

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Peter Bruch

und der Klinik für Allgemein Chirurgie der
St. Vincentius Kliniken Karlsruhe
Direktor: Prof. Dr. med. Erhard Kiffner

Subtotale versus totale Thyreoidektomie in der Therapie des papillären Mikrokarzinomes

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von
Katharina Kelling
aus Stuttgart
Lübeck 2009

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Erhard Martin Kiffner

2. Berichtstatter/Berichtstatterin: Prof. Dr. med. Klaus Diedrich

Tag der mündlichen Prüfung 22.01.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.01.2010

Gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät-

1. Einleitung	1
1.1. Klassifizierung der Schilddrüsenkarzinome.....	3
1.2. Pathogenese der Schilddrüsenkarzinome	6
1.3. Diagnostik der Schilddrüsenkarzinome	7
1.4. Die Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen	7
1.5. Fragestellung	11
1.5.1. Primäre Studienfrage.....	11
1.5.2. Sekundäre Studienfragen.....	12
2. Material und Methoden	12
2.1. Datenerhebung	12
2.2. Operative Eingriffsabfolgen.....	15
2.3. Histologische Evaluierung	15
2.4. Adjuvante Radiojodtherapie.....	17
2.5. Laboruntersuchungen im Rahmen der Nachsorge	17
2.6. Definition der Komplikationen	17
2.7. Gruppeneinteilung	18
2.8. statistische Auswertung.....	19
3. Ergebnisse.....	20
3.1. Studienpopulation.....	20
3.2. Vergleich der subtotalen Thyreoidektomie (Gruppe S) mit der totalen Thyreoidektomie (Gruppe T)	24
3.3. Vergleich der Multifokalität in den Subgruppen Au und Am.....	27
3.4. Operative Komplikationen	29
3.5. Adjuvante Behandlung.....	32
3.6. Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben.....	34
4. Diskussion	36
5. Zusammenfassung	49
6. Literaturverzeichnis	50
7. Danksagung	61
8. Lebenslauf	62

1. Einleitung

Erkrankungen der Schilddrüse werden durch eine Funktionsveränderung, eine Größenzunahme (Struma) oder einer Kombination der beiden definiert.

Schilddrüsenerkrankungen, wie auch das Schilddrüsenkarzinom, gehen in der Regel mit einer Struma einher (89). Die Prävalenz der Struma in Deutschland wird mit Werten zwischen 33% und 36% angegeben (93, 127). Epidemiologisch spricht man von einer endemischen Struma, wenn innerhalb eines Gebietes mehr als 10% der Bevölkerung von einer Schilddrüsenvergrößerung betroffen sind.

Die Therapieoptionen bei Strumen sind vielfältig und reichen von der medikamentösen Therapie über die operative Therapie bis hin zur Radiojodtherapie. Die Indikation zur Therapie einer euthyreoten Struma ergibt sich aus der Beschwerdesymptomatik des Patienten und dem möglichen Risiko der Entstehung von Folgekrankheiten (111).

Schilddrüsenneoplasien stellen im Gegensatz zur Jodmangelstruma eine eher seltene aber wichtige Differentialdiagnose dar. Die Symptomatik beim Schilddrüsenkarzinom ist sehr variabel (95).

Schilddrüsenmalignome zählen in Deutschland mit einer Inzidenz von 1-5 pro 100.000 Einwohner und Jahr zu den seltenen Tumoren (7). Frauen sind üblicherweise 2- bis 3-mal häufiger betroffen als Männer. Insgesamt machen maligne Schilddrüsentumore bei Männern 0,5% und bei Frauen 1,5% aller malignen Tumore aus (109). Die Schilddrüsenkarzinome unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich ihrer Pathologie und ihrer Metastasierungswege, sondern auch im Bezug auf ihren klinischen Verlauf. Hieraus ergeben sich Unterschiede in den Prognosen und der Variabilität der therapeutischen Ansätze. Während der überwiegende Anteil der Schilddrüsenkarzinome seinen Ursprung entweder aus den Follikelzellen (95-97% aller Schilddrüsenkarzinome) oder von den Kalzitinin produzierenden C-Zellen (< 3-5%) nimmt, gibt es darüber hinaus selten auftretende Karzinome, die ihren Ursprung aus verschiedenen metaplastischen Läsionen, entwicklungsgeschichtlichen Resten oder ektopem Gewebe wie dem Thymus nehmen.

Gemäß der WHO-Klassifikation von 2004 werden die von den Follikelzellen ausgehenden Karzinome in differenzierte Karzinome mit sehr guter Lebenserwartung, gering differenzierte Karzinome mit weniger guter Lebenserwartung und undifferenzierte (anaplastische) Karzinome mit infauster Prognose unterteilt (Tab. 1).

Tab. 1: Histologische Klassifikation der Schilddrüsentumore WHO 2004 (24)

<p>Schilddrüsenkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none">- papilläres Karzinom- follikuläres Karzinom- gering differenziertes Karzinom- undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom- Plattenepithelkarzinom- Mukoepidermoidkarzinom- Sklerosierendes Mukoepidermoidkarzinom mit Eosinophilie- Muzinöses Karzinom- Medulläres Karzinom- Gemischtes medulläres und Follikelzell-Karzinom- Spindelzelltumor mit Thymus-ähnlicher Differenzierung- Karzinom mit Thymus-ähnlicher Differenzierung
<p>Schilddrüsenadenom und verwandte Tumoren</p> <ul style="list-style-type: none">- Follikuläres Adenom- Hyalinisierender trabekulärer Tumor
<p>Andere Schilddrüsentumoren</p> <ul style="list-style-type: none">- Teratom- Primäres Lymphom und Plasmozytom- Ektopisches Thymom- Angiosarkom- Tumoren der glatten Muskulatur- Periphere Nervenscheidentumoren- Paragangliom- Solitärer fibröser Tumor- Tumor der follikulären dendritischen Zellen- Langerhans-Zell-Histiozytose- Metastasen

1.1. Klassifizierung der Schilddrüsenkarzinome

1.1.1 Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)

Das PTC ist ein maligner epithelialer Tumor mit immunhistochemischem Thyreoglobulin-Nachweis als Zeichen der Follikelzelldifferenzierung, charakteristischen Kernmerkmalen und einer charakteristischen Histologie. Zu diesen Kernmerkmalen zählen neben Vergrößerung, ovaler Form, Elongation und dachziegelartigem Überlappen auch die Aufhellung der Kerne oder das Vorliegen von sogenannten Milchglaskernen. Des weiteren zeigen die Kerne eine unregelmäßige Kontur mit Eindellungen, Pseudoeinschlüssen und Einkerbungen (24).

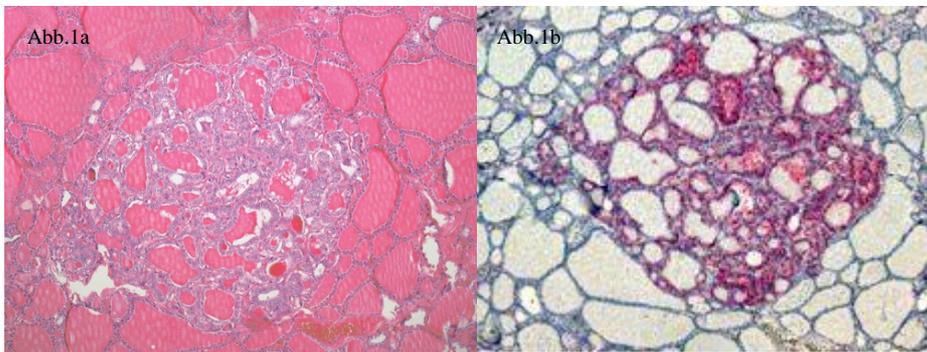


Abb. 1: 1,2 mm großes papilläres Schilddrüsenkarzinom
Färbung HE, b. Immunhistochemische Darstellung mit Galektin-3

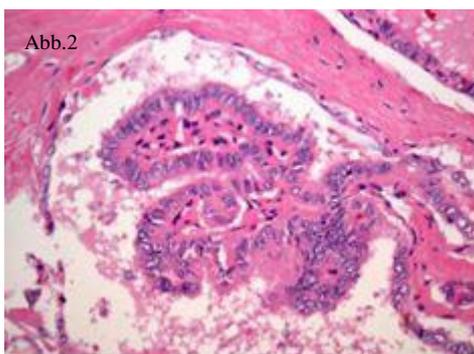


Abb. 2: Papille eines papillären Schilddrüsenkarzinoms. Papillen bestehen aus gefäßführenden bindegewebigen Anteilen, die von Tumorzellen bedeckt werden (Färbung HE)

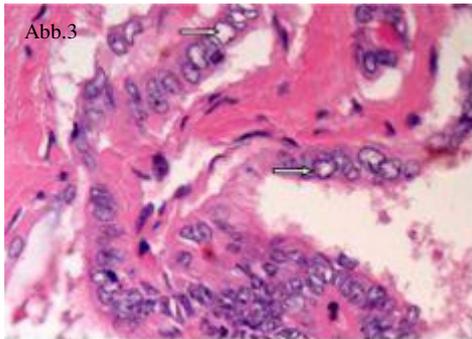


Abb. 3: Unregelmäßige Kerne mit betonter Kernmembran, Überlagerung der Kerne und intranukleäre Aufhellungen (Pfeile) sind charakteristische zytologische Merkmale des papillären Schilddrüsenkarzinoms (Färbung HE)

Mit einer Häufigkeit von 50-80 % ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom das häufigste Karzinom des Follikelepithels (57, 101). Charakteristisch für das papilläre Karzinom ist neben der lymphogenen Metastasierung, sein multifokales und in bis 50% der Fälle bilaterales Auftreten (14, 91). Hämatogen metastasiert es erst spät. Die Prognose des papillären Schilddrüsenkarzinoms ist mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von bis zu 96% als sehr gut zu werten (51, 66, 69, 76). Sie hängt allerdings entscheidend von der Tumorgöße (schlechtere Prognose bei Tumoren >1cm) sowie dem Alter bei Diagnosestellung ab (schlechter bei höherem Lebensalter). Als prognostisch ungünstig gelten des weiteren ein multizentrischer Tumorbefall, organüberschreitendes Wachstum sowie eine Lungenmetastasierung (51, 66, 69, 76).

Bei einer Tumorgöße ≤ 1 cm spricht man entsprechend der WHO-Definition von einem papillären Mikrokarzinom („papillary microcarcinoma“, PMC) (17, 53, 97, 128). Wie bei den größeren Schilddrüsentumoren besteht auch bei Mikrokarzinomen ein Bezug zwischen der Tumorgöße und der Prognose. Prognostische Unterschiede lassen sich bereits zwischen einer Tumorgöße von 0,5cm und 1,0cm feststellen. Bei papillären Schilddrüsenkarzinomen steigt das kumulative Risiko für ein extrathyreoidales Tumorwachstum ab einer Tumorgöße > 5mm (73, 94).

1.1.2 Follikuläres Karzinom (FTC)

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom ist ein maligner Schilddrüsentumor mit Follikelzellendifferenzierung, jedoch ohne die morphologischen Kernmerkmale des papillären Schilddrüsenkarzinoms (24). Es metastasiert im Gegensatz zum PTC ganz überwiegend hämatogen in die Lungen, das Skelettsystem und das Gehirn. Bei 10% der

minimal-invasiven und 50% der grob-invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinome treten primär Fernmetastasen auf. Minimal-invasive follikuläre Schilddrüsenkarzinome zeigen lediglich einzelne Gefäßeinbrüche und/oder Kapseldurchbrüche. Beim Nachweis multipler Gefäßeinbrüche und/oder breiter Kapseldurchbrüche ist der Tumor als grob invasives FTC zu klassifizieren. Die Zehnjahresüberlebensrate des minimal-invasiven FTC liegt bei 80-90%, die des grob-invasiven FTC bei 50%.

1.1.3 Gering differenziertes Karzinom (PDTC)

Das gering differenzierte Karzinom ist ein aggressiver und häufig letaler Tumor, der morphologisch und biologisch zwischen den differenzierten (follikulären und papillären) und den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen steht (103). Sein Anteil an den Schilddrüsenkarzinomen mit Follikelzellursprung beträgt 4-7%. Metastasen lassen sich meist bereits primär nachweisen und finden sich überwiegend in den Lungen und dem Skelettsystem. Die Zehnjahresüberlebensrate beträgt beim gering differenzierten Schilddrüsenkarzinom 25-35% (126).

1.1.4 Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom (ATC)

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist ein hoch maligner Tumor, der seinen Ursprung aus den Follikelzellen nimmt. Bei diesen Tumoren ist immunhistochemisch kein Thyreoglobulin nachweisbar. Der Anteil der ATC an allen Schilddrüsenkarzinomen beträgt 2-15%. Trotz Therapie versterben die meisten Patienten innerhalb eines halben Jahres, meist an Folgen des lokalen Tumorwachstums (108).

1.1.5 Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist als maligner Schilddrüsentumor mit Zeichen der C-Zell-Differenzierung definiert (24). Von diesen Karzinomen sind 20-50% genetisch determiniert und treten autosomal-dominant vererbt als isoliertes familiäres MTC oder im Rahmen eines MEN2A- oder MEN2B-Syndroms auf. Bei medullären Schilddrüsenkarzinomen handelt es sich um langsam wachsende Tumore. Dennoch weisen 60% der Patienten mit sporadischem MTC bereits primär Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen auf. Die Zehnjahresüberlebensrate beträgt bei dieser Form von Schilddrüsenkarzinomen 85% (108).

1.2. Pathogenese der Schilddrüsenkarzinome

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung gilt bislang als einzige gesicherte Ursache für die Entstehung von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (50, 78, 110). Langzeituntersuchungen zeigen, dass nach externer Bestrahlung speziell papilläre Schilddrüsenkarzinome entstehen. Die Gefährdung ist umso größer, je jünger das der Strahlung ausgesetzte Individuum ist. Das Zeitintervall zwischen Bestrahlung und Manifestierung der Erkrankung beträgt hier zwischen 10 und 40 Jahren. Beispiele hierfür sind u. A. die Atombombenversuche auf dem Bikini Atoll und der Reaktorunfall in Chernobyl (19). In beiden Fällen kam es nach Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung zu einer signifikant erhöhten Inzidenz und Mortalität von Schilddrüsenkarzinomen (18, 30, 122).

Eine solch direkte Korrelation konnte für den Jodmangel, der als wichtigste Ursache der Strumabildung gilt, bislang nicht nachgewiesen werden. Die Inzidenz von follikulären und undifferenzierten Karzinomen ist in Jodmangelgebieten erwiesenermaßen höher, die von papillären Karzinomen jedoch geringer (47, 63, 66, 87, 95).

Eine chronische Stimulation der Schilddrüse durch TSH bzw. Autoantikörper wird als ein weiterer Faktor der Karzinogenese angesehen (38, 116, 120). In Fällen der Hyperthyreose scheint der klinische Verlauf unter Umständen ungünstiger zu sein. Studien beschreiben eine Malignominzidenz von 2,3% aller Fälle von Hyperthyreose und von 4,1% beim M. Basedow (83).

Neben der externen Bestrahlung spielt auch die Genetik eine Rolle bei der Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen. Bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und somit auch den papillären Schilddrüsenkarzinomen, wird die familiäre Häufung als Teil der familiären Krebs syndrome, wie zum Beispiel der familiären adenomatösen Polyposis betrachtet (71). Genetische Faktoren sind also auch hier von Bedeutung, wenn auch nicht in dem Ausmaß wie beim medullären Schilddrüsenkarzinom (22, 35, 56, 58, 65, 70).

1.3. Diagnostik der Schilddrüsenkarzinome

Die Abklärung der Dignität eines Knotens in einer insgesamt vergrößerten oder auch normal großen Schilddrüse stellt eine besondere Schwierigkeit in der Schilddrüsendiagnostik dar. Präoperativ stehen zur Abschätzung der Dignität die Ultraschalluntersuchung, die Szintigraphie sowie die Feinnadelpunktion zur Verfügung.

1.4. Die Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen

1.4.1. Die operative Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen

Die Therapie der Wahl in der Behandlung des Schilddrüsenkarzinomes unter kurativem Ansatz ist die operative Therapie (112).

Schilddrüsenoperationen können mit unterschiedlicher Radikalität durchgeführt werden. Man unterscheidet bei Eingriffen an der Schilddrüse zwischen der Thyreoidektomie, der funktionellen Thyreoidektomie, der subtotalen Schilddrüsenresektion, der Strumaresektion sowie der Knotenexstirpation.

Bei der Thyreoidektomie wird extrakapsulär eine vollständige Entfernung der Schilddrüse vorgenommen. Wird lediglich eine Schilddrüsenseite entfernt, spricht man von einer Hemithyreoidektomie bzw. Lobektomie.

Die funktionelle Thyreoidektomie bezeichnet ein Verfahren bei dem ein schmaler dorsaler Kapselsaum belassen wird.

Von einer subtotalen Schilddrüsenresektion spricht man, wenn unter ausgedehnter Resektion etwa 4-5 ml makroskopisch normalen Restgewebes belassen werden.

Bei der Strumaresektion wird ein- oder beidseitig Strumagewebe vor allem unter Einbeziehung jeglicher knotiger Strukturen entfernt. Ziel hierbei ist intaktes Schilddrüsengewebe zu erhalten und auf beiden Seiten im dorsalen und kranialen Bereich Drüsenreste von etwa Regelgröße (15-21g) zu belassen.

Wird ein solitärer Schilddrüsenknoten mit einem schmalen umgebenden Gewebssaum aus dem Schilddrüsenparenchym selektiv exzidiert, spricht man von einer Knotenexstirpation (6).

