Symptomanalyse
- 3.) Art und Umfang der angewandten Diagnostika
- 4.) Sonographische und szintigraphische Untersuchungsergebnisse
- 5.) Laborchemische Untersuchungsergebnisse
- 6.) Therapeutische Maßnahmen
- 7.) Untersuchungen zum Lymphknotenbefall
- 8.) Postoperative Komplikationen
- 9.) Postoperative adjuvante Therapie

2.6.3 Statistische Berechnungen - Software

Die Berechnungen zu den oben aufgeführten Testverfahren wurden auf einem PC unter Zuhilfenahme eines Statistikprogrammes („GraphPad-InStat tm“) durchgeführt.

Für alle statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $\leq 0,05$ zugrunde gelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Analysen-histologische Subtypen

Innerhalb des Erhebungszeitraumes wurden insgesamt 7613 Patienten, darunter 7261 Patienten mit einer gutartigen Erkrankung der Schilddrüse und 352 Patienten mit einem Schilddrüsenmalignom erfaßt. Von den 352 Patienten mit maligner Erkrankung der Schilddrüse hatten 81 (25,6%) Patienten ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC), 166 Patienten (52,6%) ein papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC), 55 Patienten (17,4%) ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) und 14 Patienten (4,4%) ein undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom (UTC). Bei 21 Patienten, die in der Studie als Patienten mit Schilddrüsenmalignom aufgeführt wurden, fehlte im Datensatz des Erhebungsbogens eine maligne Histologie. Diese blieben bei den folgenden Untersuchungen unberücksichtigt. Weitere sechs Patienten, die im Erhebungsbogen in der Kategorie „anderes Schilddrüsenkarzinom“ zusammengefaßt wurden, sieben Patienten mit intrathyroidalen Metastasen eines anderen Karzinoms und zwei Patienten mit malignen Lymphomen wurden ebenfalls von den weiteren Betrachtungen ausgeschlossen. Es verblieben somit 316 Patienten in dieser Studie. In der Gruppe der differenzierten und medullären Karzinome (DTC/MTC-Gruppe) befanden sich 302 Patienten und in der UTC-Gruppe 14 Patienten.

3.1.1 Patientengeschlecht

In der Gesamtgruppe der Patienten mit malignen Erkrankungen der Schilddrüse, bestehend aus der Gruppe der undifferenzierten, differenzierten und medullären Karzinome, wurden insgesamt 221 Frauen und 95 Männer erfaßt. Das Verhältnis von Männern zu Frauen war in der UTC-Gruppe 1: 3,6 und in der DTC/MTC-Gruppe 1: 2,3. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden.

	UTC	DTC / MTC	
männlich	3 (1%)	92 (29%)	95 (30%)
weiblich	11 (3%)	210 (67%)	221 (70%)
Summe	14 (4%)	302 (96%)	316 (100%)

Tab. 3.1: Geschlechtsverteilung in UTC-Gruppe und DTC/MTC-Gruppe; Fisher's
Exakter Test: $p=0,565$; Odds-Ratio:0,62

3.1.2 Patientenalter

Bei der Analyse des Patientenalters lag der bei den undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen ermittelte Altersdurchschnitt signifikant über dem durchschnittlichen Erkrankungsalter von Patienten der DTC/MTC-Gruppe (71,1 Jahre versus 51,2 Jahre; $p<0,0001$; siehe Abb.3.1).

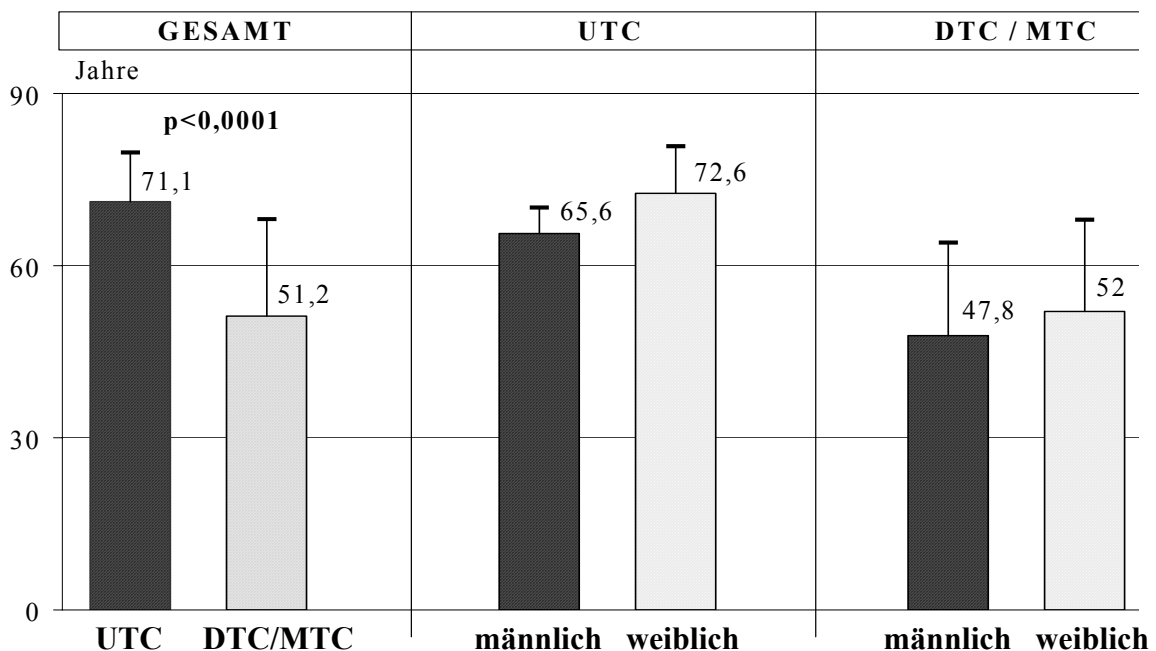


Abb. 3.1: Altersvergleiche zwischen UTC-und DTC/MTC-Gruppe, Mittelwerte und Standardabweichung; Mann-Whitney-Test.

Dieser signifikante Altersunterschied ließ sich bei den männlichen Patienten und bei den weiblichen Patienten nachweisen (siehe Tab.3.2). Zwischen männlichen und weiblichen Patienten konnte weder in der UTC-Gruppe noch in der DTC/MTC-Gruppe ein signifikanter Altersunterschied festgestellt werden. In Tabelle 3.2 werden die Ergebnisse dieser vergleichenden Untersuchung dargestellt.

	UTC		DTC / MTC	
männlich	65,6 ($\pm 5,5$) n=3	versus	47,8 ($\pm 16,7$) n=92	p=0,03
	versus		versus	
weiblich	72,6 ($\pm 8,5$) n=11	versus	52,0 ($\pm 16,7$) n=210	p<0,0001
	P=0,29		p=0,08	

Tab. 3.2: Erkrankungsalter, Mittelwerte und Standardabweichungen; Mann Whitney-Test

Die Zuordnung der Patienten in Altersgruppen zeigt in der Häufigkeitsverteilung bei der DTC/MTC-Gruppe einen zweigipfligen Verlauf. Bei den undifferenzierten Karzinomen ließ sich ein Verteilungsmaximum in der Altersgruppe der 70 bis 74-jährigen Patienten angeben. Dieses lag oberhalb des Maximums der DTC/MTC-Gruppe (siehe Abb.3.2).

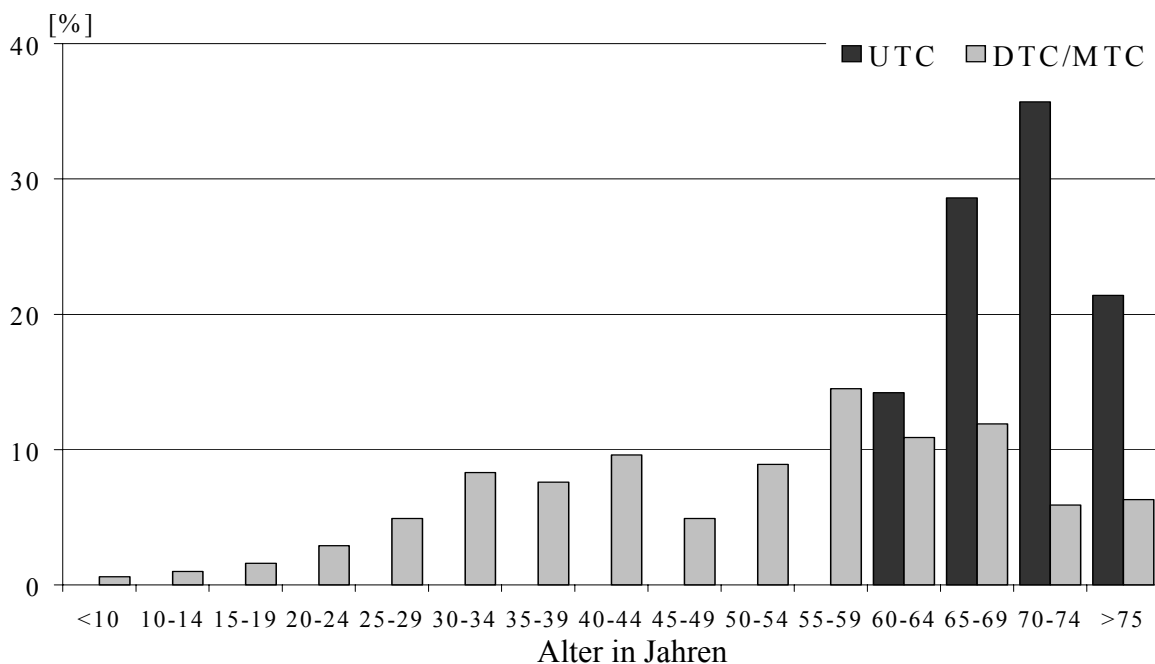


Abb. 3.2: Relative Häufigkeitsverteilung in den Altersgruppierungen

3.2 Anamnese

3.2.1 Symptome

Als häufigstes Symptom wurde von den Patienten beider Gruppen die Größenzunahme einer vorbestehenden Struma beziehungsweise eines Schilddrüsenknotens genannt. Bei den Patienten der UTC-Gruppe zeigten sich in absteigender Häufigkeit die folgenden Symptome: Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Luftnot, Stridor, Schmerzen, Halslymphome und obere Einflußstauung. In der DTC/MTC-Gruppe konnten in absteigender Häufigkeit folgende Symptome erfaßt werden: Schluckbeschwerden, Luftnot, Halslymphome, Heiserkeit, Schmerzen, Stridor und obere Einflußstauung. Tabelle 3.3 zeigt die absolute und prozentuale Verteilung der oben aufgeführten Symptome bei den Patienten mit UTC und der DTC/MTC-Gruppe. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Symptomen Größenzunahme, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Luftnot, Stridor und Schmerzen. Hiervon waren die Patienten der UTC-Gruppe signifikant häufiger betroffen als Patienten der DTC/MTC-Gruppe.

	UTC	DTC/MTC	p-Wert	ODD's Ratio
Größenzunahme	12 (85%)	167 (55%)	0,023	4,85
Schluck- beschwerden	8 (57%)	92 (30,5%)	0,04	3,04
Heiserkeit	7 (50%)	18 (5,9%)	<0,0001	15,77
Luftnot	6 (42,8%)	58 (19,2%)	0,04	3,15
Stridor	5 (35,7%)	6 (1,9%)	<0,0001	27,40
Schmerzen	5 (35,7%)	19 (6,3%)	0,002	8,27
Halslymphome	2 (14,2%)	36 (11,9%)	0,68	1,23
obere Einfluß- stauung	1 (7,1%)	2 (0,6%)	0,12	11,53

Tab. 3.3: Absolute und prozentuale Verteilung der Symptome in den Patientengruppierungen; Fisher's Exakter Test.

Luftnot und Stridor als Symptom können die klinische Manifestation einer Trachealeinengung beziehungsweise einer Tracheomalazie darstellen. Nur bei einem Patienten der UTC-Gruppe (7,1%) war präoperativ eine Trachealeinengung beziehungsweise eine Tracheomalazie nicht nachweisbar. Dieser Anteil war mit 84,1% (n=254) in der DTC/MTC-Gruppe signifikant höher ($p < 0,0001$). Bei 21,4% der Patienten mit UTC (n=3) war eine Tracheomalazie nachweisbar. In der Vergleichsgruppe konnte dies bei 0,6% der Patienten (n=2) nachgewiesen werden ($p = 0,0007$). Acht Patienten der UTC-Gruppe (57%) und 31 Patienten der DTC/MTC-Gruppe (10,2%) zeigten eine Verringerung des Trachealdurchmesser um weniger als zwei Drittel ($p < 0,0001$). Zwei Patienten der UTC-Gruppe (14,3%) wiesen eine Trachealeinengung um mehr als zwei Drittel auf. In der Vergleichsgruppe war dies bei 1,3% der Patienten (n=4) der Fall ($p = 0,02$).

3.2.2 Beschwerdedauer

Die Beschwerdedauer der Patienten mit undifferenzierten Karzinomen war mit $7,8 \pm 10,2$ Monaten signifikant kürzer als bei Patienten der DTC/MTC-Gruppe ($43,0 \pm 81,5$ Monate, $p = 0,006$).

3.2.3 Vorbestehende gutartige Schilddrüsenerkrankungen

Eine Struma multinodosa war in beiden Patientengruppen die häufigste Form einer vorbestehenden gutartigen Schilddrüsenerkrankung. Weitere vorbestehende Schilddrüsenerkrankungen waren in Reihenfolge der Häufigkeit die Struma uninodosa, die Schilddrüsenautonomie und die retrosternale Struma. Tabelle 3.4 zeigt die absolute und prozentuale Verteilung der einzelnen vorbestehenden gutartigen Schilddrüsenerkrankungen der Patienten der UTC- und der DTC/MTC-Gruppe. Signifikante Unterschiede konnten zwischen den beiden Patientengruppen nicht nachgewiesen werden.

	UTC	DTC/MTC	p-Wert	ODD's Ratio
Struma multinodosa	7 (50%)	140 (46,3%)	0,79	1,16
Struma uninodosa	2 (14,2%)	45 (14,9%)	1,0	0,95
Autonomie	2 (14,2%)	28 (9,3%)	0,63	1,63
retrosternale Struma	2 (14,2%)	13 (4,2%)	0,14	3,7

Tab. 3.4: Vorbestehende gutartige Schilddrüsenerkrankungen; Fisher's Exakter Test

3.3 Diagnostik

3.3.1 Klinisches Erscheinungsbild der Tumoren und palpatorische Befunde

Bei der Untersuchung der Patienten wurde auch das klinische Erscheinungsbild der Schilddrüsenerkrankung klassifiziert. Hierbei wurde der Strumatyp erfaßt und in die Kategorien „keine Struma“, „diffuse Struma“, „solitärer Knoten“ und „multiple Knoten“ unterteilt. Bei der palpatorischen Beurteilung der Schilddrüsenmalignome wurde in den Kategorien Konsistenz des Tumors „weich“, „mittel“ und „derb“, sowie deren Verschieblichkeit in „nicht eingeschränkt“ und „eingeschränkt“ unterschieden. In Tabelle 3.5 wird die absolute und prozentuale Verteilung der einzelnen palpatorischen Befunde der Patienten der UTC-Gruppe der DTC/MTC-Gruppe gegenübergestellt. Während bei den Strumatypen „diffuse Struma“ und „Solitärknoten“ keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung nachweisbar waren, präsentierten signifikant mehr Patienten der UTC-Gruppe einen aus multiplen Knoten bestehenden und derben Tumor mit eingeschränkter Verschieblichkeit. Bei beiden Patientengruppen war das palpatorische Kriterium „multiple Knoten“ ebenso wie das Kriterium „Tumor derb“ am häufigsten anzutreffen. Bei der Tumerverschieblichkeit stellten sich die Verhältnisse anders dar. Hier war bei 12 Patienten (85,7%) der UTC-Gruppe die Verschieblichkeit des Tumors eingeschränkt. Im Gegensatz dazu war dies nur bei 41 Patienten (13,5%) der DTC/MTC-Gruppe der Fall ($p < 0,0001$; siehe Tab.3.5).

Die Symptomkombination „derber Tumor mit eingeschränkter Verschieblichkeit“ war bei 12 Patienten (85,7%) mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom nachweisbar. Zwei Patienten wiesen diese Kombination nicht auf ($p=0,07$; ODD's-Ratio:75,0).

In der DTC/MTC-Gruppe zeigten 35 Patienten (11,5%) diese Kombination. 267 Patienten dieser Gruppe (88,5%) zeigten diese Symptomkombination nicht ($p<0,0001$; ODD's-Ratio 28,1).

64% der Patienten ($n=9$) mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom zeigten die Dreierkombination „multiple Knotenstruma“ mit „derber Tumorkonsistenz“ und „eingeschränkter Tumorverschieblichkeit“. Diese Kombination zeigte sich bei der DTC/MTC-Gruppe nur in 5,9% der Fälle ($n=18$; $p<0,0001$).

	Strumatyp			Tumorkonsistenz			Verschieblichkeit
	diffuse Struma	solitärer Knoten	multiple Knoten	weich	mittel	derb	Eingeschränkt
UTC	3 (21,4%)	2 (14,2%)	10 (71%)	0 (0%)	1 (7,1%)	13 (92%)	12 (85,7%)
DTC/ MTC	29 (9,6%)	77 (25,5%)	128 (42,3%)	49 (16,2%)	82 (27,2%)	88 (29,1%)	41 (13,5%)
p-Wert	0,159	0,53	0,05	0,138	0,124	<0,0001	<0,0001
Odd's Ratio	2,57	0,49	3,4	0,176	0,21	31,61	54,4

Tab. 3.5: Absolute und prozentuale Verteilung der palpatorischen Tastbefunde; Fisher's Exakter Test

3.3.2 Bildgebende Diagnostik

Neben den palpatorischen Befunden wurden auch die Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik erfaßt und ausgewertet. Dabei zeigte sich, daß die bildgebenden Verfahren außer der Magnetresonanztomographie und der Skelettszintigraphie bei Patienten mit undifferenzierten Tumoren häufiger zur Anwendung kamen als bei den Patienten der DTC/MTC-Gruppe.

Dieser Unterschied ist bei der Sonographie, der Ösophagoskopie, der Laryngo-Tracheoskopie und der Computertomographie signifikant. Tabelle 3.6 zeigt die Absolut- und Prozentwerte der in den zwei Patientengruppen zur Anwendung gebrachten bildgebenden diagnostischen Verfahren.

	UTC n (%)	DTC/MTC n (%)	p-Wert	ODD's-Ratio
Sonographie	14 (100%)	239 (79,1%)	0,08	17,68
Szintigraphie	10 (71%)	206 (68,2%)	1	1,1
Tracheaziel- aufnahme	10 (71%)	130 (43%)	0,05	3,3
Ösophagusbrei- schluck	1 (7,1%)	15 (4,9%)	0,52	1,47
Tracheo- skopie	11 (78%)	155 (51,3%)	0,05	3,47
CT	11 (78%)	62 (20,5%)	<0,0001	14,2
MRT	1 (7,1%)	47 (15,5%)	0,7	0,4
Skelettszinti- graphie	3 (21%)	24 (7,9%)	0,11	3,16

Tab. 3.6: Absolute und prozentuale Verteilung der bildgebenden Diagnostik in der UTC- und der DTC/MTC-Gruppe; Fisher's Exakter Test

In der DTC/MTC-Gruppe stellten sich 27 % (n=95) der Tumoren sonographisch „echoarm“ und szintigraphisch „kalt“ dar (p<0,0001). Auch bei den undifferenzierten Karzinomen war die Kombination sonographisch „echoarm“ und szintigraphisch „kalt“ zwar mit 41% (n=7) der Fälle die häufigste Merkmalskombination, erreicht aber mit p= 0,15 kein Signifikanzniveau. Zwischen der UTC-Gruppe und der DTC/MTC-Gruppe fanden sich

keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung dieses diagnostischen Kriteriums. In den folgenden Abbildungen 3.3 und 3.4 werden die sonographisch und szintigraphisch erfaßten Ergebnisse der beiden Patientengruppen gegenübergestellt.

