

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Direktor: Prof. Dr. Henning Dralle

Langzeitverlauf bei Schilddrüsenkarzinompatienten mit aerodigestiver Infiltration

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anja Schmeil, geb. Meinicke

geboren am 19.07.1980 in Halle (Saale)

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. M. Brauckhoff

2. Prof. Dr. med. S. Plontke

3. Prof. Dr. med. S. Leinung

eingereicht am: 02.11.2010

verteidigt am: 16.11.2011

Referat

Das Ausmaß der chirurgischen Therapie bei Schilddrüsenkarzinomen mit Infiltration des Aerodigestivtraktes wird kontrovers diskutiert. Entscheidend für das operative Konzept sind dabei vor allem gute therapeutische Ergebnisse mit möglichst niedriger Morbidität und Mortalität sowie guter postoperativer Lebensqualität.

In der vorliegenden Dissertation wurden anhand von 62 Operationen bei 61 Patienten die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung lokal-invasiver Schilddrüsenkarzinome mit Infiltration des Aerodigestivtraktes in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass Schilddrüsenoperationen bei invasiven Tumoren mit Beteiligung des Luft- und Speiseweges an einem großen, spezialisierten Zentrum mit einer Mortalitätsrate < 5 % durchführbar sind.

Perioperative Morbidität und Mortalität korrelierten dabei mit dem Resektionsausmaß. Nach R0-Resektion betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 55 %. Nicht resezierte Patienten und Patienten, die mit Shaving (tangentiale nichttransmurale Resektionen im Sinne von extramukösen Muskularisresektionen ohne Lumeneröffnung) behandelt wurden, wiesen demgegenüber 5-Jahres-Überlebensraten von 11 % bzw. 16 % auf.

Den größten prognostischen Einfluss auf das Überleben sowie auf das Auftreten von Lokalrezidiven hatten Tumorphistologie (differenziertes Schilddrüsenkarzinom mit günstigen Ergebnissen) und vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion). Im Falle einer R0-Resektion war das Resektionsverfahren prognostisch unbedeutend. Weitere Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben waren ASA-Kategorie, Operationsverfahren und postoperative Therapie.

Lokal- und Fernrezidivraten betragen 20 % bzw. 14 %. Tumorphistologie und unvollständige Tumorentfernung (R1/R2-Resektion) waren Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv.

Die funktionellen Ergebnisse waren bei mehr als 75 % der Patienten gut bzw. sehr gut. 89% der befragten Patienten gaben an, die Operation, sofern nötig, wiederholen zu lassen.

Inhaltsverzeichnis

REFERAT	II
INHALTSVERZEICHNIS	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG	1
1.1 SCHILDDRÜSENKARZINOME.....	1
1.1.1 <i>Differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC)</i>	1
1.1.2 <i>Schlecht-differenzierte Schilddrüsenkarzinome (PDTC)</i>	3
1.1.3 <i>Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)</i>	3
1.1.4 <i>Undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom (UTC)</i>	4
1.2 PATHOLOGIE DER AERODIGESTIVTRAKTINFILTRATION	5
1.3 RESEKTIONSFORMEN AN TRACHEA UND ÖSOPHAGUS BEI AERODIGESTIVER INVASION DURCH EIN SCHILDDRÜSENKARZINOM.....	6
1.4 MORBIDITÄT NACH RESEKTIONEN AN TRACHEA UND ÖSOPHAGUS	7
1.5 LEBENSQUALITÄT NACH RESEKTIONEN AN TRACHEA UND ÖSOPHAGUS	7
2 ZIELSTELLUNG	8
3 PATIENTEN UND METHODEN	9
3.1 PATIENTEN	9
3.2 OPERATIONSVERFAHREN	13
3.2.1 <i>Operationen an Schilddrüse und Lymphknoten</i>	13
3.2.2 <i>Operationen an Larynx / Trachea / Pharynx / Ösophagus</i>	13
3.2.3 <i>Spezifische Komplikationsvermeidung</i>	17
3.3 DATENERFASSUNG	18
3.3.1 <i>Datenquellen</i>	18
3.3.2 <i>Datenakquisition</i>	18
3.3.3 <i>Komplikationserfassung</i>	19
3.3.4 <i>Histopathologische Untersuchungen</i>	19
3.4 FOLLOW-UP	20
3.5 STATISTIK.....	22
4 ERGEBNISSE	23
4.1 OPERATIONS AUSMAß UND HISTOPATHOLOGISCHE BEFUNDE	23

4.1.1	<i>Primäroperationen (n = 25)</i>	23
4.1.2	<i>Reoperationen (n = 37)</i>	23
4.1.3	<i>Trachea- und Ösophagusresektion (n = 34)</i>	25
4.1.4	<i>Shavingoperationen an der Trachea (n = 19)</i>	25
4.1.5	<i>Explorative Eingriffe (n = 9)</i>	25
4.1.6	<i>Tracheostoma</i>	28
4.1.7	<i>Tumorbiologische Merkmale</i>	28
4.2	PERIOPERATIVE MORBIDITÄT	29
4.2.1	<i>Hypoparathyreoidismus</i>	30
4.2.2	<i>Recurrensparese</i>	30
4.2.3	<i>Wundinfektionen</i>	30
4.2.4	<i>Pneumonie</i>	30
4.2.5	<i>Nachblutung</i>	31
4.2.6	<i>Tracheo-ösophageale Fistel</i>	31
4.2.7	<i>Ischämie freier Dünndarmtransplantate</i>	33
4.2.8	<i>Ischämie von Muskelplastiken</i>	34
4.2.9	<i>Postoperative Mortalität</i>	35
4.3	OPERATIONSDAUER UND POSTOPERATIVE KRANKENHAUSVERWEILDAUER	35
4.4	ÜBERLEBENSANALYSE	37
4.4.1	<i>Postoperative Therapieverfahren</i>	37
4.4.2	<i>Überlebensdaten</i>	38
4.4.3	<i>Prognosefaktoren</i>	40
4.4.4	<i>Lokalrezidive</i>	45
4.5	ERGEBNISSE DER PATIENTENBEFRAGUNG	48
4.5.1	<i>Operationszufriedenheit</i>	48
4.5.2	<i>Lebensqualität bei Tracheostoma</i>	48
4.5.3	<i>Allgemeinzustand</i>	48
4.5.4	<i>Postoperative Beschwerden</i>	49
4.5.5	<i>Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit</i>	52
4.5.6	<i>Häufigkeit von Arztbesuchen</i>	53
5	DISKUSSION	54
5.1	SYSTEMATISCHE LITERATURANALYSE	54
5.2	CHIRURGISCHE MORBIDITÄT	56
5.3	TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN	59
5.4	LOKALREZIDIVRATE	60
5.5	PROGNOSEFAKTOREN	62

5.6	FUNKTIONELLE SELBSTBEURTEILUNG	64
5.7	RESEKTABILITÄTSKRITERIEN	65
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	67
7	LITERATURVERZEICHNIS	68
8	ANHANG FRAGEBÖGEN	76
9	THESEN	80
	LEBENS LAUF.....	IX
	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG UND ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE	X
	DANKSAGUNG.....	XI

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ACC	Arteria carotis communis
ASA	American Association of Anaesthesia (Instrument zur Einteilung von Patienten entsprechend ihres körperlichen Zustandes)
ASA 1	normaler, gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist
AVGC	Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ca	Karzinom
CEA	carcinoembryonales Antigen
DTC	differenziertes Schilddrüsenkarzinom (<i>differentiated thyroid carcinoma</i>)
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom (<i>follicular thyroid carcinoma</i>)
FU	Follow-up
Histo	Histologie
Hz	Hertz
ION	intraoperatives Neuromonitoring
K1	zentrozervikales Kompartiment
K2	rechtes zervikolaterales Kompartiment
K3	linkes zervikolaterales Kompartiment
K4	mediastinales Kompartiment
KI	Konfidenzintervall
LAE	systematische Lymphadenektomie
LKM	Lymphknotenmetastase
m	männlich
M.	Musculus
max.	maximal
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MEN-2B	multiple endokrine Neoplasie Typ 2B
MLU	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
MRT	Magnetresonanztomographie

MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom (<i>medullary thyroid carcinoma</i>)
NLR	Nervus laryngeus recurrens
n.s.	nicht signifikant
NSD	Nebenschilddrüse
N-Status	Lymphknotenstatus (N0 / N1 / Nx)
OP	Operation
ÖSR	Ösophagussegmentresektion
ÖWR	Ösophaguswandresektion
PDS	Polydioxanon (Nahtmaterial)
PDTC	schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom (<i>poorly differentiated thyroid carcinoma</i>)
PE	Probeexzision
PE-Ca	Plattenepithelkarzinom
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PTC	papillären Schilddrüsenkarzinom (<i>papillary thyroid carcinoma</i>)
PTH	Parathormon
RET-Mutation	Mutation eines Onkogens (<i>rearranged during transfection</i>)
Rest-TT	Restthyreoidektomie
RJT	Radioiodtherapie
SA	Standardabweichung
SF-12 ®	Selbstbeurteilungsbogen zum allgemeinen Gesundheitszustand (<i>short form 12-Item Health Survey</i>)
SPSS	Statistiksoftware, Warenzeichen der SPSS Inc. ®
TNM	Stadieneinteilung von malignen Tumoren (<i>Tumor Nodes Metastasen</i>)
TÖF	tracheo-ösophageale Fistel
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TSR	Tracheasegmentresektion
TS	Tracheostoma
TT	Totale Thyreoidektomie
TWR	Tracheawandresektion
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>)
UTC	undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom (<i>undifferentiated thyroid carcinoma</i>)

UW-QOL	Selbstbeurteilungsfragebogen zur Lebensqualität (<i>University of Washington – Quality of Life</i>)
VJI	Vena jugularis interna
w	weiblich

1 Einleitung

Die Inzidenz maligner Erkrankungen der Schilddrüse beträgt in Europa 2-3 Fälle pro 100 000 Einwohner. Schätzungsweise erkranken 2800 Menschen pro Jahr in Deutschland an diesem Tumor [1]. Generell sind Schilddrüsenkarzinome selten und machen in Deutschland nur circa 0,5-1 % aller Karzinomerkrankungen aus [2].

Die alterskorrigierte Mortalitätsrate liegt mit 0,5 Einwohner pro 100 000 Einwohner pro Jahr deutlich niedriger als die Zahl der Neuerkrankungen, dies verdeutlicht die gute Prognose des Schilddrüsenkarzinoms [2].

Die Infiltration des aerodigestiven Systems durch ein invasives Karzinom der Schilddrüse ist ein seltenes Ereignis und tritt bei ungefähr 6 % der Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom auf [3-5]. Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom kommt es aufgrund der anatomischen Nähe zu einer Invasion der oberen Luftwege, der geraden oder schrägen Halsmuskulatur beziehungsweise des Nervus laryngeus recurrens [4]. Bei circa einem Viertel der Patienten wird der Ösophagus infiltriert, in 30 % der Fällen werden die großen Halsvenen, in 5-8 % die Arteria carotis communis bzw. der Nervus vagus infiltriert [4, 6].

Diese fortgeschrittenen Tumordinfiltrationen führen zu einer deutlich schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit [7-14], da die Infiltration der umliegenden wichtigen Organe die Haupttodesursache darstellt [8, 14].

Bislang gibt es keinen Konsens über die Operationsindikation und das Operationsausmaß in diesen Fällen, insbesondere dann, wenn aufwändige Rekonstruktionen des Luft- und Speiseweges nötig werden [8, 15]. Zudem gibt es wenige Studien im Hinblick auf die Lebensqualität nach ausgedehnten Resektionsverfahren im Halsbereich.

1.1 Schilddrüsenkarzinome

1.1.1 Differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC)

Zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen werden die histologischen Tumorformen des papillären (PTC) und follikulären (FTC) Schilddrüsenkarzinoms gezählt. Beide stammen vom Follikelepithel der Thyreozyten ab und stellen 70-80 % der Schilddrüsenkarzinome dar [16].

Das PTC zeigt typischerweise papilläre Drüsenstrukturen, blasse Zellkerne (Milchglaskerne) und Verkalkungen (Psammomkörper) [17]. Das FTC ist gekennzeichnet durch eine follikuläre Zelldifferenzierung ohne das Vorhandensein von diagnostischen

Kriterien des PTC. Die Unterscheidung vom follikulären Schilddrüsenadenom ist mitunter schwierig. Da differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC) und deren Metastasen die epithelspezifischen Eigenschaften behalten, findet in diesem Gewebe weiterhin Iodaufnahme und Proteinsynthese statt.

Das PTC ist ein Tumor des jüngeren Lebensalters und metastasiert frühzeitig vorwiegend über die Lymphwege in die regionären Lymphknoten [18]. Seltener zeigt sich eine hämatogene Fernmetastasierung, in diesem Fall sind vor allem Lunge und Skelett betroffen. Das FTC tritt überwiegend um das 50. Lebensjahr auf und metastasiert vorwiegend hämatogen in Lunge und Skelett, nur in 5-15 % treten Lymphknotenmetastasen auf [19, 20].

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome haben insgesamt eine sehr gute Prognose. So werden in aktuellen Untersuchungen 10- und 20-Jahres-Überlebensraten für das papilläre Schilddrüsenkarzinom mit 96 bzw. 95 %, für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom mit 84 % bzw. 79 % angegeben [21-23]. Die Prognose bei PTC ist damit etwas besser als beim FTC [16]. Etablierte Faktoren für eine schlechte Prognose beim DTC sind höheres Patientenalter, Fernmetastasen, großer Tumordurchmesser, extrathyreoidales Wachstum, männliches Geschlecht sowie Aerodigestivtraktinfiltration [24].

Die exakte Frequenz, mit der differenzierte Schilddrüsenkarzinome den Aerodigestivtrakt infiltrieren, wird in der aktuellen Studienlage kontrovers diskutiert. Neuere Untersuchungen zeigen eine Spannweite von 1-23 % [25, 26]. Die Inzidenz der Aerodigestivtraktinfiltration unterscheidet sich zwischen einem PTC und einem FTC nicht wesentlich [14]. Beim Auftreten einer Aerodigestivtraktinfiltration durch ein DTC wurden in zahlreichen Untersuchungen [11, 12, 27-30] ein signifikant kürzeres Überleben sowie eine vermehrte Häufigkeit von Lokalrezidiven und Fernrezidiven beobachtet.

Therapie der Wahl ist die Operation mit möglichst vollständiger Tumorentfernung [8, 11]. Gelingt dies durch tangentielle Tumorentfernung („Shaving“) bei oberflächlicher Tumorerkrankung bzw. durch Resektionsverfahren am Aerodigestivtrakt, so sind deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich zu Patienten mit Tumorverbleib in diesem Gebiet möglich [4, 6, 7, 10, 31-33]. Postoperativ sind vor allem TSH-Supprimierung, Radioiodtherapie und Bestrahlung bei nicht vollständiger Tumorentfernung von Bedeutung und können das lokalrezidivfreie Überleben verlängern [6, 11, 32, 34]. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und guter Compliance, bei denen keine Fernmetastasen bzw. nur pulmonale Fernmetastasen ohne Progress vorliegen, werden Resektionsverfahren an Trachea und Ösophagus empfohlen [4, 35].

1.1.2 Schlecht-differenzierte Schilddrüsenkarzinome (PDTC)

Mehrere Autoren charakterisieren das PDTC als eine Zwischenstufe im Fortschreiten des Entdifferenzierungsprozesses vom DTC zum undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom (UTC) [36-40]. Sakomoto et al. führten den Begriff des PDTC erstmalig im Jahre 1983 ein [39]. Die Histologie ist gekennzeichnet durch verstreute kleinere follikuläre Strukturen, die zur Thyreoglobulinsynthese befähigt sind. Die histologischen Hauptmerkmale der DTC sowie die Fähigkeit der Zellen zur Iodspeicherung gehen allerdings teilweise verloren [39]. Je nach Definition gehören bis zu 10 % der Schilddrüsenkarzinome zur Gruppe der PDTC, die durch einen hohen Frauenanteil (bis zu 75 %), Auftreten im höheren Lebensalter, einem häufigen Auftreten von Lymphknotenmetastasen (60-70 %) und Fernmetastasen (50 %) gekennzeichnet ist. Zudem finden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft große Tumordurchmesser über 4 cm (> 70 %) und häufig ein extrathyreoidales Wachstum (> 70 %) [38]. Als negative Prognosefaktoren sind Alter, extrathyreoidale Ausbreitung und Gefäßinfiltration identifiziert worden [38]. Aufgrund der Tumorphistologie und der Patientenmerkmale ist die Prognose des PDTC (5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate: 70 % bzw. 50 %) im Vergleich zum DTC und MTC schlechter, jedoch deutlich besser als im Vergleich zum UTC [41, 42].

Als Therapie ist die chirurgische Behandlung mit totaler Thyreoidektomie und Lymphknotenentfernung im zentralen und ggf. modifiziert auch in lateralen Halskompartimenten vorzunehmen [38]. Über den Nutzen von adjuvanten Therapien in Form von Radioiodtherapie, Bestrahlung und Chemotherapie wird kontrovers diskutiert. Aktuelle Studien empfehlen die Anwendung einer Radioiodtherapie nach vollständiger Tumorentfernung sowie die Durchführung einer Bestrahlung nach unvollständiger Tumorentfernung [42]. Ausgedehnte Resektionsverfahren an Trachea und Ösophagus sind in der Regel eher nicht indiziert [4, 10].

1.1.3 Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)

Das von den parafollikulären C-Zellen ausgehende medulläre Karzinom tritt in einer sporadischen (80 %) und in einer familiären (20 %) Form auf. Grundlage der familiären Erkrankung ist eine Mutation des RET-Onkogens auf den langen Arm von Chromosomen 10. Das familiäre MTC kann als alleinige familiäre Form oder im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie MEN 2A/B zusammen mit Phäochromozytom, Hyperparathyreoidismus und Neurofibromatose auftreten [2]. Das familiäre medulläre Karzinom wird autosomal-dominant vererbt und kann heute in fast allen Fällen durch

entsprechende Mutationen des RET-Proto-Onkogens nachgewiesen werden. Bei nachgewiesenen Genträgern wird die prophylaktische Thyreoidektomie bereits im Kindesalter durchgeführt [2].

Das MTC macht ca. 3 - 8 % [2, 16] aller Schilddrüsenkarzinome aus, ist aber für bis zu 14 % der Tumorsterblichkeit verantwortlich, wodurch die im Vergleich zu den differenzierten Tumoren schlechtere Prognose verdeutlicht wird [43, 44]. Das MTC metastasiert frühzeitig lymphogen und hämatogen vor allem in Leber, Skelett und Lunge [2]. 10-Jahres-Überlebensraten zwischen 55–75 % werden angegeben [45]. Die Prognose des MTC wird vor allem vom Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt, Geschlecht, dem Vorhandensein von klinischen Symptomen, Operationsradikalität und Tumorstadium bestimmt [46, 47].

Genauere Häufigkeitsangaben zur Infiltration des Aerodigestivtraktes durch MTC finden sich in der Literatur nicht.

Bei Karzinomnachweis ist eine systematische Lymphadenektomie in den zervikozentralen und zervikolateralen Kompartimenten, ggf. auch eine transsternale Lymphknotenentfernung erforderlich [48, 49]. Da eine vollständige Tumorentfernung zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit führt, werden Trachea- und Ösophagusresektionsverfahren bei Patienten mit aerodigestiver Tumordinfiltration bei gutem Allgemeinzustand, guter Compliance und fehlendem Nachweis von Fernmetastasen empfohlen [8, 25, 50].

1.1.4 Undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom (UTC)

Das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom, ca. 3 bis 7 % der Schilddrüsenkarzinome, gehört zu den aggressivsten und prognostisch ungünstigsten Tumoren [51-53]. Im Vergleich zu differenzierten Schilddrüsenzellen, die durch ihre Fähigkeit der Thyreoglobulinproduktion, des Iodtransportes und der TSH-Stimulierbarkeit charakterisiert sind, verlieren undifferenzierte Tumore diese Fähigkeit vollständig. Dadurch wird eine Hauptkomponente der Schilddrüsenkarzinomtherapie, die Radioiodtherapie, unwirksam [54].

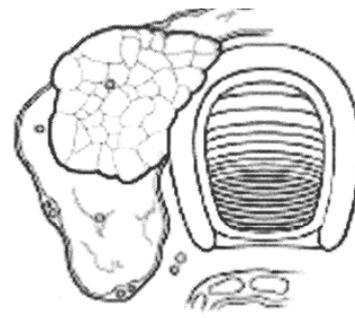
Die höchste Inzidenz zeigt sich in der 6. bis 7. Lebensdekade [16, 51]. Das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom ist durch ein rapides Größenwachstum, eine rasche Metastasierung in regionäre Lymphknoten, Mediastinum, Lunge, Leber, Gehirn und Skelettsystem gekennzeichnet [16, 54, 55]. Aufgrund des rapiden Tumorwachstums finden sich kurze Überlebensraten. Die Mehrzahl der Patienten verstirbt innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnosestellung [16, 23, 52, 56]. In über 70 % der Fälle liegt

bei Diagnosestellung ein Tumorwachstum in die umgebenden Gewebe und Organe vor [51]. Aufgrund der schlechten Prognose gelten ausgedehnte Resektionsverfahren an Trachea und Ösophagus als nicht indiziert [4, 10]. Machens et al. zeigten 2001, dass Patienten mit UTC und ohne Lymphknotenmetastasen von einer vollständigen Tumorentfernung und postoperativen Bestrahlung profitieren können [52]. Einige Untersuchungen lassen vermuten, dass eine Kombination aus operativem Vorgehen (totale Thyreoidektomie und Lymphknotendissektion), hochfraktionierter Bestrahlung und Chemotherapie, sofern von den Patienten toleriert, das Überleben verbessern kann [51, 57, 58]. Aufgrund des rapiden Verlaufes haben endoluminale Verfahren (Stent, Laser) und rein palliativ-symptomatische Verfahren (Tracheostomie, Gastrostomie) einen hohen therapeutischen Stellenwert [38].

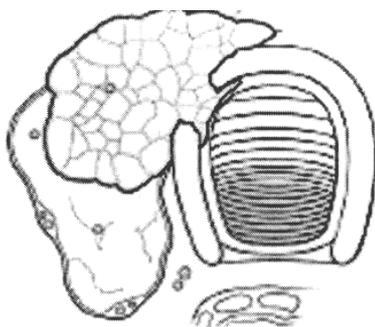
1.2 Pathologie der Aerodigestivtraktinfiltration



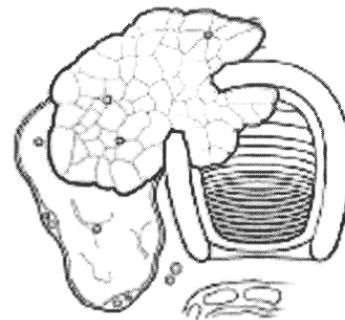
Stadium 1: Invasion des Perichondriums ohne Knorpelbeteiligung



Stadium 2: Invasion des Knorpels und interkartilaginären Raumes



Stadium 3: Invasion bis in Lamina propria der Tracheamukosa



Stadium 4: Infiltration bis in die Mukosa der Trachea

Abbildung 1 Stadien der Tracheainfiltration durch ein Schilddrüsenkarzinom
(modifiziert nach Shin et al. [59])

Aufgrund der anatomischen Lagebeziehungen infiltrieren organüberschreitende Schilddrüsenkarzinome bei mehr als 50 % der Patienten zunächst Trachea, Kehlkopf, gerade oder schräge Halsmuskulatur bzw. den Nervus laryngeus recurrens. In ca. 30 % werden Infiltrationen in die großen Halsvenen, in 25 % in den Ösophagus und in 5-8 % in Arteria carotis communis bzw. Nervus vagus gefunden [4, 6]. Dieses Infiltrationsmuster unterscheidet sich zwischen den verschiedenen histologischen Typen nicht [60]. Zervikale Trachea bzw. Larynx u./o. Ösophagus werden in der Regel direkt durch den Primärtumor bzw. ein invasives Lokalrezidiv infiltriert, seltener durch Lymphknotenmetastasen [4, 60]. Beim Tracheabefall kommt es nach Infiltration des Perichondriums und einer kartilaginären bzw. interkartilaginären Infiltration im weiteren Verlauf zu einer Ausdehnung bis in die Lamina propria der Trachealschleimhaut. Von endoluminal lässt sich diese horizontale bzw. longitudinale submuköse Tumorausbreitung oft nicht korrekt einschätzen [4, 8]. Schließlich wird bei weiter fortschreitendem Tumorwachstum die Mukosa durchbrochen und der Tumor wächst polypös in das Trachealumen vor (Abbildung 1). Eine ähnliche Situation findet sich beim Ösophagus. Zunächst erfolgt eine breite zirkuläre bzw. longitudinale Muskularisinfiltration und anschließend manifestiert sich die endoluminale Tumorinvasion [4].

1.3 Resektionsformen an Trachea und Ösophagus bei areodigestiver Invasion durch ein Schilddrüsenkarzinom

Mit Hinblick auf die Radikalität sind verschiedene Resektionsformen an Trachea und Ösophagus möglich. Tangentiale nichttransmurale Resektionen werden als „Shaving“ bezeichnet und stellen extramuköse Muskularisresektionen ohne Lumeneröffnung dar. Bei „Shaving-Verfahren“ wird der Tumor von der Larynx- bzw. Tracheawand mit Hilfe von Laser oder Skalpell entfernt. Eine R0-Resektion ist bei oberflächlicher Invasion möglich, aufgrund der beschriebenen teilweise auch diskontinuierlichen longitudinalen Tumorausbreitung bleibt ein Risiko für den Verbleib von Tumorzellen [4]. Einige Autoren empfehlen daher zusätzlich zur Radioiodtherapie bei DTC den Gebrauch einer postoperativen Bestrahlung, um das Lokalrezidivrisiko zu minimieren [6, 32]. Bei oberflächlicher Invasion ohne Lumenbeteiligung stellen die „Shaving-Verfahren“ eine akzeptable Behandlungsoption dar und sind oftmals mit gleicher Lokalrezidivrate, aber geringerer Morbidität im Vergleich zu den Resektionsverfahren assoziiert [61].

Bei fortgeschrittener Tumorinvasion kann eine transmurale lumeneröffnende Resektion in Form von Tracheafensterung und transmuraler Ösophaguswandresektion oder eine zirkuläre Resektionen mit primärer Wiederherstellung der Kontinuität oder mittels Ersatz (am Ösophagus: freies Dünndarminterponat, Magen- oder Kolonhochzug; an Trachea:

Tracheaersatz bisher wenig überzeugend und daher kaum verwendet) eine vollständige Tumorentfernung ermöglichen [4, 8]. Bei weit ausgedehntem Tumorbefall können Tracheadiskontinuitätsresektionen bzw. Laryngektomien mit Anlage eines permanenten Tracheostomas Tumorfreiheit erzielen [8]. Besteht aus „chirurgisch-technischen“ u./o. tumor-biologischen Gründen bzw. aufgrund von Patientencharakteristika keine Möglichkeit, Resektionsverfahren anzuwenden, können palliative Verfahren (Stent, Laser, Tracheostomie, Gastrostomie) die Lebensqualität der Patienten verbessern [3, 4].

1.4 Morbidität nach Resektionen an Trachea und Ösophagus

Die häufigsten Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie sind der permanente Hypoparathyreoidismus und die Schädigung des Nervus laryngeus recurrens. Je nach Resektionsausmaß werden die Häufigkeiten für Hypoparathyreoidismus und postoperative Recurrensparesen mit 29 % bzw. 21 % angegeben [62, 63]. Weitere Komplikationsmöglichkeiten sind Nachblutungen, Wundinfektionen, Läsionen des Plexus cervicobrachialis, Horner-Syndrom und Phrenicusparese [64]. Bei aufwendigen Resektionsverfahren am Aerodigestivtrakt sind Anastomoseninsuffizienz, Anastomosenstenose, Transplantatabstoßungsreaktion und infektionsassoziierte Gefäßarrosionen mögliche lebensbedrohliche postoperative Komplikationen [8]. Viele Untersuchungen zeigen, dass nach radikalen Operationen das Morbiditätsrisiko steigt [25, 65, 66]. Die Krankenhausmorbidität und -mortalität beträgt zwischen 8-45 % bzw. 0–14 % [4]. Komplexe Verfahren und größere Fensterungsoperationen zeigen die höchsten Komplikationshäufigkeiten [50]. Shaving-Verfahren sind dagegen mit geringerer Morbidität assoziiert [15, 30, 32, 58, 67-70]. Eine aktuelle Studie zeigt, dass perioperative Morbidität und Mortalität auch bei ausgedehnten Resektionsverfahren in erfahrenen Zentren niedrig sind (< 30 % bzw. < 5 %) [10].

1.5 Lebensqualität nach Resektionen an Trachea und Ösophagus

Bei Verlust der trachealen Kontinuität führen der Verlust der Stimme und Tracheostoma-assoziierte Einschränkungen des gewohnten Lebens (z.B. Schwimmen kaum noch möglich), starke Sekretbildung und erhöhte Infektanfälligkeit zu einer Lebensqualitätsbeeinträchtigung [22, 25, 71, 72]. Trotz dieser Einschränkungen nach Kehlkopfverlust wird von vielen Patienten jedoch keine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität beklagt [25, 72-74].

2 Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung von fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen mit Infiltration des Aerodigestivtraktes an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie (AVGC) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, einem Referenzzentrum für Schilddrüsenchirurgie, zu untersuchen.

Dabei wurden vor allem folgende Fragestellungen berücksichtigt:

- (1) Analyse der perioperativen Morbidität und Mortalität sowie Risikofaktorenanalyse
- (2) Analyse von Resektabilitätskriterien und Klassifikation der Resektionsverfahren
- (3) Langzeitergebnisse (Überleben, Lebensqualität) und Prognosefaktoren

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

In die vorliegende Untersuchung wurden 61 konsekutive Patienten, die zwischen November 1994 und Mai 2002 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (AVGC) wegen Infiltration des Aerodigestivtraktes durch ein Schilddrüsenkarzinom behandelt wurden, eingeschlossen (Tabelle1).

Hinsichtlich der Tumorentitäten gab es nach postoperativer Histologiesicherung folgende Konstellation: PTC n = 15 (25 %), FTC n = 7 (11 %), PDTC n = 11 (18 %), MTC n = 15 (25 %) und UTC n = 8 (13 %).

Zusätzlich wurden fünf Patienten (8 %) eingeschlossen, bei denen andere seltene Karzinome zur Infiltration des Aerodigestivtraktes führten (Abbildung 2). Initial wurde bei allen Fällen von einem organüberschreitenden Schilddrüsenkarzinom ausgegangen, was den Studieneinschluss dieser Patienten erklärt.