1.4.2. Die Lymphadenektomie im Rahmen der operativen Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen

Schilddrüsenkarzinome metastasieren lymphogen in zervikale und mediastinale Lymphknoten. Zur Beschreibung der lokoregionären Lymphknotenmetastasierung der Schilddrüsenkarzinome ist die anatomisch-chirurgische Einteilung von Dralle geeignet. Hiernach werden die Lymphknotengruppen in vier Kompartimente zusammengefasst (31). Unterschieden werden das zervikozentrale Kompartiment 1a und 1b, das die submentalen, submandibulären sowie die oberen mediastinalen Lymphknoten enthält, von den Kompartimenten 2, 3 und 4. Inhalt der Kompartimente 2 und 3 sind die kranio-jugulären, die medio-jugulären, die kaudo-jugulären, die dorsal-zervikalen sowie die supraklavikulären Lymphknoten. Kompartiment 2 beschreibt hierbei die rechtsseitigen-, Kompartiment 3 die linksseitigen Strukturen. In Kompartiment 4 sind die regionären Lymphknoten des oberen Mediastinums zusammengefasst. Abbildung 4 stellt die Kompartimente graphisch dar.

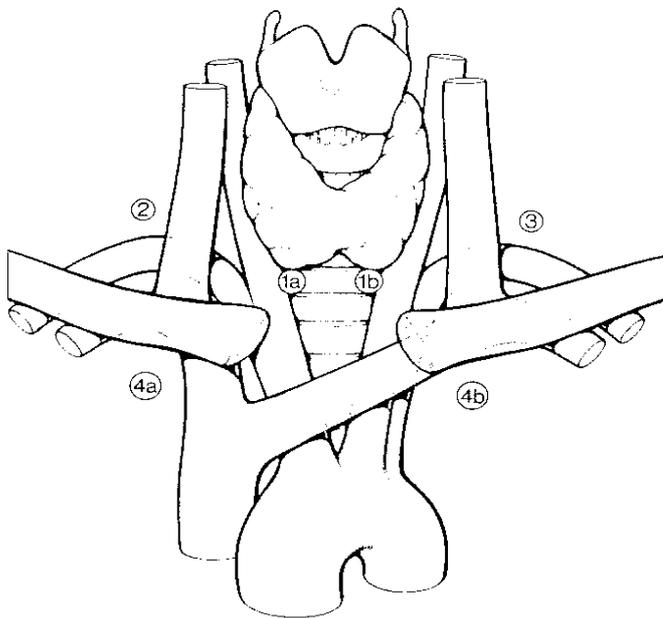


Abb. 4: Einteilung des zervikomediastinalen Lymphknotenkompartimentes (31-33)

Ebenso wie die Schilddrüsenoperation kann auch die Lymphknotenentfernung unterschiedlich radikal durchgeführt werden. Hier unterscheidet man zwischen:

- Funktioneller Neck Dissection mit Erhaltung des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis interna, des N. accessorius und des N. phrenicus
- Selektiver Neck Dissection bei der nicht alle Level exzidiert werden; beispielsweise wird bei jugulärem Lymphknotenbefall häufig auf die Exzision nicht suspekter Lymphknoten am N. accessorius verzichtet.
- Selektiver Lymphadenektomie, hier werden nur einzelne, vergrößerte Lymphknoten aus einem Kompartiment exzidiert. Es werden ausschließlich suspekte Lymphknoten entnommen.
- Sampling: Exzision von Fett/Drüsengewebe aus einem Kompartiment. Liegt ein Tumordurchbruch durch die Lymphknotenkapsel vor, muss unter Umständen ein N. recurrens oder eine V. jugularis interna mitreseziert werden.
- Systematischer Lymphadenektomie bei der ein Kompartiment en bloc exzidiert wird.

Die Lymphadenektomie kann entweder als therapeutische Lymphadenektomie, beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen oder als elektive, prophylaktische Lymphadenektomie, routinemäßig im Rahmen des Stagings, auch ohne Anhalt für Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden.

In der Lymphknotenchirurgie wird aus diagnostischen und prognostischen Gründen die Entfernung des zentralen Kompartimentes durchgeführt. Bei papillären und follikulären Karzinomen erfolgt die weitere Lymphknotenchirurgie in der Regel je nach Ausdehnung der Erkrankung. Bei den medullären Karzinomen wird aufgrund ihrer irregulären Ausbreitungswege in der Regel ausgedehnter operiert (31, 72).

1.4.3. Die adjuvante Therapie von Schilddrüsenkarzinomen

Eine hoch dosierte Radiojodtherapie sollte gemäß der Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft bei allen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen zur Ablation des nach Thyreoidektomie verbliebenen Schilddrüsenrestgewebes durchgeführt werden (26, 28, 29). Als Ausnahme gilt das unifokale papilläre Mikrokarzinom unter 1cm Größe ohne lymphogene oder Fernmetastasierung. Die Therapie erleichtert die Detektion von jodspeichernden Lymphknoten- bzw. Lokalrezidiven, da die ablativ Radiojodtherapie postoperativ verbliebene Schilddrüsenreste eliminiert. Somit wird eine Optimierung der Nachsorge durch ein „leeres“ Schilddrüsenbett in der Jod¹³¹-Szintigraphie erreicht. Vermehrte Jodspeicherung im Schilddrüsenbett nach ablativer Radiojodtherapie ist somit

als Metastasen-suspekt zu werten. Neben der Ablation des Schilddrüsenrestes wird diese Therapie auch bei Inoperabilität oder zur Behandlung von Fernmetastasen eingesetzt.

Die perkutane Radiatio wird bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien und unter palliativen Gesichtspunkten eingesetzt (64, 106).

Die Chemotherapie ist primär schlecht differenzierten oder anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen und Tumoren, die nach leitliniengerechter Operation und Radiojodtherapie einen progredienten Verlauf zeigen, vorbehalten. Bei papillären, follikulären und medullären Karzinomen stellt sie ein Reserveverfahren mit palliativem Charakter dar, das selten zur Anwendung kommt (1).

Postinterventionell wird bei papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen die Suppression des endogenen TSH mittels exogen zugeführtem Schilddrüsenhormon befürwortet (36, 40, 96).

1.4.4. Die operative Behandlung des papillären Mikrokarzinoms

Für die Behandlung papillärer Mikrokarzinome stehen verschiedene operative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Als papilläre Mikrokarzinome werden uni- oder multifokal auftretende papilläre Schilddrüsenkarzinome bezeichnet, deren Tumordurchmesser der größten Läsion 1cm nicht übersteigt. Ihre Prognose hinsichtlich des Überlebens und der lokalen Rezidivfreiheit gilt als ausgezeichnet (28). Der überwiegende Teil der Patienten mit papillärem Mikrokarzinom zeigt keine Einschränkung der Lebenserwartung (97). Die Frage der adäquaten Therapie dieser Form von Schilddrüsenkarzinomen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Eingeschränkte Resektionsverfahren werden bei papillären Mikrokarzinomen mehrheitlich als angemessen erachtet, obwohl auch bei diesen Karzinomen ein multifokales Tumorauftreten und Lymphknotenmetastasen nicht sicher ausgeschlossen werden können.

Im Allgemeinen gilt die Hemithyreoidektomie auch ohne folgende Radiojodtherapie als ausreichende Therapie des papillären Mikrokarzinomes. Handelt es sich um einen postoperativ erhobenen Zufallsbefund nach Strumaresektion, gilt bei kompletter Entfernung des Mikrokarzinomes eine Nachoperation nicht als erforderlich. Gemäß der Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft ist bei einem solitären, papillären Karzinom mit einem maximalen Durchmesser von 1cm oder weniger (pT1a) und fehlendem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen, die Lobektomie oder Hemithyreoidektomie onkologisch adäquat.

Bei nach beidseitiger subtotaler Schilddrüsenresektion zufällig gefundenem solitärem papillärem Karzinom bis 1cm (pT1a) gilt eine Nachoperation als nicht erforderlich, sofern der Tumor im Gesunden reseziert ist und keine Hinweise auf Lymphknotenmetastasen bestehen.

Diese Therapieempfehlungen beruhen auf der sehr guten Prognose des papillären Mikrokarzinomes unter Berücksichtigung der mit einer Nachoperation assoziierten Morbidität (6, 25).

Trotz der guten Prognose finden sich jedoch auch bei papillären Schilddrüsenkarzinomen \leq 1cm multifokale Herde und/oder Lymphknotenmetastasen. Zur Steigerung der onkologischen Sicherheit werden papilläre Mikrokarzinome an den St. Vincentius Kliniken Karlsruhe aus diesem Grunde grundsätzlich mit einer totalen Thyreoidektomie sowie anschließender Radiojodtherapie behandelt. Ob diese Therapiemaßnahmen gerechtfertigt sind, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

1.5. Fragestellung

Papilläre Mikrokarzinome haben hinsichtlich des Überlebens und der lokalen Rezidivfreiheit eine ausgezeichnete Prognose. Hinsichtlich der adäquaten Therapie dieser Form von Schilddrüsenkarzinomen finden sich in der aktuellen Literatur keine einheitlichen Empfehlungen. Obwohl auch bei papillären Mikrokarzinomen multifokale Herde und Lymphknotenmetastasen beschrieben werden, gelten eingeschränkte Operationsverfahren bei dieser Tumorentität mehrheitlich als angemessen, bei denen letztlich eine Tumorfreiheit nicht bewiesen werden kann.

Ziel der vorliegenden Studie ist die Evaluierung eines empirisch begründeten Therapiekonzeptes an einem Krankenhaus der Regelversorgung, beim histologischen Nachweis eines papillären Mikrokarzinomes.

1.5.1. Primäre Studienfrage

Findet man im Rahmen der totalen Thyreoidektomie mehr multifokale Karzinome im Vergleich zur subtotalen Thyreoidektomie.

1.5.2. Sekundäre Studienfragen

Welchen Einfluss hat die totale Thyreoidektomie im Vergleich zur subtotalen Thyreoidektomie auf:

1. die Rezidivfreiheit
2. das Überleben
3. die Komplikationsrate

Damit soll die klinische Frage beantwortet werden, in wieweit es gerechtfertigt ist, bei einem im Rahmen einer subtotalen Thyreoidektomie zufällig gefundenen papillären Mikrokarzinom, eine Komplettierungsoperation durchzuführen. Des Weiteren soll geklärt werden, ob die Radiojodtherapie beim papillären Mikrokarzinom von therapeutischem Nutzen ist.

2. Material und Methoden

2.1. Datenerhebung

Die Studienfragen werden anhand einer retrospektiven Auswertung der Krankenakten der Patienten bearbeitet, die sich zwischen 1994 und 2004 in der Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Visceralchirurgie der St. Vincentius Kliniken in Karlsruhe, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Freiburg, zu einer operativen Behandlung ihrer Schilddrüsenerkrankung befanden. In die Studie wurden operierte Patienten mit nachgewiesenem papillären Mikrokarzinom der Schilddrüse aufgenommen. Alle Patientendaten wurden anonymisiert aufgenommen und verarbeitet, die hiesige Ethikkommission äußerte keine Bedenken.

Als Untersuchungsmaterial dienten außer den Krankenakten der chirurgischen Klinik, die Unterlagen der nuklearmedizinischen Klinik und der endokrinen Ambulanz des Hauses. Die pathologischen Befunde wurden durch das Institut für Pathologie der St.Vincentius Kliniken erhoben. Aus den oben genannten Akten wurden Daten zu den prätherapeutischen Befunden, dem operativen Vorgehen, den histopathologischen Gutachten, der postoperativen Behandlung und der Nachsorge erhoben.

Inhalte der Akten waren:

I. Die prätherapeutischen Befunde. Die präoperative Diagnostik wurde in der Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Gefäßchirurgie vorgenommen. Sie umfasste im Allgemeinen neben der Anamnese sowie der körperlichen Untersuchung, eine Bestimmung der Schilddrüsenwerte, eine präoperative Sonographie des Schilddrüsenbettes und der Halsweichteile, eine Schilddrüsenzintigraphie, sowie eine präoperative zytologische Untersuchung. Da die sonographische und szintigraphische Detektion papillärer Mikrokarzinome aufgrund ihrer geringen Größe präoperativ häufig nicht eindeutig bzw. überhaupt nicht möglich ist, wurden die Sonographie- und Szintigraphiebefunde nach eindeutiger histologischer Sicherung der Diagnose, retrospektiv erneut betrachtet, um Hinweise auf das Vorliegen eines Mikrokarzinomes zu entdecken.

Die prätherapeutischen Befunde wurden anhand folgender Parameter aufgeschlüsselt:

- Name
- Alter
- Geschlecht
- Behandlungsdatum
- Anamnese
- Ergebnisse der präoperativen Palpation
- Befunde der präoperativen Sonographie
- Resultate der präoperativen Szintigraphie
- präoperative Laborbefunde
- Ergebnisse der präoperativen Feinnadelpunktion
- präoperativer HNO-Befund
- Befund des präoperativen Röntgen-Thorax
- Zusammenfassung der präoperativen Befunde

II. Angaben über die operative Therapie. Ausführliche Berichte über Art und Datum der Erst-Operation, Radikalität des operativen Eingriffes, mögliche Folgeoperationen sowie Komplikationen in Zusammenhang mit dem operativen Vorgehen, wie z.B. das Auftreten eines postoperativen Hypoparathyreoidismus oder einer Recurrensparese.

Die Angaben zur operativen Therapie wurden anhand folgender Parameter aufgeführt:

- Datum, Art und Befund der Erstoperation
- Intraoperative Palpation
- Datum, Art und Befund der Zweitoperation
- Mögliche Folgeoperationen
- Komplikationen (transiente/permanente Recurrensparese und/oder Hypoparathyreoidismus)

III. Histopathologische Befunde. In allen Akten fanden sich ausführliche histologische Befundberichte. Die postoperative Einteilung der Schilddrüsenkarzinome erfolgte anhand der zum Zeitpunkt der Operation aktuellen TNM-Klassifikation.

Speziell wurden folgende Parameter erhoben:

- ausführlicher histologischer Befundbericht der Erstoperation
- ausführlicher histologischer Befundbericht der Zweit- und möglichen Folgeoperationen
- pTNM-Klassifikation
- uni-/ multifokales Auftreten des Karzinoms
- Lymphknotenmetastasen
- Tumorlokalisierung

IV. Angaben über die postoperative Behandlung. Die postoperative Radiojodtherapie stellt in den St. Vincentius Kliniken einen integralen Bestandteil der Therapie des papillären Mikrokarzinomes dar. Sie wird allen Patienten nach subtotaler oder totaler Thyreoidektomie zur Verbesserung der Nachsorge und Erhöhung der Sicherheit angeboten. Die erhobenen Parameter waren:

- Befunde der postoperativen Szintigraphie
- Befunde der ersten postoperativen Radiojodtherapie
- Befunde des ersten Posttherapieszintigramms
- Befunde der zweiten Radiojodtherapie
- Befunde des zweiten Posttherapieszintigramms

V. Die Nachsorge. Die beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom halbjährlich, nach fünf Jahren jährlich, durchzuführenden Nachsorgeuntersuchungen umfassten die

Anamnese und körperliche Untersuchung, eine Sonographie der Halsregion sowie die Bestimmung des Thyreoglobulins im Serum. Des Weiteren erfolgte die Reevaluation operationsbedingter Komplikationen. Die Nachsorgeuntersuchungen wurden in der endokrinen Ambulanz des Hauses oder durch die betreuenden Hausärzte durchgeführt. Der Nachsorgestatus wurde durch Auswertung der Akten der endokrinen Ambulanz und durch telefonische Nachfrage bei den betreuenden Hausärzten erhoben. Von besonderer Bedeutung waren im Rahmen der Nachsorge die folgenden Parameter:

- Auftreten eines Rezidives
- Todesfälle
- Evaluation der iatrogenen Komplikationen: Recurrensparese und Hypoparathyreoidismus

2.2. Operative Eingriffsabfolgen

Als Erstoperierte wurden in dieser Arbeit alle Patienten bezeichnet, die zum ersten Mal wegen eines papillären Schilddrüsenkarzinomes an der Schilddrüse operiert wurden. Als Komplettierungsoperation wurden die zu einer totalen Thyreidektomie vervollständigten Operationen bezeichnet. Rezidivoperationen sind Operationen, die aufgrund eines aufgetretenen Rezidivs durchgeführt wurden.

2.3. Histologische Evaluierung

Die Einteilung der Schilddrüsenkarzinome erfolgt anhand der TNM-Klassifikation. Da in der vorliegenden Studie die Therapie papillärer Mikrokarzinome $\leq 1\text{cm}$ evaluiert wird, hatte die Neuauflage der TNM-Klassifikation der UICC von 2003 keinen Einfluss auf das Patientenkollektiv (Tab. 4). In der TNM-Klassifikation von 1997 werden T1-Tumore der Schilddrüse als $\leq 1\text{cm}$ definiert (34). 2003 wurde das T1-Stadium auf Tumore $\leq 2\text{cm}$ erweitert, wobei das Stadium T1a Tumore $\leq 1\text{cm}$ beschreibt und das Stadium T1b Tumore zwischen $> 1\text{cm}$ und $\leq 2\text{cm}$ umfasst. Gemäß der TNM-Klassifikation von 2003 handelt es sich bei den Patienten in dieser Studie um Patienten im Tumorstadium T1a (34).

