

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Werner Böcker-

Inzidenz, Demographie und postoperatives Management der
differenzierten Schilddrüsenkarzinome – eine retrospektive
Untersuchung

INAUGURAL – DISSERTATION

zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Jessica Schwarzer aus Velbert
2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Werner Böcker

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Matthias Hoffmann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.03.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Werner Böcker –
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Werner Böcker
Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Matthias Hoffmann

ZUSAMMENFASSUNG

Inzidenz, Demographie und postoperatives Management der differenzierten Schilddrüsenkarzinome – eine retrospektive Untersuchung

Jessica Schwarzer

Diese Studie umfasst ein Patientenkollektiv der Allgemein- und Viszeralchirurgischen Abteilung der Raphaelsklinik Münster aus den Jahren 2006 und 2007.

2006 wurde bei ca. 4 % (19 /463) der Patienten, 2007 bei ca. 8% (34 /408) ein maligner Tumor der Schilddrüse operativ behandelt. Die Zunahme der Inzidenz von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist über die vergangenen Jahre weltweit beobachtet worden. Es ist unklar, ob dies wirklich durch eine Zunahme der Schilddrüsenkarzinome bedingt ist, oder ob durch sensitivere Untersuchungsmethoden mehr Schilddrüsenkarzinome insbesondere in Frühstadien entdeckt werden.

Das Verteilungsmuster der einzelnen Karzinomtypen (PTC, FTC, MTC, UTC) war in dieser Arbeit vergleichbar mit den publizierten Literaturdaten. Das PTC war mit 68% das häufigste Karzinom, gefolgt vom FTC mit ca. 20%. Nur in jeweils ca. 6% konnte ein MTC und ein UTC festgestellt werden.

Eine Metastasierung abhängig von der Tumorgröße konnte insbesondere beim PTC dargestellt werden. Obwohl auch bei Mikrokarzinomen mit einer Größe von bis zu 1cm in einem Fall eine Lymphknotenmetastasierung festgestellt wurde, zeigte sich, dass mit zunehmender Größe der Tumoren die Anzahl an Fällen mit Metastasen in den lokoregionären Lymphknoten deutlich zunahm. In dieser Studie war bei 3 von 4 Patienten mit einer Tumorgröße > 2cm eine Metastasierung nachweisbar.

In den Ergebnissen zeigt sich in der Wahl der chirurgischen Therapie, dass es eine Tendenz zur radikaleren Operationsform mit ausgiebiger Lymphadenektomie der entsprechenden Kompartimente gibt. Gerade beim PTC ist eine frühzeitige Lymphknotendissektion bei häufig früher lymphogener Metastasierung auch bei kleinen Karzinomen gerechtfertigt. Trotz allem muss die Indikation zur Lymphadenektomie bei potentiell erhöhter Morbidität sorgfältig geprüft werden.

Auch beim FTC gilt, laut Richtlinien der deutschen Krebsgesellschaft, als Regeleingriff die Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion. Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen bei follikulären Karzinomen unter 2cm ist jedoch selten. Nur in einem Fall eines follikulären Karzinoms wurde eine Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten festgestellt. Die Tumorgröße lag hier bei über 5cm. Die prophylaktische Lymphknotendissektion beim FTC wird abhängig von der Tumorgröße (>2cm) festgelegt.

Tag der mündlichen Prüfung: 25.03.2010

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	4
1.1 Einführung	4
1.2 Historie	4
1.3 Übersicht Schilddrüsenkarzinome	6
1.4 Differenzierte Karzinome	9
1.4.1 Papilläre Karzinome	10
1.4.1.1 Morphologie des Papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC)	11
1.4.2 Follikuläre Karzinome	15
1.4.2.1 Morphologie des Follikulären Schilddrüsenkarzinoms (FTC)	16
1.5 Anaplastische Karzinome	20
1.5.1 Morphologie des anaplastischen Karzinoms (UTC)	21
1.6 Medulläre Karzinome	22
1.6.1 Morphologie des medullären Karzinoms (MTC)	23
1.7 Diagnostik	24
1.7.1 Anamnese:	24
1.7.2 Klinische Untersuchung	24
1.7.3 Sonographie	25
1.7.4 Szintigraphie	25
1.7.5 Klinische Chemie	26
1.7.6 Ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion/ Feinnadelaspirationscytologie	26
1.7.7 Intraoperativer Schnellschnitt	27
1.7.8 HNO-Konsil	27
1.7.9 Computertomographie und Magnetresonanztomographie	28
1.8 Therapie	28
1.8.1 Radiojodtherapie	32
1.8.2 Perkutane Strahlentherapie	32
1.9 Komplikationen	33
2 Fragestellung	34
3 Material und Methodik	35
3.1 Einschlusskriterien	35

3.2 Operation.....	37
3.2.1 Operationstechnik.....	37
3.2.2 Operationsverfahren	38
4 Ergebnisse	40
4.1 Benigne Erkrankungen der Schilddrüse.....	40
4.1.1 Patientenkollektiv 2006.....	40
4.1.2 Altersverteilung 2006.....	42
4.1.3 Geschlechtsverteilung 2006.....	43
4.2 Patientenkollektiv 2007	44
4.2.1 Altersverteilung 2007.....	46
4.2.2 Geschlechtsverteilung 2007.....	47
4.3 Maligne Erkrankungen der Schilddrüse.....	49
4.3.1 Altersverteilung 2006.....	49
4.3.2 Altersverteilung 2007.....	50
4.3.3 Geschlechtsverteilung 2006.....	52
4.3.4 Geschlechtsverteilung 2007.....	53
4.4 Histologie.....	53
4.4.1 Verteilungsmuster der Karzinomtypen 2006.....	54
4.4.2 Verteilungsmuster der Karzinomtypen 2007.....	55
4.5 Operationsverfahren/ Komplettierung.....	56
4.6 Komplikationen	60
4.6.1 Postoperative Hypocalcämie (temporär) bei benigner Erkrankung	60
4.6.2 Postoperative Hypocalcämie bei maligner Erkrankung	62
4.6.3 Postoperative Recurrensparese	64
4.7 Vergleich: papilläre Karzinome versus follikuläre Karzinome	66
4.7.1 Tumorgröße und Metastasierung.....	66
5 Diskussion.....	72
5.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	72
5.2 Postoperative Hypocalcämie.....	74
5.3 Histopathologische Differenzierung.....	77
5.4 Operative Therapie.....	79
5.4.1 Lymphknotendisektion	80

5.4.2 Komplettierungseingriffe	82
5.5 Allgemeine Überlegungen	83
5.6 Tumorgröße, Metastasierung und Therapie.....	83
6 Literaturverzeichnis	86
7 Anhang.....	103
7.1. Liste der Tabellen	103
7.2 Liste der Abbildungen.....	103
8 Lebenslauf	105
9 Danksagung.....	106

1 Einleitung

1.1 Einführung

Benigne Schilddrüsenerkrankungen gehören in Deutschland zu den häufigen Erkrankungen. Dabei steht zahlenmäßig die Knotenstruma als gutartige Erkrankung im Vordergrund. In etwa 10-15% der uninodulären Veränderungen findet sich in der histopathologischen Untersuchung ein Schilddrüsenkarzinom. Aber auch bei Patienten mit multinodulären Strumen und seltener bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie z. B. beim M. Basedow können Schilddrüsenkarzinome diagnostiziert werden.

In den meisten Fällen werden maligne Erkrankungen der Schilddrüse postoperativ als Zufallsbefund diagnostiziert. Dabei zeigte sich in beiden Untersuchungsjahren ein ähnlich großes Patientenkollektiv. Die Anzahl derer, welche an einem malignen Tumor erkrankten, zeigte im zweiten Untersuchungsjahr eine steigende Tendenz. Morphologisch lassen sich verschiedene Karzinome differenzieren, die mit unterschiedlicher Häufigkeit auftreten. Dazu gehören papilläre (PTC), follikuläre (FTC), medulläre (MTC) und undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome (UTC).

Die Therapie des Schilddrüsenkarzinoms ist abhängig vom Tumortyp und vom Tumorstadium.

1.2 Historie

Erkrankungen der Schilddrüse in Form von sicht- und tastbaren Vergrößerungen wurden bereits in ca. 3500 Jahre alten Schriften erwähnt (57). Die erste operative Behandlung einer Schilddrüsenerkrankung wurde als partielle Thyreoidektomie im Jahre 1791 von dem französischen Chirurgen Pierre Josef Desault durchgeführt (29). Bis 1850 wurden weitere 70 Thyreoidektomien dokumentiert. Dabei zeigte sich eine Mortalitätsrate von 41%. Die Hauptgründe für die hohe Sterblichkeitsrate waren unstillbare Blutungen und Infektionen.

Der Schweizer Chirurg Theodor Kocher brachte die entscheidende Wende in der Schilddrüsenchirurgie (9,131). Bis zum Jahre 1898 senkte er seine Mortalitätsrate von

anfänglich über 40% auf bis zu 0,2%. Der Grund dafür war zum einen die eingeführte Antisepsis durch Lister, zum anderen die Blutstillung mittels Arterienklemmen. Kocher führte eine Operationslehre (66) ein, die zum Teil ihre Gültigkeit bis heute bewahrt hat. Dazu gehören unter anderem der Kochersche Kragenschnitt, sowie die Spaltung der medianen Längsmuskulatur und eine sorgfältige Blutstillung durch genaue Freipräparation, Darstellung und Ligatur der lateralen Halsvenen.

Die postoperative Hypothyreose nach Strumektomie – sog. „Cachexia strumipriva“ - wurde ebenfalls von Kocher erstmalig beschrieben. Intuitiv gelang ihm durch kapselnahe Präparation der Schilddrüse eine Schonung des N. laryngeus recurrens. Zusätzlich erkannte er den Vorteil der schilddrüsennahen Ligatur der A. thyroidea inferior zur Schonung der Nebenschilddrüsen (37).

Johann von Mikulicz stellte 1886 erstmalig seine Operationsmethode vor, die subtotale Schilddrüsenresektion. Als Vorteile beschrieb er die Vermeidung einer postoperativen Hypothyreose und eine Schonung des N. laryngeus recurrens durch Belassen des dorsolateralen Schilddrüsenlappens (9).

Die Operationsmethode nach Dunhill wurde durch den Chirurgen Thomas Peter Dunhill im Jahre 1907 eingeführt. Dabei wird neben einer Hemithyreoidektomie eine subtotale Resektion der Gegenseite durchgeführt, was zu einer deutlichen Reduktion von Rezidivstrumen führte (141).

Die konservative Therapie von Schilddrüsenerkrankungen bekam mit der synthetischen Herstellung von Thyroxin durch Harrington und Baker 1927 einen großen Stellenwert, wobei die Notwendigkeit und Unverzichtbarkeit der operativen Therapie insbesondere bei Versagen der medikamentösen Therapieform als Sekundärmaßnahme außer Frage steht (104,144).

1.3 Übersicht Schilddrüsenkarzinome

Bei den malignen Erkrankungen der Schilddrüse lassen sich hinsichtlich Epidemiologie, Therapie und Prognose verschiedene Tumorentitäten unterscheiden.

Mit Ausnahme der medullären (C-) Zellkarzinome entstehen alle Schilddrüsenkarzinome aus den Follikelzellen der Schilddrüse.

Die differenzierten (papillären und follikulären Karzinome) stellen mit 70-90% die häufigsten malignen Erkrankungen der Schilddrüse dar.

Die undifferenzierten (anaplastischen) Karzinome machen einen Anteil von 4 bis 15% aus.

Die medullären Schilddrüsenkarzinome entwickeln sich aus den C-Zellen der Schilddrüse und treten mit 3 bis 12% weniger häufig auf. Sehr selten, und daher von untergeordneter Bedeutung, werden Lymphome und Sarkome der Schilddrüse beschrieben.

Die Einteilung der verschiedenen Karzinome erfolgt nach der WHO Nomenklatur.

Primäre Malignome der Schilddrüse
Epitheliale Tumoren
1.Follikuläre Karzinome 2.Papilläre Karzinome 3.Plattenepithelkarzinome 4.Undifferenzierte (anaplastische) Karzinome Spindelzelltyp Riesenzelltyp Kleinzelliger Typ 5.Medulläre Karzinome
Nichtepitheliale Tumoren
1.Fibrosarkome 2.andere Sarkome
Sonstige

Tabelle 1: Einteilung Malignome

pT1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
pT2	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
pT3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse (vormals pT3) oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternothyroideus oder perithyreoidales Weichgewebe) (vormals pT4)
pT4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens (auch früher pT4)
pT4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis (auch früher pT4)
m	Multifokale Tumoren, gleich welcher Histologie, sollen mit (m) gekennzeichnet werden, wobei die höchste T-Kategorie die Klassifikation bestimmt

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
pN0	Selektive Lymphknotendissektion und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pT0 klassifiziert werden.
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen prälaryngeale und Delphi-Lymphknoten)
N1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation 6. Auflage 2002 (gültig ab 01.01.2003)

1.4 Differenzierte Karzinome

Bei 70 bis 90 % aller Schilddrüsenkarzinome handelt es sich um differenzierte Schilddrüsenkarzinome. Die papillären Schilddrüsenkarzinome sind in unseren Breiten zahlenmäßig häufiger als die follikulären Schilddrüsenkarzinome. Insgesamt zeigt sich eine regionale Abhängigkeit beim Auftreten differenzierter Schilddrüsenkarzinome (40,41,53,58,102).

Als einziger anerkannter exogener Risikofaktor für das Auftreten differenzierter Schilddrüsenkarzinome gilt die exogene oder endogene Strahlenexposition. Dazu zählen Kernreaktorzwischenfälle, sowie die Strahlenexposition bei medizinischer Strahlentherapie (21,23,35,40,58,93,121,89,126).

Das Erkrankungsrisiko erweist sich hier als zweifach erhöht. Die höchste Inzidenz zeigt sich ca. 15 bis 25 Jahre nach Strahlenexposition (23,93).

Bei 80% der an differenzierten Schilddrüsenkarzinomen erkrankten Patienten lässt sich eine assoziierte Knotenstruma nachweisen. Trotzdem ist es fraglich, ob Jodmangel als Risikofaktor gewertet werden muss. Insgesamt ließ sich keine erhöhte Inzidenz an Schilddrüsenkarzinomen in Jodmangelgebieten feststellen, jedoch zeigte sich eine Verschiebung im Vorkommen der Karzinome zugunsten der follikulären Karzinome (74,149).

Als weitere Faktoren gelten eine chronische TSH-Stimulation (98,119), sowie genetische Ursachen wie z.B. Mutationen der RAS-Onkogene oder anderer Tumorsuppressorgene (43,58,88,133).

Als gesichert werden endogene Risikofaktoren wie das weibliche Geschlecht und Alter angesehen. Nicht nachzuweisen war eine hereditäre Genese durch familiäre Häufung (41,58,93).

1.4.1 Papilläre Karzinome

Bei 60% aller malignen Schilddrüsenenerkrankungen handelt es sich um ein papilläres Karzinom. Dabei muss erwähnt werden, dass per Definition alle Tumoren mit sog. Milchglaskernen als papilläre Karzinome eingestuft werden (41), auch wenn sie ein rein follikuläres Wachstumsmuster aufweisen. Diese sind jedoch insgesamt selten. Frauen sind 3 bis 4 mal häufiger betroffen als Männer.

Typisch für das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist die Metastasierung in die Halslymphknoten. In 30-50% der Fälle ist ein Lymphknotenbefall nachweisbar (41,70,102,134). In über 80% der Fälle lässt sich eine Mikrometastasierung nachweisen (40,114). Am häufigsten liegen die Karzinome intrathyreoidal als gekapselte, zur Umgebung abgegrenzte Knoten, oder als diffus infiltrierende Karzinome. Dabei können auch häufig Verkalkungen und Zysten festgestellt werden.

Durch den frühen Befall von Lymphgefäßen könnte auch der häufige bilaterale Befund von papillären Karzinomen erklärt werden. In verschiedenen Studien variieren die Zahlen jedoch zwischen 20 und 80% (20,83,122).

Bei 40% der an PTC erkrankten Patienten zeigt sich ein multifokaler, bei 16% ein bilateraler Befall.

In der Diskussion über die Prognose bei locoregionärem Lymphknotenbefall bezüglich des Überlebens oder eines Rezidivs sind die Autoren unterschiedlicher Meinung. Einige vertreten die Auffassung, dass ein Befall von Lymphknoten die Prognose verschlechtert (40,133). Andere Autoren sind der Ansicht, ein nachweisbarer Lymphknotenbefall habe keinen Einfluss auf die Prognose (13,24,83).

In einer Studie wird sogar über einen positiven Effekt auf die Prognose des Patienten bei Befall der locoregionären Lymphknoten berichtet (107).

Insgesamt ist die Prognose für Patienten mit einem histologisch nachgewiesenen PTC mit einer 10 Jahre Überlebensrate von über 80% als äußerst günstig anzusehen (19,40,41,81,91,123,125,140,148).

1.4.1.1 Morphologie des Papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC)

Definiert wird das PTC als maligner epithelialer Tumor mit papillärem Wachstum oder als differenzierter Tumor mit Milchglaskernen.

Papilläre Karzinome können sehr klein sein (unter 10mm) und trotzdem bereits eine Metastasierung aufweisen. Tumore unter 10mm bezeichnet man als Mikrokarzinome. In der Makroskopie zeigt sich die Schnittfläche oft weiß bis grau.

Mikroskopisch stellt sich das PTC oft mit unregelmäßig geformten, länglich verzogenen Follikeln dar. Für eine sichere Diagnose sind einfache oder verzweigte Papillen mit fibrovasculärem Kern ausschlaggebend. Im Mikroskop erscheinen die Tumorzellen wie übereinander geschachtelt. Die Zellen des Tumors sind phänotypisch den Follikelzellen ähnlich. Bei ca. 50% der Tumoren zeigt der Zellkern den „Milchglasaspekt“. Dabei besteht ein sehr feinkörniges Chromatin mit an den Kernrand angelagertem Heterochromatin. Teilweise lassen sich auch sog. Psammonkörper nachweisen. Diese erreichen eine Größe von ca. 10µm und können, da sie in anderen Schilddrüsenkarzinomen so gut wie nicht vorkommen, zur Diagnose beitragen.

Histologisch sind mehrere Varianten des PTC bekannt. Es gibt eine follikuläre, eine diffus-sklerosierende und eine onkozytäre Variante. Differentialdiagnostisch kann das PTC bei Vorkommen von soliden Zellsträngen und Plattenepithelmetaplasien mit einem Plattenepithelkarzinom verwechselt werden. Plattenepithelkarzinome sind hochaggressive Tumoren und haben eine entsprechend schlechtere Prognose als hochdifferenzierte Karzinome (12).

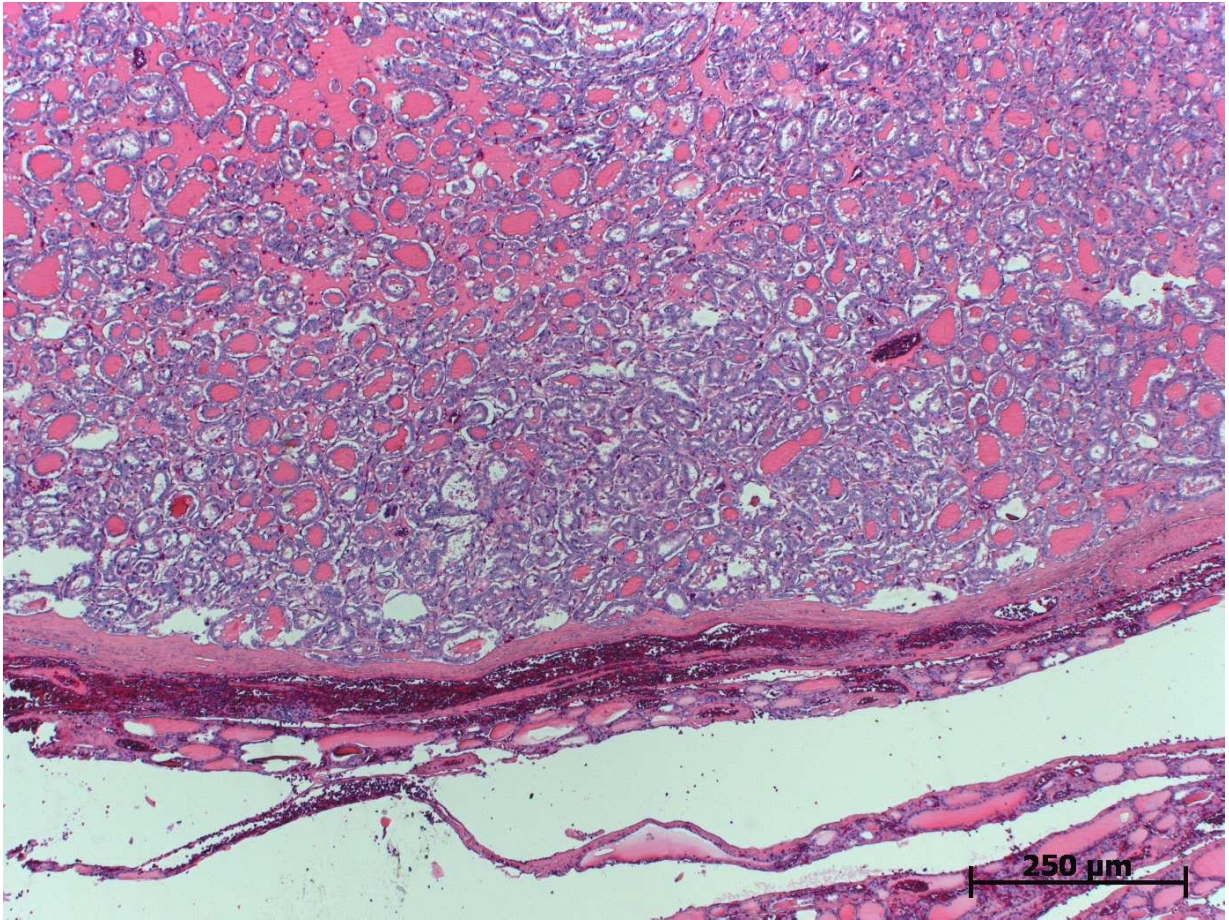


Abb. 1: gekapseltes papilläres Karzinom

Übersichtsbild mit Randbereich des Tumors mit schmaler Kapsel. Der Tumor ist folliculär differenziert, zeigt aber die typischen Milchglaskerne des papillären Karzinoms

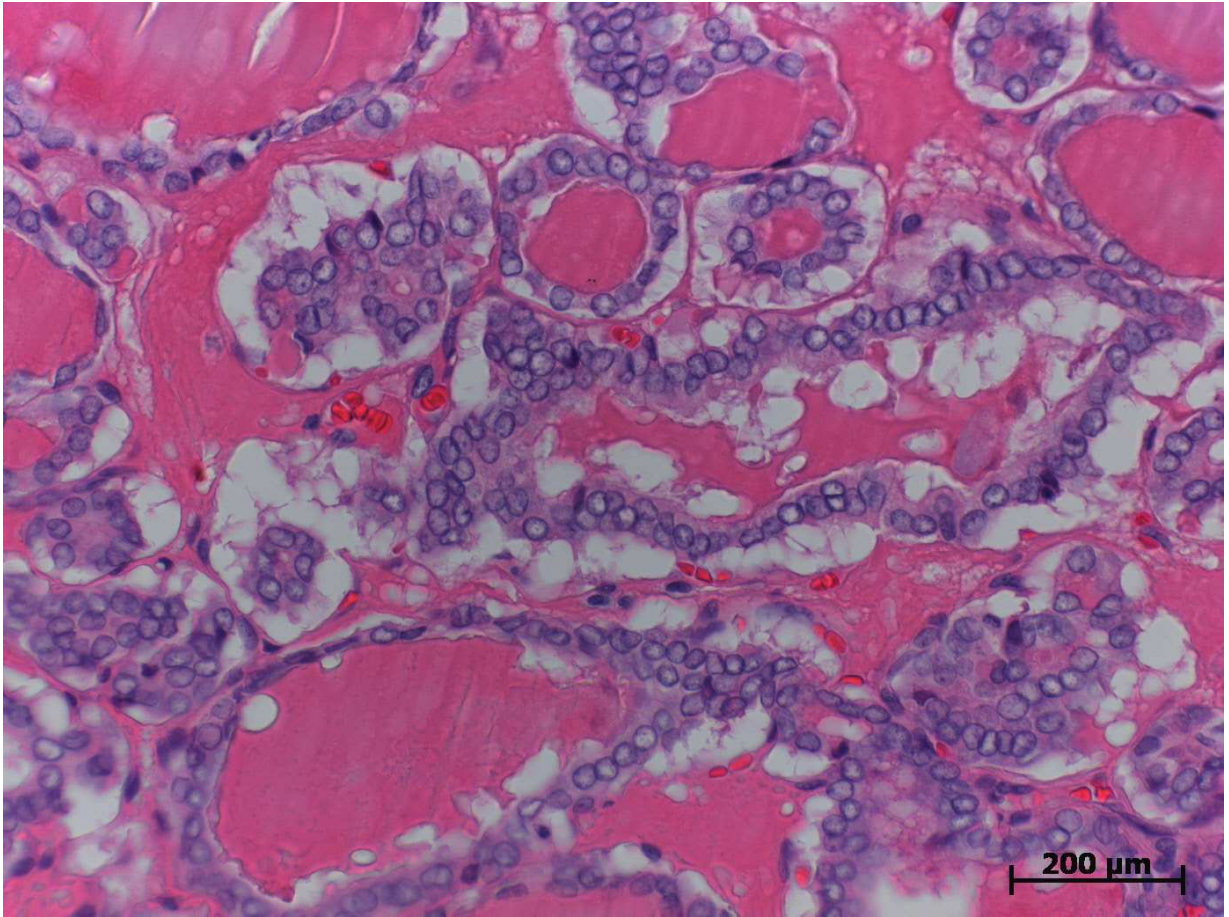


Abb. 2: Starke Vergrößerung
Die Kerne zeigen das typische Milchglasmuster

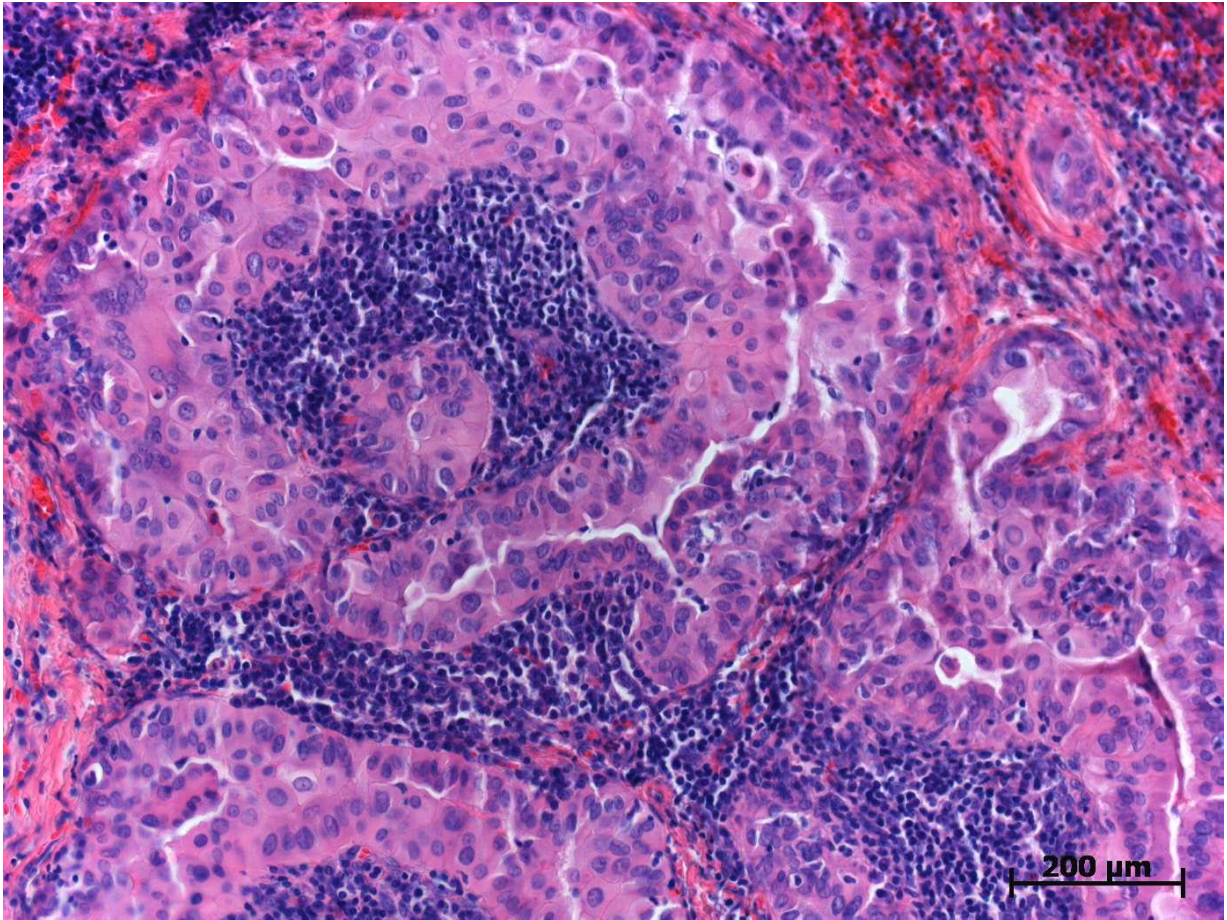


Abb. 3: Kleines papilläres Karzinom vom großzelligen Typ in einer Hashimoto-Thyreoiditis

Stärkere Vergrößerung mit den relativ großen Tumorzellen.

