

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Prof. h. c. A. Thiede

**Einfluß der stadienorientierten Operation und
Lymphknotendissektion auf das Follow-up von
Schilddrüsenmalignomen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Ute Hilfinger
aus Ulm

Würzburg, Oktober 2006

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. W. Hamelmann
Korreferent: Prof. Dr. med. B. Höcht
Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 28. April 2007

Die Promovendin ist Ärztin

Gewidmet meinen Eltern und Geschwistern

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

1.	Einleitung	1
2.	Vorüberlegungen	2
2.1.	Historischer Rückblick	2
2.1.1.	Entwicklung der operativen Therapie	4
2.2.	Anatomie der Schilddrüse und der Lymphknotenstationen	5
2.2.1.	Lymphabfluß der Schilddrüse	6
2.2.2.	Lymphabfluß der Schilddrüse mit den entsprechenden Lymphstationen	6
2.2.3.	Anatomische Deskription der wichtigsten cervico-mediastinalen Lymphknotengruppen und Zuordnung zu den Kompartimenten 1 - 4	7
2.3.	Einteilung der Schilddrüsenmalignome	7
2.3.1.	Differenzierte Schilddrüsenkarzinome	8
2.3.2.	Papilläres Schilddrüsenkarzinom	8
2.3.3.	Okkultes differenziertes Schilddrüsenkarzinom (papilläres Mikrokarzinom)	9
2.3.4.	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom	9
2.3.5.	Hochmaligne Schilddrüsenneoplasmen	10
2.3.6.	Undifferenzierte Karzinome (anaplastisches Schilddrüsenkarzinom)	10
2.3.7.	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	11
2.3.8.	Sarkome der Schilddrüse	13
2.3.9.	Primär maligne Lymphome der Schilddrüse	14
2.3.10.	Plattenepithelkarzinome	15
2.3.11.	Andere seltene Tumoren der Schilddrüse	15
2.4.	Metastasen in der Schilddrüse	15
2.4.1.	Metastasierung der Schilddrüsenmalignome	15
2.5.	Stadieneinteilung der Schilddrüsenmalignome	17
2.5.1.	Stadieneinteilung der Schilddrüsenmalignome nach dem TNM-System	17
2.5.2.	Stadieneinteilung der Schilddrüsenmalignome nach UICC	17
2.6.	Bewertung des Tumorverlaufs	18
2.7.	Epidemiologie der Schilddrüsenmalignome	18
2.7.1.	Epidemiologische Begriffe	19
2.8.	Pathogenese der Schilddrüsenmalignome	19
2.8.1.	Ursachen der Entstehung der „Struma maligna“	19
2.9.	Klinik der Schilddrüsenmalignome	21
2.10.	Diagnostik der Schilddrüsenmalignome	21
2.11.	Therapie der Schilddrüsenmalignome	21
2.12.	Operative Therapie	22
2.12.1.	Operationsmethoden und operative Interventionen an der Schilddrüse	22
2.12.2.	Lymphadenektomie (LA) und Einteilung in Kategorien	22
2.13.	Anatomie und Verlauf des N. recurrens	23
2.14.	Komplikationen der operativen Behandlung des Schilddrüsenmalignoms	23
2.15.	Nachbehandlung der Schilddrüsenmalignome	24

2.15.1.	Substitution mit Schilddrüsenhormonen	24
2.15.2.	Radiojod-Therapie (¹³¹ Jod-Therapie)	24
2.15.3.	Perkutane Strahlentherapie (externe Strahlentherapie)	26
2.15.4.	Chemotherapie	27
2.16.	Nachsorge	27
3.	Fragestellungen	28
4.	Patienten und Methode	29
4.1.	Patientengut	29
	- Beobachtungszeit	30
	- Durchschnittsalter	30
	- Seitenlokalisierung	30
	- Geschlechtsverteilung	30
	- Einteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Histologie [nach WHO]	31
	- Differenzierungsgrad	31
4.2.	Tumorstadien	32
4.2.1.	Einteilung nach dem pTNM-System	32
4.2.1.1.	Einteilung nach dem pT-Stadium (Tumorausbreitung)	32
4.2.1.2.	Einteilung nach dem pN-Stadium (Lymphknotenbefall)	32
4.2.1.3.	Einteilung nach dem M-Stadium (Metastasenbefall)	32
4.2.2.	Stadieneinteilung nach UICC	32
4.2.2.1.	Einteilung nach den Stadien I - IV der UICC	33
4.3.	Operative Therapie und Operationsmethoden	33
4.3.1.	Anzahl der Operationen beim Schilddrüsenmalignom (pro Jahr)	34
4.3.2.	Operationsmethoden	34
4.3.3.	Epithelkörperchenreplantation	34
4.3.4.	R-Resektion	34
4.4.	Lymphadenektomie (LA)	35
4.4.1.	Lymphadenektomie ja / nein - Einteilung nach der Karzinomart	35
4.4.1.1.	Lymphadenektomie ja - Aufteilung nach den Stadien der UICC	35
4.4.1.2.	Lymphadenektomie ja - Aufteilung nach dem Lymphknotenbefall	36
4.4.2.	Ausmaß der Lymphadenektomie (LA)	36
4.4.2.1.	Lymphadenektomieverfahren - Aufteilung nach der Histologie	36
4.4.2.2.	Lymphadenektomieverfahren - Aufteilung nach den Stadien I - IV der UICC	36
4.5.	Postoperative Komplikationen	37
4.6.	Nachbehandlung	37
5.	Ergebnisse	38
5.1.	Überleben und tumorbedingter Tod	39
5.1.1.	Überleben - Einteilung nach Stadium I - IV nach UICC	39
5.1.2.	Überleben bei Lymphknotenbefall (N0, N1a, N1b)	40
5.1.3.	Überleben mit M0 und M1 nach Primärtherapie	40
5.2.	Auftreten von Fernmetastasen bei M0 nach Primärtherapie	40
5.2.1.	Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen und tumorbedingter Tod bei M0 bei Primärtherapie	41