Tab. 2: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome von 1997 und 2003 (34)

1997	2003
<p>T (Primärtumor)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tx Primärtumor nicht beurteilbar - T0 Primärtumor nicht nachweisbar - T1 Tumordurchmesser < 1cm, auf die Schilddrüse beschränkt - T2 Tumordurchmesser 1-4cm, auf die Schilddrüse beschränkt - T3 Tumordurchmesser über 4cm, auf die Schilddrüse beschränkt - T4 Tumoren jeder Größe mit Ausdehnung über die Schilddrüsenkapsel hinaus 	<p>T (Primärtumor)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tx Primärtumor nicht beurteilbar - T0 Primärtumor nicht nachweisbar - T1a Tumor <= 1cm auf die Schilddrüse begrenzt - T1b Tumor 1-2cm, begrenzt auf die Schilddrüse - T2 Tumor > 2 und < 4cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse - T3 Tumor > 4cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung - T4a Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens - T4b Tumor infiltriert die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis <p>Alle undifferenzierten/anaplastischen Karzinome werden als T4 klassifiziert</p>
<p>N (regionale Lymphknoten)</p> <ul style="list-style-type: none"> - N0 Keine Metastasen in mindestens 6 untersuchten Lymphknoten - N1 Regionale Lymphknotenmetastasen - N1a – Metastasierung in ipsilaterale zervikale Lymphknoten 	<p>N (regionale Lymphknoten)</p> <ul style="list-style-type: none"> - N0 kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen - N1 regionäre Lymphknotenmetastasen - N1a Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen prälaryngeale und Delphi-Lymphknoten)

<ul style="list-style-type: none"> - N1b – Metastasierung in bilaterale, mediane oder kontralaterale zervikale oder mediastinale Lymphknoten 	<ul style="list-style-type: none"> - N1b Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
M (Fernmetastasen) <ul style="list-style-type: none"> - M0 keine Fernmetastasen - M1 Fernmetastasen 	M (Fernmetastasen) <ul style="list-style-type: none"> - M0 keine Fernmetastasen - M1 Fernmetastasen

2.4. Adjuvante Radiojodtherapie

Die meisten Patienten an den St. Vincentiuskliniken erhielten eine postoperative Radiojodtherapie mit durchschnittlich 3,8 GBq. Ziel ist eine vollständige Elimination verbliebener Schilddrüsenreste zur Vereinfachung der Nachsorge.

2.5. Laboruntersuchungen im Rahmen der Nachsorge

Im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge wurden die Laborparameter TSH-0, fT3, fT4, TG, Calcium und Phosphat regelmäßig bestimmt. Postoperativ gelten national für diese Laborparameter folgende Normwerte:

TSH-0: 0,35-4,5 mU/l, fT3-ria: 2,3-4,2 pg/ml, fT4-ria: 0,9-1,8 ng/dl, TG: < 0,2 ng/ml
Calcium: 2,1-2,6 mmol/l, Phosphat: 2,5-4,5 mg/dl.

Thyreoglobulin, als „Tumormarker“, hat in der Nachsorge des papillären Mikrokarzinomes einen besonderen Stellenwert, da nach radikaler Thyreoidektomie kein Thyreoglobulinbildendes Gewebe mehr vorhanden sein sollte und der Thyreoglobulinwert somit unterhalb der Nachweisgrenze liegen sollte.

2.6. Definition der Komplikationen

Recurrensparesen, die nach einem ½ Jahr weiterhin bestanden, wurden als permanent angesehen, da sich strukturell geschädigte Nerven im Allgemeinen innerhalb eines halben Jahres wieder erholen (45). Funktionseinschränkungen, die demnach kürzer als ein halbes Jahr anhielten, wurden als passagere Recurrensparesen gewertet. Ausschlaggebend war hierbei der klinische Eindruck. Auch im Falle eines postoperativ aufgetretenen Hypoparathyreoidismus wurde retrospektiv zwischen einer temporären und persistierenden Beeinträchtigung unterschieden. Ein temporär auftretender Hypoparathyreoidismus wurde

angenommen, wenn postoperativ eine substituionspflichtige, hypokalzämische Symptomatik vorlag. Hielt diese auch im zweiten postoperativen Jahr oder länger an, wurde der Hypoparathyreoidismus als permanent gewertet.

2.7. Gruppeneinteilung

Zur Beantwortung der primären Studienfrage wurden die Patienten retrospektiv in zwei Gruppen unterteilt:

Gruppe S: alle Patienten, die eine subtotale Thyreoidektomie erhielten

Gruppe T: alle Patienten, die eine totale Thyreoidektomie erhielten. Bis auf zwei Patienten, die die totale Thyreoidektomie im Primäreingriff erhielten, handelt es sich hierbei um zweizeitig operierte Patienten

Die primäre Studienfrage soll klären, ob die Rate multifokaler Karzinome bei der totalen Thyreoidektomie im Vergleich zur subtotalen Thyreoidektomie ansteigt.

Innerhalb der Gruppe T wurden die Patienten weiterhin in die Subgruppen *Au* und *Am* unterteilt:

Gruppe Au: Patienten der Subgruppe Au zeigten im Rahmen der Erstoperation einen unifokalen Karzinomherd.

Gruppe Am: Patienten der Subgruppe Am zeigten bereits nach dem ersten Schilddrüseneingriff ein multifokales Tumoraufreten.

Zur Beantwortung der sekundären Studienfragen wurden die Patienten unseres Kollektivs in folgende Gruppen unterteilt (Tab. 3):

- Patienten der Gruppe A erhielten im Anschluss an eine totale Thyreoidektomie mindestens eine Radiojodtherapie.
- Patienten der Gruppe B erhielten im Anschluss an eine subtotale Thyreoidektomie eine postoperative Radiojodtherapie

- Gruppe C enthält die Patienten, die eine Radiojodtherapie nach Schilddrüsenoperation ablehnten

Tab. 3 : Therapeutisches Vorgehen in den Subgruppen A-C

	Patienten- zahl	Subtotale Thyreoidektomie	Totale Thyreoidektomie	Radiojodtherapie
Gruppe A	80	-	+	+
Gruppe B	14	+	-	+
Gruppe C	12	+/-	+/-	-

2.8. statistische Auswertung

Das Alter der Patienten wurde als quantitativer Parameter beschreibend anhand von Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie den Quartilen dargestellt und mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Da keine signifikante Abweichung von einer Normalverteilung nachweisbar war, wurde für den Zweistichprobenvergleich der t-Test und im Mehrstichprobenfall eine Varianzanalyse eingesetzt.

Nominal und ordinal skalierte Größen wurden anhand von absoluten und prozentualen Häufigkeiten beschrieben, die Gegenüberstellung erfolgte anhand von Kontingenztafeln. Der Chi-Quadrat-Test wurde eingesetzt, um je zwei dieser Größen auf Abhängigkeiten zu prüfen, im Falle zu kleiner erwarteter Häufigkeiten wurde der Exakte Fisher-Test herangezogen. Für die statistische Gegenüberstellung zweier abhängiger Größen dieser Skalierung wurde der McNemar-Test eingesetzt. Es wurde stets zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt. Eine α -Adjustierung aufgrund multiplen Testens wurde nicht durchgeführt. Die Ergebnisse wurden entsprechend rein explorativ beschrieben und interpretiert. Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS für Windows, Version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes von Januar 1994 bis Januar 2004 wurden in der Abteilung für Chirurgie der St. Vincentius Kliniken Karlsruhe 5229 Schilddrüsenoperationen durchgeführt. Der Anteil der Karzinomoperationen hieran betrug 7,2% (n=375/5229). Bei 28,5% (n=107/375) der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wurde in diesem Zeitraum ein papilläres Mikrokarzinom diagnostiziert (Abb. 5). Die Inzidenz des papillären Mikrokarzinomes bezogen auf die Gesamtzahl der Schilddrüseneingriffe in den Jahren 1994-2004 lag bei 2,1%.

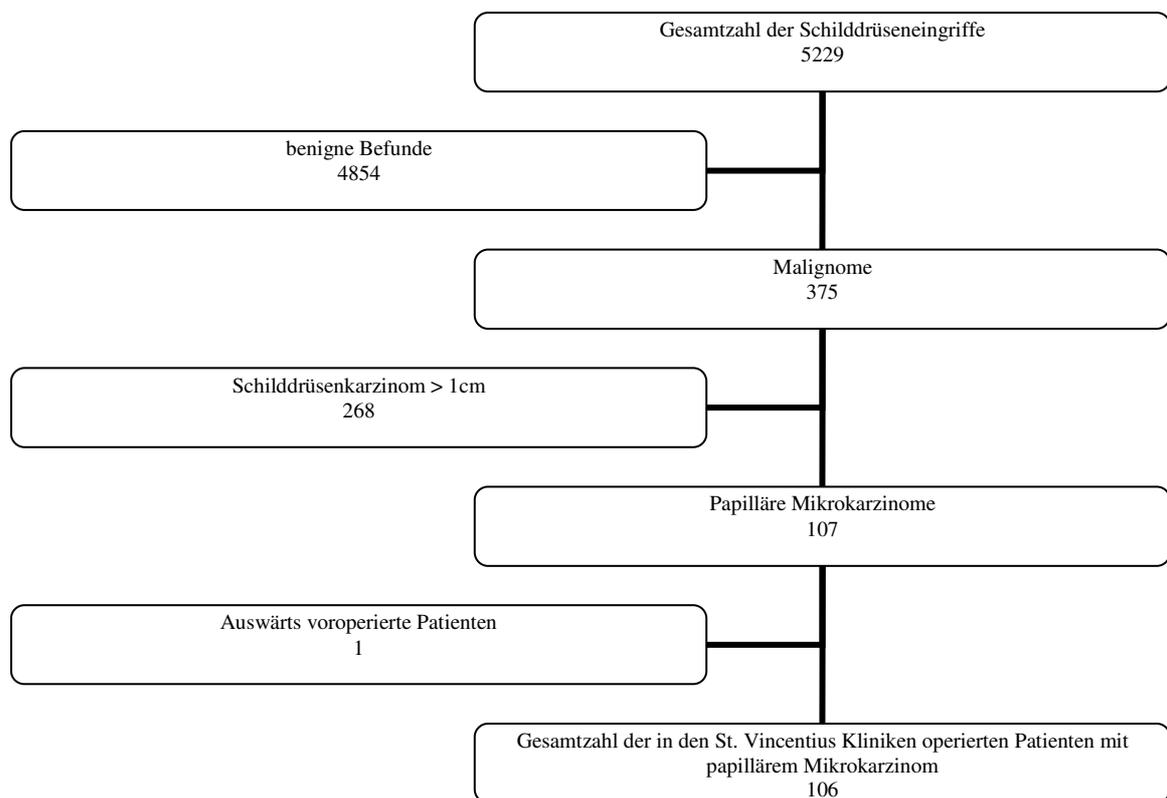


Abb. 5: Schilddrüseneingriffe an den St. Vincentius Kliniken Karlsruhe

Im Mittel wurden pro Jahr 9,7 papilläre Mikrokarzinome diagnostiziert. Eine Patientin des Kollektivs wurde extern voroperiert. Sie wird deshalb im Folgenden aus der Studie ausgeschlossen. In 80,2% der Fälle (n=85/106) handelte es sich bei den papillären Mikrokarzinomen um Zufallsbefunde im Rahmen einer Schilddrüsenoperation. Ein präoperativer Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom bzw. der zytologische Nachweis eines Karzinoms lag bei 19,8% (n=21/106) der Patienten unseres Kollektivs vor (Tab. 4).

Tab. 4: Verteilung der papillären Mikrokarzinome über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren

Jahr	zufällig diagnostiziert n= 85	dringender V.a. das Vorliegen eines Karzinoms/ bekanntes Karzinom n= 21	Summe n=106
1994	5	2	7
1995	9	2	11
1996	6	0	6
1997	7	2	9
1998	8	0	8
1999	6	1	7
2000	8	2	10
2001	7	2	9
2002	13	5	18
2003	13	5	18
2004	3	0	3

Bei 106 Patienten wurde ein papilläres Mikrokarzinom der Schilddrüse diagnostiziert. 77,4% (n=82/106) der Patienten waren Frauen. 22,6% der Patienten waren Männer (n=24/106). Das Durchschnittsalter aller Patienten bei Therapiebeginn betrug 49,1 +/- 12,6 Jahre (min-max 22-80).

Tab. 5: Geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung

	Zufällig entdecktes Karzinom n (%)	Dringender V.a. das Vorliegen eines Karzinoms/ bekanntes Karzinom n (%)	Gesamtzahl n (%)
Männer	18 (75,0%)	6 (25,0%)	24 (100%)
Frauen	67 (81,7%)	15 (18,3%)	82 (100%)
Gesamt	85 (80,2%)	21 (19,8%)	106 (100%)

Der häufigste Grund für die Einweisung zur operativen Behandlung war in unserem Patientenkollektiv mit 69,8% (n=74/106) eine Struma nodosa. Bei 13,2% (n=14/106) waren suspekte Zellen in der Punktionsszytologie eines auffälligen Schilddrüsenknotens, bei 2,8% (n=3/106) ein gesichertes Karzinom in der zytologischen Untersuchung die Ursache für die Einweisung zur Schilddrüsenoperation. Bei weiteren 2,8% (n=3/106) erfolgte die Einweisung aufgrund einer raschen Halsumfangszunahme. In 0,9% (n=1/106) der Fälle bestand CT-morphologisch der V.a. ein Schilddrüsenkarzinom. 4,7% (n=5/106) der Patienten wurden wegen eines bestehenden Hyperparathyreoidismus in Kombination mit einer Struma nodosa eingewiesen. Bei weiteren 4,7 % (n=5/106) der Fälle war eine bestehende Schilddrüsenvergrößerung im Rahmen einer Autoimmunthyreoiditis der Grund für die Aufnahme zur Schilddrüsenoperation. In 0,9% (n=1/106) fanden sich keine Angaben über die Gründe zur Einweisung.

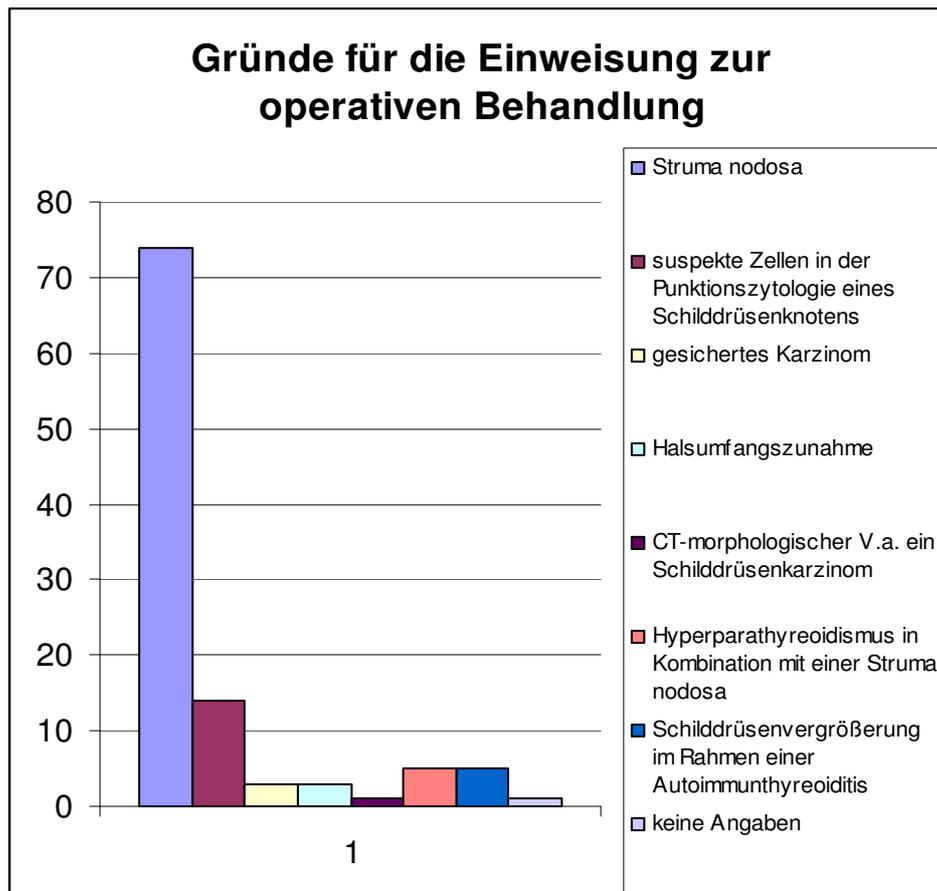


Abb. 6: Gründe für die Einweisung zur operativen Therapie

Eine Sonographie wurde präoperativ bei 79,2 % (n=84/106) der Patienten durchgeführt. Als Kriterien für das mögliche Vorliegen eines Karzinoms gelten echoarme, umschriebene Läsionen, jedoch auch echokomplexe Läsionen. Der Verdacht auf ein grob infiltratives Tumorwachstum besteht bei einer unregelmäßigen Begrenzung umschriebener echoarmer Läsionen. Bei grobfleckigen Verkalkungen bis 0,5 mm besteht der Verdacht auf ein papilläres Karzinom, wohingegen Mikroverkalkungen verdächtig sind für das Vorliegen eines medullären Karzinoms. Allein durch den retrospektiven Abgleich des histopathologischen Befundes fand sich in 54,8% (n=46/84) der Fälle eine Übereinstimmung zwischen dem präoperativ als suspekt beschriebenen Bezirk und dem papillären Schilddrüsenkarzinom. In 45,2% (n=38/84) ergab sich sonographisch keinerlei Hinweis auf das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms.

Eine Szintigraphie wurde bei 75,5% (n=80/106) der Patienten im Rahmen der präoperativen Diagnostik durchgeführt. Als Kriterium für das Vorliegen eines Malignoms

gilt die Feststellung eines szintigraphisch minderbelegten, eines sogenannten kalten Knotens. Der retrospektive Abgleich des histopathologischen mit dem szintigraphischen Befund ergab in 33,8% (n=27/80) eine Übereinstimmung zwischen dem szintigraphisch kalten Knoten und dem papillären Mikrokarzinom. Bei 66,2% (n=53/80) der Patienten fand sich keine Übereinstimmung zwischen dem Szintigraphiebefund und dem papillären Mikrokarzinom.