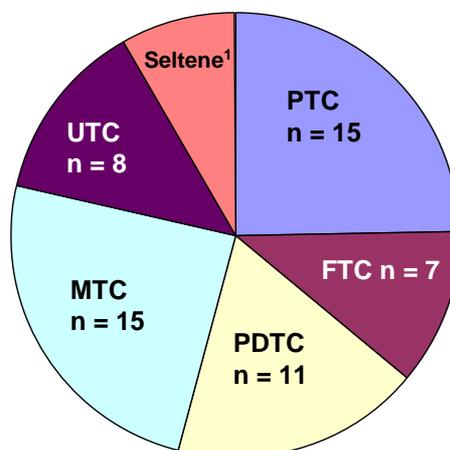


Abbildung 2 Histologische Diagnose

FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

¹ seltene Karzinome mit Lokalisation im Halsbereich und Infiltration des Aerodigestivtraktes (Adenokarzinom n = 3, Plattenepithelkarzinom mit histologisch nachgewiesenen Inseln eines papillären Schilddrüsenkarzinoms n = 1, Metastase eines klarzelligen Nierenkarzinoms n = 1)

Tabelle 1 Demographische Daten und Ausmaß der extrathyreoidalen Infiltration

	gesamt n (%)	PTC ¹	FTC ¹	PDTC ¹	MTC ¹	UTC ¹	Seltene ¹	p-Wert ^a
n Patienten	61	15	7	11	15	8	5	0,24
Trachea/Larynxinfiltration	55 (90)	11	7	10	15	7	5	0,17
Ösophagusinfiltration	34 (56)	11	3	5	11	3	1	0,14
Trachea/Larynx- und Ösophagusinfiltration	28 (46)	7	3	4	11	2	1	0,17
Primärtumoren ^b	36 (59)	8	4	5	10	7	2	0,44
Lokalrezidive ^b	25 (41)	7	3	6	5	1	3	
n = 0 thyreoidale Vorop. ^c	27 (44)	8	3	5	6	3	2	0,221
n = 1 thyreoidale Vorop. ^c	16 (26)	6	2	-	4	3	1	
n = 2 thyreoidale Vorop. ^c	12 (20)	1	2	2	4	1	2	
n ≥ 3 thyreoidale Vorop. ^c	6 (10)	-	-	4	1	1	-	
ASA 1	4 (6)	3	1	-	-	-	-	0,21
ASA 2	29 (48)	6	4	8	7	2	2	
ASA 3	28 (46)	6	2	3	8	6	3	
N0-Status ^d	17 (28)	1	5	6	-	2	3	<0,01
N1-Status ^d	44 (72)	14	2	5	15	6	2	
M0-Status ^d	31 (51)	11	5	5	5	2	3	0,13
M1-Status ^d	30 (49)	4 ²	2 ³	6 ⁴	10 ⁵	6 ⁶	2 ⁷	
Infiltration NLR	37 (61)	12	3	5	12	5	-	0,013
Infiltration Nervus vagus	8 (13)	3	-	2	2	1	-	0,7
Infiltration VJI	16 (26)	2	2	2	6	3	1	0,58
Infiltration ACC und VJI ^e	7 (11)	2	-	1	2	1	1	0,91

ACC, Arteria carotis communis; ASA, American Association of Anaesthesia; AVGC, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; Fm, Fernmetastase; FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; NLR, Nervus laryngeus recurrens; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; Seltene, seltene Neoplasie mit Infiltration des Aerodigestivtraktes (Adenokarzinom n = 3, Plattenepithelkarzinom mit histologisch nachgewiesenen Inseln eines papillären Schilddrüsenkarzinoms n = 1, Metastase eines klarzelliges Nierenkarzinoms n = 1); UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom; VJI, Vena jugularis interna; Vorop., Voroperation

^a zwischen den sechs Histologiediagnosegruppen

^b Diagnosen in der AVGC oder auswärts, in der AVGC erste Trachea-, Ösophagusresektionsoperationen durchgeführt

^c thyreoidale Voroperationen aufgrund von Schilddrüsenkarzinomen

^d nach der TNM-Klassifikation 1997, N1- oder M1-Status vergeben bei aktuell vorhandenen Metastasen bzw. bei positivem Nachweis von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen in der Vorgeschichte

^e eine Infiltration der Arteria carotis communis ohne Infiltration der Vena jugularis interna zeigte kein Patient

¹ Tumorentität postoperativ nach histologischer Sicherung

² nur pulmonale Fernmetastasen

³ n = 1 pulmonale Fm, n = 1 pulmonale + subkutane Fm

⁴ n = 3 pulmonale Fm, n = 1 Weichgewebismetastase, n = 1 pulmonale und ossäre Fm, n = 1 pulmonale, hepatische, ossäre, zerebrale und dermale Fm

⁵ n = 5 pulmonale Fm, n = 3 pulmonale und hepatische Fm, n = 1 hepatische Fm, n = 1 hepatische und ossäre Fm

⁶ n = 3 pulmonale Fm, n = 1 pulmonale, zerebrale und dermale Fm, n = 1 ossäre Fm, n = 1 pulmonale und ossäre Fm

⁷ n = 1 ossäre Fm, n = 1 ossäre und subkutane Fm

Hinsichtlich der demographischen Daten und des Ausmaßes der extrathyreoidalen Infiltration zeigten sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den Tumorphistologiegruppen nur beim Lymphknotenmetastasenstatus. So zeigten vor allem PTC [n = 14/15 (93 %)] und MTC [n = 15/15 (100 %)] Lymphknotenmetastasen zum

Operationszeitpunkt in der AVGC bzw. in der Vorgeschichte der Patienten. Auch zeigten PTC und MTC in sehr hohem Maße (jeweils 80 %) eine Infiltration des Nervus laryngeus recurrens, im Vergleich dazu UTC bei 63 %, PDTC bei 45 %, FTC bei 43 % und seltene Tumore bei 0 % ($p = 0,013$).

32 Patienten waren weiblich (52 %, $n = 32/61$), 29 (48 %, $n = 29/61$) männlich. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der erstmaligen Operation in der AVGC mit der Diagnose einer Infiltration des Aerodigestivtraktes lag bei $55,4 \pm 19,0$ Jahren. Die 32 weiblichen Patienten waren im Durchschnitt $53,7 \pm 22,8$ Jahre, die 29 männlichen Patienten $57,3 \pm 14,4$ Jahre alt ($p = 0,48$). Signifikante Altersunterschiede zwischen den Geschlechtern zeigten sich auch innerhalb der Histologiegruppen nicht. Die Patienten mit MTC ($n = 4$ familiäres MTC, $n = 11$ sporadisches MTC) bildeten mit durchschnittlich $43,4 \pm 23,2$ Jahren die jüngste Patientengruppe, die Patienten mit UTC ($n = 8$) mit $63,4 \pm 5,6$ Jahren die älteste Patientengruppe. Ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Histologiegruppen zeigte sich nicht ($p = 0,112$) (Abbildung 3).

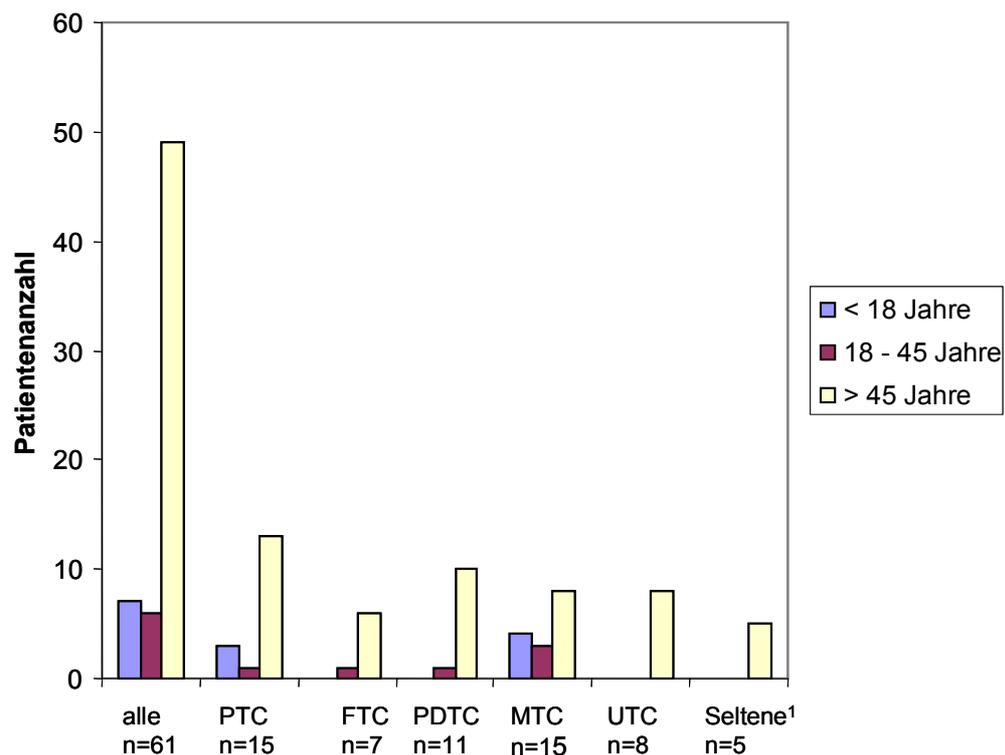


Abbildung 3 Altersverteilung in Abhängigkeit von der Diagnose

FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

¹ seltene Karzinome mit Lokalisation im Halsbereich und Infiltration des Aerodigestivtraktes (Adenokarzinom $n = 3$, Plattenepithelkarzinom mit histologisch nachgewiesenen Inseln eines papillären Schilddrüsenkarzinoms $n = 1$, Metastase eines klarzelligigen Nierenkarzinoms $n = 1$)

Die Mehrzahl der Tumore (n = 39) wurde auswärts erstdiagnostiziert. Hinsichtlich der Tumorstadien bei Erstdiagnose wurden fünf Tumore im T2-Stadium, sechs Tumore im T3-Stadium und 23 Tumore im T4-Stadium klassifiziert (nach der TNM-Klassifikation 1997). Bei fünf Patienten ließ sich nach Aktenstudium kein eindeutiges Tumorstadium bei Erstdiagnose zuordnen. Kein Patient zeigte ein T1-Tumorstadium bei Erstdiagnose.

Bei 59 % der Patienten erfolgte die Aerodigestivtraktinfiltration durch den Primärtumor, bei 41 % durch ein Lokalrezidiv. Von den 59 % Patienten mit Primärtumor und Aerodigestivtraktinfiltration wurden n = 25 primär in der AVGC operiert und n = 11 wurden initial auswärts inkomplett reseziert und kamen zur Komplettierungsoperation in die AVGC. Von den Lokalrezidiven mit Aerodigestivtraktinfiltration wurden 24 % (n = 6/25) zur Primäroperation R0 und 76 % (n = 19/25) R1- bzw. R2-reseziert.

Die Mehrzahl der Lokalrezidive entwickelte sich in einem Zeitraum von 1 bis 5 Jahren nach der Erstoperation (Abbildung 4).

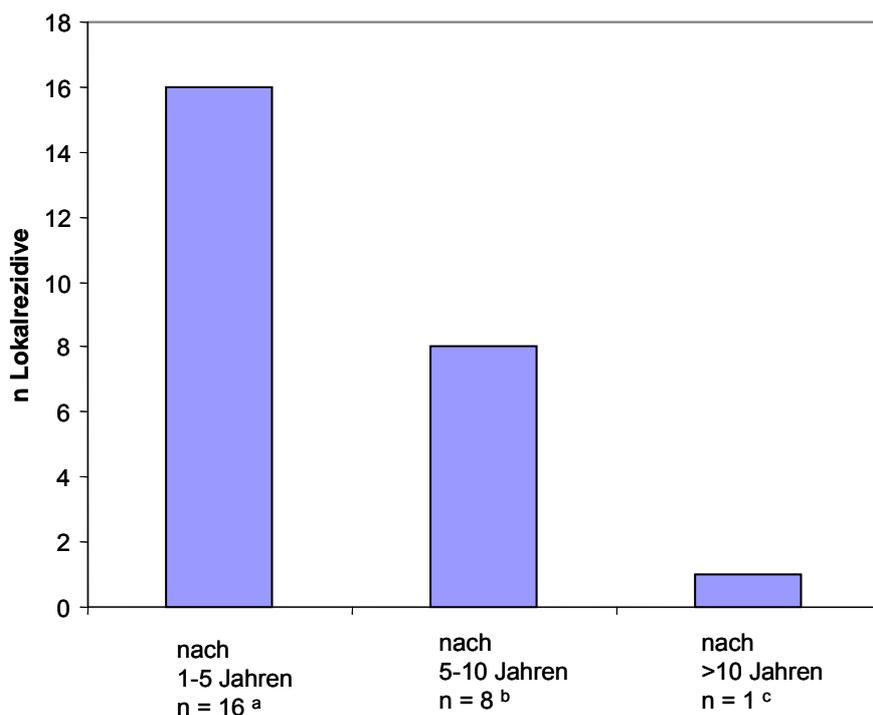


Abbildung 4 Intervall zwischen Erstoperation und Lokalrezidiv (n = 25)

FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

^a n = 4 PTC, n = 2 FTC, n = 3 PDTC, n = 3 sporadische MTC, n = 1 UTC, n = 3 seltene (Adenokarzinom n = 1, Plattenepithelkarzinom mit histologisch nachgewiesenen Inseln eines papillären Schilddrüsenkarzinoms n = 1, Metastase eines klarzelligen Nierenkarzinoms n = 1)

^b n = 2 PTC, n = 1 FTC, n = 3 PDTC, n = 2 sporadische MTC

^c n = 1 PTC

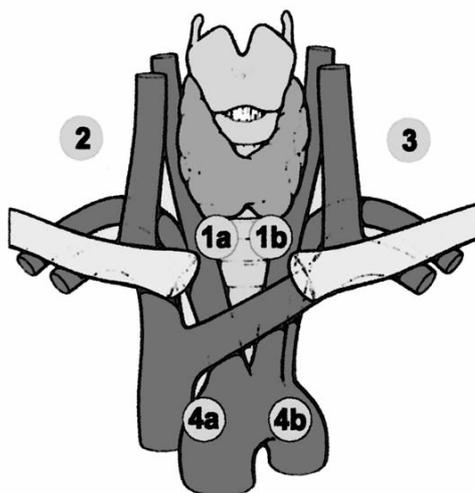
3.2 Operationsverfahren

3.2.1 Operationen an Schilddrüse und Lymphknoten

Alle Operationen erfolgen in der AVGC standardisiert und unter Verwendung der Mikrodissektionstechnik. Es erfolgt eine subtile Präparation und antizipatorische Blutstillung unter Zuhilfenahme der punktuellen bipolaren Elektrokoagulation und unter Verwendung einer Lupenbrille.

Standardresektionsausmaß ist beim Schilddrüsenkarzinom die totale Thyreoidektomie. Bei voroperierten Patienten mit verbliebenen Schilddrüsenrestgeweben erfolgt grundsätzlich eine Restthyreoidektomie.

In Abhängigkeit von Tumorentität und Lymphknotenbefallsmuster werden standardisiert Lymphadenektomien durchgeführt. Diese erfolgen systematisch und Kompartimentorientiert (nach der Klassifikation nach *Dralle* [19]) unter Resektion aller Lymphknoten, der Lymphbahnen und des Fettbindegewebes „en bloc“ (Abbildung 5).



- 1a = zerviko-zentrales Kompartiment rechts
- 1b = zerviko-zentrales Kompartiment links
- 2 = laterales Kompartiment rechts
- 3 = laterales Kompartiment links
- 4a = mediastinales Kompartiment rechts
- 4b = mediastinales Kompartiment links

Abbildung 5 Kompartimenteinteilung der lokoregionären Lymphknoten (nach *Dralle*)

3.2.2 Operationen an Larynx / Trachea / Pharynx / Ösophagus

In Abhängigkeit von Tumorgöße, Lokalisation und intratrachealer Ausdehnung können prinzipiell sechs verschiedene Infiltrationstypen unterteilt werden [22]. Für alle im Folgenden beschriebenen Techniken gilt, dass die Resektion so sparsam wie möglich bei allseits mobilisiertem Tumor als R0-Resektion durchgeführt wurde. Die chirurgischen Schnittränder werden mit Hilfe intraoperativer Schnellschnittdiagnostik kontrolliert.

Bei unilateraler Tumorausbreitung des laryngotrachealen Winkels mit einer Tumorausbreitung kleiner 2 cm longitudinal und kleiner einem Viertel der laryngotrachealen Zirkumferenz sowie einer Tumorlokalisierung an der Vorder- bzw. Seitenwand der Trachea kann eine Fensterung der Trachea („window resection“) mit Resektion des ipsilateralen N. laryngeus recurrens erfolgen. Der entstandene Wanddefekt wird mit einem proximalen Muskellappen aus dem M. sternocleidomastoideus gedeckt. Die Anastomose erfolgt mit 4-0-PDS-Nahtmaterial als fortlaufende Naht (Abbildung 6).

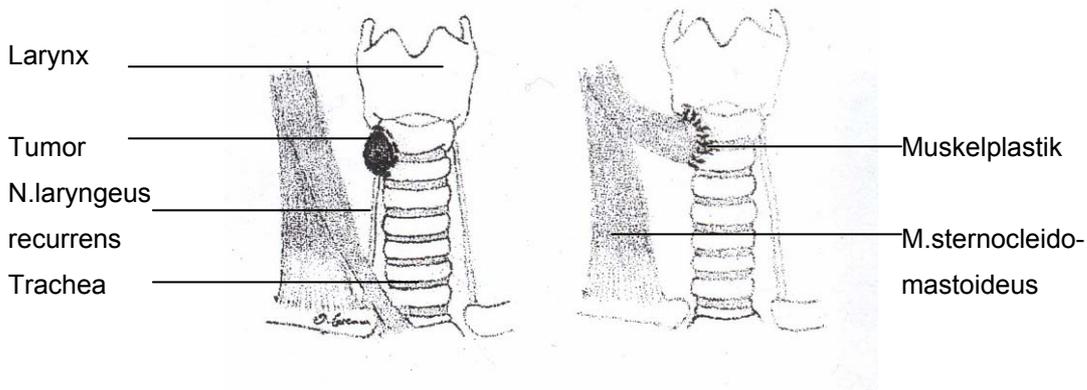


Abbildung 6 Fensterungsoperation im Bereich des laryngotrachealen Winkels mit Resektion des ipsilateralen Nervus laryngeus recurrens (OP-Typ 1 nach Dralle et al. [8])

Bei identischer Tumorausbreitung jedoch weiter kaudal gelegener Tumorlokalisierung, wird der Tumor ebenfalls durch eine Fensterresektion entfernt. Zur Defektdeckung wird eine muskulotracheale Anastomose (Technik wie oben beschrieben) nach distaler Trennung des M. sternocleidomastoideus angelegt (Abbildung 7). Es erfolgt keine routinemäßige Resektion des N. laryngeus recurrens.

Bei beiden Formen der „window-resection“ werden die Patienten noch im Operationssaal bzw. auf der Intensivstation am Tag der Operation extubiert.

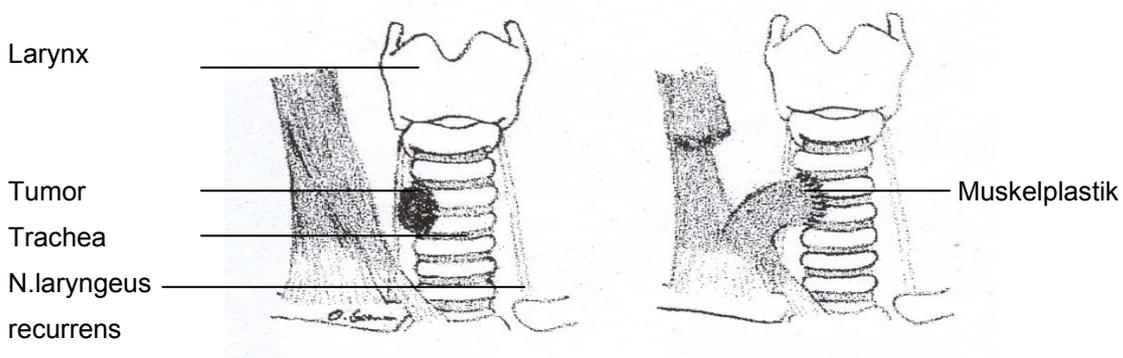


Abbildung 7 Fensterung der zervikalen Trachea (OP-Typ 2 nach Dralle et al. [8])

Bei unilateralem Tumorbefall mit Infiltration von mehr als zwei Zentimeter longitudinal des Larynx sowie mehr als einem Viertel der Zirkumferenz erfolgt eine zirkuläre Segmentresektion und unilaterale Resektion des N. laryngeus recurrens. Die End-zu-End-Anastomose wird mit 4-0-PDS-Nahtmaterial gefertigt und anschließend mit einem Muskellappen des M. sternocleidomastoideus gedeckt. Je nach Anzahl der zu resezierenden Trachealspangen sowie individueller Faktoren ist zum Erreichen einer spannungsfreien Anastomose in einigen Fällen eine Larynx- bzw. distale Tracheamobilisierung nötig. Bei Resektion im Bereich des laryngotrachealen Winkels wird protektiv eine transiente Tracheostomie distal zur Anastomose angelegt, die wenige Tage postoperativ wieder verschlossen werden kann (Abbildung 8).

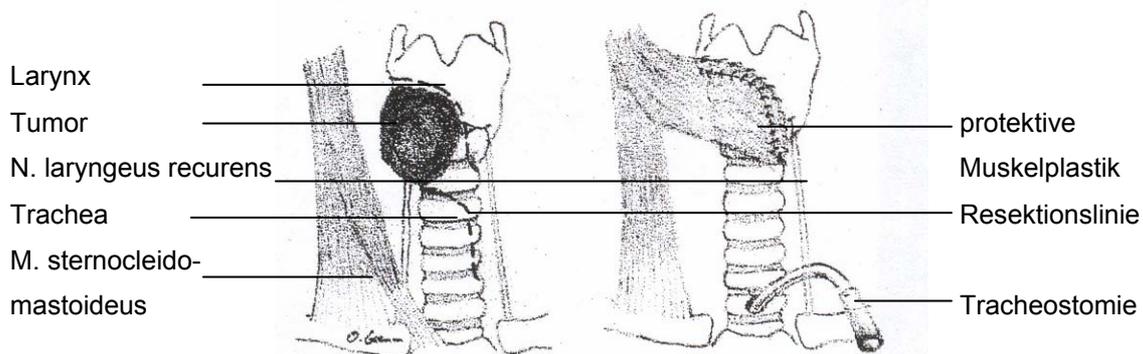


Abbildung 8 Tracheasegmentresektion laryngotrachealer Winkel (OP-Typ 3 nach Dralle et al. [8])

Bei einer uni- oder bilateralen Tumordinfiltration der Trachea von mehr als 2 cm longitudinal beziehungsweise mehr als einem Viertel der trachealen Zirkumferenz wird eine zirkuläre Trachearesektion mit primärer Rekonstruktion durchgeführt (Nahttechnik und chirurgisches Vorgehen wie oben beschrieben). Die tracheale Anastomose wird mit einem Lappen des M. sternocleidomastoideus gedeckt (Abbildung 9). Auch bei diesem Operationsverfahren erfolgt die Extubation des Patienten zumeist unmittelbar nach dem Eingriff.

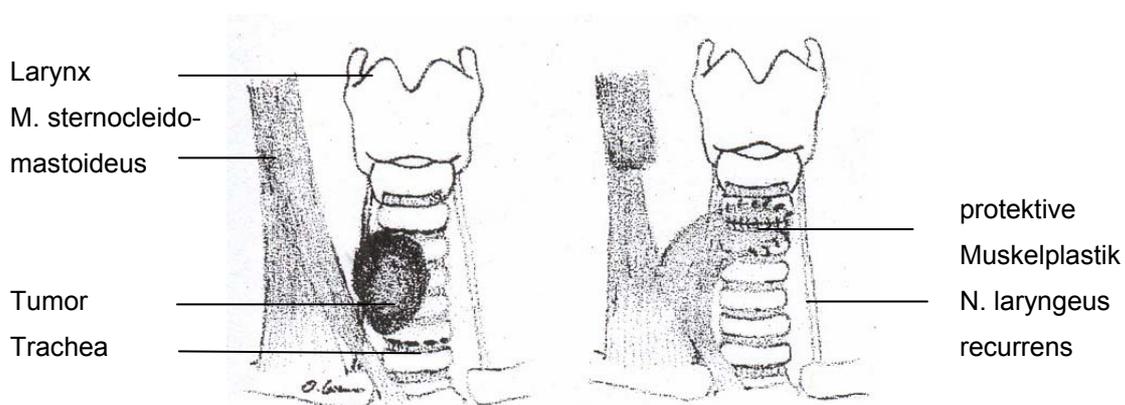


Abbildung 9 Segmentresektion zervikale Trachea (OP- Typ 4 nach Dralle et al. [8])

Bei bilateraler Tumorerkrankung des Larynx mit mehr als 2 cm longitudinal und mehr als einem Viertel der Zirkumferenz ohne Infiltration des Ösophagus ist die Entfernung des Larynx die einzige kurativ intendierte Therapiemöglichkeit. Die totale Laryngektomie umfasst das Absetzen des Kehlkopfes vom Hypopharynx und von der oberen Trachea. Die Wand des Pharynxschlauches wird vernäht und der Trachealstrumpf oberhalb der Fossa jugularis als Tracheostoma an der Halshaut fixiert (suprajuguläre endständige Tracheostomie, Abbildung 10).

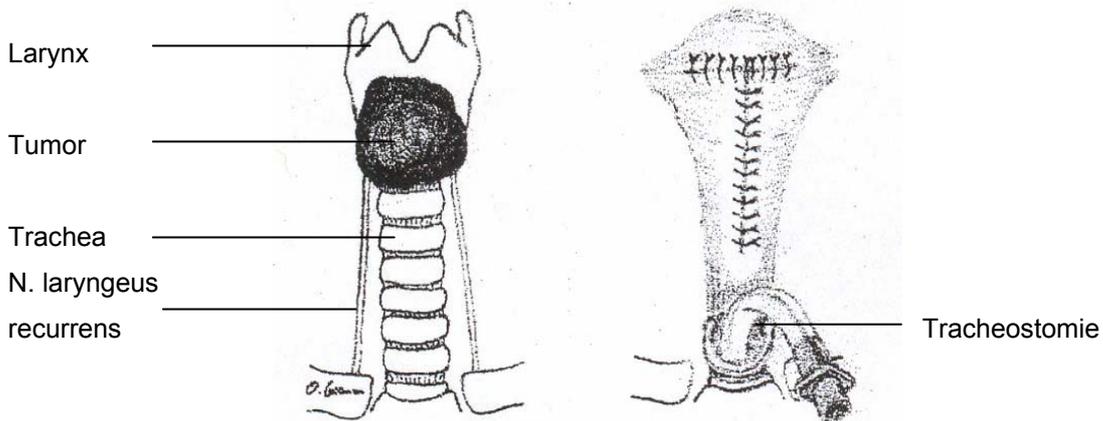


Abbildung 10 Laryngektomie (OP-Typ 5 nach Dralle et al. [8])

Bei langstreckiger Infiltration des Larynx- und Tracheabereiches (Trachea: > 5-6 cm longitudinal; Larynx: > 2 cm longitudinal, > einem Viertel der Zirkumferenz, bilateral) sowie simultaner Ösophagusinfiltration kann eine zervikale Eviszeration (Laryngotracheoösophagektomie) eine komplette Tumorresektion ermöglichen (Abbildung 11).

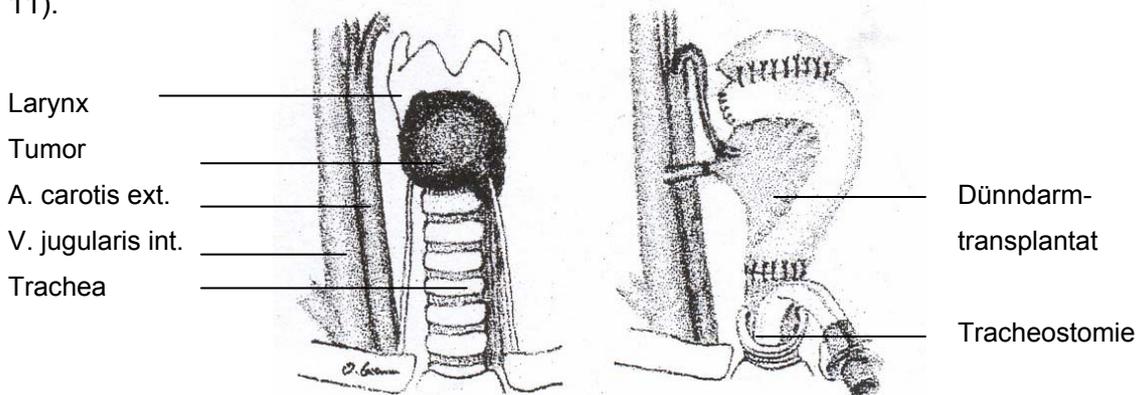


Abbildung 11 Zervikale Eviszeration und Rekonstruktion mittels freier Jejunuminterposition (OP-Typ 6 nach Dralle et al. [8])

In Abhängigkeit der Tumorerkrankung innerhalb der Organwand von Pharynx u./o. Ösophagus kommen drei Operationsverfahren zur Anwendung.

Bei einer begrenzten Ausbreitung innerhalb der extramukösen Ösophagusschichten (Tunica adventitia, Tunica muscularis) wird der betreffende Bereich extramukös reseziert und je nach Größe des entstandenen Defektes übernäht bzw. mit einem Muskellappen des M. sternocleidomastoideus gedeckt. Die Anastomosen werden mit 4-0-PDS-Nahtmaterial in Einzelknopftechnik gefertigt.

Eine zirkuläre Ösophagussegmentresektion wird durchgeführt, wenn der Tumor bis in die mukosalen Schichten hineinreicht, die Längsausdehnung jedoch nur maximal 2 cm beträgt und eine spannungsfreie End-zu-End-Anastomose ermöglicht. Die Anastomose wird mit 4-0-PDS-Nahtmaterial in Einzelknopftechnik gefertigt.

Bei einer transmuralen beziehungsweise zirkulären Tumordinfiltration mit einer Ausdehnung von größer 2 cm in longitudinaler Richtung erfolgt eine zervikale Ösophagektomie. Die Rekonstruktion erfolgt in der Regel durch ein Jejunuminterponat. In speziellen Fällen kann aufgrund ausgedehnterer Infiltration bzw. anderer Gründe eine Resektion mittels Magenhochzug oder Koloninterponat notwendig sein. Dies war jedoch bei dem Patientenkollektiv dieser Untersuchung nicht der Fall.

Tangentiale nichttransmurale Resektionen („Shaving“) wurden bei oberflächlicher Tumordinvasion bzw. bei Unmöglichkeit zur Resektionsoperation im Rahmen von palliativen Tumormassenreduktion durchgeführt.

Bestand aus „chirurgisch-technischen“ (langstreckige mediastinale Infiltration von Trachea u./o. Ösophagus, mediastinale Beteiligung der großen Halsgefäße) u./o. tumorbiologischen Gründen (undifferenzierter Tumor, Fernmetastasierung extrapulmonal) bzw. aufgrund von Patientencharakteristika (Allgemeinzustand, Compliance) keine Möglichkeit, Resektionsverfahren anzuwenden, wurden palliative operative Verfahren (Stent, Laser, Tracheostomie, Gastrostomie) u./o. nicht-operative palliative Maßnahmen durchgeführt.

3.2.3 Spezifische Komplikationsvermeidung

Vor dem Jahr 1998 wurde der N. laryngeus recurrens (NLR) routinemäßig visuell dargestellt. Ab 1998 erfolgte die Darstellung des NLR mittels intraoperativem Neuromonitoring (ION), mit der auch eine intraoperative Funktionskontrolle des NLR möglich ist. Dabei wird eine Elektrode durch das cricothyreoidale Ligament hindurch in die intralaryngeale Muskulatur platziert (translaryngeale Technik). Mittels elektrischer

Stimulation des NLR u./o. des N. vagus mit einer Frequenz von 3 Hz, einer Dauer von 200 µs und einer Stromstärke von 0,5-1,5 mA können bei intaktem System elektromyographische Signale intralaryngeal abgeleitet werden.

Zur Gewährleistung einer suffizienten postoperativen Nebenschilddrüsenfunktion erfolgt, sofern möglich, die Darstellung aller Nebenschilddrüsen. Bei jeder präparationsbedingten Devaskularisierung wird eine Autotransplantation des Nebenschilddrüsenorgans durchgeführt. Dabei wird das Gewebe in Stücke mit einer Größe von etwa einem Kubikmillimeter zerteilt und in eine kleine Tasche des rechten M. sternocleidomastoideus autotransplantiert.