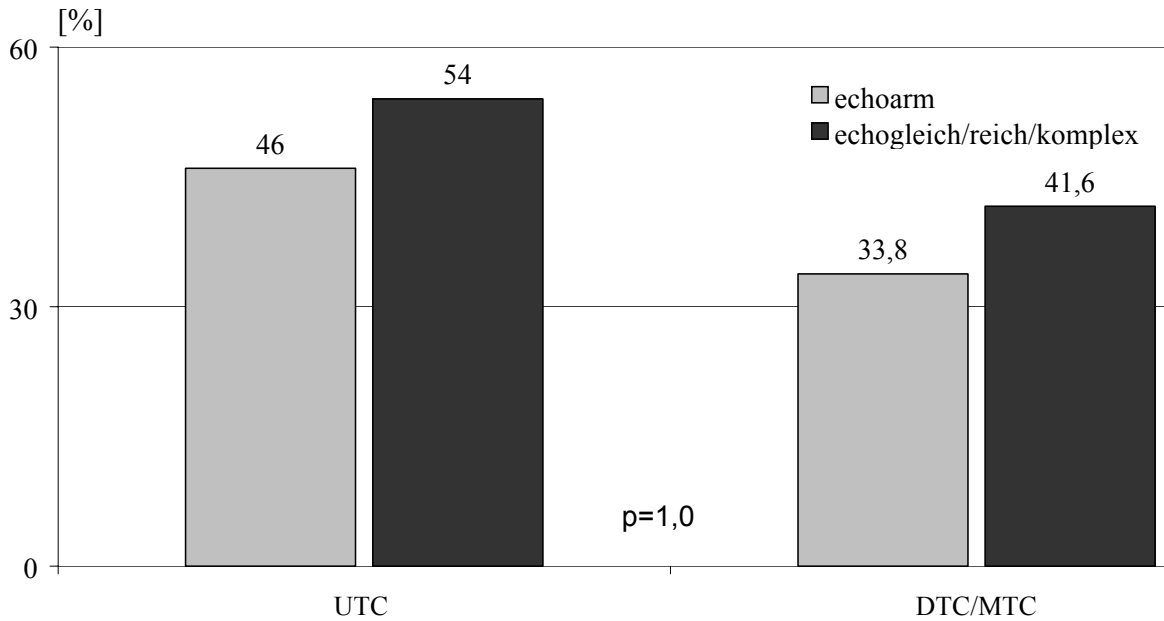


Abb. 3.3: Sonographische Untersuchungsergebnisse; Fisher`s Exacter Test

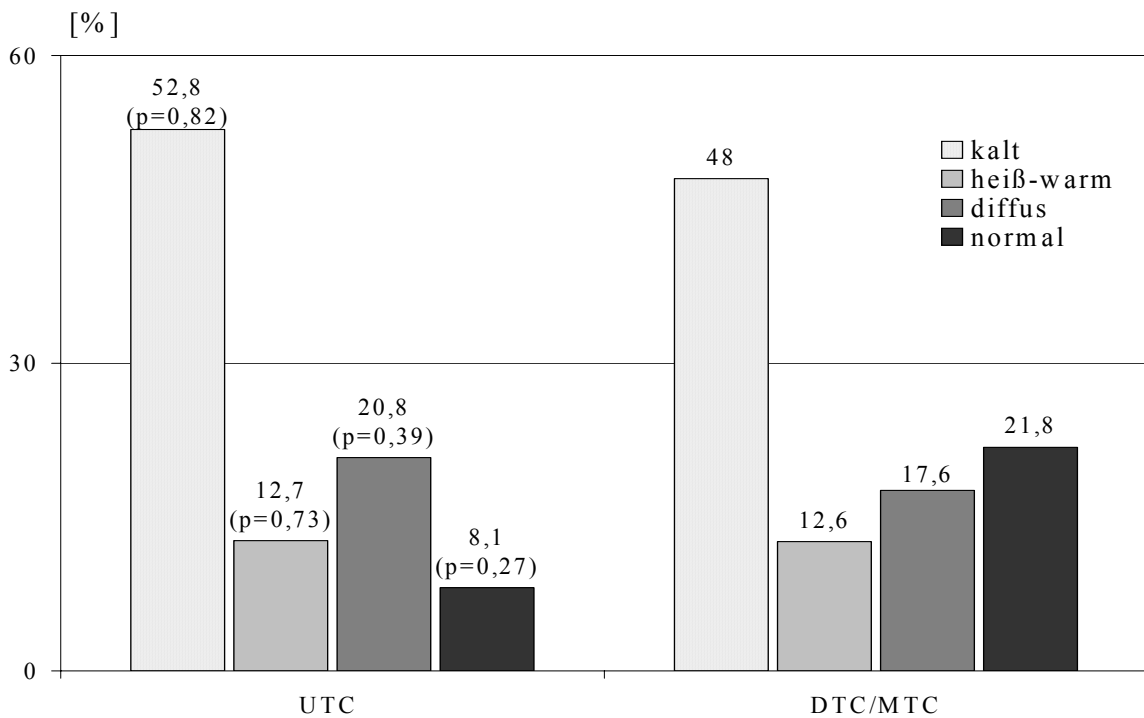


Abb.3.4: Szintigraphische Untersuchungsergebnisse (Zahlen in Klammern entsprechen den ermittelten p-Werten im Vergleich zur DTC/MTC-Gruppe)

3.3.3 Metastasierung

Nur acht Patienten mit undifferenzierten Karzinomen (57%) wurden zu Beginn der Behandlung als metastasenfrem eingestuft. Bei den Patienten der DTC/MTC-Gruppe lag dieser Anteil mit 93,4% (n=282) signifikant höher (p=0,0003). In beiden Gruppen war die Lunge das von einer Fernmetastasierung am meisten betroffene Organ. 35,5% der Patienten (n=5) mit undifferenzierten Karzinomen und 3,3% (n=10) der Patienten der DTC/MTC-Gruppe wiesen Metastasen in der Lunge auf (p=0,0002).

3.3.4 Präoperative Zytologie

Maßnahmen zur Gewinnung einer präoperativen Zytologie wurden bei 71,4% der Patienten (n=10) mit undifferenzierten Karzinomen signifikant häufiger vorgenommen als bei Patienten der DTC/MTC-Gruppe. Hier lag der Anteil bei 44% (n=133; p=0,05). Bei 90% (n=9) der Patienten mit undifferenzierten Karzinomen war die präoperative Zytologie suspekt beziehungsweise maligne. In der DTC/MTC-Gruppe war dies bei 75% (n=100) der Patienten der Fall (p=0,45).

3.3.5 Präoperative Recurrensparese

Von den 316 Patienten, die während des Erfassungszeitraumes an einer malignen Erkrankung der Schilddrüse behandelt wurden, wiesen insgesamt 36 Patienten (11,4%) eine unibeziehungsweise bilaterale Recurrensparese auf. Unter diesen 36 Patienten waren sieben Patienten der 14 Patienten aus der UTC Gruppe (50%) und 29 der 302 Patienten (9,6%) aus der DTC/MTC-Gruppe (p=0,0003).

Bei den undifferenzierten Karzinomen handelte es sich ausschließlich um unilaterale Recurrensparesen, während bei den 29 Patienten der DTC/MTC-Gruppe 26 unilaterale (89,6%) und drei bilaterale (10,4%) Recurrensparesen bereits präoperativ nachweisbar waren (p=1,00).

3.3.6 Laborchemische Untersuchungen

Der Vergleich der laborchemischen Untersuchungsdaten zwischen undifferenzierten und differenzierten sowie zwischen undifferenzierten und medullären Karzinomen zeigt, daß nur zwischen den undifferenzierten Karzinomen und den medullären Karzinomen in den Parametern: FT 4, Thyreoglobulin, Calzitonin und CEA signifikanten Unterschiede bestehen (siehe Tab.3.7).

Laborwert	Spiegel	UTC n (%)	DTC n (%)	MTC n (%)	<u>p-Wert</u>	<u>p-Wert</u>
					UTC versus DTC	UTC versus MTC
FT 3	erniedrigt	1 (8,5%)	10 (4,4%)	2 (4,3%)	0,425	0,5
	normal	10 (83%)	208 (91,2%)	43 (93,5%)	0,3	0,27
	erhöht	1 (8,5%)	10 (4,4%)	1 (2,2%)	0,425	0,37
FT 4	erniedrigt	0 (0%)	15 (6,6%)	2 (4,3%)	1,0	1,0
	normal	12 (85,7%)	202 (89%)	45 (95,7%)	0,67	0,22
	erhöht	2 (14,3%)	10 (4,4%)	0 (0%)	0,14	0,04
TSH	erniedrigt	3 (22%)	49 (21,2%)	7 (14,9%)	1,0	0,68
	normal	11 (78%)	156 (67,5%)	34 (72,3%)	0,55	0,74
	erhöht	0 (0%)	26 (11,2%)	6 (12,8%)	0,37	0,32
Ca ²⁺	erniedrigt	1 (7,6%)	16 (6,7%)	6 (10,9%)	0,6	1,0
	normal	12 (92,4%)	216 (90,3%)	47 (85,4%)	1,0	1,0
	erhöht	0 (0%)	7 (2,9%)	1 (1,7%)	1,0	1,0
Thyreoglobulin	normal	4 (57%)	58 (56,3%)	16 (94,1%)	1,0	0,05
	erhöht	3 (43%)	45 (43,7%)	1 (5,9%)		
Calzitonin	normal	7 (100%)	59 (85,5%)	7 (14,3%)	0,58	<0,0001
	erhöht	0 (0%)	10 (14,5%)	42 (85,7%)		
CEA	normal	6 (100%)	42 (93,3%)	15 (46,9%)	1,0	0,02
	erhöht	0	3 (6,6%)	17 (53,1%)		

Tab. 3.7: Laborwerte bei undifferenzierten, differenzierten und medullären Karzinomen.

Fisher`s Exakter Test.

3.3.7 Präoperativer Allgemeinzustand

Beim präoperativen Allgemeinzustand der Patienten ließen sich zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede feststellen. Während 43,4% (n=131) der Patienten der DTC/MTC-Gruppe präoperativ hinsichtlich des Allgemeinzustandes als gesund eingestuft wurden, war dies bei keinem der Patienten mit UTC der Fall (p=0,0005).

50% (n=7) der Patienten der UTC-Gruppe hatten eine leichte Allgemeinerkrankung. Ähnliche Verhältnisse waren bei den Patienten DTC/MTC-Gruppe anzutreffen. Hier betrug der Anteil 45,7% (n=138; p=0,78). Der Anteil der Patienten mit undifferenzierten Karzinomen und einer präoperativen schweren Allgemeinerkrankung lag mit 42,8% (n=6) signifikant höher als in der DTC/MTC-Gruppe (10,9%; n=33; p=0,003). Ein Patient (7,1%) der UTC-Gruppe war bereits präoperativ moribund. In der Vergleichsgruppe war dies kein Patient (p=0,04).

3.3.8 Präoperativer stationärer Aufenthalt

Der präoperative stationäre Aufenthalt, also der Zeitraum zwischen Aufnahme in der Klinik und der chirurgischen Intervention, betrug bei den Patienten mit undifferenzierten Karzinomen im Mittel 4,2 Tage ($\pm 2,6$) und bei Patienten der DTC/MTC-Gruppe 3,4 Tage ($\pm 3,5$; p=0,09).

3.3.9 Einzelfalldarstellungen: präoperative Befunde der Patienten mit UTC

	Patient	Beschwerdemonate	Symptome	Strumatyp (Knoten)	Tumorkonsistenz	Tumorverschieblichkeit	Fernmetastasen	präoperative Zytologie	allgemeine Beeinträchtigung
1	w, 66 J.	1	Größenzunahme, Schluckbeschwerden, Schmerz	multiple	derb	eingeschränkt	Lunge	unauffällig	schwer
2	m, 71 J.	1	Größenzunahme, Schmerz	solitär	derb	eingeschränkt	Lunge	suspekt	leicht
3	w, 74 J.	10	Schluckbeschwerden, Heiserkeit	multiple	derb	eingeschränkt	keine	keine	leicht
4	w, 70 J.	3	Größenzunahme, Schluckbeschwerden, Luftnot, Stridor, Schmerz	diffus	derb	eingeschränkt	keine	maligne	schwer
5	w, 84 J.	3	Größenzunahme, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Stridor	multiple	derb	eingeschränkt	Lunge	suspekt	schwer
6	w, 62 J.	2	Größenzunahme, Schluckbeschwerden, Luftnot, Schmerz	diffus, multiple	mittel	uneingeschränkt	keine	maligne	leicht
7	w, 65 J.	6	Größenzunahme, Schluckbeschwerden, Heiserkeit,	multiple	derb	eingeschränkt	Lunge	suspekt	leicht
8	m, 66 J.	3	Größenzunahme	multiple	derb	eingeschränkt	keine	maligne	leicht
9	m, 60 J.	4	Größenzunahme, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Luftnot, Stridor	multiple	derb	eingeschränkt	Lunge	keine	leicht
10	w, 70 J.	12	Größenzunahme, Schmerz	multiple	derb	eingeschränkt	keine	suspekt	leicht
11	w, 71 J.	1	Größenzunahme, Heiserkeit, Luftnot	diffus	derb	eingeschränkt	keine	keine	schwer
12	w, 77 J.	24	Größenzunahme	solitär	derb	eingeschränkt	keine	suspekt	schwer
13	w, 69 J.	3	Größenzunahme, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Luftnot, Stridor	multiple	derb	eingeschränkt	Knochen	maligne	schwer
14	w, 91 J.	36	Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Luftnot, Stridor	multiple	derb	eingeschränkt	keine	keine	moribund

Tab.3.8: Einzelfalldarstellung der Patientendaten, Anamnese und Symptome

Nr	Patient	Sonographie		Szintigraphie		weitere Diagnostik	Laborwerte	
		rechts	links	rechts	links		erhöht	erniedrigt
1	w, 66 J.	echoarm	normal	kalt	normal	Laryngoskopie, CT		
2	m, 71 J.	echoarm- echogleich	echoarm	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	Laryngoskopie, CT	Thyreoglobulin	
3	w, 74 J.	echoarm- echogleich	echoarm- echogleich	Diffus	kalt	Ösophaguskopie, Laryngoskopie, CT	FT4	Thyreoglobulin
4	w, 70 J.	echogleich	echogleich	kalt	kalt	Tracheazielaufnahme, CT, Skelett- szintigraphie	Thyreoglobulin	TSH
5	w, 84 J.	echoarm- echogleich	echoarm- echogleich	kalt- diffus	kalt- diffus	Tracheazielaufnahme, Ösophaguskopie, Laryngoskopie, CT		
6	w, 62 J.	normal	echoarm	normal	kalt	Tracheazielaufnahme, Ösophaguskopie, Laryngoskopie, CT, Skelettszintigraphie	FT4	TSH
7	w, 65 J.	echoarm	echogleich	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	Tracheazielaufnahme, Laryngoskopie	FT3	TSH
8	m, 66 J.	echoarm	keine Angabe	kalt	keine Angabe	Tracheazielaufnahme, Laryngoskopie CT		
9	m, 60 J.	echogleich	keine Angabe	heiss-warm	kalt	Tracheazielaufnahme, Ösophagusbreischluck, Laryngoskopie,		
10	w, 70 J.	echoarm	echoarm	heiss-warm	kalt-heiss- warm	Tracheazielaufnahme, Laryngoskopie		
11	w, 71 J.	echogleich	echogleich	diffus	diffus	Tracheazielaufnahme, CT, MRT		
12	w, 77 J.	echogleich	echogleich	kalt	keine Angabe	Tracheazielaufnahme,	Thyreoglobulin	
13	w, 69 J.	keine Angabe	normal	keine Angabe	keine Angabe	Laryngoskopie, CT, Skelettszintigraphie	Ca ²⁺	
14	w, 91 J.	echogleich	echogleich	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	Tracheazielaufnahme, Laryngoskopie, CT		FT3

Tab. 3.9: Einzelfalldarstellung Diagnostik und Befunde

3.4 Therapie

3.4.1 Operative Eingriffe

Alle 316 in dieser Studie erfaßten Patienten mit einem Schilddrüsenmalignom unterzogen sich einer mehr oder weniger ausgedehnten chirurgischen Intervention. Dabei war festzustellen, daß ausgedehnt resezierende Verfahren, wie die totale Thyreoidektomie, die Komplettierungsthyreoidektomie und die beidseitige en-bloc-Resektion, mit einem Anteil von 73,5 % (n=222) in der DTC/MTC-Gruppe häufiger zur Anwendung kamen, als bei den undifferenzierten Karzinomen. Hier lag der Anteil bei 57,1 % (n=8; p=0,21).

Die folgende Tabelle 3.10 demonstriert die absolute und die prozentuale Verteilung der durchgeführten operativen Maßnahmen in den beiden Patientengruppen.

	UTC n (%)	DTC/MTC n (%)	p-Wert	ODD's- Ratio
Enukleation	0 (0%)	15 (5%)	1,0	0,6
subtotale Resektion einseitig	0 (0%)	5 (1,6%)	1,0	1,8
Hemithyreoidektomie	5 (35,7%)	29 (9,6%)	0,02	7,0
subtotale Resektion beidseitig	0 (0%)	15 (5%)	1,0	0,6
subtotale Resektion und Hemithyreoidektomie	1 (7,1%)	16 (5,3%)	0,5	1,37
Totale Thyreoidektomie	5 (35,7%)	69 (22,8%)	0,32	1,35
Komplettierungs- thyreoidektomie	1 (7,1%)	100 (33,1%)	0,04	0,15
beidseitige en-bloc- Resektion	2 (14,3%)	53 (17,5%)	1,0	0,7

Tab. 3.10: Absolute und prozentuale Verteilung der durchgeführten operativen Eingriffe;
Fisher's Exakter Test

3.4.2 Eingriffsdauer

Bei der Eingriffsdauer konnte in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Durchschnittlich 183 min (\pm 93,1 min) dauerte der Eingriff bei Patienten mit einem undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom. In der DTC/MTC-Gruppe betrug die mittlere Eingriffsdauer 179,9 min (\pm 114,6min; $p=0,9$).

3.4.3 Weichteilresektionen

Dem lokal-invasiven Wachstum der undifferenzierten Tumoren Rechnung tragend wurden in dieser Patientengruppe Weichteilresektionen wie Resektionen von Muskulatur, Gefäß- und Trachealanteilen in höherem Umfang als in der DTC/MTC-Gruppe vorgenommen. Tabelle 3.11 zeigt die absolute und prozentuale Verteilung der durchgeführten Weichteilresektionen.