Bei 37,7% (n=40/106) der Patienten wurde vor dem Primäreingriff eine Feinnadelpunktion eines verdächtigen Schilddrüsenknotens durchgeführt. 47,6% (n=40/84) der sonographisch beschriebenen Herde wurden sonographisch gesteuert punktiert. Der Verdacht auf einen malignen Schilddrüsentumor bzw. einen Tumor unklarer Dignität wurde in 42,5% (n=17/40) der Fälle gestellt. In 57,5% (n=23/40) wurde kein Hinweis auf einen Tumor gefunden.

Eine Zusammenfassung der präoperativ durchgeführten Untersuchungen mit der zugehörigen Sensitivität zeigt Tabelle 6.

Tab. 6: Sensitivitäten der präoperativ durchgeführten Diagnostik unter Berücksichtigung der retrospektiven Analyse

	Sonographie n=84	Szintigraphie n=80	Feinnadelpunktion n=40
Sensitivität	54,8%	33,8%	42,5%

3.2. Vergleich der subtotalen Thyreoidektomie (Gruppe S) mit der totalen Thyreoidektomie (Gruppe T)

Bei 106 Patienten wurde im Rahmen der histologischen Aufarbeitung ein papilläres Mikrokarzinom diagnostiziert. Die operative Behandlung bestand in einer subtotalen oder totalen Thyreoidektomie.

Zur Beantwortung der primären Studienfrage, ob die Rate multifokaler Karzinome bei totaler Thyreoidektomie im Vergleich zur subtotalen Thyreoidektomie ansteigt, erfolgte eine Einteilung der Patienten in die Gruppen S und T (Abb. 7).

Gruppe S enthält diejenigen Patienten die eine subtotale Thyreoidektomie erhielten.

Auf die Gruppe S entfallen 18,9% (n=20/106) der Patienten, bei ihnen wurde eine subtotale Thyreoidektomie durchgeführt. Die subtotale Thyreoidektomie erfolgte in 95,0% (n=19/20) durch eine einzeitige Operation. Bei einem Patienten wurde die subtotale Thyreoidektomie in zweizeitiger Sitzung durchgeführt 5,0% (n=1/20)

Gruppe T enthält die Patienten, bei denen eine totale Thyreoidektomie durchgeführt wurde. Auf die Gruppe T entfallen 81,1% (n=86/106) der Patienten. Bei 2,3% (n=2/86) Patienten wurde die totale Thyreoidektomie im Rahmen der Primäroperation durchgeführt. Bei 97,7% (n=84/86) wurde die totale Thyreoidektomie im Rahmen eines zwei- oder mehrzeitigen Vorgehens durchgeführt.

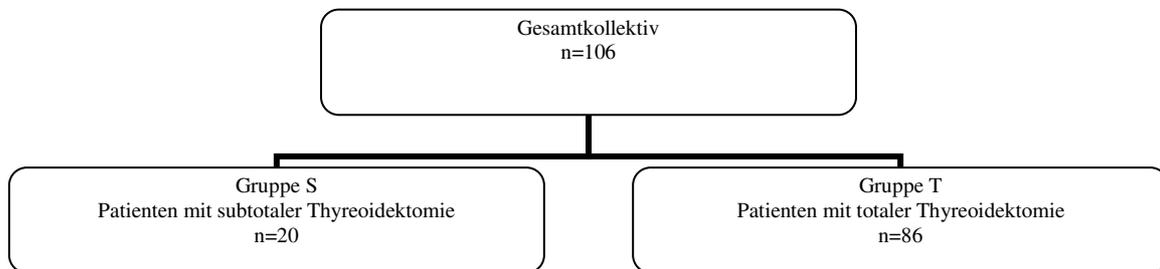


Abb. 7: Aufteilung der 106 Patienten in die Gruppen S und T

Das Durchschnittsalter der Patienten in Gruppe S betrug $53,8 \pm 12,9$ (32-80) Jahre, das Durchschnittsalter der Patienten in Gruppe T lag bei $48,0 \pm 12,3$ (22-79) Jahren. Es fand sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Patienten der Gruppe S und den Patienten der Gruppe T ($p=0,064$).

75,0% (n=15/20) der Patienten in Gruppe S waren weiblich, 25,0% (n=5/20) männlich.

In der Gruppe T lag der Frauenanteil bei 77,9% (n=67/86). 22,1% (n=19/86) der Patienten der Gruppe T waren männlich. Es konnte keine Abhängigkeit zwischen dem Geschlecht und den Gruppen S und T nachgewiesen werden ($p=0,772$).

67,0% (n=71/106) der Patienten unserer Studie erhielten eine Lymphadenektomie. In 33,0% (n=35/106) der Fälle wurde aufgrund eines intraoperativ unauffälligen Situs auf eine Lymphadenektomie verzichtet.

Innerhalb der Gruppe T erhielten 79,1% (n= 68/86) der Patienten eine Lymphadenektomie, bei 20,9% (n=18/86) der Patienten innerhalb dieser Gruppe wurde aufgrund eines makroskopisch unauffälligen Situs auf eine Lymphadenektomie verzichtet. Bei 23,3%

(n=20/86) der Patienten in Gruppe T wurde eine Lymphadenektomie im Kompartiment I vorgenommen. In 17,4% (n=15/86) der Fälle wurden die Lymphknoten in Kompartiment I und II entfernt. 18,6% (n=16/86) der Patienten der Gruppe T erhielten eine Lymphadenektomie der Kompartimente I und III. Eine Lymphknotenentfernung der Kompartimente I, II und III erfolgte in 16,3% (n=14/86). Bei 1,2% (n=1/86) Prozent der Patienten wurden die Lymphknoten in den Kompartimenten I-IV entfernt. Eine Lymphadenektomie der Kompartimente I und IV wurde bei 2,3% (n=2/86) der Patienten vorgenommen.

Innerhalb der Gruppe S erhielten 15,0% (n=3/20) der Patienten eine Lymphadenektomie, bei 85,0% (n=17/20) der Patienten in dieser Gruppe wurde bei intraoperativ unauffälligem Situs auf eine Lymphadenektomie verzichtet. Bei 15,0% (n=3/20) der Patienten in Gruppe S wurde eine Lymphadenektomie im Kompartiment I vorgenommen.

In Gruppe T wurde signifikant häufiger eine Lymphadenektomie durchgeführt als in Gruppe S ($p < 0,001$).

69,8% (n=74/106) der papillären Mikrokarzinome traten unifokal auf. Es lies sich jeweils nur ein Karzinomherd innerhalb des resezierten Schilddrüsengewebes nachweisen. In 2,7% (n=2/74) dieser Fälle mit unifokalem Karzinom fanden sich Lymphknotenmetastasen.

30,2% (n=32/106) der Patienten mit papillärem Mikrokarzinom zeigten ein multifokales Auftreten des Karzinoms mit mehr als einem Tumorherd innerhalb des Schilddrüsengewebes. In 15,6% (n=5/32) dieser Fälle fand sich neben dem multifokalen Befund zusätzlich eine Lymphknotenmetastasierung. (Abb. 8).

Es fand sich demnach in unserem Gesamtkollektiv eine Abhängigkeit zwischen der Multifokalität des Karzinomes und einer Lymphknotenmetastasierung ($p = 0,025$)

Innerhalb der Gruppe T traten 63,9% (n=55/86) der Karzinome unifokal auf. 3,6% (n=2/55) der unifokalen Mikrokarzinome in Gruppe T zeigten Lymphknotenmetastasen.

Bei 36,1% (n=31/86) der Patienten in der Gruppe T lag ein multifokales Mikrokarzinom vor. In 16,1% (n=5/31) dieser Fälle zeigten die multifokalen Karzinome zusätzlich Lymphknotenmetastasen.

Innerhalb der Gruppe S traten 95,0% (n=19/20) der Mikrokarzinome unifokal auf. Bei 5,0% (n=1/20) der Patienten der Gruppe S lag ein multifokales Mikrokarzinom vor. Lymphknotenmetastasen traten in der Gruppe S nicht auf.

In unserem Kollektiv traten in der Gruppe T signifikant mehr multifokale Tumore auf, als in der Gruppe S ($p=0,006$).

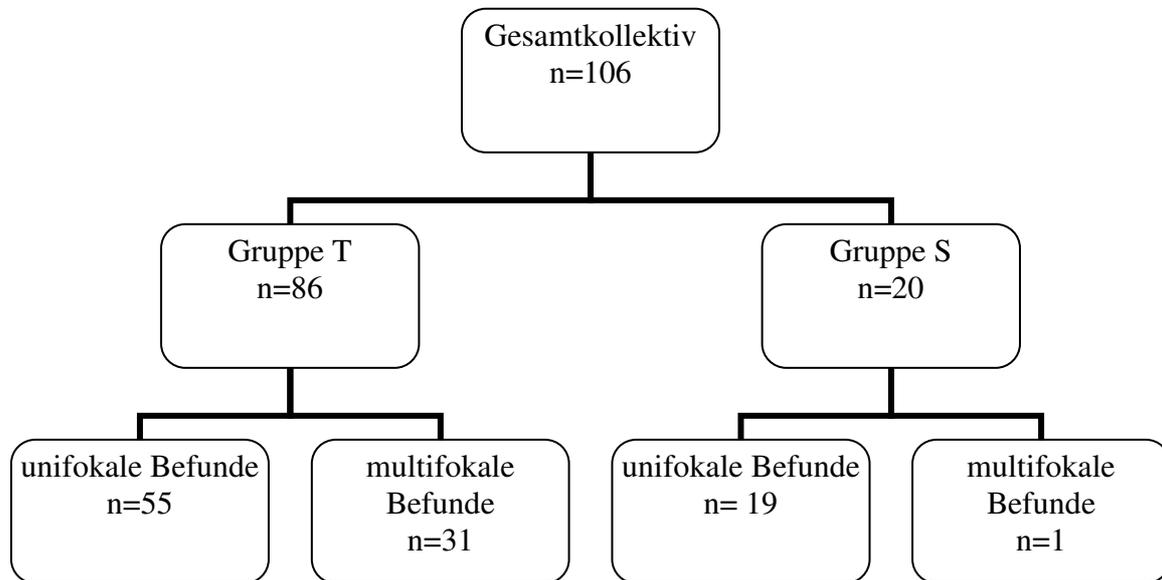


Abb. 8: Verteilung der uni-/multifokalen papillären Mikrokarzinome in die Gruppen S und T

3.3. Vergleich der Multifokalität in den Subgruppen Au und Am

Zur Beantwortung der primären Studienfrage, ob die Rate multifokaler Karzinome bei totaler Thyreoidektomie im Vergleich zur subtotalen Thyreoidektomie ansteigt, erfolgte eine Unterteilung der Gruppe T in die Subgruppen Au und Am (Abb. 9). Bei insgesamt 12 von 86 Patienten (14,0%) wurden weitere Tumorherde nachgewiesen.

In Subgruppe Au sind diejenigen Patienten enthalten, bei denen im Rahmen der Erstoperation ein unifokales Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wurde. Subgruppe Am enthält die Patienten, bei denen bereits nach dem Ersteingriff ein multifokales Karzinom festgestellt wurde.

Die Subgruppen Au und Am unterscheiden sich nicht im Bezug auf das Patientenalter oder das Patientengeschlecht.

81,1% ($n=86/106$) der Patienten unseres Kollektivs gehören der Gruppe T an. Sie erhielten im Anschluss an die Erstoperation eine komplettierende Thyreoidektomie. 63,9%

(n=55/86) der Patienten der Gruppe T zeigten ein unifokales Tumoraufreten. 36,1% (n=31/86) der Patienten dieser Gruppe zeigten ein multifokales Tumoraufreten.

74,4% (n=64/86) der Patienten der Gruppe T wurden der Subgruppe Au zugeteilt.

Bei 14,1% (n=9/64) der Patienten der Subgruppe Au wurden im Rahmen der komplettierenden Thyreoidektomie weitere Tumorherde diagnostiziert. In 85,9% (n=55/64) fanden sich in der Subgruppe Au keine weiteren Tumorherde im Präparat der komplettierenden Thyreoidektomie.

25,6% (n=22/86) der Patienten der Gruppe T gehörten der Subgruppe Am an.

In 13,6% (n=3/22) der Fälle fanden sich im Rahmen der komplettierenden Thyreoidektomie in der Subgruppe Am weitere Tumorherde. Bei 86,4% (n=19/22) der Patienten der Subgruppe Am fanden sich keine weiteren Tumorherde in den Präparaten der komplettierenden Thyreoidektomie.

Die Anzahl der im Rahmen der zweiten Operation zusätzlich detektierten Tumorherde zeigte sich statistisch als nicht signifikant ($p=0,087$). Gleichwohl wurde nur ein Viertel der multifokalen Befunde durch die erste Operation richtig erkannt. Die Sensitivität der ersten Operation liegt somit bei 25,0%, die Spezifität der ersten Operation bei 73,0%.

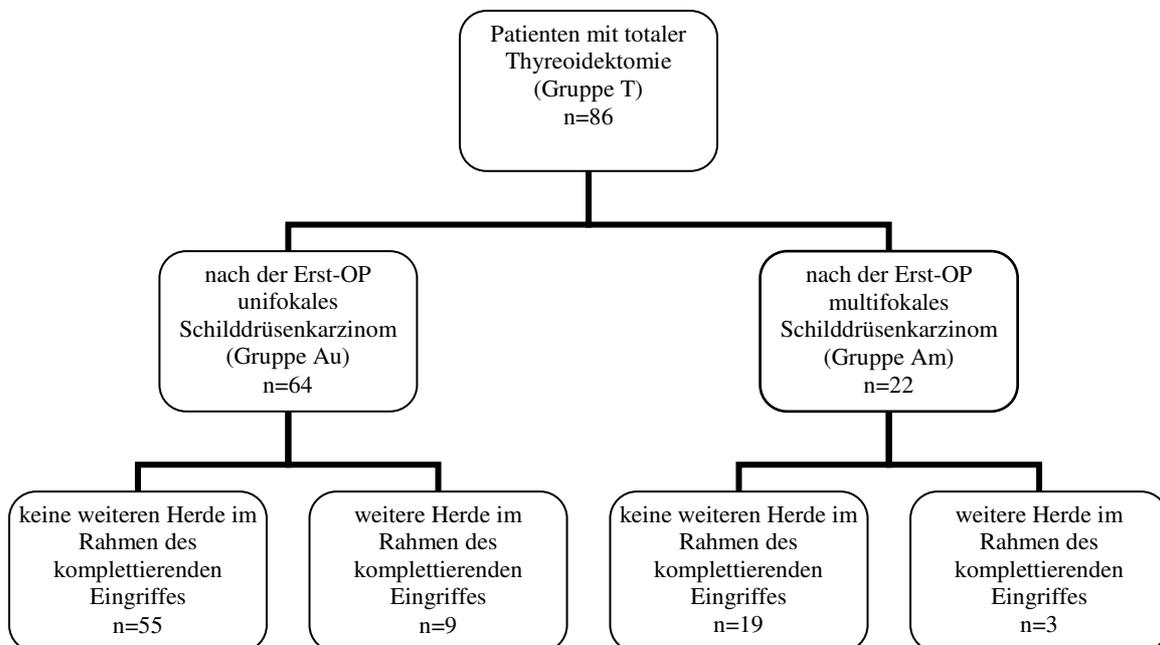


Abb. 9: Multifokalität in Abhängigkeit der Komplettierungsoperation

3.4. Operative Komplikationen

Zu den operativ bedingten Komplikationen bei Eingriffen an der Schilddrüse zählen Schädigungen des N. recurrens (Recurrensparese) und der Nebenschilddrüsenkörperchen (Hypoparathyreoidismus). Die operationsbedingten Komplikationen werden unterteilt in isolierte temporäre oder permanente Recurrensparesen, in Mischformen sowie in isolierte permanente oder transiente Hypoparathyreoidismen (Abb. 10).

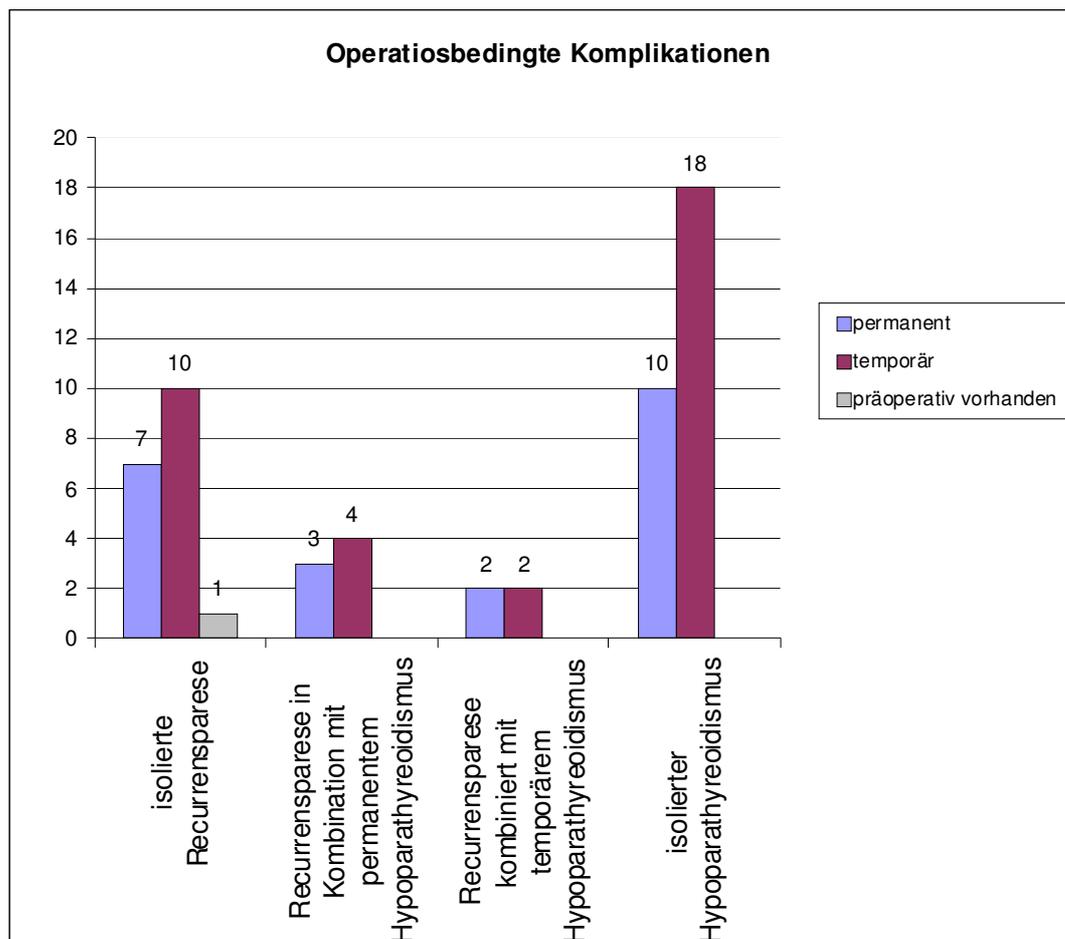


Abb. 10: operationsbedingte Komplikationen

11,3% (n=12/106) der Patienten hatten nach der Operation eine permanente Recurrensparese. Bei einem weiteren der 106 Patienten (0,9%) war bereits präoperativ eine Schädigung des N. recurrens mit daraus resultierender Parese vorhanden.