3.3 Datenerfassung

3.3.1 Datenquellen

Alle Informationen in dieser Untersuchung wurden aus drei Quellen bezogen:

- (1) Kranken- bzw. Patientenakten (retrospektive Datenerfassung)
- (2) Fragebogen an Patienten und Hausärzte (prospektive Datenerfassung)
- (3) Klinische Nachuntersuchung (prospektive Datenerfassung).

3.3.2 Datenakquisition

Die Recherche der Patientenakten diente der Erfassung von demographischen und klinischen Patientendaten (Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen, Voroperationen, frühere Therapien, histopathologische Diagnose, TNM-Klassifikation der UICC (1997), Diagnoseverfahren, Einzelheiten zur Tumorausbreitung, ASA-Klassifikation sowie der relevanten Tumormarker (Kalzitinin, Thyreoglobulin, CEA), Angaben zu Operationsverfahren, Tumorausbreitung, Schnellschnittergebnissen, Krankenhausverweildauer und postoperative Komplikationen).

Die Daten des Follow-ups wurden durch die primär schriftliche, zum Teil auch telefonische Befragung der Patienten, deren Hausärzte und gegebenenfalls auch der behandelnden Endokrinologen erhoben. Evaluiert wurden der Allgemeinzustand bzw. bei den Hausarztbefragungen zusätzlich der Überlebensstatus (Sterbeursache und Sterbedatum, Allgemeinzustand, letzter Vorstellungstermin), weiterhin postoperative Beschwerden, die Zeitspanne bis zum Erreichen der gewohnten Leistungsfähigkeit, die Frequenz von Nachsorgeuntersuchungen, postoperative Therapien, Rezidivaufreten sowie

Rezidivbehandlung und relevante Laborparameter (Kalzium, Kalzitonin, CEA, Thyreoglobulin, Parathormon).

Patienten mit Tracheostomie wurden zusätzlich befragt zur Ausstattung mit Sprechkanüle, Pflegesetz bei Krankenhausentlassung, Pflegeproblemen, der Zufriedenheit mit ambulanter und stationärer Betreuung, dem Auftreten von vermehrter Sekretbildung, über Möglichkeiten des Erlernens einer Ersatzstimme und über den Besitz von Sprechhilfe oder Shuntprothese (Fragebogen siehe Seiten 76-79).

Fünf Patienten (23 % der Überlebenden) konnten in der AVGC nachuntersucht werden. Hierbei erfolgten Anamneseerhebung, relevante Laborwertkontrollen und Bildgebungsverfahren (u.a. MRT, Tracheoskopie, Ösophagoskopien) zum Lokalrezidivausschluss.

3.3.3 Komplikationserfassung

Eine Übersicht über die Definitionen der häufigsten Operationskomplikationen findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2 Definitionen der Operationskomplikationen

Komplikation	Definition
<i>Transienter Hypoparathyreoidismus</i>	postoperative substitutionspflichtige Hypokalzämie für weniger als 6 Monate
<i>Permanenter Hypoparathyreoidismus</i>	über sechs Monate postoperativ persistierende substitutionspflichtige Hypokalzämie
<i>Transiente Recurrensparese</i>	postoperativ laryngoskopisch festgestellte Parese oder Minderbeweglichkeit einer Stimmlippe für weniger als 6 Monate
<i>Permanente Recurrensparese</i>	laryngoskopisch festgestellte Parese oder Minderbeweglichkeit der Stimmlippe ohne Wiederherstellung der Stimmlippenfunktion innerhalb von sechs Monaten postoperativ
<i>Nachblutung</i>	revisionsbedürftige Nachblutung
<i>Wundinfektion</i>	oberflächliche und tiefe Infektionen (Kutis, Subkutis, Faszie, Muskeln) mit antibiotischer oder operativer Therapie
<i>Serom bzw. Lymphfistel</i>	punktions- oder revisionsbedürftige Ansammlung von Lympheflüssigkeit bzw. Serom
<i>tracheo-ösophageale Fistel</i>	Fistel zwischen Trachea und Ösophagus
<i>Transplantatnekrose</i>	revisionsbedürftige Nekrose von Jejunuminterponaten

3.3.4 Histopathologische Untersuchungen

Alle histologischen Untersuchungen erfolgten im Institut für Pathologie der MLU (Direktoren: Prof. Rath / Prof. Hauptmann). Die Präparate wurden routinemäßig mit

Hämatoxilin und Eosin gefärbt. Bei Verdacht auf MTC wurde eine immunhistochemische Analyse mit Kalzitinin durchgeführt. Weichteilgewebe und Lymphknoten wurden gesondert betrachtet, wobei die Lymphknoten gezählt und einzeln untersucht wurden. Die Lymphknotenkompartimente wurden nach der Klassifikation nach *Dralle* [19] (Abbildung 5) eingeteilt. Eine Weichgewebsinfiltration lag definitionsgemäß dann vor, wenn extrathyreoidale Tumordinfiltrate < 3 mm vorhanden waren, ohne dass diese an lymphatisches Gewebe grenzten [75].

Die Klassifikation des Schilddrüsengewebes und des lymphatischen Gewebes erfolgte anhand der TNM-Klassifikation der International Union against Cancer (UICC) 1997 bzw. 2002. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden nach 2001 untersuchte Präparate in dieser Untersuchung in die TNM-Klassifikation Version 1997 eingeordnet.

Bei 51 % (n = 31) war ein Lokalrezidiv für die Aerodigestivtraktinfiltration verantwortlich. Die präoperative Tumorphistologie stimmte aufgrund von Tumorentdifferenzierungsprozessen nicht immer mit der postoperativen Diagnose überein. So erfolgte eine Veränderung präoperativer Diagnosen nach histologischer Befundung bei insgesamt sieben Patienten. Bei zwei PTC und vier FTC kam es zu einer Diagnoseänderung in ein PDTC. Bei einer Patientin wurde ein PTC auswärts operiert, wobei in der AVGC drei Monate nach Erstoperation postoperativ ein UTC diagnostiziert wurde.

3.4 Follow-up

Abschluss der Datenerfassung war der 31. Dezember 2004. Das Follow-up betrug im Mittel $41,0 \pm 30,0$ Monate (Spannweite: 1,0-110,5 Monate).

Es wurden 58 Fragebögen an die behandelnden Hausärzte versendet (drei Patienten postoperativ verstorben), von denen insgesamt 56 (97 %) beantwortet wurden. Einige Fragebögen (n = 35) waren jedoch nicht vollständig ausgefüllt. Bei verstorbenen Patienten wurden das Sterbedatum und die Sterbeursache angegeben, es fehlten jedoch oft Angaben zu weiteren Fragestellungen. Durch telefonische Rückfragen konnten die fehlenden Informationen teilweise eingeholt werden. Durch die Hausarztbefragung und die Zusammenarbeit mit dem klinikumseigenen Tumorzentrum (Leitung: Herr Dr. Schmidt) konnten 22 lebende Patienten angeschrieben werden. Von diesen antworteten 18 Patienten (82 %) (Tabelle 3). Sechs Patienten (n = 6/62 (10 %)) waren unbekannt verzogen, so dass hier keine Patientenbefragung möglich war. Bei diesen Patienten wurde der letzte Hausarzttermin als drop-out-Datum verwendet.

Tabelle 3 Rückantwort von Patienten und Hausärzten

In 18 Fällen lagen Antworten von Patienten und Hausärzten vor. Von vier lebenden Patienten lagen nur die Antworten von Hausärzten vor.

	Follow-up insgesamt (%) ¹	Hausärzte (%) ¹	Patienten (%) ¹
(n = 61)	56 ² (92)	56 (92)	18 ³ (30)
FU ± SA (Monate) Spannweite (Monate)	41,0 ± 30,0 1,0 – 110,5	41,0 ± 30,0 1,0 – 110,5	63,6 ± 25,4 31,4 – 110,5

FU, Follow-up; n, Anzahl; SA, Standardabweichung

¹ bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen

² von 61 Patienten drei postoperativ verstorben

³ von 58 stationär entlassenen Patienten insgesamt 34 Patienten (55%) verstorben, sechs Patienten (10%) unbekannt verzogen

Tabelle 4 Rücklauf der Patientenfragebögen

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Anzahl der Überlebenden.

	Follow-up insgesamt	PTC (n = 15)	FTC (n = 7)	PDTC (n = 11)	MTC (n = 15)	UTC (n = 8)	Seltene (n = 5)
Überlebende gesamt	18/22 (82)	9/11*	3/7	5/11	4 ² /12*	0/8	1 ³ /5
Fragebögen zurück	18	7	3	4	3	0	1
männlich	7/9 (78)	2	2	2	1	-	0
weiblich	11/13 (85)	5	1	2	2	-	1
Alter zur OP ¹ ± SA (J)	53,3 ± 22,0	57,0 ± 22,6	53,7 ± 20,6	58,5 ± 9,9	34,7 ± 36,8	-	61,0
Dauer des FU ± SA (Monate) ¹	63,6 ± 25,4	77,7 ± 31,2	58,9 ± 17,8	56,4 ± 22,9	53,5 ± 12,5	-	38,7 ± 0
OP 1 (n ⁴ = 4/4)	3/4 (75)	2	-	1	-	-	-
OP 2 (n ⁴ = 2/7)	0/2 (0)	-	-	-	-	-	-
OP 3 (n ⁴ = 1/2)	1/1 (100)	-	-	1	-	-	-
OP 4 (n ⁴ = 5/6)	4/5 (80)	-	2	1	1	-	-
OP 5 (n ⁴ = 3/6)	3/3 (100)	1	1	-	-	-	1
OP 6 (n ⁴ = 0/3)	-	-	-	-	-	-	-
ÖR (n ⁴ = 3/6)	3/3 (100)	3	-	-	-	-	-
Shaving Trachea (n ⁴ = 4/19)	4/4 (100)	1	-	1	2	-	-

FU, Follow-up; FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; J, Jahre; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; OP, Operation; OP 1, Tracheawandresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 2, Tracheawandresektion an der zervikalen Trachea; OP 3, Tracheasegmentresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 4, Tracheasegmentresektion an der zervikalen Trachea; OP 5, Laryngektomie; OP 6, zervikale Eviszeration; ÖR, kurative Ösophagusresektion; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; SA, Standardabweichung; Seltene, seltene Schilddrüsenneoplasie mit Aerodigestivtraktinfiltration (Adenokarzinom n = 3, Metastase eines klarzelliges Nierenkarzinoms n = 1, Plattenepithelkarzinom mit Anteilen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms n = 1); UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

* Histologiegesamtgruppe minus die zensierten Patienten (n = 4 PTC, n = 3 MTC)

¹ erste trachea- u./o. ösophagusresezierende Operation bzw. Shaving-Operation in der AVGC

² n = 1 sporadisches MTC, n = 3 MEN-2B-Patienten

³ n = 1 Adenokarzinom (Tracheakarzinom) als Überlebende der seltenen Tumoren mit Infiltration des Aerodigestivtraktes

⁴ Anzahl der Überlebenden der jeweiligen Operationsverfahren

3.5 Statistik

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS® Version 11.5 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) analysiert. Zur Datenerfassung und Datenanalyse wurde eigens eine Datenbank (Excel®-basiert) angelegt.

Zusätzlich zur Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen wurden Analysen mit Hilfe des Chi²-Test, der univariaten Varianzanalyse (ANOVA) und des Fisher-Exakt-Testes durchgeführt. Überlebensanalysen wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode, dem Logrank-Test und der Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Operationsausmaß und histopathologische Befunde

In der Klinik für AVGC wurden im Untersuchungszeitraum 61 Patienten wegen Tumorerkrankung des Aerodigestivtraktes operiert (25 Primäroperationen und 37 Reoperationen). Bei einem Patient erfolgten zwei Resektionsoperationen. Die Verteilung der verschiedenen Operationsverfahren bezogen auf die vorliegende Tumorphistologie ist Tabelle 5 zu entnehmen.

4.1.1 Primäroperationen (n = 25)

In 21 Fällen wurde eine totale Thyreoidektomie, in einem Fall eine Hemithyreoidektomie durchgeführt. Bei drei Patienten erfolgte eine explorative Operation. Bei 20 Operationen erfolgte eine systematische Lymphknotendisektion (in sechs Fällen nur zentral (K1), in acht Fällen zusätzlich mindestens einseitig lateral (K2 u./o. K3), in sechs Fällen auch mediastinal (K4)). In 24 Fällen handelte es sich um Schilddrüsenkarzinome, in einem Fall um ein Angiosarkom der Schilddrüse.

Insgesamt wurden acht Resektionsoperationen (32 %) an der Trachea durchgeführt (Tracheawandresektion Typ 1 (n = 1), Tracheasegmentresektion Typ 3 (n = 1) und Typ 4 (n = 4), Laryngektomie Typ 5 (n = 2)). Zusätzlich waren bei zwei dieser Patienten eine extramuköse Ösophagusresektion und bei einem Patienten eine Ösophagussegmentresektion erforderlich.

Bei acht Patienten (32 %) wurde ein Shaving der Trachea durchgeführt. Fünf dieser Patienten wiesen zusätzlich eine Ösophagusinfiltration auf, die in allen Fällen mit einer extramukösen Ösophaguswandresektion behandelt wurde. In sechs Fällen mit Ösophagusinfiltration ohne Tracheainfiltration wurde eine Ösophaguswandresektion (n = 5 extramukös, n = 1 transmural) durchgeführt (Abbildung 12).

4.1.2 Reoperationen (n = 37)

In 33 Fällen lagen primäre Schilddrüsenkarzinome, in vier Fällen seltene thyreoideale Tumoren (n = 2 Adenokarzinome, n = 1 Plattenepithelkarzinom mit PTC-Anteilen) bzw. Metastasen eines Nierenzellkarzinoms (n = 1) vor. Elf Patienten mit Aerodigestivtraktinfiltration durch den Primärtumor wurden initial auswärts inkomplett reseziert und kamen zur Komplettierungsoperation in die AVGC. Von insgesamt 25

Lokalrezidiven mit Aerodigestivtraktinfiltration wurden sechs Patienten zum Ersteingriff R0-reseziert, 19 Patienten R1- bzw. R2-reseziert. In 31 Fällen erfolgte eine lokoregionale Rezidivresektion. Drei Eingriffe wurden als explorativer Reeingriff beendet. In drei weiteren Fällen erfolgte lediglich die Implantation von Trachealstents.

Das Ausmaß der bei diesen Operationen durchgeführten Lymphknotendissektionen umfasste in sieben Fällen das zentrale Kompartiment (K1), in sechs Fällen zusätzlich mindestens ein laterales Kompartiment (K2/K3) und in fünf Fällen auch das mediastinale Kompartiment (K4).

Es wurden 20 Resektionsoperationen am Aerodigestivtrakt durchgeführt (Tracheawandresektion OP-Typ 1 (n = 3) und OP-Typ 2 (n = 7), Tracheasegmentresektion OP-Typ 3 (n = 1) und OP-Typ 4 (n = 2), Laryngektomie OP-Typ 5 (n = 4) und zervikale Eviszeration mit Jejunuminterponat OP-Typ 6 (n = 3). Bei sechs Patienten wurde dabei zusätzlich eine extramuköse Ösophagusresektion durchgeführt.

In elf Fällen erfolgte ein Shaving der Trachea. Bei acht dieser Patienten waren auch Infiltrationen des Ösophagus nachweisbar, die in sieben Fällen mit einer extramukösen Ösophaguswandresektion und in einem Fall mit einer zirkulären Ösophaguswandresektion (> 8 cm) mit Koloninterponat operiert wurden (Abbildung 12).

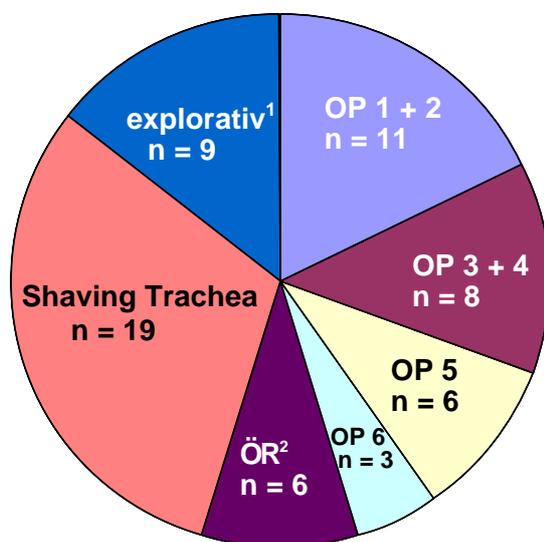


Abbildung 12 Resektionsverfahren

n, Anzahl; OP, Operation; OP 1 + 2, Tracheawandresektion; OP 3 + 4, Tracheasegmentresektion; OP 5, Laryngektomie; OP 6, zervikale Eviszeration; ÖR, Ösophagusresektion

¹ neun Patienten mit irresektablen Tumorbefunden (siehe Abschnitt 4.1.5) bei denen keine Resektions- oder Shaving-Operationen angewendet werden konnten

² sechs Patienten mit Infiltration des Ösophagus ohne Tracheainfiltration (n = 3 extramuköse Ösophagusresektionen, n = 1 Ösophagusresektion zirkulär (2 cm) mit End-zu-End-Anastomosierung, n = 2 partielle Ösophagusresektionen mit Muskeldeckung bei 2 cm Resektion und intramuskulärer Übernähung bei 1,5 cm Resektion)

4.1.3 Trachea- und Ösophagusresektion (n = 34)

Tabelle 5 sind die operationstechnischen Daten der insgesamt 34 an Ösophagus u./o. Trachea durchgeführten resezierenden Operationen zu entnehmen.

17 Patienten (n = 17/34, 50 %) wurden R0-reseziert, 15 Patienten (n = 15/34, 44 %) R1. Bei zwei Patienten verblieb ein makroskopischer Tumorrest trotz Resektionsoperation (R2). In einem Fall (MTC bei 6-jährigem MEN-2B-Patienten) wurde der verbleibende Tumorrest intraoperativ auf weniger als 0,25 g geschätzt, im anderen Fall (Angiosarkom der Schilddrüse bei 69-jähriger Patientin) wurde aufgrund der Blutungsneigung eine Laryngektomie als Notfalloperation durchgeführt, wobei langstreckige Tumorfokale im retrosternalen Mediastinum verblieben.

Zwölf Patienten wurden nach primär in der AVGC durchgeführter Resektion im weiteren Verlauf noch mehrmals in der AVGC behandelt, jedoch nur in einem Fall mit einer erneuten aerodigestiven Organresektion. Dabei handelte es sich um eine zervikale Eviszeration nach primär durchgeführter Tracheawandresektion und späterem aerodigestiv infiltrierendem Lokalrezidiv. Dieser Patient wurde nach dieser erneuten R0-Resektion in die Analyse miteinbezogen.

In den anderen Fällen wurden extrazervikalisches Rezidivexstirpationen (n = 4), selektive Lymphknotenentfernungen (n = 2), transluminale Laserresektionen (n = 3), Metastasenentfernungen (n = 4), Stentimplantationen (n = 2), Tracheostomieanlagen (n = 1) sowie venöse Portanlagen (n = 2) durchgeführt.

4.1.4 Shavingoperationen an der Trachea (n = 19)

Bei 19 Patienten erfolgte ein Shaving der Trachea mit (n = 11) oder ohne (n = 8) gleichzeitiger extramuköser Ösophagusresektion. In drei Fällen wurde eine R0-Resektion erreicht, in zwei Fällen eine R1-Resektion. In den übrigen 14 Fällen erfolgte die Operation nicht als primär intendiert kurative Resektion und es verblieben Tumorreste in situ. Aus Tabelle 6 sind die operativen Details zu entnehmen.

4.1.5 Explorative Eingriffe (n = 9)

In 9 Fällen erfolgten explorative Operationen. Die individuellen Entscheidungsgründe gegen resezierende Operationen sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 5 Operationen bei Schilddrüsenkarzinomen
 Histologie zum Zeitpunkt der Resektionsoperation in der AVGC
 (Mehrfachnennung bei Operationsverfahren möglich).

Operationen	PTC (n = 15)	FTC (n = 7)	PDTC ¹ (n = 11)	MTC ² (n = 15)	UTC (n = 8)	Seltene (n = 5)	total (n = 61)
TT (n/N(%))	6/15 (40)	2/7 (29)	3/11 (27)	6/15 (40)	3/8 (38)	1/5 (20)	21
<i>keine LAE</i>	-	-	-	-	-	1	1
<i>+ LAE K1</i>	2	2	1	-	1	-	6
<i>+ LAE K1 + K2/3</i>	2	-	2	-	2	-	6
<i>+ LAE K1-3</i>	2	-	-	-	-	-	2
<i>+ LAE K1-4</i>	-	-	-	6	-	-	6
HT keine LAE	-	-	1/11 (9)	-	-	-	1
Rest-TT (n/N(%))	7/15 (47)	4/7 (57)	8/11 (73)	4/15 (27)	4/8 (50)	3/5 (60)	30
<i>keine LAE</i>	2	-	5	1	2	2	12
<i>+ LAE K1</i>	2	2	1	1	-	1	7
<i>+ LAE K1 + K2/3</i>	1	1	1	-	1	-	4
<i>+ LAE K1 + K4</i>	1	-	-	-	-	-	2
<i>+ LAE K1-3</i>	1	-	-	-	1	-	2
<i>+ LAE K1-4</i>	-	1	-	2	-	-	3
Resektionsverfahren (n/N(%))	11/15 (73)	6/7 (86)	9/11 (82)	3/15 (20)	2/8 (25)	3/5 (60)	34
<i>OP-Typ 1</i>	2	-	1	1	-	-	4
<i>OP-Typ 2</i>	3	1	2	-	1	-	7
<i>OP-Typ 3</i>	-	-	2	-	-	-	2
<i>OP-Typ 4</i>	1	2	1	2	-	-	6
<i>OP-Typ 5</i>	1	2	-	-	-	3	6
<i>OP-Typ 6</i>	-	1	2	-	-	-	3
<i>nur Ösophagusresektion³</i>	4	-	1	-	1	-	6
Shaving (n/N(%))	3/15 (20)	1/7 (14)	2/11 (18)	7/15 (47)	5/8 (63)	1/5 (20)	19
<i>keine LAE</i>	2	-	1	1	1	1	6
<i>+ LAE K1</i>	-	1	-	-	1	-	2
<i>+ LAE K1 + K2/3</i>	-	-	-	-	2	-	2
<i>+ LAE K1 + K4</i>	-	-	1	-	-	-	1
<i>+ LAE K1-3</i>	1	-	-	-	1	-	2
<i>+ LAE K1-4</i>	-	-	-	6	-	-	6
explorative Zerviko(sterno)tomie + PE	1	-	-	3	1	1	6
Stentimplantation	-	-	-	2	1	-	3
Erstoperation (n/N(%))	7	2	4 ¹	7	4	1	25
Rezidivoperation (n/N(%))	8	5	8 ¹	8	4	4	37
nerves at risk⁴	21	10	15	16	11	7	80
ION (%)⁵	2 (10)	4 (40)	5 (33)	10 (63)	1 (9)	-	22 (28)

FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; HT, Hemithyreoidektomie; ION, intraoperatives Neuromonitoring; K1, zentrales Kompartiment; K1 + K2/3, zentrales und ein zervikolaterales Kompartiment; K1-3, zentrales und beide zervikolateralen Kompartimente; K1 + K4, zentrales und mediastinales Kompartiment; K1-4, zentrales, beide zervikolateralen und mediastinales Kompartiment; LAE, systematische Lymphadenektomie; MEN, multiple endokrine Neoplasie; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; OP, Operation; OP 1, Tracheawandresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 2, Tracheawandresektion an der zervikalen Trachea; OP 3, Tracheasegmentresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 4, Tracheasegmentresektion an der zervikalen Trachea; OP 5, Laryngektomie; OP 6, zervikale Eviszeration; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PE, Probeentnahme; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; Rest-TT, Restthyreoidektomie; Seltene, seltene Schilddrüsenneoplasien (n = 3 Adenokarzinome, n = 1 Plattenepithelkarzinom mit histologisch nachgewiesenen Inseln eines papillären Schilddrüsenkarzinoms, n = 1 Metastase eines klarzelligeren Nierenkarzinoms); TT, totale Thyreoidektomie; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

¹ ein Patient zunächst Tracheawandresektion Typ 2, im weiteren Krankheitsverlauf Rezidiv durch zervikale Eviszeration (OP-Typ 6) entfernt, insgesamt damit 12 Operationsverfahren bei elf Patienten mit PDTC

² vier MEN-2B-Patienten, elf sporadische MTC

³ kurative Ösophagusresektion bei sechs Patienten ohne Infiltration der Trachea (n = 5 extramuköse Ösophagusresektion, n = 1 muköse Ösophagusresektion)

⁴ da 18 Nerven präoperativ paretisch waren und 26 Nerven tumorbedingt reseziert wurden, waren 80 Nerven bei 124 operierten Seiten *at risk*

⁵ bezogen auf die Gesamtzahl der *nerves at risk* in den jeweiligen Diagnosegruppen

Tabelle 6 Operationen unter Anwendung von Shaving

Patient ^a	Diagnose	Operation	Resektionsausmaß	Gründe für das Shaving
w, 71, T4N1M1	PTC	Shaving an Trachea und Öso., LAE K1-3, Res. NLR links + Nervus vagus links	R0	vollständige Tumorentfernung lokal durch Shaving erreichbar, subjektive Ablehnung einer ausgedehnten OP
m, 77, T4N1M0	MTC	Shaving Trachea, TT, LAE K1-4	R0	vollständige Tumorentfernung lokal durch Shaving erreichbar
w, 17, T4N1M1	MTC (MEN-2B)	Shaving Trachea und Öso., TT, LAE K1-4, Res. NLR rechts, Lungen-PE	R0	vollständige Tumorentfernung lokal durch Shaving erreichbar
w, 53, T4N1M1	UTC	Shaving Trachea, emÖR, Rezidivresektion, LAE K1/3; Res. NLR + VJI links	R1	makroskopisch vollständige Tumorentfernung, Infiltration der gr. Halsgefäße, undifferenzierter Tx
w, 80, T4N1M1	PTC	Shaving Trachea, emÖR, Rest-TT	R2	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration + langstreckige Pharynx- und Öso.infiltration, multiple Fm, hohes Alter
m, 66, T4NxMx	FTC	Shaving Trachea, emÖR, TT, LAE K1, Res. NLR rechts	R2 (4 cm Tumor in Trachea)	langstreckige Larynx-, Trachea-, Pharynx- und Öso.infiltration, subjektive Ablehnung ausgedehnte Operation, hohes Alter, schwere Begleiterkrankungen
m, 64, T4N0M0	UTC	Shaving Trachea, Stenteinlage	R2 (> 10 cm Tumor)	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration, Infiltration der großen Halsgefäße, undifferenzierter Tx
m, 60, T4N1M1	MTC	Rest-TT, Shaving Trachea, mÖR, Leber-PE	R2 (8 cm in Trachea + Öso)	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration, undifferenzierter Tx, multiple Fm
m, 62, T4N1M1	UTC	Shaving Trachea, TT, LAE K1-2	R2 (1 cm in Trachea)	multiple Fm
w, 72, T4N1M1	UTC	Shaving Trachea, Rest-TT, LAE K1-2	R2 (1 cm in Trachea)	undifferenzierter Tx, hohes Alter
w, 10, T4N1M1	MTC (MEN-2B)	Shaving Trachea und Öso., TT, LAE K1-4, Thymektomie, Res. VBC links, Lungen-PE	R2 (2 g Tumorrest in Trachea)	Infiltration der gr. Halsgefäße, undifferenzierter Tx
m, 42, T4N1M1	MTC	Shaving Trachea, TT, LAE K1-4, Res. NLR links	R2 (6 cm in Öso, 3,5 cm Trachea)	undifferenzierter Tx, multiple Fm
m, 61, T4N1M1	Larynx-Ca	Shaving Larynx, Rezidivresektion	R2 (< 1 cm am Larynx)	subjektive Ablehnung einer ausgedehnten Operation, multiple Fm
w, 70, T4N0M0	PDTC	Shaving Trachea und Öso., HT, Res. VJI links + NLR links	R2 (6 cm in Trachea)	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration + Pharynx- und Öso.infiltration, Infiltration der großen Halsgefäße
w, 59, T4N1M0	PTC	Shaving Trachea, Res. VJI links + Nervus vagus links + NLR links	R2 (3 cm in Trachea und Öso.)	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration + langstreckige Pharynx- und Öso.infiltration, Infiltration der gr. Halsgefäße
m, 62, T4N1M0	MTC	Shaving Trachea und Öso., Rest-TT, LAE K1-4, Lungen-PE	R2 (10 cm in Trachea und Öso.)	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration + langstreckige Pharynx- und Öso.infiltration, undifferenzierter Tx
m, 59, T4N1M1	MTC	Shaving Trachea und Öso., Rest-TT, LAE K1-4, Res. VBC links	R2 (> 10 cm in Trachea und Öso.)	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration + langstreckige Pharynx- und Öso.infiltration, undifferenzierter Tx, Infiltration der gr. Halsgefäße, multiple Fm
m, 62, T4N1M1	UTC	Shaving Trachea, TT, LAE K1, Res. VJI rechts	R2 (5 cm in Trachea)	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration, Infiltration gr. Halsgefäße, undifferenzierter Tx
m, 44, T4N1M1	PDTC	Shaving Trachea, Rest-TT, LAE K1/4, Lungen-PE	R2 (6 cm in Trachea)	subjektive Ablehnung einer ausgedehnten Operation, undifferenzierter Tx

Ca, Karzinom; cm, Zentimeter; emÖR, extramuköse Ösophagusresektion; Fm, Fernmetastasen; FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; g, Gramm; gr., große; HT, Hemithyreoidektomie; K1, zentrales Kompartiment; K1/2, zentrales und zervikolaterales Kompartiment rechts; K1/3 zentrales und zervikolaterales Kompartiment links; K1-3, zentrales und beide zervikolaterale Kompartimente; K1 + K4, zentrales und mediastinales Kompartiment; K1-4, zentrales, beide zervikolaterale und mediastinales Kompartiment; LAE, Lymphadenektomie; m, männlich; MEN, multiple endokrine Neoplasie; mÖR, muköse Ösophagusresektion; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; NLR, Nervus laryngeus recurrens; Öso., Ösophagus; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PE, Probeexzision; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; R0, mikroskopisch tumorfreie Resektion; R1, makroskopisch tumorfreie Resektion; R2, makroskopisch keine Tumorfreiheit; Res., Resektion; Rest-TT, Restthyreoidektomie; TT, totale Thyreoidektomie; Tx, Tumor; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom; VBC, Vena brachiocephalica; VJI, Vena jugularis interna; w, weiblich

^a Geschlecht, Alter zum Operationszeitpunkt in Jahren, Tumorstadium nach TNM-Klassifikation 1997

Tabelle 7 Irresektabilitätsgründe

Patient ^a	Diagnose	Operation	Irresektabilitätsgründe
m, 42, T4N1M1	MTC	PE Lunge	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration, undifferenzierter Tx, multiple Fm
m, 74, T4N1M1	PDTC	LAE K1+2	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration, undifferenzierter Tx, multiple Fm, hohes Patientenalter
w, 48, T4N1M1	MTC	selektive LAE K1-4	langstreckige Larynx-, Trachea-, Pharynx- und Ösophagusinfiltration, undifferenzierter Tx, multiple Fm
m, 64, T4N1M0	MTC	Stent, Tumor- + Lungen-PE,	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration, Infiltration der großen Halsgefäße, undifferenzierter Tx
w, 70, T4N1M1	MTC	Stent	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration, schwere Begleiterkrankungen, undifferenzierter Tx
w, 37, T4N1M1	MTC	Resektion VBC links	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration, Infiltration der großen Halsgefäße, undifferenzierter Tx
w, 92, T4N1M0	PTC	Tracheostomie, Tumor-PE, PEG-Anlage	langstreckige Larynx-, Trachea-, Pharynx- und Ösophagusinfiltration, Infiltration der großen Halsgefäße, hohes Patientenalter
w, 68, T4N1M0	UTC	Tumor-PE, Bronchoskopie	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration, undifferenzierter Tx
m, 58, T4N1M0	Plattenepithel-Ca+PTC	Tumor-PE	langstreckige Larynx- und Tracheainfiltration, Infiltration der großen Halsgefäße

Fm, Fernmetastasen; K1+2, zervikozentrales und zervikolaterales Lymphknotenkompartiment rechts; K1-4, zervikozentrales, beide zervikolateralen und mediastinales Lymphknotenkompartiment; LAE, Lymphadenektomie; m, männlich; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PE, Probeexzision; PEG, perkutane endoskopische Gastrostomie; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; Tx, Tumor; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom; VBC, Vena brachiocephalica; w, weiblich

^a Geschlecht, Alter zum Operationszeitpunkt in Jahren, Tumorstadium nach TNM-Klassifikation 1997

4.1.6 Tracheostoma

Bei 24 Patienten wurde ein Tracheostoma angelegt. Bei vier Patienten erfolgte nach Tracheawand- bzw. Tracheasegmentresektion die Tracheostomaanlage primär protektiv. Bei neun Patienten wurde im weiteren postoperativen Verlauf durch Komplikationen eine Tracheostomaanlage notwendig. Neun Patienten erhielten ein endständiges Tracheostoma aufgrund von Laryngektomie (n = 6) und zervikaler Eviszeration (n = 3). Bei zwei Patienten ohne Resektionsoperation am Aerodigestivtrakt musste aufgrund von Luftwegsobstruktion ein Tracheostoma angelegt werden (n = 1 Shaving der Trachea, n = 1 explorative Operation).