5.2.2.	Überleben mit Femmetastasen (M1) bei Primärtherapie	41
5.3.	Ausmaß der Tumorresektion	41
5.3.1.	Überleben nach R0- und R1/R2-Resektion	42
5.4.	Lymphadenektomie	42
5.4.1.	Überleben mit und ohne LA im Stadium I und II nach UICC	42
5.4.2.	Überleben mit Lymphadenektomie im Stadium III und IV nach UICC	42
5.4.3.	Überleben und Auftreten von Rezidiven mit und ohne Lymphadenektomie	43
5.4.3.1.	Rezidive und Überleben - Einteilung nach dem Lymphknotenbefall (N0)	43
5.4.3.2.	Überleben mit und ohne Lymphadenektomie (N0)	43
5.4.3.3.	Überleben bei Lymphknotenbefall (N1a und N1b)	43
5.4.3.4.	R0-Resektion bei N1 mit und ohne Lymphadenektomie	43
5.4.3.5.	Überleben bei N1 mit Lymphadenektomie versus N1 ohne Lymphadenektomie	44
5.4.3.6.	R1/R2-Resektion bei N1 mit und ohne Lymphadenektomie	44
5.4.3.7.	R0- und R1/R2-Resektion bei N1a und N1b mit und ohne LA	44
5.4.3.8.	N1a mit Lymphadenektomie (R0) versus N1b mit Lymphadenektomie (R0)	44
5.5.	Nachbehandlung	45
5.5.1.	Überleben mit Radiojodtherapie versus sonstigen Therapieformen	45
5.6.	Selektive Lymphadenektomie versus systematische Lymphadenektomie	45
5.6.1.	Überleben mit selektiver und systematischer Lymphadenektomie	45
5.6.2.	Selekt. LA vs. system. LA: Überleben im Stadium I - IV nach UICC	46
5.6.3.	Selekt. LA vs. system. LA: Überleben mit positivem Lymphknotenstatus	46
5.7.	Rezidive und krankheitsfreies Intervall	47
5.7.1.	Rezidivfreie Zeit - Einteilung nach Stadien der UICC und nach Karzinomart	47
5.7.2.	Rezidivfreie Zeit - Einteilung nach dem Lymphknotenbefall (N0, N1a, N1b)	47
5.7.3.	Rezidivfreie Zeit - N0 versus N1 beim pap., foll. und med. Schilddrüsenkarzinom	48
5.8.	Rezidive und rezidivfreie Zeit bei R0- und R1/R2-Resektion	48
5.8.1.	Rezidive nach R0-Resektion	48
5.8.2.	Rezidive nach eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren (R0)	49
5.8.3.	Rezidive nach R1/R2-Resektion	49
5.9.	Rezidive und rezidivfreie Zeit	50
5.9.1.	Thyreoidektomie (R0) vs. eingeschränkte Schilddrüsenresektionsverfahren (R0) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, mit und ohne Lymphadenektomie	50
5.10.	Ausmaß der Lymphadenektomie in Bezug auf die rezidivfreie Zeit	51
5.11.	Nachbehandlung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom	52
5.11.1.	Rezidivfreie Zeit bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen	52
5.12.	Remissionsgrad	53
5.12.1.	Remissionsgrad beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom	53
5.12.1.1.	- Remissionsgrad - Vergleich mit und ohne Lymphadenektomie	53
	- Remissionsgrad - Vergleich der selektiven und systematischen LA	53
5.12.2.	Remissionsgrad beim medullären und anaplastischen Karzinom	55
6.	Diskussion	56
6.1.	Kalte Knoten	57
6.2.	Papilläres (okkultes) Mikrokarzinom	58
6.3.	Follikuläres Mikrokarzinom	59

6.4.	Differenzierte Schilddrüsenkarzinome	59
6.5.	Medulläre Schilddrüsenkarzinome (C-Zell-Karzinome)	60
6.6.	Undifferenzierte (anaplastische) Schilddrüsenkarzinome	62
6.7.	Maligne Lymphome und andere Schilddrüsenmalignome	64
6.8.	Thyreoidektomie beim Schilddrüsenkarzinom	65
6.8.1.	Überleben bei Thyreoidektomie vs. eingeschränkter Schilddrüsenresektion	66
6.8.2.	Rezidive bei Thyreoidektomie vs. eingeschränkter Schilddrüsenresektion	66
6.9.	Komplikationen der operativen Behandlung und Recurrensparesen	67
6.10.	Prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen	68
6.10.1.	Lymphknotenmetastasen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom	68
6.10.2.	Lymphknotenmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom	69
6.10.3.	Lymphknotenmetastasen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom	70
6.10.4.	Lymphknotenmetastasen beim medullären Schilddrüsenkarzinom	70
6.10.5.	Lymphknotenmetastasen beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom	71
6.11.	Lymphadenektomie (LA) beim Schilddrüsenkarzinom	71
6.11.1.	Lymphadenektomie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen	71
6.11.2.	Lymphadenektomie beim papillären Schilddrüsenkarzinom	74
6.11.3.	Lymphadenektomie beim follikulären Schilddrüsenkarzinom	76
6.11.4.	Lymphadenektomie beim medullären Schilddrüsenkarzinom	76
6.11.5.	Lymphadenektomie beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom	77
6.11.6.	Lymphadenektomie bei malignen Lymphomen	78
6.12.	Ausmaß der Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom	78
6.12.1.	Cervico-zentrale Lymphadenektomie	78
6.12.2.	Cervico-laterale Lymphadenektomie / funktionelle Neck-Dissektion	78
6.12.3.	Modifizierte Neck-Dissektion	79
6.12.4.	Radikale Neck-Dissektion	79
6.12.5.	Eingriffsausweitung ins Mediastinum und mediastinale Lymphadenektomie	79
6.12.6.	Cervicale Reinterventionen	80
6.13.	Rezidive und Rezidivletalität beim Schilddrüsenkarzinom	80
6.13.1.	Rezidive beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom	81
6.13.2.	Rezidive beim papillären Schilddrüsenkarzinom	82
6.14.	Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit beim papillären Karzinom	83
6.15.	Prognose, Überleben und Rezidive beim follikulären Schilddrüsenkarzinom	84
6.16.	Radiojodtherapie (RJT) bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen	86
6.17.	Chemotherapie bei hochmalignen Schilddrüsentumoren	86
7.	Beantwortung der gestellten Fragen	88
8.	Zusammenfassung	91
9.	Literaturverzeichnis	I - XV

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

anapl.	-	anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
CEA	-	carcinoembryonales Antigen
Chemo	-	Chemotherapie
cTNM	-	klinische Klassifikation maligner Tumoren
diff.	-	differenzierte Schilddrüsenkarzinome
eingeschr.	-	eingeschränkte Schilddrüsenresektion
EORTC	-	European Organization for Research on Treatment of Cancer
fol.	-	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
LA	-	Lymphadenektomie (Neck-Dissektion, Lymphknotenentfernung, Lymphknotendissektion)
med.	-	medulläres Schilddrüsenkarzinom
MHE	-	malignes Hämangioendotheliom
MTC	-	medulläres Schilddrüsenkarzinom
NHL	-	Non-Hodgkin-Lymphom
N +	-	Lymphknoten - positiv (nodal-positiv)
N -	-	Lymphknoten - negativ (nodal-negativ)
pap.	-	papilläres Schilddrüsenkarzinom
PE	-	Probeexcision
pTNM	-	pathologische Klassifikation maligner Tumoren
Rez.	-	Rezidiv
RJT	-	Radiojod-Therapie
selekt. LA	-	selektive Lymphadenektomie
system. LA	-	systematische Lymphadenektomie
St.	-	Stadium
STAW.	-	Standardabweichung
TNM	-	Klassifikation maligner Tumoren
TPA	-	tissue-polypeptide Antigen
TSH	-	thyreotropes Hormon
UICC	-	International Union Against Cancer
vs.	-	versus
WHO	-	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

Schilddrüsenmalignome gehören mit einer Inzidenz von 1 bis 4 Fällen pro 10 000 in den meisten Ländern, im Vergleich zu anderen bösartigen Neubildungen zu den eher seltenen Malignomen. Aufgrund der Mannigfaltigkeit der Schilddrüsenkarzinome, kann zwar ein einheitliches Konzept in Bezug auf die Diagnostik und präoperative Abklärung verfolgt werden, nicht aber in Bezug auf die Therapie, sei sie operativ oder konservativ. Aufgrund der unterschiedlichen Schilddrüsenmalignomformen können keine einheitlichen Aussagen und Konzepte dargelegt werden, so daß die unterschiedlichen Malignomformen jeweils gesondert betrachtet werden müssen.