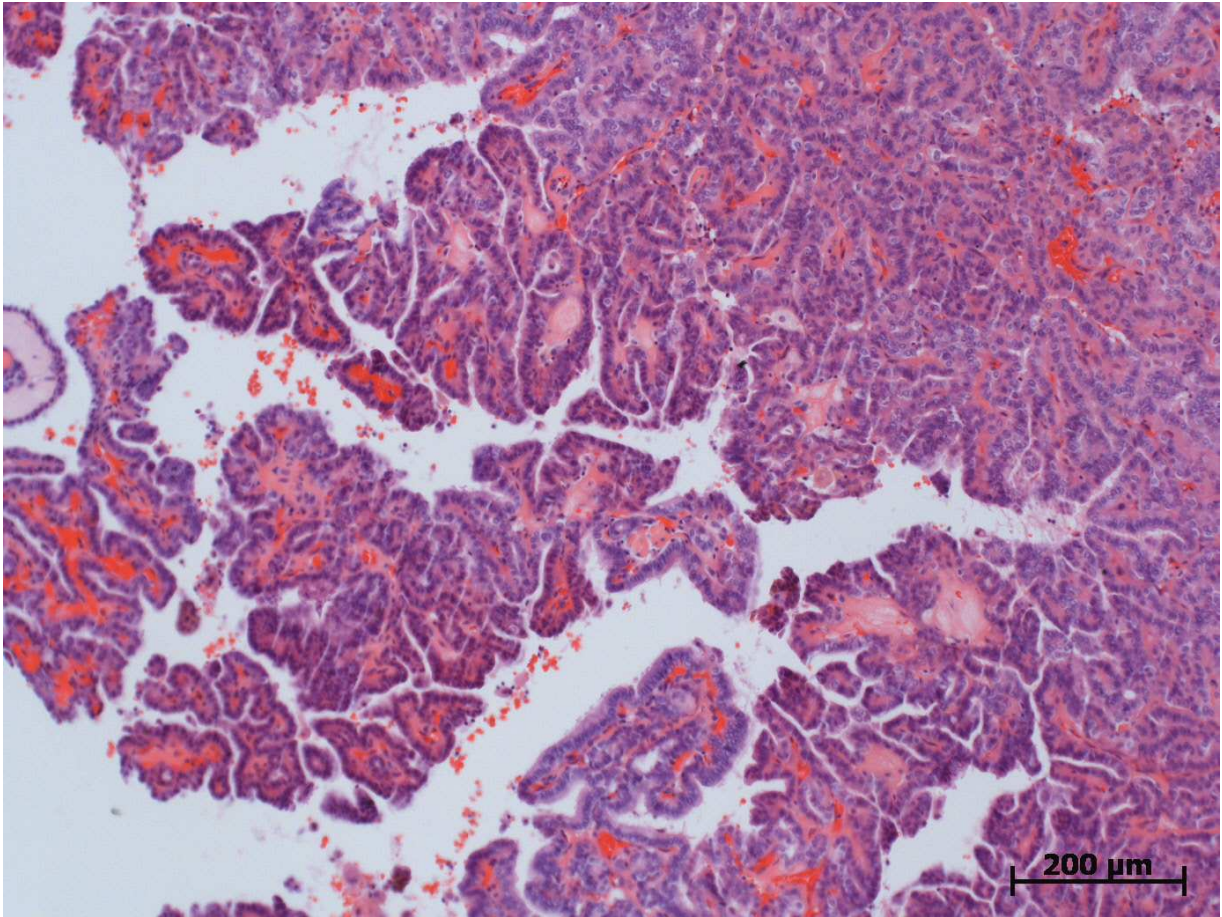


Abb. 4: Papilläres Karzinom mit typischem papillärem Darstellungsmuster

1.4.2 Follikuläre Karzinome

Die Häufigkeit der follikulären Schilddrüsenkarzinome wird mit 10-27% angegeben. Lediglich in Jodmangelgebieten ist ein höherer Anteil an follikulären Karzinomen festzustellen. Bis zu 40% der in Jodmangelgebieten auftretenden Karzinome sind als follikuläre Karzinome beschrieben. Dabei zeigt sich der Schwerpunkt erneut beim weiblichen Geschlecht mit einem Verhältnis von 4:1. Das Durchschnittsalter liegt im 6. Lebensjahrzehnt (41,50,53,63,70,81,93,116,117,134,146).

Histopathologisch werden beim FTC zwei Typen voneinander unterschieden. Diese unterscheiden sich sowohl im Aufbau, als auch in der Prognose deutlich voneinander.

Zum einen wird eine invasive Form des FTC beschrieben, welche durch infiltrierendes Wachstum mit Gefäßeinbrüchen gekennzeichnet ist. Die 10 Jahre Überlebensrate wird hier mit 25-50% angegeben. Zum anderen wird eine minimal invasive, gekapselte Variante beschrieben, welche zu Kapselbildung und ebenfalls zu Gefäßinvasion tendiert. Diese Form des follikulären Karzinoms ist histopathologisch schwierig vom gutartigen follikulären Adenom zu unterscheiden. Die einzigen diagnostischen Kriterien, welche einen Malignitätsnachweis erbringen, sind der Nachweis einer Gefäßinvasion bzw. ein kompletter Kapseldurchbruch. Charakteristisch für das FTC ist die hämatogene Metastasierung, insbesondere in Knochen und Lunge. Studien über das Vorliegen von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose variieren in ihren Zahlen stark zwischen 2 und 55% (9,41,70,86,102,149).

In 27% der Fälle sind beide Schilddrüsenlappen betroffen (149). Selten findet man Einbrüche in Lymphgefäße.

Die 10 Jahre Überlebensrate bei Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom ist zwar mit 59 gegenüber 87% insgesamt geringer als beim papillären Karzinom, aber im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen immer noch sehr gut (52,62,70,81,112,149).

1.4.2.1 Morphologie des Follikulären Schilddrüsenkarzinoms (FTC)

Per Definition ist das follikuläre Karzinom ein maligner Tumor mit follikulärer Differenzierung, ohne papilläre Strukturen oder Milchglaskerne.

Im Präparat zeigt sich das Tumorgewebe in der Schnittfläche oft braun bis grau mit zentraler Narbe. Meist besitzt der Knoten eine Kapsel.

Unter dem Mikroskop stellen sich unterschiedlich große Follikel dar. Die Zellen sind wie beim PTC dem Phänotyp der Follikelepithelzellen ähnlich. Bei einem trabekulären Tumortyp sind Mikrofollikel oft kaum erkennbar. Im Zentrum der Knoten sind oft Fibrosierungen und Blutreste (Hämosiderin) zu finden. Schwierig kann die Unterscheidung zu follikulären Adenomen sein. Die Ursache dafür ist das häufige Fehlen von Mitosen oder Zell- und Kernpolymorphien. Sichere Malignitätskriterien sind Kapseldurchbrüche mit umliegender Gewebeeinfiltration, ebenso wie Einbrüche in kleinere Kapselvenen (mikroinvasiv) oder größere Venen (makroinvasiv). Diese

diagnostische Problematik führt häufig dazu, dass in einer präoperativen Diagnostik von einer follikulären Neoplasie gesprochen wird, welche einer operativen Therapie und einer eindeutigen histopathologischen Aufarbeitung bedarf.

Das FTC besteht teilweise oder ganz aus Onkozyten, in seltenen Fällen aus sogenannten „hellen Zellen“ (mit Glykogen im Zytoplasma). In solchen Fällen muss auch z.B. eine Metastase eines klarzelligen Nierentumors differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden (12).

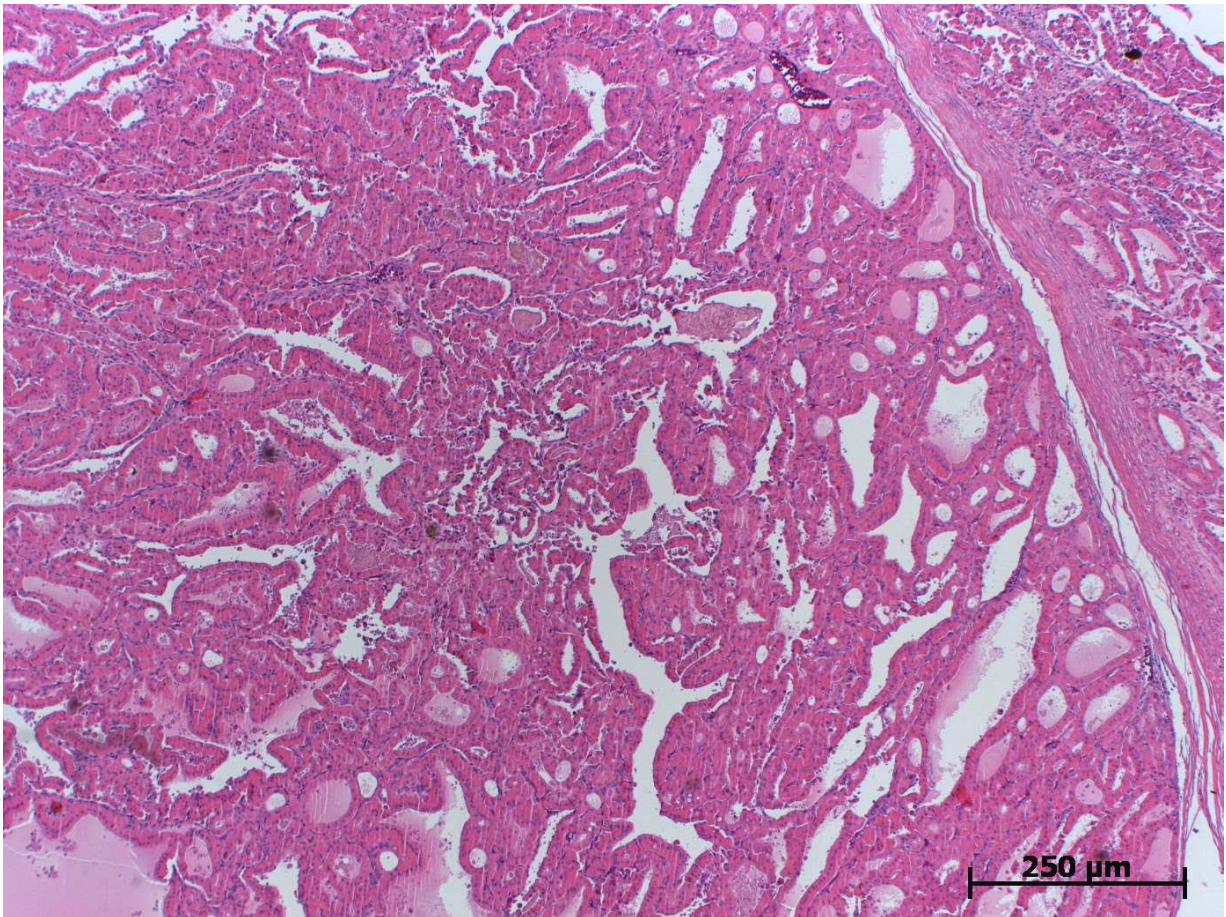


Abb. 5: Follikuläres Karzinom, onkozytäre Differenzierung

Ausschnitt aus dem Tumor mit follikulären Tumorzellkomplexen mit onkozytärer Differenzierung

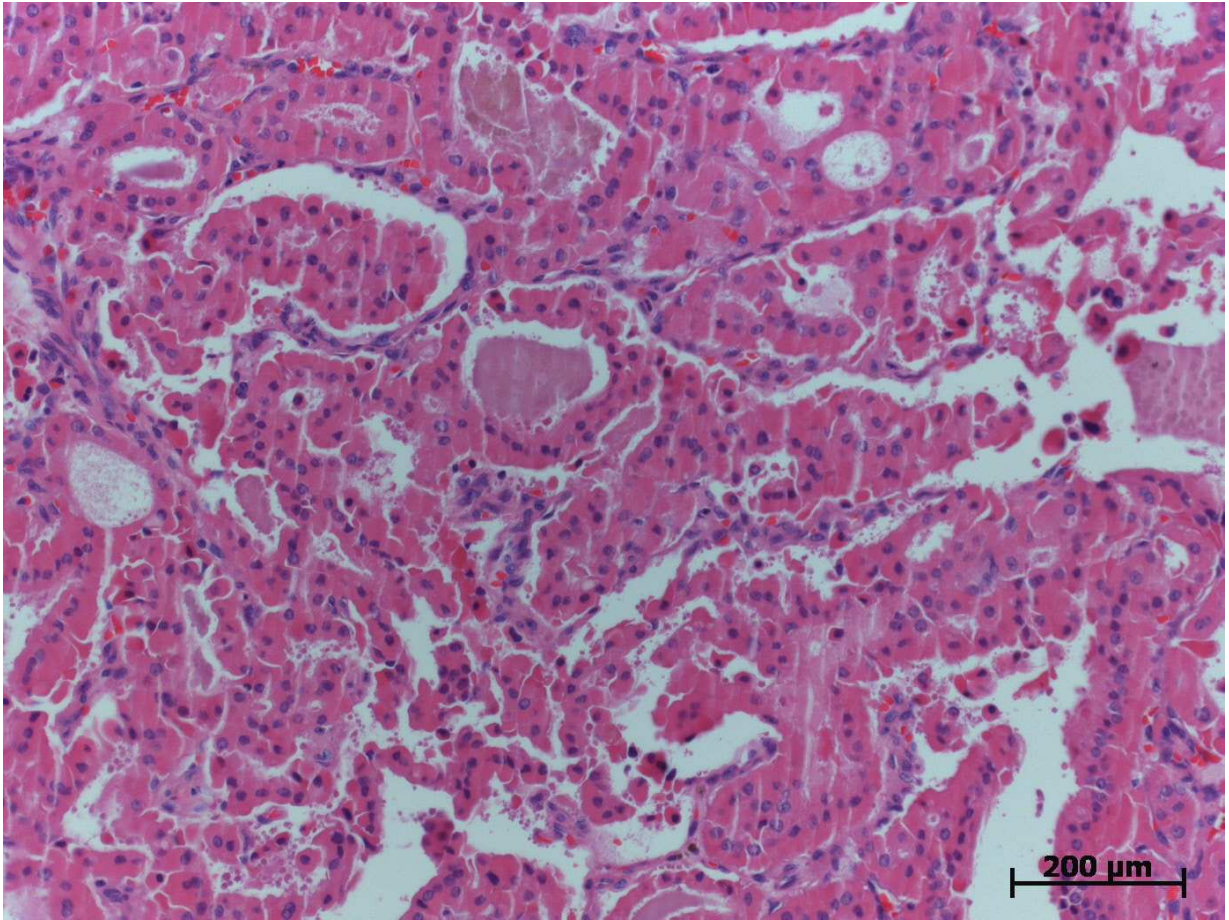


Abb. 6: Follikuläres Karzinom, onkozytärer Typ, starke Vergrößerung

Die Abbildung zeigt deutlich die onkozytäre Differenzierung der Tumorzellen

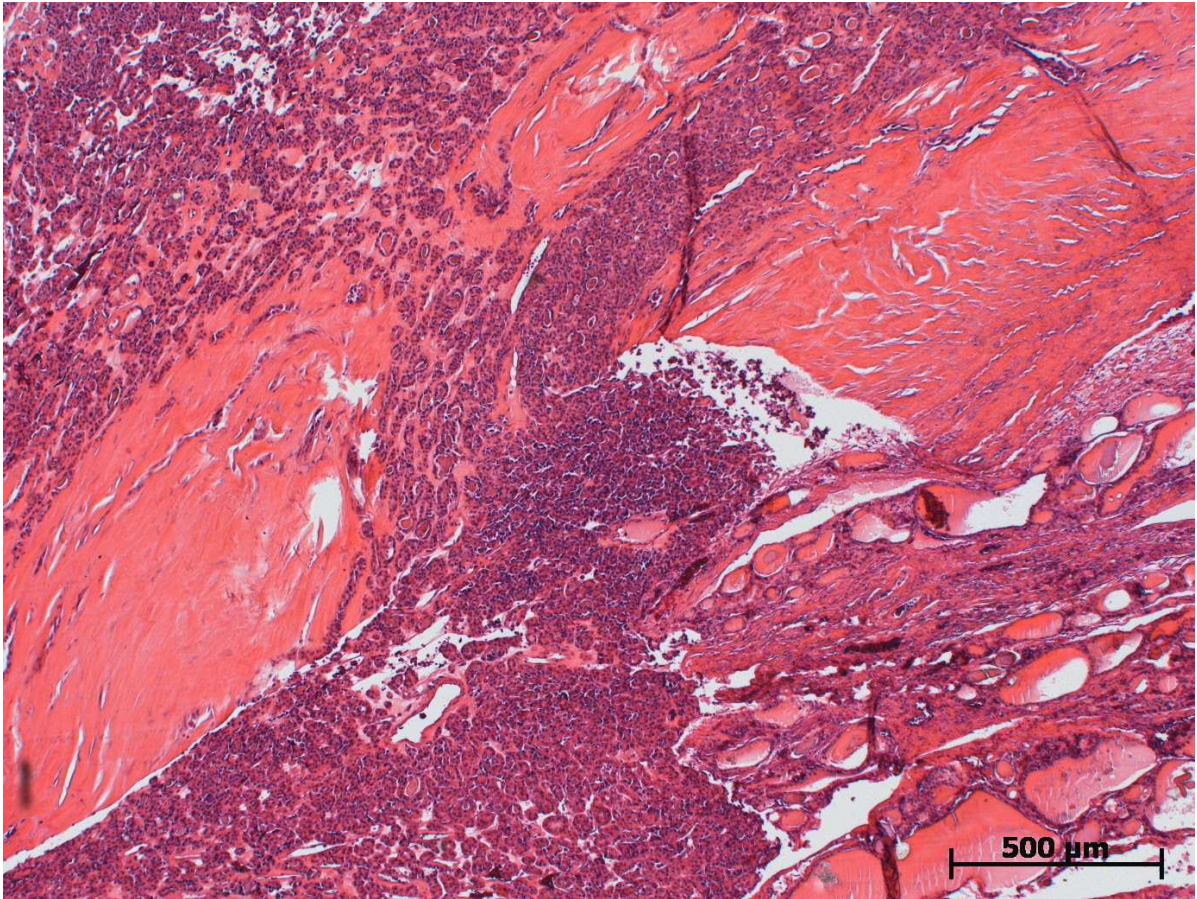


Abb. 7: Gekapseltes follikuläres Karzinom

Im Bild Durchbruch durch die fibröse Kapsel bei geringer Vergrößerung

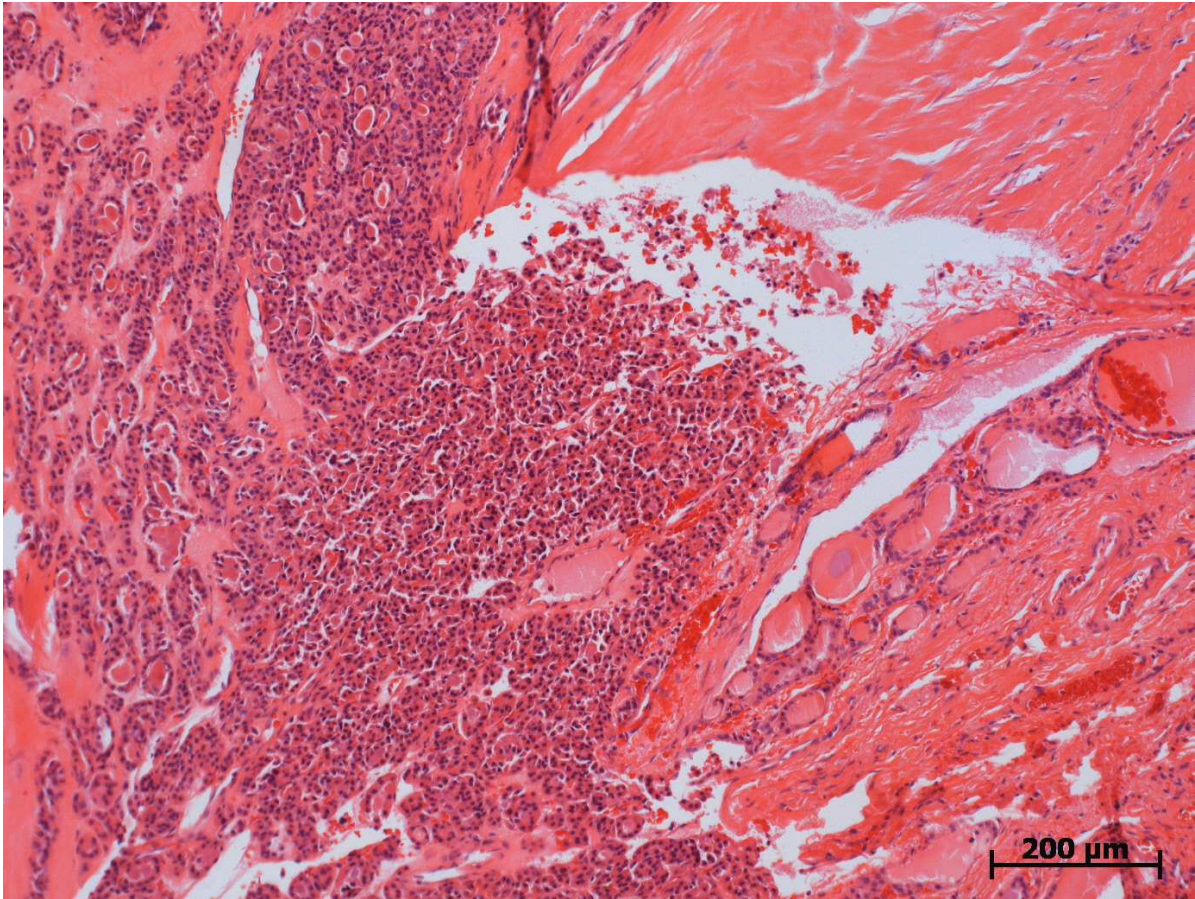


Abb. 8: Gekapseltes follikuläres Karzinom

Im Bild Durchbruch durch die fibröse Kapsel bei starker Vergrößerung

1.5 Anaplastische Karzinome

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom wird in der Literatur in der Häufigkeit zwischen 4 bis 15% aller Schilddrüsenmalignome beschrieben. Oft zeigt sich, im Gegensatz zu differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. 40% der Patienten sind bei Feststellung der Erkrankung älter als 70 Jahre (32,41,53,70,102,108).

Bezüglich des Geschlechtes der Erkrankten zeigt sich bei den anaplastischen Karzinomen keine (108) oder nur eine geringe Tendenz zum weiblichen Geschlecht (58).

Das anaplastische Karzinom kann sich de novo oder auf dem Boden eines entdifferenzierten papillären oder follikulären Karzinoms entwickeln (58,108). Charakteristisch für diesen sehr aggressiven Tumor sind das schnelle Wachstum mit lokaler Infiltration des umliegenden Gewebes, sowie die frühzeitige Fernmetastasierung. Bei über 50% der Patienten zeigt sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Fernmetastasierung, insbesondere in Lunge (25-88%) und Knochen (4-15%) (75,102,108,134,142).

Therapeutisch kann in den meisten Fällen nur noch ein palliativer Weg eingeschlagen werden. Hierbei gilt es, vor allem auf Grund des organüberschreitenden Wachstums, eine Dekompression der Trachea und somit ein Verhindern des Erstickens der Patienten zu erreichen.

Insgesamt ist die Prognose des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 4-7 Monate nach Feststellung der Erkrankung sehr schlecht (70,75,102,105).

1.5.1 Morphologie des anaplastischen Karzinoms (UTC)

Das anaplastische Karzinom ist per Definition ein hochmaligner Tumor, bestehend aus wenig differenzierten Zellen.

Oft kann ein vorbestehendes PTC oder FTC nachgewiesen werden.

Die Schnittfläche des Tumorgewebes ist oft weich und grau mit Nekrosen und Einblutungen. Mikroskopisch ist das UTC oft hochgradig polymorphzellig, es lassen sich Areale mit reichlichen Riesenzellen darstellen. Auch Nekrosen sind häufig aufzufinden. Einbrüche in Venen, sowie das Wachstum durch die Kapsel in umliegendes Gewebe ist charakteristisch. Sarkomähnliche Anteile im Tumor kommen oft vor (12).

1.6 Medulläre Karzinome

Mit 3-12% aller Malignome der Schilddrüse ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom eher selten (44,70,102,120). Dabei ist wie beim papillären und beim follikulären Karzinom das weibliche Geschlecht mit einer Häufigkeit von 3:1 bevorzugt betroffen (58).

Die medullären Karzinome entwickeln sich aus den Calcitonin-produzierenden C-Zellen der Schilddrüse. Alle anderen Schilddrüsenkarzinome entstehen aus den Hormon- und Thyreoglobulin-produzierenden Zellen der Schilddrüse.

Das medulläre Karzinom wird nicht durch exogene Ursachen wie z.B. Strahlenexposition verursacht. Es gibt zwei Formen der Entwicklung. In 44-70% wird eine sporadische Manifestation beschrieben, welche sich in den meisten Fällen zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt präsentiert. Die zweite bekannte Entstehungsform ist hereditärer Genese und tritt mit 30-56% seltener auf als die sporadische Variante. Der Altersschwerpunkt liegt hier zwischen dem 2. und 3. Lebensjahrzehnt (44,102,139).