Weichteile	UTC n (%)	DTC/MTC n (%)	p-Wert	ODD's Ratio
Gesamt	6 (42,8%)	48 (15,8%)	0,018	3,96
Muskulatur	4 (28,6%)	39 (12,9%)	0,1	2,6
Gefäße	2 (14,3%)	9 (3%)	0,07	5,4
Trachea	1 (7,1%)	3 (1%)	0,16	7,6

Tab. 3.11: Weichteilresektionen; Fisher's Exakter Test

3.4.4 Recurrensdarstellung-Recurrensresektionen

Eine intraoperative Darstellung des Nervus laryngeus recurrens wurde in der Gruppe der undifferenzierten Tumore einseitig bei 28,6% (n=4) und beidseitig bei 71,4% (n=10) der Patienten vorgenommen. Bei den Patienten der DTC/MTC-Gruppe erfolgte die Darstellung einseitig bei 15,5% (n=47; p=0,25) und beidseitig bei 68,5% (n=207; p=1) der Fälle. Dabei zeigte sich, daß in der Gruppe der undifferenzierten Karzinome bei 57% der Patienten (n=8) der Nervus laryngeus recurrens signifikant häufiger eine einseitige Karzinominfiltration aufwies, als in der Gruppe der differenzierten Karzinome (2,3%; n=7; p<0,0001; siehe Abb.3.5).

Bei vier der acht Patienten (50%) mit undifferenzierten Karzinomen und einseitiger Infiltration des Nervus laryngeus recurrens wurde die Resektion der betroffenen Nerven vorgenommen. In der DTC/MTC-Gruppe erfolgte bei allen Patienten (100%) die Resektion der entsprechenden Nerven (n=7; p=0,06).

Die folgenden Abbildungen zeigen die Häufigkeit der Infiltration (Abb.3.5) und die vorgenommenen Resektion (Abb.3.6) des Nervus laryngeus recurrens in beiden zu vergleichenden Gruppen.

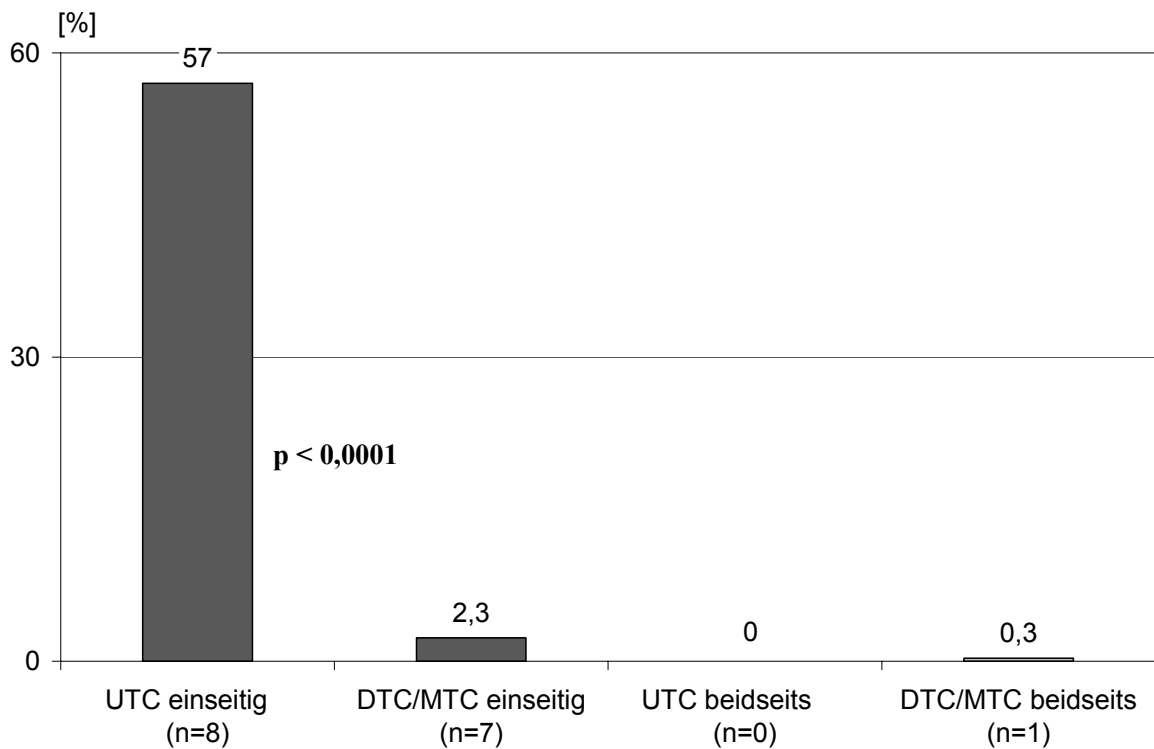


Abb. 3.5: Absolute und prozentuale Verteilung der Recurrensinfiltration; Fisher`s Exacter Test

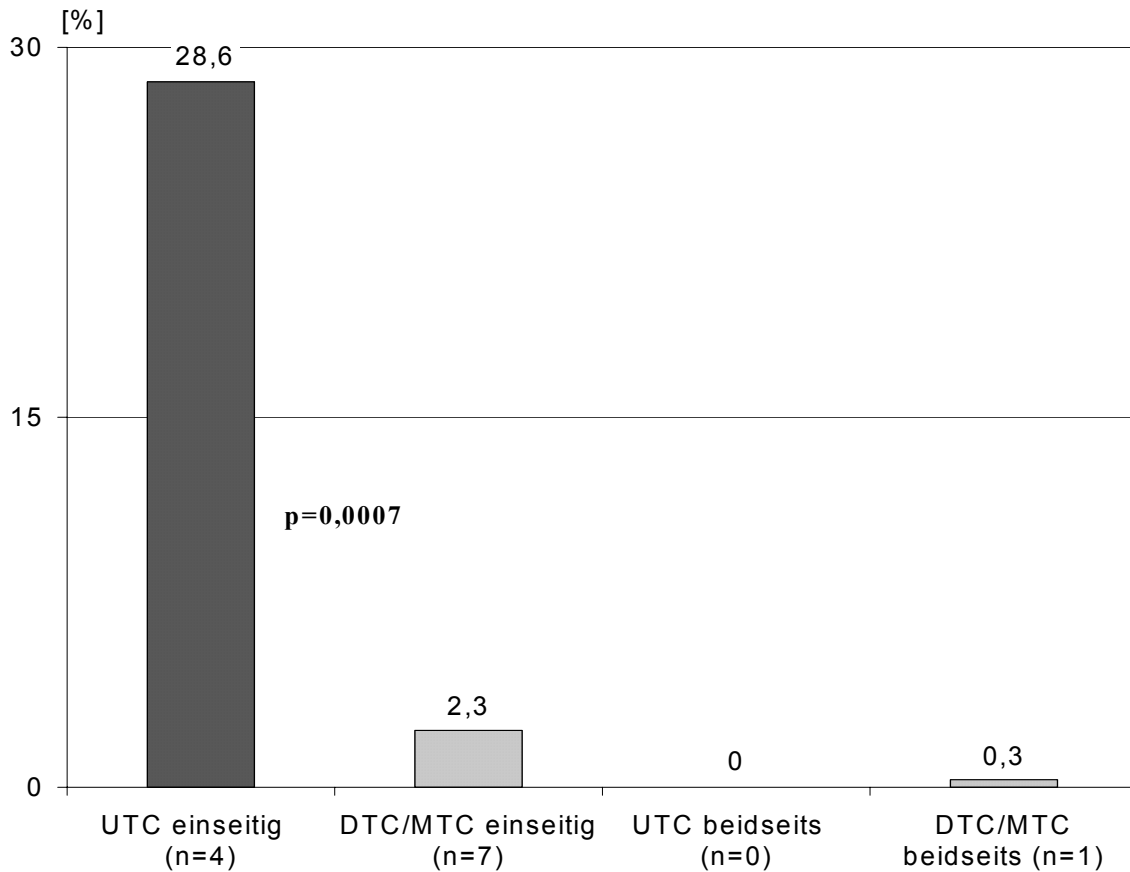


Abb. 3.6: Absolute und prozentuale Verteilung der Recurrensresektion; Fisher's Exacter Test

3.4.5 Lymphknotendissektionen und Lymphknotenbefall

In unterschiedlichem Ausmaß wurden in beiden Patientengruppen systematische und selektive Lymphknotendissektionen vorgenommen. Dabei waren zwischen beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Bei sechs Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom erfolgte eine systematische oder selektive Lymphknotendissektion. Bei allen Patienten waren positive Lymphknoten nachweisbar. In der DTC/MTC-Gruppe waren hingegen nur bei 69 von 215 Patienten (32,1%) positive Lymphknoten feststellbar (p=0,013). Die weitere Analyse der Daten zum Lymphknotenbefall zeigte, daß der Anteil der positiven Lymphknoten bei Patienten mit undifferenzierten Tumoren (Anzahl der positiven Lymphknoten: 59 von insgesamt 124 dissezierten Lymphknoten; [47,6%]) signifikant höher lag als bei den Patienten der DTC/MTC-Gruppe (Anzahl der positiven Lymphknoten: 439 von insgesamt 3750

dissezierten Lymphknoten; [11,7%]; $p < 0,0001$). Ordnete man die entnommenen Lymphknoten den entsprechenden Kompartimenten zu, konnte diese Signifikanz nur in den Kompartimenten K1a; K1b, K2 und K4b gesehen werden. Eine detaillierte Aufgliederung der befallenen Lymphknoten und deren Zuordnung zu den einzelnen Kompartimenten zeigt die Tabelle 3.12 .

	UTC		DTC/MTC		p-Wert	ODD's-Ratio
	gesamt n	positiv n (%)	gesamt n	positiv n (%)		
K1a	20	11 (55%)	712	65 (9,1 %)	<0,0001	12,3
K1b	10	6 (60%)	667	111 (16,6%)	0,0027	7,5
K2	78	40 (51,3%)	1119	110 (9,8%)	<0,0001	9,5
K3	13	0 (0%)	1098	130 (11,8%)	0,38	0,27
K4a	1	0 (0%)	76	10 (13,2%)	1	2,1
K4b	2	2 (100%)	78	13 (16,6%)	0,032	24,2
Summe	124	59 (47,6%)	3750	439 (11,7%)	<0,0001	6,4

Tab. 3.12 : Dissezierte Lymphknoten sowie Anzahl und prozentualer Anteil der positiven Lymphknoten in der Zuordnung zu den Kompartimenten; Chi-Quadrat-Test

3.5 Radikalität und Tumorpathologie

3.5.1 Radikalität

In der Gruppe der Patienten mit undifferenzierten Karzinome konnte nur bei 28,6% der Patienten (n=4) eine R0-Resektion durchgeführt werden, in der DTC/MTC-Gruppe hingegen bei 93,8% der Fälle (n=272). Dieser Unterschied war mit $p < 0,0001$ hochsignifikant. Dem-

entsprechend hoch war der Anteil der R1- und R2-Resektionen bei den undifferenzierten Karzinomen mit jeweils 35,7% (n=5). In der DTC/MTC-Gruppe wurde in 3,4% (n=10) der Fälle eine R1-Resektion durchgeführt (p=0,0002) und 2,8% (n=8) der Patienten dieser Gruppe wurden R2 reseziert (p=0,0001).

3.5.2 Resektatgewichte, Tumorreste und Tumordurchmesser

In der Gruppe der undifferenzierten Karzinome wurde im Mittel 88,2g (\pm 68,9g) Schilddrüsengewebe entfernt (n=23; Resektatgewichte der rechten und linken Seite wurden zusammengefaßt). Damit lag das Resektatgewicht in dieser Gruppe signifikant höher als in der DTC/MTC-Gruppe. Hier betrug das mittlere Resektatgewicht 25,4g (\pm 34,5g; n=434; Resektatgewichte der rechten und linken Seite wurden zusammengefaßt; p<0,0001).

In der DTC/MTC-Gruppe verblieben durchschnittlich 6,3 ml (\pm 14,1ml) Schilddrüsengewebe in situ (n=72, rechte und linke Seite zusammengefaßt). Bei den undifferenzierten Karzinomen lag dieser Wert mit 14,6ml (\pm 9,2ml) signifikant höher (n=3, rechte und linke Seite zusammengefaßt; p=0,02).

Hinsichtlich des maximalen Tumordurchmessers konnten ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt der chirurgischen Intervention wiesen die undifferenzierten Tumoren (n=12) im Mittel mit 7,3cm (\pm 2,2cm) signifikant größere Tumordurchmesser auf als die Tumoren der DTC/MTC-Gruppe (n=226) mit durchschnittlich 2,3cm (\pm 2,3cm; p<0,0001).

3.5.3 Zusammenhang zwischen Tumorlokalisierung und Lymphknotenbefall

Im Weiteren wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Seite der maximalen Tumorausdehnung und der Seite des Lymphknotenbefalles besteht. Dabei wurden nur Patienten mit positiven Lymphknoten (pN1) in die Untersuchung einbezogen.

3.5.3.1 Undifferenzierte Tumoren

Insgesamt fand sich nur ein Patient mit einer maximalen Tumorausdehnung auf der rechten Seite und zwei positiven Lymphknoten. Diese fanden sich in den rechtsseitig gelegenen Kompartimenten (Kompartimente K 1a, K 2, K 4a). Zwei Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom und positivem Lymphknotenstatus zeigten eine maximale Tumorausdehnung auf der linken Seite. Bei diesen beiden Patienten fanden sich die insgesamt acht befallenen Lymphknoten in den linksseitig gelegenen Halskompartimenten (Kompartimente K 1b, K 3, K 4b).

Zusammenfassend läßt sich bei den undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen in dieser Untersuchung feststellen, daß alle Patienten mit positivem Lymphknotenstatus den Lymphknotenbefall auf der Seite der maximalen Tumorausdehnung vorwiesen. Die kontralateralen Kompartimente waren ohne Lymphknotenbefall ($p=0,002$).

3.5.3.2 DTC/MTC-Gruppe

Insgesamt 31 Patienten mit einer dokumentierten maximalen Tumorausdehnung der rechten beziehungsweise linken Seite und positivem Lymphknotenstatus wurden in dieser Studie erfaßt.

Von 15 Patienten mit einer maximalen Tumorausdehnung auf der rechten Seite wiesen 14 Patienten (93,3%) einen Lymphknotenbefall der rechtsseitig gelegenen Kompartimente (Kompartimente K 1a, K 2, K 4a; $p=0,0057$) auf.

Bei diesen Patienten waren insgesamt 156 Lymphknoten befallen, wobei 90 Lymphknoten (58%) den rechtsseitigen Halskompartimenten und 66 Lymphknoten (42%) den linksseitigen Kompartimenten entstammten ($p<0,0001$).

Von 16 Patienten mit einer maximalen Tumorausdehnung auf der linken Seite zeigten 13 Patienten (81,3%) einen Lymphknotenbefall in den linksseitig gelegenen Kompartimenten (Kompartimente K 1b, K 3, K 4b; $p=0,23$).

99 der insgesamt 136 befallenen Lymphknoten (72,8%) entstammten den linksseitig gelegenen Halskompartimenten und 37 Lymphknoten (27,2%) wurden aus den rechtsseitigen Halskompartimenten entfernt ($p<0,0001$).

Zusammenfassend läßt sich für die Tumoren der DTC/MTC-Gruppe feststellen: Von 31 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus zeigten 15 Patienten (48,4%) einen aus-

schließlichen Befall der ipsilateralen Kompartimente, 12 Patienten (38,7%) wiesen einen Lymphknotenbefall sowohl in den ipsilateralen als auch in den kontralateralen Kompartimenten auf und bei vier Patienten (12,9%) fanden sich ausschließlich in den kontralateralen Kompartimenten positive Lymphknoten.

Ordnet man die Patienten mit ipsilateralem Lymphknotenbefall den Patienten mit ipsi- und kontralateralem Lymphknotenbefall zu, zeigten somit 87,1% (n=27) der Patienten einen Befall von Lymphknoten in den ipsilateralen Kompartimenten und 12,9% (n=4) einen ausschließlichen Befall der kontralateralen Lymphknotenkompartimente ($p < 0,0001$).

3.6 Postoperative Komplikationen

3.6.1 Allgemeine Komplikationen

Allgemeine postoperative Komplikationen wurden bei drei Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom festgestellt. Ein Patient (7,1%) erlitt eine kardiovaskuläre, ein weiterer eine pulmonale und der dritte eine cerebrale Komplikation. Signifikante Unterschiede innerhalb der einzelnen Komplikationsarten zur Vergleichsgruppe fanden sich nicht. Bei zwei Patienten der DTC/MTC-Gruppe (0,66%) wurden kardiovaskuläre Komplikationen ($p=0,12$) und bei vier Patienten pulmonale Komplikationen gesehen ($p=0,2$). Cerebrale Komplikationen fanden sich in der DTC/MTC-Gruppe nicht.

3.6.2 Postoperativ permanente Parese des Nervus laryngeus recurrens

Von den insgesamt 14 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen hatten bereits sieben Patienten (50%) eine präoperative Recurrensparese. Im Ergebnis der operativen Intervention kam es bei drei Patienten (21,4%) zu einer postoperativ permanenten Recurrensparese (ausgenommen wurden die Patienten, bei denen intraoperativ eine Resektion des Nervus laryngeus recurrens erforderlich war, n=4).

In der DTC/MTC-Gruppe hatten nach Abzug der Patienten mit bereits präoperativ vorhandener Parese (n=29) und der Patienten mit intraoperativer Resektion des Nervus laryngeus recurrens (n=8, davon 4 Patienten mit präoperativer Recurrensparese) 37 Patienten (12,2%)

eine postoperative Parese des Nervus laryngeus recurrens. Der Unterschied zu den undifferenzierten Karzinomen war jedoch mit $p=0,06$ gerade nicht signifikant.

3.6.2.1 Zusammenhang zwischen permanenter Recurrensparese und Nervendarstellung

Ein Zusammenhang zwischen einer Recurrensparese und der Darstellung des Nervus laryngeus recurrens konnte bei den undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen nicht hergestellt werden, da bei allen Patienten in dieser Gruppe der Nervus laryngeus recurrens dargestellt wurde.

Bei Patienten der DTC/MTC-Gruppe mit postoperativer Recurrensparese ($n=37$) wurde in 89,2% der Fälle ($n=33$) intraoperativ der Nervus laryngeus recurrens dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zu den Patienten dieser Gruppe ohne postoperative Parese ($n=199$) wurde nicht gesehen ($p=0,8$).

3.6.2.2 Zusammenhang zwischen permanenter Recurrensparese und Lymphknotendis-sektion

Zwei der drei Patienten (66,6%) mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen und postoperativ permanenter Recurrensparese und einer der vier Patienten (25%) mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom ohne postoperative Parese erhielten eine systematische oder selektive Lymphknotendis-sektion ($p=0,48$).

Bei 78,3% ($n=29$) der 37 Patienten der DTC/MTC-Gruppe mit postoperativ permanenter Recurrensparese und bei 60,4% ($n=136$) der 225 Patienten dieser Gruppe ohne postoperative Recurrensparese erfolgte intraoperativ eine systematische beziehungsweise selektive Lymphknotendis-sektion ($p=0,04$).

3.6.2.3 Zusammenhang zwischen permanenter Recurrensparese und Thyreoidektomie

Drei Patienten der UTC-Gruppe und 37 Patienten der DTC/MTC-Gruppe wiesen postoperativ die eingriffsspezifische Komplikation einer permanenten Rekurrensparese auf. Bei 32 dieser insgesamt 40 Patienten (80%) wurde eine Thyreoidektomie beziehungsweise eine Komplettierungsthyreoidektomie durchgeführt. Mit $p=0,033$ war ein signifikanter Einfluß dieser beiden Verfahren auf die postoperative Pareserate im Vergleich zu subtotalen Resektionen beziehungsweise Hemithyreoidektomien nachweisbar.