In 58,3% (n=7/12) Fälle handelte es sich um eine isolierte Recurrensparese.

Bei 25,0% (n=3/12) Patienten mit permanenter Parese trat diese in Kombination mit einem permanenten Hypoparathyreoidismus auf. 16,7% (n=2/12) der Patienten wiesen eine

permanente Recurrensparese in Kombination mit einem transienten Hypoparathyreoidismus auf.

Temporär auftretende Recurrensparesen fanden sich bei 15,1% (n=16/106) der Patienten. Bei 62,5% (n=10/16) dieser Fälle lag die temporäre Recurrensparese isoliert vor. 25,0% (n=4/16) dieser Patienten zeigten eine temporäre Recurrensparese kombiniert mit einem permanenten Hypoparathyreoidismus. In 12,5% (n=2/16) der Fälle war die temporäre Recurrensparese mit einem passageren Hypoparathyreoidismus kombiniert.

Ein isolierter permanenter Hypoparathyreoidismus fand sich bei 9,4% (n=10/106) der Patienten. In weiteren 16,9% (18/106) der Fälle fand sich eine vorübergehende isolierte Störung der Nebenschilddrüsenfunktion, im Sinne eines isolierten passageren Hypoparathyreoidismus.

Permanente Recurrensparesen traten bei 11,3% (n=12/106) der Patienten auf. In der Gruppe T zeigten 12,8% (n=11/86) der Patienten postoperativ eine permanente Recurrensparese. Bei einem dieser Patienten trat die permanente Recurrensparese nach komplettierender Thyreoidektomie beidseitig auf.

Bei Patienten der Gruppe S kam es in 5,0% (n=1/20) der Fälle zu einer Schädigung des N. recurrens (Tab. 7).

Permanente Hypoparathyreoidismen traten in der vorliegenden Studie insgesamt in 16,0% (n=17/106) der Fälle auf.

Alle permanenten Hypoparathyreoidismen traten in der Gruppe T auf. 19,8% (n=17/86) der Patienten der Gruppe T zeigten einen permanenten Hypoparathyreoidismus.

In der Gruppe S fand sich keine permanente Schädigung der Nebenschilddrüsenfunktion. (Tab. 7)

Tab. 7: Häufigkeit der persistierenden Komplikationen in Abhängigkeit des Operationsverfahrens

			Gruppe S	Gruppe T	Gesamt
Komplikationen	keine	Anzahl	19	61	80
		% von Gruppe S/T	95,0%	70,9%	75,5%
	Recurrensparese	Anzahl	1	8	9
		% von Gruppe S/T	5,0%	9,3%	8,5%
Hypoparathyreoidismus	Anzahl	0	14	14	
	% von Gruppe S/T	0,0%	16,3%	13,2%	
beides	Anzahl	0	3	3	
	% von Gruppe S/T	0,0%	3,5%	2,8%	
Gesamt		Anzahl	20	86	106
		% von Gruppe S/T	100,0%	100,0%	100,0%

Die Komplikationsrate ist in Gruppe T signifikant erhöht gegenüber der Gruppe S ($p=0,023$).

Eine Lymphadenektomie wurde in unserem Patientenkollektiv in 67,0% ($n=71/106$) der Fälle durchgeführt. Bei 33,0% ($n=35/106$) der Patienten wurde aufgrund eines makroskopisch unauffälligen Situs auf eine Lymphknotenentfernung verzichtet.

Bei 26,8% ($n=19/71$) der Patienten, die eine Lymphadenektomie erhielten zeigten sich postoperativ Komplikationen. 4,2% ($n=3/71$) zeigten eine postoperative Recurrensparese. Bei 18,3% ($n=13/71$) der Patienten fand sich ein postoperativer Hypoparathyreoidismus. In 4,2% ($n=3/71$) der Fälle zeigten die Patienten postoperativ sowohl eine Recurrensparese als auch einen Hypoparathyreoidismus. 73,2% ($n=52/71$) der Patienten zeigten keine Komplikationen nach Lymphadenektomie.

In der Gruppe der Patienten die keine Lymphadenektomie erhielten, traten postoperative Komplikationen in 20,0% (n=7/35) der Fälle auf. Bei 17,1% (n=6/35) der Patienten ohne Lymphadenektomie fand sich postoperativ eine Recurrensparese. In 2,9% (n=1/35) trat postoperativ ein Hypoparathyreoidismus auf. Die Kombination aus Recurrensparese und Hypoparathyreoidismus, fand sich bei diesen Patienten nicht. In 80,0% (n=28/35) der Fälle traten postoperativ keine Komplikationen auf.

In unserem Kollektiv konnte keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Durchführung einer Lymphadenektomie und dem Auftreten von Komplikationen festgestellt werden (p=0,484).

3.5. Adjuvante Behandlung

Eine ablative Radiojodtherapie wurde entsprechend dem Behandlungskonzept an den St. Vincentius Kliniken Karlsruhe bei allen papillären Mikrokarzinomen nach vollständiger bzw. funktioneller Thyreoidektomie angeboten. Oral verabreichtes Jod-131 wird hierbei von dem verbliebenen Schilddrüsengewebe aufgenommen und gespeichert. Die ablative Therapie erfolgt in der Regel mit einer Standardaktivität von 2-5 GBq in Abhängigkeit von dem bestimmten Jod-131-Uptake über 24 Stunden. Hierdurch lassen sich sehr hohe Herddosen im Schilddrüsenrestgewebe bzw. Metastasen erzielen, die eine dauerhafte Sterilisierung (prä-) maligner Zellen ermöglichen. Darüber hinaus führt die Radiojodtherapie zu einer Optimierung der Nachsorge, da nicht nur eine Senkung der Produktion des humanen Thyreoglobulins durch die verbliebenen Thyreozyten bis an die Nachweisgrenze, sondern auch ein sonographisch und szintigraphisch leeres Schilddrüsenbett erreicht wird (29).

Zur Beantwortung der weiteren Studienfragen nach der Rezidivfreiheit und dem Gesamtüberleben wurden die 106 Patienten aufgrund der unterschiedlichen postoperativen Behandlung in drei Untergruppen (Gruppe A, Gruppe B und Gruppe C) unterteilt (Tab. 8). Die Subgruppen unterschieden sich nicht im Bezug auf Alter und Geschlecht.

Die Patienten der Gruppe A erhielten im Anschluss an eine vollständige Thyreoidektomie mindestens eine Radiojodtherapie. Ihr Anteil am Gesamtkollektiv lag bei 75,5% (80/106).

13,2% (n=14/106) der Patienten wurden der Untergruppe B zugeteilt. Sie erhielten im Anschluss an eine subtotale Thyreoidektomie eine Radiojodtherapie. In der Gruppe C

wurden die Patienten subsummiert, die eine postoperative Radiojodtherapie nach stattgehabter Schilddrüsenoperation ablehnten.

Tab. 8: ablative Radiojodtherapie nach der operativen Behandlung (Gruppen A-C)

Untergruppe	Prozedere	Patienten n (%)
A	vollständige Thyreoidektomie und mindestens eine postoperative Radiojodtherapie	80 (75,5)
B	Radiojodtherapie ohne komplettierende Thyreoidektomie	14 (13,2)
C	Schilddrüsenoperation ohne Radiojodtherapie	12 (11,3)

In der Gruppe A erhielten alle Patienten mindestens eine Radiojodtherapie. In 71,2% (n=57/80) genügte eine Radiojodtherapie zur vollständigen Ablation verbliebener Schilddrüsenreste. In 26,3% (21/80) waren hierzu 2 Radiojodtherapien erforderlich. Bei 2,5% (n=2/80) waren mehr als 2 Radiojodtherapien zur vollständigen Zerstörung radiojodspeichernden Gewebes erforderlich.

In der Gruppe B erhielten ebenfalls alle Patienten mindestens eine Radiojodtherapie. In 85,7% (n=12/14) war eine Radiojodtherapie zur Ablation des Schilddrüsenrestgewebes ausreichend. In 14,3% (n=2/14) waren zwei Radiojodtherapien erforderlich.

Patienten der Gruppe C lehnten eine Radiojodtherapie im Anschluss an die operative Behandlung ab.

Tab. 9: operative Behandlung in den Subgruppen A-C

	Patientenzahl (n)	Subtotale Thyreoidektomie	Totale Thyreoidektomie	Radiojodtherapie
Gruppe A	80	-	+	+
Gruppe B	14	+	-	+
Gruppe C	12	+/-	+/-	-

Die perkutane Radiatio gehört bei papillären Mikrokarzinomen nicht zur Standardtherapie. In unserem Kollektiv wurde sie nur bei einem Patienten der Gruppe A im Rahmen der Rezidivbehandlung angewandt. Dieser Patient gehörte per definitionem der Gruppe T an. Bei ihm waren im Rahmen der komplettierenden Thyreoidektomie weitere Karzinomherde

detektiert worden (Subgruppe Au). Da es bei diesem Patienten im Anschluss an drei Radiojodtherapien zu einem Rezidiv im Sinne einer Lymphknotenmetastasierung kam, wurde er nach der Rezidivoperation einer weiteren Radiojodtherapie und nachfolgend einer externen Radiatio zugeführt.

Bei 99,1% (n=105/106) Patienten unserer Studie wurde im Anschluss an die operative Therapie und nach Beendigung der Radiojodtherapie eine Suppressionstherapie mit L-Thyroxin- Präparaten durchgeführt. Dies gilt sowohl für die Patienten mit als auch für jene ohne komplettierende Thyreoidektomie. Die Höhe der Dosierung lag zwischen 50 und 400µg/Tag, im Mittel bei 160µg/Tag. In 54,3% (n=57/105) konnte mit Dosen zwischen 150 und 200 µg/Tag eine optimale Suppression des basalen TSH unter 0,2µU/ml erreicht werden. Ziel der Suppressionstherapie ist unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik ein supprimiertes basales TSH mit Werten unter 0,2 µU/ml. In 0,9% der Fälle (n=1/106) konnte auf eine postoperative Suppressionstherapie verzichtet werden.

3.6. Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 64,4 Monate (min-max: 2-141).

98,1% (n=104/106) der untersuchten Patienten waren bei Abschluss der Studie am Leben.

Die regelmäßigen Nachuntersuchungen erfolgten bei 74,5% (n=79/106) der Patienten in der endokrinen Ambulanz der St. Vincentius Kliniken. Weitere 22,7% (n=24/106) der Patienten wurden durch die zuständigen Hausärzte postoperativ betreut. Durch telefonische Nachfrage bei den betreuenden Ärzten und Institutionen der Patienten wurde die Verlaufsbeobachtung vervollständigt. Bei 2,8% (n=3/106) der Patienten war ein Follow-up über mehr als 2 Monate hinaus nicht möglich. Sie waren unbekannt verzogen.

Im Beobachtungszeitraum kam es bei einem Patienten zu einem Rezidiv. Bei diesem Patienten der Gruppe T war im Rahmen der komplettierenden Thyreoidektomie ein multifokales Schilddrüsenkarzinom detektiert worden (Subgruppe Au). Nach zwei Radiojodtherapien fand sich ein persistierend erhöhtes Thyreoglobulin, so dass eine weitere Radiojodtherapie initiiert wurde. Auch im Anschluss an die dritte Radiojodtherapie zeigten sich die Thyreoglobulinwerte erhöht, im Sinne von morphologisch nicht fassbaren Tumorrestzellen. 24 Monate nach der Erst-Operation fand sich eine zervikale Lymphknotenmetastasierung, die durch eine Lymphknotenkompartimentresektion

therapiert wurde. Im Anschluss an die Rezidiv-Operation erfolgte eine vierte Radiojodtherapie. Zur Steigerung der therapeutischen Sicherheit wurde bei diesem Patienten eine Radiatio der Schilddrüsenregion mit beidseitigem zervikalen-, supraclaviculären- und oberen mediastinalen Lymphabfluss durchgeführt. Der Patient hatte nur ein Rezidiv und war bei Abschluss der Studie in kompletter Remission.

Im Beobachtungszeitraum verstarben zwei Patientinnen, eine der beiden an den Folgen eines metastasierten Mammakarzinomes, die Andere aufgrund eines metastasierten Rektumkarzinomes.

Für die papillären Mikrokarzinome ergab sich somit eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100%.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit wurde mit der Zielsetzung durchgeführt, ein empirisch begründetes Therapiekonzept zur Behandlung eines papillären Mikrokarzinoms an einem Krankenhaus der Regelversorgung retrospektiv zu evaluieren. Als primärer Parameter diente der histopathologische Nachweis zusätzlicher Karzinomherde bei der Erweiterung der subtotalen Thyreoidektomie hin zur totalen Thyreoidektomie. Diesem Parameter wurden die möglichen Zunahmen operationsbedingter Recurrensparesen und Hypoparathyreoidismen gegenüber gestellt. Der gewichtigste Parameter der Evaluierung einer onkologischen Therapie stellt jedoch die Dauer der Rezidivfreiheit, bzw. die Überlebensrate dar.

In unserer Studienkohorte konnte bei 14,0% der Patienten in der Komplettierungsoperation weitere Tumorherde nachgewiesen werden. Mit Ausdehnung der Operation kam es zu einer signifikanten Zunahme operationsbedingter Komplikationen. Während die Komplikationsrate in der Gruppe S (Patienten mit subtotaler Thyreoidektomie) bei 5,0% lag, fand sich in der Gruppe T (Patienten mit totaler Thyreoidektomie) eine Komplikationsrate von 29,1%. Es zeigte sich somit eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von Komplikationen und der Erweiterung zur totalen Thyreoidektomie.

Aufgrund des Umstandes, dass es im Beobachtungszeitraum nur zu einem Rezidiv und zu keinem Todesfall gekommen ist, der auf das papilläre Schilddrüsenkarzinom zurückzuführen ist, kann aufgrund unserer Studienergebnisse keine Aussage über den Einfluss des gewählten Behandlungspfades auf die Rezidivfreiheit bzw. die Überlebensrate getroffen werden.

Papilläre Mikrokarzinome sind Karzinome mit einem Durchmesser von ≤ 10 mm. Sie sind in den meisten Fällen nicht palpabel und klinisch inapparent. Häufig handelt es sich bei ihnen um Zufallsbefunde. Sie werden oftmals im Rahmen einer Strumaoperation zufällig entdeckt. Eine Vielzahl von Autopsiestudien, an Patienten die nicht an einem papillären Schilddrüsenkarzinom verstorben sind, liefert Auskunft über die Inzidenz des papillären Mikrokarzinomes. Diese wird je nach Studie mit 1 bis 36% angegeben (5, 21, 42, 52, 53, 62, 80, 104, 121, 131, 132). In der vorliegenden Arbeit lag die Inzidenz des papillären Mikrokarzinomes bei 2,1% bezogen auf die Gesamtzahl der Schilddrüseneingriffe in den Jahren 1994 bis 2004. Auch wenn viele der Mikrokarzinome okkult bleiben und

Zufallsbefunde darstellen, führen einige von ihnen zu einer Fernmetastasierung und zum Tod des Patienten (5, 53, 82, 121, 132). Mehrheitlich werden Mikrokarzinome aufgrund ihrer guten Langzeitprognose als low-risk Tumore mit hervorragender Langzeitprognose angesehen (5, 23, 52, 53, 82, 119, 121).

In der vorliegenden Arbeit lag das Durchschnittsalter bei Therapiebeginn bei 49 Jahren und entspricht damit den Beobachtungen anderer Studien (4, 14, 20, 76, 81, 123), die eine Altersspanne von 22 bis 80 Jahren beschreiben. Frauen werden mit 70-80% häufiger von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen betroffen (15, 20, 47, 66, 76). In unserem Patientengut ließ sich diese Geschlechterverteilung mit 77,4% Frauen reproduzieren.

Die einzelnen Gruppen in der vorliegenden Arbeit unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters und des Geschlechts der Patienten.

Häufigster Grund für die Einweisung zur operativen Sanierung in unserem Patientengut war eine Struma nodosa. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, bei denen die Mehrzahl der okkulten Schilddrüsenkarzinome in Knotenstrumen gefunden wurden, da nur hier eine Operationsindikation gegeben ist (131, 133). Eine mögliche Erklärung hierfür sind Mutationen und/oder Überexpressionen (ras-, PTC-, NTRK1- und p53 Gene) die die Entdifferenzierung begünstigen. In diesen Fällen ist die aberrierende Expression bestimmter Thyrosinkinase kennzeichnend, die normalerweise in diesem Gewebe nicht vorkommen. Diesen Thyrosinkinase wird eine große Rolle im Zellwachstum und der Zellentartung zugesprochen (9).