Die hereditäre Form der Erkrankung lässt sich weiterhin unterteilen in eine ausschließlich familiäre Tumorerkrankung und in eine Erkrankung, bei der verschiedene endokrine Tumoren kombiniert auftreten. In diesem Fall wird von einem MEN-Syndrom gesprochen, stehend für eine multiple endokrine Neoplasie (13,41,70). Hierbei wird eine Unterteilung in ein MEN IIa und ein MEN IIb vorgenommen. Bei einem MEN IIa existiert eine Kombination aus einem medullären Schilddrüsenkarzinom, einem Phäochromozytom und einem primären Hyperparathyreoidismus. Das MEN IIb präsentiert sich exakt wie das MEN IIa, zusätzlich jedoch werden eine Ganglioneuromatose und ein marfanoider Habitus beobachtet.

Bilaterale Tumoren werden bei der spontanen Erkrankungsform in 30-65%, bei der hereditären Form in 80-85% beobachtet (70).

Ein weiteres Merkmal des medullären Karzinoms ist die frühzeitige Metastasierung in lokoregionäre Lymphknoten (58,70,86,102). Ist ein Tumor zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung für den Untersucher palpabel, sind in ca. 90% der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen nachweisbar, was sich in einer ausgesprochen schlechten Prognose widerspiegelt (86,120,139).

Zu einer hämatogenen Metastasierung kommt es in 4% der Fälle in die Leber, in 3% in die Lunge und in 1% der Fälle in das Skelett.

Alles in allem hat das medulläre Schilddrüsenkarzinom von den differenzierten Karzinomen mit einer 10 Jahre Überlebensrate von 47-65% die schlechteste Prognose (41,70,120). Im Vergleich scheint die hereditäre gegenüber der spontanen Erkrankungsform jedoch die bessere Prognose zu haben (120).

1.6.1 Morphologie des medullären Karzinoms (MTC)

Das MTC ist definiert als ein maligner Tumor mit phänotypischer C-Zell-Differenzierung.

Er produziert Calcitonin, calcitonin gene peptide und karzinoembryonales Antigen (CEA), seltener Somatostatin, Gastrin-releasing Peptid (GRP), Serotonin, ACTH oder Prostaglandin. Oft kommen Einlagerungen von Amyloid im Stroma vor. Die Tumorzellen zeigen phänotypisch einen neuroendokrinen Typ mit Expression von Synaptophysin und Chromogranin A in der Matrix der neurosekretorischen Granula.

In 30% der Fälle tritt eine Amplifikation des N-myc-Onkogens auf.

Am lamellierten Präparat ist das Tumorgewebe entweder weich und grau-braun oder derb und grau. Mikroskopisch enthält der Tumor solide, follikuläre Anteile, selten (pseudo)papilläre Areale. Es zeigen sich rund-ovale oder spindelige Zellen, welche in Platten angeordnet sind. Prokalzitonin lässt sich oft im Amyloid im Stroma nachweisen (12).

1.7 Diagnostik

Das wichtigste Kriterium für die Behandlung aller Schilddrüsenmalignome ist die frühzeitige Erkennung und somit die Option zur frühzeitigen Intervention. Sehr häufig ist genau diese Problematik ausschlaggebend für eine schlechte Prognose. Patienten mit einer Schilddrüsenveränderung kommen oft sehr spät zu einer primären Untersuchung. Ursächlich dafür ist die fehlende Symptomatik, die den Patienten früher zu einer Untersuchung bringen könnte. Die dann folgenden Maßnahmen erbringen in der Summe die Entscheidung der weiterführenden Therapie.

1.7.1 Anamnese

Zunächst erfolgt eine ausführliche Anamnese des Patienten, in der die gegenwärtige Beschwerdesymptomatik mit erstmaligem Feststellen eines Knotens, Größenzunahme etc. erfragt wird. Des Weiteren ist die Familienanamnese hinsichtlich anderer Familienmitglieder mit einer bekannten Tumoranamnese oder z.B. einem MEN-Syndrom von Bedeutung.

Auch eine mögliche Strahlenexposition, z.B. medizinisch indiziert bei zuvor durchgemachten onkologischen Erkrankungen, ist anamnestisch zu klären (70,93).

1.7.2 Klinische Untersuchung

Im Anschluss an die Anamnese erfolgt eine gründliche körperliche Untersuchung, in welcher mögliche Knoten in der Schilddrüse, sowie vergrößerte Halslymphknoten palpiert werden können. Aus der Größe, Konsistenz und Verschiebbarkeit von Schilddrüsenknoten oder Halslymphknoten können erste Hinweise auf ein Schilddrüsenkarzinom entnommen werden. Auch Faktoren wie Schmerzen, Schluckbeschwerden, Stridor und Gewichtsverlust müssen in die Untersuchung mit einfließen, da sich hieraus z.B. Rückschlüsse auf den Fortschritt und die Dauer einer Erkrankung ziehen lassen. Je größer und derber sich ein Knoten darstellt und je schneller das Wachstum, desto eher muss mit einem Karzinom gerechnet werden (58,67,93).

1.7.3 Sonographie

Als wichtigste nicht invasive Untersuchungsmethode gilt die Sonographie der Schilddrüse und des umliegenden Halsgewebes. Hierbei lassen sich intrathyreoidale Knoten in 80% der Fälle in ihrer Größe sehr genau beurteilen, so dass eine frühzeitige Einteilung in die T-Kategorie möglich ist (58).

Sonographisch unterscheidet man zwischen echoreichem und echoarmem Gewebe, wobei sich hinter echoreichem Gewebe häufig ein gutartiges Adenom versteckt.

Bei echoarmem Gewebe muss ein Malignomverdacht ausgesprochen werden. Die auch häufig vorkommenden intrathyreoidalen Zysten stellen sich im Ultraschall echofrei mit dorsaler Schallverschattung dar (41,70).

Der Nachweis einer Infiltration von benachbartem Gewebe ist durch die Sonographie nicht zu erbringen. Insgesamt ist die Sonographie nur eine ergänzende, wegweisende Diagnostik, ein sicherer Malignitätsausschluss ist hiermit nicht zu erreichen (93).

1.7.4 Szintigraphie:

Obwohl auch die Szintigraphie keinen sicheren Malignitätsnachweis erbringen kann, gehört sie in Deutschland laut Richtlinien zur präoperativen Diagnostik (57,58,93). Die Begründung dafür ist, dass in Deutschland die meisten Malignome mit einer Struma nodosa vergesellschaftet sind (57).

Eine Szintigraphie der Schilddrüse kann die endokrine Aktivität der Schilddrüse, sowie der Schilddrüsenknoten darstellen. Es wird unterschieden zwischen heißen, warmen und kalten Knoten. Kalte Knoten, welche sich zudem als echoarm in der Sonographie darstellen, gelten als malignitätsverdächtig und bedürfen einer weiteren Abklärung (134).

Heiße oder warme Knoten sind zwar nicht primär typisch für eine maligne Erkrankung, schließen diese jedoch auch nicht sicher aus.

Die Durchführung einer Szintigraphie erfolgt normalerweise mit ¹²³Jod oder mit ^{99m}Tc. Mit der Verwendung von ^{99m}Tc ergibt sich für den Patienten zwar eine geringere Strahlenbelastung, die Bildqualität ist aber insgesamt schlechter als die der mit ¹²³Jod durchgeführten Szintigraphien (93).

1.7.5 Klinische Chemie

Laborchemisch wird bei allen Patienten das TSH und T4 präoperativ bestimmt. Hierdurch wird die Stoffwechsellage der Schilddrüse überprüft. Bei Hyper- oder Hypothyreose kann die medikamentöse Einstellung für eine präoperativ anzustrebende Euthyreose erfolgen (57,58,93).

Bei Verdacht auf ein medulläres Karzinom wird eine Bestimmung von Calcitonin und CEA ergänzt (56,57,70,93).

Insgesamt sind präoperative Blutuntersuchungen der oben genannten Parameter jedoch wenig aussagekräftig hinsichtlich eines Malignitätsnachweises (70).

Postoperativ, insbesondere bei der Thyreoidektomie, stellt das Thyreoglobulin als Verlaufskontrolle einen wichtigen Tumormarker dar (57,118).

1.7.6 Ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion/ Feinnadelaspirationscytologie

Die ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion bzw. Feinnadelaspirationscytologie stellt eine weitere Form der Diagnostik zum Nachweis eines malignen Prozesses dar. Diese Methode zeichnet sich durch eine hohe Aussagekraft, ein geringes Risiko bei der Durchführung und durch einen geringen Kostenaufwand aus (93,124,134). In 80 bis über 90% der Fälle ist eine Differenzierung zwischen einem benignen und einem malignen Prozess möglich (1,34,41,42,76,77,124,134). Zusätzlich ist in einigen Fällen bereits eine histologische Zuordnung des Tumors präoperativ möglich und kann so das operative Resektionsausmaß mit bestimmen (57,58).

Ein negativer Befund einer Feinnadelpunktion schließt jedoch ein Karzinom der Schilddrüse nicht aus (57). Problematisch, und daher auch umstritten, ist diese Methode durch die relativ hohe Rate an falsch negativen Befunden. Je nach Erfahrung des untersuchenden Pathologen variiert die Rate an falsch negativen Befunden stark. Bei einem erfahrenen Untersucher liegt die falsch negativ Rate bei ca. 10% (41,77,93,124), bei unerfahrenen Pathologen steigt die Rate deutlich an (48,67,70). Ursache dafür ist die häufig schwierige Differenzierung zwischen hochdifferenzierten Karzinomen und follikulären Adenomen. In solchen Fällen lässt sich die Dignität des Gewebes durch eine Zytologie nicht eindeutig klären (4,26,115,124,134). Diese Befunde werden als

follikuläre Neoplasie bezeichnet und benötigen dringend eine weitere operative Abklärung (14,26,46,57).

In Deutschland ist die sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion zur Zeit nur als wünschenswerte präoperative Untersuchung eingestuft (57,58), jedoch empfehlen internationale Autoren die Einstufung als notwendige präoperative Diagnostik vor jeder Schilddrüsenresektion mit dem Verdacht auf ein Malignom (103,124).

1.7.7 Intraoperativer Schnellschnitt

Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung macht dann Sinn, wenn eine unklare Dignität vorliegt, z.B. bei zuvor nicht erfolgter Feinnadelaspirationszytologie oder einem intraoperativ nicht eindeutigen bzw. malignomverdächtigen Befund. Des Weiteren ist eine Identifikation von Lymphknotenmetastasen oder zuvor nicht bekannten Knoten möglich (45). Der Operateur hat so die Möglichkeit, das Ausmaß der Resektion an einen entsprechenden Befund anzupassen und weitere evt. notwendige operative Schritte, z.B. eine Lymphadenektomie, einzuleiten.

Bei papillären, medullären und anaplastischen Karzinomen ist die Treffsicherheit durch einen intraoperativen Schnellschnitt mit 95% sehr hoch (41,124,138), jedoch stellt sich bei einer follikulären Neoplasie das gleiche Problem wie bei der zuvor beschriebenen Feinnadelpunktion. Die Untersuchung zur Feststellung der Dignität ergibt in über 45% einen falsch negativen Befund oder lässt keine Befundung zu (63,124,134).

1.7.8 HNO-Konsil

Obligat vor einer anstehenden Schilddrüsenoperation ist die Durchführung eines HNO ärztlichen Konsils zur Überprüfung der Stimmbandfunktion (46).

1.7.9 Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Diese Untersuchungen spielen vor einer Schilddrüsenoperation aufgrund eines möglichen Karzinoms eher eine untergeordnete Rolle. Bei dem Verdacht auf eine ausgeprägte Infiltration eines Tumors in benachbartes Gewebe ist die Darstellung der Weichteile des Halses und des Mediastinums eine wichtige Hilfe zur Einschätzung der Resektabilität eines Befundes (57,58). Diese kann ggf. durch eine Bronchoskopie zum Ausschluss einer Trachealinfiltration oder Ösophagoskopie zur Abklärung einer Ösophagusinfiltration ergänzt werden.

1.8 Therapie

Bei Verdacht auf oder bereits histologisch bestätigtes Schilddrüsenkarzinom kommt der chirurgischen Behandlung die größte Bedeutung bei. Präoperativ ist durch eine ausführliche Diagnostik das benötigte Ausmaß der geplanten Operation - soweit möglich - zu klären. Als Standardeingriff gilt die totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion. Bei hoch differenzierten Karzinomen ist eine Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten nicht selten, trotz allem wirft die radikale Lymphadenektomie parallel zur Thyreoidektomie unter den Chirurgen Diskussionen auf (61). Das Ausmaß der Resektion, insbesondere bei sehr kleinen Tumoren mit hohem Differenzierungsgrad, ist umstritten (40,44,58,70,71,123,134).

Von einer totalen Thyreoidektomie spricht man bei beidseitiger extrakapsulärer Resektion der Schilddrüsenlappen, ohne Belassen von Restgewebe. Eine weitere Möglichkeit der Resektion ist die so genannte „near total“ Resektion, bei welcher eine einseitige extrakapsuläre Lobektomie, sowie kontralateral eine intrakapsuläre Resektion durchgeführt wird (11,32,41). Weniger radikal sind Operationsmethoden, bei denen lediglich eine einseitige Lobektomie (Hemithyreoidektomie) durchgeführt wird, mit oder ohne subtotaler Resektion der Gegenseite (11,41).

Es gibt mehrere Gründe, die für eine radikale Thyreoidektomie sprechen. Der Patient muss sich nur ein- statt evtl. zweimal einem allgemeinen Operations- und Narkoserisiko

aussetzen. Zusätzlich minimiert man das Risiko von Komplikationen bei einem Zweiteingriff in voroperiertem Gewebe, welches sich als deutlich höher erweist (5,7,92,93). Außerdem ist laut Literatur die Rezidivrate durch Verhinderung anaplastischer Transformationen von kleinen, primär differenzierten Tumorresten vermindert (10,18,70,86,93). Zu Gunsten der totalen Thyreoidektomie spricht außerdem eine optimale Vorbereitung auf eine anschließende Radiojodtherapie (86,101) und eine bessere Kontrolle in der Nachsorge durch den Tumormarker Thyreoglobulin (31,86,93,134).

Gegen eine radikale Thyreoidektomie und somit für eine eingeschränkte Resektion spricht ein geringeres Risiko an postoperativen Stimmbandlähmungen durch eine Verletzung eines oder gar beider Nervi laryngei recurrentes. Auch die Gefahr einer postoperativen Hypocalcämie ist bei einer eingeschränkt radikalen Operation deutlich geringer (17,44,71,123).

Das Lymphablaufgebiet der Schilddrüse wird nach Dralle in verschiedene Kompartimente eingeteilt (69):

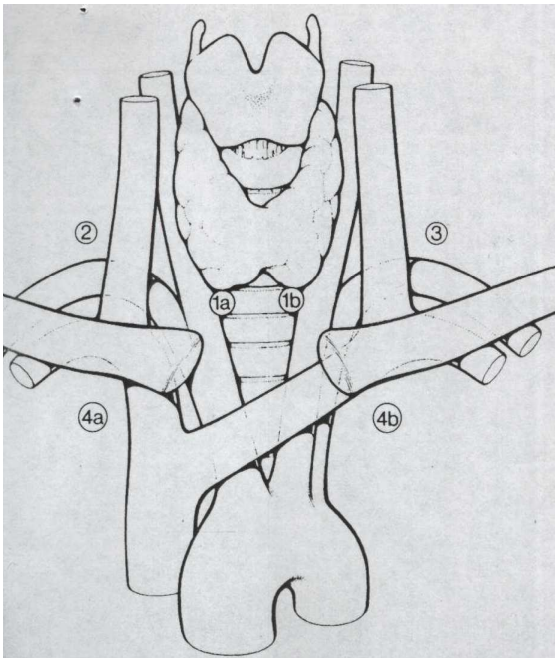


Abb.9: Einteilung der cervico-mediastinalen Lymphknotenkompartimente beim Schilddrüsenkarzinom (Dralle)

Kompartiment 1:

zervikozentrales Lymphknotensystem (K1), rechts (K1a) und links (K1b) von der Trachea, zwischen Trachea und Gefäßscheide, kranial vom Os hyoideum bis kaudal zur Vena brachiocephalica sinistra einschließlich der submandibulären Lymphknoten

Kompartiment 2 und 3:

rechtes (K2) und linkes (K3) zervikolaterales Lymphknotensystem zwischen der Gefäßscheide und dem Muskel trapezoideus, von der Vena subclavia bis zum Nervus hypoglossus, anterior, posterior, zwischen den Faszikeln des Plexus brachialis

Kompartiment 4:

lokoregionäres Lymphknotensystem im oberen Mediastinum (K4), auf beiden Seiten der Trachea (rechts K4a, links K4b), lateral bis zur Pleura, kranial von der Vena brachiocephalica sinistra, kaudal bis zur Trachealbifurkation im anterioren und posterioren Mediastinum

Bei Vorliegen eines papillären Karzinoms besteht die Indikation zur totalen Thyreoidektomie bei einem Befund $> 1\text{cm}$, sowie bei einem multifokalen papillären Karzinom jeder Größe (jedes T mit dem Zusatz b). Ausnahmen sind papilläre Karzinome $< 1\text{cm}$ (pT1a) mit fehlendem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen. In diesen Fällen ist die Hemithyreoidektomie onkologisch adäquat.

Auch bei einer subtotalen Schilddrüsenresektion mit zufällig entdecktem papillärem Karzinom $< 1\text{cm}$ (pT1a) mit Resektion des Tumors im Gesunden und fehlenden Hinweisen auf Lymphknotenmetastasen ist eine Nachoperation nicht erforderlich (57,70,82).

Bei einem follikulären Schilddrüsenkarzinom besteht primär die Indikation zur totalen Thyreoidektomie, es sei denn, es liegt ein gekapseltes follikuläres Karzinom $< 1\text{cm}$ (pT1a) vor, welches zufällig nach Lobektomie oder subtotaler Resektion nachgewiesen wird. Hierbei ist jedoch unklar, ob die nachfolgende Thyreoidektomie die Prognose verbessert (44,70,71,123,134).

Sowohl beim papillären, als auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom sollte bei palpablen oder sonographisch verdächtigen Halslymphknoten eine systematische ipsilaterale, ggf. auch kontralaterale Dissektion der lateralen Halslymphknoten erfolgen. Aufgrund der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen (65-90%) bei einem fortgeschrittenen differenzierten Karzinom (T3, T4) wird von einigen Autoren die ipsilaterale Lymphknotendissektion, unabhängig vom sonographischen und palpatorischen Befund, empfohlen (30).

Ein medulläres Schilddrüsenkarzinom sieht in jedem Fall eine Thyreoidektomie vor. Sowohl beim sporadischen, als auch beim familiären medullären Karzinom ist zusätzlich zur zentralen Dissektion die beidseitige, systematische, laterale Lymphknotendissektion obligat. Ausnahmen stellen Patienten dar, die einzig durch ein Genscreening identifiziert wurden. In diesen Fällen wird lediglich eine Thyreoidektomie mit oder ohne Lymphknotendissektion, abhängig vom Alter, Mutation und pentagastrinstimuliertem Calcitoninspiegel, durchgeführt (30).

Im Falle eines anaplastischen Karzinoms ist häufig nur noch eine Therapie im palliativen Sinne möglich, da in der Mehrzahl der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein T4 Stadium des Tumors vorliegt (75,90).

Auf Grund der schlechten Prognose und des meist bereits stark reduzierten Allgemeinzustandes der Patienten wird in der Regel auf einen organüberschreitenden Radikaleingriff verzichtet (58,86). Auch Therapiekonzepte, kombiniert aus prä- und postoperativen Chemotherapien, Bestrahlungen und operativer Reduktion der Tumormasse sind nur selten möglich und führen selten zu einer Verbesserung der Prognose (87,136).

1.8.1 Radiojodtherapie

Eine postoperative Radiojodtherapie erfolgt ca. 4 bis 6 Wochen nach einer totalen oder „near total“ Thyreoidektomie. Dabei wird eine Standardaktivität von 2,5 bis 5 GBy Jod-131 verwendet (57). Moderne Therapiekonzepte unter Einsatz von rekombinantem TSH erlauben heute eine frühzeitigere Radiojodtherapie, bereits 7-10 Tage nach der Operation, und ersparen insbesondere jungen Patienten eine längere Phase der Hypothyreose.

Die Indikation für eine Radiojodtherapie gilt bei allen papillären und follikulären Karzinomen, mit der Ausnahme des papillären Karzinoms im Stadium T1a.

Für medulläre oder anaplastische Karzinome besteht keine Indikation, ebenso für eingeschränkt radikal durchgeführte Operationen (47,57).

Eine Radiojodtherapie dient sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken. Speichernde Lymphknoten und Fernmetastasen können nachgewiesen werden, eine Ablation von Schilddrüsenrestgewebe kann erfolgen. In der Summe kommt es zu einer Verbesserung für eine spätere Metastasensuche und -therapie, auch wird die Aussagekraft des als Tumormarker dienenden Thyreoglobulins erhöht.

Eine Radiojodtherapie führt demnach zu einer Verbesserung der Prognose (81,110,135).

1.8.2 Perkutane Strahlentherapie

Die Indikation zur perkutanen Strahlentherapie ist bei Vorliegen eines undifferenzierten Karzinoms nach erfolgter Thyreoidektomie gegeben. Auch bei R1- und R2-Resektionen eines Tumors, bei dem eine Re-Operation oder eine Ausschaltung durch Radiojod nicht möglich ist, ist eine nachfolgende perkutane Bestrahlung sinnvoll.

Die Referenzdosis für den Bereich der primären Tumorausbreitung beträgt 60-66Gy, im Lymphabflussgebiet wird eine Dosis von 50-60Gy verwendet (54,57).

1.9 Komplikationen

In der Chirurgie der Schilddrüse ist viel von der Erfahrung des jeweiligen Operateurs abhängig (11,59,130,134). Die Darstellung des N. laryngeus recurrens und der Epithelkörperchen sollte unter ausreichender Bluttrockenheit erfolgen. Laut Literatur kommt es in ca. 16% der Fälle zu einer reversiblen, in ca. 5% der Fälle zu einer irreversiblen Recurrensparese (28,59,86,105,134).

In 0,2-17% der Fälle wird ein permanenter Hypoparathyreoidismus beschrieben, Nachblutungen kommen in ca. 0,9 bis 2,9% der Fälle vor (11,58,105).

Seltenere Komplikationen wie Paresen des N. accessorius, die Ausbildung eines Horner-Syndroms oder einer Lymphfistel finden sich primär bei ausgedehnteren Operationen bei entsprechenden Indikationen (11,32,41).

2 Fragestellung

Ziel der vorgelegten Arbeit war es, über einen Untersuchungszeitraum von 2 Jahren eine Auswertung bezüglich verschiedener Kriterien vorzunehmen. Hierbei wurden folgende Kriterien untersucht:

- Geschlechtsverteilung bei Patienten mit benigner Erkrankung der Schilddrüse
- Altersverteilung der Patienten mit benigner Erkrankung der Schilddrüse
- Geschlechtsverteilung bei Patienten mit nachgewiesenem Schilddrüsenkarzinom
- Alter der Patienten mit einem histologisch nachgewiesenen Schilddrüsenkarzinom
- Sonographischer Befund bezüglich vorhandener Knoten, Volumetrie und pathologischer Halslymphknoten
- Art des histologisch nachgewiesenen Tumors
- Vergleich PTC und FTC
- Inzidenz einer postoperativen Hypocalcämie (Hypoparathyreoidismus) im Vergleich bei benignen und malignen Befunden
- Häufigkeit von Komplettierungseingriffen

3 Material und Methodik

Die vorliegende Dissertation stellt eine retrospektive Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren, der Jahre 2006 und 2007, dar.

Untersucht wurde ein Patientenkollektiv der Allgemein- und Viszeralchirurgischen Abteilung der Raphaelsklinik in Münster aus den Jahren 2006 und 2007.

Im Jahr 2006 wurden 463 Patienten aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung operiert, im Jahr 2007 waren es insgesamt 408 Patienten.

Die Patienten wurden auf Grund der drei folgenden Diagnosen in unserer Klinik vorstellig:

- Struma uninodosa/ multinodosa
- Hyperthyreose
- Malignom

Unter der Diagnose der Struma nodosa wurden alle Patienten mit einer gutartigen knotigen Veränderung in eu- oder hyperthyreoter Stoffwechsellage zusammengefasst.

Bei den Hyperthyreosen wurde unterschieden zwischen einer unifokalen Autonomie, einer multifokalen Autonomie sowie einer multifokalen disseminierten Autonomie, und der Autoimmunerkrankung Morbus Basedow.

Die Schilddrüsenmalignome wurden nach histologischer Aufarbeitung in papilläre, follikuläre, medulläre, anaplastische oder sonstige Karzinome eingeteilt.

Die Patienten wurden mittels einer Access Abfrage über die Datenbank des Krankenhausinformationssystems durch Eingabe des OPS-Codes für Schilddrüsenresektionen ermittelt.

3.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterium für die Studie waren sämtliche Resektionen der Schilddrüse (totale Thyreoidektomie mit oder ohne Lymphknotendissektion, „near total“ Resektionen, Hemithyreoidektomien mit oder ohne subtotaler Resektion der Gegenseite, E nukleation von einzelnen Schilddrüsenknoten).

Nicht eingeschlossen wurden Resektionen der Nebenschilddrüse aufgrund eines Hyperparathyreoidismus.

Sämtliche gewonnenen Schilddrüsenresektate wurden histologisch im Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie an der Universität Münster unter der Leitung von Prof. Dr. W. Böcker aufgearbeitet und untersucht.

Im Fall der Notwendigkeit einer onkologischen Nachbehandlung bei entsprechender Histologie wurden die Patienten bei Univ. Prof. Dr. Dr. O. Schober, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Münster, vorgestellt. Dort wurden sämtliche histologischen Befunde nochmals mit den Patienten besprochen und das weitere Procedere festgelegt.

Voraussetzung für eine operative Behandlung der Schilddrüse in der Raphaelsklinik-unabhängig ob ein Verdacht auf ein Malignom besteht oder nicht- sind die Anfertigung eines Schilddrüsenzintigramms, sowie eine Sonographie der Schilddrüse mit Beurteilung des umliegenden Weichteilgewebes. Alle Patienten müssen sich vor einer Operation HNO-ärztlich zur Überprüfung der Stimmbandfunktion untersuchen lassen. Des Weiteren wird eine Blutabnahme mit Überprüfung des TSH Wertes durchgeführt. Nur bei einer Abweichung vom Normwert werden die Werte T3 und T4 extra bestimmt. Weitere nicht schilddrüsen-spezifische Untersuchungen wie die Anfertigung eines Röntgenthorax und ein EKG werden routinemäßig durchgeführt.

Nach Erstellung des Patientenkollektivs wurden diejenigen Patienten ermittelt, bei denen in der postoperativen histopathologischen Untersuchung ein Schilddrüsenkarzinom festgestellt worden war. Bei diesen Patienten wurden die Histologie, sowie der ausführliche Arztbrief und der Befund der präoperativ durchgeführten Szintigraphie für eine weitere Auswertung eingesehen.

3.2 Operation

Im nachfolgenden soll ein detaillierter Überblick über die Operationstechnik, sowie die verschiedenen Operationsverfahren gegeben werden.

3.2.1 Operationstechnik

Schilddrüsenresektionen erfolgen unabhängig vom Resektionsausmaß standardmäßig in Intubationsnarkose. Im folgenden Abschnitt wird die Durchführung einer routinemäßigen Thyreoidektomie beschrieben.