In dieser Arbeit werden die verschiedenen Schilddrüsenmalignome analysiert. Ziel der Übersicht ist es, die Problematik der Schilddrüsenmalignome anhand des Krankengutes der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg in einer retrospektiven Beobachtung darzustellen und verschiedene Therapieansätze zu diskutieren.

Desweiteren wird auf die Ursachen der Entstehung und Pathogenese der unterschiedlichen Schilddrüsenmalignome, die Klinik der Schilddrüsenmalignome und die Diagnostik der Schilddrüsenmalignome eingegangen.

Dargelegt werden die unterschiedlichen Therapieformen bei den verschiedenen Schilddrüsenmalignomen, insbesondere aber die unterschiedlichen Operationsmethoden, mit und ohne Lymphadenektomieverfahren in unterschiedlicher Ausweitung. Die Operationsverfahren wurden entsprechenden Kategorien zugeordnet und der Schwerpunkt der Auswertung bezog sich auf die Stadieneinteilung I - IV nach UICC.

Aufgezeigt werden Faktoren, die die Prognose, das Auftreten von Rezidiven bzw. die rezidivfreie Zeit und die 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen. Kompletierend hinzugefügt wurde die Nachbehandlung nach operativer Therapie und die Nachsorge beim Schilddrüsenmalignom.

Das Ausmaß der chirurgischen Resektion wird in der Literatur kontrovers diskutiert, entsprechend soll analysiert werden wie ausgeweitet die operative Intervention sein soll, bzw. sein muß, um dem Patienten Behandlungsvorteile zu ermöglichen.

2. Vorüberlegungen

2.1. Historischer Rückblick

Die ersten Beschreibungen von Erkrankungen des Halses finden sich erst in der Literatur des 1. Jahrhunderts vor Christus. Im Corpus hippocraticum war die Schilddrüse als Organ noch nicht bekannt. Für die Geschwülste des Halses verwendeten die Griechen den Begriff „Bronchocele“. OREIBASIOS (325 - 403) berichtet in seinen Büchern ausführlich über die Operation der Lymphdrüsengeschwülste, über die operative Behandlung der Bronchocele findet sich nichts. Aus seinen exakten Operationsberichten ist uns die Anatomie bestens vertraut. Besondere Erwähnung verdient die Tatsache, daß die Skrophulose eine bekannte Erkrankung in dieser Zeit war und daß die operativen Schritte dieser Erkrankung angepaßt werden mußten. Unter Skrophulose verstand man alle Erkrankungen, die mit Schwellungen des vorderen Halses einhergingen, in erster Linie die Lymphknotentuberkulose. Auf den Stamm dieses Wortes geht die spätere hochdeutsche Nomenklatur „Kropf“ zurück. Paulus v. AEGINA schrieb in der 2. Hälfte des 7. Jahrhunderts ein 7 Bücher umfassendes Werk. Das Kapitel 35 des 6. Buches ist mit dem Titel „De strumis“ überschrieben. Unter „Strumen“ verstand er indurierte Drüsen vorwiegend am Hals. Durch betasten unterschied er gute von schlechten Strumen und nannte letztere Karzinoid. Die Operationstechnik war ihm bestens vertraut, insbesondere die Darstellung der Nn. recurrentes. Er hat vermutlich als Erster einen exophytisch wachsenden bösartigen Kropf operiert und die Haut darüber vernäht. Aulus Cornelius CELSUS (53 v. Chr. - 7 n. Chr.) wird zugeschrieben, daß er in seinen 8 Büchern über die Medizin („De medicina“) eine Kropfoperation beschrieben habe. Dem Operationsbericht zu Folge muß es sich aber um eine Lymphdrüsentuberkulose gehandelt haben. In den Jahren 25 - 23 v. Chr. beschrieb der römische Schriftsteller VITRUVIUS den Kropf bei Bewohnern in den Alpen und der Sabinerberge. In seinen 10 Büchern über Architektur war er um die einwandfreie Trinkwasserversorgung von Städten bemüht. Er beschuldigte schlechtes Trinkwasser in den Berggegenden als Ursache des Kropfes. GALEN (123 - 199) beschrieb um 150 n. Chr. als Erster, begründet auf anatomische Studien, bei der Entfernung des Kropfes Verletzungen der großen Gefäße und des N. recurrens. Anatomische Beschreibungen über den N. recurrens liegen bereits von LEONIDES im 1. Jahrhundert n. Chr. vor. Über ABU L'QUASIM, einen arabischen Chirurgen aus Cordoba (ca. 936 - 1019) wird gesagt, er habe die erste Thyreoid-ektomie ausgeführt. Er schrieb über die Inzision der Geschwulst die äußerlich am Hals erscheint und „Hernia gutturis“ genannt wird. Nach seiner Aussage gibt es zwei Arten, die natürliche und die akzidentelle Geschwulst. Das natürliche Geschwulst (der endemische Kropf) ist unheilbar.

Bei kleinen Geschwülsten so schrieb ABU L'QUASIM, soll man sich mit einer Punktionsnadel über den Inhalt vergewissern. Die systematische Erforschung der Anatomie und Funktion der Schilddrüse konnte erst in den folgenden Jahrhunderten geklärt werden. Die mittelalterliche Schule der Salemiter entwickelte konservative und operative Konzepte in der Behandlung des Kropfes.



Leonardo da VINCI (1452 - 1519) hat schon vor dem Anatomen VESALIUS die Schilddrüse erkannt und als Erster zeichnerisch dargestellt. Seine Zeichnungen dazu entstanden in den Jahren 1487 - 1499 in Mailand und bis 1508 in Florenz. Nach seinem Tode wurden diese Skizzen erst im Jahre 1778 in der Bibliothek von Windsor Castle wiederentdeckt [155]. Dort können sie noch heute besichtigt werden. Leonardo da VINCI zeichnete in seinen anatomischen Dokumenten die Schilddrüse als eine eher frei schwebende, zweilappige Struktur, die vor den oberen Trachearingen herunterhängt. Er sagte von ihr, sie sei geschaffen „um zu füllen, wo es keine Muskeln gibt; und sie hält die Luft- röhre von dem Schlüsselbein entfernt“ - eine Ansicht, die ganz GALENS Vorstellungen über die Drüsenfunktion als einer mechanischen Polsterung entsprachen [142]. Andreas