4.1.7 Tumorbiologische Merkmale

Zum Zeitpunkt der Vorstellung in der AVGC waren bei 42 von 56 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen (75 %) Lymphknotenmetastasen und bei 29 Patienten (52 %) Fernmetastasen nachweisbar (Tabelle 8).

Tabelle 8 Tumorbiologische Merkmale der Schilddrüsenkarzinome

TNM-Stadien ¹	PTC (n = 15)	FTC (n = 7)	PDTC (n = 11)	MTC (n = 15)	UTC (n = 8)
N0 M0 (n = 9)	1	4	3	-	1
N0 M1 (n = 5)	-	1	3	-	1
N1 M0 (n = 18)	9	1	2	5	1
N1 M1 (n = 24)	5	1	3	10	5

FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

¹nach der TNM-Klassifikation 1997

4.2 Perioperative Morbidität

Komplikationen traten vor allem nach Trachearesektionen auf.

Insgesamt 43 Patienten (n = 43/61, 70 %) hatten postoperative Komplikationen. Dabei reichte das Spektrum von Wundinfektionen und Nachblutungen über Paresen des N. laryngeus recurrens (Recurrensparesen) und Hypokalzämien bis zu trachea-ösophagealen Fisteln, Transplantatnekrosen sowie tödlichem Ausgang (Abbildung 13).

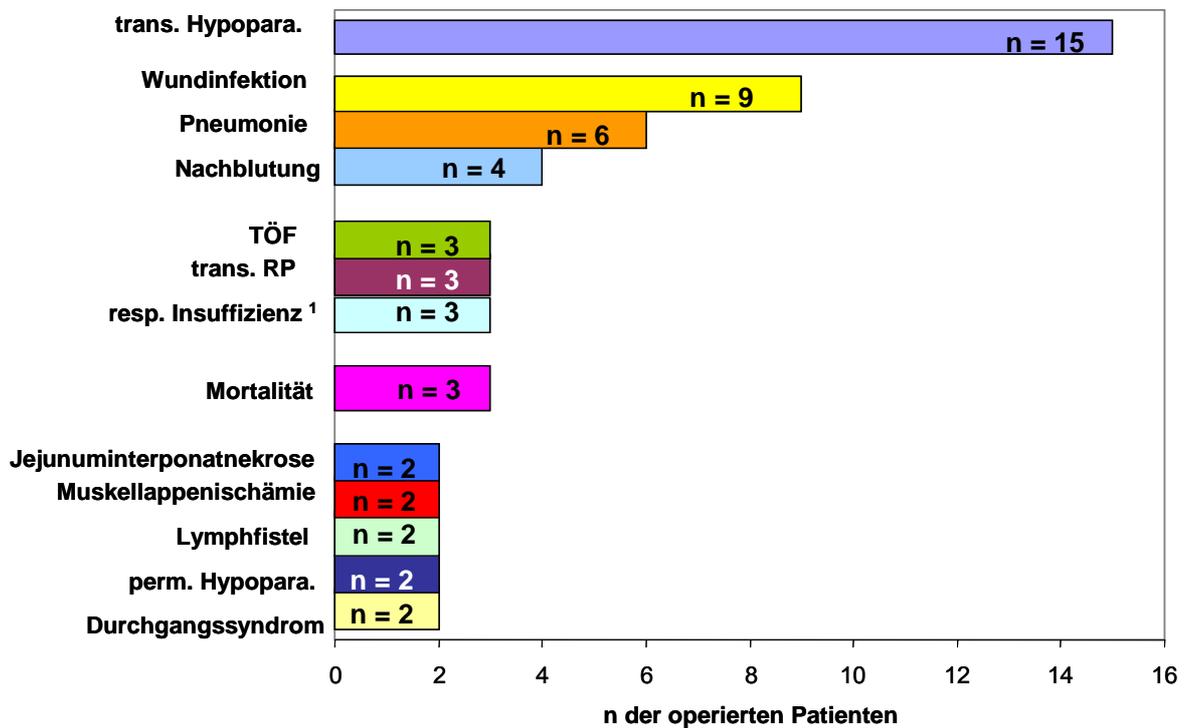


Abbildung 13 Perioperative Morbidität

Hypopara., Hypoparathyreoidismus; n, Anzahl; perm., permanenter; resp., respiratorische; RP, Recurrensparese; TÖF, tracheo-ösophageale Fistel; Trans., transient

¹ bei n = 1 Kehlkopfschwellung, n = 1 Tracheavorderwandnekrose und n = 1 beidseitigen Pleuraergüssen

4.2.1 Hypoparathyreoidismus

Ein substitutionspflichtiger frühpostoperativer Hypoparathyreoidismus kam in 15 Fällen ($n = 15/52$, 29 %) vor. Bei vier Patienten lag bereits präoperativ ein permanenter Hypoparathyreoidismus vor, so wurden 52 Operationen berücksichtigt. Bei zwei Patienten ($n = 2/52$, 4 %) trat postoperativ eine permanente Kalziumstoffwechselstörung auf. Ein frühpostoperativer Hypoparathyreoidismus trat signifikant häufiger nach totaler Thyreoidektomie ($p = 0,011$) und nach Autotransplantation der NSD auf ($p = 0,017$). Ein permanenter Hypoparathyreoidismus trat ausschließlich nach Operationen mit kompletter Resektion der Schilddrüse und systematischer Lymphadenektomie auf. Aufgrund der hier kleinen Fallzahlen zeigten sich insgesamt keine statistischen Signifikanzen.

4.2.2 Recurrensparese

18 Patienten ($n = 18/56$, 32 %) mit Infiltration des Aerodigestivtraktes durch ein Schilddrüsenkarzinom zeigten bereits präoperativ eine Recurrensparese. Intraoperativ mussten bei 22 Patienten ($n = 22/56$, 39 %) ein Nerv bzw. bei zwei Patienten ($n = 2/56$, 4 %) beide Nerven reseziert werden. Diese Patienten ($n = 42/56$, 75%) wurden in der Risikoanalyse nicht berücksichtigt. Postoperativ wurden drei unilaterale transiente Recurrensparesen ($n = 3/14$, 21% der berücksichtigten Patienten) festgestellt. Permanente Recurrensparesen traten nicht auf.

4.2.3 Wundinfektionen

Nach neun Operationen kam es zu Wundinfektionen ($n = 9/61$, 15 %), bei acht Patienten erfolgte eine Wundrevision. Die Operationsdauer war bei Patienten mit postoperativer Wundinfektion signifikant länger (513 ± 147 Minuten) als bei Patienten ohne Wundinfektionen (319 ± 137 Minuten) ($p = 0,005$).

4.2.4 Pneumonie

Sechs Patienten ($n = 6/61$, 10 %) entwickelten im postoperativen Verlauf eine Pneumonie. Zwei dieser Patienten mussten aufgrund einer postoperativ aufgetretenen respiratorischen Insuffizienz beatmet werden und entwickelten eine

respiratortherapieassoziierte Pneumonie. Drei andere Patienten entwickelten eine Aspirationspneumonie infolge einer aufgetretenen tracheo-ösophagealen Fistel.

4.2.5 Nachblutung

Bei vier Patienten (n = 4/61, 7 %) kam es zu revisionsbedürftigen Nachblutungen.

Bei einer Patientin lag ein Schilddrüsenangiosarkom vor. Nach notfallmäßiger R2-Resektion kam es im weiteren Verlauf zu rezidivierenden Blutungen aus den Tumorresten. Bei einer weiteren Patientin mit einem UTC und Hämostaseproblemen war am 3. postoperativen Tag eine Revision erforderlich. Eine eindeutige chirurgische Blutungsursache konnte dabei nicht identifiziert werden.

In den anderen zwei Fällen kam es während erforderlicher Revisionseingriffe aufgrund anderer Komplikationen zu infektionsassoziierten Arrosionsblutungen aus der Arteria carotis communis, die in beiden Fällen im weiteren postoperativen Verlauf zum Tode der Patienten führten (siehe Abschnitt 4.2.9 postoperative Mortalität).

4.2.6 Tracheo-ösophageale Fistel

In drei Fällen trat eine tracheo-ösophageale Fistel auf (zweimal nach Laryngektomien und einmal nach simultaner Trachea- und Ösophagussegmentresektion).

Fall 1: Bei dieser 64-jährigen Patientin stellte sich nach Laryngektomie und transmuraler Ösophaguswandresektion aufgrund eines Spätrezidivs eines PTC mit Tracheainfiltration, eine vermehrte Sekretion im Bereich des linksseitigen Tracheostomawinkels bei ansonsten reizlosen Wundverhältnissen dar. Am 16. postoperativen Tag entleerte sich Speisesekret aus diesem Bereich, nachdem die Patientin schon zwei Tage zuvor über vermehrte Hustenanfälle geklagt hatte. Die klinisch vermutete tracheo-ösophageale Fistel ließ sich im Rahmen einer Ösophagoskopie sichern. Am gleichen Tag erfolgte eine zervikale Revision. Es fand sich eine ausgedehnte Fistel im Bereich der gesamten Vorderwandübernähung des zervikalen Ösophagus, die primär verschlossen wurde. Nach dieser Operation gab es keine Komplikationen und zum Endpunkt des Follow-up war die Patientin am Leben.

Fall 2: Bei dem 5-jährigen MEN-2B-Patienten wurde eine zervikotranssternale Vierkompartimentresektion mit simultaner Ösophagus- und Tracheasegmentresektion (jeweils 2,5 cm Länge) durchgeführt. Beide Stimmbandnerven mussten reseziert werden. Ösophagus und Trachea wurden jeweils spannungsfrei auf gleicher Höhe anastomosiert. Der postoperative Verlauf gestaltete sich zuerst unkompliziert. Nachdem zunächst primär

keine Tracheostomie angelegt wurde, war diese am 7. postoperativen Tag wegen zunehmender Atemprobleme doch erforderlich. Am 13. postoperativen Tag wurde dann eine proximale tracheo-ösophageale Fistel evident, die unmittelbar distal des oberen Ösophagusphinkters begann und eine Ausdehnung von max. 2 cm nach distal aufwies. Der Versuch, die Fistel operativ zu verschließen, war erfolglos. Mehrfach wurden tracheale und ösophageale Stenteinlagen vorgenommen, die jedoch nicht zum definitiven Fistelverschluss führten. Im weiteren Verlauf kam es zu Mikroaspirationen und dementsprechend zur Aspirationspneumonie. Zudem trat eine generalisierte Pilzinfektion auf. Aufgrund lokaler Probleme (u.a. Stentdislokation) waren mehrere zervikale Reoperationen nötig. Im weiteren Verlauf bildete sich eine malaziebedingte nahezu komplette Trachealwandinstabilität aus, die die Einlage eines Y-Stents erforderte. Der Patient konnte nach mehrmonatigem Verlauf soweit stabilisiert werden, dass er zunächst in eine heimatnahe Klinik verlegt und von dort nach Hause entlassen werden konnte.

Fall 3: Wegen des Lokalrezidivs eines FTC mit Infiltration von Larynx, Ösophagus sowie Vena jugularis interna war bei dieser 71-jährigen Patientin eine erweiterte Rezidivexstirpation in den Kompartimenten K1 und K2 mit Laryngektomie, Ösophaguswandresektion, Resektion der Vena jugularis interna rechts, Resektion beider Nervi laryngei recurrentes und Anlage eines endständigen Tracheostoma erforderlich. Im postoperativen Verlauf kam es nach einer Woche zu einer Insuffizienz im Bereich der Ösophaguswand sowie im Mundbodenbereich, die operativ durch eine Übernähung zunächst primär revidiert wurde. Kurze Zeit später trat eine erneute Insuffizienz auf, sodass die Einlage einer T-Drainage und die erneute Übernähung der Ösophaguswand über der T-Drainage notwendig wurde. Nach kurzer intensivmedizinischer Betreuung konnte die Patientin auf eine Normalstation zurückverlegt werden. Die Atmung war suffizient über die Trachealkanüle möglich, der Ösophagus war durch die T-Drainage gut drainiert. Die Ernährung erfolgte aus einer zwischenzeitlich angelegten PEG-Sonde. Am 41. postoperativen Tag kam es zu einer akuten Arrosionsblutung aus der Arteria carotis communis links, die eine erneute Revision erforderlich machte. Im weiteren Verlauf bildete sich eine tracheo-ösophageale Fistel im Bereich des endständigen Tracheostomas aus. Die Wundheilung wurde in diesem Bereich beeinträchtigt. Zudem kam es trotz geblockter Trachealkanüle zu mehrfachen Aspirationen. Auf dem Boden einer fulminanten bilobulären Pneumonie und einem kardial bedingten Lungenödem kam es zu einer progredienten respiratorischen Insuffizienz. Trotz Antibiose und respiratorischer Therapie besserte sich der Zustand nicht. Die Patientin verstarb 75 Tage nach der ausgedehnten Resektionsoperation.

4.2.7 Ischämie freier Dünndarmtransplantate

Bei zwei Patienten traten nach zervikaler Eviszeration Transplantatnekrosen auf.

Fall 1: Eine 59-jährige Patientin mit PDTC (Lokalrezidiv eines PTC als Primärtumor) wurde mit zervikaler Eviszeration (Laryngektomie, zervikale Trachea- und Ösophagusresektion en bloc), endständiger Tracheostomie und autologer Jejunumtransplantation mit mikrovaskulärer Anastomose operiert. Die postoperative Evaluation zeigte am ersten postoperativen Tag eine Minderperfusion des Jejunumtransplantates, so dass die Indikation zur Rezervikotomie gegeben war, die sofort erfolgte. Das Jejunumtransplantat wurde entfernt und durch ein neues ersetzt. Die Arteria mesenterica wurde auf die Arteria carotis communis rechts und die Vena mesenterica auf die Vena jugularis interna rechts anastomosiert. Nach diesem Eingriff erholte sich die Patientin gut.

Fall 2: Eine zervikale Eviszeration mit freier Dünndarmtransplantation und Anlage eines endständigen Tracheostomas aufgrund eines follikulären Schilddrüsenkarzinomrezidives mit bilateraler laryngotracheoösophagealer Infiltration erfolgte bei dieser 53-jährigen Patientin. Die Rekonstruktion des Speiseweges erfolgte durch eine freie Transplantation eines proximalen Jejunumsegmentes nach medialer Oberbauchlaparotomie. Dieses Segment konnte im Sinne einer Jejunoösophagostomie und einer Hypopharyngojejunostomie spannungsfrei interponiert werden. Die venöse Anastomose erfolgte an der Vena jugularis interna rechts und die arterielle Anastomose an der Arteria thyreoidea superior rechts. Nach zunächst komplikationslosem postoperativen Verlauf und bereits eingeleitetem oralen Kostaufbau bei suffizient perfundiertem Transplantat, kam es ab dem 7. postoperativen Tag zu zunehmenden Schluckstörungen. Eine Kontrastmitteluntersuchung zeigte einen ungehinderten Kontrastmitteltransport durch das Dünndarminterponat mit jedoch fast vollständigem Stopp an der distalen Anastomose. Eine Spiegelung ergab eine eingeschränkte Perfusion des Transplantates mit konsekutiver Nekrose und Bildung einer Pseudomembran im distalen Abschnitt. Eine Revision zeigte ein komplett nekrotisches Transplantat bei regelrechten Gefäßanastomosen allerdings mit Thrombose sowohl der Vene als auch der Arterie. Die Gefäße wurden hier abgesetzt und das Transplantat vollständig entfernt. Hierbei kam es zur Ruptur der Arteria carotis communis rechts als Folge einer Infektarrosion. Es erfolgte eine Sternotomie und die Implantation einer Gefäßprothese. Die primäre Wiederherstellung der enteralen Passage war aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos nicht möglich und sowohl Hypopharynx als auch Ösophagus wurden verschlossen und eine Spül Drainage eingelegt. Eine PEG-Sonde zur enteralen Ernährung wurde angelegt.

Am Folgetag wurde nach dem Auftreten eines mediastinalen und zervikalen Emphysems ein Einriss der Carina mit Einschluss beider Hauptbronchien diagnostiziert. Als Ursache hierfür war eine Traumatisierung durch die eingelegte Trachealkanüle bei bestehender hämorrhagischer Tracheitis anzunehmen. Es erfolgte eine rechtsseitige Thorakotomie mit Darstellung der Bifurkation und Übernähung der rupturierten Schichten. Im weiteren Verlauf kam es zu einer kontinuierlichen Verbesserung der bronchopulmonalen und kardialen Situation. Am 21. postoperativen Tag kam es zu einer Verschlechterung der Herzkreislaufsituation bis hin zum reanimationspflichtigen Herzversagen. Die Patientin verstarb 30 Tage nach der Resektionsoperation.

4.2.8 Ischämie von Muskelplastiken

In zwei Fällen kam es nach Muskelplastiken bei Tracheawandresektionen zu nekrosebedingten Leckagen, die revidiert werden mussten.

Fall 1: Bei dieser 74-jährigen Patientin mit einem Lokalrezidiv eines papillären Schilddrüsenkarzinoms mit Tracheawand- und Weichgewebsinfiltration erfolgte eine En-bloc-Resektion des zentralen Lokalrezidives mit K1-Resektion, eine Tracheawandresektion, Resektion des N. laryngeus recurrens rechts, Anlage einer inferioren Tracheostomie und Defektrekonstruktion der Trachea mit Fascia lata aus dem linken Oberschenkel und einer M. sternocleidomastoideus-Plastik rechts. Wegen eines Wundinfektes kam es konsekutiv zu einer Nekrose des Fascia-lata-Transplantates, so dass dieses am 12. postoperativen Tag entfernt werden musste. Der weitere Verlauf gestaltete sich komplikationslos.

Fall 2: Bei diesem 35-jährigen Patienten mit metastasierendem papillären Schilddrüsenkarzinom mit Infiltration des laryngotrachealen Winkels und des linken N. laryngeus recurrens erfolgte eine erweiterte Zervikotomie mit totaler Thyreoidektomie, eine Resektion der Lymphknotenkompartimente K1-K3, eine Tracheawandresektion links und Resektion des N. laryngeus recurrens sowie eine Autotransplantation der linken oberen Nebenschilddrüse in den rechten M. sternocleidomastoideus. Die Defektdeckung der Trachea erfolgte mit einer Muskelplastik aus dem M. sternocleidomastoideus. Am 5. postoperativen Tag zeigte sich eine Wundrötung und Leukozytose. Bei der Revision wurde eine Nekrose der Muskelplastik sichtbar. Nach Nekrosektomie wurde eine erneute plastische Deckung mit einem anderen Schenkels des Muskels durchgeführt. Im weiteren Verlauf zeigte auch diese Plastik Avitalität und musste entfernt werden. Unter fortgesetzter Spülung erfolgten schließlich eine Defektdeckung mittels Fascia lata und

Anlage einer inferioren Tracheostomie. Im weiteren Verlauf unter dreimal täglicher Spülung und Wundsäuberung stellten sich eine erneute Nekrose der gedeckten Region sowie eine Teilnekrose der Trachea dar, so dass eine weitere Deckung erforderlich wurde. Unter offener Wundbehandlung mit täglichen Spülungen und Nekrosektomien konnte schließlich Wundsauberkeit erlangt werden. Es zeigte sich eine sekundäre Wundheilung mit Granulation. Nach deutlicher klinischer Verbesserung des Patienten konnte ein Wechsel der Trachealkanüle auf eine Sprechkanüle vorgenommen werden. Das Tracheostoma wurde zwei Jahre später entfernt.

4.2.9 Postoperative Mortalität

Drei Patienten (5 %) verstarben nach schwerwiegenden Komplikationen im Krankenhaus. In allen diesen Fällen traten limitierende Blutungen auf, die letztlich die Todesursache darstellten (zwei Arrosionsblutungen aus der Arteria carotis communis, in einem Fall nicht beherrschbare diffuse Tumorableitungen nach Operation eines Schilddrüsenangiosarkoms).

Fall 1: Fall Nr. 3 im Kapitel 6.2.6 Tracheo-ösophageale Fistel

Fall 2: Fall Nr. 2 im Kapitel 6.2.7 Ischämie freier Dünndarmtransplantate

Fall 3: Bei dieser 69-jährigen Patientin war aufgrund eines blutenden Angiosarkoms eine notfallmäßige Laryngektomie erforderlich. Die Patientin wurde zuvor als Notfall bei akuter Ateminsuffizienz mit Intubationspflichtigkeit aufgenommen. Durch die Intubation war ein Trachealeck entstanden, das zunächst mit einer gestielten Sternocleidomastoideusplastik gedeckt wurde. Aufgrund einer Nachblutung erfolgte am Folgetag die erste Revision. Insgesamt sieben Revisionen erfolgten im weiteren Verlauf. Nach erneuter fulminanter Blutung am 55. Tag wurde als ultima-ratio-Eingriff die Laryngektomie durchgeführt. Hier zeigte sich eine Tumorausdehnung bis auf die Trachea und ins retrosternale Mediastinum, so dass der Eingriff nur als R2-Resektion möglich war. Die Patientin verstarb nach weiteren Blutungen am 60. postoperativen Tag bzw. fünf Tage nach der Laryngektomie.

4.3 Operationsdauer und postoperative Krankenhausverweildauer

Die mittlere Operationsdauer betrug 344 ± 152 Minuten (Spannweite 23-690 Minuten). Patienten, die explorative Operationen erhielten, wurden mit durchschnittlich 136 Minuten signifikant kürzer operiert ($p = 0,002$) als Patienten mit Trachearesektionen. Ein

Unterschied bei der Operationsdauer zwischen Shaving-Operationen (durchschnittlich 377 Minuten Operationsdauer) und Resektionsverfahren der Trachea und des Ösophagus (durchschnittlich 379 Minuten Operationsdauer) zeigte sich nicht.

Patienten mit einer systematischen Lymphadenektomie in allen vier Kompartimenten wurden signifikant länger operiert ($p = 0,003$) als Patienten ohne oder mit weniger ausgedehnten Lymphadenektomien (Tabelle 9).

Tabelle 9 Mittlere Operationsdauer (in Minuten)
Berücksichtigt wurden 62 Operationen an 61 Karzinompatienten.

	keine LAE	LAE K1	LAE K1 + K2/3	LAE K1 + K4	LAE K1-3	LAE K1-4
Anzahl der Operationen (n)	24	13	10	2	4	9
OP-Dauer (min) \pm SA ^{a,b}	289 \pm 161	345 \pm 107	284 \pm 115	292 \pm 15	491 \pm 167	493 \pm 115
Spannweite (min)	23-575	215-514	115-470	281-302	241-590	359-690

K1, zentrales Kompartiment; K1 + K2/3, zentrales und ein zervikolaterales Kompartiment; K1-3, zentrales und beide zervikolateralen Kompartimente; K1 + K4, zentrales und mediastinales Kompartiment; K1-4, zentrales, beide zervikolateralen und mediastinales Kompartiment; LAE, systematische Lymphadenektomie; min, Minuten; n, Anzahl; n.s., nicht signifikant; OP, Operation; SA, Standardabweichung

^a LAE vs. keine LAE $p = 0,052$ (LAE gesamt: durchschnittlich 378 \pm 141 Minuten Operationsdauer)

^b LAE K1-4 vs. keine LAE oder andere LAE-Gruppe $p = 0,003$, innerhalb der anderen LAE-Gruppen n.s.

Die mittlere Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes lag bei 23 \pm 22 Tagen (Spannweite 2 – 116 Tage). Hinsichtlich der angewandten Operationsverfahren, verblieben Patienten, die explorative Operationen erhielten signifikant kürzer im Krankenhaus ($p = 0,043$) als Patienten mit Resektions- oder Shaving-Operationen (Tabelle 10). Eine Assoziation zum Ausmaß der Lymphadenektomie konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 10 Postoperative Krankenhausverweildauer (in Tagen)
Berücksichtigt wurden 62 Operationen an 61 Karzinompatienten.

	explorative Operationen	OP 1+2	OP 3+4	OP 5	OP 6	ÖR	Shaving
Anzahl der Operationen (n)	9	11	8	6	3	6	19
postoperative Verweildauer (d) \pm SA ^a	12 \pm 13	23 \pm 15	50 \pm 36	37 \pm 25	25 \pm 7	12 \pm 6	17 \pm 15
Spannweite (d)	2- 45	5-50	10-116	14-77	17-30	5-20	6-62

d, Tage; n, Anzahl; OP, Operation; OP 1, Tracheawandresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 2, Tracheawandresektion an der zervikalen Trachea; OP 3, Tracheasegmentresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 4, Tracheasegmentresektion an der zervikalen Trachea; OP 5, Laryngektomie; OP 6, zervikale Eviszeration; ÖR, kurative Ösophagusresektion bei Patienten ohne Tracheainfiltration; SA, Standardabweichung

^a Krankenhausverweildauer Patienten mit explorativen OP vs. Patienten mit Shaving-oder Resektions-OP $p = 0,043$, zwischen den einzelnen Resektionsverfahren oder Resektionsverfahren vs. Shavingverfahren n.s.

4.4 Überlebensanalyse

4.4.1 Postoperative Therapieverfahren

4.4.1.1 Therapieverfahren nach Trachea- und Ösophagusresektionen

Postoperativ wurden die Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen entsprechend der Tumorhistologie mit Radioiodtherapie, Bestrahlung und Chemotherapie nachbehandelt.

Drei postoperativ verstorbene Patienten (n = 1 FTC (OP-Typ 6); n = 1 FTC (OP-Typ 5); n = 1 Angiosarkom (OP-Typ 5)) und zwei Patienten (n = 1 MTC (explorative OP); n = 1 PTC (OP-Typ 4)) ohne vorliegende Hausarztinformationen wurden nicht mit berücksichtigt.

Insgesamt achtzehn der 28 (n = 18/28, 64 %) trachearesezierten Patienten wurden adjuvant behandelt. Dreizehn Patienten (n = 13/28, 46 %) erhielten eine Radioiodtherapie (n = 5 PTC, n = 5 FTC, n = 3 PDTC), sechs Patienten (n = 6/28, 21 %) erhielten eine Bestrahlung (n = 4 PTC, n = 1 PDTC, n = 1 UTC), drei Patienten (n = 3/28, 11%) erhielten eine Chemotherapie (n = 1 PTC, n = 1 FTC, n = 1 MTC).

Alle sechs Patienten mit singulären Ösophagusresektionen wurden adjuvant behandelt. Drei Patienten mit PTC erhielten eine Radioiodtherapie als Monotherapie, zwei Patienten (n = 1 PDTC und n = 1 UTC) erhielten eine Bestrahlung als Monotherapie und ein Patient mit PTC erhielt eine Kombination (Radioiodtherapie und Bestrahlung) (Tabelle 11 und 12).

Tabelle 11 Resektionsverfahren und postoperative Therapieverfahren

Berücksichtigt wurden die Angaben in den 18 Patientenfragebögen und 56 Hausarztfragebögen.

	OP 1 (n = 4)	OP 2 (n = 7) ²	OP 3 (n = 2)	OP 4 (n = 5)	OP 5 (n = 4)	OP 6 (n = 2) ²	ÖR (n = 6)	Shaving (n = 19)	explorative OP (n = 8)
RJT ¹ (n = 12)	2	2	1	2	1	-	3	1	-
Radiatio ¹ (n = 17)	1	2	-	-	-	-	2	9	3
Chemo ¹ (n = 1)	-	-	-	1	-	-	-	-	-
RJT + Radiatio (n = 4)	-	2	-	-	-	-	1	1	-
RJT + Chemo (n = 1)	-	-	-	1	-	-	-	-	-
RJT + Radiatio + Chemo (n = 1)	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Radiatio + Chemo (n = 4)	-	-	-	-	-	-	-	4	-
keine Therapien (n = 17)	1	1	1	1	3	1	-	4	5

Chemo, Chemotherapie; n, Anzahl; OP, Operation; OP 1, Tracheawandresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 2, Tracheawandresektion an der zervikalen Trachea; OP 3, Tracheasegmentresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 4, Tracheasegmentresektion an der zervikalen Trachea; OP 5, Laryngektomie; OP 6, zervikale Eviszeration; ÖR, kurative Ösophagusresektion bei Patienten ohne Tracheainfiltration; RJT, Radioiodtherapie

¹ als Monotherapie

² ein Patient erhielt eine Tracheawandresektion (OP-Typ 2) danach Radioiodtherapie und Radiatio; im weiteren Krankheitsverlauf wurde eine zervikale Eviszeration (OP-Typ 6) durchgeführt, danach keine postoperativen Therapien

4.4.1.2 Therapieverfahren nach Trachea-Shaving

Von den 19 Patienten erhielten 15 (n = 15/19, 79 %) eine postoperative Therapie, vier Patienten (n = 4/19, 21 %) erhielten keine postoperativen Therapien (Tabellen 11 und 12).

4.4.1.3 Therapieverfahren nach explorativen Operationen

Von acht Patienten mit explorativen Operationen erhielten drei Patienten eine Bestrahlung postoperativ. Hinsichtlich der Tumorphistologie wurde ein FTC, ein UTC und ein seltener Tumor (Plattenepithelkarzinom mit PTC-Anteilen) bestrahlt (Tabellen 11 und 12).

Tabelle 12 Tumorhistologie und postoperative Therapieverfahren
Berücksichtigt wurden die Angaben in den 18 Patientenfragebögen und 56 Hausarztfragebögen.