Die Patienten werden in Rückenlagerung mit reklinierter Kopfhaltung gelagert. Nach ausführlicher Hautdesinfektion und steriler Abdeckung erfolgt der Kocher'sche Kragenschnitt ca. einen fingerbreit proximal des Jugulums. Anschließend erfolgen die Durchtrennung des subcutanen Fettgewebes und des Platysmas, sowie die Darstellung des M. sternocleidomastoideus. Dann folgt die Spaltung in der Raphe mediana vor der Trachea mit Lateralisierung der geraden Halsmuskulatur. Danach erfolgt zunächst die Freipräparation der ventralen Schilddrüsenanteile. In vielen Fällen zeigt sich eine bereits makroskopisch sichtbare Vergrößerung der Schilddrüse, im Tastbefund findet sich häufig groß- oder kleinknotig verändertes Schilddrüsenengewebe. Nun wird ggf. der Schilddrüsenisthmus zwischen Overholt-Klemmen durchtrennt. Anschließend erfolgt die Zuwendung zur betroffenen Schilddrüsen- und -seite. Bei einer beidseits veränderten Schilddrüse mit notwendiger Thyreoidektomie wird die größere Schilddrüsen- und -seite primär reseziert.

Nun werden die oberen Polgefäße dargestellt, schilddrüsen-nah ligiert und durchtrennt. Anschließend wird der obere Pol unter Schonung des oberen Epithelkörperchens weiter freipräpariert. In analoger Weise werden die unteren Polgefäße dargestellt, zwischen Overholt-Klemmen abgesetzt und ligiert. Es folgt die Mobilisation des Schilddrüsenlappens nach lateral und kaudal, bis die Dorsal- und -seite gut einsehbar wird. Nun werden die A. thyroidea inferior, sowie der N. laryngeus recurrens dargestellt. Dieser wird sorgfältig freigelegt und bis zur Einmündung in den Kehlkopf verfolgt. Anschließend wird der Schilddrüsenlappen von der Trachea abpräpariert und ggf. im Isthmusbereich über einer Ligatur abgesetzt. Anschließend erfolgt auf der primär

operierten Seite die Darstellung des N. vagus mit Neurostimulation des Nervens und Dokumentation eines regelhaften Ergebnisses. Nur bei regelrechter Nervenfunktion wird die Operation auf der Gegenseite fortgesetzt, wobei bei Patienten mit nachgewiesenem Karzinom nach entsprechender Aufklärung selbst bei unilateraler Recurrensparese auch die Gegenseite reseziert werden kann. Auch auf der sekundär operierten Schilddrüsenseite werden alle Schritte wie im oberen Abschnitt beschrieben durchgeführt. Die Neurostimulation erfolgt hier über den zuvor dargestellten N. laryngeus recurrens. Auch hier wird ein regelhaftes Ergebnis dokumentiert.

Anschließend erfolgen die Kontrolle auf Bluttrockenheit und das Valsalva- Manöver (intrathorakaler Überdruck durch manuelle Beatmung). Die Einlage einer 10 Charriere Redondrainage und eine Muskeladaption durch eine fortlaufende Vicrylnaht sind der nächste Schritt. Der Verschluss des Platysmas erfolgt durch Vicryleinzelnknopfnähte, der Hautverschluss durch fortlaufende Intracutannaht mit resorbierbarem Nahtmaterial.

Das gewonnene Op-Präparat wird in jedem Fall (unabhängig von der Größe) vom Operateur aufgeschnitten und zur histopathologischen Untersuchung eingesandt. Eine Substitutionsbehandlung mit L-Thyroxin wird je nach Ausmaß der Resektion in verschiedenen Dosierungen durchgeführt, sobald sich histopathologisch ein benigner Befund gezeigt hat.

Alle Schilddrüsenoperationen werden in unserer Abteilung mit einer Lupenbrille durchgeführt.

3.2.2 Operationsverfahren

Das individuelle Operationsverfahren wird in der Raphaelsklinik Münster für jeden Patienten mit dem Ziel festgelegt, alle erkrankten/ knotigen Veränderungen der Schilddrüse unter Schonung des umliegenden Gewebes zu entfernen. Dabei wird das Verfahren für jeden Patienten je nach intraoperativem Befund angepasst. Um ein möglichst geringes Rezidivrisiko zu erzielen, sollten wenn möglich alle in der Szintigraphie kalt dargestellten Areale vollständig entfernt werden. Um eine Schilddrüse nach onkologischen Gesichtspunkten operativ zu versorgen, sollten suspekten kalten Knoten innerhalb einer unverletzten Organkapsel entfernt werden.

Die Hemithyreoidektomie ist die Entfernung eines kompletten Schilddrüsenlappens. Diese kann kombiniert werden mit einer subtotalen Resektion der Gegenseite, bei der ein ca. 5-6ml großer Schilddrüsenrest am oberen oder unteren Schilddrüsenpol belassen wird.

Die „near total“ Resektion ist eine fast vollständige Resektion der Schilddrüse unter Belassen eines minimalen Schilddrüsenrestes von ca. 1-2ml.

Als partielle Resektion bezeichnet man die isolierte Resektion von autonomen, knotigen oder karzinomverdächtigen Arealen der Schilddrüse. Dabei wird ein Schilddrüsenrest von insgesamt mindestens 10ml belassen.

Von einer Enukleation spricht man bei der Entfernung eines bestimmten solitären autonomen Adenoms, welches aus dem Areal herausgeschält wird.

Als Isthmusresektion wird die vollständige Entfernung des Schilddrüsenisthmus bezeichnet unter Erhaltung beider Schilddrüsenlappen.

Sämtliche Operationsverfahren sind miteinander kombinierbar und werden je nach intraoperativem Befund individuell angewendet. Am häufigsten werden folgende Verfahren benutzt:

1. totale Thyreoidektomie
2. Hemithyreoidektomie einseitig
3. Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der Gegenseite

4 Ergebnisse

Als Basis für diese Studie diente eine Gruppe von Patienten, welche auf Grund einer Schilddrüsenerkrankung in der Raphaelsklinik Münster operativ behandelt wurden. Dabei wurden alle Patienten, bei denen eine Indikation zur operativen Therapie bestand, unabhängig von der Dignität im histopathologischen Befund, mit in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden 871 Patienten für diese Studie ausgewertet. Der Zeitraum erstreckte sich von Januar 2006 bis Dezember 2007. Die 871 Patienten wurden in zwei Patientenkollektive, für das Jahr 2006 und für das Jahr 2007, unterteilt. Ziel der Studie ist eine genaue Darstellung der an einem malignen Tumor erkrankten Patienten, sowie deren operative Behandlung, möglichen Komplikationen und postoperative Behandlung.

4.1 Benigne Erkrankungen der Schilddrüse

4.1.1 Patientenkollektiv 2006

Im Jahr 2006 wurden in der Raphaelsklinik Münster insgesamt 463 Patienten aufgrund einer Erkrankung der Schilddrüse operiert. In den meisten Fällen wurden knotige Veränderungen präoperativ mittels einer Ultraschalluntersuchung diagnostiziert. Alle Patienten erhielten eine szintigraphische Untersuchung der Schilddrüse, sowie die laborchemische Untersuchung einer Blutprobe, um die Stoffwechsellage der Schilddrüse festzustellen und ggf. eine euthyreote Stoffwechsellage präoperativ anzustreben. Des Weiteren wurden alle zur operativen Therapie zugelassenen Patienten vor der Operation bei einem Hals-Nasen-Ohren Arzt konsiliarisch zum Ausschluss einer Stimmbandlähmung vorgestellt. Nach Zusammenstellung und Beurteilung aller Ergebnisse wurden dann die operative Methode und das Ausmaß der Resektion bestimmt. Die Möglichkeit einer Erweiterung der Resektion, je nach intraoperativem Befund, wurde bei allen Patienten vorbehalten.

Von den 463 Patienten, die im Jahr 2006 aufgrund einer Veränderung der Schilddrüse in der Raphaelsklinik operiert wurden, waren 351 Frauen und 112 Männer betroffen. In

der postoperativ angefertigten histopathologischen Untersuchung des resezierten Gewebes zeigte sich bei 3,7% der operierten Frauen ein maligner Tumor. Die Anzahl der an einem malignen Schilddrüsentumor erkrankten Männer lag im Jahr 2006 bei 5,4%.

	benigne	maligne	Gesamtzahl
Gesamt	444	19	463
Männer	106	6	112
Frauen	338	13	351

Tabelle 3: Patientenkollektiv 2006

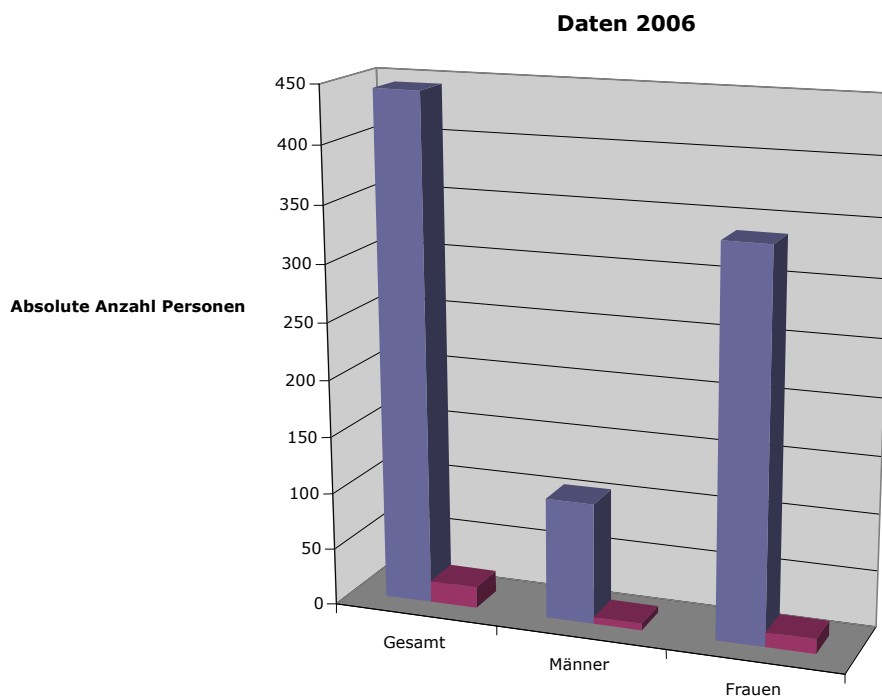


Abb. 10: Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen im Patientenkollektiv 2006 (n= 444, benigne Schilddrüsenerkrankung = blau, Schilddrüsenkarzinom = rot)

4.1.2 Altersverteilung 2006

Die nachfolgende Abbildung bietet einen Überblick über die Altersverteilung aller an einer benignen Schilddrüsenerkrankung in der Raphaelsklinik operierten Patienten aus dem Jahr 2006. Die Bestimmung des Alters der Patienten erfolgte zum Zeitpunkt der Diagnose und der Indikationsstellung zur operativen Therapie. In der Auswertung zeigte sich das Maximum an Erkrankungen bei Patienten zwischen dem 41. und 70. Lebensjahr. Die größte Anzahl an Erkrankungen zeigte sich mit 112 Patienten zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr.

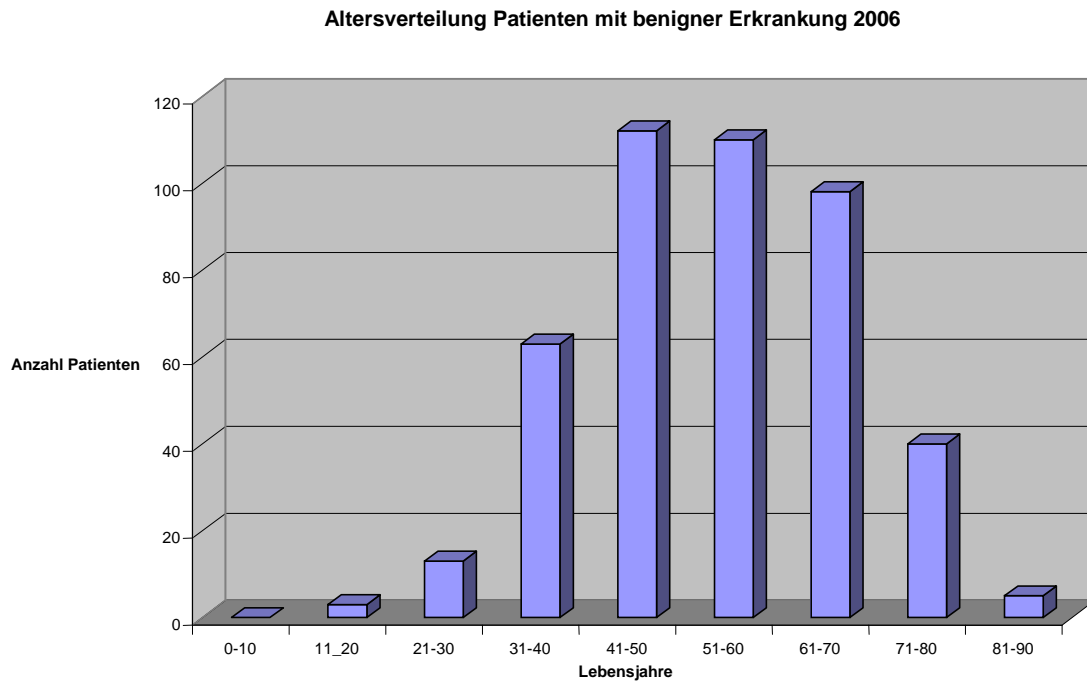


Abb. 11: Altersverteilung von Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung im Jahr 2006

4.1.3 Geschlechtsverteilung 2006

In den folgenden Graphiken wird die Altersverteilung der Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen geschlechtsspezifisch dargestellt.

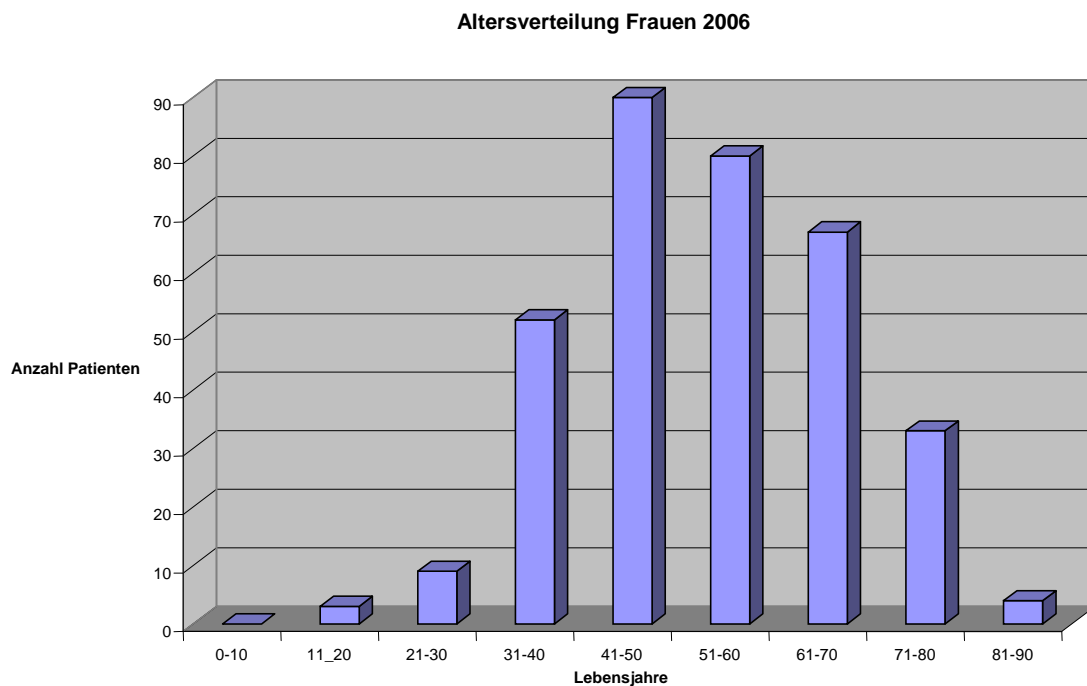


Abb. 12: Altersverteilung weiblicher Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung 2006

Das Maximum an Erkrankungen zeigte sich beim weiblichen Geschlecht deutlich zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr. Erkrankungen vor dem 31. Lebensjahr bzw. nach dem 80. Lebensjahr sind eher selten.

In der Altersverteilung der auf Grund einer benignen Schilddrüsenerkrankung operierten männlichen Patienten zeigte sich mit 61 Patienten das Maximum der Erkrankungen zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr. Zwischen dem 71. und 90. Lebensjahr wurden in der Raphaelsklinik 8 Patienten auf Grund einer Schilddrüsenerkrankung operiert.

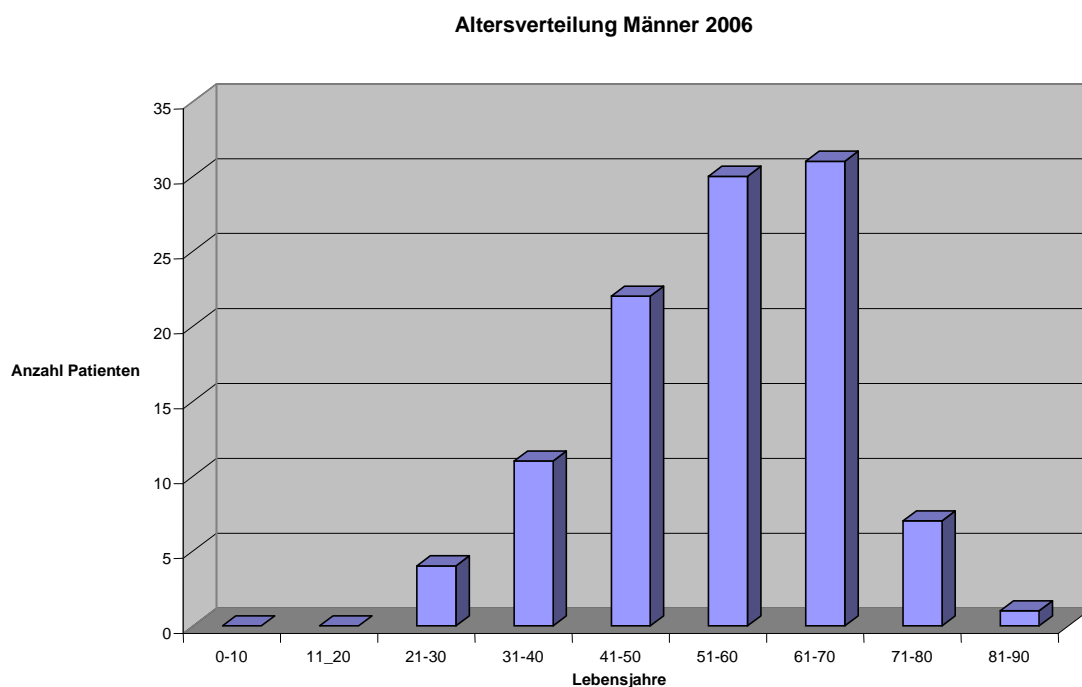


Abb. 13: Altersverteilung männlicher Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung 2006

4.2 Patientenkollektiv 2007

2007 wurden 408 Patienten mit einer Erkrankung der Schilddrüse operativ in der Raphaelsklinik behandelt. Von den 408 Patienten waren 284 Frauen und 124 Männer betroffen. In 11,3% der Fälle lag beim männlichen Geschlecht eine maligne Veränderung der Schilddrüse vor, beim weiblichen Geschlecht wurde in 6% der Fälle ein maligner Tumor diagnostiziert.

	benigne	maligne	Gesamtzahl
Gesamt	374	34	408
Männer	110	14	124
Frauen	267	17	284

Tabelle 4: Patientenkollektiv 2007

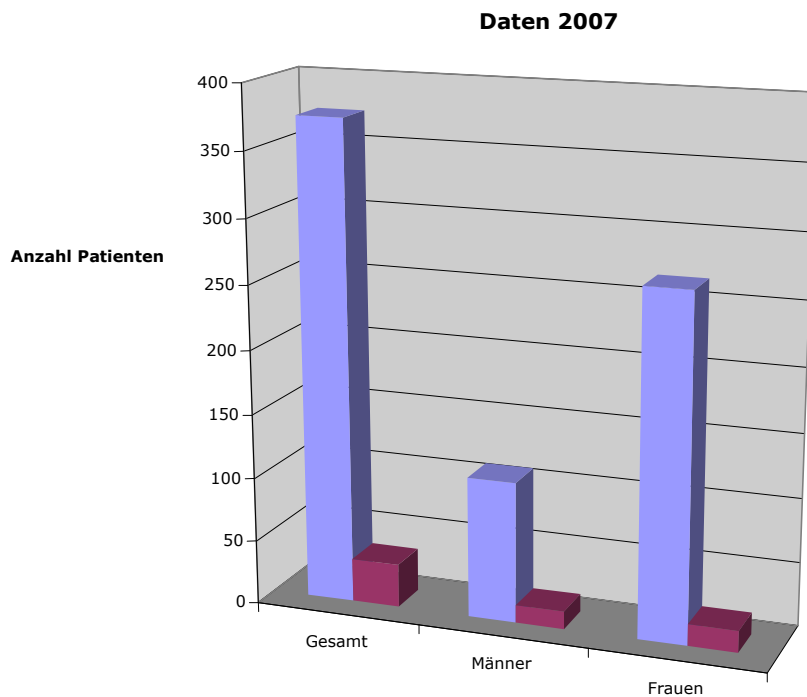


Abb. 14: Darstellung Patientenkollektiv 2007 (blau = benigne Schilddrüsenerkrankung, rot = maligne Schilddrüsenerkrankung)

Insgesamt lag die Anzahl der operierten Patienten mit 408 etwas unter der Anzahl der im Jahr 2006 operierten Patienten, allerdings zeigte sich mit 34 Patienten ein etwas höherer Anteil an Patienten mit einer malignen Veränderung des Schilddrüsengewebes.

4.2.1 Altersverteilung 2007

Auch 2007 zeigte sich das Maximum an Erkrankungen zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr. Insgesamt erkrankten zwischen dem 41. und 70. Lebensjahr 263 Patienten, was einem Anteil von 64,5% des Gesamtkollektivs 2007 entspricht.

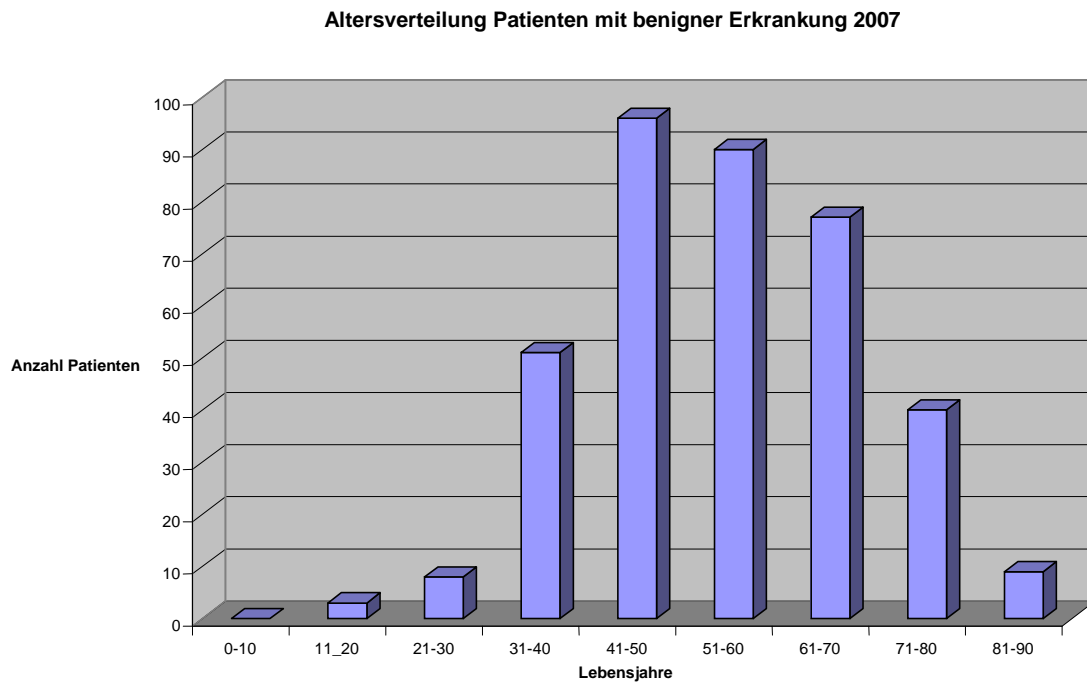


Abb. 15: Altersverteilung Patienten mit benigner Erkrankung 2007

4.2.2 Geschlechtsverteilung 2007

In den beiden folgenden Abbildungen wird auch für das Jahr 2007 eine geschlechtsspezifische Unterteilung in der Altersverteilung graphisch dargestellt.

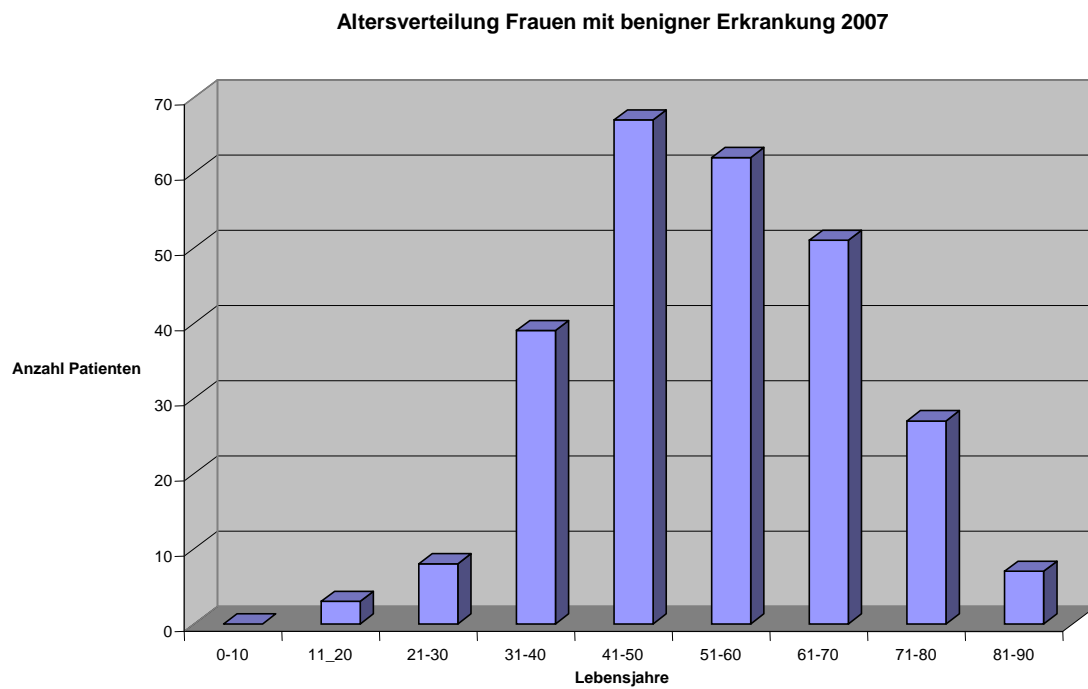


Abb.16: Altersverteilung weiblicher Patienten mit benigner Erkrankung 2007

Altersverteilung Männer mit benigner Erkrankung 2007

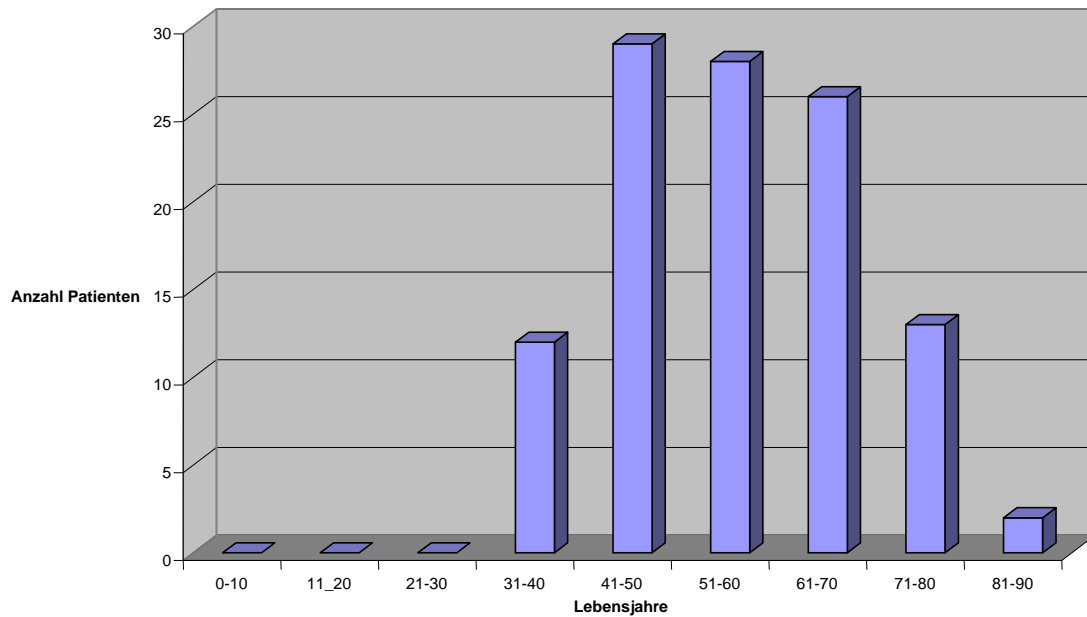


Abb.16: Altersverteilung männlicher Patienten mit benigner Erkrankung 2007

Bei den männlichen Patienten fiel auf, dass keiner unter dem 30. Lebensjahr erkrankte. Das Maximum der Erkrankungen lag sowohl beim weiblichen, als auch beim männlichen Geschlecht zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr.