3.6.3 Permanenter Hypoparathyreoidismus

Zwei Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom (14,3%) hatten postoperativ einen permanenten Hypoparathyreoidismus. Bei den Patienten der DTC/MTC-Gruppe trat dieses Symptom nur in 6,9% der Fälle ($n=21$) auf. Der Unterschied zu den undifferenzierten Karzinomen war mit $p=0,27$ nicht signifikant.

3.6.3.1 Permanenter Hypoparathyreoidismus und intraoperative Darstellung der Nebenschilddrüsen

Ein Zusammenhang zwischen einer Darstellung der Nebenschilddrüsen und einem postoperativen permanenten Hypoparathyreoidismus konnte weder bei den Patienten der UTC-Gruppe noch bei den Patienten der DTC/MTC-Gruppe nachgewiesen werden. Bei den undifferenzierten Karzinomen fanden sich acht Patienten mit einer Darstellung der Nebenschilddrüsen. Ein Patient litt postoperativ an einem permanenten Hypoparathyreoidismus. In der Vergleichsgruppe (undifferenziertes Karzinom ohne Darstellung der Nebenschilddrüsen, $n=6$) wurde ebenfalls ein Patient mit postoperativ permanentem Hypoparathyreoidismus gesehen ($p=1,00$). In der DTC/MTC-Gruppe mit einer intraoperativen Darstellung der Nebenschilddrüsen ($n=179$) fanden sich zehn Patienten mit einem permanent postoperativen Hypoparathyreoidismus. In der Vergleichsgruppe (DTC/MTC ohne Darstellung der Nebenschilddrüsen, $n=121$) konnten neun Patienten mit postoperativ permanentem Hypoparathyreoidismus festgestellt werden ($p=0,63$).

3.6.3.2 Zusammenhang zwischen permanentem Hypoparathyreoidismus und intraoperativer Lymphknotendissektion

Innerhalb der Gruppe der undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome mit postoperativ permanentem Hypoparathyreoidismus (n=2) wurde bei einem Patienten eine Lymphknotendissektion durchgeführt (50%), bei dem anderen Patienten nicht. In der Gegengruppe (undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom ohne postoperativen Hypoparathyreoidismus, n=12) wurde in 33,3% der Fälle (n=4) eine Dissektion durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied war mit $p=1,0$ nicht auszumachen.

In der DTC/MTC-Gruppe scheint die Lymphknotendissektion das Risiko eines postoperativen permanenten Hypoparathyreoidismus zu erhöhen ($p=0,0015$).

Bei 20 von 21 Patienten (95,2%) mit permanentem Hypoparathyreoidismus wurde intraoperativ eine selektive oder systematische Lymphknotendissektion durchgeführt. Bei den Patienten ohne postoperativen Hypoparathyreoidismus (n=281) wurde nur in 61,5% der Fälle (n=173) eine entsprechende Lymphknotendissektion durchgeführt.

3.7 Postoperative Therapie

71,4 % der Patienten (n=10) mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen wurden im Anschluß an den chirurgischen Eingriff einer adjuvanten Therapie zugeführt. In der DTC/-MTC-Vergleichsgruppe war dies bei 66,3% (n=191) der Fall ($p=0,78$).

Die Abbildung 3.7 zeigt die prozentuale Verteilung der bei den Patienten mit undifferenzierten Karzinomen der Schilddrüse (dunkle Säulen) postoperativ zur Anwendung gebrachten adjuvanten Therapieformen und stellt diese den ermittelten Werten in der DTC/MTC-Vergleichsgruppe (helle Säulen) gegenüber.

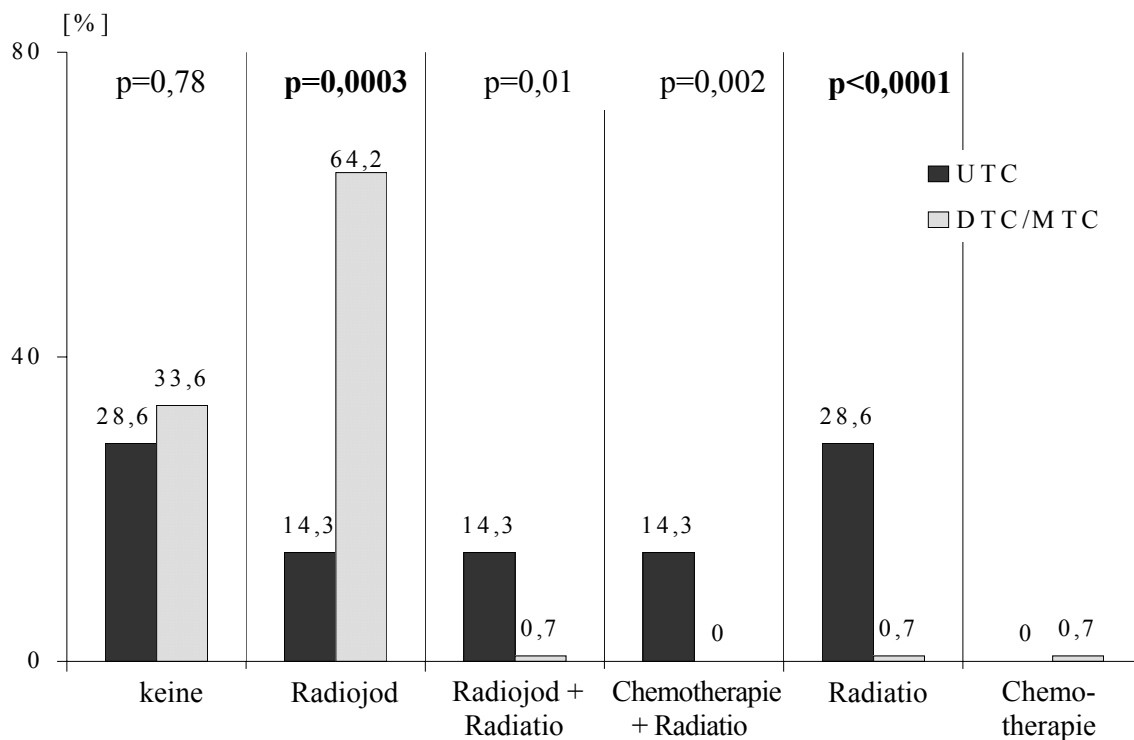


Abb. 3.7: Postoperative adjuvante Therapien, Fishers Exacter Test.

3.8 Postoperatives Überleben

3.8.1 Einfluß des Resektionsausmaßes auf das Überleben

Von den 14 Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom konnte die postoperative Überlebenszeit retrospektiv ermittelt werden. Diese betrug im Mittel 151,1 (± 146) Tage. Alle 14 Patienten waren im Beobachtungszeitraum bis 31.12.2000 verstorben. Bei sechs der 14 Patienten (42,9%) wurde als chirurgische Intervention ein subtotales Resektionsverfahren angewandt, bei den verbleibenden acht Patienten (57,1%) wurde ein totales Resektionsverfahren angewendet. Die mittlere Überlebensdauer der Patienten mit subtotalen Resektionsverfahren betrug 180,5 ($\pm 89,7$) Tage. Patienten mit totalen Resektionsverfahren überlebten im Mittel 129,1 ($\pm 181,1$) Tage. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich mit $p=0,1$ nicht.

3.8.2 Einfluß der postoperativen Therapie auf das Überleben

Zehn (71,4%) dieser 14 Patienten wurden einer postoperativen adjuvanten Therapie zugeführt. Die restlichen vier Patienten (28,6%) erhielten keine zusätzliche Therapie. Der Vergleich der mittleren Überlebenszeiten in der Gruppe der Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom und postoperativer adjuvanter Therapie und Patienten ohne adjuvanter Therapie wird in Abbildung 3.8 demonstriert.

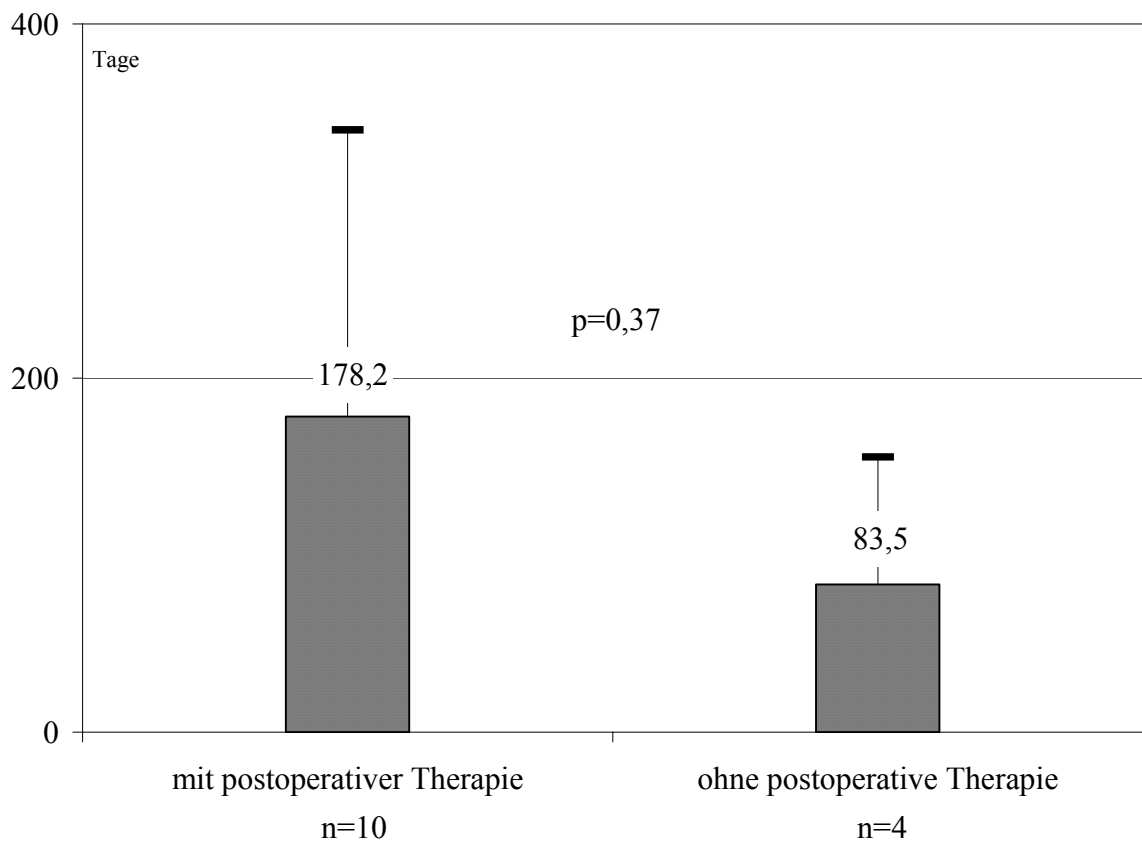


Abb. 3.8: Einfluß der postoperativen Therapie auf das Überleben. Mittelwerte und Standardabweichungen; Mann-Whitney-Test

3.9 Einzelfalldarstellungen: operative Therapie, intraoperative Befunde und postoperativer Verlauf der Patienten mit UTC

Nr	Patient	OP-Verfahren	Weichteil- resektion	OP- Radikalität	maximale Tumor- ausdehnung	Nervus Recurrens-			Nebenschilddrüsen- darstellung	Lymphknoten- dissektion - und Befall
						Darstellung	Infiltration	Resektion		
1	w, 66 J.	Hemithyreoidektomie rechts		R2	rechts	beidseits			0	
2	m, 71 J.	totale Thyreoidektomie		R1	rechts (7cm)	beidseits	rechts		2	K1a, K2, K3, K4a
3	w, 74 J.	Komplettierungs- thyreoidektomie		R2	links (9 cm)	beidseits	links		3	K2, K3
4	w, 70 J.	totale Thyreoidektomie	Muskulatur	R0	(10 cm)	beidseits			0	
5	w, 84 J.	Hemithyreoidektomie rechts,	Muskulatur	R1	rechts (11 cm)	beidseits	rechts	rechts	3	
6	w, 62 J.	totale Thyreoidektomie		R2	(7 cm)	beidseits			1	
7	w, 65 J.	totale Thyreoidektomie		R1	links (8 cm)	beidseits	links	links	2	K1b (4 positiv) K4b (2 positiv)
8	m, 66 J.	totale Thyreoidektomie	Gefäße, Muskulatur	R0	rechts (8,7 cm)	beidseits			2	K1a (2 positiv) K1b, K2
9	m, 60 J.	Hemithyreoidektomie links	Muskulatur	R2	links (6 cm)	links	links		2	K1b (2 positiv)
10	w, 70 J.	Hemithyreoidektomie rechts		R0	links (5 cm)	beidseits			0	
11	w, 71 J.	Hemithyreoidektomie links	Gefäße	R2	links (3,5 cm)	links	links	links	0	
12	w, 77 J.	enbloc-Resektion beidseits		R1	(8 cm)	beidseits			2	K1a (1 positiv)
13	w, 69 J.	Hemithyreoidektomie rechts		R0	rechts (20 cm)	rechts	rechts	rechts	0	K1a (1 positiv) K2 (40 positiv)
14	w, 91 J.	enbloc-Resektion beidseits	Trachea	R1	rechts (5 cm)	rechts	rechts		0	

Tab.3.13: Einzelfalldarstellung des operativen Vorgehens und intraoperative Befunde der Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom

Nr	Patient	postoperative Komplikationen		postoperative Therapie	postoperatives Überleben (in Tagen)
		allgemein	speziell		
1	w, 66 J.		Hypokalzämie		45
2	m, 71 J.	kardiovaskulär	Recurrensparese rechts	Chemotherapie, Radiatio	167
3	w, 74 J.	pulmonal		Radiatio	565
4	w, 70 J.			Chemotherapie, Radiatio	40
5	w, 84 J.		Recurrensparese rechts		191
6	w, 62 J.			Radiojod, Radiatio	43
7	w, 65 J.				61
8	m, 66 J.	cerebral	Recurrensparese rechts, Hypokalzämie	Radiatio	53
9	m, 60 J.			Radiojod	181
10	w, 70 J.		Hypokalzämie, Hypoparathyreoidismus	Radiojod, Radiatio	326
11	w, 71 J.			Radiatio	184
12	w, 77 J.		Hypokalzämie, Hypoparathyreoidismus	Radiojod	67
13	w, 69 J.		Hypokalzämie	Radiatio	156
14	w, 91 J.				37

Tab.: 3.14: Einzelfalldarstellung postoperative Komplikationen, postoperative Therapie und postoperatives Überleben der Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen

4. Diskussion

4.1 Geschlechtsverteilung

Der von vielen Autoren beschriebene Geschlechtsunterschied mit einer etwa zwei- bis dreimal höheren Inzidenz der Schilddrüsenmalignome bei Frauen als bei Männern findet sich auch in der vorliegenden Studie [46, 64, 74, 84, 111]. Es fanden sich 2,3 mal mehr Frauen als Männer mit Schilddrüsenmalignomen in dieser Untersuchung. Bei den undifferenzierten Karzinomen zeigte sich ein Verhältniss von Männern zu Frauen von 1 zu 3,6 und unterschied sich damit von einigen Literaturangaben, in denen von einer nahezu gleichen Geschlechterverteilung beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom berichtet wird [24, 46, 106, 121]. Carcangiu et al. hingegen fanden bei ihren Untersuchungen an 70 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen, ähnlich wie in dieser Studie, ein Verhältnis Männer zu Frauen von 1 zu 3,1 [10].

4.2 Histologische Subtypen

Vergleicht man den prozentualen Anteil, der einzelnen histologischen Typen in dieser Studie, mit den Angaben der Literatur, lassen sich zum Teil beträchtliche Unterschiede feststellen. Siehe Tabelle 4.1.

	Zeitraum	PTC	FTC	MTC	UTC	Fallzahl
Bubenhöfer et al., 1977 [8]	1925-41	9	42	<1	37	268
Heitz et al., 1976 [38]	1944-73	25	39	2	26	573
Schäfer et al., 1983 [96]	1960-77	31,8	40,2	3,0	18,1	313
Schröder, S., 1987 [106]	1963-83	46,7	21,9	7,2	14,5	433
Jensen et al., 1990 [46]	1973-83	68	18	4	<3	5287
Akslen et al., 1990 [3]	1970-85	62,6	18,9	3,8	2,1	2572
Gilliland et al., 1997 [24]	1973-91	75,5	16,9	3,2	1,6	15698
Deandra et al., 1997 [11]	1974-94	54,3	27,6	4,6	11,1	361
eigene Untersuchung, 1998	1998	52,5	25,6	17,4	4,4	316

Tab. 4.1: Prozentuale Verteilung der Tumorsubtypen im Vergleich mit Literaturangaben.

In der Auflistung der Tabelle 4.1, ist im zeitlichen Verlauf ein zunehmender Trend bei den papillären und medullären Karzinomen und ein abnehmender Trend bei den follikulären und undifferenzierten Karzinomen festzustellen. Über diese Veränderungen im Spektrum der malignen Tumoren der Schilddrüse wurde schon 1980 von Löhrs et al. [61], 1981 von Schmitt et al. [103], 1983 von Schäfer et al. [96] und 1993 von Franceschi et al. berichtet [21]. Tezelmann et al. stellten 1995 fest, daß das Schilddrüsenkarzinom und hier in erster Linie das undifferenzierte Karzinom der Schilddrüse vor allem in Gebieten mit Jodmangel oder Endemiegebieten auftritt [117], zu denen auch die Patienten dieser Studie gehören. Spektrumsverschiebungen wurden sowohl in Gebieten mit gesetzlich vorgeschriebener Jodsalzprophylaxe als auch in Gebieten ohne derartige Maßnahmen gesehen. Es ergibt sich somit die Frage, ob der exogenen Jodzufuhr eine so große Bedeutung für den Gestaltwandel der Struma maligna zugeordnet werden kann [43]. Als weitere Ursache für die Spektrumsveränderungen werden in der Literatur umfangreichere und in ständiger Weiterentwicklung befindliche Diagnostikmaßnahmen wie die Szintigraphie und die Feinnadelbiopsie sowie verfeinerte histologische und immunhistochemische Bearbeitungsverfahren des Operationsmaterials genannt [96]. Dies führt dazu, daß ein immer größer werdender Anteil der Schilddrüsenmalignome früher erkannt und entsprechend therapiert wird [2, 27]. Darunter sind sicher auch solche Neoplasien, die unbehandelt sich zur undifferenzierten Wachstumsform entwickelt hätten [64, 91].

4.3 Patientenalter

Sowohl in früheren Untersuchungen als auch in der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, daß das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist [24, 46, 116].

86 % (n=12) der Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen waren älter als 65 Jahre, während in der DTC/MTC-Gruppe nur 24,2% (n=73) der Patienten oberhalb dieser Altersgrenze lagen.

4.4 Beschwerdedauer

Die mittlere Beschwerdedauer in der UTC-Gruppe war mit 7,8 Monaten signifikant kürzer als bei Patienten der DTC/MTC-Gruppe (43 Monate; $p=0,006$). Allerdings lag die Beschwerdedauer bei den Patienten mit undifferenzierten Karzinomen oberhalb der Ergebnisse früherer Studien, in denen von einer Beschwerdedauer von acht [106] bis 12 Wochen [7, 69] berichtet wurde.

4.5 Symptomanalyse

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß das führende Symptom bei nahezu allen Patienten (85%) mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine rasche Größenzunahme der Schilddrüse war [54, 97, 116].