	PTC (n = 14)	FTC (n = 5)	PDTC (n = 12) ²	MTC (n = 14)	UTC (n = 8)	Seltene (n = 4)
RJT ¹ (n = 12)	6	3	3	-	-	-
Radiatio ¹ (n = 17)	4	-	3	3	6	1
Chemotherapie ¹ (n = 1)	-	-	-	1	-	-
RJT + Radiatio (n = 4)	2	1	1	-	-	-
RJT + Chemo (n = 1)	-	1	-	-	-	-
RJT + Radiatio + Chemo (n = 1)	-	-	1	-	-	-
Radiatio + Chemo (n = 4)	-	-	1	-	2	1
keine Therapien (n = 17)	2	-	3	10	-	2

Chemo, Chemotherapie; FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; RJT, Radioiodtherapie; Seltene, seltene Neoplasien mit Aerodigestivtraktinfiltration (n = 2 Adenokarzinome, n = 1 Metastase eines klarzelligeren Nierenkarzinoms, n = 1 Plattenepithelkarzinom mit histologisch nachgewiesenen Inseln eines papillären Schilddrüsenkarzinoms.); UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

¹ als Monotherapie

² ein Patient mit PDTC erhielt eine Tracheawandresektion (OP-Typ 2) danach Radioiodtherapie und Radiatio; im weiteren Krankheitsverlauf wurde eine zervikale Eviszeration (OP-Typ 6) durchgeführt, danach keine postoperativen Therapien

4.4.2 Überlebensdaten

Von den 61 untersuchten Patienten verließen 58 (n = 58/61, 95 %) die stationäre Einrichtung (drei Patienten verstarben nach Trachearesektionen postoperativ im Krankenhaus). Sechs Patienten (n = 6/61, 10 %) konnten, da unbekannt verzogen, nicht weiterverfolgt werden, so dass eine Datenzensurierung zum Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme erfolgte.

Bis zum Ende der Datenerhebung im Dezember 2004 verstarben 33 Patienten (54 %, n = 33/61) an ihrem Tumorleiden (Tumorfolgen lokal bzw. Fernmetastasen) bzw. postoperativ. Ein Patient (2 %, n = 1/61) verstarb an einem Verkehrsunfall und wurde statistisch zensiert. 22 Patienten (36 %, n = 22/61) waren zum Ende der Datenerhebung am Leben.

Das mediane Überleben betrug 46 Monate mit einer Spannweite von 0,2-110 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 75 % und die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 29 % (Tabelle 13).

Tabelle 13 Überlebensdaten im Überblick

Berücksichtigt wurden die Angaben in den Patienten- und Hausarztfragebögen sowie Angaben des Tumorzentrums in der AVGC.

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl in den jeweiligen Spalten.

	am Leben	Todesfälle	zensiert ⁸	medianes Überleben (Spanne) in Monaten	1-J-ÜLR	5-J-ÜLR	p-Werte
Gesamt (n = 62)	22 (35)	33 (53)	7 (11)	46,1 (0,2-111)	75 %	29 %	0,056^a
Trachearesektionen gesamt ¹ (n = 28)	15 (54)	11 (39)	2 (7)	87,2 (0,2-98)	86 %	39 %	0,606 ^b
OP 1 (n = 4)	4 (100)	0	0	71,7 (45-93)	100 %	75 %	-
OP 2 (n = 7)	2 (29)	3 (43)	2 (29)	49,0 (15-83)	100 %	43 %	-
OP 3 (n = 2)	1 (50)	1 (50)	0	32,7 (33-42)	100 %	0 %	-
OP 4 (n = 6)	5 (83)	1 (17)	0	48,2 (15-88)	100 %	33 %	-
OP 5 (n = 6)	3 (50)	3 (50)	0	28,9 (0,2-98)	67 %	33 %	-
OP 6 (n = 3)	0	3 (100)	0	9,5 (1-87)	33 %	33 %	-
ÖR ² (n = 6)	3 (50)	2 (33)	1 (17)	79,7 (2-111)	83 %	50 %	-
Shaving Trachea ³ (n = 19)	4 (21)	13 (68)	2 (11)	32,3 (1,5-80)	74 %	16 %	0,051^c
Irresektabilität ⁴ (n = 9)	0	7 (78)	2 (22)	11,1 (1-91,3)	44 %	11 %	0,012^c
R0 nach Resektions- oder Shaving-OP ⁵ (n = 20)	11 (55)	6 (30)	3 (15)	81,4 (1-111)	85 %	55 %	0,0003^d
R1 nach Resektions- oder Shaving-OP ⁶ (n = 16)	9 (56)	6 (38)	1 (6)	67,7 (2,5-93)	94 %	31 %	-
R2 nach Resektions- oder Shaving-OP ⁷ (n = 17)	2 (12)	14 (82)	1 (6)	20,7 (0,2-80)	65 %	12 %	-

J-ÜLR, Jahresüberlebensrate; n, Anzahl; OP, Operation; OP 1, Tracheawandresektion am laryngotrachealen Winkel; OP2, Tracheawandresektion an der zervikalen Trachea; OP 3, Tracheasegmentresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 4, Tracheasegmentresektion an der zervikalen Trachea; OP 5, Laryngektomie; OP 6, zervikale Eviszeration; ÖR, Ösophagusresektion; R0, mikroskopisch tumorfreie Resektion; R1, makroskopisch tumorfreie Resektion; R2, makroskopisch keine Tumorfreiheit; vs., versus

¹ ein Patient Tracheawandresektion (OP 2), im weiteren Krankheitsverlauf Rezidiv durch zervikale Eviszeration (OP 6) entfernt, daher insgesamt 28 Trachearesektionsoperationen an 27 Patienten

² sechs Patienten mit Infiltration des Ösophagus ohne Tracheainfiltration (n = 5 extramuköse Ösophagusresektionen, n = 1 muköse Ösophagusresektion)

³ bei elf Patienten infiltrierte der Tumor Trachea und Ösophagus und wurde von beiden scharf abgetrennt, bei acht Patienten zeigte sich eine Tracheainfiltration ohne Ösophagusbeteiligung

⁴ neun Patienten mit irresektablen Tumorbefunden bei denen aus verschiedenen Gründen (siehe Abschnitt 4.1.5) keine Resektions- oder Shaving-Operationen angewendet werden konnten

⁵ drei Patienten R0-reseziert nach Shaving-OP, 17 Patienten R0-reseziert nach Resektionsverfahren

⁶ ein Patient R1-reseziert nach Shaving-OP, 15 Patienten R1-reseziert nach Resektionsverfahren

⁷ 15 Patienten R2-reseziert nach Shaving-OP, zwei Patienten R2-reseziert nach Resektionsverfahren (n = 1 OP 4, n = 1 OP 5)

⁸ insgesamt sieben Patienten zensiert (n = 6 unbekannt verzogen, n = 1 Tod bei Verkehrsunfall)

^a zwischen den neun Resektionsgruppen

^b zwischen den sechs Trachearesektionsgruppen

^c jeweilige Gruppe vs. Gesamtresektionsverfahren

^d **p = 0,0003** R0-Resektionsgruppe vs. R1 vs. R2-Resektionsgruppe, **p = 0,7402** R0 vs. R1, **p = 0,0031** R1 vs. R2, **p = 0,0007** R0 vs. R2

Nach R0-Resektion im Rahmen einer Resektionsoperation oder Shavingoperation betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 55 %.

Patienten mit explorativen Operationen (1-Jahres-Überlebensrate = 44 % / 5-Jahres-Überlebensrate = 11 %) zeigten eine signifikant kürzere Überlebensdauer im Vergleich zu trachearesezierten Patienten (gesamte Operationsgruppe mit R0-, R1- und R2-Resektion) (1-Jahr-Überlebensrate = 86 % / 5-Jahres-Überlebensrate = 39 %). Patienten mit Shaving-Operationen (gesamte Operationsgruppe mit R0-, R1- und R2-Resektion) (1-Jahr-Überlebensrate = 74 % / 5-Jahres-Überlebensrate = 16 %) hatten eine deutlich verkürzte Überlebensdauer ($p = 0,051$) im Vergleich zu trachearesezierten Patienten (gesamte Operationsgruppe mit R0-, R1- und R2-Resektion).

4.4.3 Prognosefaktoren

Mit Hilfe der univariaten (Logrank-Test) und multivariaten Analyse (Cox-Regression) der Überlebenszeiten wurden Prognosefaktoren für das Überleben der Schilddrüsenkarzinome insgesamt sowie für die einzelnen Resektionsgruppen erfasst.

4.4.3.1 Prognosefaktoren für das gesamte Patientenkollektiv

Im Logrank-Test zeigten sich die Merkmale Tumorphistologie und adjuvante Therapie in Form einer Radioiodtherapie als hochsignifikante Prognosefaktoren.

DTC und eine postoperativ durchgeführte Radioiodtherapie konnten als positive Prädiktoren für das Überleben eruiert werden.

Univariat signifikant waren Operationsverfahren, Resektionsausmaß, ASA-Kategorie, adjuvante Therapie in Form einer Bestrahlung und Fernmetastasenstatus (Tabelle 14).

Als univariate Risikofaktoren für eine schlechte Prognose konnten explorative Operationen sowie Shavingverfahren, ein mikroskopisch bzw. makroskopisch verbliebener Tumorrest intraoperativ, eine postoperative Bestrahlung sowie Fernmetastasen, die nicht pulmonal beschränkt waren, eruiert werden.

Zwischen den sechs verschiedenen Trachearesektionsverfahren zeigten sich bei den ausgedehnten Verfahren (Laryngektomie und zervikale Eviszeration) die kürzesten Überlebenszeiten im Vergleich zu den Tracheawand- und Tracheasegmentresektionen. Die Überlebensunterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,1357$).

Tabelle 14 Univariate Analyse des tumorspezifischen Überlebens

Merkmale (p-Wert)	medianes Überleben (in Monaten)	Standardfehler	95,0 % Konfidenzintervall	
			Unteres	Oberes
Histologie (p < 0,0001)				
PTC (n = 15)	97,9	8,4	81,4	114,4
FTC (n = 7)	73,5	31	12,7	134,3
PDTC ¹ (n = 12)	34	14,3	6	62
MTC (n = 15)	46,1	4,8	36,6	55,6
UTC (n = 8)	4,7	1,6	1,7	7,7
Seltene ² (n = 5)	21	14,7	0	49,8
Radioiodtherapie (p = 0,0003)				
keine Radioiodtherapie (n = 43)	28,9	10,3	28	51,8
Radioiodtherapie (n = 19)	93,2	7,4	78,7	107,7
Operationsverfahren (p = 0,0035)				
Resektionsverfahren (n = 34)	74,3	7,9	58,8	89,9
Shavingverfahren (n = 19)	32,3	12,4	7,9	56,7
explorative Eingriffe (n = 9)	11,1	5,2	0,9	21,3
Resektionsausmaß (p = 0,0002)				
R0 (n = 20)	81,4	9,9	62,1	100,7
R1 (n = 16)	67,7	8,5	51,1	84,3
R2 (n = 26)	14,5	6,1	2,5	26,5
ASA-Kategorie (p = 0,0046)				
ASA 1 (n = 4) ³	-	-	-	-
ASA 2 (n = 30)	73,5	7	51,7	79,3
ASA 3 (n = 28)	14,5	3,4	7,8	21,2
Bestrahlung (p = 0,0069)				
keine Bestrahlung (n = 37)	73,0	7,8	57,6	88,4
Bestrahlung postoperativ (n = 25)	29,2	12,9	3,9	54,5
Fernmetastasenstatus (p = 0,017)⁴				
keine Fm (M0) (n = 32)	87,2	8,4	53,3	86,1
nur pulmonale Fm (n = 16)	58,4	10,8	37,3	79,5
auch extrapulmonale Fm (n = 14)	21	7,7	6	36

ASA, American Association of Anaesthesia; Fm, Fernmetastasen; FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; M0, keine Fernmetastasen; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; OP, Operation; p, p-Wert (Signifikanzniveau); PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; R0, mikroskopisch tumorfreie Resektion; R1, makroskopisch tumorfreie Resektion; R2, keine Tumorfreiheit makroskopisch; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom; vs., versus

¹ ein Patient mit PDTC erhielt eine Tracheawandresektion (OP-Typ 2), im weiteren Krankheitsverlauf wurde eine zervikale Eviszeration (OP-Typ 6) durchgeführt, daher insgesamt 12 Operationen an 11 PDTC-Patienten

² seltene Schilddrüsenneoplasien (n = 3 Adenokarzinome, n = 1 Plattenepithelkarzinom mit histologisch nachgewiesenen Inseln eines papillären Schilddrüsenkarzinoms, n = 1 Metastase eines klarzelligen Nierenkarzinoms)

³ alle Patienten lebten zum Endpunkt des Follow-up, daher keine statistische Berechnung der Überlebensdaten möglich, das durchschnittliche Überleben betrug 71 Monate

⁴ bei univariater Analyse M1 (extrapulmonale und nur pulmonale Fm zusammengefasst) vs. M0 p = 0,0793

In der multivariaten Analyse der univariaten Prognosefaktoren blieben die Tumorphistologie, die ASA-Kategorie und das Resektionsausmaß signifikant (Tabelle 15). Als multivariate Risikofaktoren für ein schlechteres postoperatives Überleben wurde ASA-Kategorie 3 (Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung), UTC und makroskopisch verbliebener Tumorrest (R2-Resektion) identifiziert. Operationsverfahren, adjuvante Therapien und der Fernmetastasenstatus erreichten in der multivariaten Analyse keine Signifikanz.

Tabelle 15 Multivariate Analyse des tumorspezifischen Überlebens

Merkmale	p-Wert	Odds Ratio	95,0% KI für Odds Ratio	
			Unteres	Oberes
Alter	,376	,981	,940	1,024
Geschlecht	,197	1,849	,727	4,702
Histologie	,005			
PDTC vs. DTC	,242	2,198	,587	8,232
MTC vs. DTC	,417	,434	,058	3,257
UTC vs. DTC	,004	8,867	2,029	38,747
Seltene vs. DTC	,090	4,565	,790	26,363
ASA	,058			
ASA 1 vs. ASA 2	,981	,000	,000	.
ASA 3 vs. ASA 2	,017	3,521	1,252	9,900
Fernmetastasenstatus	,858			
pulmonale Fm vs. M0	,711	1,260	,370	4,292
extrapulmonale Fm vs. M0	,593	1,331	,467	3,789
Resektionsausmaß	,017			
R1 vs. R0	,541	1,520	,398	5,810
R2 vs. R0	,006	14,900	2,201	100,852
Radioiodtherapie	,405	,546	,132	2,266
Bestrahlung	,409	1,672	,494	5,659
Operationsverfahren	,657			
Resektionsverfahren vs. Shaving	,377	,394	,050	3,112
Resektionsverfahren vs. explorative Operation	,391	,416	,056	3,093

ASA, American Association of Anaesthesia; DTC, differenziertes Schilddrüsenkarzinom; Fm, Fernmetastasen; KI, Konfidenzintervall; M0, keine Fernmetastasen; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; p-Wert, Signifikanzniveau; R0, mikroskopisch tumorfreie Resektion; R1, makroskopisch tumorfreie Resektion; R2, keine Tumorfreiheit makroskopisch; seltene, seltene Schilddrüsenneoplasien (n = 3 Adenokarzinome, n = 1 Plattenepithelkarzinom mit histologisch nachgewiesenen Inseln eines papillären Schilddrüsenkarzinoms, n = 1 Metastase eines klarzelligen Nierenkarzinoms); UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom; vs., versus

4.4.3.2 Prognosefaktoren nach Trachea- und Ösophagusresektion

In die Analyse wurden 34 Operationen eingeschlossen (27 Trachearesektionen, ein Patient mit zwei Resektionen (zunächst OP-Typ 2, nach Rezidiv OP-Typ 6), sechs Ösophagusresektionen). In der univariaten Analyse waren Histologie, Resektionsausmaß und postoperative Therapie signifikante Prognosefaktoren für das Überleben. Das Resektionsverfahren hatte keinen Einfluß (Abbildungen 14 - 15). In der multivariaten

Analyse konnten bei den 34 Resektionspatienten keine signifikanten Risikofaktoren gefunden werden.

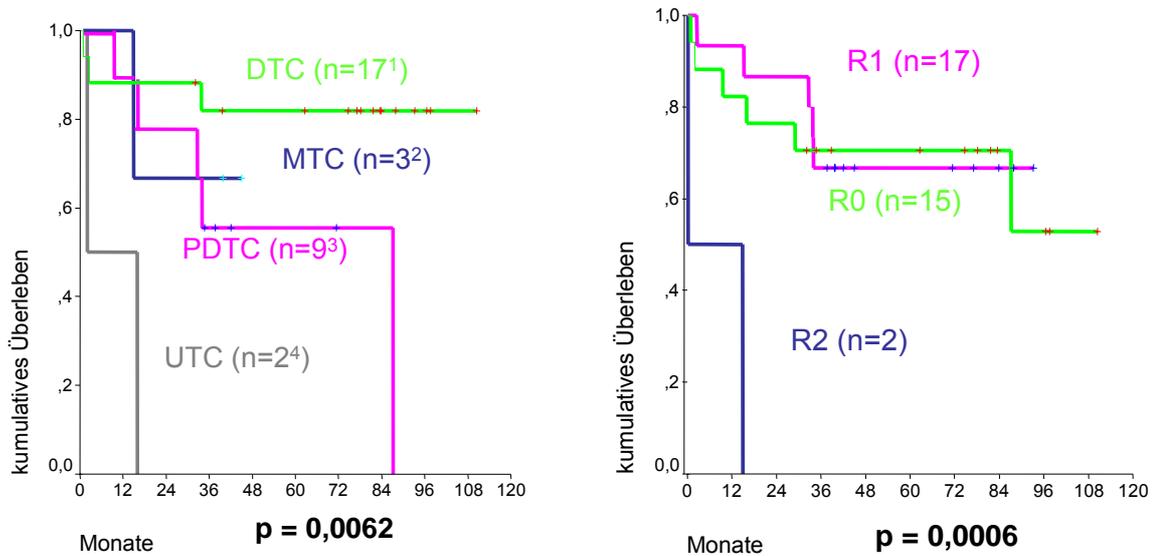


Abbildung 14 Tumorspezifisches Überleben Resektionsgruppe nach Diagnose und lokalem Resektionsausmaß (seltene Tumore (n = 3) ausgeschlossen)

DTC, differenziertes Schilddrüsenkarzinom (follikuläres (FTC) und papilläres (PTC) Schilddrüsenkarzinom); M1, Fernmetastasen vorhanden; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; p, p-Wert (Signifikanzniveau); PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; R0, mikroskopisch tumorfreie Resektion; R1, makroskopisch tumorfreie Resektion; R2, makroskopisch keine Tumorfreiheit; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

¹ 10 Patienten mit R0, sieben Patienten mit R1; von insgesamt 17 Patienten fünf Patienten mit M1

² zwei Patienten mit R1, ein Patient mit R2; von insgesamt drei Patienten zwei Patienten mit M1

³ drei Patienten mit R0, sechs Patienten mit R1; von insgesamt neun Patienten drei Patienten mit M1

⁴ zwei Patienten mit R0 und M1

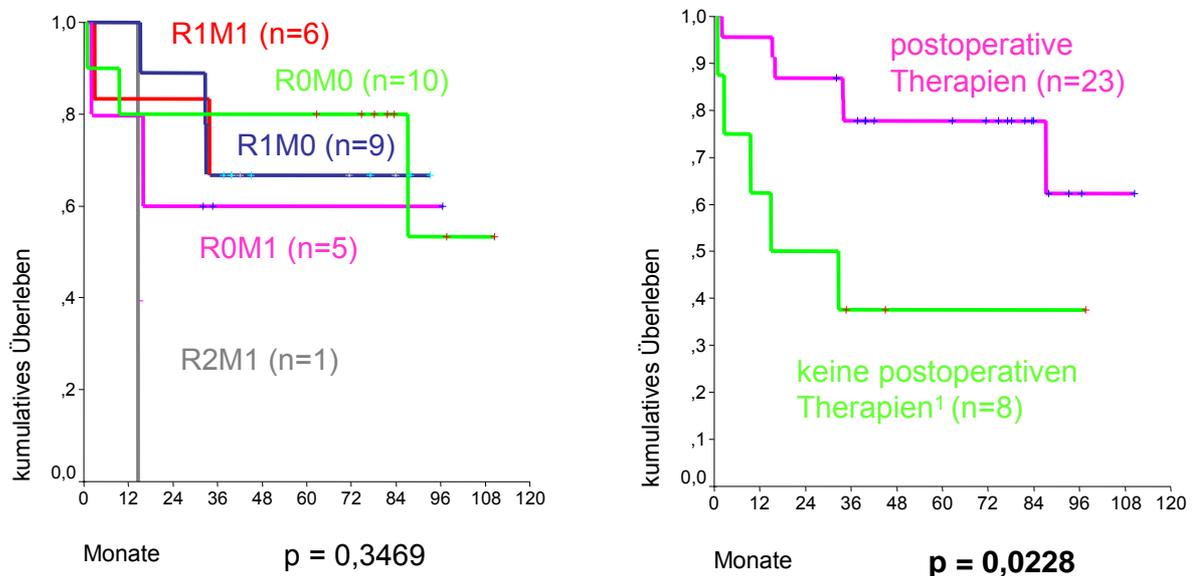


Abbildung 15 Tumorspezifisches Überleben Resektionsgruppe nach Resektionsausmaß unter Berücksichtigung des M-Status und Durchführung postoperativer Therapien (seltene Tumore (n = 3) ausgeschlossen)

M0, keine Fernmetastasen vorhanden; M1, Fernmetastasen vorhanden; n, Anzahl; p, p-Wert (Signifikanzniveau); R0, mikroskopisch tumorfreie Resektion; R1, makroskopisch tumorfreie Resektion; R2, makroskopisch keine Tumorfreiheit

¹ n = 12 Radioiod-Monotherapien, n = 5 Radiatio-Monotherapien, n = 1 Chemo-Monotherapie, n = 4 Radioiodtherapie und Radiatio, n = 1 Radioiodtherapie und Chemotherapie

4.4.3.3 Prognosefaktoren nach Shaving

Bei insgesamt 19 Patienten wurde ein Shaving der Trachea durchgeführt. Bei 12 Patienten erfolgte simultan eine extramuköse Ösophagusresektion.

Signifikante Prognosefaktoren in der univariaten Analyse waren Histologie, ASA-Klassifikation, Geschlecht und Resektionsausmaß. Als negative Überlebensprädiktoren zeigten sich ASA-Kategorie 3 ($p = 0,0016$), männliches Geschlecht ($p = 0,0457$), unvollständige Tumorentfernung (R1/R2-Resektion) sowie ein undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom (Abbildung 16). Bei den Shavingpatienten mit einer R1- oder R2-Resektion ($n = 16$) zeigte sich in der Risikofaktorenanalyse nur die ASA-Kategorie ($p = 0,0203$) als signifikant, wohingegen Histologie und Geschlecht nicht als Risikofaktoren evaluiert werden konnten.

In der multivariaten Analyse fanden sich keine signifikanten Risikofaktoren.

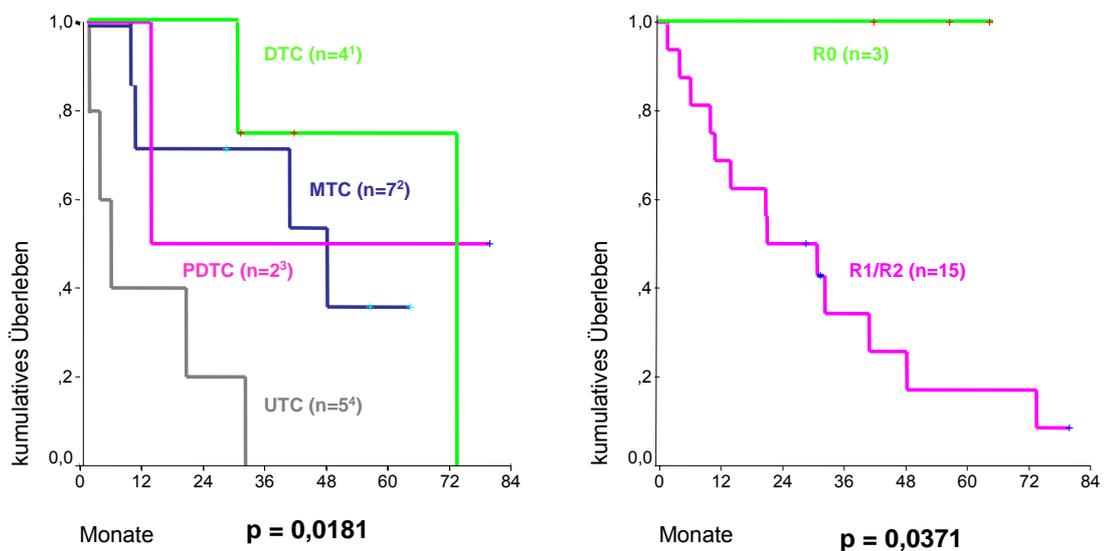


Abbildung 16 Tumorspezifisches Überleben Shavingpatienten nach Histologie und Resektionsausmaß (seltene Tumore ($n = 1$) ausgeschlossen)

¹ ein Patient mit R0, drei Patienten mit R2; von insgesamt vier Patienten zwei Patienten mit M1

² zwei Patienten mit R0, fünf Patienten mit R2; von insgesamt sieben Patienten fünf Patienten mit M1

³ zwei Patienten mit R2; davon ein Patient mit M1

⁴ ein Patient mit R1, vier Patienten mit R2; von insgesamt fünf Patienten vier Patienten mit M1

DTC, differenziertes Schilddrüsenkarzinom (follikuläres (FTC) und papilläres (PTC) Schilddrüsenkarzinom); M1, Fernmetastasen vorhanden; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; p, p-Wert (Signifikanzniveau); PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; R0, mikroskopisch tumorfreie Resektion; R1, makroskopisch tumorfreie Resektion; R2, makroskopisch keine Tumorfreiheit; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

4.4.4 Lokalrezidive

Im Follow-up wurden 49 Patienten mit insgesamt 50 Resektions- oder Shaving-Operationen (n = 45 Schilddrüsenkarzinompatienten, n = 4 seltene Tumore mit Infiltration des Aerodigestivtraktes) untersucht. Neun Patienten mit irresektablen Befunden und explorativen Operationen sowie drei postoperativ verstorbene Patienten wurden nicht berücksichtigt.

Von den 49 Patienten waren n = 19 R0-, n = 15 R1- und n = 16 R2-reseziert. Ein Patient wurde zunächst tracheawandreseziert (OP-Typ 2, R1-Resektion) und im weiteren Verlauf erfolgte aufgrund eines Lokalrezidivs eine zervikale Eviszeration (OP-Typ 6, R0-Resektion). Bezogen auf die 50 Operationen entwickelten zehn Patienten ein Lokalrezidiv (20 %, n = 10/50), 56 % der Patienten (n = 28/50) blieben lokalrezidivfrei (Tabelle 15). Bei 12 Patienten (24 %, n = 12/50) die im Verlauf des Follow-up verstorben waren, konnten keine verlässlichen Angaben diesbezüglich eruiert werden. Den befragten Hausärzten war nicht klar, ob der entsprechende Patient am Resttumor bzw. an einem Lokalrezidiv oder Fernrezidiv verstarb. Aufgrund dieser Unsicherheit wurden diese Patienten nicht mit in die Analyse einbezogen.

In der univariaten Analyse der Lokalrezidivrate fanden sich Signifikanzen für die Tumorphistologie (p = 0,0148; Abbildung 18). Lokalrezidive fanden sich demnach bei 40 % (n = 2/5) der FTC, 55 % (n = 6/11) der PDTC und 50 % der UTC (n = 2/4). Wohingegen kein PTC (n = 0/10), kein MTC (n = 0/5) und kein seltener Tumor (n = 0/3) ein Lokalrezidiv zeigte.

Gelang bei der Operation in der AVGC eine R0-Resektion, so sank das Risiko für das auftreten eines Lokalrezidivs signifikant (p = 0,0103 R0 vs. R1/R2; Abbildung 17). Ein Einfluss des Resektionsverfahrens auf die Lokalrezidivrate fand sich nicht. Patienten mit einem Lokalrezidiv überlebten im Durchschnitt 37 ± 21 Monate. Patienten ohne Lokalrezidiv lebten deutlich länger (55 ± 30 Monate). Dies war jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,077).