4.3 Maligne Erkrankungen der Schilddrüse

4.3.1 Altersverteilung 2006

Besonderes Augenmerk wurde in der weiteren Auswertung den an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten gezollt.

Zunächst wurde wie bereits im Gesamtkollektiv das Lebensalter zum Zeitpunkt der Erkrankung dargestellt.

Dabei zeigte sich bei den im Jahr 2006 an einem Karzinom erkrankten Patienten ein ausgeglichenes Verteilungsmuster des Zeitpunktes der Erkrankung. Ein Maximum findet sich zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr, die wenigsten Erkrankungen waren zwischen dem 21. und 30. Lebensjahr festzustellen. Unter 21 Jahren wurde kein maligner Tumor diagnostiziert.

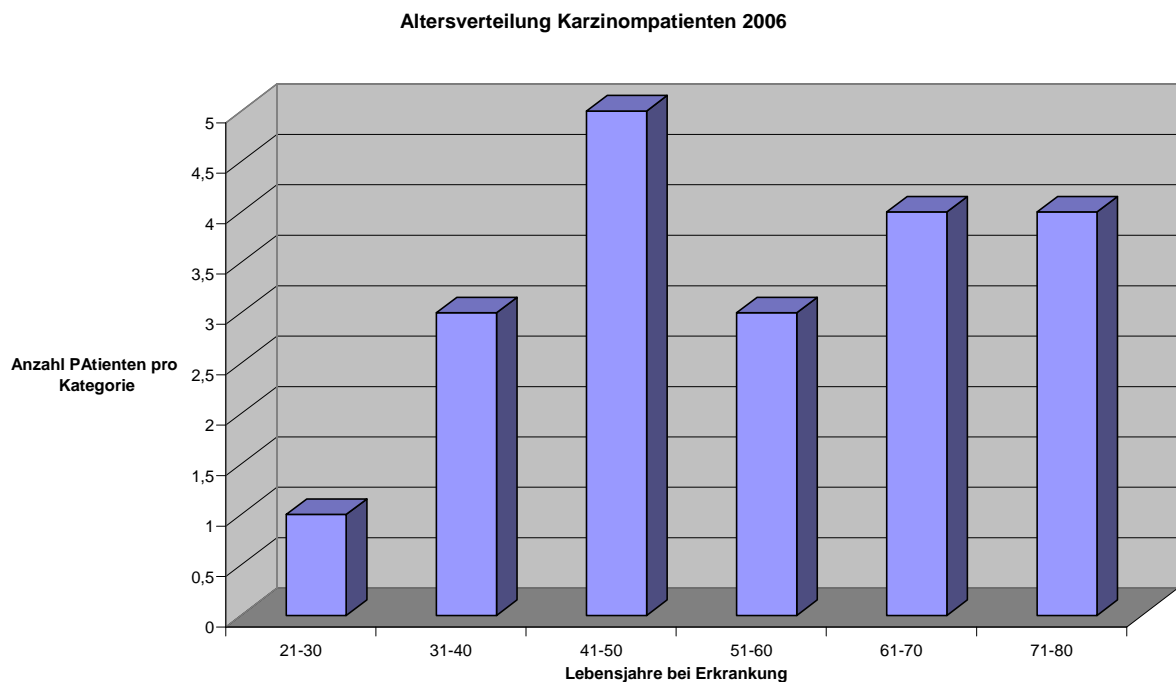


Abb. 18: Altersverteilung aller Karzinompatienten 2006

4.3.2 Altersverteilung 2007

Im Jahr 2007 wurde bei insgesamt 34 Patienten ein maligner Tumor im Schilddrüsenresektat diagnostiziert. Bei den betroffenen Patienten handelte es sich um 17 Frauen und 14 Männer. Mit 12 Patienten lag das Maximum der Erkrankung zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr.

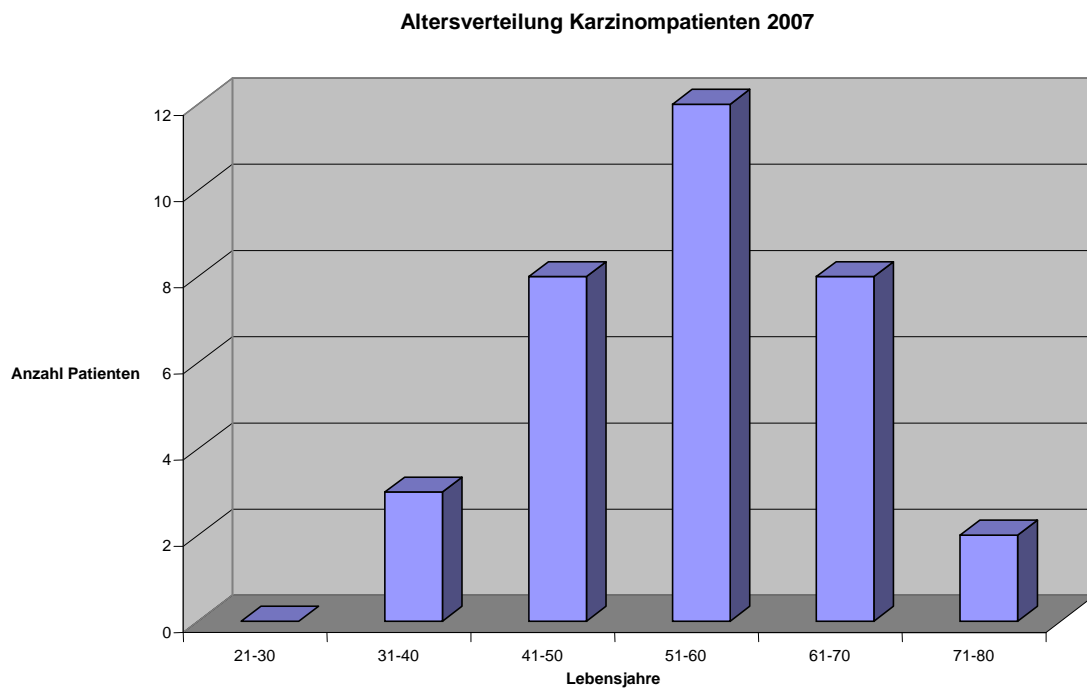


Abb. 19: Altersverteilung aller Karzinompatienten 2007

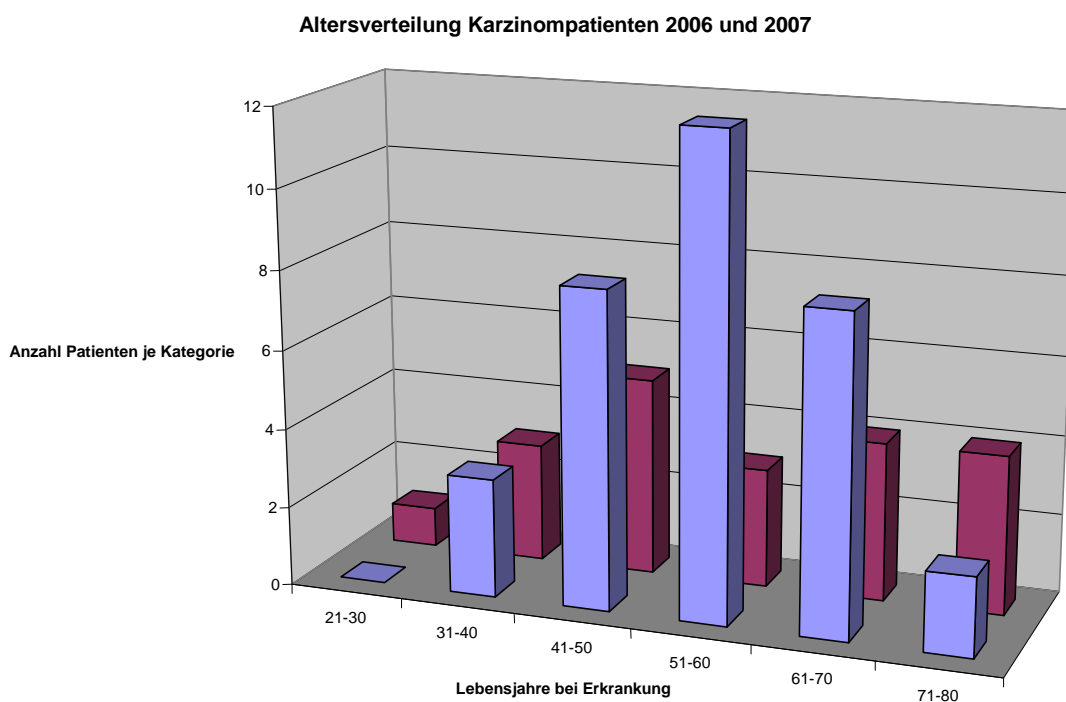


Abb. 20: Altersverteilung aller Karzinompatienten 2006 und 2007 (blau = 2007, rot = 2006)

Im direkten Vergleich zeigte sich eine Zunahme an Karzinomerkrankungen der Schilddrüse im Jahr 2007 um 15 Patienten. Insgesamt stieg im Jahr 2007 die Anzahl an Karzinompatienten ab dem 31. bis zum 60. Lebensjahr zunächst an, fiel dann mit zunehmendem Alter wieder stetig ab. Der älteste an einem Karzinom der Schilddrüse operierte Patient war 76 Jahre alt. Mit der Gesamtzahl von 12 zeigte sich das Maximum an erkrankten Patienten im Jahr 2007 zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr.

4.3.3 Geschlechtsverteilung 2006

In der weiteren Auswertung wurde dann die Geschlechtsverteilung bei den an einem Karzinom der Schilddrüse erkrankten Patienten dargestellt.

Wie die folgende Abbildung darstellt, waren von den im Jahr 2006 operierten Patienten, bei welchen sich postoperativ ein Karzinom in der histopathologischen Auswertung ergab, 70% Frauen.

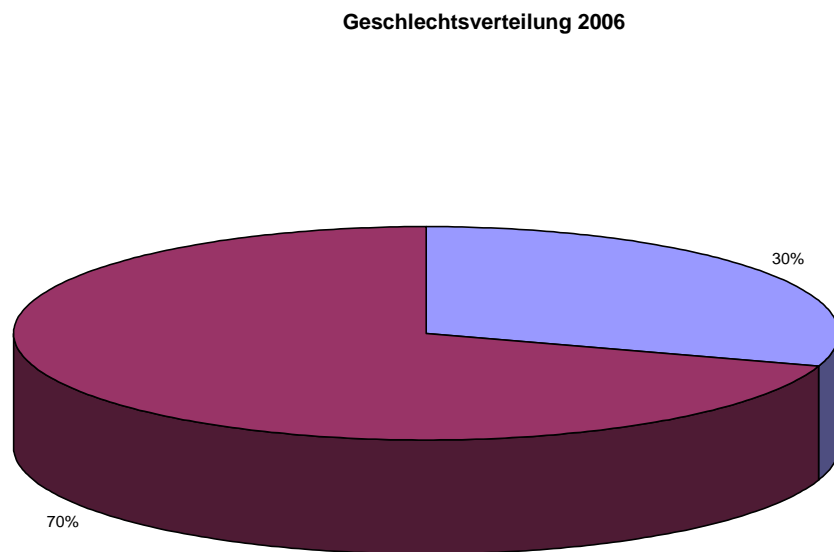


Abb. 21: Geschlechtsverteilung der Karzinompatienten 2006 (rot = weiblich, blau = männlich)

4.3.4 Geschlechtsverteilung 2007

Im Jahr 2007 war der Anteil des weiblichen Geschlechts mit 64% etwas geringer als im Vergleich zum Vorjahr.



Abb. 22: Geschlechtsverteilung der Karzinompatienten 2007 (rot = weiblich, blau = männlich)

4.4 Histologie

Als weiteres Kriterium in der Auswertung dieses Patientenkollektivs galt die Art des Karzinoms der jeweils erkrankten Patienten.

Die histopathologische Auswertung der Präparate erfolgte ausschließlich in der Pathologie des Gerhard-Domagk-Instituts der Universitätsklinik Münster unter der Leitung von Prof. Dr. med. W. Böcker und richtete sich bei allen Präparaten nach der TNM Klassifikation 6. Auflage 2002 (gültig ab 01.01.2003). Es wurde differenziert zwischen papillären Karzinomen, follikulären Karzinomen, medullären Karzinomen und undifferenzierten Karzinomen(anaplastisch). In den Abbildungen 23 und 24 zeigt

sich die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Karzinomarten jeweils für das Jahr 2006 und für das Jahr 2007.

4.4.1 Verteilungsmuster der Karzinomtypen 2006

Im Jahr 2006 waren von insgesamt 463 an der Schilddrüse operierten Patienten 19 Patienten an einem malignen Tumor erkrankt. Das entspricht einem Anteil von 4,1% des Gesamtkollektivs des Jahres 2006. Hierbei handelte es sich um 13 Frauen, sowie 6 Männer. In der histopathologischen Auswertung wurde in 55% der Fälle ein papilläres Karzinom festgestellt. Bei 35% aller Patienten wurde ein follikuläres Karzinom diagnostiziert, in jeweils einem Fall fanden sich ein medulläres und ein anaplastisches Karzinom.

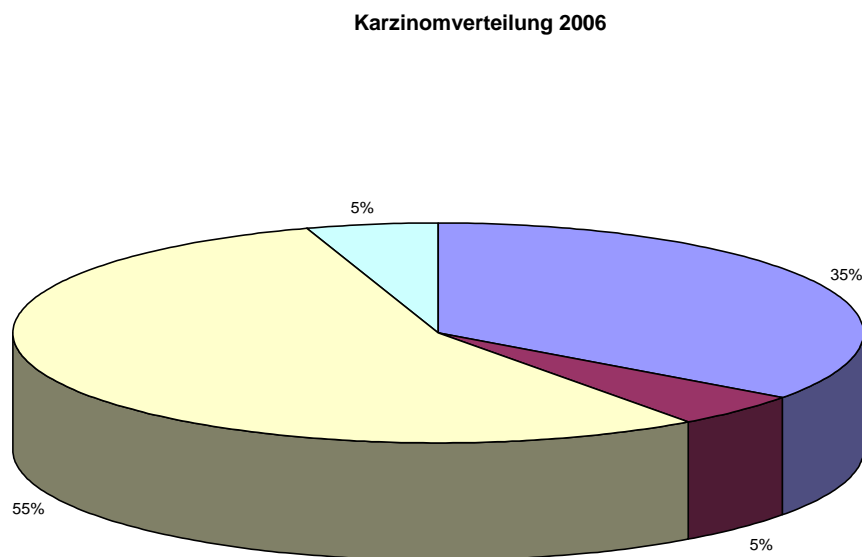


Abb. 23: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Karzinomarten 2006 (PTC = gelb, FTC = blau, MTC = rot, UTC = hellblau)

4.4.2 Verteilungsmuster der Karzinomtypen 2007

Im untersuchten Patientenkollektiv des Jahres 2007 wurde bei 34 von 408 operativ behandelten Patienten ein Schilddrüsenmalignom festgestellt. Es waren also insgesamt 8,3% der Patienten aus diesem Kollektiv betroffen. Im Vergleich zum Vorjahr hatte sich die Anzahl der an einem malignen Tumor erkrankten Patienten verdoppelt. Auch im Jahr 2007 lag das weibliche Geschlecht mit einer Anzahl von 17 Patientinnen vor dem männlichen Geschlecht mit 13 Patienten.

In der Verteilung der unterschiedlichen Karzinomarten zeigte sich mit großer Deutlichkeit das papilläre Karzinom als häufigster maligner Tumor. Von den 34 Patienten war dieses bei 76% der Patienten diagnostiziert worden. Ein follikuläres Karzinom wurde bei 4 Patienten festgestellt. Die wesentlich seltener vorkommenden medullären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinome wurden in jeweils 2 Fällen im histopathologischen Ergebnis mitgeteilt.

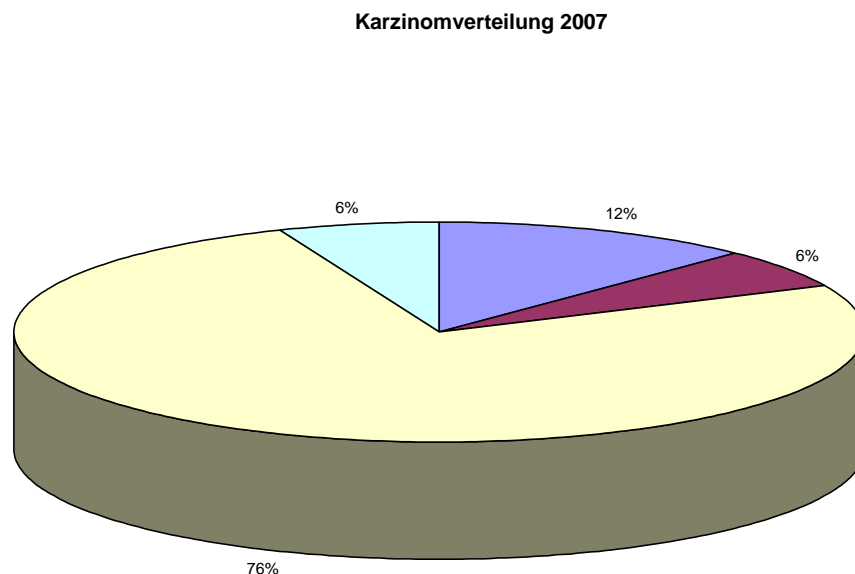


Abb. 24: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Karzinomarten 2007 (PTC = gelb, FTC = blau, MTC = rot, UTC = hellblau)

4.5 Operationsverfahren/ Komplettierung

In fast allen Fällen der in diesem Zeitraum in der Raphaelsklinik an der Schilddrüse operierten Patienten bestand vorher maximal der Verdacht auf eine Neoplasie des Schilddrüsengewebes.

Ein histologisch bestätigtes Karzinom, z. B. durch eine zuvor durchgeführte Feinnadelpunktion, gab es bei keinem der an einem Malignom erkrankten Patienten.

Die Indikation zur operativen Therapie wurde bei allen Patienten aufgrund der oben genannten Kriterien präoperativ gestellt. Dies beinhaltete eine Schilddrüsenszintigraphie, eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung, die laborchemische Überprüfung der präoperativen Stoffwechsellage, eine konsiliarische Vorstellung bei einem HNO Arzt und in ausgewählten Fällen ein CT des Halses und Thorax zum Ausschluss retrosternaler/ thorakaler Schilddrüsenanteile.

Trotz aller präoperativen Maßnahmen wurde jeder Patient darauf hingewiesen, dass ein Abrücken von dem geplanten Operationsausmaß, sowohl in Form einer OP-Erweiterung, als auch in der Reduktion des Resektionsausmaßes, immer bedacht werden musste.

In der folgenden Abbildung werden die primären Operationsverfahren der an einem Karzinom erkrankten Patienten für das Jahr 2006 und für das Jahr 2007 dargestellt. Dabei zeigte sich, dass in beiden Jahren der Großteil der Patienten bereits im ersten Eingriff total thyreoidektomiert wurde. 2006 wurde nur bei 5 von 19 Patienten (ca. 26%) eine Schilddrüsenteilresektion vorgenommen, im Jahr 2007 waren es mit 4 von 34 Patienten (ca. 12%) im Vergleich noch weniger.

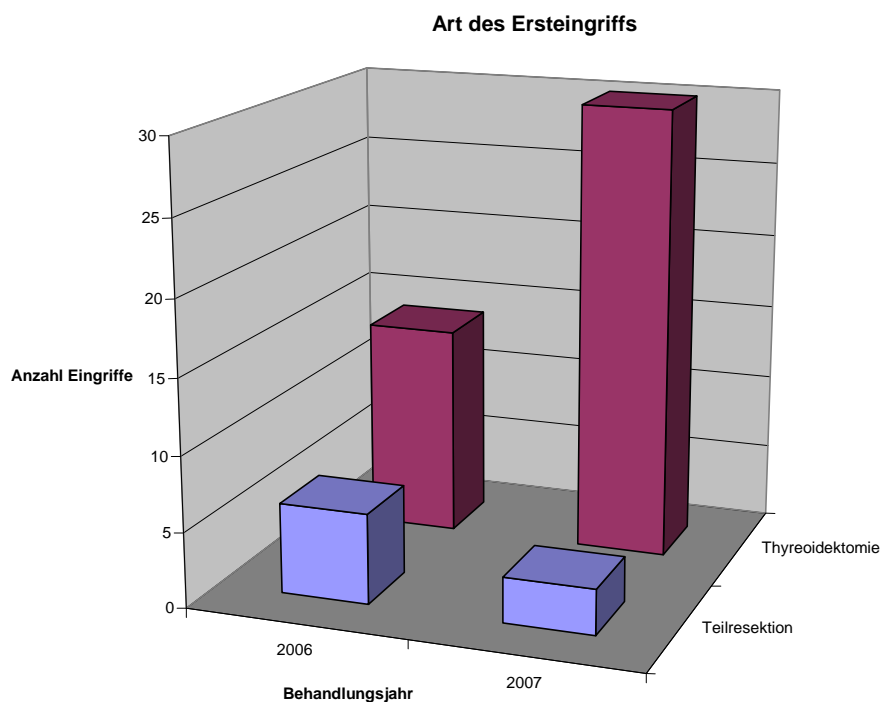


Abb. 25: Primäre Operationstechnik bei Karzinompatienten (blau = Teilresektion, rot = Thyreoidektomie)

Da in fast allen Fällen präoperativ keine Histologie in Form einer Feinnadelpunktion vorlag, wurden die durchgeführten Operationen im Hinblick auf das Resektionsausmaß ausgewertet.

Es stellte sich die Frage, wie häufig eine Komplettierungsoperation in Form einer Restthyreoidektomie und/ oder Lymphknotendissektion bei den primär nur teilresezierten Patienten bzw. eine Lymphknotendissektion bei bereits primär komplett

resezierten Patienten erforderlich war. Die Entscheidung dafür richtete sich nach der Größe und Art des im histologischen Präparat gesicherten Tumors.

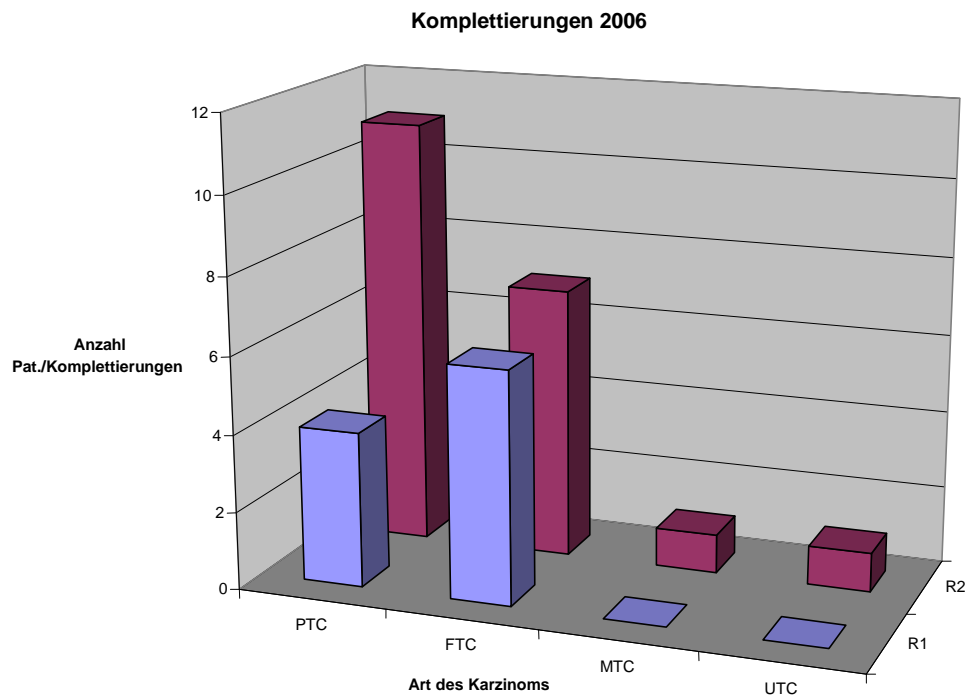


Abb. 26: Primäreingriffe und Komplettierungseingriffe 2006 (blau = Komplettierungseingriffe, rot = Primäreingriffe)

In Abb. 26 stellt Reihe 1 (R1) die durchgeführten Komplettierungsoperationen dar.

Es zeigte sich, dass bei 4 von 11 Operationen (ca 33%), bei denen ein papilläres Karzinom diagnostiziert wurde, eine Komplettierung in Form einer Restthyreoidektomie, sowie einer Dissektion der zentralen Lymphknoten (Kompatiment 1a und 1b) durchgeführt wurde.

Bei der Diagnose eines follikulären Karzinoms, im Jahr 2006 waren 7 Patienten betroffen, führte man, bis im Fall eines Patienten, bei allen Patienten eine Komplettierung durch.

Im Fall des Patienten mit diagnostiziertem medullärem Karzinom war im Primäreingriff durch einen Schnellschnitt der histologische Nachweis erbracht worden, so dass eine

ausführliche Dissektion der zentralen und lateralen Lymphknoten direkt durchgeführt wurde.

Der Patient, bei dem ein anaplastisches (undifferenziertes) Karzinom festgestellt worden war, hatte ebenfalls bereits intraoperativ ein Schnellschnittverfahren erhalten. Mit dieser histologischen Diagnose und dem intraoperativen Situs konnte nur noch eine palliative Resektion durchgeführt werden.

Reihe 2 (R2) stellt alle aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms durchgeführten Primäreingriffe im Jahr 2006 dar.