Sowohl Nel et al. [56], Böttger et al. [7] als auch Junor et al. [48] fanden nur bei einem Drittel der untersuchten Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen das Symptom „Schluckbeschwerden“, während in der vorliegenden Untersuchung dies bei 57% der Patienten der Fall und somit das zweithäufigste Symptom war. Als dritthäufigstes Symptom wird von den erwähnten Autoren die „Dysphonie“ mit einer Häufigkeit von 16% [48], 33% [7] beziehungsweise 42 % [69] genannt. Dies stimmt annähernd mit der vorliegenden Untersuchung überein. Zwar war in dieser Studie die Dysphonie bei 50% der Patienten anzutreffen aber ebenfalls dritthäufigstes Symptom.

Das Symptom „Schmerz“, hier insbesondere die Kombination aus schnellwachsendem und schmerzverursachendem Tumor, die in der Literatur [64, 75] eher als untypisch für ein Schilddrüsenmalignom genannt werden, war von über einem Drittel der Patienten mit undifferenzierten Karzinomen angegeben worden und zeigte sich bei diesem Patientengut signifikant häufiger ($p=0,0005$) als bei den Patienten der DTC/MTC-Gruppe. Es fanden sich keine Literaturquellen, in denen dieses Symptom, wie in der vorliegenden Studie, zu den sechs häufigsten Symptomen beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom gezählt wurde.

4.6 Trachealeinengung und Stridor

Die im Vergleich zu den Patienten der DTC/MTC-Gruppe (43 Monate) signifikant kürzere Anamnese der Patienten mit UTC (7,8 Monate) sowie das in dieser Untersuchung gesehene signifikant häufigere Auftreten von Symptomen, die auf ein expansives biologisches Tumorverhalten hindeuten, charakterisieren das undifferenzierte Karzinom der Schilddrüse als einen schnell wachsenden Tumor mit Kompression und Infiltration von Nachbarstrukturen. 71% (n=10) der Patienten mit einem undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom hatten zum Behandlungsbeginn eine Trachealeinengung. In der Literatur wird über einen ähnlich hohen Anteil berichtet. So sahen Böttger et al. bei 63% der Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine Trachealeinengung [7].

Von diesen zehn Patienten berichteten nur vier Patienten über Luftnot beziehungsweise Stridor. Bei zwei der 10 Patienten konnte tracheoskopisch eine Trachealeinengung mit einer Querschnittsverringering auf weniger als ein Drittel nachgewiesen werden. Beide Patienten klagten über Luftnot und Stridor. Bei den verbleibenden acht Patienten war die Trachealkompression geringer ausgeprägt.

Der Rückschluß auf eine Trachealeinengung ist allein aus den Symptomen Stridor und Dyspnoe nicht zu führen, da zum Beispiel auch ein- oder beidseitige Recurrensparesen ohne Trachealverengung zu diesen Symptomen führen können [17]. In dieser Studie fand sich bei zwei Patienten mit einem undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom diese Kombination aus Stridor, Dyspnoe und Recurrensparese.

Der Anteil der Patienten mit Trachealeinengung war bei den undifferenzierten Tumoren mit 71% signifikant höher als in der DTC/MTC-Gruppe (11,5%) und somit Korrelat des expansiven Tumorverhaltens.

4.7 Klinischer Tastbefund

71% der undifferenzierten Tumoren und 42,3% der Tumoren der DTC/MTC-Gruppe präsentierten sich bei der palpatorischen Untersuchung als multiple Knotenstruma wobei die Tumorkonsistenz bei nahezu allen undifferenzierten Karzinomen mit „derb“ (92,8%, n=13) eingestuft worden war. Bei 12 dieser 13 Patienten wurde der Tumor bei der Palpation als „eingeschränkt verschieblich“ beurteilt.

Schlußfolgernd läßt sich feststellen, daß die klassischen Malignomkriterien derber und eingeschränkt verschieblicher Tumor bei beiden Gruppen in dieser Studie häufig vorkommen. In der Literatur wird darüber berichtet, daß diese Symptome insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorstadien zu finden sind und somit Spätsymptome darstellen [33, 42, 74]. Alle undifferenzierten Karzinome in dieser Studie waren T4-Karzinome.

Die häufig in der Literatur zu findende Meinung, daß Malignome sich zumeist in solitären Schilddrüsenknoten entwickeln und das Leitsymptom eines Schilddrüsenmalignomes darstellen [64, 74, 82, 84, 91], läßt sich mit dieser Studie weder in der DTC/MTC-Gruppe noch in der UTC-Gruppe bestätigen. Der solitäre Knoten im Tastbefund zeigte sich in der UTC-Gruppe nur in 14,2% der Fälle (n=2) und in der DTC/MTC-Gruppe in 25,5% (n=77) der Fälle. Viel häufiger hingegen präsentierten sie sich die Strumen im Tastbefund als multinodös (UTC: 71% versus DTC/MTC: 42,3%, p=0,05). Der Anteil der multinodösen Strumatypen war bei den undifferenzierten Tumoren signifikant höher als in der DTC/MTC-Gruppe. Eine Ursache für diesen Unterschied zu anderen Untersuchungen könnte bei den undifferenzierten Karzinomen darin gesehen werden, daß die Patienten mit lokal bereits weit fortgeschrittenen Tumoren zur klinischen Aufnahme erschienen (alle Patienten hatten T4-Karzinome). Dafür spricht auch die bei diesen Patienten deutlich längere Anamnesedauer im Vergleich zu anderen Untersuchungen. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ist eine palpatorische Beurteilung schwierig und sollte kritisch bewertet werden. Auch Olbricht et al. betrachten die Sensitivität der Palpation mit 8 bis 37% als eher gering [75].

Nel et al. fanden in ihrer Untersuchung an 82 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen bei 59% der Patienten einen ähnlich hohen Anteil multipler Knoten im Tastbefund [56]. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit fanden Oberwittler et al. bei 70 % der Schilddrüsenmalignome eine Struma uninodosa und nur bei 22 % eine Struma multinodosa [74].

4.8 Vorbestehende gutartige Schilddrüsenerkrankung

Bei den miterfaßten Daten zu bereits vorbestehenden Schilddrüsenerkrankungen zeigte sich die Struma multinodosa in der UTC-Gruppe mit 50% und DTC/MTC-Gruppe mit 46,3% als häufigste vorbestehende gutartige Erkrankung der Schilddrüse. Ein signifikanter Unterschied war zwischen beiden Patientengruppen nicht auszumachen. Bei 14,2% (n=2)

der Patienten mit undifferenzierten Karzinomen und 14,9% (n=45) der Patienten der DTC/MTC-Gruppe wurde eine uninodöse Struma als Vorerkrankung erfaßt. Mc Iver et al. fanden nur bei 20% der von ihnen untersuchten Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen anamnestisch eine vorbestehende gutartige Schilddrüsenerkrankung [66].

4.9 Bildgebende Diagnostika

Bei den bildgebenden diagnostischen Verfahren zeigt sich, daß bei undifferenzierten Tumoren insgesamt ein höherer apparativer Aufwand betrieben wurde. Mit Ausnahme der Magnetresonanztomographie werden die bildgebenden Verfahren wie Sonographie der Halsweichteile, Szintigraphie, Tracheazielaufnahme, Ösophagusbreischluck, Tracheoskopie, Computertomographie und Skelettszintigraphie häufiger durchgeführt als in der DTC/MTC-Gruppe und ist somit am ehesten Ausdruck eines exakten präoperativen Tumorstaging bei den undifferenzierten Karzinomen mit dem Ziel einer individuellen Therapieadaptation.

Die von der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie als notwendige Untersuchung vor jedem Primäreingriff beim Schilddrüsenmalignom geforderte Sonographie wurde bei den undifferenzierten Karzinomen bei allen Patienten durchgeführt, in der DTC/MTC-Gruppe bei 79,1% (n=239, p=0,08) [4].

Der überwiegende Anteil der Schilddrüsenmalignome in dieser Studie präsentierte sich als szintigraphisch kalter Knoten. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen waren dabei nicht festzustellen (UTC: 48% versus DTC/MTC: 52,8%; p=0,82).

Die Kombination aus sonographisch echoarmen Knoten mit szintigraphisch kalter Funktionslage war bei den undifferenzierten Karzinomen mit 41% (n=7) die häufigste Merkmalskombination (p=0,15). In der DTC/MTC-Gruppe imponierten 27% (n=95) der sonographisch echoarmen Areale als szintigraphisch kalte Knoten (p<0,0001). Signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen waren nicht feststellbar.

Faßt man beide Patientengruppen zusammen, so zeigt sich, daß 58% (n=102) aller Schilddrüsenmalignome mit szintigraphisch kalten Läsionen sonographisch echoarm zur Darstellung kommen. Damit findet die Aussage von Reinwein et al., die über einen Anteil von 55% berichteten, in dieser Studie ihre Bestätigung [83]. Reinwein et al. konnten bei 15% der Patienten mit sonographisch echoarmen und szintigraphisch kalten Schilddrüsenläsionen ein Malignom sichern [84].

4.10 Fernmetastasierung

In guter Übereinstimmung mit Daten von Dralle et al., die bei den undifferenzierten Karzinomen der Schilddrüse zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation bei 49% der Patienten Fernmetastasen sahen, hatten in dieser Studie 43% (n=6) der Patienten Fernmetastasen [16]. Dabei war die Lunge das von der Metastasierung am häufigsten betroffene Organ. Von den sechs Patienten mit undifferenzierten Karzinomen und vorhandener Fernmetastasierung hatten fünf Patienten (83%) pulmonale Metastasen. In Untersuchungen von Venkatesh et al. an 121 Patienten mit dieser Tumorentität wurden bei 88% der Patienten pulmonale Metastasen vorgefunden. Die Lunge war damit das am häufigsten von einer Metastasierung betroffene Organ [121]. Eine derartige Präferenz der Lunge sahen auch Böttger et al. (16,7%) [7] sowie Nel et al. (22%) [69], wobei sie aber deutlich geringere Anteile an Patienten mit pulmonalen Metastasen feststellten.

4.11 Punktioszytologische Ergebnisse

Bei 71,4% (n=10) der Patienten mit undifferenzierten Karzinomen wurde eine präoperative Zytologie gewonnen. Bei den undifferenzierten Karzinomen ergab sich dabei eine Sensitivität von 0,9. Dieser Wert entspricht der Aussage verschiedener Autoren, die für die Feinnadelaspirationszytologie unter optimalen Voraussetzungen ebenfalls eine Sensitivität von 0,9 nachwiesen [53, 64, 65, 102]. Die hohe Bedeutung der Feinnadelaspirationszytologie insbesondere bei Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen wurde von vielen Autoren hervorgehoben. Pluot schreibt in diesem Zusammenhang, daß die Feinnadelaspirationszytologie ein hilfreiches Mittel für den Chirurgen darstellt, um die therapeutischen Strategien zu definieren [79]. Passler et al. stellten fest, daß die Feinnadelaspirationszytologie ein hilfreiches zusätzliches differentialdiagnostisches Testverfahren darstellt, die Erkenntnisse jedoch in Verbindung mit klinischen Befunden und anderen diagnostischen Ergebnissen zu bewerten sind [78]. In einer im Jahr 2000 veröffentlichten prospektiven Kohortenstudie an 5583 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen wurde eine häufigere Anwendung der Feinnadelaspirationszytologie zur Verbesserung des diagnostisch-therapeutischen Managements der Schilddrüsenkarzinome vorgeschlagen [9].

4.12 Präoperative Recurrensparese

Bei der Analyse einer präoperativ vorhandenen ein- oder beidseitigen Recurrensparese konnte gezeigt werden, daß dieser Befund in der UTC-Gruppe mit 50% signifikant häufiger anzutreffen war als in der DTC/MTC-Gruppe (9,6%; $p=0,0003$). Auch Shvero et al. fanden in ihren Untersuchungen an Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen einen Anteil von 42,8% mit bereits präoperativ vorhandener Stimmbandlähmung [110]. Als Ursache hierfür ist das aggressive Tumorverhalten des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomes mit Infiltration oder Verdrängung benachbarter Strukturen anzunehmen. Im Gegensatz dazu konnten Reinwein et al. nur bei 5% der Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine präoperative Recurrensparese feststellen [84].

4.13 Auswertung der Laborergebnisse

Bei den undifferenzierten Tumoren fanden sich mit den in der Studie erfaßten Laborwerten keine Konstellationen, die auf diese Erkrankung schlußfolgern ließe. Somit kann die Aussage von Simon et al. und Oberwittler et al., daß es beim Schilddrüsenkarzinom keine sicheren präoperativen „Tumormarker“ gibt, bestätigt werden [74, 111]. Sowohl in der UTC-Gruppe als auch in der DTC/MTC-Gruppe zeigte der überwiegende Anteil eine euthyreote Stoffwechsellage.

Beim Thyreoglobulin, Carcino-Embryonalen-Antigen (CEA) und Calzitonin konnten zwischen Patienten mit undifferenzierten Karzinomen und Patienten mit medullären Karzinomen deutliche Unterschiede festgestellt werden. Es zeigte sich, daß der Anteil der Patienten mit erhöhten Thyreoglobulinspiegel bei den undifferenzierten Karzinomen signifikant höher war als bei den medullären Karzinomen ($p=0,05$). Signifikant mehr Patienten mit medullären Karzinomen wiesen im Vergleich zu den undifferenzierten Karzinomen erhöhte Calzitoninspiegel auf ($p<0,0001$). Für die medullären Karzinome ist Calzitonin der spezifische Tumormarker [110, 117]. Ebenso zeigten signifikant mehr Patienten mit medullären Karzinomen im Vergleich zu Patienten mit undifferenzierten Karzinomen erhöhte CEA-Spiegel ($p=0,02$).

Zwischen Patienten mit UTC und Patienten mit DTC konnte mit keinem der erfaßten Laborwerte signifikante Unterschiede festgestellt werden.

4.14 Präoperativer Allgemeinzustand

Erwartungsgemäß waren die Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen in einem signifikant schlechteren Allgemeinzustand als Patienten mit differenzierten Schilddrüsentumoren. Zum einen ist dies aus der Grundkrankheit mit ihrem aggressiven biologischen Verhalten und den daraus resultierenden Sekundärschäden zu erklären, zum anderen birgt das signifikant höhere Lebensalter dieser Patienten die Möglichkeit des gleichzeitigen Vorliegens weiterer Erkrankungen, die jedoch in dieser Studie nicht miterfaßt wurden.

4.15 Operative Verfahren

In Übereinstimmung mit den Analysen anderer Autoren konnten auch bei der vorliegenden Studie nur bei 28,6% (n=4) der Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine vollständige Entfernung des Tumors erzielt werden (R0-Resektionen). Dies wurde bei zwei Patienten durch eine komplette und bei zwei weiteren Patienten durch eine Hemithyreoidektomie erreicht. Der Anteil der R0-Resektionen war bei Patienten der DTC/MTC-Gruppe deutlich höher (93,8%). Der Unterschied war mit $p < 0,0001$ hochsignifikant.

Organüberschreitende Eingriffe mit Resektion von Halsweichteilen wurden bei den undifferenzierten Tumoren in 42,8% (n=6) und in der DTC/MTC-Gruppe in 15,8% (n=48) der Fälle vorgenommen. Bei zwei dieser sechs Patienten mit undifferenzierten Karzinomen konnte durch dieses aggressive chirurgische Vorgehen eine vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion) erreicht werden.

Auch Tezelmann et al. und Böttger et al. berichteten, daß zum Zeitpunkt der Operation eine vollständige Entfernung des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomes häufig nicht mehr möglich war [7, 117].

Die Hemithyreoidektomie war mit 42,8% (n=6) bei den undifferenzierten Karzinomen der am häufigsten durchgeführte Eingriff, die wie bereits erwähnt, bei zwei Patienten zur vollständigen Tumorentfernung (R0-Resektion) führte.

Diese Daten lassen annehmen, daß bei den meisten der Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen der chirurgische Eingriff nicht mehr unter kurativer Intention erfolgte beziehungsweise erfolgen konnte, sondern die lokale Tumorkontrolle als Therapieansatz im Vordergrund stand.

4.16 Resektatgewichte, Tumorrreste und Tumordurchmesser

Die Tatsache der deutlich kürzeren Anamnese bei den Patienten mit undifferenzierten Tumoren bei plötzlicher Größenzunahme einer vorbestehenden Struma mit Invasions- und Expansionssymptomen, wie Luftnot, Schluckbeschwerden und Heiserkeit, charakterisiert das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom als einen sich rasch vergrößernden und infiltrativ wachsenden Tumor. Dementsprechend wurden bei der chirurgischen Intervention auch signifikant größere und schwerere Tumormassen in diesem Patientenkollektiv entfernt. Das mittlere Resektatgewicht lag mit 88,2g und der mittlere Tumordurchmesser von 7,3cm deutlich über dem mittleren Resektatgewicht und Tumordurchmesser von 25,4g beziehungsweise 2,3cm in der Vergleichsgruppe. Trotz Entfernung größerer Tumormassen verblieb bei den undifferenzierten Karzinomen signifikant mehr Schilddrüsenrestgewebe in situ als bei den Patienten der DTC/MTC-Gruppe (14,6 ml versus 6,3 ml, $p=0,02$).

Tan et al., die 21 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen analysierten, berichteten über mittlere Tumorgrößen von 8,3cm [116], Kihara et al. fanden bei 19 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen mittlere Tumorgrößen von 5,7 cm [49] und Schröder et al. sahen bei den von ihnen analysierten 63 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen einen mittlere Tumorgröße von 7,5cm [105].

4.17 Recurrensinfiltration-Recurrensresektion

Die präoperativ bei den undifferenzierten Karzinomen signifikant häufiger festgestellten Symptome wie Heiserkeit und Recurrensparese fanden ihre Bestätigung im Operations-situs. Der Anteil der undifferenzierten Karzinome mit ein- oder beidseitiger Infiltrationen des Nervus laryngeus recurrens lag mit 57% ($n=8$) erheblich über dem Anteil der Vergleichsgruppe (2,6%, $p<0,0001$). Bei sechs der acht Patienten mit Infiltration der Nerven wurde im Rahmen der präoperativen Diagnostik eine Recurrensparese der gleichen Seite gesichert. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativer Parese und Infiltration des Nervus laryngeus recurrens war aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht nachweisbar. Die Resektion der betroffenen Nerven erfolgte bei vier der acht Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Takashima et al. fanden bei 48% der von ihnen untersuchten 66 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen eine Invasion der Nervus laryngeus

recurrens [114]. Der deutlich höhere Anteil der Recurrensinfiltration beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom ist Ausdruck des aggressiven Verhaltens dieser Tumorentität.

4.18 Lymphknotenbefall

Der Prozentsatz der Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsentumor und positivem Lymphknotenstatus lag mit 50% (n=7) an der oberen Grenze des in der Literatur publizierten Bereiches von 5 bis 50 % [15]. Tabelle 4.2 vergleicht die eigenen mit in der Literatur vorhandenen Daten zum Lymphknotenbefall.