VESALIUS (1514 - 1564) hat in seinem anatomischen Werk „De humani corporis fabrica“ die exakte Anatomie der Schilddrüse beschrieben und gilt seit dieser Zeit als der anatomische Erst- beschreiber der Lage und Funktion. Phillipus Aurelius Theophrastus Bombastus von HOHENHEIM (1493 - 1541) - erst in den letzten 5 Jahren seines Lebens nannte er sich PARACELSUS - hat sich sehr eindrücklich mit der Problematik des Kropfes in seinen zahlreichen Schriften befaßt. Als Beispiel hierfür dienen die Basler Kolleg Schriften, insbesondere das Kapitel 19 „De struma, vulgo kropf“: „Der kropf ist ein mineralisch gewechs gleich dem flader, der auch aus den mineralischen fließt. er ist auch gleich den wilden marcarsiten (Schwefelkies) oder den anderen unzeitigen minen (Mineralien), darum al kropfende leut mer zu torheit dann zu geschicklichkeit bereit sein, ...“. Der Zusammenhang, daß die Struma eine Geschwulst der Schilddrüse sei geht auf Fabricius ab ACQUAPENDENTE (1537 - 1619) zurück. 1656 wird die Schilddrüse erstmalig von WHARTON als „Glandula thyreoidea“ benannt (Adenographia sive glandularum totius corporis descripti, London 1656). 1717 beschreibt Lorenz HEISTER (1683 - 1758) in seinem „Compendium anatomicum“,

daß man bewegliche (alte) Kröpfe auf 3 Arten entfernen kann: 1. das Binden (beim Stiel), 2. das Schneiden (herausschälen wie bei Balggeschwülsten) und 3. durch Korrosion verätzen. Die ersten Thyreoidektomien wurden ihm um das Jahr 1752 zugeschrieben. Mit der Entdeckung des Elements Jod durch den Salpetersieder Bernard COURTOIS (1777 - 1838) im Jahre 1813 wurden Wege zur Behandlung der Struma gebahnt. 1820 führte Jean Françoise COINDET (1774 - 1834) zusammen mit Jean G. A. LUGOL (1786 - 1851) die Jodtherapie in die Behandlung der Struma ein. Erst 1923 führte Henry Stanley PLUMMER (1874 - 1937) erfolgreiche Operationsvorbereitungen mit Jodid durch. Monographische Abhandlungen über die Schilddrüse stammen aus dem Jahre 1862 von Hermann L. LEBERT (1813 - 1878) und 1875 von Albert LÜCKE (1829 - 1894). Weitere wissenschaftliche Bearbeitungen legten 1865 Rudolf VIRCHOW (1821 - 1902), 1870 MÜLLER, 1878 KAUFMANN, 1883 Anton WÖLFLE (1850 - 1917), 1900 Alexis CARREL (1873 - 1944), 1901 Freiherr Anton von EISELSBERG (1860 - 1939) und 1902 EBERHARDT dar [125, 155].

2.1.1. Entwicklung der operativen Therapie

Der deutsche Chirurg Johann August HEDENUS (1760 - 1836) hat im Jahr 1800 die erste Total-exstirpation eines Kropfes mit Heilung durchgeführt. Bis 1820 soll er 6 Operationen vorgenommen haben. Die erste genaue Beschreibung der Thyreoidektomie mit allen chirurgischen und anatomischen Einzelheiten und eine Beschreibung der Unterbindung der Schilddrüsenarterien stammt von Konrad Johann Martin LANGENBECK (Vater, 1776 - 1851) aus dem Jahre 1834. Moritz SCHIFF (1823 - 1896) führte 1854 - 1858 Thyreoidektomien bei verschiedenen Versuchstieren durch, wobei keines der Tiere überlebte. Erst nach Entdeckung der Epithelkörperchen und Schonung dieser überlebten alle Tiere. 1862 begann Theodor BILLROTH (1829 - 1894) mit der Exstirpation von Parenchymkröpfen. Die erste Thyreoidektomie mit folgender „Cachexia strumipriva“ wurde 1867 durch Paul SICK (1871 - ?) durchgeführt, die erste Kropfexstirpation unter antiseptischen Kautelen durch Albert LUECKE 1868. Durch Sir Patrick Heron W. WATSON (1832 - 1907) wurde 1873 die Thyreoidektomie wesentlich verbessert. 1876 beschrieb Julius C. COHNHEIM (1839 - 1884) erstmalig einen Fall eines metastasierenden Adenom. 1883 berichtete Theodor KOCHER (1841 - 1917) über die Folgen der Totalexstirpation der Schilddrüse anhand von 16 Krankheitsbildern und schuf den Begriff „Cachexia strumipriva“. Für sein umfassendes Lebenswerk zur Schilddrüsenchirurgie erhielt KOCHER 1909 den Nobelpreis für Medizin. Anton Freiherr von EISELSBERG führte im 19. Jahrhundert experimentelle Untersuchungen zur Funktion der Schilddrüse und zur Entwicklung des Organismus nach vollständiger Entfernung durch. Diese Ergebnisse waren wesentlich für die Schilddrüsenchirurgie. Anton WÖLFLE klassifizierte 1883 die Thyreoideatumoren und beschrieb

erstmals ein fetales Schilddrüsenadenom. 1881 führte Ludwig REHN (1849 - 1930) die erste Schilddrüsenresektion bei Hyperthyreose in Deutschland durch und Moritz SCHIFF behandelte die „Cachexia strumipriva“ durch Transplantation von Schilddrüsen­gewebe, durch orale und subkutane Verabfolgung von Schilddrüsen [125]. 1890 wurden durch BETTENCOURT, SERANO und LANNELONGUE erfolgreich Schilddrüsen­transplantationen bei Patienten mit Myxödem durchgeführt. Erste histologische Befunde an der Schilddrüse bei Hyperthyreose lieferte GREENFIELD 1893. Seit jeher ist aufgefallen, daß trotz erheblicher örtlicher Ausdehnung eines Schilddrüsen­malignoms seltenst eine Hypothyreose entsteht. Daß Karzinomgewebe eine sogar ausreichende Hormoninkretion leisten kann, geht schon aus einer alten Beobachtung von EISELSBERG (1894) hervor, nach welcher ein im Halsbereich radikal operierter und myxödematöser Patient zugleich mit postoperativ progredientem Metastasenwachstum spontan wieder euthyreot wurde. 1907 teilte Paul LANGERHANS die Schilddrüsentumoren ein und prägte den Begriff „Wuchemde Struma“. 1909 grenzte HEDINGER das Hämangioendotheliom ab. 1927 entdeckten HEKTOEN, FOX und SCHULHOFF eine Präzipitationsreaktion gegen Thyreoglobulin [168]. Bereits 1905/1906 standardisierte George W. CRILE sen. die radikale Halsdissektion, wobei die Technik der Thyreoidektomie über viele Jahre entwickelt wurde. Grundlegende Arbeiten von KOCHER, HALSTED, LAHEY, CRILE und RIDDELL bezogen sich vorallem auf die sorgfältige Chirurgie, die die operative Morbidität und Mortalität der Thyreoidektomie signifikant reduzierten [93]. LAHEY führte 1931 Operationsverfahren bei substemaler Struma ein. 1954 veröffentlichte McCLINTOCK et al. erste Ergebnisse nach ausgedehnter „thoracocervicaler“ Entfernung befallener Lymphknoten bei differenzierten und entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen, um durch eine möglichst radikale Tumorentfernung günstigere Bedingungen für die postoperative Nachbehandlung zu schaffen. In Folge wurde diese „transstemale radikale Halsdissektion“ von SISSON et al. besonders bei substernal infiltrierenden papillären, follikulären und medullären Schilddrüsenkarzinomen empfohlen [198]. BLOCK et al. wählten zur Mediastinaldissektion das weniger aggressive transcervicale Vorgehen [15].