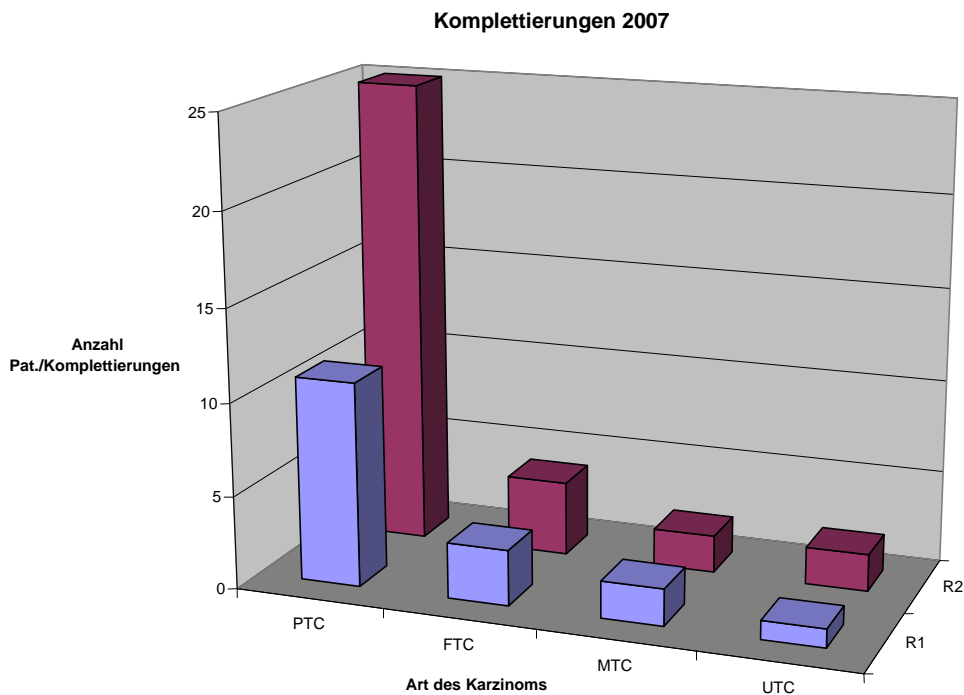


Abb. 27: Komplettierungseingriffe 2007 (blau = Komplettierungseingriffe, rot = Primäreingriffe)

Im Jahr 2007 ergab sich hinsichtlich der Untersuchung, ob eine Komplettierung in Form einer Restresektion von Schilddrüsengewebe mit oder ohne eine Lymphknotendissektion durchgeführt wurde, ein ähnliches Bild wie im Jahr 2006.

Bei 10 von 25 Patienten (40%) mit einem papillären Karzinom wurde eine Komplettierung im Sinne einer Restthyreoidektomie und/oder Lymphadenektomie eines oder mehrerer Lymphknotenkompartimente durchgeführt.

Im Fall eines follikulären Karzinoms wurde, wie auch 2006, bis auf einen Patienten bei allen eine Komplettierung durchgeführt.

Bei jeweils 2 Patienten wurde ein medulläres bzw. anaplastisches Karzinom diagnostiziert. Die Patienten mit einem medullären Karzinom erhielten jeweils eine Lymphknotendissektion des zentralen und auch lateralen Kompartimentes.

Bei den beiden Patienten mit histologisch gesichertem anaplastischem Karzinom wurde in einem Fall auf Grund der frühen TNM Klassifikation pT1 eine ausführliche Resektion der zentralen und lateralen Lymphknoten vorgenommen, in dem anderen Fall war nur noch eine palliative Resektion angezeigt.

4.6 Komplikationen

4.6.1 Postoperative Hypocalcämie (temporär) bei benigner Erkrankung

Ein weiterer Untersuchungspunkt in dieser Studie war das Auftreten einer postoperativen Hypocalcämie. Als relevant wurden alle Hypocalcämien gewertet, welche laborchemisch in einem Bereich unter 1,9mmol/l lagen. Insbesondere wurde dabei untersucht, ob sich ein Unterschied bei Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen und dementsprechend weniger radikalen Eingriffen, im Gegensatz zu Patienten mit malignen Schilddrüsenerkrankungen und weitaus radikaleren Eingriffen, zum Teil mit Lymphknotendissektion verschiedener Kompartimente, zeigte.

Die zwei nachfolgenden Abbildungen demonstrieren das Auftreten von postoperativen Hypocalcämien bei Patienten mit benigner Erkrankung der Schilddrüse.

Postoperative Hypocalcämie bei benignen Erkrankungen 2006

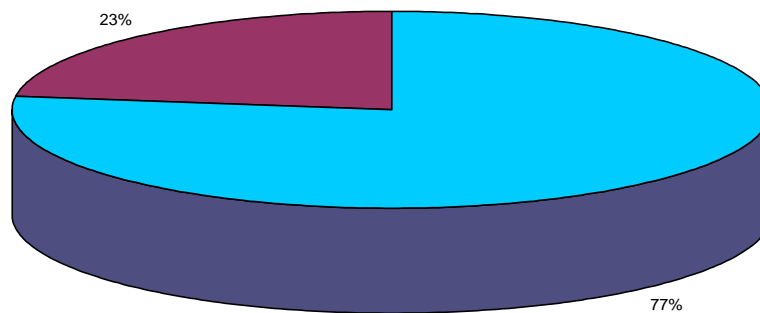


Abb. 28: Postoperative Hypocalcämie bei Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung im Jahr 2006 (blau = Calcium im Normbereich, rot = Hypocalcämie)

Im Jahr 2006 wurde bei knapp $\frac{1}{4}$ der operierten Patienten mit histologisch gutartigem Befund laborchemisch eine Hypocalcämie festgestellt. Trotz dieser Ergebnisse zeigten nicht alle Patienten das klinische Bild einer Hypocalcämie, wurden aber dennoch für kurze Zeit einer Substitutionsbehandlung mit z.B. Calcium Brausetabletten unterzogen. 2007 zeigte fast ein identisches postoperatives Ergebnis, insgesamt stieg die Rate an postoperativen Hypocalcämien um 4%.

Postoperative Hypocalcämie bei benignen Erkrankungen 2007

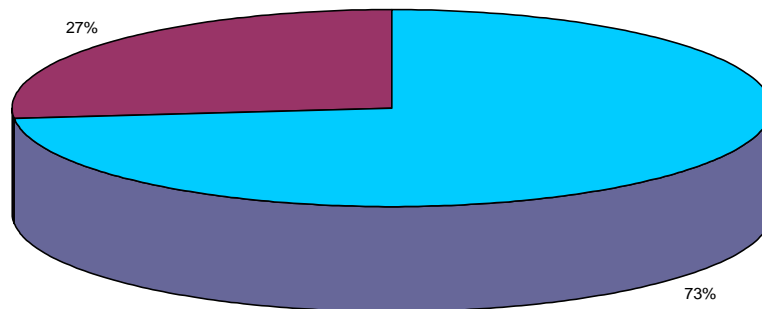


Abb. 29: Postoperative Hypocalcämie bei Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung im Jahr 2007 (blau = Calcium im Normbereich, rot = Hypocalcämie)

4.6.2 Postoperative Hypocalcämie bei maligner Erkrankung

Im Vergleich zu diesen Zahlen zeigte sich bei dem Patientenkollektiv mit maligner Erkrankung ein deutlich anderes Bild. Unter Berücksichtigung der größeren Radikalität der vorgenommenen Eingriffe, zum Teil mit Zweiteingriffen und/oder Lymphknotendissektionen zentraler und/oder lateraler Kompartimente des Abflussgebietes der Schilddrüse, zeigte sich ein höherer Prozentsatz an postoperativ aufgetretenen Hypocalcämien.

Im Jahr 2006 war bei 40% der operierten Patienten mit malignem Tumor eine laborklinisch nachweisbare Hypocalcämie zu verzeichnen.

Postoperative Hypocalcämie 2006

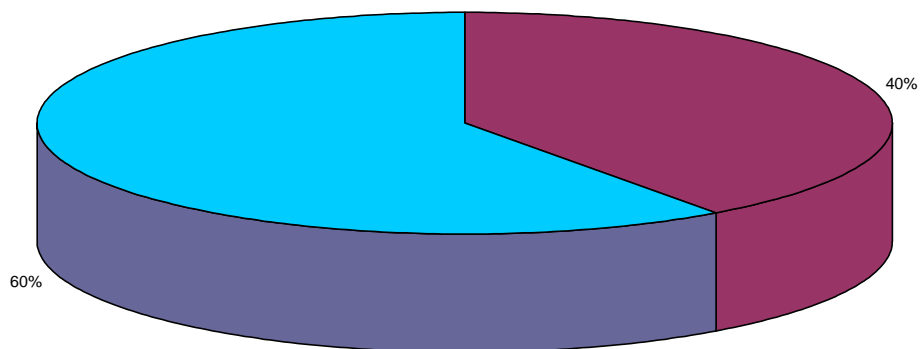


Abb. 30: Postoperative Hypocalcämie bei Patienten mit maligner Erkrankung im Jahr 2006 (blau = Calcium im Normbereich, rot = Hypocalcämie)

Auch 2007 konnte ein ähnliches Ergebnis festgestellt werden. In diesem Jahr waren 42% der Patienten von einer Hypocalcämie nach erfolgter Operation betroffen.

Postoperative Hypocalcämie 2007

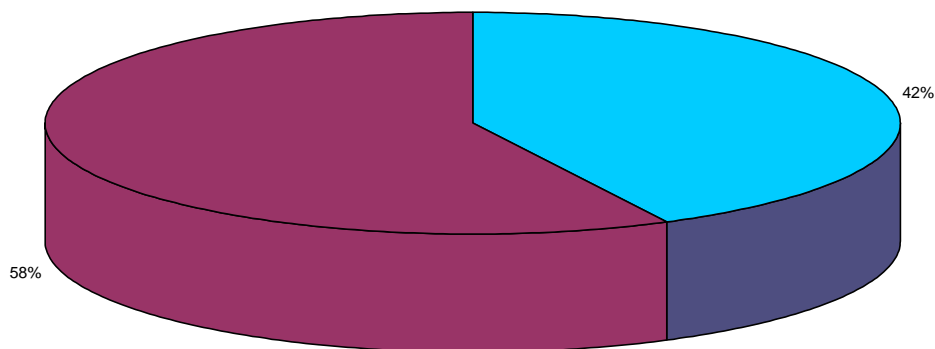


Abb. 31: Postoperative Hypocalcämie bei Patienten mit maligner Erkrankung im Jahr 2007 (blau = Calcium im Normbereich, rot = Hypocalcämie)

4.6.3 Postoperative Recurrensparese

Bei allen operativen Eingriffen der Schilddrüse wird in der Raphaelsklinik Münster im Rahmen der Operation ein Neuromonitoring des N. vagus und des N. laryngeus recurrens der resezierten Seite oder bei einer Thyreoidektomie beider Seiten durchgeführt.

In dieser Studie sollte insbesondere bei allen Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom das Vorliegen einer postoperativen Recurrensparese untersucht werden. Alle Patienten mit einem auffälligen intraoperativen Neuromonitoring wurden am 2. postoperativen Tag HNO-ärztlich vorgestellt. Patienten, bei denen ein regelrechtes Ergebnis intraoperativ dokumentiert werden konnte, wurden im weiteren Verlauf nach ca. 2-3

Wochen bei einem niedergelassenen HNO Arzt vorstellig. Alle in dieser Arbeit verwendeten Ergebnisse sind aus der Zeit der stationären Behandlung der Patienten. Spätere HNO-Befunde aus dem poststationären Zeitraum sind nicht berücksichtigt worden. In den HNO-ärztlich dokumentierten Befunden sind Minderbeweglichkeiten und Paresen (ggf. auch temporär) eines N. laryngeus recurrens aufgeführt.

Von den insgesamt 53 Patienten, bei denen histologisch ein Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wurde, zeigte sich bei 8 Patienten (ca. 15 %) bereits intraoperativ ein auffälliges Neuromonitoring der Nn. vagi oder der Nn. laryngei recurrentes. In der dann veranlassten HNO-ärztlichen Untersuchung am 2. postoperativen Tag bestätigte sich in allen 8 Fällen eine Parese der N. laryngeus recurrens. Alle Patienten wurden im weiteren Verlauf erneut HNO-ärztlich untersucht, diese Ergebnisse liegen für diese Studie jedoch nicht vor.

Postoperative Recurrensparese nach Schilddrüsenresektion

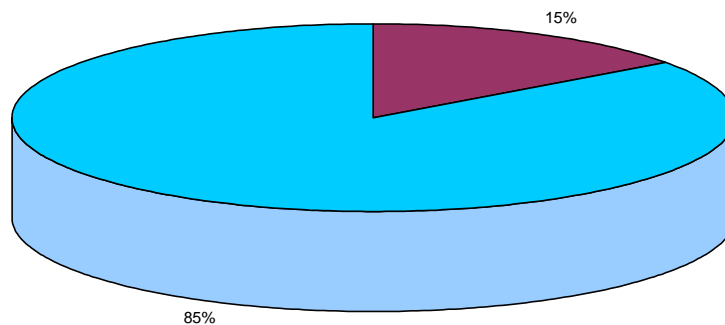


Abb. 32: Anzahl der postoperativen Recurrensparesen (blau = keine Parese, rot = Parese)

4.7 Vergleich: papilläre Karzinome versus follikuläre Karzinome

Ein weiteres Kriterium bei der Auswertung der aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung operativ behandelten Patienten aus den Jahren 2006 und 2007 war eine Gegenüberstellung von papillären zu follikulären Schilddrüsenkarzinomen.

Von den insgesamt 871 operierten Patienten zeigte sich bei 53 Patienten ein Schilddrüsenkarzinom in der histopathologischen Untersuchung. Das entspricht einem Anteil von 6,1% der operierten Patienten.

Histologisch lag in 38 Fällen ein papilläres Karzinom vor. Bei 9 Patienten konnte ein follikuläres Karzinom festgestellt werden. In den restlichen 6 Fällen wurden je 3 medulläre und 3 anaplastische Karzinome diagnostiziert. Letztere wurden aufgrund der geringen Anzahl aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

4.7.1 Tumorgöße und Metastasierung

Zunächst wurden bei allen Patienten mit nachgewiesenem PTC und FTC die Tumorgöße und der Nachweis von Lymphknotenmetastasen überprüft.

Die Tumorgöße beim follikulären Karzinom ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen erstreckte sich von 1,4 cm bis zur Maximalgröße von 5cm. Die Durchschnittsgröße eines follikulären Karzinoms bei einem N0 Stadium lag damit bei 3,3 cm. Dieses Ergebnis bezog sich auf 8 Patienten.

Bei nur einem Patienten dieser 8 Patienten mit einem FTC wurde eine Lymphknotenmetastasierung (N1 Stadium) diagnostiziert. Die Tumorgöße lag hier bei 5,8cm.

Mit einer Anzahl von 38 Fällen wurde das papilläre Karzinom in diesem Patientenkollektiv am häufigsten diagnostiziert. Auch hier wurde die Tumorgöße im Verhältnis zum Lymphknotenstatus in der Histologie untersucht. Bei 86,8% der Patienten mit einem PTC zeigte sich ein N0 Stadium. Die Tumorgöße reichte von 0,1cm bis 2,4cm. Die Durchschnittstumorgöße lag bei 0,6 cm.

Bei den übrigen 13,2% der Patienten mit nachgewiesenem PTC ließen sich Tumorgrößen von 0,5 cm bis 5,5 cm bei einem N1 Stadium nachweisen. Die mediane Tumorgröße lag bei 2,4 cm.

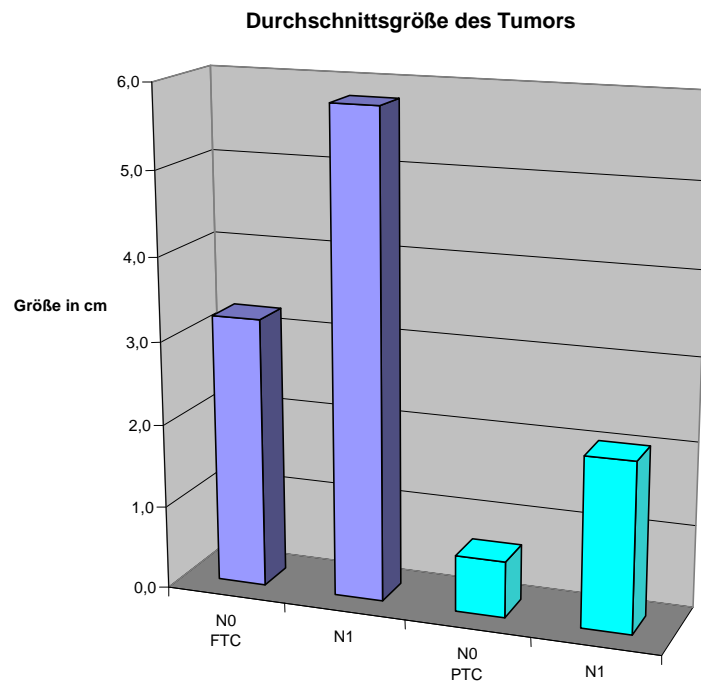


Abb. 33: Durchschnittsgröße PTC und FTC in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus

Des Weiteren wurde detailliert auf den Anteil „kleiner“ Karzinome, sowohl bei den papillären Karzinomen, als auch bei den follikulären Karzinomen eingegangen. Hierbei wurden alle Karzinome mit einer Größe von bis zu 2cm (pT1 Stadium nach UICC 2002) als kleine Karzinome eingestuft.

In der Gruppe der papillären Karzinome hatten die meisten Karzinome (89%) eine Größe von < 2cm. Nur in 11% der Fälle waren die Tumoren größer als 2cm.

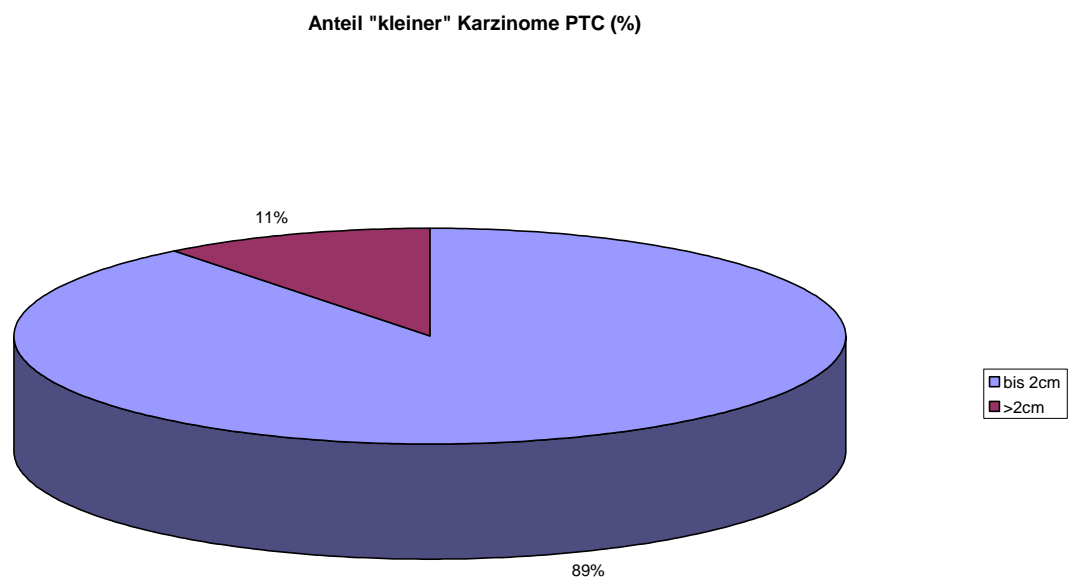


Abb. 34: Anteil „kleiner“ Karzinome PTC

Bei den follikulären Karzinomen stellte sich das Verhältnis genau gegensätzlich dar. Nur in 11% aller Fälle wurden Karzinome mit einer Tumorgöße von bis zu 2cm gefunden. Der Hauptanteil der FTC's lag mit 89% über einer Größe von 2cm.

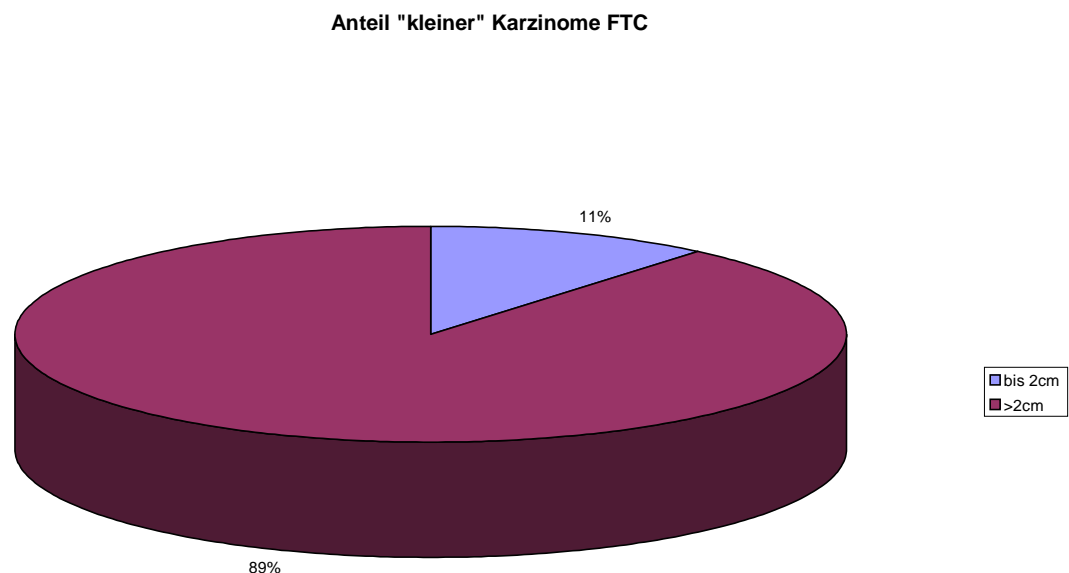


Abb.35: Anteil „kleiner“ Karzinome FTC

Der Weg der Metastasierung ist bei papillären und follikulären Karzinomen unterschiedlich. Das FTC neigt zur hämatogenen Metastasierung, das PTC ist für eine lymphogene Metastasierung bekannt. Bei den bereits oben aufgeführten Ergebnissen zeigte sich, dass nur in einem Fall eines follikulären Karzinoms ein positiver Lymphknotenbefund gefunden wurde (12,5 %). Bei den PTC's war in insgesamt 5 Fällen (13,2 %) eine Metastasierung in Lymphknoten feststellbar.

Von Interesse war nun die entsprechende Tumorgöße zum Zeitpunkt der Metastasierung. Die folgende Abbildung zeigt trotz kleiner Fallzahlen eine steigende Tendenz in der Metastasierung bei zunehmender Tumorgöße. In einem Fall ließ sich

die Metastasierung eines Tumors mit einer Größe von unter 1 cm feststellen. Insgesamt wurde bei 28 Patienten ein PTC mit einer Größe bis zu 1cm festgestellt.

Bei 6 Patienten zeigte sich ein PTC mit einer Größe bis zu 2cm. Davon war bei ebenfalls einem Patienten eine Metastasierung in einem Lymphknotenresektat nachweisbar.

In 4 Fällen lag eine Tumorgöße von über 2cm vor, bei 3 von diesen 4 Fällen wurde eine Lymphknotenmetastasierung festgestellt.

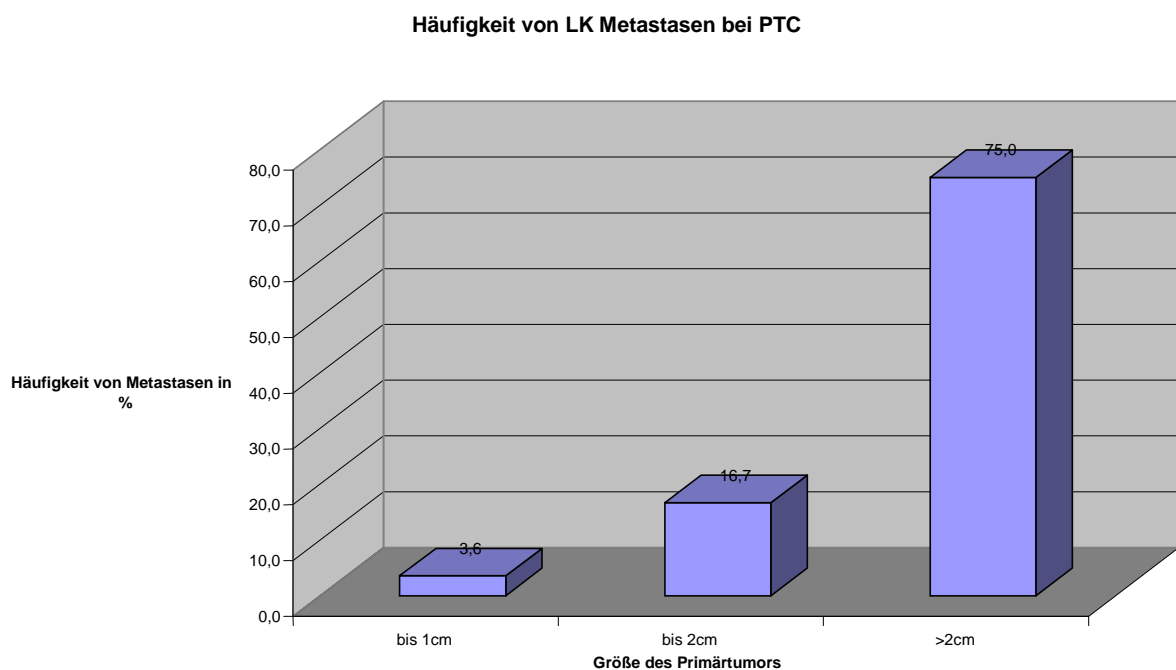


Abb. 36: Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit der Tumorgöße beim PTC

Zuletzt sollte die Verteilung der Tumorgöße als Vergleich zwischen PTC und FTC dargestellt werden. Es zeigte sich, dass beim follikulären Karzinom der Großteil der Fälle mit 88,9% in einem Größenbereich von über 2cm Tumorgöße lag. In 11,1% der

Fälle war eine Tumorgröße von 1 bis 2cm festzustellen. Ein follikuläres Karzinom in einer Größe von unter 1cm konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

Anders dagegen zeigte sich die Verteilung der Tumorgrößen beim papillären Karzinom. Der Hauptanteil an diagnostizierten Karzinomen lag mit 28 Fällen bei einer Größe von unter 1cm. Das entspricht einem Anteil von 73,7%. In 15,8% der Fälle, das entspricht 6 Fällen, konnte eine Tumorgröße von 1 bis 2 cm festgestellt werden. Nur bei 10,5% der Patienten war ein PTC mit einer Größe von über 2cm nachweisbar.

Im direkten Vergleich zeigte sich also, dass follikuläre Karzinome sehr häufig erst mit einer fortgeschritteneren Tumorgröße diagnostiziert und operiert wurden, bei den papillären Karzinomen hingegen wurden wesentlich mehr Karzinome in noch sehr kleiner Tumorgröße gefunden. Größere PTC's über 1cm Größe waren insgesamt seltener.