Autor	Zeitraum	Anzahl der Patienten	Anteil mit positiven Lymphknoten [in%]
Leisner et al. [59]	1960-1980	621	38 (nur UTC)
Nel et al. [69]	1985	82	41 (nur UTC)
Shvero et al [110]	1988	26	57,7 (nur UTC)
Preskitt [81]	1997	597	45 (alle Karzinome)
Eigene Untersuchung	1998	14	50 (nur UTC)

Tab.4.2: Lymphknotenbefall-Literaturvergleich

In der vorliegenden Untersuchung konnte ein strenger Zusammenhang zwischen der Seite der maximalen Tumorausdehnung und der Seite des Lymphknotenbefalles nachgewiesen werden. Dieser bestand darin, daß bei einseitigem Tumorbefall und positivem Lymphknotenstatus signifikant häufiger die gleichseitigen Lymphknotenkompartimente betroffen waren. Während in der DTC/MTC-Gruppe sich dieser Zusammenhang mit $p=0,0044$ hochsignifikant darstellte, gelang bei den undifferenzierten Karzinomen aufgrund der geringen Fallzahl dieser Nachweis nicht. Allerdings zeigten alle Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom und lokoregionären Lymphknotenmetastasen (n=3) den Lymphknotenbefall auf der Seite der maximalen Tumorausdehnung.

In den Leitlinien zur Therapie maligner Schilddrüsentumoren wird beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom ohne organüberschreitendes Wachstum eine Indikation zur zentralen und systematischen Lymphadenektomie gestellt [4]. Schwemmler fordert zur lokalen Tumorkontrolle des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomes neben der Thyreoidektomie

eine doppelseitige radikale neck-dissection [108]. Gernsmeier et al. zeigten [23], daß Lymphknotenrezidive bei 6% mit therapeutischer und bei 2% mit prophylaktischer Lymphadenektomie beziehungsweise bei 0,9% ohne und bei 14% mit positivem Lymphknotenbefall auftraten. Dies zeigt, wie wichtig eine systematische Lymphadenektomie bei Schilddrüsenresektionen ist, um okkulte und Mikrometastasen zu eliminieren [15, 23].

4.19 Postoperative Komplikationen

In der Literatur bestehen Uneinigkeiten bezüglich der Korrelation zwischen Resektionsausmaß und der postoperativen Komplikationsrate. So variieren die Werte zwischen einem gleichen und einem fünffach höheren Risiko für die Thyreoidektomien bei Eingriffen an maligner versus benigner Struma. In der vorliegenden Untersuchung wurde gemäß des Erfassungsbogens in allgemeine und spezifische Komplikationen unterschieden wobei als spezifische Komplikationen die permanenten Recurrensparesen und der permanente Hypoparathyreoidismus betrachtet wurden.

4.19.1 Allgemeine Komplikationen

Allgemeine Komplikationen wurden in dieser Untersuchung bei den undifferenzierten Karzinomen bei insgesamt drei Patienten (21,4%; jeweils ein Patient mit kardiovaskulären, pulmonalen beziehungsweise cerebralen Komplikationen) gesehen. In der DTC/MTC-Gruppe fanden sich nur insgesamt sechs Patienten mit diesen Komplikationen (1,9%, $p=0,005$).

Dieser signifikante Unterschied ist am ehesten Folge des signifikant höheren Lebensalters und des präoperativ signifikant schlechteren Allgemeinzustandes der Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen und nicht als unmittelbares Resultat der chirurgischen Intervention zu werten.

4.19.2 Spezielle Komplikationen: Permanente Recurrensparesen

Aufgrund der engen anatomischen Lagebeziehung ist die Recurrensparese eine relativ häufige Komplikation in der Schilddrüsenchirurgie. Die Definition, wann von einer permanenten Recurrensparese gesprochen wird, variiert in der Literatur zwischen 3 Monaten und einem Jahr [80].

Die Ansicht, daß ein nicht zur Darstellung gebrachter Nerv die Wahrscheinlichkeit für dessen Unversehrtheit erhöhte, war bis zum Jahre 1938 vorherrschende Meinung und wird auch heute noch angetroffen [107]. Lahey zeigte 1938, daß eine Darstellung des Nervus laryngeus recurrens das Risiko zu dessen Verletzung deutlich reduzierte (0,3%) [58]. Viele nachfolgenden Studien wiesen nach, daß eine Darstellung des Nerven nicht mit einem erhöhten Verletzungsrisiko einhergeht [13, 28, 58, 85, 130]. Jatzko zeigte in einer Literaturaufstellung, daß eine routinemäßige Nervendarstellung eine Verringerung der Pareserate zur Folge hat [45]. Schlußfolgernd kann gesagt werden, daß der Nervus laryngeus recurrens bei totalen Thyreoidektomien beziehungsweise Hemithyreoidektomien grundsätzlich dargestellt werden sollte.

In der vorliegenden Untersuchung konnte in der DTC/MTC-Gruppe weder ein positiver noch ein negativer Einfluß der Recurrensdarstellung auf die postoperative Pareserate gesehen werden. Bei den undifferenzierten Karzinomen war eine diesbezügliche Analyse nicht möglich, da bei allen Patienten mit postoperativ-permanenter Parese eine Darstellung des Nervus laryngeus recurrens erfolgt war und eine Vergleichsgruppe somit nicht zur Verfügung stand.

Drei Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom (21,4%) und 37 Patienten der DTC/MTC-Gruppe litten postoperativ an einer permanenten Recurrensparese ($p=0,06$). Insgesamt waren damit 40 Patienten (12,6%) von dieser Komplikation betroffen, die bei 32 (80%) Patienten nach totaler Thyreoidektomie beziehungsweise Komplettierungsthyreoidektomie zu finden war. Auch Martins et al. berichteten über einen strengen Zusammenhang zwischen totaler Thyreoidektomie und permanenter Parese des Nervus laryngeus recurrens [65]. Tabelle 4.3 zeigt einen Überblick der in der Literatur beschriebenen Pareseraten der Nervus laryngeus recurrens im Zusammenhang mit Eingriffen an der Schilddrüse wegen eines Malignoms.

Autor	Jahr	Anzahl der Patienten	Pareserate [in %]
Scheumann et al.[98]	1990	44	9,1
Wey [126]	1991	46	6,5
Jung [47]	2000	21	9,5
Eigene Untersuchung	1998	316	12,6

Tab.4.3: Pareseraten des Nervus laryngeus recurrens nach Schilddrüsenoperationen

4.19.3 Spezielle Komplikationen: Permanenter Hypoparathyreoidismus

Hauptursache dieser Komplikation sind intraoperative Verletzungen der Epithelkörperchen oder eine Unterbrechung der Blutzufuhr wie sie durch Ligatur der Arteria thyroidea inferior hervorgerufen werden kann [89]. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Hypoparathyreoidismus und die daraus resultierende Hypokalzämie als eine solche gewertet, wenn über einen größeren Zeitraum als sechs Monate eine Kalzium- oder Vitamin D-Substitution notwendig gewesen war. Insgesamt hatten 7,2% (n=23; UTC: 2; DTC/MTC: 21) der Patienten postoperativ in der vorliegenden Studie einen permanenten Hypoparathyreoidismus. Die Inzidenz eines permanenten Hypoparathyreoidismus nach Malignomoperation reicht in der Literatur von 3% bis 32% [20, 34, 36, 104, 119, 120, 124, 125]. Weder das Resektionsausmaß (totale Thyreoidektomie versus subtotale Resektionsverfahren) noch die Darstellung der Nebenschilddrüsen hatten in der vorliegenden Untersuchung einen Einfluß auf einen postoperativen permanenten Hypoparathyreoidismus. Thomusch et al. konnten in einer prospektiven Studie nachweisen, daß das Resektionsausmaß einen Risikofaktor für eine Hypokalzämie darstellt [118]. Scanlon et al. sahen bei ihren Analysen an 245 Patienten nach totaler Thyreoidektomie ebenfalls vermehrt einen meist transienten Hypoparathyreoidismus [95]. Die Lymphadenektomie war zumindest in der DTC/MTC-Gruppe ein Risikofaktor bei der Entstehung eines postoperativ-permanenten Hypoparathyreoidismus. Bei den undifferenzierten Karzinomen konnte bei der sehr geringen Fallzahl ein derartiger Zusammenhang nicht hergestellt werden. Meyer et al. konnten bei ihren Patienten die Lymphadenektomie als Risikofaktor für eine symptomatische postoperative Hypokalzämie ausmachen [68].

4.20 Postoperativ-therapeutisches Vorgehen

Gemäß den Leitlinien zur Therapie maligner Schilddrüsentumoren [4] wurde der überwiegende Anteil der Patienten der DTC/MTC-Gruppe (65,1%; n=188) einer postoperativen Radio-Jod-Therapie zugeführt. Bei den verbleibenden 101 Patienten (34,9%) ohne postoperative Radio-Jod-Ablation fanden sich 48 Patienten mit medullären Karzinomen, welche einer Radio-Jod-Therapie ohnehin nicht zugänglich sind.

Bei zwei Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen wurde ebenfalls eine Radio-Jod-Therapie durchgeführt. Einer der beiden Patienten zeigte in der histologischen Aufarbeitung Anteile eines papillären Karzinomes. Dies stellte die Indikation zur Applikation von Radio-Jod dar.

Die von vielen Autoren empfohlene postoperative perkutane Bestrahlung der Halsregion stellte bei den undifferenzierten Karzinomen als alleinige postoperative Adjuvation oder in Kombination mit einer anderen Therapiemodalität den Großteil (57,2%) der postoperativen Maßnahmen zur lokalen Tumorkontrolle dar [64, 74, 97, 98].

4.21 Postoperatives Überleben

Bei allen 14 Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen wurde die postoperative Überlebenszeit ermittelt. Die Patienten verstarben alle innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes. Bei 13 Patienten war der Tod die Folge der lokalen Tumorprogression. So kann die Aussage von Sauerwein, daß selbst nach makroskopischer Tumorentfernung der Tod durch rasch wachsende Rezidive innerhalb weniger Tage oder Wochen eintritt, bestätigt werden [94].

Die Untersuchung verschiedener prognostischer Einflußfaktoren wie Alter, Geschlecht, pT-Stadium, Lymphknotenstatus auf das postoperative Überleben, die in vielen anderen Studien evaluiert wurden, erschien aufgrund des nur sehr kleinen Patientenkollektives nicht sinnvoll [12, 16, 24, 35, 46, 66, 97, 112]. Ein Einfluß des Resektionsausmaßes auf das postoperative Überleben (totale Resektionen versus subtotale Verfahren) war in der vorliegenden Studie nicht zu erkennen. In anderen Publikationen konnte das Resektion-

sasmusmaß als Einflußfaktor auf das postoperative Überleben gesehen werden. [49, 60, 63, 116].

Patienten mit einer postoperativen Nachbehandlung (n=10) lebten im Mittel über 90 Tage länger als Patienten ohne weitere postoperative Therapie (178,2 Tage versus 83,5 Tage). Ein Signifikanzniveau wurde nicht erreicht. Bei acht Patienten bestand die postoperative Therapie in einer perkutanen Radiation der Halsweichteile (alleinige Bestrahlung: n=4; Bestrahlung und Chemotherapie: n=2, Bestrahlung und Radio-Jod-Applikation: n=2). Die von vielen Autoren vertretene Ansicht, daß eine postoperative Bestrahlung allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie das Überleben von Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen zu verlängern vermag, läßt sich zwar mit den Ergebnissen dieser Studie nicht definitiv bestätigen, jedoch deuten sie tendenziell daraufhin [9, 14, 29, 41, 63, 100, 115]. Die besten Ergebnisse konnten in neueren Untersuchungen mit dem multimodalen Therapieansatz erzielt werden [26, 31, 113].

Die Frage, welche Therapiekombination somit den höchsten Benefit für den Patienten erbringt, kann aufgrund dieses Patientenkollektives nicht beantwortet werden.

5. Zusammenfassung

Im Erfassungszeitraum vom 01.01.1998 bis zum 31.12.1998 wurde an 45 Kliniken der fünf neuen Bundesländer und Berlin an 7613 Patienten mit Erkrankungen der Schilddrüse ein chirurgischer Eingriff vorgenommen.

Den 7261 Patienten mit einer gutartigen Schilddrüsenerkrankung standen 316 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen gegenüber. Unter diesen fanden sich 14 Patienten mit undifferenzierten Karzinomen der Schilddrüse. Der prozentuale Anteil der undifferenzierten Karzinome der Schilddrüse am Gesamtaufkommen der Schilddrüsenmalignome fiel mit 4,4% geringer aus, als in den meisten Literaturangaben.

In dieser Studie wurde gezeigt, daß das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom bei einem durchschnittlichen Patientenalter von 71,1 Jahren eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist.

Das präoperativ-klinische Korrelat zur extrem aggressiven Tumorbilogie des undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomes fanden wir in einer im Vergleich zur Gegengruppe (302 Patienten mit differenzierten und medullären Schilddrüsentumoren) signifikant kürzeren Beschwerdedauer (7,8 versus 43,0 Monate), einem signifikant höheren Anteil von Symptomen, die auf ein infiltratives und expansives Tumorwachstum hindeuten (Größenzunahme, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Luftnot, Stridor, präoperative Recurrensparese) sowie einem signifikant höheren Anteil an Patienten mit Fernmetastasen.

In der UTC-Gruppe zeigte sich zum Aufnahmezeitpunkt ein signifikant höherer Patientenanteil mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand ($p=0,003$).

Mit Ausnahme der Magnetresonanztomographie kommen die bildgebenden Diagnostika (Sonographie, Szintigraphie, Tracheazielaufnahme, Ösophagusbreischluck, Tracheoskopie, Computertomographie, Skelettszintigraphie) bei Patienten mit undifferenzierten Karzinomen der Schilddrüse häufiger zur Anwendung.

Als häufigster Eingriff beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom wurde die Hemithyreoidektomie durchgeführt (42,8%). Im Vordergrund der chirurgischen Strategie beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom standen weniger die Grundsätze einer radikalen Tumorchirurgie als vielmehr der Versuch der lokalen Tumorkontrolle. So führte das chirurgische Vorgehen nur bei weniger als einem Drittel der Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom zu einer vollständigen Tumorentfernung (28,6% R0-Resektionen). Allerdings wurden bei 42,8% (!) der Patienten Resektionen von perithyroidalen Strukturen (Muskulatur, Gefäße, Trachea) vorgenommen. Dabei waren die entfernten Tumormassen

bei Patienten mit UTC signifikant größer und schwerer als in der Vergleichsgruppe der DTC/MTC.

Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom hatten signifikant mehr lokoregionäre Lymphknotenmetastasen (UTC: 100% versus DTC/MTC: 32,1%).

Zwischen der Seite der maximalen Tumorausdehnung und der Seite des Lymphknotenbefalles bestand ein enger Zusammenhang.

Die intraoperative Darstellung des Nervus laryngeus recurrens hatte in der vorliegenden Studie keinen Einfluß auf die postoperative permanente Pareserate.

Resektionsausmaß (Thyreoidektomie versus subtotale Resektionsverfahren) und Darstellung der Nebenschilddrüsen stellten keinen Risikofaktor zur Entstehung eines postoperativen Hypoparathyroidismus dar. Ein Einfluß der Lymphadenektomie auf einen postoperativen Hypoparathyroidismus war lediglich in der DTC/MTC-Gruppe nachweisbar.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen konnte in allen Fällen retrospektiv ermittelt werden und betrug 151,1 Tage. Ein Einfluss des Resektionsausmaßes auf das postoperative Überleben wurde nicht nachgewiesen. Patienten mit postoperativ adjuvanter Therapie lebten im Durchschnitt 95 Tage länger als Patienten ohne postoperative Therapie.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez M, Straton Hili C: Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Cancer* 41 (1978) 2267-2275
- 2 Al-Salamah SM, Khalid K, Bismar HA: Incidence of differentiated cancer in nodular goiter. *Saudi Med J.* 23 (2002) 947-952
- 3 Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatte E: Survival and causes of death in Thyroid cancer: a population-based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Research* 51 (1991) 1234-1241
- 4 Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Krebsgesellschaft: Leitlinien der Therapie maligner Schilddrüsentumoren. Beilage zu den Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 3 (1996)
- 5 Asakawa H, Kobayashi T, Yoshifumi K, Hirohide M, Yoshiaki N, Yasuhiro T, Yuji M, Monden M: Chemosensitivity of anaplastic thyroid carcinoma and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Anticancer Research* 17 (1997) 2757-2761
- 6 Becker N, Wahrendorf J: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1997
- 7 Böttger Th, Klupp J, Junginger Th: Undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom- Operative Behandlungsstrategie. *Münch Med Wochenschr* 131 (1989) 480-482
- 8 Bubenhofer, R., C.Hedinger: Schilddrüsenmalignome vor und nach der Einführung der Jodsalzprophylaxe. *Schweiz Med Wochenschr* 107 (1977) 733-41
- 9 Busnardo B, Daniele O, Pelizzo MR, Mazzarotto R, Nacamulli D, Devido D, Mian C, Girelli ME: A multimodality therapeutic approach in anaplastic thyroid carcinoma: study on 39 patients. *J Endocrinol Invest* 11 (2000) 755-761
- 10 Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J: Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 83 (1985) 135-158
- 11 Deandra M, Gallone G, Veglio M, Balsamo A, Grassi A, Sapelli S, Rossi C, Nasi PG, Porcellana V, Varvello G, Capussotti L, Taraglio S, Ravarino N, Torchio B, Fonzo D: Thyroid cancer histiotype changes as observed in major general hospital in a 21-year period. *J Endocrinol Invest* 20 (1997) 52-58
- 12 De Groot LJ, Kaplan EL, Mc Cormick M: Natural history, treatment and cause of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71 (1990) 414-424

- 13 Delbridge L, Reeve TS, Khadra M et al: Total thyroidectomy: the technique of capsular dissection. *Aust N Z J Surg* 92 (1992) 96-99
- 14 Demeter IG, De Iong SA, Lawrence AM, Paloyan E: Anaplastic thyroid carcinoma: Risk factors and outcome. *Surgery* 110 (1991) 956-963
- 15 Dralle H et al: Das medulläre Schilddrüsenkarzinom-eine Systemerkrankung? Ergebnisse der Metastasendiagnostik und systematischen Lymphadenektomie bei 100 Patienten. In Pimpl W et al (Hrsg.): *Struma maligna*. Berlin, Springer, 1993, 259-270
- 16 Dralle H, Gimm O: Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 67 (1996) 788-806
- 17 Dralle H, Scheumann GFW, Meyer HJ, Laubert A, Pichelmayer R: Zervikale Eingriffe an der Luft- und Speiseröhre beim organüberschreitenden Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 63 (1992) 282-290
- 18 Eckert F: Evidence of vascular differentiation in anaplastic tumours of the thyroid-an immunohistological study. *Virchows Arch [A]* 410 (1986) 203-215
- 19 Foitzik Th: Systematik und Epidemiologie benigner und maligner SD-Erkrankungen. In: Buhr HJ, Mann B (Hrsg): *Operationskurs Schilddrüse*. Blackwell Wissenschafts Verlag, Berlin, Wien 1998 S.1-10
- 20 Foster RS jr.: Morbidity and mortality after thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 146 (1978) 423-429
- 21 Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve B, Burt AD, Kerr DJ, Mac Farlane GF: The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncogenesis* 4 (1993) 25-52
- 22 Führer D, Holzapfel HP, Ruschenburg I, Paschke R: Diagnostik des Schilddrüsenknotens. *Deutsches Ärzteblatt* 38 (2001) 2094-2100
- 23 Gemenjäger E et al: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 73 (2002) 38-45
- 24 Gilliland F, Hunt W, Key C: Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 79 (1997) 564-573
- 25 Giuffrida D, Gharib H: Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 11 (2000) 1083-1089
- 26 Giuffrida D, Lavenia G, Aiello RA, Di Blasi C, Gambera G, Pappalardo A, Petralia G, Ursino M, Failla G: Anaplastic carcinoma of the thyroid: diagnosis and treatment. *Clin Ter* 152 (2001) 255-261