2.2. Anatomie der Schilddrüse und der Lymphknotenstationen

Die „Struma maligna“ ist ein Sammelbegriff für verschiedene pathologisch-histologische Arten des Schilddrüsenkarzinoms, sowie tumorähnlicher Veränderungen und Metastasen extrathyreoidaler Tumoren [237]. Im Vordergrund stehen die epithelialen Tumoren, d.h. Karzinome, weltweit mit mehr als 90 % [145, 168], etwaige Sarkome treten allenfalls mit 1 % auf und die restlichen Tumoren machen die übrigen 4 - 9 % aus [168]. Heute gehören 4 von 5 Malignomen der Schilddrüse zu den differenzierten Karzinomen [193, 194].

2.2.1. Lymphabfluß der Schilddrüse

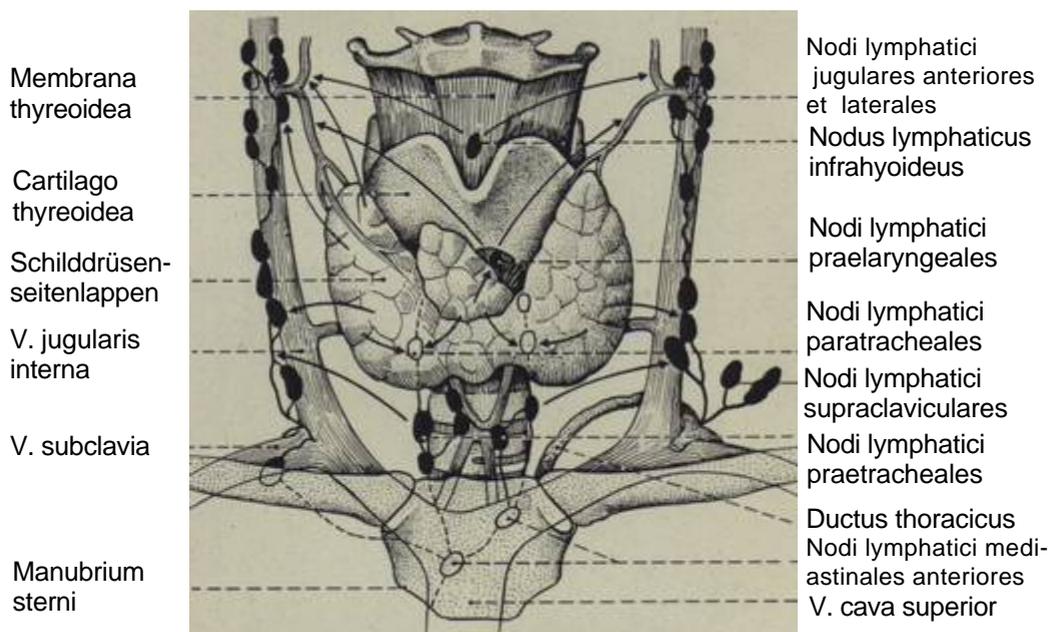
Der lymphatische Abflußweg der Schilddrüse kann in 4 Kompartimente unterteilt werden. Der Lymph-Hauptabflußweg folgt den Blutgefäßen. Die lymphatische Drainage erfolgt in die Lymphknoten der tiefen cervicalen Region, in die Lymphknoten der lateralen und vorderen Anteile der Trachea, präalaryngeal zu den supraclaviculären Lymphknoten und gelegentlich zu den oberen mediastinalen Lymphknoten [179]. Ausgehend von der Häufigkeit des Lymphknotenbefalls im ipsilateralen cervico-zentralen (42 - 86 %), im ipsilateralen cervico-lateralen (32 - 68 %), im kontralateral cervico-lateralen (12 - 24 %) und im mediastinalen Kompartiment (3 - 20 %) können diese als Lymphknotenstationen 1., 2., 3. und 4. Ordnung angesehen werden [60].

Kompartiment 1 (K1a und K1b): Zentrale Lymphknoten rechts (K1a) und links (K1b) paratracheal, zwischen Trachea, A. carotis communis und vom Os hyoideum hinunter bis zur V. brachiocephalica, unter Einschluß der submandibulären Lymphknoten.

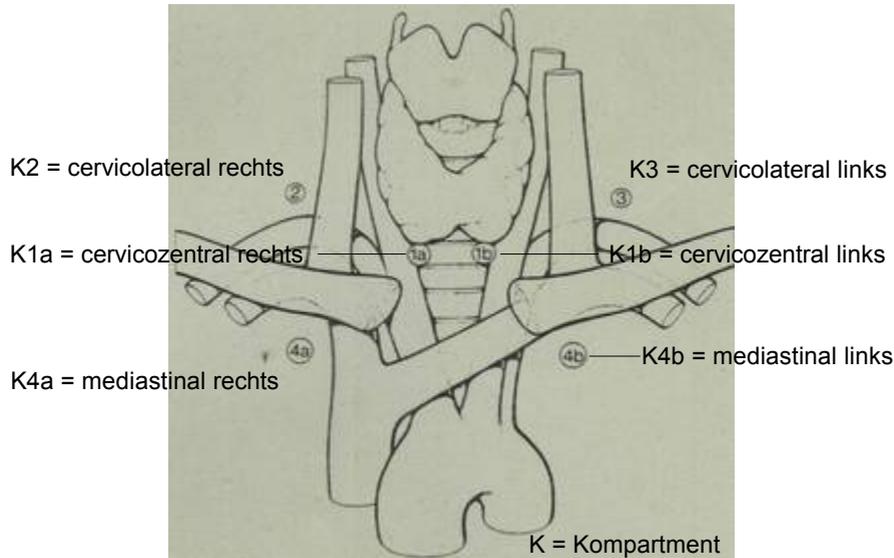
Kompartiment 2 (K2) und Kompartiment 3 (K3): Laterale Lymphknoten rechts (K2) und links (K3) zwischen A. carotis und M. trapezius, von der V. subclavia kaudal bis zum N. hypoglossus kranial, ventral und dorsal des Halsplexus.

Kompartiment 4 (K4a und K4b): Umfaßt das mediastinale Lymphknoten-System auf beiden Seiten der Trachea, die infraclaviculären mediastinalen Lymphknoten zwischen V. brachiocephalica sinistra und der Trachealbifurkation im vorderen und hinteren oberen Mediastinum beidseits paratracheal, unter Einschluß des Thymus [59].