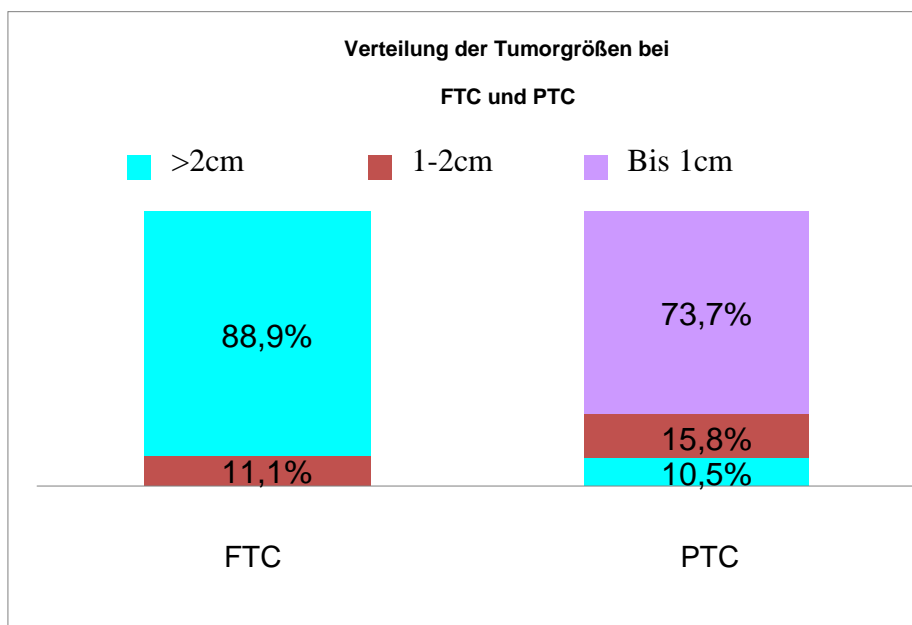


Abb. 37: Verteilung der Tumorgrößen bei FTC und PTC

5 Diskussion

Die vorliegende Studie umfasst ein Patientenkollektiv der Raphaelsklinik Münster aus dem Zeitraum 01.01.2006 bis 31.12.2007. Bei insgesamt 871 Patienten wurde eine operative Entfernung der Schilddrüse aufgrund eines solitären oder multipler Knoten und/oder eines Morbus Basedow vorgenommen. In der vorliegenden Analyse werden insbesondere die beobachteten Schilddrüsenkarzinome hinsichtlich Lebensalter, Geschlecht, Operationsausmaß und Komplikationen berücksichtigt. Dabei sollen die papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome miteinander verglichen werden.

5.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Jahr 2006 lag das Durchschnittsalter aller Patienten im Operationsgut mit benignen Schilddrüsenerkrankungen zum Zeitpunkt der Erkrankung bei 53,3 Jahren, im Jahr 2007 etwas höher bei 54,3 Jahren. Im Vergleich zu anderen Studien liegt hier ein relativ hohes Durchschnittsalter vor. In der Literatur variiert das Durchschnittsalter bei Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung zwischen 42,2 und 51,8 Jahren (137,150).

Die Geschlechtsverteilung bei den benignen Erkrankungen der Schilddrüse zeigte einen Überhang des weiblichen Geschlechtes. 2006 lag das Verhältnis Frauen zu Männern bei 3,2:1, 2007 konnte ein Verhältnis von 2,5:1 registriert werden. In der Literatur wird eine Variation der Geschlechtsverteilung von 3,2:1 bis 6,1:1 beschrieben (65,147).

Von den 53 Patienten aus beiden Untersuchungsjahren mit einem Schilddrüsenkarzinom waren 33 (61%) Frauen und 21 Männer (39%). Das entspricht einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 1,6:1, ein Wert, der etwas unter dem der Literatur liegt. In der Literatur wird das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes beim Schilddrüsenkarzinom von allen Autoren beschrieben (2-3:1, Frau:Mann). Die Ursache hierfür ist unklar, genetische Faktoren werden diskutiert (siehe Tabelle 5).

Autor (Jahr)	Anzahl der Patienten	Land	Geschlechtsverteilung Frauen : Männer
Calabro (1988)	66	USA	3 : 1
Auguste (1990)	80	USA	3 : 1
Wax (1992)	32	Kanada	2,6 : 1
De Jong (1992)	100	USA	4 : 1
Levin (1992)	80	USA	2 : 1
Eroglu (1995)	165	Türkei	3,5 : 1
Scheumann (1996)	131	Deutschland	3,6 : 1
UKK.MLU (2001)	153	Deutschland	3,7 : 1

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom

Im Jahr 2006 lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms bei 53,5 Jahren. Geringfügig höher lag der Median im Jahr 2007 mit 54,4 Lebensjahren. Im Vergleich zu anderen Autoren lag damit der Altersdurchschnitt in der vorliegenden Studie deutlich höher.

In mehreren europäischen Studien wird ein Durchschnittsalter von 49-50 Jahren beschrieben (49,94,111,113,132). Einige amerikanische Studien geben sogar ein deutlich jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Diagnose mit ca. 40 Jahren an (siehe Tab. 6) (3,16,25,73,89,100).

Autor (Jahr)	Patientenzahl	Land	Durchschnittsalter
Calabro (1988)	66	USA	40,7 (16-65)
Auguste (1990)	80	USA	40,6 (15-65)
Pasieka (1991)	60	USA	37 (6-78)
Levin (1992)	80	USA	45 (11-77)
De Jong (1992)	100	USA	41 (16-71)
Rigberg (1997)	16	USA	38,7 (18-75)
Sand (1991)	68	Finnland	50 (12-86)
Hoelting (1995)	69	Deutschland	49 (9-76)
Scheumann (1996)	131	Deutschland	46 (13-78)
Pezullo (1997)	35	Italien	50 (17-79)
UKK.MLU (2001)	153	Deutschland	50,8 (13-82)

Tabelle 6: Durchschnittsalter bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom (2)

Eine Erklärung für die Unterschiede des Altersdurchschnitts in den Studien aus Europa und den USA zu finden ist schwierig. Möglich wäre, dass unterschiedliche Jodsubstitutionen einen Einfluss auf die Entstehung der Karzinome haben könnten.

Ein weiterer Faktor könnte in der Tatsache bestehen, dass in den USA Knoten sehr viel häufiger primär durch eine Feinnadelpunktion abgeklärt werden als bei uns. Darüber hinaus scheint in den USA die uninoduläre Struma weitaus häufiger verbreitet zu sein als in Europa.

Auch in unserem Patientengut zeigte sich sonographisch und szintigraphisch häufiger das Bild einer multinodulären Struma. Es ist nachvollziehbar, dass ein Solitärknoten in Schilddrüsengewebe leichter zu punktieren ist und somit eine zytologische Abklärung präoperativ besser gewährleistet ist als bei einer multinodulären Struma. Der vermehrte Einsatz einer frühzeitigen Feinnadelpunktion könnte somit eine Erklärung für das jüngere Durchschnittsalter im angloamerikanischen Raum darstellen.

Darüber hinaus ergibt sich aus unseren Daten, dass das Durchschnittsalter der an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankten Männer deutlich über dem der Frauen liegt. So erkrankten Männer im Schnitt mit ca. 58 Jahren, Frauen dagegen mit 51 Jahren. Der Grund hierfür ist ebenfalls nicht geklärt (17,83).

5.2 Postoperative Hypocalcämie

Eine wichtige Komplikation der Schilddrüsenoperation ist die postoperative Hypocalcämie, was sich durch die anatomische Nähe der Nebenschilddrüsenkörperchen zur Schilddrüse erklärt.

In leichteren Fällen sind Kribbelparästhesien an den Händen und Füßen sowie perioral zu beobachten. Entsprechende klinische Zeichen hierfür sind die Pfötchenstellung der Hände und ein positives Chvostek-Zeichen. In schwereren Fällen kann es zu ausgeprägten Muskelkrämpfen kommen. Die Therapie einer leichten Hypocalcämie besteht in der Verabreichung von Calciumpräparaten oral, bei Hinweisen auf eine Tetanie ist eine intravenöse Gabe von Calcium indiziert. Bei einer permanenten Hypocalcämie postoperativ sind Folgeerscheinungen wie Osteoporose, Muskelschwäche und Augenerkrankungen wie Katarakte bekannt.

In unserem Patientenkollektiv wird der Calciumwert routinemäßig am 2. postoperativen Tag bestimmt. Folglich ist die Überprüfung einer permanenten Hypocalcämie aus diesen Werten nicht möglich.

Bei der Überprüfung des Calciumwertes wurden die Patienten mit gutartiger Schilddrüsenerkrankung getrennt von den Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom betrachtet. Eine postoperative Hypocalcämie galt ab einem Serumcalciumwert von unter 1,9mmol (Normwert 2,10-2,60 mmol/l), auch wenn die Patienten klinisch keine Anzeichen einer Hypocalcämie angaben. Im Jahr 2006 wurde bei 23% der Patienten mit benignem histologischem Befund eine Hypocalcämie diagnostiziert. Im darauf folgenden Jahr lag die Anzahl der postoperativen Hypocalcämien bei 27%. Wäre man nur vom klinischen Befund und nicht vom Serumcalciumwert ausgegangen, wäre die Anzahl der postoperativen Hypocalcämien in dieser Studie deutlich geringer. In der Literatur wird von einem generellen postoperativen Abfall des Calciumwertes berichtet (15).

Im Vergleich zu den Patienten mit gutartigen Veränderungen der Schilddrüse zeigte sich bei den Patienten mit Karzinomen ein deutlich höherer Anteil an postoperativen Hypocalcämien. 2006 wurde bei 40% der Patienten mit nachgewiesenem Karzinom ein Calciumabfall unter 1,9mmol/l im Serum festgestellt. 2007 war dieser Wert mit 42% annähernd gleich.

Eine Erklärung hierfür ist sicherlich die Art des operativen Eingriffs und dessen Radikalität. Reicht bei einer gutartigen Schilddrüsenveränderung ggf. eine Hemithyreoidektomie als Therapie aus, wird bei den Karzinomen radikaler operiert. Hinzu kommen Zweiteingriffe im Sinne einer Restthyreoidektomie sowie Lymphknotendissektionen bei entsprechendem Tumorstadium. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den Daten anderer Autoren wider (106).

Histologisch wurde in 24,5% der Fälle mit Schilddrüsenkarzinomen über miterfasste Nebenschilddrüsen berichtet. Ein möglicher Grund, dass dieser Wert nicht deutlich höher ausfällt, könnte sich daraus ergeben, dass nicht das gesamte Material histologisch ausgearbeitet wird, und die Nebenschilddrüsen nach Formalinfixierung bei der makroskopischen Untersuchung nur schwer oder nicht zu identifizieren sind.

Des Weiteren könnte eine temporäre Minderdurchblutung eine postoperative Hypocalcämie auslösen.

Bei Patienten mit erfolgter systematischer Lymphadenektomie bei Schilddrüsenkarzinom ist zudem eine Schonung der caudalen Nebenschilddrüsen oft nur schwer oder nicht möglich, so dass häufiger eine Replantation von Nebenschilddrüsen erfolgen muss. Auch dies könnte ein häufigeres Auftreten einer temporären Hypocalcämie begründen.

In dieser Diskussion ist auch der Begriff „hungry bones“ von Mitchie (85) von Bedeutung, der für den sich normalisierenden Knochenstoffwechsel nach Thyreoidektomien verwendet wird. Ursächlich für eine frühpostoperative Hypocalcämie scheint insbesondere bei zuvor hyperthyreoten Patienten eine vermehrte Einlagerung von Calcium in den Knochen bei erhöhtem Calciumstoffwechsel nach einer operativen Therapie zu sein. Auch beschreibt Mitchie, dass eine ausreichende Durchblutung der Epithelkörperchen für die Funktion entscheidend ist und nicht nur das bloße Verbleiben im Situs.

Die Blutversorgung sowohl der oberen, als auch der unteren Epithelkörperchen erfolgt in der Regel durch die A. thyroidea inferior. Es bestehen kleinere Anastomosen zwischen oberer und unterer Schilddrüsenarterie. Des Weiteren ziehen kleine Endarterien von der Trachea, dem Ösophagus und der Schilddrüse zu den Nebenschilddrüsen. Diese reichen jedoch bei einer Ligatur der A. thyroidea inferior für die alleinige Versorgung nicht aus (60).

In einer Studie von Cakmakli et al (15) wird der zeitliche Verlauf des Serumcalciums bei 80 Patienten, bei denen entweder eine Ligatur der A. thyroidea inferior durchgeführt wurde oder nicht durchgeführt wurde, untersucht. In den ersten drei postoperativen Tagen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Aus diesen Daten wurde geschlossen, dass die Ligatur der A. thyroidea inferior keinen maßgeblichen Effekt auf den postoperativen Serumcalciumwert hat.

Eine besondere Schonung der Epithelkörperchen durch eine periphere Ligatur der A. thyroidea inferior empfiehlt Lenquist. Es ist jedoch zu vermerken, dass der Großteil der Autoren eine zentrale Ligatur zur Vermeidung von Recurrensparesen vorzieht (71). Bereits 1971 wurde von Mitchie et al empfohlen, bei einer intraoperativen Mangeldurchblutung der Nebenschilddrüse eine sofortige Autotransplantation in eine Muskeltasche durchzuführen (85).

Es werden also diverse Ursachen für eine transiente Hypocalcämie diskutiert. Demeester- Mirkine et al. vermuten ein Hämodilutionsphänomen verbunden mit postoperativem Stress als Grund für eine transiente Hypocalcämie (27).

In anderen Studien wird die Ausschüttung von Parathormon nach chirurgischer Manipulation als Ursache gesehen (97).

Einigkeit herrscht über die Ursache einer permanenten Hypocalcämie. Durch Schädigung der Epithelkörperchen kommt es zum Hypoparathyreoidismus. Dieser sollte unbedingt durch größte chirurgische Sorgfalt vermieden werden. Manche Autoren empfehlen die intraoperative Freilegung und sichere Schonung von mindestens 2 Epithelkörperchen (6).

5.3 Histopathologische Differenzierung

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Typen hängt wesentlich von der Jodversorgung ab, die regional deutliche Unterschiede aufweisen kann (Feldt-Rasmussen 1996).

Vor Einführung der Jodsalzprophylaxe im Jahre 1923 in Endemiegebieten wie in der Schweiz und auch der Bundesrepublik Deutschland zeigte sich ein Überwiegen der follikulären Schilddrüsenkarzinome (41,8-50,9%) (64). In der Schweiz zeigte sich dann im Verlauf unter Jodsalzprophylaxe eine Verschiebung der Tumorentitäten zugunsten des prognostisch günstigeren papillären Karzinoms. Dabei veränderte sich die Gesamtzahl an Schilddrüsenkarzinomen jedoch nicht (33).

Im angloamerikanischen Raum mit einer überwiegend ausreichenden alimentären Jodversorgung ist das papilläre Karzinom mit einem Anteil von bis zu 62,3% führend (51).

Follikuläre Karzinome treten in ca. 20-30% der Fälle auf, die deutlich selteneren anaplastischen und medullären Karzinome findet man bei 5-10% der Malignome (33,22).

Bei der Altersverteilung sind papilläre Karzinome häufig bei jüngeren Patienten anzutreffen, anaplastische Karzinome kommen häufiger bei älteren Patienten vor mit einer oft äußerst schlechten Prognose (96).

Insgesamt sind die Schilddrüsenkarzinome nur mit einer Häufigkeit von 0,3% an der Gesamtmortalität aller malignen Tumoren beteiligt. In der Gruppe der endokrinen Tumoren sind sie allerdings mit bis zu 90% führend. Ursächlich gelten ionisierende Strahlen, wie sie zum Beispiel bei Reaktorunfällen in Tschernobyl, Regionen, in denen atomare Tests durchgeführt wurden oder in denen Atombombenexplosionen stattfanden. In verschiedenen Studien wurde hier ein vermehrtes Auftreten von Schilddrüsenmalignomen nachgewiesen (33).

Eine häufige Vergesellschaftung von Schilddrüsenkarzinomen mit der Autoimmunkrankheit der Hashimoto Thyreoiditis wurde von einigen Autoren beschrieben. Bei 20% der Karzinome zeigte sich begleitend eine Hashimoto Thyreoiditis (129).

Noch nicht eindeutig geklärt ist die Bedeutung des TSH-Rezeptorantikörpers beim M. Basedow. Die Möglichkeiten eines beschleunigten Wachstums oder einer schnelleren malignen Transformation werden diskutiert (33,128). Bei den in dieser Studie untersuchten Patientendaten zeigt sich das typische Verteilungsbild der histologischen Differenzierung der Schilddrüsenkarzinome für ein Gebiet mit durchschnittlicher Jodversorgung.

Im Jahr 2006 konnte in 55% der Fälle ein PTC nachgewiesen werden. Bei 35% der Patienten fand sich in der Histologie ein FTC. Nur bei jeweils 5% der Fälle ließen sich ein UTC und ein MTC histologisch diagnostizieren.

2007 ist das Verteilungsmuster noch deutlicher zugunsten des PTC verschoben. Von den insgesamt 34 Patienten mit nachgewiesenem Malignom zeigte sich mit klarer Mehrheit mit 75% das PTC als häufigstes Karzinom. Nur bei 12% der Patienten konnte ein FTC nachgewiesen werden.

Auch in diesem Jahr sind mit jeweils 6% das UTC und das MTC nur selten beobachtet worden. Der hohe Anteil an differenzierten Karzinomen in unserem Patientenkollektiv spiegelt sich in der Beobachtung verschiedener Autoren wider. Die Zahlen schwanken zwischen 80-91,5% bei papillären Karzinomen in klinischen Studien (72,109).

Die geringe Anzahl medullärer und anaplastischer Karzinome findet sich auch in anderen Studien (109).

5.4 Operative Therapie

Die operative Therapie von Schilddrüsenkarzinomen erfolgt in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Raphaelsklinik Münster nach den interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (30).

Danach gelten folgende Grundsätze:

Primärtherapie

Regeleingriff ist die totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion.

Sie ist indiziert bei:

1. Papillärem Karzinom mit einem Durchmesser von mehr als 1cm, sowie multifokalem papillärem Karzinom jeder Größe (jedes T mit Zusatz b)
2. Follikulärem Karzinom
3. Medullärem Karzinom
4. Undifferenziertem Karzinom, sofern kein organüberschreitendes Wachstum vorliegt.

Ausnahmen:

5. Bei solitärem, papillärem Karzinom mit einem größten Durchmesser von 1cm (pT1a) oder weniger und fehlendem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen ist die Lobektomie oder Hemithyreoidektomie onkologisch adäquat.
6. Bei nach beidseitiger subtotaler Schilddrüsenresektion zufällig gefundenem solitärem papillärem Karzinom bis 1cm (pT1a) ist eine Nachoperation nicht erforderlich, sofern der Tumor im Gesunden reseziert ist und keine Hinweise auf Lymphknotenmetastasen bestehen.
7. Bei gekapseltem follikulärem Karzinom mit einem Größendurchmesser von 1cm oder weniger (pT1a), das postoperativ nach Lobektomie oder subtotaler Resektion nachgewiesen wird, ist es vertretbar, auf die Entfernung der restlichen Schilddrüse zu verzichten.

5.4.1 Lymphknotendissektion

Als Lymphknoten der Schilddrüse werden die cervicalen und die oberen mediastinalen Lymphknoten bezeichnet. In der Einteilung nach Dralle werden diese in folgende Lymphknotengruppen eingeteilt (38).

1. submentale LKG: Lymphknoten im dreieckförmigen Areal zwischen dem M. digaster und dem Zungenbein
2. submandibuläre LKG: Lymphknoten innerhalb der Grenzen des anterioren und posterioren Bauches des M. digaster und der Mandibula
3. cranial-juguläre LKG: Lymphknoten entlang des oberen Drittels der V. jugularis interna und N. accessorius von der Schädelbasis bis zur Carotisbifurkation
4. medial-juguläre LKG: Lymphknoten entlang des mittleren Drittels der V. jugularis interna von der Carotisbifurkation bis zum Os hyoideus
5. caudal-juguläre LKG: Lymphknoten entlang des unteren Drittels der V. jugularis interna vom M. omohyoideus bis zur Clavicula
6. dorso-cervicale LKG entlang des N. accessorius: Lymphknoten entlang der unteren Hälfte des N. accessorius und der A. transversa colli

7. supraclaviculäre LKG: supraclaviculäre Lymphknoten, zusammen mit 6 als Lymphknoten des dorsalen Halsdreiecks bezeichnet, laterale Grenze ist der M. trapezius
8. prä- und paratracheale LKG: perithyreoidale, prä- und paratracheale Lymphknoten entlang des N. recurrens, cranial vom Zungenbein bis caudal zur V. brachiocephalica sinistra, lateral jeweils bis zur medialen Begrenzung der Carotisscheide
9. anterior-mediastinale LKG: Lymphknoten ventral der großen Gefäße, caudal der V. brachiocephalica sinistra
10. posterior-mediastinale LKG: prä- und paratracheoösophageale Lymphknoten von der V. brachiocephalica sinistra und dem arteriellen Truncus brachiocephalicus dexter bis zur Tracheabifurkation

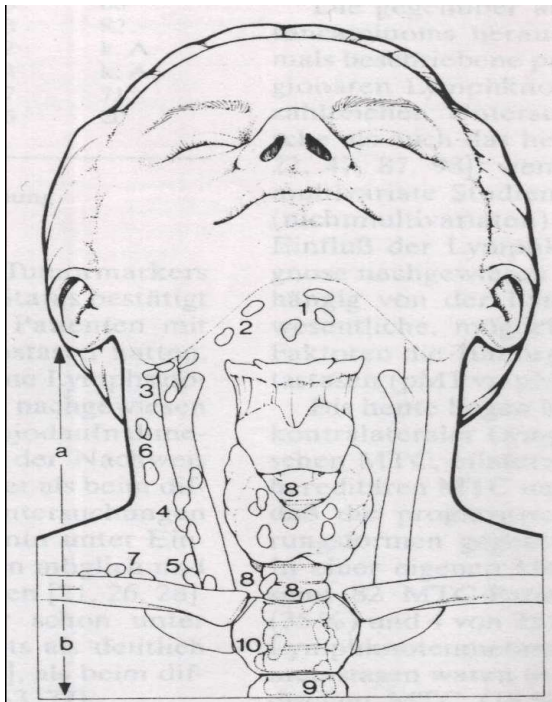


Abb. 38: Lokoregionäre Lymphknotengruppen der Schilddrüse

Alle o.g. LKG werden nach Dralle in 4 Kompartimente eingeteilt. Kompartiment 1 (cervicozentral) beinhaltet die LKG 1,2 und 8. Das Kompartiment 2 (cervicolateral, ipsilateral) und das Kompartiment 3 (cervicolateral, contralateral) umfasst die LKG 3 bis 7. LKG 9 und 10 des oberen Mediastinums bilden das Kompartiment 4 (siehe Abb. 9).

5.4.2 Komplettierungseingriffe

Bei der Betrachtung der operativen Therapie in unserem Patientengut zeigte sich, dass in fast allen Fällen bereits im Primäreingriff eine Thyreoidektomie durchgeführt wurde. In nur einem Fall mit der endgültigen Diagnose eines FTC war im Vorfeld eine FNP durchgeführt worden. Im zytologischen Ergebnis hatte sich eine follikuläre Neoplasie gezeigt.

Von den 36 Patienten, bei denen histologisch ein papilläres Karzinom festgestellt wurde, war in 34 Fällen bereits im ersten Eingriff eine Thyreoidektomie durchgeführt worden. In dieser Gruppe erhielten 15 Patienten eine Komplettierungsoperation mit einer ein- oder beidseitigen Lymphknotendissektion des Kompartiments 1, seltener des Kompartiments 2 nach Eingang des histologischen Ergebnisses.

Die Indikation zur systematischen Lymphadenektomie war dann gegeben, wenn der Tumor eine Größe von 1cm übertraf, ein multilokuläres Auftreten nachweisbar war oder ein nicht ausreichender Abstand zum Resektionsrand mikroskopisch aufgezeigt werden konnte.

In 3 Fällen war als Primäreingriff eine Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der Gegenseite durchgeführt worden. Auf eine Komplettierung konnte bei histologischem Mikrokarzinom in diesen Fällen verzichtet werden.

Bei insgesamt 11 Patienten zeigte sich in der Histopathologie ein follikuläres Karzinom. Alle Patienten hatten primär eine Thyreoidektomie erhalten, in 9 Fällen wurde eine Komplettierung in Form einer systematischen Lymphadenektomie der zentralen und lateralen Kompartimente durchgeführt.

In jeweils 3 Fällen wurden medulläre und anaplastische Karzinome diagnostiziert. Bis auf einen Fall, bei dem nur noch eine Tumorsektion im palliativen Sinne durchgeführt werden konnte, wurde bei allen eine Komplettierung mit Lymphknotendissektion der zentralen und lateralen Kompartimente, in einem Fall beidseits, durchgeführt.

5.5 Allgemeine Überlegungen

Weltweit ist die Inzidenz an Schilddrüsenkarzinomen in den letzten 20 Jahren deutlich angestiegen (99).

In der Literatur wird eine Zunahme an papillären und eine Abnahme an follikulären Karzinomen beschrieben (145). Eine Ursache für die Zunahme an papillären Karzinomen wird u.a. in der subtileren Aufarbeitung der histologischen Präparate beschrieben (36).

Es stellt sich immer häufiger die Frage nach der optimalen Therapie des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Insbesondere spielt das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen prognostisch eine bedeutende Rolle.

5.6 Tumorgröße, Metastasierung und Therapie

In der vorliegenden Studie wurde unter anderem eine detailliertere Auswertung beim PTC und FTC bezüglich Lymphknotenmetastasen je nach Tumorgröße vorgenommen. Bei den Patienten mit nachgewiesenem FTC konnte in 1 von 8 Fällen (12,5 %) eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen werden, beim PTC wurde in 5 von 38 Fällen (ca. 13 %) eine Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten festgestellt. Es zeigte sich eindeutig, dass insbesondere beim PTC eine frühzeitige lymphogene Metastasierung stattfinden kann.

Mit zunehmender Tumorgröße steigt auch die Metastasierungsrate deutlich an. In Abb. 27 ist der Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Metastasierung beim PTC graphisch dargestellt.

Bei 28 Patienten wurde eine Tumorgröße von unter 1cm festgestellt, in einem Fall wurde eine Lymphknotenmetastase nachgewiesen. Bei 6 Patienten lag ein Tumor mit

einer Größe zwischen 1 und 2cm vor, auch hier wurde nur in einem Fall eine lymphogene Metastasierung festgestellt. 4 Patienten hatten eine Tumorgröße von über 2cm. Die Tumorchirurgie der lokoregionären Lymphknoten scheint also gerade beim PTC eine besondere Rolle zu spielen. Auch in anderen Studien spiegelt sich ein ähnliches Bild wie in unserem eigenen Patientengut wider.

In mehreren Studien konnten beim PTC Lymphknotenmetastasen oft bereits im Primäreingriff nachgewiesen werden (35-70%) (79,39,143). Auch hier zeigte sich ein Anstieg der Inzidenz von Lymphknotenmetastasen mit zunehmender Tumorgröße. Wie auch in einem unserer Fälle, sind in einer Studie von Machens (80) Lymphknotenmetastasen bereits bei Tumoren mit einem Durchmesser von unter 10mm nachgewiesen worden. Das Risiko der lymphogenen Metastasierung scheint jedoch bei der gekapselten, nichtinvasiven follikulären Variante des PTCs geringer zu sein (68).

Prognostisch war die Bedeutung von Lymphknotenmetastasen beim PTC lange umstritten. Schon in einer Studie von Simpson 1987 wurde auf den Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf das Vorkommen von Rezidiven hingewiesen (127). In neueren Studien wurde anhand multivariater Analysen der Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf die Prognose des Überlebens gezeigt (95). Demnach besagen aktuelle Daten unter Berücksichtigung unterschiedlich zusammengestellter Patientenkollektive, diagnostischer und therapeutischer Therapiestandards, dass Lymphknotenmetastasen beim PTC einen prognostischen Einfluss haben (55,78).