- 27 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
- 28 Gough IR: Total thyroidectomy: Indications, technique and training. *Aust N Z J Surg* 62 (1992) 87-89
- 29 Greval RS, Goyal SC, Goyal R: Chemotherapy and combination therapy in anaplastic thyroid carcinoma. *Indian J Med Sci* 11 (1993) 269-271
- 30 Günther B: Die chirurgische Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms. *Med Klinik* 85 (1990) 719-724
- 31 Haigh PI: Anaplastic thyroid carcinoma. *Curr. Treat Options Oncol* 1 (2000) 353-357
- 32 Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, Duh QY, Clark OH: Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 12 (2001) 2335-2342
- 33 Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ: The value of fine needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 150 (1990) 113-116
- 34 Harness JK, Fung L, Thompson NW et al.: Total thyroidectomy: complications and techniques. *World J Surg* 10 (1986) 781-786
- 35 Hay ID: Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19 (1990) 545-567
- 36 Hay ID, Grant CS, Tayloe WF et al.: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 102 (1987) 1088-1095
- 37 Hedinger CE: Sarcoma of the thyroid gland. In: Hedinger CE (Hrsg): *Thyroid Cancer*. Springer, Heidelberg, 1969 S.47-52
- 38 Heitz P, Moser J, Staub J: Thyroid cancer. *Cancer* 37 (1976) 2329-2337
- 39 Heinecke A, Hultsch E, Repges R: *Medizinische Biometrie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York usw., 1992
- 40 Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (Hrsg) *TNM-Supplement 1993*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1993

- 41 Heron DE, Karimpour S, Grigsby PW: Anaplastic thyroid carcinoma: comparison of conventional radiotherapy and hyperfractionation chemoradiotherapie in two groups. *Am J Clin Oncol* 25 (2002) 442-446
- 42 Hofmann GL, Thompsen NW, Heffron C: The solitary thyroid nodule. A reassessment. *Arch Surg* 105 (1972) 379-385
- 43 Hofstädter F: Frequency and morphology of malignant tumors of the thyroid before and after the introduction of iodine-prophylaxis. *Virchows Arch A Path Anat and Histol* 385 (1980) 263-270
- 44 Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK, Holzer S: Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 1 (2000) 202-217
- 45 Jatzko GR, Lisborg PH, Müller MG et al: Recurrent nerve palsy after thyroid operations-Principal nerve identification and literature review. *Surgery* 115 (1994) 139-144
- 46 Jensen MH, Davis K, Derrick L: Thyroid cancer: a computer assisted review of 5287 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 102 (1990) 51-65
- 47 Jung H, Schlager B: Rekurrensparesen nach Strumektomien. *Laryngo-Rhino-Otol* 79 (2000) 297-303
- 48 Junor EJ, Paul J, Nicholas SR: Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 18 (1992) 83-88
- 49 Kihara M, Miyauchi A, Yamauchi A, Yokomise H: Prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma. *Surg Today* 34 (2004) 394-398
- 50 Kim JH, Leeper RD: Treatment of anaplastic giant and spindle cell carcinoma of the thyroid gland with combination adriamycin and radiation therapy. A new approach. *Cancer* 52 (1983) 954-957
- 51 Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, Ito K, Tanaka S: Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999) 4043-4049
- 52 Kobayashi T, Asakawa H, Umeshita K, Takeda T, Maruyama H, Matsuzuka F, Monden M: Treatment of 37 Patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 18 (1996) 36-41

- 53 Kujath P: Die undifferenzierten Tumoren der Schilddrüse: Chirurgische Therapie. In Börner W, Reiners Chr (Hrsg): Schilddrüsenmalignome. Schattauer, Stuttgart, New York 1987 S.217-222
- 54 Kyriakides G, Sosin H: Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 179 (1974) 295-299
- 55 Lennquist S: Surgical strategy in thyroid carcinoma: A clinical review. *Acta Chir Scand* 152 (1986) 321-338
- 56 Li Volsi V, Brooks J, Arendash-Durand B: Anaplastic thyroid tumors: Immunohistology. *Am J Clin Path* 87 (1987) 434-442
- 57 Lam KY, Lo CY, Wan KY: Insular and anaplastic carcinoma of the Thyroid: a 45 year comparative study at a single institutioun and a review of the significance of p53 and p21. *Ann Surgery* 231 (2000) 329-338
- 58 Lahey FH: Routine Dissection and demonstration of recurrent laryngeal nerve in subtotalthyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 66 (1938) 775
- 59 Leisner B, Degelmann G, Dir W, Kanitz W, Büll U, Langhammer H, Lissner J, Pabst HW: Behandlungsergebnisse bei Struma maligna 1960-1980 Stellenwert der perkutanen Nachbestrahlung bei differenzierten Karzinomen. *Dtsch Med Wschr* 107 (1982) 1702-1707
- 60 Lo CY, Lam KY, Wan KY: Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 177 (1999) 337-339
- 61 Löhrs U, Permanetter W, Spelsberg F, Beitinger M: Das Schilddrüsenkarzinom im bayrischen Strumaendemiegebiet. *Klin Wochenschr* 58 (1980) 415-424
- 62 Lu WT, Lin JD, Huang HS, Chao TC: Does surgery improve the survival of patients with advanced anaplastic thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118 (1998) 728-731
- 63 Machens A, Hinze R, Lautenschlager C, Thomusch O, Dunst J, Dralle H: Extended surgery and early postoperative radiotherapy for undifferentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 11 (2001) 373-380
- 64 Mann K: Schilddrüsenkarzinome. In: Wilmans W, Huhn D, Wilms K (Hrsg.): *Interistische Onkologie*. Thieme, Stuttgart, New York, 1994, S. 600-611
- 65 Martins RG, Caplan RH, Lambert PJ, Rooney B: Managment of thyroid cancer of follicular origin: Gunderson / Lutheran Medical Center, 1969-1995. *J Am Coll Surg*, 185 (1997) 388-397

- 66 McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, van Herden JA, Goellner JR: Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 130 (2001) 1028-1034
- 67 Mendelsohn G, Bigner SH, Eggleston JC, Baylin SB, Wells SA Jr.: Anaplastic variants of medullary thyroid carcinoma: a light-microscopic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 4 (1980) 333-341
- 68 Meyer TH, Merkel S, Radespiel-Troeger M et al.: Störungen des Kalziumstoffwechsels nach Schilddrüsenresektion: Eine Analyse wesentlicher Einflußfaktoren. *Zentralbl Chir* 127 (2002) 429-434
- 69 Nel CJ C, van Herden JA, Goellner JR, et al.: Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicpathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 60 (1985) 51-58
- 70 Nelson G, Ordonez MD, Adel K, El-Naggar MD, Robert C, Hickey MD, Naguib A, Samaan MD: Anaplastic Thyroid Carcinoma. Immunohistochemical Study of 32 Cases. *Am J Clin Pathol* 96 (1991) 15-24
- 71 Nieuwenhuijzen AC, Bosman FT, van Bergen Henegouw JC, Cramer-Knijnenburg G, de la Riviere GB: Medullary differentiation of anaplastic thyroid carcinoma. *American J Clin Pathol* 77 (1982) 541-547
- 72 Nilsson O, Lindenberg J, Zedenius J, Ekman E, Tenwall J, Blomgren H, Grimelius L, Lundell G, Wallin G: Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. *World J Surg* 22 (1998) 725-730
- 73 Nishiyama RH, Dunn EL, Thompson NW: Anaplastic spindle and giant-cell thyroid tumors of the thyroid. *Cancer* 30 (1972) 113-127
- 74 Oberwittler H, Nawroth PP, Ziegler R, Seibel MJ: Klinik des Schilddrüsenkarzinoms. *Tumordiagn u Ther* 19 (1998) 52-55
- 75 Olbricht T, Jockenhövel F: Management des kalten Knotens und des Schilddrüsenmalignoms. *Z Gesamte Inn Med* 48 (1993) 575-584
- 76 Pasiaka JL: Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 1 (2003) 78-83
- 77 Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaserer K, Flores JA, Vierhapper H, Niederle B: Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg* 384 (1999) 284-293
- 78 Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaserer K, Flores JA, Vierhapper H, Niederle B: The value of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the differential diagnosis of the „cold“ thyroid nodule. *Wien Klin Wochenschr* 26 (1999) 240-245

- 79 Pluot M: What is the contribution of aspiration cytology? *Ann Chir* 1 (1999) 65-68
- 80 Pimpl W, Gruber W, Steiner H: Verlaufsbeobachtung von Recurrensparesen nach Schilddrüsenoperationen. *Chirurg* 53 (1982) 505-507
- 81 Preskitt JT, Lieberman ZH, Stephens J, Odom-Maryon T, Clarke KG, Wagman LD.: Surgical management of thyroid cancer invading the airway. *Ann Surg Oncol* 4 (1997) 403-408
- 82 Quadbeck B, Mann K: Die maligne Struma. Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms. *Tumordiagn u Ther* 19 (1998) 56-59
- 83 Reinwein D, Benker G, Windeck R, Eigler FW, Leder LD, Mlynek ML, Creutzig H, Reiners C: Erstsymptome bei Schilddrüsenmalignomen: Einfluß von Alter und Geschlecht in einem Jodmangelgebiet. *Dtsch Med Wochenschr* 114 (1989) 775-782
- 84 Reinwein D, Benker G, Windeck R: Schilddrüsenkarzinom: neue Erkenntnisse und therapeutische Strategie im Endemiegebiet. *Z Ges Inn Med* 43 (1988) 149-152
- 85 Ridell V: Thyroidectomy: prevention of bilateral recurrent nerve palsy. Results of identification of the nerve over 23 consecutive years (1946-69) with a description of an additional safety measure. *Br J Surg* 57 (1970) 1-4
- 86 Robbins KT, Medina JE, WolfeGT, Levine PA: Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117 (1991) 601-605
- 87 Rodriguez JM, Pinero A, Ortiz S, Moreno A, Sola J, Soria T, Robles R, Pavilla P: Clinical and histological differences in anaplastic thyroid carcinoma, *Eur J Surg*, 166 (2000) 34-38
- 88 Rogers JD, Lindberg RD, Hill CS, Gehan EG: Spindle and giant cell carcinoma of the thyroid: a different therapeutic approach. *Cancer* 34 (1978) 1328
- 89 Röher HD: Schilddrüse, In:Röher HD (Hrsg): *Endokrine Chirurgie*. Thieme, Stuttgart, New York, 1987
- 90 Röher HD, Goretzki PE, Wahl RA: Chirurgische Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. In: Börner W, Reiners Chr (Hrsg): *Schilddrüsenmalignome*. Schattauer, Stuttgart, New York, 1987, S.89-98
- 91 CF: Management of thyroid tumours. *British Journal of Hospital Medicine* 58 (1997) 68-72
- 92 Sachs L.: *Angewandte Statistik*. 7Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 1992, S 380-393

- 93 Sauerwein W: Perkutane Strahlentherapie beim Schilddrüsenkarzinom. Tumordiagn u Ther 19 (1998) 75-78
- 94 Sauerwein W, Reiners C, Lederbogen S: Kombinierte Strahlen-Chemotherapie beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom. In: Usadel KH, Weinheimer B (Hrsg): Schilddrüse 1995 Schilddrüsenerkrankungen in verschiedenen Lebensabschnitten. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1996, S.401-408
- 95 Scanlon EF, Kellog J, Winchester D, Larson R: The Morbidity of total thyroidectomy. Arch Surg. 116 (1981) 568-571
- 96 Schäfer R, Müller HA: Veränderungen im Spektrum maligner Schilddrüsentumoren. In: Verh. Dtsch. KrebsGes. 4, Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, New York, 1983, S.593-598
- 97 Scheumann GFW, Wegener G, Kemnitz J, Dralle H: Das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom: verbesserte Therapieergebnisse nach radikalem Ersteingriff und frühpostoperativer Radiatio. Helv Chir Acta 57 (1990) 57-60
- 98 Scheumann GFW, Wegener H, Dralle H: Radikale chirurgische Intervention mit konventioneller Radiatio versus multimodalem Therapieschema beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom. Wien Klin Wochenschr 102 (1990) 271-273
- 99 Schleusener H, Finke R, Bogner U: Die präoperative Diagnostik - Das Schilddrüsenmalignom. In: Buhr H., Mann B: Operationskurs Schilddrüse. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien, 1998, S.27-31
- 100 Schlumberger M, Parmentier C, Delisle MJ, Couette JE, Droz JP, Sarrazin D.: Combination Therapy for Anaplastic Giant Cell Thyroid Carcinoma. Cancer 67 (1991) 564-566
- 101 Schmitt-Gräff A: Schilddrüsenneoplasien-Pathologische Klassifikation. In: Buhr HJ, Mann B: Operationskurs Schilddrüse. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien, 1998, S.21-25
- 102 Schmitt-Gräff A: Feinnadelaspirationszytologie der Schilddrüse. In: Buhr HJ, Mann B: Operationskurs Schilddrüse. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien, 1998, S.53-56
- 103 Schmitt E, Freudenberg M, Kneller R, Vollmers E, Schümichen C, Hoffmann G: Häufigkeit und histologische Klassifizierung benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen im Operationsmaterial des Freiburger Pathologischen Institutes von 1945-1978. In: Schmidt HA, Wolf F, Mahlstedt J (Hrsg.): Nuklearmedizin,

- Schattauer, Stuttgart, New York, 1981
- 104 Schroder DM, Chambors A, France CJ: Operative strategy for thyroid cancer. Is total thyroidectomy worth the price? *Cancer* 10 (1986) 2320-2328
 - 105 Schröder S: Histologische Klassifikation der Schilddrüsentumoren—eine aktuelle Bestandsaufnahme. In: Lehnert H, Kopf D, Hensen J (Hrsg.): *Endokrine Tumoren. Prognostische Parameter, rationelle Diagnostik und Therapie.* Bundesdruckerei, Neu-Isenburg, 1995, S.3-11
 - 106 Schröder S: Morphologie und Prognose des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms. *Pathologie* 8 (1987) 73-80
 - 107 Schumann J: Operative Therapie der Schilddrüsenkarzinome. *Med Klin* 82 (1987) 742-747
 - 108 Schwemmler K: Lymphadenektomie im Halsbereich. *Chirurg* 60 (1989) 125-132
 - 109 Shimaoka K, Schoenfeld BA, De Wys WD, Creech RH, De Conti R: A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 56 (1985) 2155-2160
 - 110 Shvero J, Gal R, Avidor I, Hadar T, Kessler E: Anaplastic thyroid carcinoma: a clinical, histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 62 (1988) 319-325
 - 111 Simon D, Goretzki P E, Röher H D: Von limitierter bis erweiterter Radikalität der Operation beim Schilddrüsenkarzinom. *Praxis* 87 (1998) 383-388
 - 112 Sloan WC: Of the origin, characteristics and behavior of thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 14 (1954) 1309-1335
 - 113 Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A: Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 25 (2001) 617-622
 - 114 Takashima S, Takayama F, Wang J, Kobayashi S, Kadoya M: Using MR imaging to predict invasion of the recurrent laryngeal nerve by thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol* 180 (2003) 837-842
 - 115 Tallroth E, Wallin G, Lundell G, Löwhagen T, Einhorn J: Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 60 (1987) 1428-1431
 - 116 Tan RK, Finley RK, Driskoll D, Bakamiian V, Hicks WL: Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24 year experience. *Head Neck* 17 (1995) 41-47
 - 117 Tezelmann S, Clark OH: Current management of thyroid cancer. *Advances Surg* 28 (1995) 191-221
 - 118 Thomusch O et al.: Analysis of Surgery related complications in thyroid Carcinoma

- A German Prospective Multicenter Study with 275 Patients. *Acta Chir Austraca* Vol 33, No.4 (2001) 194-198
- 119 Tisell LE, Nilsson B, Molne J et al.: Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 20 (1996) 854-859
- 120 Tzavara I, Vlassopoulou B, Alevizaki C et al.: Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from Greece. *Clin Endocrinol* 50 (1999) 643-654
- 121 Ventkatesh YSS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA: Anaplastic Carcinoma of the Thyroid. A clinicpathologic study of 121 cases. *Cancer* 66 (1990) 321-330
- 122 Voutilainen PE, Multanen M, Haapiainen RK, Leppaniemi AK, Sivula AH: Anaplastic thyroid carcinoma survival. *World J Surg* 23 (1999) 975-978
- 123 Wallgren A, Norin T: Combined chemotherapie in spindle and giant cell carcinoma of the thyroid gland: report of a case. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 12 (1973) 17-20
- 124 Wanebo H, Coburn M, Teates D et al.: Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 227 (1998) 912-921
- 125 Wenisch HJC, Wagner RH, Schumm-Draeger PM, Encke A: Cytostatic drug therapy in anaplastic thyroid carcinoma. *World J Surg* 10 (1986) 762-769
- 126 Wey W, Arnoux A: Persönliche Erfahrungen bei der Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen über 15 Jahre. *Arch Oto-Rhino-Laryngol Suppl.2* (1991) 245-250
- 127 Williams ED: Mechanisms and pathogenesis of thyroid cancer in animals and man. *Mutat Res* 333 (1995) 123-129
- 128 Wisemann SM, Loree TR, Rigual NR, Hicks WL, Douglas WG, Anderson GR, Stoler DL: Anaplastic transformation of thyroid cancer: review of clinical, pathologic and molecular evidence provides new insights into disease biology and future therapy. *Head Neck* 25 (2003) 662-670
- 129 Younes N, Robinson B, Delbridge L: The aetiology, investigation and management of surgical disorders of the thyroid gland. *Aust N Z J Surg* 66 (1996) 481-490
- 130 Zornig C, de Heer K, Koenecke S, Engel U, Bay V: Darstellung des Nervus recurrens bei Schilddrüsenoperationen - Standortbestimmung. *Chirurg* 60 (1989) 44-48

7. Anhang

Thesen

- 1.) Der sehr hohen Anzahl gutartiger Schilddrüsenerkrankungen steht eine geringe Anzahl von malignen Schilddrüsenerkrankungen gegenüber. Diese gilt es sicher zu erkennen. Dies kann nur durch konsequente Anwendung der zur Verfügung stehenden Diagnostika erreicht werden.
- 2.) Das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen sind signifikant älter als Patienten mit medullären oder differenzierten Karzinomen der Schilddrüse ($p < 0,0001$).
- 3.) Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen haben eine signifikant kürzere Beschwerdedauer als Patienten mit differenzierten und medullären Schilddrüsenkarzinomen ($p = 0,006$).
- 4.) Das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom ist ein infiltrativ und expansiv wachsender Tumor. Symptome und Befunde, die dieses expansive Tumorwachstum zum Ausdruck bringen, sind bei Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen signifikant häufiger anzutreffen als bei Patienten mit differenzierten beziehungsweise medullären Karzinomen der Schilddrüse (Größenzunahme: $p = 0,023$; Schluckbeschwerden: $p = 0,04$; Heiserkeit: $p < 0,0001$; Luftnot: $p = 0,04$, Stridor: $p < 0,0001$; Schmerzen: $p = 0,002$).
- 5.) Das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom findet sich signifikant häufiger in multinodösen Strumen mit derber Konsistenz und eingeschränkter Verschieblichkeit ($p < 0,0001$).
- 6.) Die im klinischen Gebrauch befindlichen und routinemäßig bestimmbaren Laborparameter sind nicht geeignet, bei Patienten mit undifferenzierten Karzinomen der Schilddrüse die Erkrankung zu erkennen.
- 7.) Die Feinnadelaspirationszytologie erwies sich als geeignetes diagnostisches Mittel zur Erkennung der Malignomerkrankung bei Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen.