2.2.2. Lymphabfluß der Schilddrüse mit den entsprechenden Lymphstationen [206]



2.2.3. Anatomische Deskription der wichtigsten cervico-mediastinalen Lymphknoten-Gruppen und Zuordnung zu den Kompartimenten 1 - 4 [57, 59, 60]



2.3. Einteilung der Schilddrüsenmalignome

Ursprünglich existierten zur Einteilung der „Struma maligna“ zahlreiche verschiedene Klassifikationen, die der enormen Vielfalt der Schilddrüsentumoren Rechnung trugen und sich nach rein formalen Kriterien der Histomorphologie orientierten. Bei den verschiedenen Schilddrüsenmalignomen ist Schilddrüsenkarzinome verhalten sich oft relativ benigne, anaplastische Karzinome schnell progredient und hochmaligne. Für klinische Belange ist entscheidend, ein Schilddrüsenmalignom möglichst frühzeitig histologisch zu klassifizieren und einen adäquaten Therapieplan festzulegen. Einer ersten detaillierten Einteilung von LANGHANS (1907) folgten besonders gebräuchliche Einteilungen von GRAHAM (1924), WEGELIN (1926), DUNHILL (1931), sowie später von WARREN, MEISSNER (1953) und WALTHARD (1963, 1969) [168]. Eine neue Nomenklatur und Neueinteilung der Schilddrüsenmalignome in Stadien wurde 1968 durch die UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER (UICC) festgelegt, zumal jahrzehntelang zum Teil erhebliche Diskrepanzen zwischen europäischen und angloamerikanischen Pathologen, in Bezug auf Abgrenzung anaplastischer Karzinome und Sarkome, bestanden [168]. Zur Klassifikation maligner Tumoren und Stadieneinteilung der Tumorausbreitung entwickelte P. Denoix (Frankreich) 1943- 1952 das TNM-System. Nachdem verschiedene Komitees im Laufe der Jahre mehrfach Abwandlungen entwickelten, wurde 1982 eine vereinheitlichte TNM-Klassifikation formuliert [254]. Es war das Verdienst der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die 1974 eine international anerkannte histologische Klassifikation erstellte (aktualisiert 1988), die die Vielfalt der Schilddrüsentumoren in die wesentlichen Grundtypen

einteilte [102, 105, 161]. Sie lehnt sich an die von MEISSNER und WARREN 1969 überarbeitete [168] histologische Einteilung an und entspricht weitgehend derjenigen, die die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 1971 (überarbeitet 1973) publizierte [129].

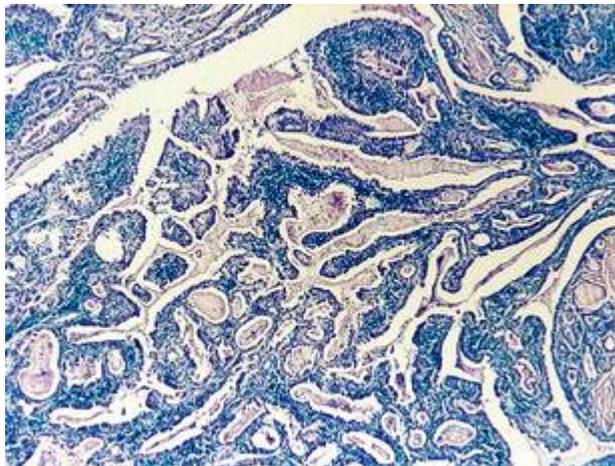
Unterteilung der Schilddrüsenmalignome [159]:

Differenzierte Karzinome	- papilläre Schilddrüsenkarzinome - follikuläre Schilddrüsenkarzinome
Medulläre Karzinome (C-Zell-Karzinome)	
Undifferenzierte, anaplastische Karzinome	
Sarkome	

2.3.1. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome

Zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen zählen alle Karzinome mit follikulärem Zell-Ursprung. Dazu gehören **papilläre**, **follikuläre** und **gemischt papillär-follikuläre** Schilddrüsenkarzinome. Sie treten auch bei Kindern und Jugendlichen auf, besonders wenn Röntgenbestrahlungen vorausgegangen sind [63]. Diese Karzinome besitzen eine mehr oder weniger langsame Progredienz und sind durch die TSH-Abhängigkeit durch ergänzende Therapieverfahren wie Radiojodbestrahlung und hormonelle Suppression (Thyroxin) sehr günstig beeinflussbar [189].

2.3.2. Papilläres Schilddrüsenkarzinom



Färbung: Hämatoxylin-Eosin (HE)
Bildvergrößerung: 40-fach

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor, der durch seinen Aufbau aus papillären Formationen definiert ist [105, 174]. Charakteristisch ist ein schmales fibrovaskuläres, von Epithelzellen besetztes papilläres Gerüst. Die sich zum Teil dachziegelartig überlagern Epithelien

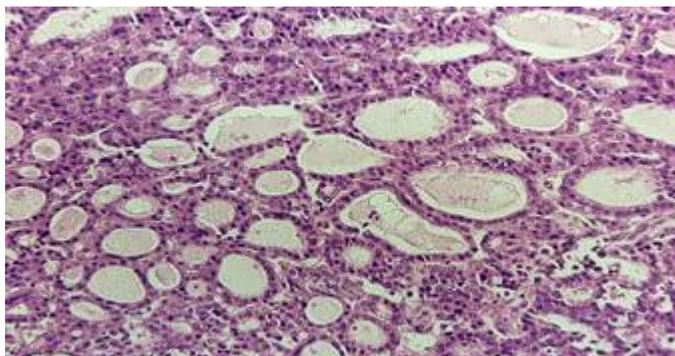
fallen meist durch eigenartige helle Kerne, sog. Milchglaskerne („ground-glas“-Kerne) auf [72, 102, 145]. Das papilläre Karzinom metastasiert überwiegend lymphogen in die regionären Halslymphknoten [63, 189], während die Struma maligna sonst bevorzugt hämatogen und zwar speziell in das Knochensystem metastasiert. Die Metastasierung erfolgt frühzeitig in die ipsilateralen oder beidseitigen zervikalen oder auch mediastinalen Lymphknoten, wobei isolierte cervicale Lymphknotenmetastasen erstes und einziges Zeichen sein können [163, 179]. Die Fernmetastasierung spielt eine untergeordnete Rolle. In nur etwa 4 % treten Lungenmetastasen auf, die jedoch lange

Zeit stationär bleiben können. Die Progredienz ist langsam, die Prognose auch bei bereits vorhandener regionärer Aussaat gut. Es ist der häufigste Tumortyp, wobei sich eine relativ höhere Frequenz in Gegenden mit Jodüberschuß oder normaler Jodversorgung in der Nahrung zeigt [104, 146]. Eine eindeutige Beziehung besteht zur vorangegangenen Strahlenexposition im Kopf-Hals-Bereich [111]. Vorkommend in jedem Lebensalter, sind jedoch junge Patienten häufiger betroffen. Das Durchschnittsalter liegt bei 40 - 45 Jahren und das weibliche Geschlechts überwiegt [174, 228]. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom kommt sowohl als solitärer „maligner Knoten“, als auch mit in der gesamten Drüse disseminierten Tumormetastasen (multizentrisch, ca. 30 %) vor [189]. Liegt diesem Tumor ein, begrenzt auf einen Schilddrüsenlappen begrenzter solitärer Knoten vor, besteht Neigung zu herdförmiger Sklerosierung, sowie zystischer Umwandlung. In höherem Lebensalter neigen papilläre Karzinome zur Entdifferenzierung und werden somit prognostisch deutlich ungünstiger [10, 123, 132, 156, 176]. Bei konsequenter Behandlung liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 98 %, die 15-Jahres-Überlebenszeit bei etwa 90 % [23, 228].