Tabelle 16 Patienten mit Lokalrezidiven: OP-Verfahren, Diagnose und Überleben

Patient ¹	Operation und Resektionsausmaß*	Diagnose	Zeitspanne ^b	Behandlung	survival ^c
w, 59, T4N0M0	Rest-T, LAE K1, Res. NLR links, TWR (2,5 cm, OP-Typ 2), Muskel- und Fasziendeckung ² ; TS; R1	PDTC	5 Monate	OP-Typ 6 (ZE)	15,2 Monate
w, 53, T4N1M1	Rest-T, LAE K1/3, Res. NLR links und VJI links, Shaving Trachea und Ösophagus, R1	UTC	2 Monate	Radiatio + Chemotherapie	32,3 Monate
m, 61, T4N1M1	Rest-T, TWR (OP-Typ 2), Muskel- und Fasziendeckung ² , R0	UTC	11 Monate	OP: Rezidivexstirpation	16,0 Monate
m, 66, T4N0M0	TT, LAE K1, Res. NLR rechts, Shaving Trachea + Ösophagus, Muskeldeckung ³ , Stenteinlage, R2	FTC	9 Monate	Tracheostoma	73,5 Monate
w, 60, T4NxM1	Rest-T, LAE K1-4, Res. VBC links und SCG links, TWR (2,5 cm, OP-Typ 2), Faszien- und Omentumdeckung ⁴ , R1	FTC	14 Monate	dreimalig Laser, schließlich Stent	33,7 Monate
m, 57, T4N0M1	Rest-T, Res. NLR rechts, TWR (2 cm, OP-Typ 1) Muskeldeckung ³ , R1	FTC ^a	19 Monate	viermalig Rezidivexstirpation, RJT	71,4 Monate
m, 44, T4N1M1	Rest-T, LAE K1/4, Lungen-PE, Shaving Trachea und Ösophagus, R2	FTC ^a	2 Monate	Portimplantation, Einleitung Chemotherapie	13,9 Monate
w, 64, T4N1Mx	TT, LAE K1/3, Res. NLR links, Shaving Trachea, submuköse Ösophagusresektion, Muskeldeckung ³ , R1	PDTC	24 Monate	Radiatio	34,0 Monate
w, 61, T4NxM1	TT, LAE K1, Res. NLR links, TSR (2 cm, OP-Typ 3), R1	PDTC	26 Monate	OP: Rezidivexstirpation	42,0 Monate
m, 72, T4N1M1	Rest-T, Res. N. vagus + VJI links + Manubrium sterni + beide SCG, TWR (4 cm, OP-Typ 2), Muskeldeckung ⁵ , R1	FTC ^a	4 Monate	Laser	34,6 Monate

AVGC, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; cm, Zentimeter; FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; K1, zervikozentrales Kompartiment; K1/3, zervikozentrales und zervikolaterales Kompartiment links; K1-4, zervikozentrales Kompartiment und beide zervikolateralen Kompartimente und mediastinales Kompartiment; LAE, Lymphadenektomie; m, männlich; N., Nervus; NLR, Nervus laryngeus recurrens; OP, Operation; OP 1, Tracheawandresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 2, Tracheawandresektion an der zervikalen Trachea; OP 3, Tracheasegmentresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 6, zervikale Eviszeration; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; R, Resektionsausmaß (R0: mikroskopisch tumorfreie Resektion, R1: makroskopisch tumorfreie Resektion, R2: makroskopisch keine Tumorfreiheit); Radiatio, Bestrahlung; Res., Resektion; Rest-T, Restthyreoidektomie; RJT, Radioiodtherapie; SCG, Sternoclavikulargelenke; TS, Tracheostoma; TSR, Tracheasegmentresektion; TT, totale Thyreoidektomie; TWR, Tracheawandresektion; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom; VBC, Vena brachiocephalica; VJI, Vena jugularis interna; w, weiblich; ZE, zervikale Eviszeration

* Resektionsausmaß lokal

¹ Geschlecht, Alter zum Operationszeitpunkt in Jahren, Tumorstadium nach TNM-Klassifikation 1997

² gestielter Sternocleidomastoideus-Lappen und Fascia-lata-Deckung

³ gestielter Sternocleidomastoideus-Lappen

⁴ Fascia-lata-Deckung und Omentum-majus-Plastik

⁵ gestielter Latissimus-dorsi-Lappen

^a FTC bei Erstdiagnose des Tumors, im weiteren Krankheitsverlauf entdifferenziert

^b Zeitspanne von Operation in der AVGC mit Infiltration des Aerodigestivtraktes bis zum Auftreten des Lokalrezidives

^c Überleben ab der ersten Resektions- bzw. Shavingoperation in der AVGC

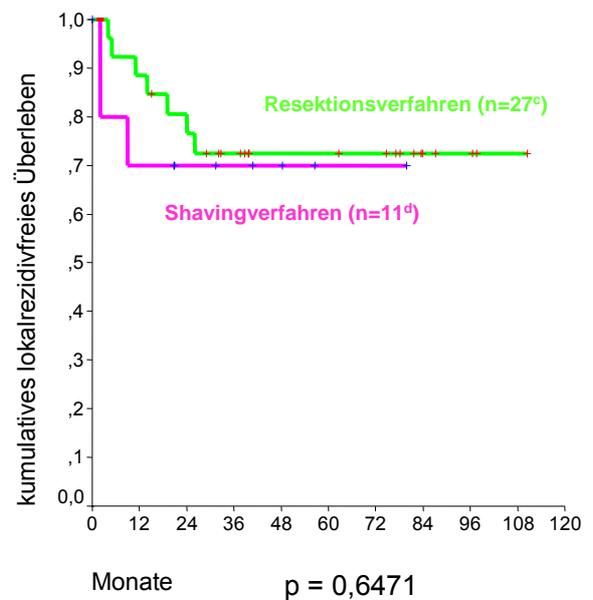
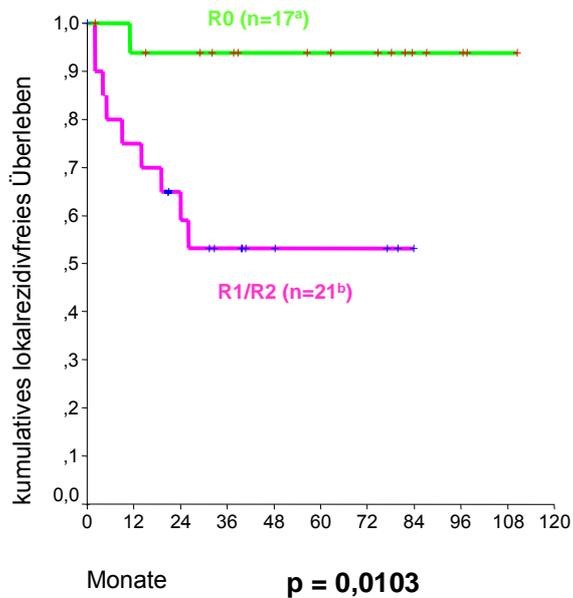


Abbildung 17 Lokalrezidivfreies Überleben nach Resektionsausmaß und Operationsverfahren

n, Anzahl; p, p-Wert (Signifikanzniveau); R0, mikroskopisch tumorfreie Resektion; R1, makroskopisch tumorfreie Resektion; R2, makroskopisch keine Tumorfreiheit

^a ein Patient mit Lokalrezidiventwicklung

^b neun Patienten mit Lokalrezidiventwicklung

^c sieben Patienten mit Lokalrezidiventwicklung

^d drei Patienten mit Lokalrezidiventwicklung

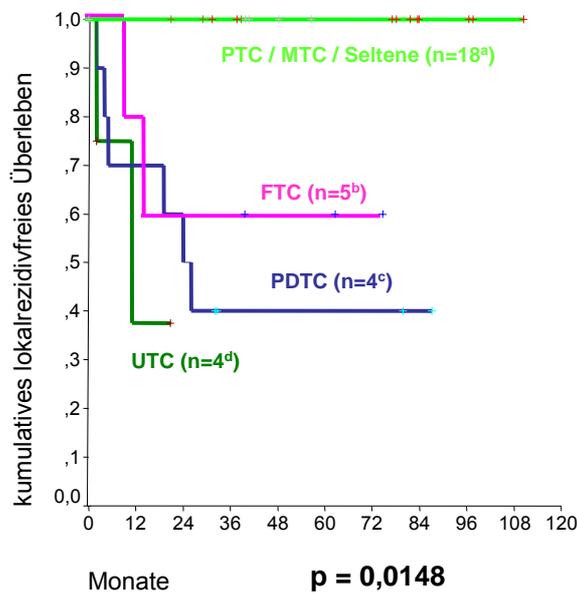


Abbildung 18 Lokalrezidivfreies Überleben nach Tumorhistologie

FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; p, p-Wert (Signifikanzniveau); PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

^a kein Patient mit Lokalrezidiventwicklung

^b zwei Patienten mit Lokalrezidiventwicklung (entdifferenzierte FTC (n = 3) nicht mit in dieser Gruppe erfasst, sondern beim PDTC als Lokalrezidive mit erwähnt)

^c sechs Patienten mit Lokalrezidiventwicklung (davon drei Patienten mit FTC bei Erstdiagnose des Tumors (daher numerisch mit in FTC-Gruppe im Diagramm dargestellt), im weiteren Krankheitsverlauf zum PDTC entdifferenziert und drei Patienten mit PDTC als Erstdiagnose)

^d zwei Patienten mit Lokalrezidiventwicklung

4.5 Ergebnisse der Patientenbefragung

4.5.1 Operationszufriedenheit

Insgesamt zeigte sich in der Nachbeobachtung eine hohe Patientenzufriedenheit, so gaben 16 Patienten (89 %, n = 16/18) an, die Operation, sofern nötig, wiederholen zu lassen. Ein Patient (6 %, n = 1/18) verneinte dies. Hierbei handelt es sich um einen zur Operation 77-jährigen Mann mit sporadischem MTC und Tracheainfiltration (T4N1M0) mit Shaving und postoperativer Hypokalzämie und revisionspflichtiger Wundinfektion, der später ein lymphonodales Rezidiv entwickelte. Er klagte über Schmerzen im Operationsgebiet, Belastungs- und Ruhedyspnoe, Schluckbeschwerden und Husten. Seine ursprüngliche Leistungsfähigkeit habe er nie wieder erreicht. Ein Patient gab an, die Operation vielleicht wiederholen zu lassen.

4.5.2 Lebensqualität bei Tracheostoma

Insgesamt fünf Patienten (n = 5/18, 28 %) beantworteten den Tracheostomafragebogen vollständig. Drei Patienten hatten nach Laryngektomie ein permanentes Tracheostoma, zwei Patienten transiente Tracheostomata, die 10 Wochen bzw. 18 Monate nach Tracheawandresektion verschlossen wurden. Zwei Patienten gaben ihren Allgemeinzustand mit sehr gut nach Laryngektomie an, die anderen Patienten mit mäßig und ein Patient nach Tracheasegmentresektion und verschlossenem Tracheostoma beurteilte seinen Allgemeinzustand als schlecht.

Alle fünf Patienten waren mit der ärztlichen und pflegerischen Betreuung des Tracheostoma in der Klinik und im ambulanten Bereich zufrieden. Zwei Patienten waren bei der Entlassung aus dem Krankenhaus mit einer Sprechkanüle und einem Pflegeset ausgestattet. Alle fünf Patienten gaben an, keine Pflegeprobleme zu haben, wobei vier die Pflege selbstständig durchführten bzw. durchgeführt hatten. Alle fünf gaben starke Sekretbildung durch das Tracheostoma an. Zwei Patienten hatten eine Ersatzstimme innerhalb von 3-6 Monaten erlernen können. Zwei Patienten mit permanenten Tracheostoma sprachen mithilfe einer elektroakustischen Sprechhilfe.

4.5.3 Allgemeinzustand

Von 18 Patienten, deren Follow-up erfasst werden konnte, gaben sechs (33 %, n = 6/18) Patienten an, einen sehr guten Allgemeinzustand zu haben, vier Patienten (22 %,

n = 4/18) beschrieben ihn als gut, sieben Patienten (39 %, n = 7/18) berichteten über einen mäßigen Allgemeinzustand und ein Patient (6 %, n = 1/18) empfand diesen als schlecht. In der univariaten Analyse konnte lediglich das männliche Geschlecht als Risikofaktor für einen schlechten und mäßigen Allgemeinzustand identifiziert werden (Tabelle 17, p = 0,032).

Tabelle 17 Allgemeinzustand

Berücksichtigt wurden die Angaben von 18 beantworteten Patientenfragebögen.

	total (n = 18)	OP 1 (n = 3)	OP 3 (n = 1)	OP 4 (n = 4)	OP 5 (n = 3)	ÖR (n = 3)	Shaving (n = 4)
AZ sehr gut	6	1	1	2	2	-	-
weiblich	6	1	1	2	2	-	-
männlich	-	-	-	-	-	-	-
AZ gut	4	-	-	-	-	2	2
weiblich	4	-	-	-	-	2	2
männlich	-	-	-	-	-	-	-
AZ mäßig	7	2	-	1	1	1	2
weiblich	2	-	-	-	-	1	1
männlich	5	2	-	1	1	-	1
AZ schlecht	1	-	-	1	-	-	-
weiblich	-	-	-	-	-	-	-
männlich	1	-	-	1	-	-	-

AZ, Allgemeinzustand; n, Anzahl; OP, Operation; OP 1, Tracheawandresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 3, Tracheasegmentresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 4, Tracheasegmentresektion an der zervikalen Trachea; OP 5, Laryngektomie; ÖR, kurative Ösophagusresektion bei Tumoren ohne Infiltration der Trachea

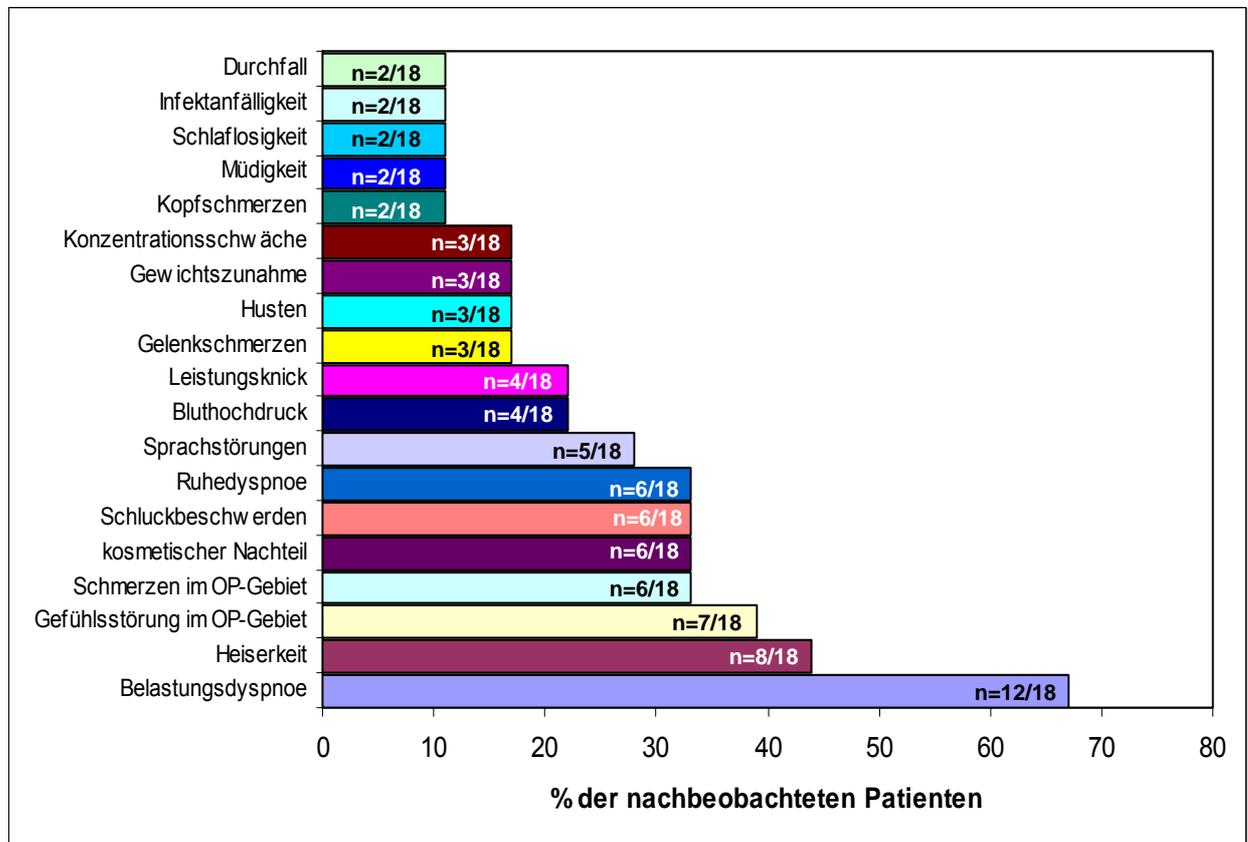
4.5.4 Postoperative Beschwerden

Zum Zeitpunkt des Follow-up gaben 14 der 18 nachbeobachteten Patienten (78 %, n = 14/18) Beschwerden an. Es traten vor allem Belastungsdyspnoe, Gefühlsstörungen und Schmerzen im Operationsgebiet, empfundener kosmetischer Nachteil durch die Operationsnarbe, Ruhedyspnoe, Heiserkeit, Sprachstörungen und Schluckprobleme auf (Abbildung 19).

Das Follow-up von Patienten ohne postoperative Beschwerden war mit 81 ± 12 Monaten länger als das Follow-up von Patienten mit postoperativen Beschwerden (59 ± 26 Monate, p = 0,125). Patienten, die eine Belastungsdyspnoe angaben, hatten ein signifikant kürzeres Follow-up als Patienten ohne Belastungsdyspnoe (p = 0,043).

Patienten, die über Ruhedyspnoe klagten, ordneten ihren Allgemeinzustand signifikant häufiger als schlecht oder mäßig ein, als Patienten ohne Ruhedyspnoe (p = 0,019).

Patienten mit Schluckbeschwerden klagten im Follow-up signifikant häufiger über Schmerzen ($p = 0,034$), wurden postoperativ häufiger bestrahlt ($p = 0,045$) und wiesen zur Operation in der AVGC häufiger einen N1-Status auf ($p = 0,049$).



n, Anzahl; OP, Operation

Abbildung 19 Postoperative Beschwerden der Patienten

Berücksichtigt wurden die Angaben von 18 beantworteten Patientenfragebögen.

Patienten mit Gefühlsstörungen im Operationsgebiet klagten im Follow-up signifikant häufiger über Gewichtszunahme ($n = 0,017$), Heiserkeit ($n = 0,005$), Belastungsdyspnoe ($p = 0,017$) und wiesen zur Operation in der AVGC häufiger einen N1-Status auf ($p = 0,049$). Weitere Zusammenhänge und Risikofaktoren, wie z.B. eine Abhängigkeit vom Operationsverfahren oder von der Tumorhistologie konnten nicht gefunden werden (Abbildung 20).

Zwölf Patienten (67 %, $n = 12/18$) gaben an, keinerlei Schmerzen im Operationsgebiet zu verspüren, sechs Patienten (33 %, $n = 6/18$) berichteten von Schmerzen. Patienten, die über Schmerzen klagten, waren zum Operationszeitpunkt in der AVGC mit $41,5 \pm 23,5$ Jahren signifikant jünger als Patienten ohne Schmerzen ($59,2 \pm 19,6$ Jahre) ($p = 0,011$). Mehrheitlich Männer klagten über Schmerzen im Operationsgebiet ($p = 0,087$). Weitere

signifikante Zusammenhänge oder Risikofaktoren konnten nicht gefunden werden (Abbildung 21).

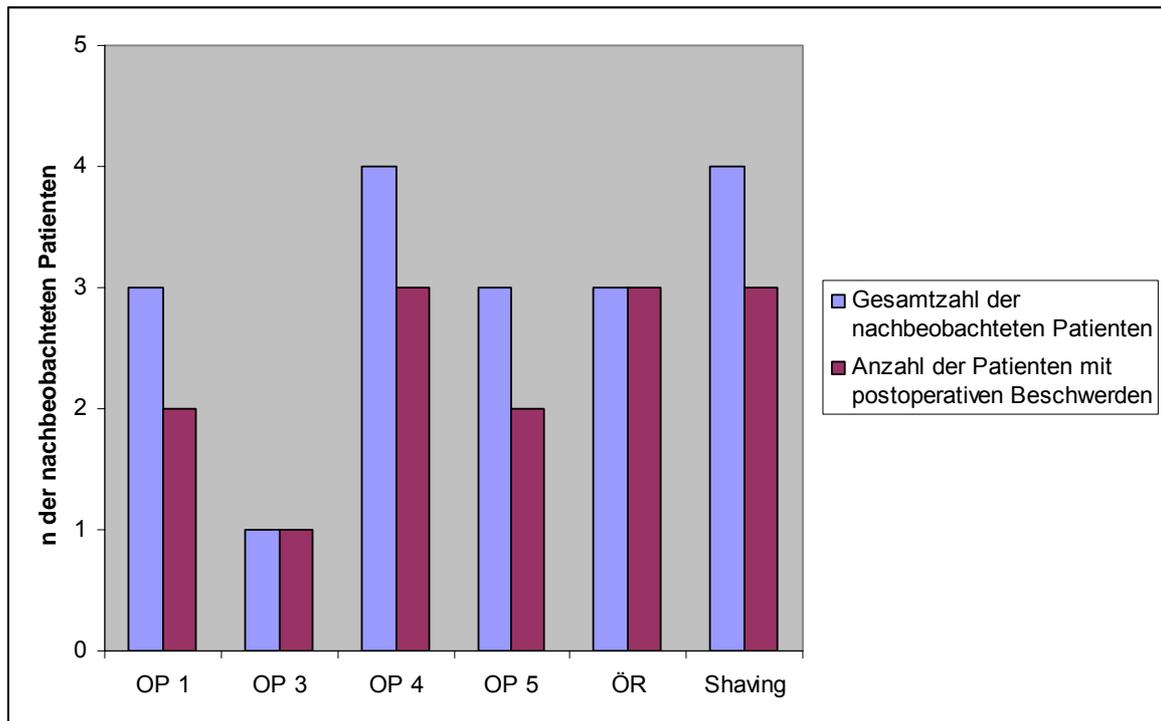


Abbildung 20 Postoperative Beschwerden nach Operationsverfahren

Berücksichtigt wurden die Angaben von 18 beantworteten Patientenfragebögen.

n, Anzahl; OP, Operation; OP 1, Tracheawandresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 3, Tracheasegmentresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 4, Tracheasegmentresektion an der zervikalen Trachea; OP 5, Laryngektomie; ÖR, kurative Ösophagusresektion bei Tumoren ohne Infiltration der Trachea

($p = 0,9$ zwischen den Operationsverfahren hinsichtlich postoperative Beschwerden vorhanden ja vs. nein)

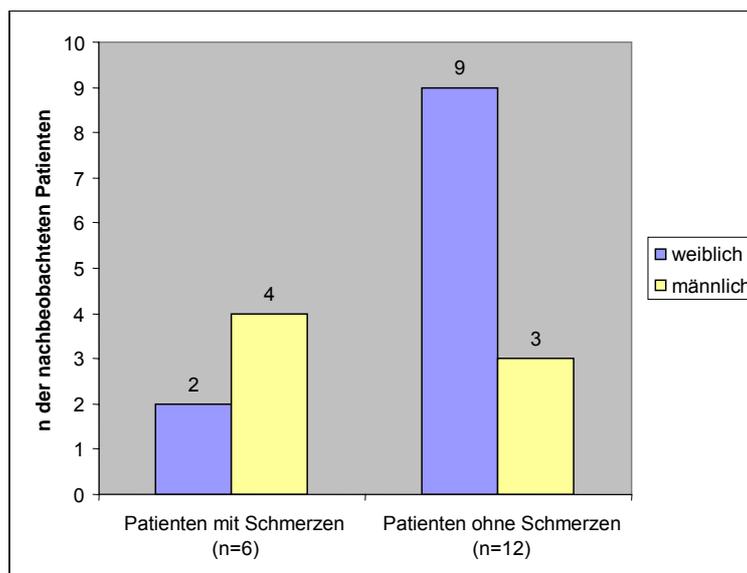


Abbildung 21 Postoperative Schmerzen in Bezug zum Geschlecht

Berücksichtigt wurden die Angaben von 18 beantworteten Patientenfragebögen.

n, Anzahl

($p = 0,087$ zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Geschlechterverteilung)

Von den 18 nachbeobachteten Patienten gab ein Patient (6 %, n = 1/18) an, dass sich bei ihm eine „überschießende Narbenbildung“ entwickelt habe.

Insgesamt acht Patienten (44 %, n = 8/18) gaben an, einen kosmetischen Nachteil durch die Operationsnarben zu haben. 45 % der weiblichen nachbeobachteten Patienten gaben dies an und 14 % der männlichen Patienten ($p = 0,171$). Hinsichtlich der Operationsverfahren, Tumorchistologien oder Patientencharakteristika (z.B. Alter, Geschlecht) konnten keine Risikofaktoren für einen kosmetischen Nachteil eruiert werden.

4.5.5 Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit

Elf Patienten (61 %, n = 11/18) gaben an, innerhalb von 4 - 6 Monaten nach der Operation ihre volle Leistungsfähigkeit wiedererlangt zu haben. Drei Patienten (17 %, n = 3/18) benötigten dafür ein Jahr oder länger und vier Patienten (22 %, n = 4/18) fanden nie zu ihrer vollen Leistungsfähigkeit zurück.

Patienten mit einer Zeitspanne von vier bis sechs Monaten bis zum Erreichen der gewohnten Leistungsfähigkeit waren mit einem durchschnittlichen Alter von 49,4 Jahren signifikant jünger im Vergleich zu den anderen Patienten ($p = 0,041$). Signifikante Korrelationen zu einer nie erreichten Leistungsfähigkeit bzw. einer sehr langen Rekonvaleszenzphase fanden sich beim männlichen Geschlecht ($p = 0,012$) und bei Patienten, die in der AVGC an einem Rezidivtumor mit Infiltration des Aerodigestivtraktes operiert wurden ($p = 0,008$). Patienten, die ihren Allgemeinzustand als mäßig oder schlecht einstufen ($p = 0,039$), die postoperativ über Ruhedyspnoe ($p = 0,005$), Infektanfälligkeit ($p = 0,019$), Gewichtszunahme ($p = 0,002$) und Schluckbeschwerden ($p = 0,023$) klagten, gaben signifikant häufiger an, nie ihre volle Leistungsfähigkeit wiedererlangt zu haben.

In der Follow-up-Dauer, Tumorchistologie, Operationsverfahren sowie den weiteren im Fragebogen möglichen postoperativen Beschwerden bzw. Patientencharakteristika zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der drei Gruppen mit unterschiedlich langer Rekonvaleszenzzeit (Abbildung 22).

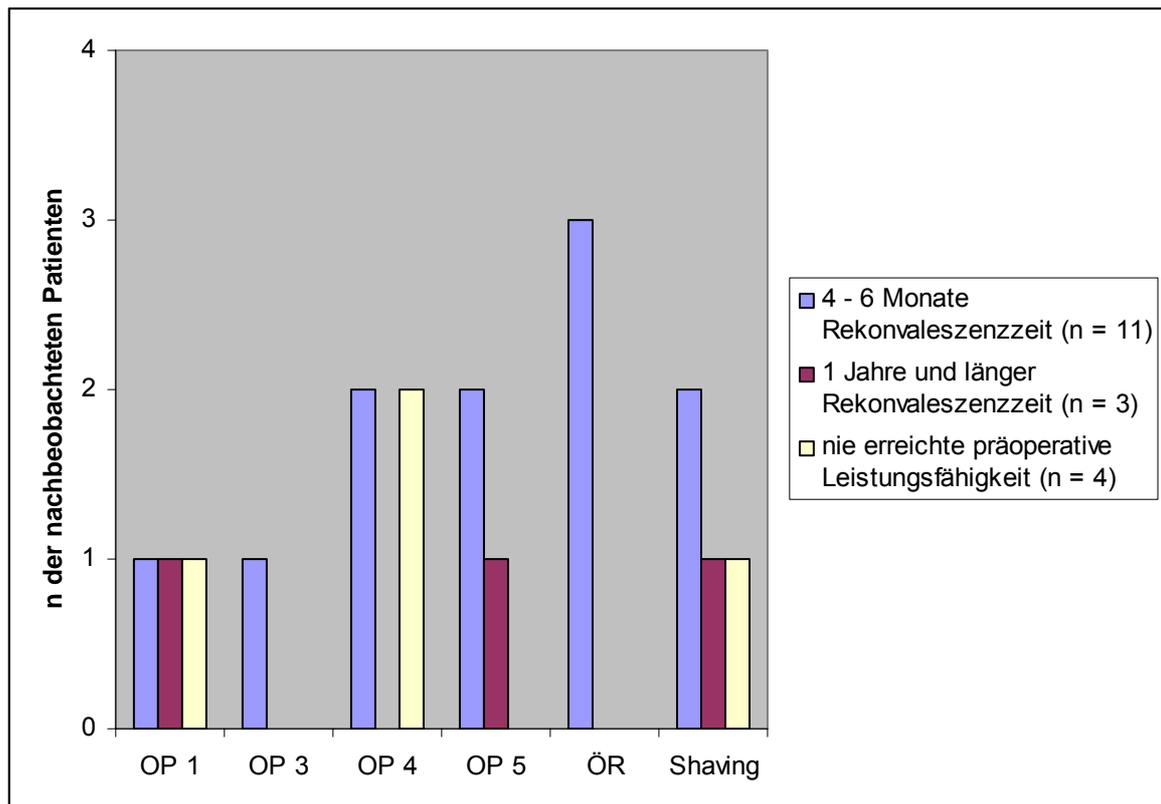


Abbildung 22 Dauer der Rekonvaleszenz nach Operationsverfahren

Berücksichtigt wurden die Angaben von 18 beantworteten Patientenfragebögen.

n, Anzahl; OP, Operation; OP 1, Tracheawandresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 3, Tracheasegmentresektion am laryngotrachealen Winkel; OP 4, Tracheasegmentresektion an der zervikalen Trachea; OP 5, Laryngektomie, ÖR, kurative Ösophagusresektion bei Tumoren ohne Infiltration der Trachea

($p = 0,709$ zwischen den Operationsverfahren hinsichtlich der drei möglichen Rekonvaleszenzspannen)

4.5.6 Häufigkeit von Arztbesuchen

Von den nachbeobachteten Patienten suchten insgesamt zehn Patienten (56 %, $n = 10/18$) ihren behandelnden Hausarzt u./o. weitere Fachärzte mehr als fünfmal pro Jahr auf. Bei sieben Patienten (39 %, $n = 7/18$) waren es zwischen zwei und fünf Besuche im Jahr und ein Patient (5 %, $n = 1/18$) mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom und Zustand nach Tracheasegmentresektion an der zervikalen Trachea (OP-Typ 4) konsultierte einmal pro Jahr den Hausarzt. Patienten mit häufigen Arztkontakten hatten ein signifikant kürzeres Follow-up ($p < 0,0001$). Alle weiteren Patientencharakteristika waren nicht signifikant.

5 Diskussion

Die Invasion eines Schilddrüsenkarzinoms in den Aerodigestivtrakt ist ein seltenes Ereignis, hat jedoch schwerwiegende Folgen für die Patienten. Da viele Patienten zum Diagnosezeitpunkt Lymphknoten- und Fernmetastasen zeigen und radikale Resektionsverfahren mit einer höheren postoperativen Morbidität und mit einer Verminderungen der Lebensqualität (zum Beispiel Stimmverlust) einhergehen, wird über Nutzen und Risiken von Shaving-Verfahren versus aufwendiger Resektionsverfahren kontrovers diskutiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ergebnisse der chirurgischen Therapie an einem spezialisierten Zentrum sowie das Langzeitüberleben der Patienten mit Aerodigestivtraktinfiltration durch ein Schilddrüsenkarzinom zu erfassen.

5.1 Systematische Literaturanalyse

In den letzten Jahren wurden in steigender Anzahl Arbeiten über die Therapie bei Aerodigestivtraktinfiltration publiziert. Diese Studien sind retrospektiv, nicht randomisiert und unizentrisch (Tabelle 18). Die meisten Arbeiten evaluieren die Resektions- und Rekonstruktionsoperationen im Hinblick auf therapeutische Ergebnisse. Morbiditätsangaben variieren dabei zwischen 8 % und 71 % in Abhängigkeit vom Umfang der durchgeführten Operationsverfahren und in Abhängigkeit von den angegebenen Komplikationsarten. Viele Studien geben Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen, Nachblutungen und Transplantatnekrosen an [10, 22, 28, 76]. Die Mortalität der Resektionsoperationen am Aerodigestivtrakt liegt zwischen 0 % und 14 %, wobei Laryngektomien und zervikale Eviszerationen eine höhere Morbidität und eine höhere Mortalität verursachen als Fensterungs- oder Segmentresektionen der Trachea [25].

Eine systematische Analyse der postoperativen Lebensqualität ist bisher hingegen kaum erfolgt. Sywak et al. haben im Jahre 2002 sieben Patienten hinsichtlich der Lebensqualität nach Trachearesektionen befragt, jedoch nur bis zur vierten postoperativen Woche [72]. Almeida et al. untersuchten die Lebensqualität bei 154 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Patienten mit einer Aerodigestivtraktinfiltration waren nicht darunter [77]. Eine Reihe von aktuellen Arbeiten untersuchte mit Hilfe validierter Fragebögen (Head and Neck Cancer Inventory, SF-12, UW-QOL) die Lebensqualität von Patienten nach totaler Laryngektomie aufgrund von Larynxkarzinomen [71-73].

Eine Untersuchung zur Lebensqualität nach Trachearesektionen nach mindestens mehrmonatigem Follow-up gibt es bisher nicht. Die vorliegende Arbeit weist das bislang

größte Patientenkollektiv zur Untersuchung der Lebensqualität über mindestens mehrere Monate nach Resektionsoperationen am Aerodigestivtrakt auf.

Tabelle 18 Literaturübersicht: Operationsspektrum bei Aerodigestivtraktinfiltration durch Schilddrüsenkarzinome
Berücksichtigt wurden Studien seit 1985 mit mehr als 10 Prozeduren.