Für die operative Therapie und insbesondere für die gezielte Lymphknotendissektion einzelner Kompartimente ist das Muster der lymphogenen Metastasierung von großer Bedeutung. Mehrere Autoren beschreiben eine hauptsächlich cervicozentrale Metastasierung mit 35-70%. In nur geringfügig weniger Fällen mit 22-55% werden Metastasen ipsilateral, cervicolateral gefunden. In 5-15% der Fälle wurde eine kontralaterale, cervicolaterale Metastasierung nachgewiesen (39,79,143).

Beim follikulären Karzinom lässt sich bezüglich der lymphogenen Metastasierung keine eindeutige Aussage treffen. Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen steigt jedoch wie auch beim PTC mit zunehmender Tumorgröße an. Bei Tumorgrößen unter 20mm sind sie jedoch eher selten (80).

In unserem Patientenkollektiv wurde bei 9 Patienten ein FTC diagnostiziert. Alle Karzinome waren zum Zeitpunkt der Operation bereits größer als 20mm. Jedoch wurde nur in einem Fall ein N1 Stadium festgestellt. Bei 8 Patienten wurde eine prophylaktische Lymphadenektomie des cervicozentralen Kompartiments der betroffenen Seite durchgeführt.

6 Literaturverzeichnis

1. Ashcraft MW, van Herle AJ (1981) Management of thyroid nodules II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 3: 297-322
2. Assmann J, Komplettierungsoperation beim Schilddrüsenkarzinom, 2003
3. Auguste L-J, Attie JN: Completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 23 (1990) 429-439
4. Bäckdahl M, Wallin G, Löwhagen T, Auer G, Granberg PO (1987) Fine needle biopsy cytology and DNA analysis: their place in evaluation and treatment of patients with thyroid neoplasm. *Surg Clin North Am* 67: 197-212
5. Bay V Engel U, Zornig C (1988) Technik und Komplikationen bei Rezidiveingriffen an der Schilddrüse. *Wien Med Wochenschr* 100: 352-4
6. Bay V (1987) Chirurgie der Schilddrüse. *Therapiewoche* 37: 1870-1882
7. Beahrs O, Vandertoll DJ (1963) Complications of secondary thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 117: 535-40
8. Becker, W.: Pioneers in Thyroid Surgery, *Ann. Surg.* 185: 493-504, 1977
9. Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, et al. (1982) Survival time and cure in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastasis: Statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med* 23: 561-8
10. Besic N, Auersperg M, Golouh R (1999) Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid – a multivariate survival analysis. *Europ J Surg Oncol* 25: 599-605

11. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW (2000) Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 24: 891-7
12. Böcker W, Denk H, Heitz PH U (2004) *Pathologie*. S.396-400
13. Brunt LM, Wells SA jr (1987) Advances in the diagnosis and treatment of medullary carcinoma. *Endocrine Surg* 67:263
14. Bugis SP, Young JEM, Archibald SD, Chen VSM (1986) Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules. *Am J Surg* 152: 411-6
15. Cakmakli S, Aydingug S, Erdem E (1992) Post thyroidectomy hypocalcaemia: Does Arterial ligation play a significant role? *Int Surg* 77: 284-286
16. Calabro S, Auguste L-J, Attie JN: Morbidity of completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid carcinoma. *Head Neck Surg* 10 (1988) 235-238
17. Carangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J (1985) Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 55: 805-28
18. Chen H, Nicole TL, Udelsman R (1995) Follicular lesions of the thyroid. *Ann of Surg* 222: 101-6
19. Chen H, Udelsman R (1998) Papillary thyroid carcinoma: Justification for total thyroidectomy and management of lymph node metastases. *Surg Oncol Clinics of North Am* 4: 645-63
20. Clark OH (1982) total thyroidectomy- the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 196: 361-70

21. Connard RA (1977) Summary of thyroid findings in Marshallese 22 years after exposure to radioactive fallout. In: DeGroot LJ (ed) Radiation-associated thyroid carcinoma. Grune and Stratton New York: 241-57
22. Correa P, Chen VW (1995) Endocrine gland cancer. *Cancer* 75: 338-352
23. DeGroot LJ (1989) Diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 925-8
24. DeGroot LJ, Kaplan EL, Mc Cormick M, Strauss FH (1990) Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 414-24
25. De Jong SA, Demeter JG, Lawrence AM, Paloyan E: Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 112 (1992) 734-739
26. Delbridge L, Lean CL, Russel P, et al. (1994) Proton magnetic resonance and human thyroid neoplasia II: potential avoidance of surgery for benign follicular neoplasms. *World J Surg* 18: 512-7
27. Demmester-Mirkine N, Hooge L, Geertruyden J van, DeMaertelaer V (1992) Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 127: 854-858
28. Demeure MJ, Clark OH (1990) Surgery in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 19: 663-93
29. Desault, P. J.: Giraud, *Jour. De Chir. de Paris*, iii, 3, 1972
30. Deutsche Krebsgesellschaft: Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2002

31. Erikson UB, Tegler L, Lennquist S, et al. (1984) Serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma. *Acta Chir Scand* 150: 367-75
32. Firbas W, Keminger K (1989) Struma maligna. In: Kremer K, Lierse W, Platzer W, Schreiber HW, Weller S (Hrsg) *Chirurgische Operationslehre*, Bd. 1. Thieme Stuttgart, New York: 12-68
33. Foitzik T (1996) Systematik und Epidemiologie benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen. In Buhr HJ, Runkel N (Hrsg). *Operationskurs Schilddrüse* S. 1-15. Berlin: Blackwell Wissenschaftsverlag
34. Frable WJ (1986) The treatment of thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 112: 1200-3
35. Frandeschi S, Boyle P, Maisonneuve P, et al. (1993) The epidemiology of thyroid carcinoma. *Curr Rev Oncogen* 4:25
36. Freitag TH, Baier A, Dewitz D (1999) Alters und Geschlechtsverteilung beim primären Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom Tumortyp. *Zentralbibl. Chir* 124: 331-5
37. Genssenjäger, E.: Zur Strumachirurgie von Kocher bis heute, *Schweiz. Med. Wschr.* 123: 207-213, 1993
38. Gimm O, Dralle H (2007) Lymphknotenadenektomie beim Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 78: 182-193)
39. Gimm O, Ukkat J, Dralle H (1998) Determinated factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 22: 562-568

40. Gimm O, Dralle H (1997) Surgical strategies in papillary thyroid carcinoma. In: Schmid KW, Böcker W (eds) Thyroid pathology – current topics in pathology, vol 91. Springer Berlin, Heidelberg: 51-64
41. Gläser A (1993) Geschwülste der Schilddrüse. In: Gläser A (Hrsg) Krebsoperationen. Barth Leipzig, Berlin, Heidelberg: 11-22
42. Goellner JR, Gharlis H, Grant CS, et al. (1987) Fine needle aspiration of the thyroid 1980-1986. *Acta Cytol* 31: 587-90
43. Goretzki PE, Lyons J, Stacy-Phillips S (1992) Mutational activation of ras and gsp oncogenes in differentiated cancer and their biological implications. *World J Surg* 16: 576
44. Grant CS (1993) Management of differentiated carcinoma. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek HW (Hrsg) Struma maligna – derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 165-77
45. Hamberger B, Gharib H, Melton JL, Goellner JR, Zinsmeister AR (1982) Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 73: 381-4
46. Harvey H (1990) Diagnosis and management of the thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 23: 303-37
47. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goleiner JR, Ebersold JR, Bergstrahl EJ (1992) Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 6: 1139-47
48. Hoefnagel CA, Delprat CC, Zanin D, van der Schoot JB (1988) New radionuclide tracers for the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 13: 159-65

49. Hoelting TH, Buhr HJ, Herfarth C: Intraoperative tumor classification in papillary thyroid cancer- a diagnostic dilemma. *Eur J Surg Oncol* 21(1995) 353-356
50. Hofstädter F (1980) Frequency and morphology of malignant tumors of the thyroid before and after the introduction of iodine-prophylaxis. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 385: 263-70
51. Hohenberger W (1986) *Maligne Tumoren der Schilddrüse*. Berlin Springer Verlag, S.292-324
52. Hoie J, Stenwig AE (1992) Long term survival in patients with follicular thyroid carcinoma. The Oslo experience: variations with encapsulation, growth pattern, time of diagnosis, sex, age and previous surgery. *J Surg Oncol* 49: 226-30
53. Hölzer S (2000) *Studie zur Diagnostik, Therapie und Verlauf des Schilddrüsenkarzinoms*. Justus-Liebig-Universität Giessen Institut für medizinische Informatik
54. *Interdisziplinäre Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft und der deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2002*
55. Ito Y, Miyauchi A, Jikuzono T et al. (2007) Risk factors contributing to a poor prognosis of papillary thyroid carcinoma: Validity of UICC/AJCC TNM classification and stage grouping. *World J Surg* 31: 838-848
56. Jackson CE, Tashjian AH, Block MA (1973) Detection of medullary thyroid cancer by calcitonin assay in families. *Ann Intern Med* 78: 845-52
57. Junginger T (1999) *Leitlinie: Diagnostik und Therapie maligner Schilddrüsentumoren*. In: Junginger T, Hossfeld DK, Müller RP (Hrsg) *Leitlinien und Diagnostik zur Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltraktes und der Schilddrüse*. Demeter Stuttgart: 204-13

58. Junginger T, Niemann U (2002) Maligne Tumoren der Schilddrüse. In: Becker HD, Hohenberger W, Jungiger T, Schlag PM (Hrsg) Chir. Onkologie. Thieme, Stuttgart, New York, 570-96
59. Kahky MP, Weber RS (1993) Complications of surgery of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin N Am 73: 307-21
60. Katz AD 1981) Parathyreoid autotransplantation in patients with parathyreoid diseases and total thyreoidectomy. Am J Surg 142: 490-493
61. Khafif A, Rinaldo A, Silver CE, Shaha AR, Fliss DM, Rodrigo JP, Elsheikh MN, Ferlito A (2008) Paratracheal node dissection for well- differentiated cancer of the thyroid:
Indications, technique and results. Auris Nasus Larynx. 2008 Jan 31
62. Knijpens JL, Hanson B, Hamming JF, Ribot JG, Haak HR, Coebergh JW (1998) Trend in treatment and long term survival of thyroid cancer in southeastern netherlands 1960-1992. Eur J of Cancer 34: 1235-41
63. Kober F, Wolf G, Depisch D, Galvan G, Keminger K, et al. (1990) Schilddrüsenkarzinom. In: Steindorfer P (Hrsg) Manual der chirurgischen Krebstherapie. Springer Wien, New York: 35-48
64. Koch B, Simonis G, Farthman EH (1982) Differenzierte chirurgische Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms. Med. Welt. 33/27: 988-991
65. Koch, R.; Boettcher, M.; Huschitt, N.; Hülsewede, R.:
Muß der Nervus recurrens bei der Schilddrüsenresektion immer freipräpariert werden?
Eine prospektiv randomisierte Studie Chirurg 1996; 67: 927-932
66. Kocher, Th.: Chirurgische Operationslehre, 5. Auflage, Fischer, Jena 1907

67. Lang W, Attay Z, Georgii A (1978) The cytological classification of follicular tumors in the thyroid gland. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 378: 199-211
68. Lang BH, Lo CY, Chan WF et al. (2006) Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study of clinicopathologic features and long-term outcome. *World J Surg* 30: 752-758
69. Langenbecks *Arch Chir* 377 (1992) 34-44
70. Lennquist S (1986) Surgical strategy in thyroid carcinoma: a clinical review. *Acta Chir Scand* 152: 321-38
71. Lennquist S (1987) The thyroid nodule: diagnosis and treatment. *Surg Clin North Am* 67: 213-32
72. Levi F, Franceschi S, Te VC, Negri E, La Vecchia C (1990) Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Swiss Canton of Vaud. *J Cancer Res Clin Oncol*. 116: 639-647
73. Levin KE, Clark AH, Duh QY, Demeure M, Siperstein AE, Clark OH: Reoperative thyroidsurgery. *Surgery* 111 (1992) 604-609
74. Lind P, Langsteger W, Molnar M, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Gomez I (1998) Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid* 12: 1179-83
75. Lo Cy, Lam Ky, Wan Ky (1999) Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 177: 337-9
76. Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, Skinnary P, Sundblad R, Willems J (1979) Aspiration biopsy cytology (ABC) in tumors of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg Clin North Am* 59: 3-18

77. Löwhagen T, Willems JS, Lundell G, Sundblad R, Granberg PO (1981) Aspiration biopsy, cytology in diagnosis of thyroid cancer. *World J Surg* 5: 61-70
78. Lundgren CI, Hall P, Dickmann PW, Zedenius J (2006) Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer* 106: 524-531
79. Machens A, Hinze R, Thomusch o; Dralle H (2002) Pattern of nodul metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *Worl J Surg* 26: 22-28
80. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H (2005) The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 103: 2269-2273
81. Mazzaferri EL, Jhiang SM (1994) Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97: 418-38
82. Mazzaferri EL, Young RL (1981) Papillary thyroid carcinoma- a ten year follow up report of the impact of therapy in 567 patients. *Am J Med* 70: 511-23
83. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor W (1986) papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 through 1970: initial manifestions, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 61: 977-96
84. Meng W.: *Schilddrüsenerkrankungen*, Fischer Verlag 1974
85. Mitchie W, Duncan T, Stowers JM, Hmer-Hodges DW, Hems G., Bewscher PD, Hedley AD (1971) Mechanisms of hypocalcaemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Lancet* 1 (7698): 508-514
86. Niederle B, Soliman T, Fritsch A (1995) Die chirurgische Therapie maligner Schilddrüsentumoren. In: Boeckl O, Waclawiczek HW (Hrsg) *Standards in der Chirurgie*. Zuckschwerdt München, Bern, Wien, New York: 33-35

87. Nilson O, Linberg J, Zedenicus J (!998) Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25 year period. *World J Surg* 22: 725-30
88. Ozaki O, Ito K, Kbayashi K, Suzuki A, Manabe Y, HosodaY (1983) Familiar occurrence of differentiated, nonmedullary thyroid carcinoma. *world J Surg* 12: 565-71
89. Pasiaka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M: The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 16 (1992) 711-717
90. Passler C, Scheuba C, Prager G, et al. (1999) Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis. *Langenbeck's Arch Surg* 384: 284-93
91. Pelizzo MR, Toniato A, Grigoletto R (1997) Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma: uni- and multivariate analysis of prognostic factors (TNM-classification: Staging system included). *J Exp Clin Cancer Res* 16: 261-5
92. Petty GH (1992) Thyroid and parathyroid disease. In: Meyerhoff WL, Rice DH (eds.) *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Saunders Philadelphia: 779-801
93. Petti GH, Rowe M (1998) Concepts for thyroid surgery. *Am J Otolaryngol* 19: 387-93
94. Pezzullo L, Delrio P, Losito NS, Caraco C, Mozzillo N: Post-operative complications after completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 23 (1997) 215-18
95. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD (2005) The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well- differentiated thyroid Demnach cancer. *Am Surg* 71: 731-734

96. Raue F, Moos A (1992) Schilddrüsentumoren im Alter. In Röher HD, Weinheimer B (Hrsg.). Schilddrüse 1991. S. 485-491. Berlin New York: Walter de Gruyter
97. Rasmusson B, Borgeskov S, Holm-Hansen B (1980) Changes in serum calcitonin in Patients undergoing thyroid surgery *acta chir Scand* 146: 15-17
98. Riccabona G (1987) Thyroid cancer: its epidemiology, clinical features and treatment. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 6-50
99. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlander N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichmann M, Edwards BK. SEER Cancer Statistic Review, 1975-2005. National Cancer Institute
100. Rigberg D, Chandler C, Ashley S, Zuckerbraun L, Thompson J: Safety of completion thyroidectomy for multicentric carcinoma. *Am Surg* 64 (1998) 189-91
101. Roesler H (1987) Thyroid suppression and radioiodine treatment for thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 778-9
102. Röher HD (2001) Maligne Schilddrüsentumoren. In: Siewert JR (Hrsg) *Chirurgie*. 7. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 518-22
103. Röher HD (1999) Kommentar: Diagnostik und Therapie maligner Schilddrüsentumoren. In: Junginger T, Hossfeld DK, Müller RP (Hrsg) *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltraktes und der Schilddrüse*. Demeter Stuttgart: 214-7
104. Röher, H.-D.: Schilddrüse, aus: *Endokrine Chirurgie*. Hrsg.: H.-D- Röher, Thieme, Stuttgart New York, 1987

105. Röher HD (1990) Chirurgie der Schilddrüse. In: Röher HD (Hrsg), Breitner Chirurgische Operationslehre, Bd 1. 2. Aufl. Urban und Schwarzenberg München, Wien, Baltimore: 89-113
106. Ronga G, Fragasso G, Fiorentino A, Paserio E, Todino V, Tumarello MA (1988) Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy: Study of 1037 cases Int J Surg Sci 2: 151-154
107. Rossi RL, Cady B, Silvermann ML, Wool MS (1986) Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. World J Surg 10: 612-22
108. Sakamoto a (1997) Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: an aggressive type of tumor arising from thyroid follicular epithelium. In Schmid KW, Böcker W (Hrsg) Thyroid pathology- current topics in pathology, vol 91. Springer Berlin, Heidelberg: 45-50
109. Salvesen H, Njolstad Pr, Akslen La et al. (1991) Thyroid carcinoma: Results from surgical treatment in 211 consecutive patients. Eur J Surg. 157: 521-526
110. Samaan NA, Schultz PA, Hidney RC, et al. (1992) The results of various modalities of treatment of well- differentiated thyroid carcinoma. A retrospective review of 1599 patients. Clin Endocrinol Metab 75: 714-20
111. Sand J, Palkola K, Salmi J: Surgical complications after total thyroidectomy and resections for differentiated thyroid carcinoma. Ann Chir Gynaecol 85 (1996) 305-308
112. Sanders LE, Silvermann M (1998) Follicular and Hürthle cell carcinoma: Predicting outcome and directing therapy. Surgery 124:967
113. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H (1994): Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. World J Surg 18:559-568

114. Scheumann GF, Wegener G, Gimm O, Dralle H (1993) Lymphknotenmetastasierung beim papillären Schilddrüsenkarzinom. Bedeutung für Prognose und chirurgische Therapie. In Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek HW (Hrsg) Struma maligna- derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 231-7
115. Schmid KW,, Dockhorn-Downiczak B, Böcker W (1993) Intraoperative Gefrierschnittdiagnostik der Schilddrüse. Möglichkeiten und Grenzen einer Methode. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek HW (Hrsg) Struma maligna- derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 207-15
116. Schmid KW, Tötsch M, Hittmair A, Feichtinger H, Ladurner D, Hofstädter F (1989) Frequency of medullary thyroid carcinoma in an endemic area. Mod. Pathol 2: 90-3
117. Schmid KW, Tötsch M, Öfner D, Böcker W, Ladurner D (1997) Minimally invasive follicular carcinoma: a clinicopathological study. In: Schmid KW, Böcker W (eds) Thyroid pathology- current topics in pathology, vol 91. Springer Berlin, Heidelberg: 37-44
118. Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME, Arnold JE, Ryo UY, Pinsky S, Colamn M, Arnold MJ, Frohman LA (1977) Plasma thyreoglobulin in detecting thyroid carcinoma after child head and neck radiation. Ann Intern Med 86: 29-34
119. Schottenfeld D (1985) Epidemiology, etiology, and pathogenesis of head and neck cancer. In: Chretien PB, Johns ME, Shedd DP, Strong EW, Ward PH (eds) Head and Neck cancer, vol 1. Decker Philadelphia: 6-18
120. Schröder S, Dralle H (1989) Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma. In: Pfeiffer EF, Reaven GM, Hetzel WD, Hoffmann AR, Raue F, Gagel RF (eds) Hormone and metabolic research- supplement series vol 21. Thieme Stuttgart, New York: 26-8

121. Schultz AC (1980) Childhood irradiation and the incidence of thyroid cancer. *Minn Med* 63:535-8
122. Sebastian O, Gonzales JMR, Parizio PP, et al. (2000) Papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 135: 272- 7
123. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW (1993) Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Am J Surg* 166: 331-5
124. Shaha AR, DiMaio T, Webber C, Jaffe BM (1990) Intraoperative decision making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section. *Surgery* 108: 964-71
125. Shin DH, Mark EJ, Suen HC, Grillo HC (1993) Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on anatomic manner of extension of the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Human Pathol* 24: 866-70
126. Shore RE (1992) issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* 131:98
127. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS et al. (1987) Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 11587 patients. *Am J Med* 83: 479-488
128. Sophocleous 1994, Kasuga Y, Sugeno A, Kobayashi S, Masuda H, Iida F (1993) The outcome of patients with thyroid carcinoma and Grave's disease. *Surg Today* 23: 9-12
129. Sophocleous S (1994) Das differenzierte low-risk Schilddrüsenkarzinom, Diagnose, Therapie, Nachsorge und Prognose. Diss. MHH

130. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelman R (1998) The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 228: 320-30
131. Steiner, H.: Die historische Entwicklung der Kropfchirurgie. *Hippokrates*, Heft 20, 1962
132. Steinmüller T, Klupp J, Wenking S, Neuhaus P: Complications associated with different surgical approaches to differentiated thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 384 (1999) 50-53
133. Stoffer SS, van Dyke DL, Bach JV, Szpunar W, Weiss L (1986) Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Med Genet* 25: 775-82
134. Sungler P, Lexer G, Holzinger J, Waclawiczek HW, Boeckl O, Galvan G, Pimpl W (1995) Das suspekthe Zellpunktat- differenziertes chirurgisches Vorgehen. In: Boeckl O, Waclawiczek HW (Hrsg) *Standards in der Chirurgie*. Zuckschwerdt München, Bern, Wien, New York: 27-32
135. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, Bigos St, et al. (1998) Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 129: 622-7
136. Tenvall J, Lundell G, Hallquist A (1994) Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery in anaplastic thyroid cancer group. *Cancer* 74: 1348-54
137. Thomusch, O.; Sekulla, C.; Ukkat, J.; Gastinger, I.; Lippert, H.; Dralle, H.: Qualitätssicherungsstudie benigne und maligne Struma. Prospektive multizentrische Erhebungsstudie mit 7617 Patienten *Zentralbl. Chir.* 2001; 126: 664-671
138. Tielens ET, Sherman S, Hruban RH, Ladenon PW (1994) Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 73: 424-31

139. Tisell LE, Hansson G, Jansson S (1989) Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid. In: Pfeiffer EF, Reaven GM, Hetzel WD, Hoffmann AR, Raue F, Gagel FR (eds) Hormone and metabolic research- supplement series vol 21. Thieme Stuttgart, New York: 29-31
140. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C (1985) Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 55: 794-804
141. Vellar, I. D. A.: Thomas Peel Dunhill. The forgotten man of thyroid surgery. *Med. Hist.* 18: 22-50, 1974
142. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA (1990) Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Cancer* 9: 321-30
143. Wada N, Duh QY, Sugino K et al. (2003) Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 237: 399-407
144. Wehrli, H.: Beitrag zur Schilddrüse, Diss. Zürich 1983
145. Wey W, Heitz PU, Müller-Brand J et al.(1985) Die Struma maligna: Wandlungen im Erscheinungsbild und in der Strategie der Behandlung. *HNO* 33: 385-394
146. Williams ED (1980) Pathology and natural history. In: Duncan W (eds) Thyroid cancer. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 47-55
147. Wingert, D. J.; Friesen, S. R.; Iliopoulos, J. I.; Pierce, G. E.; Thomas, J. H.; Hermreck, A. S.: Post-Thyroidectomy Hypocalcemia. Incidence and Risk Factors. *Am. J. Surg.* 1986; 152: 606-609

148. Woolner LB (1971) Thyroid carcinoma: pathologic classification with data on prognosis. *Semin Nucl Med* 1: 481-502
149. Zidan J, Kassem S, Kuten A (2000) Follicular carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors, treatment and survival. *Am J Clin Oncol* 23: 1-5
150. Zornig, C.; de Heer, K.; Koenecke, S.; Engel, U.; Bay, V.:
Darstellung des Nervus recurrens bei Schilddrüsenoperationen – Standortbestimmung
Chirurg 1989; 60: 44-48

7 Anhang

7.1. Liste der Tabellen

Tabelle 1: Einteilung Malignome

Tabelle 2: TNM-Klassifikation 6. Auflage 2002 (gültig ab 01.01.2003)

Tabelle 3: Patientenkollektiv 2006

Tabelle 4: Patientenkollektiv 2007

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom

Tabelle 6: Durchschnittsalter Patienten mit Schilddrüsenkarzinom

7.2 Liste der Abbildungen

Abb. 1: gekapseltes papilläres Karzinom

Abb. 2: Starke Vergrößerung

Abb. 3: Kleines papilläres Karzinom vom großzelligen Typ in einer Hashimoto-Thyreoiditis

Abb. 4: Papilläres Karzinom mit typischem papillärem Darstellungsmuster

Abb. 5: Follikuläres Karzinom, onkozytäre Differenzierung

Abb. 6: Follikuläres Karzinom, onkozytärer Typ, starke Vergrößerung

Abb. 7: Gekapseltes follikuläres Karzinom

Abb. 8: Gekapseltes follikuläres Karzinom

Abb. 9: Einteilung der cervico-mediastinalen Lymphknotenkompartimente beim Schilddrüsenkarzinom (Dralle)

Abb. 10: Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen im Patientenkollektiv 2006

Abb. 11: Altersverteilung von Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung im Jahr 2006

Abb. 12: Altersverteilung weiblicher Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung 2006

Abb. 13: Altersverteilung männlicher Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung 2006

Abb. 14: Darstellung Patientenkollektiv 2007

Abb. 15: Altersverteilung Patienten mit benigner Erkrankung 2007

Abb. 16: Altersverteilung weiblicher Patienten mit benigner Erkrankung 2007

Abb. 17: Altersverteilung männlicher Patienten mit benigner Erkrankung 2007

Abb. 18: Altersverteilung aller Karzinompatienten 2006

Abb. 19: Altersverteilung aller Karzinompatienten 2007

Abb. 20: Altersverteilung aller Karzinompatienten 2006 und 2007

Abb. 21: Geschlechtsverteilung der Karzinompatienten 2006

Abb. 22: Geschlechtsverteilung der Karzinompatienten 2007

Abb. 23: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Karzinomarten 2006

Abb. 24: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Karzinomarten 2007

Abb. 25: Primäre Operationstechnik bei Karzinompatienten

Abb. 26: Primäreingriffe und Komplettierungseingriffe 2006

Abb. 27: Komplettierungseingriffe 2007

Abb. 28: Postoperative Hypocalcämie bei Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung im Jahr 2006

Abb. 29: Postoperative Hypocalcämie bei Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung im Jahr 2007

Abb. 30: Postoperative Hypocalcämie bei Patienten mit maligner Erkrankung im Jahr 2006

Abb. 31: Postoperative Hypocalcämie bei Patienten mit maligner Erkrankung im Jahr 2007

Abb. 32: Anzahl der postoperativen Recurrensparesen

Abb. 33: Durchschnittsgröße PTC und FTC in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus

Abb. 34: Anteil „kleiner“ Karzinome PTC

Abb. 35: Anteil „kleiner“ Karzinome FTC

Abb. 36: Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit der Tumorgröße

Abb. 37: Verteilung der Tumorgrößen bei FTC und PTC

Abb. 38: Lokoregionäre Lymphknotengruppen der Schilddrüse

8 Lebenslauf

9 Danksagung

Meiner Familie für die stete Unterstützung.