2.3.3. Okkultes differenziertes Schilddrüsenkarzinom (papilläres Mikrokarzinom)

Das okkulte papilläre Schilddrüsenkarzinom oder papilläres Mikrokarzinom ist ein auf die Schilddrüse beschränktes, hochdifferenziertes papilläres Karzinom mit einem Durchmesser von maximal 1 cm (pT1) [162]. Man findet es nicht selten zufällig bei systematischer Aufarbeitung von operativ entfernten Strumen [139], aber auch als Zufallsbefund in makroskopisch normalen Schilddrüsen [162]. Der Anteil an pT1-Tumoren betrug nach BÖCKER et al. 16,8 % [19], SOLIMANN 23,6 % [236], und HAY et al. [98] 30 %. Diese Autoren beschrieben ein pT1-Karzinom als „Zufallsbefund“ bei 13 %. Deutlich niedriger lagen die Angaben von RÖSLER et al. [194] mit 5 % und SIMPSON et al. [233] mit 15 %. Auffällig ist vor allem das signifikante absolute und relative Ansteigen von Mikrokarzinomen in den letzten 10 Jahren. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich weniger im häufigeren Auftreten, als eher in der exakteren pathologischen Aufarbeitung der Operationspräparate [236].

2.3.4. Follikuläres Schilddrüsenkarzinom



Färbung: Hämatoxylin-Eosin (HE)
Bildvergrößerung: 100-fach

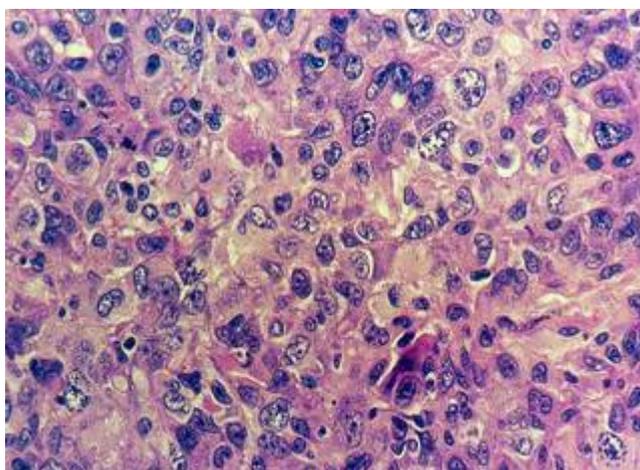
Follikuläre Schilddrüsenkarzinome sind maligne epitheliale Tumoren mit ähnlichem Wachstumsmuster, wie es bei reifenden, sich entwickelnden Schilddrüsen zu sehen ist. Der Aufbau besteht

aus mehr oder weniger gut ausdifferenzierten Follikeln, d.h. den Grundelementen des Schilddrüsenhormon-produzierenden endokrinen Gewebes [174]. Follikuläre Karzinome haben einen Anteil von 10 - 40 % der Schilddrüsenkarzinome [104, 110, 146, 151, 223, 239, 240, 244]. Sie dürfen keine papillären Strukturen aufweisen, da sie sonst den papillären Karzinomen zugeordnet werden [168]. Es ist der Haupttumortyp in Strumaendemiegebieten [104, 111, 146, 174, 223] und Frauen sind häufiger betroffen. Die Erscheinungsform reicht vom isolierten Knoten, über einen die Drüse stark durchsetzenden Tumor, bis hin zur Umgebungsinfiltration. Kennzeichnend ist die Neigung zu Gefäßinbrüchen und früher hämatogener Metastasierung. Lymphknotenmetastasen finden sich nur bei 2 % - 8 % [72, 226, 228] der Patienten. Das histologische Bild des follikulären Karzinoms und seiner Metastasen ist völlig einheitlich. Es ist ein Karzinom des mittleren Lebensalters (> 50 Jahre) [228] und das Patientenalter liegt damit um 10 Jahre höher als beim papillären Karzinom. Die Krankheitsprognose ist in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad und unter Berücksichtigung der Jodaufnahmefähigkeit des Tumors auch noch im Stadium der Fernmetastasierung als relativ gut zu bezeichnen [10, 156, 176, 190]. Das biologische Verhalten ist jedoch aggressiver als beim papillären Schilddrüsenkarzinom, insbesondere durch seine Tendenz zur hämatogenen Filialisierung in Lunge und Skelett [72, 189]. Die 5-Jahres-Überlebenszeit beträgt bei guter Ausdifferenzierung ohne primär vorhandene Metastasen etwa 80 %.

2.3.5. Hochmaligne Schilddrüsenneoplasmen

Undifferenzierte Karzinome	
Sarkome der Schilddrüse	- maligne Hämangioendotheliome
Fibrosarkome	
Maligne Lymphome der Schilddrüse	
Seltene Formen	- maligne Teratome - mucoepidermoide Karzinome [123]

2.3.6. Undifferenzierte Karzinome (anaplastisches Schilddrüsenkarzinom)

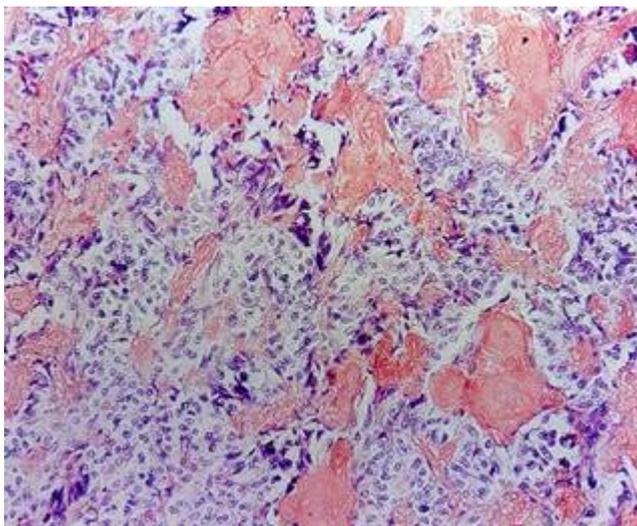


Färbung: Hämatoxylin-Eosin (HE)
Bildvergrößerung: 250-fach

Undifferenzierte, auch als anaplastische Schilddrüsenkarzinome bezeichnet, sind typischerweise aus verschiedenen Anteilen von Spindelzellen, Riesenzellen und kleinen Zellen zusammengesetzt, dem Bild eines Sarkoms ähnelnd und es sind hier alle nicht mehr organoid gebauten