Publikationen	n	TWR	TSR	LE	ZE	Morbidität (%)	Letalität (%)	LQ
Tsumori et al., 1985 [78]	17	-	13	4	-	k.A.	12	-
Fujimoto et al., 1986 [65]	11	4	6	-	1	45	9	-
Ishihara et al., 1991 [79]	60	-	60	-	-	22	1	-
Grillo et al., 1992 [35]	34	1	26	-	7	21	6	-
Dralle et al., 1993 [80]	24	18	-	-	6	8	8	-
Friedmann et al., 1994 [81]	13	13	-	-	-	k.A.	0	-
Ozaki et al., 1995 [82]	21	-	21	-	-	k.A.	0	-
Nishida et al., 1997 [31]	42	-	42	-	-	k.A.	k.A.	-
Bayles et al., 1998 [83]	14	2	3	4	5	k.A.	14	-
Musholt et al., 1999 [66]	17	6	11	-	-	35	12	-
Kim et al., 2000 [84]	16	2	8	6	-	k.A.	0	-
Machens et al., 2001 [50]	15	6	5	2	2	33	0	-
Nakao et al., 2001 [85]	31	-	31	-	-	k.A.	0	-
Sywak et al., 2003 [72]	7 ¹	3	3	1	-	71 ²	0	Ja
Xu et al., 2004 [33]	21	11	8	2	-	k.A.	0	-
Nakao et al., 2004 [22]	46	-	40	6	-	24	9	-
Tsai et al., 2005 [76]	18	1	16	1	-	22	6	-
Brauckhoff et al., 2006 [25]	14	-	-	6	8	42	14	-
McCaffrey et al., 2006 [28]	34	-	34	-	-	k.A.	k.A.	-
Gaissert et al., 2007 [10]	82	-	70	5	7	28	1	-
Eigene Untersuchung	28	11	9	5	3	68 ²	11	Ja

k.A., keine Angaben; LE, Laryngektomie (OP-Typ 5); LQ, Lebensqualität; n, Anzahl; TSR, Tracheasegmentresektion (OP-Typ 3 und 4); TWR, Tracheawandresektion (OP-Typ 1 und 2); ZE, zervikale Eviszeration (OP-Typ 6)

¹ diese Studie beschäftigte sich als einzige mit der Lebensqualität nach Trachearesektionsoperationen und wurde deswegen trotz kleiner Fallzahl in die Übersicht aufgenommen

² bei diesen Arbeiten sind alle postoperativen Komplikationen (einschließlich transients Hypoparathyreoidismus) erfasst worden

5.2 Chirurgische Morbidität

Bei ausgedehnten Operationen am Aerodigestivtrakt kann es zu ernsthaften früh- und spätpostoperativen Komplikationen kommen [4, 8, 50]. Frühzeitige Diagnose und suffiziente Behandlung sind Grundvoraussetzung für ein erfolgreiches Komplikationsmanagement [4, 8]. Schwerwiegende Komplikationen hierbei sind Nachblutungen, insbesondere infektassoziierte Arrosionsblutungen, Atemnotzustände, tracheale und digestive Anastomoseninsuffizienzen bzw. jejunale Transplantatnekrosen [4, 8].

Arrosionsblutungen aus den großen Gefäßen stellen vital bedrohliche Notfälle mit einem hohen Letalitätsrisiko dar und erfordern notfallmäßige Reoperationen [4, 8]. In der aktuellen Untersuchung kam es bei zwei Patienten zu Arrosionsblutungen aus der Arteria carotis communis, allerdings nur nach Laryngektomie bzw. zervikaler Eviszeration. Als Risikofaktoren für die Ruptur einer großen Halsarterie gelten Lymphfisteln, Hämatome und Wundinfektionen [8]. Ausgedehnte Operationen, wie Laryngektomie und zervikale Eviszeration sind starke Risikofaktoren für das Auftreten von Arrosionsblutungen. Besondere Vorsicht sollte bei infektbedingten Wundrevisionen herrschen. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in dieser Untersuchung zeigten sich jedoch keine signifikanten Ergebnisse.

Generell handelt es sich bei der tracheo-ösophagealen Fistel um eine seltene Komplikation, die regelhaft eine schnelle operative Therapie bzw. eine Stenteinlage erfordert, da Spontanverschlüsse selten sind [86, 87]. Green et al. empfehlen einen Zwei-Schichten-Verschluss von Trachea und Ösophagus sowie eine Interposition mit infrahyoidaler Muskulatur [86]. Aufgrund der mit Fisteln einhergehenden Wundheilungsstörung stellen sie ein erhebliches Problem dar [4]. In dieser Studie traten bei 5 % der Patienten tracheo-ösophageale Fisteln auf. Zirkuläre Ösophagusresektionen in Kombination mit Trachearesektionen stellen ein besonderes Risiko dar, wie der langwierige Verlauf bei einem Patienten zeigt. Bei Anastomosenanlage jeweils von Ösophagus und Trachea auf gleicher Höhe nach Segmentresektionen sollte deshalb besonders engmaschig postoperativ überwacht werden. Generell sollte eine schnellstmögliche Revision der Fistel angestrebt werden, um weitere Komplikationen (z.B. Aspirationspneumonien) zu vermeiden.

Jejunale Transplantatnekrosen stellen schwerwiegende Komplikationen dar und sind vor allem Folge von ausgedehnten Resektionen [4, 8, 50]. Der postoperative Verlauf

unterstreicht die Bedeutung der engmaschigen postoperativen Transplantatkontrollen. Bei sofortiger Revision kann der weitere Verlauf unkompliziert sein.

Nach zwei Tracheawandresektionen kam es zu Muskellappennekrosen, die durch zeitnahe Reoperationen in den meisten Fällen mit Erfolg revidiert werden konnten. Dennoch stellt die Fensterungsoperation im Vergleich zur zirkulären Resektion somit ein gewisses Risiko dar, so dass die chirurgisch-technischen Limitationen ohne Kompromiss respektiert werden sollten. Für die gelegentlich diskutierte Wandinstabilität im weiteren Verlauf [88] haben sich in dieser Arbeit keine klaren Hinweise ergeben, wobei dieser Aspekt nicht vordergründiges Ziel der Untersuchung war. Aufgrund der relativ kleinen Fallzahlen in dieser Untersuchung konnten keine statistisch signifikanten Vorteile der Tracheasegmentresektion vs. Tracheawandresektion eruiert werden.

Wundinfektionen werden durch ausgedehnte komplexe Operationen begünstigt [3, 4]. Wundinfektionen traten bei dieser Studie mit einer Prävalenz von 15 % und vor allem nach Tracheawand- und Tracheasegmentresektionen auf. Eine deutliche Abhängigkeit zeigte sich von der Operationsdauer. So hatten Patienten mit langer Operationszeit ein signifikant höheres Risiko, eine Wundinfektion zu erleiden. In der AVGC erhielten die Patienten präoperativ Antibiotika (in der Regel Cephalosporine der 2. oder 3. Generation). Wichtig ist, dass verschiedene Substanzen nur eine begrenzte Eliminationshalbwertszeit aufweisen [88], so dass bei längeren Operationen wiederholte Gaben sinnvoll sein können.

Die Recurrensparese stellt eine typische Komplikation der Schilddrüsenchirurgie dar. Konsequenzen einer Recurrensparese sind neben Stimmbildungsstörungen auch Dyspnoe. Die Pathogenese einer Recurrensparese ist vielfältig. So kann es im Rahmen von Operationen durch Transsektion zur Nervenschädigung kommen, ebenso durch Zug- und Druckbelastungen sowie durch thermische und elektrische Einflüsse [6, 8].

In vielen Publikationen korrelierte die Recurrensparesenrate mit dem Operationsausmaß und der zugrunde liegenden Erkrankung [8, 89, 90]. In einer multizentrischen Studie von Dralle et al. mit fast 30.000 „nerves at risk“ wurden Rezidivoperationen wegen benigner und maligner Struma als Risikofaktoren identifiziert [90]. Weiterhin waren Karzinomoperationen und Lobektomien (im Vergleich zu subtotalen Operationen) mit einem erhöhten Risiko für eine Recurrensparese assoziiert.

Bei den Patienten der vorliegenden Studie traten nur unilaterale transiente Recurrensparesen bei insgesamt 4 % der *nerves at risk* auf.

Während die Darstellung des Nervus laryngeus recurrens als Goldstandard zur Komplikationsvermeidung anerkannt wurde [90], ist die Bedeutung des intraoperativen Neuromonitoring unklar. Eine Risikoverminderung durch das ION konnte in dieser Studie bei kleinen Fallzahlen nicht gezeigt werden. Es ist jedoch auch für die intraoperative Festlegung der Operationsstrategie von großer Bedeutung, die Recurrensfunktion nach Tumorresektion intraoperativ evaluieren zu können.

Die postoperative Hypokalzämie ist eine häufige Komplikation in der Schilddrüsenchirurgie. Meistens handelt es sich dabei um eine transiente Störung des Kalziumstoffwechsels, die nach einigen Tagen reversibel ist. Bei einem Teil der Patienten kann jedoch auch ein permanenter Hypoparathyreoidismus entstehen, der unbehandelt zu schweren Komplikationen wie Basalganglienverkalkung, Katarakt und Tetanie führen kann [91, 92]. In verschiedenen Studien wurde eine Abhängigkeit der Hypoparathyreoidismusrate von Operationsausmaß und Diagnose festgestellt. So zeigte sich, dass bilaterale Karzinomoperationen mit einer hohen Rate an Kalziumstoffwechselstörungen assoziiert sind [93]. Thomusch et al. zeigten in einer multivariaten Analyse von 5846 erwachsenen Patienten, dass das Operationsausmaß einen größeren Effekt auf das Auftreten des transienten und permanenten Hypoparathyreoidismus hat als die zugrunde liegende Pathologie [93].

In der vorliegenden Studie gab es eine Prävalenz von 29 % vorübergehender Kalziumstoffwechselstörungen und von 4 % permanenter Kalziumstoffwechselstörungen nach Resektions- bzw. Shavingverfahren an Trachea u./o. Ösophagus. Es konnte eine Korrelation der Kalziumstoffwechselstörungen zum Operationsausmaß festgestellt werden. So trat ein frühpostoperativer Hypoparathyreoidismus signifikant häufiger nach totaler Thyreoidektomie und nach Autotransplantation der Nebenschilddrüsen auf. Postoperative engmaschige Kalziumkontrollen und ggf. Einleitung einer Substitutionstherapie sollten daher besonders bei diesen Patienten durchgeführt werden. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus trat ausschließlich nach Operationen mit kompletter Resektion der Schilddrüse und systematischer Lymphadenektomie auf. Tumorhistologie und die Trachearesektionsverfahren zeigten keine signifikanten Effekte.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass vorrangig das Operationsausmaß die perioperative Morbidität bestimmt. Regelmäßige postoperative Kontrollen und Erfahrungen im Komplikationsmanagement, besonders in der Handhabung der schwerwiegenden Komplikationen, sind die wichtigsten Faktoren für akzeptable postoperative Ergebnisse.

5.3 Tumorspezifisches Überleben

Die Infiltration des Aerodigestivtraktes durch ein Schilddrüsenkarzinom stellt einen wesentlichen unabhängigen Prognosefaktor für ein kürzeres Langzeitüberleben dar [4, 69, 94]. Bei allen Schilddrüsenkarzinomen führt die Aerodigestivtraktinfiltration zu einer signifikanten Verkürzung der Überlebenszeit, da ca. 60-65 % der Todesfälle bei Schilddrüsenkarzinomen teilweise oder vollständig auf lokale Tumorkomplikationen wie Luftwegobstruktion und massive Blutung durch Gefäßarrosionen zurückzuführen sind [4, 14, 94, 95].

Nach radikaler zervikoviszeraler Tumorchirurgie bei aerodigestiv-invasiven Schilddrüsenkarzinomen können hohe 5- bzw. 10- Jahres-Überlebensraten von 55-80 % bzw. 40-78 % bei differenzierten Karzinomen erreicht werden [4,10, 32, 79, 85]. Bei Invasion des Aerodigestivtraktes handelt es sich jedoch vorrangig um die prognostisch ungünstigen und aufgrund der frühen Generalisierung chirurgisch kaum beeinflussbaren undifferenzierten (UTC) und schlecht-differenzierten (PDTC) Schilddrüsenkarzinome [4]. Weiterhin ungünstig für den Krankheitsverlauf ist die Tatsache, dass Patienten mit extrathyreoidalem Tumorwachstum durchschnittlich 5-10 Jahre älter sind als Patienten ohne organüberschreitendes Wachstum [4, 8, 15, 31, 78, 96].

In dieser Untersuchung konnte ein medianes Überleben von 46 Monaten registriert werden. Die 1- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten betragen 75 % vs. 29 %. Ein relativ hoher Anteil der Patienten (31 %) wiesen dabei UTC bzw. PDTC auf. Erwartungsgemäß wurden die höchsten Überlebensraten nach kompletten Resektionen ermittelt. Patienten mit irresektablen Tumorbefunden hatten ein schlechtes Überleben (1- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten 40 % bzw. 10 %). Nach Shaving wiesen die Patienten Überlebensraten von 74 % bzw. 16 % auf. Im Vergleich zu den resezierten Patienten war dies deutlich schlechter ($p = 0,051$).

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Resektion am Aerodigestivtrakt größer ist als nach Shavingprozeduren oder als nach Operationen, bei denen große Tumoranteile in situ verbleiben [4, 10, 11, 76, 97].

Von entscheidender Bedeutung für die Überlebensdauer ist, ob es gelingt, den Tumor vollständig bzw. fast vollständig zu entfernen [7, 32]. Dieses wiederum ist abhängig von der Invasionstiefe des Tumors [4, 8].

Zahlreiche Untersuchungen kamen zu dem Fazit, dass bei oberflächlichen Invasionen ohne Mukosabeteiligung eine tangentielle nichttransmurale Resektion (Shavingprozedur) ausreicht, da die Ergebnisse bei oberflächlicher Invasion und Shaving hinsichtlich rezidivfreiem Überleben und Lokalrezidivrate gleich sind zu denen mit tieferen Invasionen

und transmuralen Resektionsverfahren [4, 7, 8, 30-32, 67]. Die Wahrscheinlichkeit einer R1-Resektion (mikroskopische Tumorreste verbleiben in situ) ist nach Shavingprozeduren aufgrund der teilweise diskontinuierlichen und von endoluminal oft schwer einschätzbaren horizontalen submukösen Tumorausbreitung jedoch erhöht [4].

Auch bei den Patienten dieser Studie, bei denen tangentielle Resektionen vorgenommen wurden, konnten nur selten R0-Resektionen erzielt werden. Die postoperative Morbidität und Mortalität war bei dieser Untersuchung nach Shavingoperationen jedoch geringer als nach Resektionsoperationen. Dennoch zeigte sich insgesamt eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit nach Resektionsoperationen.

5.4 Lokalrezidivrate

Die Häufigkeit von Lokal- und Systemrezidiven ist bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mit Infiltration der Luftwege höher als bei nicht invasiven Tumoren [11, 29]. Die Radikalität des Ersteingriffes bestimmt zumindest bei DTC und MTC das Rezidivrisiko [4, 44, 95, 98].

In dieser Untersuchung kam es bei 20 % der Patienten, bei denen Shaving- oder Resektionsoperationen in der AVGC durchgeführt wurden, zu einem Lokalrezidiv.

Konnte der Tumor durch die Operation vollständig entfernt werden, sank das Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs signifikant. Ein Einfluss der einzelnen Resektionsverfahrens oder der angewandten postoperativen Therapie auf die Lokalrezidivrate fand sich nicht. Auch andere Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine vollständige Tumorentfernung die Lokalrezidivrate senkt [4, 10, 12] und der wesentlichste Faktor ist.

Postoperative Therapien (Radioiodtherapie und Bestrahlung) werden von vielen Untersuchern als additive Therapie für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom, bei denen Tumorgewebe in situ verblieben ist, zur Reduzierung der Rezidivgefahr empfohlen [6, 8, 11, 15, 32].

Mehrere Autoren berichten über eine Verbesserung der Lokalrezidivrate bei lokal invasiven Schilddrüsentumoren nach Bestrahlung, vor allem wenn mikroskopische bzw. makroskopisch kleine Tumorreste in situ verblieben sind [6, 11, 32]. In den meisten Untersuchungen blieb der Vorteil auf die Lokalrezidivrate beschränkt, ohne zu einer Verlängerung des Überlebens zu führen [8, 99]. Biermann et al. hingegen konnten in einer jüngst veröffentlichten Studie keine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate bei Patienten mit lokal-invasiven DTC (mit und ohne Lymphknotenmetastasen und ohne Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt) durch Routinebestrahlung postoperativ finden

[100]. Welche Bedeutung die Bestrahlung für Patienten mit Aerodigestivtraktinfiltration spielt, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Bei großen verbleibenden Tumorresten kann die Bestrahlung die Lokalrezidivrate nicht senken, eine palliative Indikation besteht für Patienten mit irresektablen Tumorbefunden sowie bei anaplastischen Tumoren [8, 51, 57].

Ein signifikanter Einfluss der postoperativen Bestrahlung auf die Lokalrezidivrate konnte in dieser Untersuchung nicht gezeigt werden.

Die Radioiodtherapie wird als additive Therapie bei jodaufnehmenden Schilddrüsenkarzinomen, vor allem wenn mikroskopische bzw. makroskopische Tumorreste in situ verbleiben, von vielen Autoren empfohlen [6, 8, 11, 15, 101]. Besonders für Patienten, bei denen Shavingprozeduren und minimale Tracheainvasionen vorliegen, könnte eine Radioiodtherapie zur Lokalkontrolle des Tumors beitragen [8, 15]. Zudem gibt es Studien, in denen trotz unvollständiger Entfernung nach postoperativer Radioiodtherapie keine Rezidive auftraten [79, 82].

Umgekehrt zeigen andere Untersuchungen, dass bei Verbleiben von Tumorresten auch die Radioiodtherapie keinen wesentlichen Einfluss bei der lokalen Tumorkontrolle hatte [83]. Ein signifikanter Einfluss der Radioiodtherapie auf die Lokalrezidivrate konnte ebenso in dieser Untersuchung nicht gezeigt werden.

Durch Lokalrezidive wird die Dauer des postoperativen Überlebens reduziert [11, 12, 27], was auch in dieser Untersuchung gezeigt werden konnte. So lebten Patienten ohne ein Lokalrezidiv durchschnittlich 18 Monate länger als Patienten mit Lokalrezidiv ($p = 0,077$).

Ein Vergleich mit anderen Untersuchungen (Tabelle 19) hinsichtlich der Rezidivraten fällt schwer, da Angaben hauptsächlich für DTC vorliegen. In diese Untersuchung wurden alle Arten von Schilddrüsenkarzinomen mit Aerodigestivtraktinfiltration einbezogen und im Literaturvergleich mit Publikationen der letzten fünf Jahren zeigt sich eine geringe Rezidivrate.

Tabelle 19 Rezidivraten bei Schilddrüsenkarzinomen mit Aerodigestivtraktinfiltration

Literaturvergleich (nur Publikationen der letzten fünf Jahre dargestellt).

	n	Histo	lokale Rezidive (%)	systemische Rezidive (%)	Zeit bis Rezidiv (Mo)	FU (Mo)
Wu et al., 2004 [12]	15	DTC	33	k.A.	k.A.	60
Segal et al., 2006 [15]	49	DTC	52	46 ¹	k.A.	60
Miloudja et al., 2006 [29]	7	DTC	29	29	6-48	40
Eigene Untersuchung	49¹	alle¹	20	14	2-26	40

ADI, Aerodigestivtraktinfiltration; DTC, differenzierte Schilddrüsenkarzinome (PTC + FTC); FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; FU, Follow-up; Histo, Histologie; k.A., keine Angaben; Mo, Monate; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; n, Anzahl; PDTC, schlecht-differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

¹ n = 14 PTC, n = 5 FTC, n = 10 PDTC, n = 10 MTC, n = 7 UTC, n = 3 sekundäre Tumore mit ADI (neun Patienten mit explorativen Operationen, sowie drei postoperativ verstorbene Patienten wurden nicht mit berücksichtigt)

5.5 Prognosefaktoren

Bezüglich der Prognosefaktoren für das Überleben bei Schilddrüsenkarzinomen existieren zahlreiche Untersuchungen [7, 28, 34, 53, 56, 58, 98, 102-107]. Prognosefaktoren für Patienten mit einer Aerodigestivtraktinfiltration durch ein Schilddrüsenkarzinom wurden seltener untersucht (Tabelle 20) [10, 15, 28].

In dieser Untersuchung konnten in der multivariaten Analyse die Faktoren undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom, postoperative Bestrahlung und hohe Patientenkomorbidität (durch ASA-Kategorie 3 dargestellt) als ungünstige Prognosefaktoren eruiert werden. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome und das Fehlen von Fernmetastasen zeigten einen prognoseverbessernden Effekt.

Die bessere Prognose von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen im Vergleich zu undifferenzierten Karzinomen der Schilddrüse mit Aerodigestivtraktinfiltration zeigte sich auch in anderen Untersuchungen [10, 15, 28]. Erwartungsgemäß war die Diagnose eines undifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms (UTC) auch in dieser Untersuchung mit dem kürzesten Überleben assoziiert [4, 10, 51].

Tabelle 20 Literaturübersicht zu Prognosefaktoren bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und Aerodigestivtraktinfiltration
Literaturvergleich (nur Publikationen ab dem Jahr 2000 mit mehr als 25 Patienten wurden berücksichtigt).

	n	Tumorbiologie	ermittelte Prognosefaktoren
Segal et al., 2006 [15]	49	pT4 mit ADI, nur DTC	Tumorgröße (große Tumoren (-)), postoperative Bestrahlung (-)
McCaffrey et al., 2006 [28]	124	pT4 mit Tracheainvasion, nur DTC	laryngotracheale Invasion (-) ¹ , komplette Tumorresektion (+) ¹ , Resektionsverfahren (+) ²
Gaissert et al., 2007 [10]	82	nur pT4 mit ADI, alle Histologien	Histologie (DTC (+)), komplette Tumorresektion (+), Luftwegsymptome zum Diagnosezeitpunkt (-), Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt(-), Rezidivkrankung (-)
Eigene Untersuchung	62	nur pT4 mit ADI, alle Histologien	Histologie (UTC (-))¹, ASA (ASA 3/4 (-))¹, Resektionsverfahren (+)², komplette Tumorresektion (+), Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt (-)¹, postoperative RJT (+), postoperative Bestrahlung (-)¹

ADI, Aerodigestivtraktinfiltration; ASA, Klassifikation der American Association of Anaesthesiology; DTC, differenzierte Schilddrüsenkarzinome (papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom); J, Jahre; n, Anzahl; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; RJT, Radioiodtherapie; UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

(+) Prognosefaktor, der die Überlebenswahrscheinlichkeit in den jeweiligen Untersuchungen erhöht
(-) Prognosefaktor, der die Überlebenswahrscheinlichkeit in den jeweiligen Untersuchungen vermindert

¹ Merkmale auch in der multivariaten Analyse signifikant

² Vergleich von Resektionsoperationen am Aerodigestivtrakt, Shavingprozeduren und inkompletter Tumorresektionen

In dieser Untersuchung zeigte sich das PDTC hinsichtlich des Überlebens signifikant dem UTC und tendenziell dem MTC überlegen. Systematische Untersuchungen von Prognosefaktoren des PDTC mit Aerodigestivtraktinfiltration liegen nicht vor. Im Allgemeinen wird das PDTC jedoch als prognostisch ungünstiger als das MTC eingeschätzt [4, 8]. Die Patienten mit MTC in dieser Untersuchung zeigten prozentual häufiger Fernmetastasen im Vergleich zum PDTC (67 % vs. 55 %). Insgesamt 10 von 15 Patienten mit MTC hatten Fernmetastasen (n = 5 Lungenmetastasen, n = 3 Lungen- und Lebermetastasen, n = 1 Lebermetastasen und n = 1 Leber- und Knochenmetastasen). Die präoperativ bestimmten Kalcitoninwerte betragen durchschnittlich 35031 ± 49516 pg/ml. Eine vollständige Tumorentfernung war bei Patienten mit MTC im vorliegenden Kollektiv seltener möglich (13 % R0-Resektion, 13 % R1-Resektion) als bei PDTC-Patienten (27 % R0-Resektion, 55 % R1-Resektion). Beide Aspekte könnten die tendenziell bessere Prognose des PDTC im Vergleich zum MTC beim untersuchten Patientenkollektiv erklären. Generell entscheidet die histologische Diagnose in hohem Maße über die möglichen additiven Therapien, die postoperativ durchgeführt werden können [2, 4, 8] und damit auch über die Prognose.

Einen negativen Prognosefaktor in dieser Untersuchung stellt die postoperative Bestrahlung dar, wobei auch hier gesagt werden muss, dass vor allem undifferenzierte Karzinome aufgrund fehlender Therapiealternativen bestrahlt wurden. In einer Arbeit von

Segal und Mitarbeitern konnte an 49 Patienten mit DTC und Aerodigestivtraktinfiltration eine Bestrahlung ebenso als negativer Überlebensprädiktor identifiziert werden [15].

Eine vollständige Tumorentfernung erbrachte in dieser Untersuchung eine signifikant geringere Lokalrezidivrate und war wie auch bei Studien von McCaffrey et al. [28] und Gaissert et al. [10] mit einer guten Prognose bei Patienten mit Aerodigestivtraktinfiltration durch ein Schilddrüsenkarzinom assoziiert.

Das Vorliegen von Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt war in dieser Untersuchung ebenso wie bei einer Studie von Gaissert et al. [10] an 82 Patienten mit Aerodigestivtraktinfiltration durch ein Schilddrüsenkarzinom mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Einige Autoren beschreiben das Vorhandensein von stabilen pulmonalen Fernmetastasen ohne weitere Metastasenlokalisation als weniger prognostisch ungünstig [4, 8]. Auch in dieser Untersuchung fand diesbezüglich ein statistischer Vergleich von Patienten mit pulmonalen Fernmetastasen versus Patienten mit/oder ohne pulmonale Fernmetastasen zusätzlich zu Knochen-, Leber- u./o. Hirnmetastasen statt. Tendenziell zeigten sich stabile pulmonale Fernmetastasen ohne andere Metastasenlokalisationen als prognostisch günstiger, jedoch erreichten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz.

Die Komorbidität stellt als patientenassoziierten Faktor einen hohen prognostischen Wert dar. Untersuchungen zu Prognose und Komorbidität bei Patienten mit Aerodigestivtraktinfiltration liegen bisher nicht vor.

Die Berücksichtigung von patientenassoziierten Faktoren (Alter, Komorbidität, Compliance) spielen bei der Planung von Operationsindikation und postoperativer Therapie eine große Rolle [4].

5.6 Funktionelle Selbstbeurteilung

Ziel der vorliegenden Studie war es auch, die Lebensqualität von Patienten nach Schilddrüsenoperationen wegen Schilddrüsenkarzinomen mit Infiltration des Aerodigestivtraktes zu evaluieren.

In der Literatur gibt es bisher kaum Untersuchungen dazu. Lediglich Sywak et al. untersuchten an sieben Patienten nach Trachearesektionen die Lebensqualität mit Hilfe von Fragebögen und Bariumbreischluckuntersuchung zur Objektivierung der Schluckfunktion. Bei dieser Untersuchung wurden die Patienten jedoch lediglich eine Woche und vier Wochen postoperativ befragt [72]. Mehrere Lebensqualitätsuntersuchungen gibt es hingegen bei Patienten nach Laryngektomien

aufgrund von Larynxkarzinomen [71, 73, 74]. Diese Untersuchungen zeigten, dass die Lebensqualität trotz Kehlkopfverlust von den Patienten mehrheitlich als gut beurteilt wurde.

Bei dieser Studie spielte das Operationsverfahren an sich und die Tumorhistologie keine entscheidende Rolle bei der Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit.

Aufgrund der mitunter einschneidenden Auswirkungen der Operation mit beispielsweise Verlust der Stimme bei Laryngektomie oder Anlegen einer Tracheostomie mit daraus resultierenden Problemen ist es bemerkenswert, dass 89 % der Befragten angaben, sie würden die Operation wiederholen lassen. Daraus lässt sich erkennen, dass der potentielle Überlebensvorteil, den diese Patienten mit diesen Operationen verbanden, von größerer Bedeutung war.

Viele Patienten beschrieben Atemwegsbeschwerden, vor allem Ruhedyspnoe wurde als besonders beeinträchtigend empfunden. Die angegebenen Atemwegsbeschwerden sind teilweise durch die oftmals notwendige Resektion des Nervus laryngeus recurrens zu erklären. Sie können ebenso bei Erkrankungen des kardialen Systems (z.B. Herzinsuffizienz) und des bronchialen Systems (z.B. chronisch obstruktive Erkrankungen) auftreten. Da die Komorbiditäten der Patienten zwar zum Operationszeitpunkt, jedoch nicht bei Ende des Follow-up vollständig bekannt waren, können diese Ergebnisse nicht abschließend interpretiert werden.

Weiterhin wurden eine Reihe von unspezifischen Beschwerden (Leistungsknick, Konzentrationsschwäche, Gewichtszunahme, Müdigkeit) angegeben. Da die thyreoidale Stoffwechsellage der nachbeobachteten Patienten nicht bekannt war, können diese Ergebnisse ebenso nicht abschließend interpretiert werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass Patienten nach Operationen am Aerodigestivtrakt zwar eine reduzierte Lebensqualität haben, die Zufriedenheit mit der Situation dennoch weitgehend hoch ist. Signifikante Unterschiede der aktuellen Lebenssituationen der Patienten hinsichtlich der Operationsverfahren bzw. der Tumorhistologie zeigten sich nicht.

5.7 Resektabilitätskriterien

Chirurgisch-anatomisch wird das zur kompletten Tumorentfernung erforderliche Resektionsmaß an Trachea und Ösophagus von der Ausdehnung der aerodigestiven Invasion bestimmt [8]. Technische Irresektabilität besteht bei Infiltration der mediastinalen großen Gefäße und bei Ausdehnung der viszeralen Invasion auf die mediastinalen

Organabschnitte. Die Invasion der prävertebralen Faszie kann als Prädiktor für eine hohe Wahrscheinlichkeit zur technischen Irresektabilität angesehen werden [4, 8].

In dieser Untersuchung zeigte sich eine technische Irresektabilität bei insgesamt neun Patienten. Vorrangig waren langstreckige Trachea- und Ösophagusinfiltrationen bis ins Mediastinum die Irresektabilitätsursache. Bei einigen Patienten zeigte sich zusätzlich dazu eine Invasion von großen Halsgefäßen.

Eine Infiltration der Arteria carotis communis trat in dieser Untersuchung insgesamt bei sieben Patienten auf, wobei die Arterieninfiltration in allen sieben Fällen mit einer gleichzeitigen Infiltration der Vena jugularis interna auftrat. Von den sieben Patienten wurde keiner reseziert, bei vier Patienten erfolgte ein Shaving.

Bei weiteren elf Patienten zeigte sich eine Infiltration der Vena jugularis interna ohne Beteiligung der Arterie. Bei fünf dieser Patienten (n = 2 FTC, n = 2 MTC, n = 1 PDTC) wurden Trachearesektionen bzw. Gefäßresektionen durchgeführt. In vier Fällen konnte zumindest eine R1-Resektion erreicht werden.

Eine ausgedehntere Tumorausdehnung war in dieser Untersuchung mit einer höheren R1- und R2-Rate assoziiert. Bei Infiltration großer Halsgefäße (große Arterie u./o. große Vene) konnte in dieser Untersuchung bei den operierten Patienten in keinem Falle eine R0-Resektion erreicht werden. Bei Infiltration des Nervus vagus gelang es lediglich in zwei von 16 Fällen (13 %), den Tumor vollständig zu entfernen.

Bei dieser Untersuchung hatten insgesamt 75 % der Patienten zum Operationszeitpunkt in der AVGC Lymphknotenmetastasen und 51 % der Patienten bereits Fernmetastasen.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit pulmonalen Metastasen blieb der Zustand bei differenzierten Karzinomen stabil, dies konnte ebenso in anderen Studien gezeigt werden [4, 8, 20]. In der statistischen Analyse zeigten Patienten mit Lymphknotenmetastasen keinen Überlebensnachteil im Vergleich zu Patienten ohne Lymphknotenmetastasen. Generell schließen Lymphknotenmetastasen eine ausgedehnte aerodigestive Resektion nicht aus. Andererseits führt die erforderliche ausgedehntere Weichteilresektion zu einer Alteration der lokalen Blutperfusion und stellt somit einen technischen Risikofaktor insbesondere bei ausgedehnten Operationen mit komplexen Resektionen dar.