Unter den präoperativen Untersuchungsmethoden stellt die Sonographie noch immer das wichtigste Verfahren zur morphologischen Beurteilung der Schilddrüse dar. Die einfache Reproduzierbarkeit und die fehlende Strahlenbelastung zählen zu ihren größten Vorteilen. Einschränkungen erfährt diese Methode jedoch durch die Abhängigkeit von den Fähigkeiten des Untersuchers sowie durch die geringe Spezifität und niedrige Sensitivität ihrer Ergebnisse (74, 130). Zur Detektion papillärer Mikrokarzinome ist die Sonographie aufgrund der Karzinomgröße $\leq 1\text{cm}$ jedoch nur bedingt geeignet. In der retrospektiven Analyse unseres Patientengutes konnte in 54,8% der Fälle eine Übereinstimmung zwischen dem präoperativ als suspekt beschriebenen Bezirk und dem papillären Mikrokarzinom gefunden werden. Allein die Größe der Läsion vermag die geringe Sensitivität zu erklären.

Szintigraphisch zeigen Schilddrüsenkarzinome in 75% der Fälle eine verminderte Anreicherung. In 20% der Fälle zeigt die Szintigraphie keine Auffälligkeiten und in 5% der Fälle eine erhöhte lokale Aktivität (76, 95, 99, 105). Einschränkungen erfährt dieses Verfahren jedoch bei der Suche nach papillären Mikrokarzinomen. In unserer Untersuchung ergab die retrospektive Analyse der Szintigraphiebefunde in 33,8% der Fälle einen Hinweis auf das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinomes in Form eines minderspeichernden Areales.

Die Evaluation eines verdächtigen Schilddrüsenknotens erfolgt häufig mittels Feinnadelpunktion (FNP), da die Sensitivität dieses Verfahrens zwischen 89 und 99% liegt (44, 48, 90, 135). In dem hier untersuchten, selektierten Patientengut lag sie lediglich bei 42,5%. Die niedrige Sensitivität in unserer Beobachtungsgruppe ist zum einen auf die Selektion des Patientengutes zurückzuführen, da sich in unserem Kollektiv ausschließlich Patienten mit einem Karzinom von ≤ 1 cm Größe befanden. Zum Anderen verdeutlicht es jedoch die wohl wesentliche Abhängigkeit dieser Methode vom Untersucher und von der Größe des Tumorherdes (44, 46, 90, 99).

Unsere Ergebnisse bestätigen die Beobachtung, dass weder ein negativer Befund in den bildgebenden Verfahren noch in der Feinnadelpunktion ein Karzinom ausschließen kann. Ein operatives Vorgehen ist daher in Fällen mit unklaren Befunden sinnvoll und notwendig (44). Wie in anderen Untersuchungsgruppen waren negative oder unklare Ergebnisse in der Feinnadelpunktion, Gründe für eine subtotale Primäroperation mit evtl. folgender, sekundärer Thyreoidektomie (67).

An unserer Klinik sind in der Zeit von 1994 bis 2004 insgesamt 5229 Schilddrüsenoperationen durchgeführt worden. Bei 375 Patienten wurden Karzinome diagnostiziert und/oder kuriert. Darunter befanden sich 107 Patienten mit einem papillären Mikrokarzinom. Eine Patientin wurde extern voroperiert, sie wurde deshalb aus der Studie ausgeschlossen.

104 der Patienten wurden primär mit einem subtotalen Verfahren an der Schilddrüse operiert, während man bei 2 Patienten eine vollständige Thyreoidektomie im Primäreingriff durchführte. Bei 84 Patienten wurde eine sekundäre Thyreoidektomie angeschlossen, während bei 20 Patienten hierauf verzichtet wurde und ein unterschiedlich großer Schilddrüsenrest belassen wurde.

69 der 106 Patienten erhielten postoperativ eine, 23 Patienten eine zweite Radiojodtherapie. 2 Patienten erhielten mehr als 2 postoperative Radiojodtherapien. Lediglich 12 Patienten erhielten keine postoperative Radiojodbehandlung.

Hinsichtlich der adäquaten operativen Therapie bei der Behandlung des papillären Mikrokarzinomes existieren in der aktuellen Literatur unterschiedliche Auffassungen. Uneinigkeit besteht bereits bei der Frage nach der Notwendigkeit einer Thyreoidektomie beim papillären Karzinom im Allgemeinen und dem papillären Mikrokarzinom im Speziellen (2, 4, 8, 15, 43, 51, 59, 68, 76, 102, 105, 106, 124):

Die Komplikationsrate nach Thyreoidektomie und die nicht eindeutig nachgewiesene Verbesserung der Prognose, werden von den Befürwortern eines zurückhaltenden chirurgischen Vorgehens als Hauptargument für eine subtotale Operation vorgebracht. Sie sehen unter bestimmten Bedingungen eingeschränkt radikale Resektionsverfahren, beim papillären Schilddrüsenkarzinom im Allgemeinen und beim Mikrokarzinom im Speziellen, als ausreichend an (2, 4, 8, 51, 59, 68, 76).

Zu dieser Gruppe zählen auch Appetecchia et al (4). Sie beschreiben das Gesamtüberleben der Patienten als praktisch unabhängig vom gewählten therapeutischen Prozedere bei T1-Tumoren der Schilddrüse. Ihre Studie beinhaltet 120 Patienten mit papillärem Mikrokarzinom. Das Follow-up betrug 5 - 15 Jahre. 106 der Patienten erhielten eine totale Thyreoidektomie, wohingegen die übrigen 14 Patienten lediglich einer Lobektomie zugeführt wurden. Eine Radiojodtherapie wurde bei 62 der 106 Patienten im Anschluss an die totale Thyreoidektomie durchgeführt. Trotz der unterschiedlichen therapeutischen Ansätze, fanden sich nur bei 1,7% der Patienten Rezidive im Sinne von Lymphknotenmetastasen, keiner der untersuchten Patienten verstarb an dem papillären Mikrokarzinom oder entwickelte Fernmetastasen. Appetecchia et al. schlussfolgern daher, dass die Prognose des papillären Mikrokarzinomes, auch beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen und lokaler Invasion exzellent ist, unabhängig von der primären Behandlung.

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Altamore et al. (2). In ihrer retrospektiven Untersuchung von 122 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in einem frühen Tumorstadium, konnten keine Unterschiede in der Mortalität bei totaler oder subtotaler Schilddrüsenentfernung gezeigt werden. Es fand sich jedoch eine signifikant niedrigere Komplikationsrate bei den eingeschränkt radikalen Verfahren. Ihrer Meinung

nach ist demnach die partielle Thyreoidektomie bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in einem frühen Stadium die Methode der Wahl, da sie im Vergleich zur totalen Thyreoidektomie mit einer vergleichbaren Überlebensrate (92,3% bei totaler Thyreoidektomie und 92,5% bei subtotaler Thyreoidektomie) und einer signifikant niedrigeren Komplikationsrate einhergeht. In dieser Studie wurde lediglich das Überleben der Patienten innerhalb des mittleren Beobachtungszeitraumes von 160 Monaten ausgewertet, das Auftreten von Rezidiven wurde nicht berücksichtigt.

Von vielen Autoren wird jedoch die totale Thyreoidektomie als optimale Therapie der meisten, auch der unkomplizierten papillären Schilddrüsenkarzinome, favorisiert (15, 43, 105, 106, 124). Sie sehen die totale Thyreoidektomie als das Verfahren der ersten Wahl an. Nur in Einzelfällen ist für sie bei papillären und follikulären Karzinomen ein eingeschränkt radikales Vorgehen ausreichend (15, 43, 105, 106, 124).

Zu dieser Gruppe zählen auch Ruggieri et al (102). Sie beschreiben auch für Mikrokarzinome Hinweise auf ein aggressives Wachstum mit frühzeitiger Lymphknotenmetastasierung und empfehlen die totale Thyreoidektomie bei allen Karzinomen. In ihrer Studie wurden im Beobachtungszeitraum (von 1991 bis 2000) 30 Mikrokarzinome detektiert (2 follikuläre und 28 papilläre). In 27 Fällen erhielten die Patienten eine totale Thyreoidektomie. In 3 Fällen wurde eine konservative Resektion mit sukzessiver totaler Exzision durchgeführt. In 5 Fällen wurde eine zentrale Neck-dissection durchgeführt und in 6 Fällen eine funktionelle modifizierte laterale Neck-dissection als notwendig erachtet. Sie ziehen daher das Fazit, dass die Malignität eines Tumors nicht alleine an seiner Größe festgemacht werden kann und fordern die totale Thyreoidektomie, auch bei Mikrokarzinomen.

Zu einem ähnlichen Schluss kommen auch Cheema et al. (11). In ihrer retrospektiven Studie wurden 74 Patienten mit papillärem Mikrokarzinom untersucht. 65% der Patienten erhielten eine totale Thyreoidektomie und 61% eine postoperative Radiojodtherapie. In ihrem Follow-up von 134 Monaten lag die Rezidivrate bei 8%, und lediglich 2 Patienten litten zu Studienende noch unter einer aktiven Tumorerkrankung. Welche Form der Therapie die Patienten mit dem Tumorrezidiv und/oder der aktiven Tumorerkrankung erhielten wird in dieser Studie leider nicht näher erläutert. Keiner der Patienten des untersuchten Kollektivs verstarb innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Sie folgern, dass die ausgezeichnete Prognose der papillären Mikrokarzinome mit 100% Überlebensrate und einer niedrigen Rezidivrate durch die aggressive chirurgische Therapie an ihrer Klinik

bedingt ist, und fordern die Therapie papillärer Mikrokarzinome der anderer low-risk Karzinome anzugleichen.

Auch Clark et al. (15) fordern die totale Thyreoidektomie beim Nachweis eines Schilddrüsenkarzinomes. Das Argument der erhöhten Komplikationsrate sehen sie als nicht gerechtfertigt an. In ihrer retrospektiven Studie beschreiben sie 160 Patienten die, wegen eines erwarteten oder nachgewiesenen Schilddrüsenkarzinomes, einer totalen Thyreoidektomie zugeführt wurden. In nur einem Fall hätte ein postoperativ aufgetretener permanenter Hypoparathyreoidismus durch ein eingeschränkteres Operationsverfahren verhindert werden können. Sie folgern aus diesen Daten, dass ein erfahrener Chirurg eine totale Thyreoidektomie mit minimaler Morbidität durchführen kann, und dass dieses Vorgehen theoretische und praktische Vorteile gegenüber weniger radikalen Verfahren aufweist.

Ebenso wie Hamming et al. (51) sehen sie die totale Thyreoidektomie mit konsekutiver Radiojodtherapie als Standard an.

Die Indikation zur Restthyreoidektomie in einem Zweiteingriff, bei primär nicht diagnostiziertem, inapparentem Schilddrüsenkarzinom gilt ebenfalls als umstritten. Als Argument gegen eine Reoperation wird wiederum die hohe Komplikationsrate angeführt. Aufgrund der niedrigen Morbiditätsrate der Karzinome, sowie der in der Regel guten Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome wird von Shaha et al. (115) für die meisten Fälle das Belassen von Schilddrüsenresten befürwortet.

Auch Keminger et al. (60) halten eine Reintervention bei gekapselten T1-Tumoren der Schilddrüse aufgrund hoher postoperativer Komplikationsraten für nicht indiziert.

Viele andere Autoren sehen das Argument der erhöhten Komplikationsrate auch bezüglich einer sekundären Thyreoidektomie als nicht gerechtfertigt an (20, 37, 67, 88, 102). Ihrer Auffassung nach ist die Morbidität in nur geringem Maße erhöht. Darüber hinaus gewährleistet die Thyreoidektomie ein deutlich größeres Maß an Sicherheit.

De Jong et al. (20) beschreiben in ihrer Studie 351 Schilddrüsenkarzinompatienten. 100 der Patienten erhielten initial eine unilaterale Lobektomie. 70 dieser 100 Patienten hatten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom. Im Rahmen der komplettierenden Thyreoidektomie fanden sich bei 47% der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom weitere Herde im Präparat der komplettierenden Thyreoidektomie. Es traten nach dem Folgeeingriff keine persistierenden Komplikationen auf. Sie fordern daher die komplettierende Thyreoidektomie beim Nachweis eines Karzinomes.

Auch Sand et al. (107) weisen in diesem Zusammenhang auf die häufige Multifokalität der Karzinome mit einer Rate von 33% in ihrem Patientengut und auf eine gleichbleibende Komplikationsrate hin. In dieser Studie werden differenzierte Schilddrüsenkarzinome ungeachtet ihrer Größe betrachtet.

Die unterschiedlichen Auffassungen zur Therapie des papillären Mikrokarzinomes lassen sich in den Leitlinien zur Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinomes wiederfinden. Während sowohl die American Thyroid Association (ATA) als auch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) eine Komplettierungsoperation nach erfolgter Lobektomie wegen eines zufällig entdeckten differenzierten Schilddrüsenkarzinomes im Stadium pT1, pN0, cM0 ab einem Tumordurchmesser von 1 cm fordern, hält die European Thyroid Association eine Nachoperation bis zu einem Tumordurchmesser von 2 cm für nicht unbedingt erforderlich (16, 31, 85). Bei einem solitären, papillären Karzinom mit einem größten Durchmesser von ≤ 1 cm und fehlendem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen, wird die Lobektomie oder Hemithyreoidektomie als onkologisch adäquat bezeichnet. Des Weiteren wird eine Nachoperation bei nach beidseitiger subtotaler Schilddrüsenresektion zufällig gefundenem solitärem papillären Karzinom bis 1cm für nicht erforderlich befunden, sofern der Tumor im Gesunden reseziert ist und keine Hinweise auf Lymphknotenmetastasen bestehen (25).

An den St. Vincentius Kliniken in Karlsruhe wird die Auffassung vertreten, dass die totale Thyreoidektomie die adäquate Therapie des papillären Mikrokarzinomes darstellt. Deshalb wurde in unserem Kollektiv in der Regel nach Feststellung eines papillären Mikrokarzinomes eine komplettierende Thyreoidektomie durchgeführt (n=86, Gruppe T). Lediglich bei Patienten der Gruppe S (n=20) wurde auf eine sekundäre Thyreoidektomie verzichtet.

Hauptargument für die Durchführung einer totalen Thyreoidektomie ist, wie in anderen Studien auch (3, 17, 39), die hohe Rate multifokaler Tumore in unserem Patientenkollektiv. In der vorliegenden Arbeit fanden sich in 30,2% der Fälle multifokale Karzinome. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Studien zum papillären Mikrokarzinom. Corapcioglu et. al (17) fanden in ihrer Untersuchung 31,7% multifokale Tumore. In einer Untersuchung von Antonachi et al. (3) waren 25% der papillären Mikrokarzinome multifokal. Ähnliche Ergebnisse liefert auch eine Studie von Fardella et al. (39) die in 31% der Fälle ein multifokales Tumoraufreten und in 8,6% eine Lymphknotenmetastasierung bei papillären Mikrokarzinomen beschreibt.

Alle obengenannten Autoren vertreten die Ansicht, dass sich die Therapie papillärer Mikrokarzinome nicht von der größerer Karzinome unterscheiden sollte.

Diese Auffassung wird durch die Ergebnisse unseres Studienkollektivs bestätigt, da sich 10,5% der Karzinome bei Patienten in der Gruppe T (totale Thyreoidektomie) erst nach der komplettierenden Thyreoidektomie als multifokal erwiesen. Die Rate an weiteren Karzinomzellen im Rahmen der Nachresektion lag in unserer Studie bei 14,0%. Wir erachten demnach, wie andere Autoren auch, die Multifokalität papillärer Tumore, sowie die große Anzahl von weiteren Tumorherden im Präparat der komplettierenden Thyreoidektomie als wichtige Argumente für eine vollständige Entfernung der Schilddrüse bei Karzinomnachweis (15, 20, 37, 84).

Die Gegner der totalen Thyreoidektomie beim Nachweis eines papillären Mikrokarzinomes argumentieren wieder mit der erhöhten Komplikationsrate nach Reoperationen und der guten Prognose papillärer Mikrokarzinome. Neben Keminger et al. (60), die von einer Rate von 18% an direkt postoperativen Recurrensparesen bei Reoperationen berichten, und aus diesem Grund bei gekapselten T1-Tumoren von einer Re-Operation abraten, beschreiben auch Altamore et al. (2) eine signifikant niedrigere Komplikationsrate bei den weniger radikalen Eingriffen.

In der vorliegenden Arbeit lag die Rate an postoperativen permanenten Recurrensparesen bei 11,3%, permanente Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion traten bei 16,0% der Patienten auf. Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Komplikationen vom durchgeführten operativen Prozedere (subtotal vs. total). In der Gruppe T fanden sich signifikant mehr Komplikationen als in der Gruppe S. Eine signifikante Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Durchführung einer Lymphadenektomie ließ sich in unserer Kohorte nicht feststellen. Bei 67,0% der Patienten unseres Kollektivs wurde eine Lymphadenektomie durchgeführt. Die Lymphknotenchirurgie erfolgte, wie in der Literatur empfohlen, systematisch, kompartiment- und befallsorientiert (31, 72). Berücksichtigt wurde hierbei, dass papilläre Karzinome üblicherweise ipsilateral metastasieren und in 1/3 der Fälle neben dem zentralen auch das laterale Kompartiment betreffen (72, 92).

Der Vorteil eines derartigen Vorgehens liegt in der Senkung der Rate an lokoregionären Rezidiven (98, 134). Als nachteilig ist die mit diesem Prozedere verbundene erhöhte Morbidität anzusehen.