- 8.) Zum Zeitpunkt der chirurgischen Intervention haben undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome häufig die Organkapsel durchbrochen und infiltrieren bereits perithyreoidale Strukturen. Eine frühere Diagnosestellung könnte eventuell durch konsequenten Einsatz der Feinnadelaspirationszytologie erreicht werden.
- 9.) Radikalität und Resektionsausmaß hatten bei den in der Studie untersuchten T4-Karzinomen keinen signifikanten Einfluß auf das postoperative Überleben.
- 10.) Die Darstellung der Nebenschilddrüsen stellt keinen Risikofaktor zur Entstehung eines postoperativ-permanenten Hypoparathyreoidismus dar.
- 11.) Bei Patienten mit multimodalem Therapieansatz kann eine längere postoperative Überlebenszeit festgestellt werden.


Anlage 1

Übersichtsdarstellung der beteiligten Kliniken



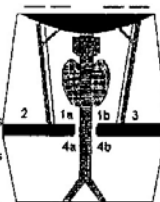
Anlage 2

Erfassungsbogen Maligne Struma Seite 1

<p>Patientendaten Kliniknummer Initialen Geb.-Datum Pat. ID</p>	<p style="text-align: center;">Qualitätssicherung maligne Struma Ostdeutsche Arbeitsgruppe Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Klinik für Allgemeinchirurgie Direktor: Prof. Dr. H. Dralle Klinikum Kröllwitz; Ernst-Grube-Str. 40; 06097 Halle/S. Tel.: (03 45) 5 57-2314 Fax.: (03 45) 5 57-2551 strumastudie@medizin.uni-halle.de</p> <div style="text-align: right;">  </div>																																																																																																																						
PATIENTENDATEN / ANAMNESE / DIAGNOSTIK																																																																																																																							
<p>001 Geschlecht <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich</p> <p>002 Aufnahme datum _____ 19 ____</p> <p>003 Entlassungsdatum _____ 19 ____</p> <p>004 klinische Symptome <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Luftnot <input type="checkbox"/> Stridor <input type="checkbox"/> Schluckbeschwerden <input type="checkbox"/> Heiserkeit <input type="checkbox"/> Einflusstauung <input type="checkbox"/> Diarrhöe <input type="checkbox"/> Halslymphome <input type="checkbox"/> k.A. <input type="checkbox"/> Struma <input type="checkbox"/> Schilddrüsenknoten <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>005 Größenzunahme _____ Monate</p> <p>Präoperative Diagnostik</p> <p>007 Struma-Typ <input type="checkbox"/> keine Struma <input type="checkbox"/> diffuse Struma <input type="checkbox"/> solitärer Knoten <input type="checkbox"/> multiple Knoten</p> <p>008 Konsistenz des Tumors <input type="checkbox"/> weich <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> derb <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>009 Verschieblichkeit <input type="checkbox"/> nicht eingeschränkt <input type="checkbox"/> eingeschränkt <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>010 SD-Sonographie Tumorknoten <table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width:50%; border: none;"> <input type="checkbox"/> echoarm <input type="checkbox"/> echogleich/reich/komplex <input type="checkbox"/> Vd Lymphknotenmetast. <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A. <input type="checkbox"/> kalt <input type="checkbox"/> heiß/warm <input type="checkbox"/> diffus <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A. </td> <td style="width:50%; border: none;"> <input type="checkbox"/> echoarm <input type="checkbox"/> echogleich/reich/komplex <input type="checkbox"/> Vd Lymphknotenmetast. <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A. <input type="checkbox"/> kalt <input type="checkbox"/> heiß/warm <input type="checkbox"/> diffus <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A. </td> </tr> </table> </p> <p>011 SD-Szintigraphie Tumorknoten <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>012 Tracheazielaufnahme <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>013 Ösophagusbreischluck <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>014 Ösophaguskopie <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>015 Laryngo-/Tracheoskopie <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>016 CT <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>017 MRT <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>018 PET <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>019 Octreotid-Szintigr. <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>020 Skelett-Szintigraphie <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>021 (F)T3 <input type="checkbox"/> erniedrigt <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> erhöht <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>022 (F)T4 <input type="checkbox"/> erniedrigt <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> erhöht <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>023 TSH <input type="checkbox"/> erniedrigt <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> erhöht <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>024 Kalzium <input type="checkbox"/> erniedrigt <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> erhöht <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>025 Thyreoglobulin <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> erhöht <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>026 Calcitonin <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> erhöht <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>027 Pentagastrintest <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> erhöht <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>028 CEA <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> erhöht <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>029 RET-Mutation <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>030 präoperative Zytologie <input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> suspekt <input type="checkbox"/> maligne <input type="checkbox"/> unklassifizierbar <input type="checkbox"/> nicht verwertbar <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>031 präoperative Histologie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> PTC <input type="checkbox"/> FTC <input type="checkbox"/> DMTc <input type="checkbox"/> DUTC <input type="checkbox"/> sonstige</p> <p>032 präoperative Lymphknoten PE <input type="checkbox"/> Lokalisation.....</p> <p>033 Fernmetastasen <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Lunge <input type="checkbox"/> Knochen <input type="checkbox"/> Leber <input type="checkbox"/> Gehirn/Schädel <input type="checkbox"/> sonstiges</p> <p>034 Trachealeinengung <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Restvolumen > 1/3 <input type="checkbox"/> Restvolumen < 1/3 <input type="checkbox"/> Tracheomalazie <input type="checkbox"/> k.A.</p> <p>035 präoperative Rekurrensparese <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig <input type="checkbox"/> keine</p> <p>036 Einstufung des präoperativen AZ (ASA-Klassifikation) <input type="checkbox"/> gesunder Patient <input type="checkbox"/> Pat. mit leichter Allgemeinerkrankung/Einschränkung <input type="checkbox"/> Pat. mit schwerer Allgemeinerkrankung <input type="checkbox"/> inaktivierende Allgemeinerkrankung <input type="checkbox"/> moribunder Pat.</p>	<input type="checkbox"/> echoarm <input type="checkbox"/> echogleich/reich/komplex <input type="checkbox"/> Vd Lymphknotenmetast. <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A. <input type="checkbox"/> kalt <input type="checkbox"/> heiß/warm <input type="checkbox"/> diffus <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.	<input type="checkbox"/> echoarm <input type="checkbox"/> echogleich/reich/komplex <input type="checkbox"/> Vd Lymphknotenmetast. <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A. <input type="checkbox"/> kalt <input type="checkbox"/> heiß/warm <input type="checkbox"/> diffus <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.	<p>Vorbestehende gutartige SD-Erkrankung</p> <p>037 Rezidivstruma <input type="checkbox"/></p> <p>038 Struma multinodosa <input type="checkbox"/></p> <p>039 Struma uninodosa <input type="checkbox"/></p> <p>040 M. Basedow <input type="checkbox"/></p> <p>041 Autonomie <input type="checkbox"/></p> <p>042 Retrosternale Struma <input type="checkbox"/></p> <p>043 Thyreoiditis <input type="checkbox"/> akut <input type="checkbox"/> subakut <input type="checkbox"/> chronisch</p> <p>Vorangegangene Behandlung wegen gutartiger SD-Erkrankung</p> <p>044 medikamentös <input type="checkbox"/></p> <p>045 operativ / OP-Datum _____ 19 ____</p> <p>046 Radio-Jod/ Datum _____ 19 ____</p> <p>SD-Karzinom-Risikofaktoren</p> <p>047 SD-Karzinom <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> MTC <input type="checkbox"/> PTC <input type="checkbox"/> andere in Familie</p> <p>048 endokrine Karzinome <input type="checkbox"/> in Familie</p> <p>049 frühere Strahlenexposition <input type="checkbox"/> wann: _____ 19 ____</p> <p>050 andere Tumorerkrankung <input type="checkbox"/> welche</p> <p>Vorangegangene Operationen wegen SD-Karzinom</p> <p>051 SD-OP <input type="checkbox"/></p> <p>052 1. <input type="checkbox"/> intern OP-Datum _____ 19 ____ <input type="checkbox"/> extern</p> <p>053 2. <input type="checkbox"/> intern OP-Datum _____ 19 ____ <input type="checkbox"/> extern</p> <p>054 3. <input type="checkbox"/> intern OP-Datum _____ 19 ____ <input type="checkbox"/> extern</p> <table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width:60%;"></td> <td style="width:10%; text-align: center;">1.</td> <td style="width:10%; text-align: center;">2.</td> <td style="width:10%; text-align: center;">3.</td> </tr> <tr> <td>subtotale Resektion</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>055 rechts</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>056 links</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>057 beidseitig</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Hemithyreoidektomie</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>058 rechts</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>059 links</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>060 tot. Thyreoidektomie</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Lymphadenektomie</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>061 K1</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>062 K2</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>063 K3</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>064 K4</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Weichteilresektion</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>065 Nerv</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>066 Gefäß</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>067 Muskulatur</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>068 Trachea</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>069 Ösophagus</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Radikalität</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">1.</td> <td style="text-align: center;">2.</td> <td style="text-align: center;">3.</td> </tr> <tr> <td>070 R0</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>071 R1</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>072 R2</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>postoperative Therapie</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>073 Radio-Jod</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>074 externe Bestrahlung</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>075 Chemotherapie</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		1.	2.	3.	subtotale Resektion				055 rechts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	056 links	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	057 beidseitig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hemithyreoidektomie				058 rechts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	059 links	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	060 tot. Thyreoidektomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lymphadenektomie				061 K1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	062 K2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	063 K3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	064 K4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Weichteilresektion				065 Nerv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	066 Gefäß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	067 Muskulatur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	068 Trachea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	069 Ösophagus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Radikalität					1.	2.	3.	070 R0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	071 R1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	072 R2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	postoperative Therapie				073 Radio-Jod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	074 externe Bestrahlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	075 Chemotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> echoarm <input type="checkbox"/> echogleich/reich/komplex <input type="checkbox"/> Vd Lymphknotenmetast. <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A. <input type="checkbox"/> kalt <input type="checkbox"/> heiß/warm <input type="checkbox"/> diffus <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.	<input type="checkbox"/> echoarm <input type="checkbox"/> echogleich/reich/komplex <input type="checkbox"/> Vd Lymphknotenmetast. <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A. <input type="checkbox"/> kalt <input type="checkbox"/> heiß/warm <input type="checkbox"/> diffus <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.																																																																																																																						
	1.	2.	3.																																																																																																																				
subtotale Resektion																																																																																																																							
055 rechts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
056 links	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
057 beidseitig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
Hemithyreoidektomie																																																																																																																							
058 rechts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
059 links	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
060 tot. Thyreoidektomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
Lymphadenektomie																																																																																																																							
061 K1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
062 K2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
063 K3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
064 K4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
Weichteilresektion																																																																																																																							
065 Nerv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
066 Gefäß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
067 Muskulatur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
068 Trachea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
069 Ösophagus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
Radikalität																																																																																																																							
	1.	2.	3.																																																																																																																				
070 R0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
071 R1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
072 R2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
postoperative Therapie																																																																																																																							
073 Radio-Jod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
074 externe Bestrahlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				
075 Chemotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																				

Anlage 3

AKTUELLE THERAPIE		108 Transfusionsbedarf _____ EK	
076 OP-Datum _____ 1998		109 Aprotinin <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
077 Operateur nach Schlüssel _____		110 lokales Hämostyptikum <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
078 Antibiotika <input type="checkbox"/>		111 Schnellschnitt <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> benigne <input type="checkbox"/> fraglich/maligne <input type="checkbox"/> maligne	
079 OP-Dauer _____ min		HISTOLOGIE	
Art des Eingriffs		112 Histologische Diagnose	
080 Knotenexstirpation	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig	<input type="checkbox"/> normales SD-Gewebe	
081 subtotale Resektion	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig	<input type="checkbox"/> Zyste <input type="checkbox"/> de Quervain <input type="checkbox"/> Hashimoto	
082 Hemithyreoidektomie	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> Riedel <input type="checkbox"/> Knotenstruma	
083 tot. Thyreoidektomie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Basadow <input type="checkbox"/> follikuläres Adenom	
084 prophylaktische Thyreoidektomie bei familiären MTC	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> PTC <input type="checkbox"/> PTC-oxypbil (onkozytar)	
085 beidseitige en-bloc Resektion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> FTC <input type="checkbox"/> FTC-oxypbil (onkozytar)	
086 Tracheopexie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> k.A.	<input type="checkbox"/> MTC <input type="checkbox"/> sporadisch <input type="checkbox"/> familiar	
verbleibender Schilddrüsenrest¹ / Resektatgewicht²		<input type="checkbox"/> UTC <input type="checkbox"/> malignes Lymphom	
087 rechts	(1) _____ ml (2) _____ g	<input type="checkbox"/> anderes SD-Malignom	
088 links	(1) _____ ml (2) _____ g	<input type="checkbox"/> Metastase(n) in SD	
Ausmaß der Lymphknotendissektion		SD-Tumorbefall	
Kompartiment	LK-Dissektion	113 rechter Lobus <input type="checkbox"/> unifokal <input type="checkbox"/> multifokal	
	keine	114 linker Lobus <input type="checkbox"/> unifokal <input type="checkbox"/> multifokal	
	selektiv	115 Isthmus <input type="checkbox"/>	
	systematisch	116 Lobus pyramidalis <input type="checkbox"/>	
	histo. befallen	117 max. Tumordurchmesser _____ cm	
	untersucht (gesamt)	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> Isthmus <input type="checkbox"/> k.A.	
089 K1a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> k.A.	
090 K1b	<input type="checkbox"/>	118 postop. SD-Karzinom als Zufallsbefund	
091 K1 gesamt	<input type="checkbox"/>	119 Radikalität <input type="checkbox"/> R0 <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2	
092 K2	<input type="checkbox"/>	120 pTNM T N M	
093 K3	<input type="checkbox"/>	POSTOPERATIVER VERLAUF	
094 K4a	<input type="checkbox"/>	121 prolongierte Beatmung <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
095 K4b	<input type="checkbox"/>	122 postoperative Komplikationen	
096 K4 gesamt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Wundinfektion	
097 gesamt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Serum/Hämatom <input type="checkbox"/> Wunddehiscenz	
098 Weichteilresektion	<input type="checkbox"/> Gefäß <input type="checkbox"/> Muskulatur <input type="checkbox"/> Trachea <input type="checkbox"/> Ösophagus <input type="checkbox"/> partiell <input type="checkbox"/> komplett <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig	<input type="checkbox"/> pulmonal <input type="checkbox"/> kardiovaskulär	
099 Sternotomie	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig	<input type="checkbox"/> thrombembolisch <input type="checkbox"/> cerebral	
100 Thorakotomie	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig	<input type="checkbox"/> Reintubation <input type="checkbox"/> Sepsis	
101 Rekurrenzdarstellung	<input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.	<input type="checkbox"/> sonstige	
102 Rekurrensinfiltration	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig <input type="checkbox"/> k.A.	123 Rekurrensparese (nur durch HNO bis 3. Wo.)	
103 Rekurrensresektion	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.	124 Phrenicusparese <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig	
104 Nebenschilddrüsen darstellung	<input type="checkbox"/> re. oben <input type="checkbox"/> li. oben <input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> k.A.	125 Armplexusläsion <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig	
105 Art der Darstellung	<input type="checkbox"/> re. unten <input type="checkbox"/> li. unten <input type="checkbox"/> k.A.	126 Accessoriusläsion <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig	
106 intraoperative Komplikationen	<input type="checkbox"/> Lupenbrille <input type="checkbox"/> OP-Mikroskop <input type="checkbox"/> Neuromonitoring	127 Horner-Syndrom <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig	
107 synchrone Fernmetastasenresektion	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Rekurrensverletzung <input type="checkbox"/> Gefäßverletzung <input type="checkbox"/> Blutung <input type="checkbox"/> Tracheaverletzung <input type="checkbox"/> Ösophagusverletzung <input type="checkbox"/> sonstige	128 Hypokalzämie substituionspflichtig <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> k.A.	
	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Lunge <input type="checkbox"/> Knochen <input type="checkbox"/> Leber <input type="checkbox"/> sonstiges	129 Reoperation <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Nachblutung <input type="checkbox"/> Infekt <input type="checkbox"/> sonstige	
		130 Tracheotomie <input type="checkbox"/>	
		131 Wundspreizung <input type="checkbox"/>	
		132 verstorben am _____ 19 ____	
		133 Todesursache 1. _____	
		2. _____	
		3. _____	
		134 Entlassung <input type="checkbox"/> nach Hause <input type="checkbox"/> sonstige Klinik <input type="checkbox"/> Reha <input type="checkbox"/> Pflegeheim <input type="checkbox"/> Tod	
		135 postoperative Therapie <input type="checkbox"/> Radio-Jod <input type="checkbox"/> Externe Bestrahlung <input type="checkbox"/> Chemotherapie <input type="checkbox"/> keine	
Abkürzungen		Klinik und Name des Arztes (Tel., Fax)	
n.d.	nicht durchgeführt		
k.A.	keine Angabe		
n.b.	nicht bestimmt		
PTC	papilläres SD-Karzinom		
FTC	follikuläres SD-Karzinom		
MTC	medulläres SD-Karzinom		
UTC	undifferenziertes SD-Karzinom		



Name: Fröbrich
Vorname: Peter
Geburtstag: 28.01.1968
Geburtsort: Heilbad Heiligenstadt (Thüringen)
Konfession: ohne
Familienstand: ledig

Schulbildung:

September 1974 Einschulung in Dingelstädt (Thüringen)
1974-1984 Besuch der 10-klassigen Oberschule
Abschluß mit dem Prädikat „Auszeichnung“
1984-1986 Besuch der Erweiterten Oberschule in Heilbad Heiligenstadt
Abschluß mit dem Prädikat „Auszeichnung“
1986-1989 Armeedienst

Studium:

10/89 bis 10/95 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität
in Jena einschließlich des Praktischen Jahres
Hochschulabschluß mit dem Gesamtprädikat „Gut“

Ärztliche Tätigkeit:

10/95 bis 05/97 AiP und AiW im Katholischen Krankenhaus „St.Johann Nepomuk“
in den Abteilungen Allgemein Chirurgie und Traumatologie
06/97 bis 03/02 Arzt in Weiterbildung im Kreiskrankenhaus Schmalkalden gGmbH
in den Abteilungen Allgemein Chirurgie und Traumatologie und
Intensivmedizin
04/02 bis 10/02 Arzt in Weiterbildung im SRH-Klinikum Suhl, Abteilung für
Gefäß- und Thoraxchirurgie
10/02 bis 11/03 Arzt in Weiterbildung im Kreiskrankenhaus Schmalkalden gGmbH
Abteilung Traumatologie
11/03 erfolgreiches Bestehen der Facharztprüfung
seither Stationsarzt der Traumatologischen Abteilung des
Kreiskrankenhauses Schmalkalden

Selbständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

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

Frühere Promotionsversuche des Autors bestehen nicht. Die vorliegende Arbeit wurde weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgestellt.

Floh-Seligenthal, 29.11.2004

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herr Professor Dr.med.H. Dralle für die freundliche Überlassung des Themas und die stets konstruktive Unterstützung insbesondere bei den regelmäßig von ihm organisierten Doktorrandenkolloquien.-

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr.med.O.Gimm für die kontinuierliche Unterstützung. Seine wissenschaftlichen Anregungen haben den Fortgang der Arbeit entscheidend beeinflußt.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir stets mit viel Verständnis zur Seite standen und mir die Zeit und vor allem die Kraft gaben, diese Arbeit erfolgreich zu beenden.