Patientenassoziierte Faktoren wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Compliance, Patientenwille und Wünsche sind mit in den Entscheidungsprozess einzubeziehen [4, 8]. Diese Untersuchung konnte zeigen, dass Patienten mit leichten oder keinen Allgemeinerkrankungen ein besseres Outcome hatten als Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen zusätzlich zur Tumordiagnose.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Resektions- und Shavingoperationen am Aerodigestivtrakt aufgrund invasiver Schilddrüsenkarzinome an einem großen, spezialisierten Zentrum mit geringer Mortalität (< 5 %) durchführbar sind. Es besteht jedoch eine signifikante chirurgische Morbidität, die das Vorhalten komplexer Revisionsmöglichkeiten und deren konsequente Umsetzung erfordern. Generell sind postoperativer Hypoparathyreoidismus, Wundinfektion, Pneumonie und Nachblutung die häufigsten Komplikationen. Perioperative Morbidität und Mortalität sind hierbei vom Resektionsausmaß abhängig.

Hinsichtlich des Überlebens der nachbeobachteten Patienten konnten 1- bzw. 5- Jahres-Überlebensraten bei resezierten Patienten von 86 % bzw. 39 % erreicht werden. Damit ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu nichtresezierten Patienten (40 % vs. 10 %, $p = 0,021$) und ein deutlicher Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten mit Shavingverfahren an der Trachea (74 % vs. 16 %, $p = 0,051$).

Mit schlechtem Überleben waren UTC ($p = 0,015$), eine hohe Komorbidität (ASA 3; $p = 0,038$) und die Nichtdurchführung postoperativer Therapien ($p = 0,018$) assoziiert.

Den größten prognostischen Einfluss auf das Überleben sowie auf das Auftreten von Lokalrezidiven hatten die Tumorhistologie und die vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion). Geling eine R0-Resektion war das Resektionsverfahren prognostisch unbedeutend.

Als Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben nach Resektionsverfahren konnten weiterhin ASA-Kategorie, Operationsverfahren und adjuvante postoperative Therapie evaluiert werden.

Risikofaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidives waren PDTC und UTC ($p = 0,006$) sowie eine unvollständige Tumorentfernung ($p = 0,013$).

In der vorliegenden Studie konnte weiterhin gezeigt werden, dass Patienten nach Resektionsoperationen am Aerodigestivtrakt trotz reduzierter postoperativer Lebensqualität in hohem Maße (89 %) mit dem Operationsergebnis zufrieden waren.

Im Langzeitverlauf wurden als häufigste Beschwerden Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Heiserkeit, Gefühlsstörungen im Operationsgebiet und Schluckbeschwerden angegeben.

7 Literaturverzeichnis

1. Oberwittler H, Nawroth PP, Ziegler R, Seibel MJ: Klinik des Schilddrüsenkarzinoms. Tumordiagnostik & Therapie 19 (1998) 52-55
2. Souza-Offtermatt G, Staubach K-H, Udolph A, Sterk P: Intensivkurs Chirurgie. Urban & Fischer Verlag, Elsevier, 2004, S. 255-263
3. Avenia N, Ragusa M, Monacelli M, Calzolari F, Daddi N, Di Carlo L, Semeraro A, Puma F: Locally advanced thyroid cancer: therapeutic options. Chir Ital 56 (2004) 501-508
4. Brauckhoff M, Dralle H: Zervikoviszzerale Resektionen beim organüberschreitenden Schilddrüsenkarzinom. Chirurg 80 (2009) 88-98
5. Kim AW, Maxhimer JB, Quiros RM, Weber K, Prinz RA: Surgical management of well-differentiated thyroid cancer locally invasive to the respiratory tract. J Am Coll Surg 201 (2005) 619-627
6. Kebebew E, Clark OH: Locally advanced differentiated thyroid cancer. Surg Oncol 12 (2003) 91-99
7. Czaja JM, McCaffrey T: The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123 (1997) 484-490
8. Dralle H, Brauckhoff M, Machens A, Gimm O (2005): Surgical management of advanced thyroid cancer invading the aerodigestive tract. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E: Textbook of Endocrine Surgery, 2nd edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, S. 318-333
9. Dralle H, Scheumann GFW, Meyer HJ, Laubert A, Pichlmayr R: Cervical procedure at the aerodigestive tract in advanced thyroid cancer. Chirurg 63 (1992) 282-290
10. Gaissert HA, Honings J, Grillo HC, Donahue DM, Wain JC, Wright CD, Mathisen DJ: Segmental laryngotracheal and tracheal resection for invasive thyroid carcinoma. Ann Thorac Surg 83 (2007) 1953-1959
11. Patel KN, Shaha AR: Locally advanced thyroid cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 13 (2005) 112-116.
12. Wu GH, Li H, Chen FJ, Zeng ZY, Chen WK, Peng HW, Zhang O, Yank AK, Song M, Tan GM, Wei MW, Yu WB: Surgical treatment of well-differentiated thyroid carcinoma invading trachea: A report of 15 cases. Ai Zheng 23 (2004) 1498-1501
13. Zbären P, Nuyens M, Thoeny HC, Stauffer E: Laryngeal involvement by differentiated thyroid carcinoma. Am J Surg 190 (2005) 153-155
14. Zannini P, Melloni G: Surgical management of thyroid cancer invading the trachea. Trachea 6 (1996) 777-790
15. Segal K, Shpitzer T, Hazan A, Bachar G, Marshak G, Popovtzer A: Invasive well-differentiated thyroid carcinoma: Effect of treatment modalities on outcome. Otolaryngol Head Neck Surg 134 (2006) 819-822

16. Dralle H (2008): Maligne Schilddrüsentumoren. In: Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.): Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien. W. Zuckschwerdt Verlag, München, S. 53-61
17. Emminger HA (2004): Exaplan. Das Kompendium der klinischen Medizin, 4.Auflage, Urban & Fischer, München, Jena, S. 682-683
18. Seiler CA, Schäfer M, Büchler MW: Pro and contra lymphadenectomy in papillary and follicular thyroid gland carcinoma. *Zentralbl Chir.* 125 (2000) 835-40
19. Dralle H, Gimm O: Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 67 (1996) 788-806
20. Schlumberger M, Tubiana M, Vathaire de F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, Fragu P, Lumbroso J, Caillou B, Parmentier C: Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 63 (1986) 960-967
21. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR: A national cancer data base report on 53.856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 83 (1998) 2638-2648
22. Nakao K, Kurozumi K, Nakahara M, Kido T: Resection and reconstruction of the airway in patients with advanced thyroid cancer. *World J Surg* 28 (2004) 1204-1206
23. Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaczirek K, Kaserer K, Zettinig G, Niederle B: Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: Differences in an iodine replete endemic goiter region. *Endocr Relat Cancer* 11 (2004) 131-139
24. Palme C, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL: Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130 (2004) 819-824
25. Brauckhoff M, Meinicke A, Bilkenroth U, Lorenz K, Brauckhoff K, Gimm O, Thanh PN, Dralle H: Long-term results and functional outcome after cervical evisceration in patients with thyroid cancer. *Surgery* 140 (2006) 953-959
26. McCaffrey TV, Lipton RJ: Thyroid carcinoma invading the upper aerodigestive system. *Laryngoscope* 100 (1990) 824-830
27. Ark N, Zemo S, Nolen D, Holsinger FC, Weber RS: Management of locally invasive well-differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 17 (2008) 145-155
28. McCaffrey JC: Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis and biology. *Laryngoscope* 116 (2006) 1-11
29. Miloundja J, Lescanne E, Ouedraogo B, Pondaven S, Beutter P, Morinière S: Differentiated thyroid carcinomas with laryngo-tracheal-invasion. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 123 (2006) 34-40
30. Tsukahara K, Sugitani I, Kawabata K: Surgical management of tracheal shaving for papillary thyroid carcinoma with tracheal invasion. *Acta Otolaryngol* 20 (2009) 1-5
31. Nishida T, Nakao K, Hamaji M: Differentiated thyroid carcinoma with airway invasion: Indication for trachealresection based on the extent of cancer invasion. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 114 (1997) 84-92

32. Xu XF, Wang X, Yin XM, Li ZT: Treatment and prognosis of tracheal invasion by papillary thyroid carcinoma. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 41 (2006) 284-288
33. Xu XF, Li ZJ, Wang X, Tang PZ: The management and prognosis of laryngotracheal invasion by well-differentiated thyroid carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 17 (2004) 1888-1891
34. Chow S, Law S, Mendenhall W, Au S, Chan P, Leung T, Tong C, Wong I, Lau W: Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 (2002) 784-795
35. Grillo HC, Suen HC, Mathisen DJ, Wain JC: Resectional management of thyroid carcinoma invading the airway. *Ann Thorac Surg* 54 (1992) 3-10
36. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J: Poorly differentiated ('insular') thyroid carcinoma: a reinterpretation of Langhans 'wuchernde Struma'. *Am J Surg Pathol* 8 (1984) 655-668
37. Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M: Clinicopathological significance of poorly differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 23 (1999) 205-211
38. Patel KN, Shaha AR: Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control* 13 (2006) 119-128
39. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H: Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer* 52 (1983) 1849-1855
40. Sobrinho-Simoes M, Sambade C, Fonseca E: Poorly differentiated carcinomas of the thyroid gland: A review of the clinicopathologic features of a series of 28 cases of a heterogeneous, clinically aggressive group of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 10 (2002) 123-131
41. Lai HW, Lee CH, Chen JY, Tseng LM, Yang AH: Insular thyroid carcinoma: collective analysis of clinicohistologic prognostic factors and treatment effect with radioiodine or radiation therapy. *J Am Coll Surg* 203 (2006) 715-722
42. Sanders EM Jr, LiVolsi VA, Brierley J, Shin J, Randolph GW: An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 31 (2007) 934-945
43. Hyer SL, Vini R, A'Hern D, Harmer C: Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol* 26 (2000) 686-690
44. Machens A, Hofmann C, Hauptmann S, Dralle H: Locoregional recurrence and death from medullary thyroid carcinoma in a contemporaneous series: 5-year results. *Eur J Endocrinol* 157 (2007) 85-93
45. Raue F and the German MTC/MEN Study Group: German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. *Langenbecks Arch Surg* 383 (1998) 334-336
46. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Du QY, Clark OH: Medullary thyroid carcinoma clinical characteristics, treatment, prognostic factors and a comparison of staging systems. *Cancer* 88 (2000) 1139-1148

47. Modigliani E, Cohen R, Campus JM, Conte-Devolx D, Maes B, Bonen A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhelm I and the GETC Study Group: Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 89 patients. *Clin Endocrinol* 48 (1998) 265-273
48. Dralle H: Lymph node dissection and medullary thyroid cancer. *Br J Surg* 89 (2002) 1073-1075
49. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, Schlumberger M: Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 2070-2075
50. Machens A, Hinze R, Dralle H: Surgery on the cervicovisceral axis for invasive thyroid cancer. *Langenbecks Arch Surg* 386 (2001) 318-323
51. Chiacchio S, Lorenzoni A, Boni G, Rubello D, Elisei R, Mariani G: Anaplastic thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment. *Minerva Endocrinol* 22 (2008) 341-357
52. Machens A, Hinze R, Lautenschläger C, Thomusch O, Dunst J, Dralle H: Extended surgery and early postoperative radiotherapy for undifferentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 11 (2001) 373-380
53. 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
54. Ain KB: Management of undifferentiated thyroid cancer. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 14 (2000) 615-629
55. Kujath P (1987): Die undifferenzierten Tumoren der Schilddrüse: Chirurgische Therapie. In: Börner W, Reiners Chr (Hrsg): Schilddrüsenmalignome. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, S. 217-222
56. Kebebew E, Greenspan F, Clark O, Woeber K, McMillan A: Anaplastic thyroid carcinoma: Treatment, outcome and prognostic factors. *Cancer* 103 (2005) 1330-1335
57. Busnardo B, Daniele O, Pelizzo MR, Mazzarotto R, Nacamulli D, Devido D, Mian G, Girelli ME: A multimodality therapeutic approach in anaplastic thyroid carcinoma: study on 39 patients. *J Endocrinol Invest* 11 (2000) 755-761
58. DeCrevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, Schlumberger M: Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 (2004) 1137-1143
59. Shin DH, Mark EJ, Suen HC, Grillo HC: Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: A clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Hum Pathol* 24 (1993) 866-870
60. Machens A, Hinze R, Lautenschläger C, Thomusch O, Dralle H: Thyroid carcinoma invading the cervicovisceral axis: routes of invasion and clinical implications. *Surgery* 129 (2001) 23-28

61. McCaffrey JC: Evaluation and treatment of aerodigestiv tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 7 (2000) 246-252
62. Block B, Spiegel J, Chami R: The treatment of papillary and follicular carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 23 (1990) 403-411
63. De Jong SA, Demeter JG, Lawrence AM, Paloyan E: Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 112 (1992) 734-737
64. Frick T, Largiader F: Perioperative Komplikationen von Schilddrüseneingriffen. *Langenbecks Arch Chir* 376 (1991) 291-294
65. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kodama T, Yashiro T, Yamashita T, Nozaki M, Suzuki K: Aggressive surgical approach for locally invasive papillary carcinoma of the thyroid in patients over forty-five years of age. *Surgery* 100 (1986) 1098-1107
66. Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GFW, Klempnauer J: Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surg* 126 (1999) 1078-1088
67. Ito Y, Fukushima M, Yabuta T, Tomoda C, Inoue H, Kihara M, Higashivama T, Urono T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Miyauchi A: Local prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma who were intra-operatively diagnosed as having minimal invasion of the trachea: A 17-year experience in a single institute. *Asian J Surg* 32 (2009) 102-108
68. Lipton RJ, McCaffrey T, Heerden J van: Surgical treatment of invasion of the upper aerodigestive tract by well-differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg* 154 (1987) 363-367
69. McCaffrey TV, Bergstrahl E, Hay ID: Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. *Head Neck* 4 (1994) 165-172
70. Mellièrè DJM, Yahia NEB, Becquemin JP, Lange F, Boulahdour H: Thyroid carcinoma with tracheal or oesophageal involvement: limited or maximal surgery? *Surg* 113 (1993) 166-172
71. Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, Suen JY: Quality of life for patients following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130 (2004) 875-879
72. Sywak M, Pasiëka JL, McFadden S, Gelfand G, Terrell J, Dort J: Functional results and quality of life after tracheal resection for locally invasive thyroid cancer. *Am J Surg* 185 (2003) 462-467
73. Vilaseca I, Chen AY, Bacscheider AG: Long-term quality of life after total laryngectomy. *Head Neck* 28 (2006) 313-320
74. Woodard TD, Oplatek A, Petruzzelli GJ: Life after total laryngectomy: A measure of long-term survival, function, and quality of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133 (2007) 526-532
75. Machens A, Hinze R, Lautenschläger C, Thomusch O, Dralle H: Prophylactic completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: Prediction of extrathyroidal soft tissue infiltrates. *Thyroid* 11 (2001) 381-384

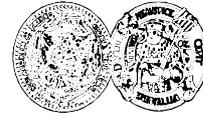
76. Tsai YF, Tseng YL, Wu MH, Hung CJ, Lai WW, Lin MY: Aggressive resection of the airway invaded by thyroid carcinoma. *Br J Surg* 92 (2005) 1382-1387
77. Almeida J, Vartanian JG, Kowalski LP: Clinical predictors of quality of life in patients with initial differentiated thyroid cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135 (2009) 342-346
78. Tsumori T, Nakao K, Miyata M, Izukura M, Monden Y, Sakurai M, Kawashima Y, Nakahara K: Clinicopathologic study of thyroid carcinoma infiltrating the trachea. *Cancer* 56 (1985) 2843-2848
79. Ishihara T, Kobayashi K, Kikuchi K, Kato R, Kawamura M, Ito K: Surgical treatment of advanced thyroid carcinoma invading the trachea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102 (1991) 717-720
80. Dralle H, Scheumann GFW: Cervicovisceral reconstruction after resection of locally advanced thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Chir* (1993) 486-489
81. Friedmann M, Danielzadew JA, Caldarelli DD: Treatment of patients with carcinoma of the thyroid invading the airway. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120 (1994) 1377-1381
82. Ozaki O, Sugino K, Mimura T, Ito K: Surgery for patients with thyroid carcinoma invading the trachea: Circumferential sleeve resection followed by end-to-end anastomosis. *Surgery* 117 (1995) 268-271
83. Bayles SW, Kingdom TT, Carlson GW: Management of thyroid carcinoma invading the aerodigestive tract. *Laryngoscope* 108 (1998) 1402-1407
84. Kim KH, Sung MW, Chang KH, Kang BS: Therapeutic dilemmas in the management of thyroid cancer with laryngotracheal involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122 (2000) 763-767
85. Nakao K, Kurozumi K, Fukushima S, Nakahara M, Tsujimoto M, Nishida T: Merits and demerits of operative procedure to the trachea in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 25 (2001) 723-727
86. Green RP, Biller HF, Sicular A, Wright M: Cervical tracheoesophageal fistula. *Laryngoscope* 93 (1983) 364-369
87. Reed MF, Mathisen DJ: Tracheoesophageal fistula. *Chest Surg Clin N Am* 13 (2003) 271-289
88. Brogard JM, Jehl F, Willemin B, Lamalle AM, Blicke JF, Monteil H: Clinical pharmacokinetics of cefotiam. *Clin Pharmacokinet* 17 (1989) 163-174
89. Brauckhoff M, Gimm O, Thanh PN, Brauckhoff K, Ukkat J, Thomusch O, Dralle H: First experiences in intraoperative neurostimulation of the recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery of children and adolescents. *J Pediatr Surg* 37 (2002) 1414-1418
90. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Neumann HJ, Kruse E, Richter SC, Voß J, Thomusch O, Brauckhoff M, Gimm O: Risk factors of paralysis outcome after recurrent nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 136 (2004) 1310-1322
91. Dembinski TC, Yatscoff RW, Blandford DE: Thyrotoxicosis and hungry bone syndrome – a cause of posttreatment hypocalcemia. *Clin Biochem* 27 (1994) 69-74

92. Schäfer M, Ferbert A: Stammganglienverkalkung und Hypoparathyreoidismus. *Nervenarzt* 69 (1998) 873-878
93. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H: The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery. A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 133 (2003) 180-185
94. 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) 4043-4048
95. Wu HS, Young MT, Ituarte PH, D'Avanzo A, Duh QY, Greenspan FS, Loh KC, Clark OH: Death from thyroid cancer of follicular cell origin. *J Am Coll Surg* 191 (2000) 600-606
96. Nomori H, Kobayashi K, Ishihara T, Torikata C, Hosada Y, Ozaki O, Ito K: Thyroid carcinoma infiltrating the trachea: clinical, histologic and morphometric analyses. *J Surg Oncol* 44 (1990) 78-83
97. Price DL, Wong RJ, Randolph GW: Invasive thyroid cancer: Management of the trachea and oesophagus. *Otolaryngol Clin North Am* 41 (2008) 1155-1168
98. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY: Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging. *Ann Surg Oncol* 14 (2007) 730-738
99. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Müller SP, Stüben G, Sauerwein W, Sack H: Differentiated thyroid cancer – impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 77 (1996) 172-180
100. Biermann M, Pixberg M, Riemann B, Schuck A, Heinecke A, Schmid KW, Willich N, Dralle H, Schober O: Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer – Results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-Trail. *Nuklearmedizin* 48 (2009) 89-98
101. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC: Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004) 3668-3676
102. Gyory F, Balazs G, Nagy E, Juhasz F, Mezosi E, Szakall Sz, Math J, Lukacs G: Differentiated thyroid cancer and outcome in iodine deficiency. *Eur J Surg Oncol* 30 (2004) 325-331
103. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein R, Freedman S, Brennan M, Shah J, Shaha A: Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 197 (2003) 191-197
104. Verburg FA, Mäder U, Luster M, Reiners C: Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumor diameter, invasive growth and metastases. *Eur J Endocrinol* 160 (2009) 619-624
105. Kihara M, Miyauchi A, Yamauchi A, Yokomise H: Prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma. *Surg Today* 34 (2004) 394-398

106. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM: Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006) 498-505
107. Tanaka K, Sonoo H, Hirono M, Ohkubo S, Nomura T, Ikeda M, Nakajima K, Kurebayashi J: Retrospective analysis of predictive factors for recurrence after curatively resected papillary thyroid carcinoma. *Surgery Today* 2005: 714-719

8 Anhang Fragebögen

In der Studie verwendeter Hausarzt- (Seite 76) und Patientenfragebogen (Seite 77-79)



Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
(Direktor: Prof. Dr. H. Dralle)

«Anrede»
«Titel» «Vorname» «Name»
«Straße» «HausNr»
«PLZ» «Ort»

Bitte zurücksenden an:
OA Dr. M. Brauckhoff
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 40
06097 Halle / Saale

Nachuntersuchung nach Schilddrüsenkarzinomoperation
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

Patient
Name: «PName» Vorname: «PVorname» Geb.-datum: «GebDatum»
OP-Datum: «OPDatum»

Aktueller Allgemeinzustand
 sehr gut verstorben
 mäßig am: _____
 schlecht Ursache: _____
 unbekannt
letzte Arztbesuch am: _____

Rezidiv
 ja nein unbekannt
wenn ja:
 Lokalrezidiv
 Fernmetastasen
Lokalisation: _____

Postoperative Komplikationen
 ja nein unbekannt
wenn ja:
Schluckbeschwerden ja nein
Atembeschwerden ja nein
Rekurrensparese ja nein
Schmerzen ja nein
Kalziumeinnahme ja nein
Narbenprobleme ja nein
Nervenläsionen ja nein
andere: _____

Rezidivbehandlung
 bisher nicht erfolgt
 operativ
Klinik (falls bekannt): _____
 Radio-Iod-Therapie
Klinik (falls bekannt): _____
 Bestrahlung
Klinik (falls bekannt): _____
 Chemotherapie
Klinik (falls bekannt): _____
 andere _____

Postoperative Behandlung
 L-Thyroxin
 Radio-Iod-Therapie
 Bestrahlung
 Chemotherapie
 andere _____

Aktuelle Laborparameter
Thyreoglobulin pathologisch unbekannt
Calcitonin pathologisch unbekannt
Pentagastrintest pathologisch unbekannt
CEA pathologisch unbekannt
Serumkalzium pathologisch unbekannt

Wir bedanken uns vielmals für Ihre Unterstützung !

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Dralle

OA Dr. M. Brauckhoff



Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. H. Dralle

«PAnrede»
«PVorname» «PName»
«Straße» «Hausnr»

«Postleitzahl» «Ort»

**FRAGEBOGEN BITTE ZUM
UNTERSUCHUNGSTERMIN
MITBRINGEN !**

**Nachuntersuchung nach Operation eines
Schilddrüsentumors**

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

- Wie beurteilen Sie Ihren aktuellen allgemeinen Gesundheitszustand:
 - sehr gut
 - mäßig
 - schlecht

- Schmerzen im Operationsgebiet:
 - gar nicht
 - etwas
 - ziemlich
 - stark

- Noch bestehende Beschwerden nach der Operation:
 - ja nein

 - wenn ja: Husten Heiserkeit
 - Auswurf Sprachstörungen
 - Luftnot in Ruhe Luftnot bei Belastung
 - Schluckbeschwerden Gewichtsabnahme
 - Bluthochdruck Gewichtszunahme
 - niedriger Blutdruck Konzentrationsschwäche
 - Übelkeit, Erbrechen Leistungsknick
 - Infektanfälligkeit Hautveränderungen
 - sonstige _____ keine Beschwerden

- Haben Sie Gefühlsstörungen im Operationsbereich, wie zum Beispiel Kribbeln, Taubheit, Missempfindungen?
 - gar nicht etwas ziemlich stark

- Ergaben sich später Komplikationen durch die Operation?

überschießende Narbenbildung

Verwachsungsbeschwerden (Schmerzen bei bestimmten Bewegungen des Halses)

kosmetischer Nachteil

anderes: _____

- Bitte geben Sie die ungefähre Zeitspanne von der Operation bis zum Erreichen Ihrer gewohnten Leistungsfähigkeit an:

1 Monat oder weniger

4-6 Monate

1 Jahr und länger

- Wie oft stellen Sie sich bei Ihrem Hausarzt bzw. Facharzt bezüglich Ihrer Schilddrüsenerkrankung vor?

1 x im Jahr

2-5 x im Jahr

5 oder mehr x pro Jahr

- Ist bei Ihnen ein Rezidiv (Rückfall) aufgetreten?

ja

nein

wenn ja:

Wie wird/wurde das Rezidiv behandelt:

gar nicht ich weiß es noch nicht

Operation: wann: _____

wo (Klinik): _____

Strahlentherapie

Chemotherapie

Radiojodtherapie

anderes: _____

- Würden Sie die gleiche Operation nochmals durchführen lassen?

ja

nein

vielleicht

An dieser Stelle haben Sie Gelegenheit Anmerkungen zu machen, die im Fragebogen keine Erwähnung fanden!

Datum: _____ Unterschrift: _____

Für Patienten mit aktueller bzw. zurückliegender künstlicher Luftröhrenöffnung

- Wie waren Sie bei der Entlassung aus dem Krankenhaus hinsichtlich Ihrer künstlichen Luftröhrenöffnung ausgestattet?
 - Hatten Sie eine Sprechkanüle? ja nein
 - Hatten Sie ein Pflegeset? ja nein
 - Hatten Sie Probleme mit der Pflege? ja nein

- Waren Sie mit der ärztlichen und pflegerischen Betreuung der künstlichen Luftröhrenöffnung zufrieden?
 - in der Klinik: sehr zufrieden
 - zufrieden
 - nicht zufrieden
 - ambulant: sehr zufrieden
 - zufrieden
 - nicht zufrieden

- Können/konnten Sie die Handhabung und Reinigung Ihrer Trachealkanülen in der Regel selbstständig durchführen?
 - ja nein

- Leiden/litten Sie unter einer starken Sekretbildung durch das Tracheostoma?
 - ja nein

- Haben Sie eine Ersatzstimme erlernt?
 - ja nein
 - Wie viel Zeit haben Sie dafür benötigt?
 - 1-2 Monate 3-4 Monate mehr als 4 Monate

- Besitzen Sie eine elektroakustische Sprechhilfe?
 - ja nein

- Wurde eine Shuntprothese (Stimmventil) bei Ihnen eingesetzt?
 - ja nein

9 Thesen

1. Eine vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion) ist für das Überleben der Patienten und die Reduktion von Lokalrezidiven wichtig.
2. Die Tumorphistologie spielt eine entscheidende Rolle für das Überleben der Patienten und die Reduktion von Lokalrezidiven.
3. Das Resektionsverfahren ist bei R0-Resektion für Überleben und Lokalrezidivrate unwichtig.
4. Perioperative Morbidität und Mortalität steigen mit dem Resektionsausmaß.
5. Häufigste postoperative Komplikationen sind transienter Hypoparathyreoidismus, Wundinfektion, Pneumonie und Nachblutung.
6. Patienten mit einer postoperativen Wundinfektion wurden signifikant länger (513 ± 147 Minuten) operiert als Patienten ohne Wundinfektionen (319 ± 137 Minuten, $p = 0,001$).
7. Das Langzeitüberleben ist nach Resektionsoperationen signifikant verlängert im Vergleich zu explorativen Eingriffen ($p = 0,021$) und deutlich verlängert im Vergleich zu Shavingoperationen ($p = 0,051$).
8. Prognostisch ungünstige Faktoren für Überleben waren UTC ($p = 0,015$), zervikale Eviszeration ($p = 0,031$), hohe Komorbidität (ASA 3; $p = 0,038$) und die Nichtdurchführung postoperativer Therapien ($p = 0,018$).
9. Als Risikofaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidives konnten PDTC und UTC ($p = 0,006$) sowie eine R1/2-Resektion ($p = 0,013$) eruiert werden.
10. Im Langzeitverlauf sind die häufigsten Beschwerden: Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Heiserkeit, Gefühlsstörungen im Operationsgebiet und Schluckbeschwerden.
11. Trotzdem sind 89 % der Patienten mit der Operation zufrieden und würden die Operation wiederholen lassen.
12. Die Mehrzahl der nachbeobachteten Patienten berichtet von einem sehr guten bzw. guten Allgemeinzustand. Die meisten Patienten erholten sich innerhalb von 4 bis 6 Monaten nach der Karzinomoperation.
13. Indikationen zur Resektion sind differenzierte Tumore, keine Fernmetastasen bzw. stabile pulmonale Fernmetastasen, gute Compliance und eine gute körperliche Verfassung.
14. Kontraindikationen zur Resektion sind UTC, ausgedehnte Aerodigestivtraktinfiltration mit Invasion der großen Halsgefäße und Invasion der mediastinalen Organabschnitte, extrapulmonale Fernmetastasen, schlechte Compliance und Multimorbidität.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Anja Schmeil, geb. Meinicke
Geburtsdatum 19.07.1980
Geburtsort Halle (Saale)
Familienstand verheiratet mit Dipl.-Wirtschaftsinformatiker Alexander Schmeil
Kinder Moritz Christoph Schmeil; geb. 17. September 2004
Philipp Maximilian Schmeil; geb. 16. September 2008

Ausbildung

1991 bis 1999 Christian-Wolff-Gymnasium Halle (Saale)
07/1999 Abitur, Note 1,0
1999 bis 2006 Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität (MLU) Halle-Wittenberg
09/2001 Ärztliche Vorprüfung, Gesamtnote 2,3
2000 bis 2006 Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes
2004 bis 2005 zwei Urlaubssemester aufgrund von Geburt und Mutterschaft
11/2006 Ärztliche Prüfung, Gesamtnote 1,8
11/2006 Approbation als Ärztin

Praktische Erfahrungen

2001 bis 2004 studentische Hilfskraftstelle, neurologische Allgemeinstation - MLU
seit 2000 ehrenamtliche Arbeit im stationären Hospiz Halle (Saale)

Famulaturen
2002 Innere Medizin - St.Martha-Maria Krankenhaus Halle (Saale)
2003 Anästhesie - Royal Perth Hospital, Perth, Australien
2003 Gynäkologie/Geburtshilfe - St.Elisabeth und St.Barbara -
Krankenhaus Halle (Saale)
2004 HNO - Praxis Dr. Matschiner, Halle (Saale)

Praktisches Jahr
2005 bis 2006 Psychiatrie - MLU Halle-Wittenberg
2006 Chirurgie - St. Elisabeth und St. Barbara-Krankenhaus Halle (Saale)
2006 Innere Medizin - St. Martha-Maria Krankenhaus Halle (Saale)

Jetzige Tätigkeit

seit 01/2007 Assistenzärztin - Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Andreas Marneros)

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

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

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

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke besonders Herrn Prof. Dralle für die Möglichkeit zur Erstellung dieser Arbeit sowie für seinen fachlichen Rat und die Möglichkeit, innerhalb von Doktorandenkolloquien den Verlauf der Dissertation vorzustellen.

Mein besonderer Dank gilt zu dem Herrn Prof. Brauckhoff für die Überlassung des Themas und die umfassende Betreuung. Seine wissenschaftliche Unterstützung, sein Engagement zur ständigen Diskussions- und Verbesserungsbereitschaft trugen wesentlich zur Realisierung dieser Arbeit bei.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Leiberich und Frau Dockhorn für ihre unermüdliche Hilfe sowie den Angestellten des Aktenarchivs für die Bereitstellung der Patientenunterlagen.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. medic. Carsten Sekulla bedanken, der mir bei der statistischen Datenauswertung zur Seite stand.

Tiefer Dank gilt zudem meiner Familie, besonders meinem Ehemann Alexander Schmeil sowie meinen Söhnen Moritz und Philipp.

Für die Hilfe bei Korrekturen möchte ich an dieser Stelle ausdrücklich meiner Schwester Frau Dr. med. Ina Clausen sowie meinem Schwager Herrn Dr. med. habil Tobias Clausen, Herrn Dr. med. Gunther Clausen und meiner Mutter Frau Dipl.-Ing. Gudrun Meinicke danken.

Ebenso danke ich meinen Freunden für die Unterstützung und Bestärkung meiner Vorhaben.