An den St. Vincentius Kliniken wird die Durchführung einer Lymphadenektomie beim Nachweis eines papillären Mikrokarzinomes für indiziert erachtet, da sich in unserem

Kollektiv bei 6,6% der Patienten Lymphknotenmetastasen fanden. Unsere Ergebnisse bestätigen prinzipiell Ergebnisse anderer Studien, die eine Lymphknotenmetastasierung bei 8,6-11,9% der Patienten mit papillärem Mikrokarzinom beschreiben (17, 39).

Kontroverse Meinungen bestehen neben der Frage nach dem Ausmaß des operativen Eingriffes auch hinsichtlich der postoperativen Behandlung. Die Notwendigkeit einer postoperativen Radiojodtherapie beim papillären Schilddrüsenkarzinom und besonders beim papillären Mikrokarzinom wird sehr unterschiedlich bewertet.

Die Befürworter eines zurückhaltenden Vorgehens argumentieren mit dem geringen Rezidivrisiko beim papillären Mikrokarzinom. Ihnen zufolge ist die hochdosierte Gabe von Schilddrüsenhormonen zur TSH-Suppression, sowie die regelmäßige Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels in der Nachsorge von papillären Schilddrüsenkarzinomen ausreichend. Sie folgern aus dem niedrigen Rezidivrisiko eine eingeschränkte Radikalität im postoperativen Prozedere (8, 41, 53-55, 79, 100, 114). Andere Autoren favorisieren bei kleinen, differenzierten Karzinomen die Hemithyreoidektomie (99, 129). Bei einem derartigen Vorgehen muss aufgrund des verbliebenen Schilddrüsenrestes auf eine Radiojodtherapie verzichtet werden

Die Vertreter eines radikaleren postoperativen Vorgehens argumentieren hingegen mit den niedrigeren Rezidiv- und Mortalitätsraten nach durchgeführter postoperativer Radiojodtherapie. Sie sehen in der Radiojodablation von verbliebenem normalem Schilddrüsengewebe eine Erleichterung bezüglich der frühzeitigen Detektion eines Rezidivs, basierend auf der Messung des Thyreoglobulinspiegels und eventuell einer Jod¹³¹-Ganzkörperzintigraphie. Außerdem erlaubt, ihrer Meinung nach, eine hohe Jod¹³¹-Aktivität eine hochsensitive posttherapeutische Ganzkörperzintigraphie innerhalb von 2-5 Tagen nach Radiojodablation, mit deren Hilfe unentdeckte Tumorfoci außerhalb des Schilddrüsenbettes entdeckt werden können (3, 10, 11, 61, 86).

Da die Patienten unseres Kollektivs, Patienten mit jodspeicherndem Karzinom sind, wurde in unserem Kollektiv im Anschluss an die Thyreoidektomie mindestens eine Radiojodtherapie durchgeführt (Gruppen A und B). Lediglich 12 Patienten lehnten eine postoperative Radiojodbehandlung ab (Gruppe C).

Unsere Klinik sieht demnach, wie viele Autoren auch, die Radiojodtherapie bei jodspeichernden Schilddrüsenkarzinomen als integralen Bestandteil der Therapie an (3, 10,

11, 61, 64, 86, 106). Einige Autoren sehen in diesem therapeutischen Ansatz sogar den stärksten Einzelfaktor bezüglich des rezidivfreien Überlebens (106). Auch die Detektion von Metastasen in der Karzinom-Nachsorge wird durch die Radiojodtherapie erleichtert (64, 77, 106).

Trotz des relativ niedrigen Risikoprofils der papillären Mikrokarzinome sehen wir eine Notwendigkeit in der regulären postoperativen Radiojodtherapie. Voraussetzung hierfür ist die Thyreoidektomie oder die nahezu vollständige Resektion.

Die nuklearmedizinische Abteilung der St. Vincentius Kliniken orientiert sich hinsichtlich der Indikationsstellung zur postoperativen Radiojodtherapie beim papillären Mikrokarzinom an der „Verfahrensanweisung zur Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 3)“ von Dietlein et al. (27). Hiernach ist eine Radiojodtherapie nach weitgehender Thyreoidektomie beim papillären Mikrokarzinom zur Verbesserung der Nachsorge möglich, bzw. in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren wie der Nähe des Tumors zur Schilddrüsenkapsel, Familiarität, perkutaner Vorbestrahlung der Halsweichteile, Tumordurchmesser 5-10 mm und Sicherheitsbedürfnis des Patienten, zu diskutieren. Die endgültige Entscheidung über die Durchführung einer Radiojodtherapie im Anschluss an das operative Vorgehen, obliegt nach sorgfältiger Aufklärung dem Patienten.

In unserem Patientengut reichte eine einmalige Radiojodtherapie in 65,1% der Fälle zur Ablation des Schilddrüsenrestes aus. Damit liegt die Häufigkeitsverteilung bezüglich der Anzahl von Radiojodtherapien, die zur Ablation erforderlich waren in unserem Patientengut deutlich über der aus einer Studie von Haming et al. (51). In ihrer Studie war eine Radiojodtherapie lediglich in 43% der Fälle zur Ablation des verbliebenen Schilddrüsenrestgewebes ausreichend.

Da die Anzahl der Radiojodtherapien und die erforderliche Radiojoddosis vom belassenen Schilddrüsenrest abhängen, sollte unter Berücksichtigung der Intensität und Dauer der erforderlichen Radiojodbehandlung operativ eine ausreichende Radikalität mit weitgehender Reduktion des Schilddrüsenrestes angestrebt werden (29, 34).

Im untersuchten Patientenkollektiv kam es zu einem Rezidiv. Aus diesem Grund kann in der untersuchten Kohorte keine Aussage zum Einfluss der operativen Behandlung auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben nach subtotaler oder totaler Thyreoidektomie getroffen werden. Dieser Sachverhalt könnte durch die regelmäßige

Anwendung mindestens einer postoperativen Radiojodtherapie bedingt sein. Eine mögliche Erklärung könnte die Sterilisation weiterer, potentiell im verbliebenen Schilddrüsengewebe enthaltener Mikrokarzinomherde durch die Radiojodtherapie sein. Diese Beobachtung deckt sich mit den Studienergebnissen von Chow et al. (13), die eine statistisch signifikante Verbesserung der lokoregionären Rezidivrate durch eine ablative Radiojodtherapie beschreiben. In ihrer Untersuchung entwickelten 11,4% der Patienten ohne ablative Radiojodtherapie ein lokales und 7,6% der Patienten ein lymphogenes Rezidiv, gegenüber je 3,6% der Patienten mit Radiojodtherapie. Auch in den großen retrospektiven Studien von Mazzaferri et al. (75) und Samaan et al. (106) führte die Thyreoidektomie mit konsekutiver Radiojodtherapie zu einer gesenkten lokoregionären Rezidivrate und zu einer verbesserten Überlebensrate, selbst bei Tumoren mit einem Durchmesser < 1cm.

Zusammenfassend lässt sich bezüglich der postoperativen Radiojodtherapie festhalten, dass die praktizierte standardisierte Anwendung der Radiojodtherapie bei papillären Mikrokarzinomen im Anschluss an die Thyreoidektomie ein wesentlicher Grund für die gute Prognose dieser Tumoren sein könnte, der die Radikalität der Resektion (subtotale vs totale Thyreoidektomie) eventuell egalisiert.

Neben der Radiojodtherapie stellt die perkutane Bestrahlung ein weiteres mögliches adjuvantes Verfahren in der Therapie des Schilddrüsenkarzinomes dar. Die postoperative Strahlenbehandlung scheint für die meisten Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom keinen Vorteil bezüglich der Rezidivfreiheit oder des Überlebens zu bringen (64, 106). Sie ist jedoch mit einer erhöhten Morbidität verbunden. Zudem weist die postoperative Radiojodtherapie, als adjuvantes Behandlungsverfahren, deutliche Vorteile hinsichtlich der Verträglichkeit und Tumor-zerstörender Wirkung auf (64).

Aus diesen Gründen wird die Indikation zur postoperativen Strahlenbehandlung, von den meisten Autoren, nur bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren, wie ausgeprägter Lymphknotenmetastasierung oder R1/R2-Resektionen befürwortet (113). Diesen Empfehlungen folgend, wurde sie in unserem Patientengut postoperativ nur bei einem Patienten eingesetzt.

Postoperativ wurden die Patienten an den St. Vincentius Kliniken Karlsruhe in der Regel einer Suppressionstherapie mit L-Thyroxin zugeführt. Der Zielwert war ein supprimiertes TSH (basal). Im Gegensatz zur reinen Substitutionstherapie sind die Vor- und Nachteile

der Suppressionstherapie bei Patienten mit Thyreoidektomie in der Literatur umstritten (12, 41, 117). Uneinigkeit besteht ebenfalls bei der Frage, ob Patienten mit verbliebenem Schilddrüsenrest und endogen vorhandener Schilddrüsenhormonproduktion suppressiv behandelt werden sollten (76). In unserem Patientengut wurde auch bei Patienten mit subtotaler Schilddrüsenentfernung eine Suppressionstherapie durchgeführt.

Die erhobenen Studienergebnisse ergeben Tendenzen die Therapieempfehlungen bei papillären Mikrokarzinomen zu reevaluieren. Dennoch handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Untersuchung des Patientenkollektivs, ohne klaren präexistenten Behandlungspfad. Ein Nachweis der niedrigeren Rezidivfreiheit und des Gesamtüberlebens kann anhand dieser Gruppe nicht geführt werden. Basierend auf den gefundenen Daten müsste eine Fallzahluntersuchung mit je nach Zielsetzung bis zu 12000 randomisierten Patienten durchgeführt werden (125). Zur Stützung des überarbeiteten Therapiekonzeptes bei papillären Mikrokarzinomen, empfehlen wir die Durchführung einer solchen prospektiv randomisierten klinischen Studie.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen nach, dass bei einer totalen Thyreoidektomie bei 12 Patientinnen (14%) weitere Tumorherde im Vergleich zu einem eingeschränkten Operationsverfahren gefunden wurden. Durch die Ausdehnung der Operation kam es zu signifikant höheren Komplikationsraten. In der Untersuchungspopulation konnte kein Einfluss auf die Rezidivfreiheit und das Gesamtüberleben beobachtet werden. Ein wesentlicher Grund hierfür mag die angewandte Radiojodtherapie sein, die die Behandlungsunterschiede nivelliert. Folgt man dieser Argumentation weiter, kann die Effektivität der Radiojodtherapie die Grundlage für die fortwährende Auseinandersetzung zwischen einem eingeschränkten und einem ausgedehnten operativen Vorgehen sein, wobei die Komplikationsrate als Argument dient. Die Frage nach dem Einfluss der operativen Radikalität ist erst durch ein stringent einzuhaltendes, prospektives Studienprotokoll zu beantworten.

Ob die Erweiterung der Operation hin zu einer totalen Thyreoidektomie bei der operativen Behandlung eines papillären Mikrokarzinoms unter Berücksichtigung der gesteigerten Morbidität gerechtfertigt ist, kann somit erst nach Festlegung von Zielparametern, wie z.B. einer Komplikationsrate, die in Kauf genommen werden soll oder das Gesamtüberleben,

einem zentralen Aspekt einer onkologischen Behandlung, in Abhängigkeit von der Radikalität der Resektion, definiert werden. Hierbei könnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie bei der Fallzahlplanung helfen. Da das papilläre Mikrokarzinom eine 10-Jahresüberlebensrate von 96-100% besitzt (49, 118) , müssten mehr als 12.000 Patienten eingeschleust werden, um einen Unterschied von 5% feststellen zu können. In dieser möglichen Studie könnten ebenso die Komplikationen anhand unserer vorgeschlagenen Methodik prospektiv in einem definierten Behandlungsalgorithmus erhoben werden.

5. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 106 Patienten, die im Zeitraum von 1994 bis 2004 in den St. Vincentius Kliniken Karlsruhe an einem papillären Mikrokarzinom der Schilddrüse operiert wurden, ausgewertet. Ziel war es, das operative Vorgehen bei papillären Mikrokarzinomen zu reevaluieren und die Fragestellung zu klären, ob die Rate an multifokalen Tumoren im Rahmen der komplettierenden Thyreoidektomie ansteigt. Untersucht wurden Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung, Diagnostik, Komplikationen, Rezidivneigung, Überlebenszeit sowie das Auftreten weiterer Tumorherde im Rahmen der Zweit-Operation in Abhängigkeit von Thyreoidektomie und subtotaler Schilddrüsenentfernung.

Bei der Erweiterung der subtotalen Thyreoidektomie hin zur totalen Thyreoidektomie zeigten sich bei 14% der Patienten unseres Kollektivs weitere Tumorherde. Allerdings kam es mit Ausdehnung der Operation auch zu einer signifikanten Zunahme an operationsbedingten Komplikationen. Die Komplikationsrate lag in der Gruppe der Patienten mit totaler Thyreoidektomie bei 29,1% und war somit signifikant höher als in der Gruppe mit subtotaler Schilddrüsenentfernung. Hier fanden sich in 5,0% der Fälle operationsbedingte Komplikationen.

Die Tendenz hin zu einem radikalen operativen Vorgehen, auch bei papillären Mikrokarzinomen, wird im Wesentlichen durch die hohe Anzahl von weiteren Herden des Karzinomes im Präparat der komplettierenden Thyreoidektomie gestützt. Auch die Nachsorge im Hinblick auf ein mögliches Rezidiv ist durch die Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels nach totaler Thyreoidektomie erleichtert, da nach totaler Thyreoidektomie kein Thyreoglobulin-bildendes Gewebe mehr vorhanden sein sollte.

Gegen die totale Thyreoidektomie beim Nachweis eines papillären Mikrokarzinomes spricht statistisch gesehen, ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen.

Um zu einer endgültigen Therapieempfehlung bei papillären Mikrokarzinomen kommen zu können, bedarf es weiterer prospektiv-randomisierter klinischer Studien mit hohen Fallzahlen. Nur auf diesem Wege ließe sich die Fragestellung endgültig klären.

6. Literaturverzeichnis

1. Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 1987 Jun;10(3):303-10.
2. Altamore S, Basile G, Santanocito G, Mangiameli A. Conservative surgical treatment in differentiated thyroid carcinoma. *Minerva Chir.* 1999 Mar;54(3):139-41.
3. Antonaci A, Anello A, Aucello A, Consorti F, Della Rocca C, Giovannone G, Scardella L. Microcarcinoma and incidental carcinoma of the thyroid in a clinical series: clinical behaviour and surgical management. *Clin Ter.* 2006 May-Jun;157(3):225-9.
4. Appetecchia M, Scarcello G, Pucci E, Procaccini A. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2002 Jun;21(2):159-64.
5. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lumbroso JD, Parmentier C, Schlumberger M. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer.* 1998 Aug 1;83(3):553-9.
6. Berchtold R, Hamelmann H, Peiper H-J, Bruch H-P, Trentz O. *Berchtold Chirurgie, Hals und Schilddrüse, 551-567.* München, Jena: Elsevier; 2006.
7. Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinik A, Lehnert M, Schön D, Stegmaier C, Ziegler H. *Krebs in Deutschland.* Saarbrücken; 2004.
8. Brooks JR, Starnes HF, Brooks DC, Pelkey JN. Surgical therapy for thyroid carcinoma: a review of 1249 solitary thyroid nodules. *Surgery.* 1988 Dec;104(6):940-6.
9. Burger A G. Schilddrüsenknoten und Knotenstrumen. *Schweiz Med Forum.* 2002;44:1039-43.
10. Cappelli C, Castellano M, Braga M, Gandossi E, Pirola I, De Martino E, Agosti B, Rosei EA. Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. *J Surg Oncol.* 2007 Jun 1;95(7):555-60.
11. Cheema Y, Olson S, Elson D, Chen H. What is the biology and optimal treatment for papillary microcarcinoma of the thyroid? *J Surg Res.* 2006 Aug;134(2):160-2.
12. Chen H, Udelsman R. Papillary thyroid carcinoma: justification for total thyroidectomy and management of lymph node metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 1998 Oct;7(4):645-63.
13. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer.* 2003 Jul 1;98(1):31-40.

14. Clark OH. Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg.* 1982 Sep;196(3):361-70.
15. Clark OH, Levin K, Zeng QH, Greenspan FS, Siperstein A. Thyroid cancer: the case for total thyroidectomy. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1988 Feb;24(2):305-13.
16. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006 Feb;16(2):109-42.
17. Corapcioglu D, Sak SD, Delibasi T, Tonyukuk V, Kamel N, Uysal AR, Kocak S, Aydintug S, Erdogan G. Papillary microcarcinomas of the thyroid gland and immunohistochemical analysis of expression of p53 protein in papillary microcarcinomas. *J Transl Med.* 2006;4:28.
18. Cosset JM. Radiation-induced cancers: state of the art in 1997. *Cancer Radiother.* 1997;1(6):823-35.
19. Cronkite EP, Bond VP, Conard RA. Medical effects of exposure of human beings to fallout radiation from a thermonuclear explosion. *Stem Cells.* 1995 May;13 Suppl 1:49-57.
20. De Jong SA, Demeter JG, Lawrence AM, Paloyan E. Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1992 Oct;112(4):734-7; discussion 7-9.
21. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol.* 2006 Summer;17(2):165-73.
22. Decker RA. Expression of papillary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Surgery.* 1993 Dec;114(6):1059-63.
23. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Aug;71(2):414-24.
24. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Tumors of the thyroid and parathyroid. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*, pp 49-123. Lyon: IARC Press; 2004.
25. Deutsche Krebsgesellschaft. Qualitätssicherung in der Onkologie-Interdisziplinäre Leitlinien 1999
Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. München Bern Wien New York: Deutsche Krebsgesellschaft; 1999.
26. Deutsche Krebsgesellschaft , Maligne Schilddrüsentumoren. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002: Zuckschwerdt; 2002.

27. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grunwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O. Verfahrensanweisung zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 3). *Nuklearmedizin*. 2007;46(5):213-9.
28. Dietlein M, Schober O, Schicha H. Über- oder Untertherapie des papillären Mikrokarzinoms der Schilddrüse? Überlegung zur ablativen Radiojodtherapie. *Nuklearmedizin*. 2004 Aug;43(4):107-14.
29. Dietlein M, Dressler J, Farahati J, Grunwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O. Verfahrensanweisung zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 2). *Nuklearmedizin*. 2004 Aug;43(4):115-20.
30. Dobyns BM, Hyrmer BA. The surgical management of benign and malignant thyroid neoplasms in Marshall Islanders exposed to hydrogen bomb fallout. *World J Surg*. 1992 Jan-Feb;16(1):126-39; discussion 39-40.
31. Dralle H, Gimm O. Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg*. 1996 Aug;67(8):788-806.
32. Dralle H. Lymph node dissection and medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg*. 2002 Sep;89(9):1073-5.
33. Dralle H. Surgical indications and choice of surgical procedure in thyroid gland diseases. *Internist (Berl)*. 1988 Aug;29(8):570-6.
34. Dralle H, Machens A, Brauckhoff M, Ukkat J, Sekulla C, Nguyen-Thanh P, Lorenz K, Gimm O. Surgery of thyroid cancer. Should surgical guidelines be changed following the introduction of the new TNM classification? *Onkologe*. 2005;11:58-69.
35. Duh QY, Grossman RF. Thyroid growth factors, signal transduction pathways, and oncogenes. *Surg Clin North Am*. 1995 Jun;75(3):421-37.
36. Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 1993 Dec 1;72(11):3287-95.
37. Eroglu A, Berberoglu U, Buruk F, Yildirim E. Completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 1995 Aug;59(4):261-6; discussion 6-7.
38. Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery*. 1985 Dec;98(6):1148-53.
39. Fardella C, Jimenez M, Gonzalez H, Leon A, Goni I, Cruz F, Solar A, Torres J, Mosso L, Gonzalez G, Rodriguez JA, Campusano C, Lopez JM, Arteaga E. Pathological characteristics of thyroid microcarcinoma. A review of 402 biopsies. *Rev Med Chil*. 2005 Nov;133(11):1305-10.

40. Feldkamp J. Endokrine Therapie und Nachsorge beim Schilddrüsenkarzinom. Praxis (Bern 1994). 1998 Mar 11;87(11):389-93.
41. Fujimoto Y, Sugitani I. Postoperative prognosis of intrathyroidal papillary thyroid carcinoma: long-term (35-45 year) follow-up study. Endocr J. 1998 Aug;45(4):475-84.
42. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. Cancer. 1975 Sep;36(3):1095-9.
43. Furlan JC, Bedard Y, Rosen IB. Biologic basis for the treatment of microscopic, occult well-differentiated thyroid cancer. Surgery. 2001 Dec;130(6):1050-4.
44. Galvan G. Feinnadelpunktion und zytologische Diagnostik. Schweiz Rundsch Med Prax. 1982 Mar 30;71(13):534-7.
45. Ganz H, Jahnke V. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, De Gruyter. Berlin, New York; 1996.
46. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. Ann Intern Med. 1993 Feb 15;118(4):282-9.
47. Goodman MT, Yoshizawa CN, Kolonel LN. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawaii. Cancer. 1988 Mar 15;61(6):1272-81.
48. Grant CS, Hay ID, Gough IR, McCarthy PM, Goellner JR. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses. Surgery. 1989 Dec;106(6):980-5; discussion 5-6.
49. Gulben K, Berberoglu U, Celen O, Mersin HH. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid-factors affecting lymph node metastasis. Langenbecks Arch Surg. 2008 Jan;393(1):25-9.
50. Hamilton TE, van Belle G, LoGerfo JP. Thyroid neoplasia in Marshall Islanders exposed to nuclear fallout. Jama. 1987 Aug 7;258(5):629-35.
51. Hamming JF, Van de Velde CJ, Goslings BM, Schelfhout LJ, Fleuren GJ, Hermans J, Zwaveling A. Prognosis and morbidity after total thyroidectomy for papillary, follicular and medullary thyroid cancer. Eur J Cancer Clin Oncol. 1989 Sep;25(9):1317-23.
52. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer. 1985 Aug 1;56(3):531-8.
53. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. Surgery. 1992 Dec;112(6):1139-46; discussion 46-7.

54. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002 Aug;26(8):879-85.
55. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2002;113:241-60.
56. Herrmann ME, Talpos GB, Mohamed AN, Saxe A, Ratner S, Lalley PA, Wolman SR. Genetic markers in thyroid tumors. *Surgery.* 1991 Dec;110(6):941-7; discussion 7-8.
57. Hofstädter F. Frequency and morphology of malignant tumors of the thyroid before and after the introduction of iodine prophylaxis. *Virchows Arch A.* 1980;385:263-70.
58. Huang Y, Prasad M, Lemon WJ, Hampel H, Wright FA, Kornacker K, LiVolsi V, Frankel W, Kloos RT, Eng C, Pellegata NS, de la Chapelle A. Gene expression in papillary thyroid carcinoma reveals highly consistent profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Dec 18;98(26):15044-9.
59. Ito Y, Miyauchi A. Appropriate treatment for asymptomatic papillary microcarcinoma of the thyroid. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Dec;8(18):3205-15.
60. Keminger K, Kober F, Hermann M. Der "Sekundäreingriff" im onkologischen Konzept der Struma maligna. *Zentralbl Chir.* 1989;114(18):1209-16.
61. Kucuk NO, Tari P, Tokmak E, Aras G. Treatment for microcarcinoma of the thyroid--clinical experience. *Clin Nucl Med.* 2007 Apr;32(4):279-81.
62. Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1,020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol.* 1988 Jul;90(1):72-6.
63. Langsteger W, Koltringer P, Wolf G, Dominik K, Buchinger W, Binter G, Lax S, Eber O. The impact of geographical, clinical, dietary and radiation-induced features in epidemiology of thyroid cancer. *Eur J Cancer.* 1993;29A(11):1547-53.
64. Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol.* 1997 May;15(5):2067-75.
65. Lesueur F, Corbex M, McKay JD, Lima J, Soares P, Griseri P, Burgess J, Ceccherini I, Landolfi S, Papotti M, Amorim A, Goldgar DE, Romeo G. Specific haplotypes of the RET proto-oncogene are over-represented in patients with sporadic papillary thyroid carcinoma. *J Med Genet.* 2002 Apr;39(4):260-5.

66. Levi F, Franceschi S, Te VC, Negri E, La Vecchia C. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in the Swiss Canton of Vaud. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1990;116(6):639-47.
67. Levin KE, Clark AH, Duh QY, Demeure M, Siperstein AE, Clark OH. Reoperative thyroid surgery. *Surgery.* 1992 Jun;111(6):604-9.
68. Linder R, Fuhrmann J, Hammerschmidt D. Therapiekonzepte und Langzeitergebnisse bei Schilddrüsenkarzinomen. *Zentralbl Chir.* 1996;121(6):459-64.
69. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):458-63.
70. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, Bianco AR. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet.* 1999 Feb 20;353(9153):637-9.
71. Lynch HT, Thorson AG, McComb RD, Franklin BA, Tinley ST, Lynch JF. Familial adenomatous polyposis and extracolonic cancer. *Dig Dis Sci.* 2001 Nov;46(11):2325-32.
72. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg.* 2002 Jan;26(1):22-8.
73. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer.* 2005 Jun 1;103(11):2269-73.
74. Maurer J, Welkoborsky HJ, Mann W. Neueste Entwicklungen in der Ultraschalldiagnostik. Teil II: Sonographische Untersuchung zur Beurteilung von Tumoren mit möglicher Gefäßbeteiligung, von Gesichtswichteilen und knöchernen Strukturen des Gesichtes. *Laryngorhinootologie.* 1997 Nov;76(11):653-5.
75. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994 Nov;97(5):418-28.
76. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc.* 1986 Dec;61(12):978-96.
77. Mewes A, Dienemann H. Behandlungsrichtlinien bei entzündlichen und malignen Erkrankungen der Schilddrüse. *Laryngorhinootologie.* 1994 Apr;73(4):173-8.
78. Miccoli P, Antonelli A, Spinelli C, Ferdeghini M, Fallahi P, Baschieri L. Completion total thyroidectomy in children with thyroid cancer secondary to the Chernobyl accident. *Arch Surg.* 1998 Jan;133(1):89-93.

79. Moreno A, Rodriguez JM, Sola J, Soria T, Parrilla P. Encapsulated papillary neoplasm of the thyroid: retrospective clinicopathological study with long term follow up. *Eur J Surg*. 1996 Mar;162(3):177-80.
80. Nasir A, Chaudhry AZ, Gillespie J, Kaiser HE. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and prognostic review. *In Vivo*. 2000 Mar-Apr;14(2):367-76.
81. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, 3rd, Sklar C, Vlamis V, Haase GM, La Quaglia MP. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg*. 1998 Apr;227(4):533-41.
82. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H. Small carcinomas of the thyroid. A long-term follow-up of 867 patients. *Arch Surg*. 1996 Feb;131(2):187-91.
83. Oertli D, Harder F, Oberholzer M, Staub JJ. Hyperthyreose und Schilddrüsenkarzinom-Koinzidenz oder Assoziation?. *Schweiz Med Wochenschr*. 1998 Nov 28;128(48):1910-4.
84. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid*. 2001 Sep;11(9):877-81.
85. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):787-803.
86. Pelizzo MR, Boschini IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, Rampin L, Rubello D. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Dec;32(10):1144-8.
87. Pettersson B, Coleman MP, Ron E, Adami HO. Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *Int J Cancer*. 1996 Jan 3;65(1):13-9.
88. Pezzullo L, Delrio P, Losito NS, Caraco C, Mozzillo N. Post-operative complications after completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1997 Jun;23(3):215-8.
89. Pfannenstiel P HL-A, Saller B. Schilddrüsenkrankheiten-Diagnose und Therapie: Berliner Med. Verl.-Anst.; 1997.
90. Piromalli D, Martelli G, Del Prato I, Collini P, Pilotti S. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases. *J Surg Oncol*. 1992 Aug;50(4):247-50.

91. Price R, Horvath K, Moore FD, Jr. Surgery for solitary thyroid nodules: assessment of methods to select patients at low risk for unsuspected malignancy in the unaffected lobe and the possible utility of preoperative thyroid ultrasound. *Thyroid*. 1993 Summer;3(2):87-92.
92. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2002 Mar;131(3):249-56.
93. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*. 2004 Nov;14(11):926-32.
94. Reiners C. Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms: Konsequenzen für Therapie und Nachsorge. *AG Schilddrüse der DGN*; 2006; Würzburg; 2006.
95. Riccabona G. Epidemiologie der Struma maligna. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1982 Mar 30;71(13):523-5.
96. Riccabona G. *Thyroid cancer*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag; 1987.
97. Rodriguez JM, Moreno A, Parrilla P, Sola J, Soria T, Tebar FJ, Aranda F. Papillary thyroid microcarcinoma: clinical study and prognosis. *Eur J Surg*. 1997 Apr;163(4):255-9.
98. Roh JL, Kim JM, Park CI. Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2482-6.
99. Roka R, Niederle B, Gnant M, Langle F, Hausmaninger C, Neuhold N. [The current therapy plan in differentiated thyroid gland cancer]. *Chirurg*. 1991 Jul;62(7):518-23.
100. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol*. 2003 Oct;11(4):249-51.
101. Rosai J, Carcangiu ML, RA D. *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Thyroid Gland* Washington; 1992.
102. Ruggieri M, Genderini M, Gargiulo P, Del Grammastro A, Mascaro A, Luongo B, Paolini A. Surgical treatment of differentiated microcarcinomas of the thyroid. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2001 May-Jun;5(3):85-9.
103. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer*. 1983 Nov 15;52(10):1849-55.

104. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer Treat Rev.* 2005 Oct;31(6):423-38.
105. Salvesen H, Njolstad PR, Akslen LA, Albrektsen G, Viste A, Soreide O, Varhaug JE. Thyroid carcinoma: results from surgical treatment in 211 consecutive patients. *Eur J Surg.* 1991 Sep;157(9):521-6.
106. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Sep;75(3):714-20.
107. Sand J, Palkola K, Salmi J. Surgical complications after total thyroidectomy and resections for differentiated thyroid carcinoma. *Ann Chir Gynaecol.* 1996;85(4):305-8.
108. Schmid K W, Sheu S-Y, Tötsch M, Görges R, Bockisch A, Mann K. Pathology of thyroid cancer. *Onkologe.* 2005;11:29-39.
109. Schmid KW, Böcker W. Schilddrüse. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer 1997.
110. Schneider AB. Radiation-induced thyroid tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990 Sep;19(3):495-508.
111. Schölmerich J. Medizinische Therapie 2005/2006: Springer; 2005.
112. Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U. Kurzlehrbuch Chirurgie, pp 359-367. Stuttgart, New York: Thieme; 2003.
113. Seegenschmiedt M. Leitlinien der Radioonkologie: Perkutane Radiotherapie der Struma maligna. 1998:1-10.
114. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Am J Surg.* 1993 Oct;166(4):331-5.
115. Shaha AR, Jaffe BM. Completion thyroidectomy: a critical appraisal. *Surgery.* 1992 Dec;112(6):1148-52; discussion 52-3.
116. Shaver JK, Tezelman S, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Thyroid-stimulating hormone activates phospholipase C in normal and neoplastic thyroid tissue. *Surgery.* 1993 Dec;114(6):1064-9.
117. Shiba E. Diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 2005 Aug;106(8):459-62.
118. Shulutko AM, Semikov VI, Griaznov VI, Chakvetadze NG, Popov SV. Clinical value, diagnosis and treatment of thyroid differentiated microcarcinoma. *Khirurgiia (Mosk).* 2007(12):4-10.

119. Siassakos D, Gourgiotis S, Moustafellos P, Dimopoulos N, Hadjiyannakis E. Thyroid microcarcinoma during thyroidectomy. *Singapore Med J.* 2008 Jan;49(1):23-5.
120. Siperstein AE, Miller RA, Landis C, Bourne H, Clark OH. Increased stimulatory G protein in neoplastic human thyroid tissues. *Surgery.* 1991 Dec;110(6):949-55.
121. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J.* 1999 Feb;46(1):209-16.
122. Takahashi T, Trott KR, Fujimori K, Simon SL, Ohtomo H, Nakashima N, Takaya K, Kimura N, Satomi S, Schoemaker MJ. An investigation into the prevalence of thyroid disease on Kwajalein Atoll, Marshall Islands. *Health Phys.* 1997 Jul;73(1):199-213.
123. Tisell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G, Fjalling M, Jansson S, Wingren U. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg.* 1996 Sep;20(7):854-9.
124. Torre G, Borgonovo G, Amato A, Arezzo A, De Negri A, Mattiolo FP. Differentiated thyroid cancer: surgical treatments of 190 patients. *Eur J Surg Oncol.* 1996 Jun;22(3):276-81.
125. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1996 Jan;20(1):88-93.
126. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, Torchio B, Papotti MG. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer.* 2004 Mar 1;100(5):950-7.
127. Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid.* 2003 Aug;13(8):803-10.
128. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg.* 2003 Mar;237(3):399-407.
129. Walgenbach S, Sternheim E, Bittinger F, Junginger T. Operative Therapie bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom. *Zentralbl Chir.* 1997;122(4):252-8.
130. Wheeler MH. Investigation of the solitary thyroid nodule. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 Mar;44(3):245-7.
131. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer.* 1990 Mar 1;65(5):1173-9.

132. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S, Kawamoto H. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer*. 1999 Sep 1;86(5):842-9.
133. Yamashita H, Noguchi S, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, Toda M, Murakami N, Nakayama I, Yamashita H. Thyroid cancer associated with adenomatous goiter: an analysis of the incidence and clinical factors. *Surg Today*. 1997;27(6):495-9.
134. Ye GC, Yuan WB, Liu LW. Evaluation of lymph node dissection in the central neck area in managing thyroid microcarcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2007 May;29(5):396-8.
135. Zagorianakou P, Malamou-Mitsi V, Zagorianakou N, Stefanou D, Tsatsoulis A, Agnantis NJ. The role of fine-needle aspiration biopsy in the management of patients with thyroid nodules. *In Vivo*. 2005 May-Jun;19(3):605-9.

7. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. E. Kiffner für die freundliche Vergabe des Themas, für die inhaltlichen Anregungen, die vielen hilfreichen Diskussionen und die fachliche Unterstützung.

Für die konstruktiven Vorschläge, hilfreichen Anmerkungen und das freundlicherweise überlassene Bildmaterial möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Hauk bedanken.

Danken möchte ich auch Frau Ulrike Schulz für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Der größte Dank aber gebührt meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katharina Kelling
Geburtsdatum: 22.08.1982
Geburtsort: Stuttgart
Staatsangehörigkeit: deutsch
Adresse: Wakenitzufer 28, 23564 Lübeck

Ausbildung

1988-1992: Grundschule Sinzheim
1992-2001: Gymnasium in Baden-Baden
2001: Abitur
Oktober 2001: Immatrikulation zum Medizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main
2003: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2004-2005: Famulaturen: Chirurgie, St. Vincentius Kliniken Karlsruhe,
Gynäkologie: Praxisfamulaturen Dres. med. Wassmann/
Schindler
Innere Medizin: Praxis Dr. med. Kelling
2006-2007: Praktisches Jahr
Chirurgie: Universitätsspital Basel, Schweiz
Innere Medizin: Spital Menziken (Universität Bern),
Klinikum Offenbach
Gynäkologie: Klinikum Offenbach
November 2007: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation
Seit Februar 2008: Assistenzärztin in der Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe des UK-SH, Campus Lübeck