Karzinome zusammengefaßt [63, 156, 239]. Gewöhnlich werden neoplastische epitheliale Strukturen gefunden [105]. Es tritt in 10 - 15 % aller Schilddrüsenneoplasien auf und ist charakterisiert durch einen völlig fehlenden organoiden Aufbau und eine Thyreoglobulinbildung, d.h. eine schilddrüsen-spezifische Syntheseleistung ist auch immunhistologisch nicht nachweisbar. Lediglich der immunhistologische Nachweis von Cytokeratinfilamenten ermöglicht die Einordnung als Karzinom und die Abgrenzung zu Sarkomen [174]. Ein kleinzelliges Karzinom entwickelt sich in der Schilddrüse fast immer auf dem Boden eines schon vorbestehenden anderen Karzinoms, meist eines follikulären oder medullären Schilddrüsenkarzinoms [158]. Undifferenzierte Karzinome wachsen rasch infiltrierend in ihre Umgebung und haben im Gegensatz zu den differenzierten Karzinomen eine extrem schlechte Prognose. Wie die Mehrzahl aller Karzinome treten sie erst im höheren Lebensalter > 60 Jahre auf [63, 92, 228]. 90 % der Patienten kommen im Stadium T4 zur Behandlung, so daß therapeutische Maßnahmen in der Regel lediglich palliativen Charakter besitzen, mit durchschnittlichen Überlebensraten von 2 Jahren [10, 18, 94, 190, 228, 259]. Bereits bei Diagnosestellung zeigen anaplastische Karzinome meist schon eine diffuse Infiltration der Umgebung und da sie besonders aggressiv sind, lokal invasiv und infiltrativ wachsen und schnell fortschreiten, sind sie bei meist zu später Diagnose kaum jemals heilbar. Der Chirurg wird durch rasantes Wachstum, fortgeschrittenes Alter der Patienten, insbesondere aber durch die Infiltration umgebender zervikaler Strukturen vor eine schwierige Aufgabe gestellt [219].

2.3.7. Medulläres Schilddrüsenkarzinom



Färbung: Kongorot
Bildvergrößerung: 100-fach

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC), das sogenannte C-Zell-Karzinom, ist ein maligner Tumor der oft Amyloid enthält, zusammengesetzt aus spindelförmigen, polygonalen oder runden Zellen, die flächig oder trabekulär arrangiert sind [105]. Es ist ein relativ seltener Tumor (Häufigkeit ca. 4 - 7 % aller Schilddrüsen-

karzinome) und von den differenzierten Karzinomen scharf abzugrenzen [35, 54, 90, 244]. Beschrieben wurde es in seiner klinisch-pathologischen Entität erstmalig 1959 von HAZARD. 1962 entdeckten COPP, CAMERON und CHENEY das Kalzitinin und HIRSCH, GAUTHIER und

MUNSON deckten 1963 die Beziehung zwischen Kalzitonin und den C-Zellen der Schilddrüse auf. 1966 erkannten WILLIAMS und Mitarbeiter die Sonderstellung des C-Zell-Karzinoms durch die vermehrte Kalzitoninsekretion [75, 168]. Da das MTC nicht zum Follikel-Zell-System der Schilddrüse gehört erfolgt auch kein Jodmetabolismus und so handelt es sich um einen endokrinen Tumor eines nur zufällig in der Schilddrüse lokalisierten, disseminierten Organs, nämlich den kalzitonin-produzierenden C-Zellen [174], so daß Störungen des Kalziumstoffwechsels auftreten können [63]. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom stellt eine maligne Neoplasie des C-Zell-Systems der Schilddrüse dar, das zum Neuroendokrinen, so genannten Amine precursor uptake decarboxylase (APUD)-System gehört [59]. Die Zugehörigkeit zum APUD-Zellsystem erklärt die Produktion mehrerer polypeptischer Hormone. Die Besonderheit der Diagnostik liegt im Nachweis des hormonalen Sekretionsproduktes dieser Tumoren in Form des Serum-Kalzitonins, das klinisch als exzellenter Tumormarker dient [26]. Ebenso können Prostaglandin und ACTH von C-Zell-Tumoren gebildet werden. Im Gegensatz zu den differenzierten und undifferenzierten Karzinomen kommt das MTC in einer sporadischen und einer familiären Form vor. FRILLING et al. beschreibt die Häufigkeit des Auftretens in der sporadischen Form mit ca. 75 % und in der hereditären/familiären Form mit ca. 25 %. Zur Abgrenzung der familiären von der sporadischen Form kann der immunhistologische Nachweis einer C-Zell-Hyperplasie in der Restschilddrüse hervorragende Dienste leisten. Der Nachweis einer solchen Hyperplasie gilt als Indiz für die familiäre Form [13, 75, 174]. Beim sporadischen Tumortyp findet sich meist ein, auf einen Schilddrüsenlappen begrenzter, isolierter kalter Knoten, bei der familiären Form ein bilateraler und multifokaler Befall. Später folgt die Fernmetastasierung in Leber, Lunge und Skelett [189]. Bei großen Tumoren (> 3 cm) sind häufig palpable Halslymphknoten vorhanden und das Risiko für eine Fernmetastasierung ist bedeutend höher als für kleinere Tumoren (< 1 cm) [13]. Durch die bevorzugte und frühzeitige Metastasierung in die regionären Lymphknoten (cervical, mediastinal) gekennzeichnet, verschlechtert sich die Prognose signifikant bei Lymphknoten-positiven Patienten [59, 227]. Insgesamt ist die Prognose des C-Zell-Karzinoms schlechter als beim papillären oder follikulären Karzinom, jedoch wesentlich günstiger als bei den entdifferenzierten Tumoren. Neoplasien und Hyperplasien anderer endokriner Organe beim selben Patienten oder Verwandten werden bei dieser Tumorform beobachtet (Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasie). In Anbetracht der häufig familiären Natur des C-Zell-Karzinoms der Schilddrüse im Rahmen einer multiplen endokrinen Adenomatose (APUD-Konzept) kommen begleitende hormonproduzierende Tumoren in Hypophyse (Akromegalie, Cushing-Syndrom),

Nebenschilddrüsen (Sipple-Syndrom), Nebennieren (Phäochromozytom), Magen-Darm-Trakt (Zollinger-Ellison-Syndrom) und Pankreas (Insulinom) vor, die eigene pathophysiologische Veränderungen unterhalten [168]. Beim Nachweis eines MTC sollte auf alle Fälle an die Möglichkeit eines gleichzeitig bestehenden Tumors des Nebennierenmarks gedacht werden. In 15 % findet sich das C-Zell-Karzinom vergesellschaftet mit einem ein- oder beidseitigen Phäochromozytom im Rahmen eines MEN II Syndrom (multiple endokrine Neoplasie). Lassen sich auch noch multiple Schleimhautneurome nachweisen, ordnet man diese Krankheitskombination der multiplen endokrinen Adenopathie Typ IIb oder Typ III zu [10, 18, 123, 156, 259]. Vor Durchführung einer Thyreoidektomie ist unbedingt eine Phäochromozytom-Diagnostik und bei Tumornachweis eine Phäochromozytom-Exstirpation vorzunehmen. Bei jedem MTC ist postoperativ ein Familienscreening einzuleiten [133], da nur Frühformen ohne lymphogene Manifestation kurativ behandelbar sind. Sofern Metastasen fehlen, liegt die 5-Jahres-Überlebenszeit bei etwa 80 % [228]. Das Fehlen wirksamer therapeutischer Alternativen zum chirurgischen Vorgehen zeichnet den hohen Stellenwert des radikalen operativen Vorgehens als einzig mögliche kurative Therapie aus [26].

2.3.8. Sarkome der Schilddrüse

Das wichtigste Sarkom der Schilddrüse ist das maligne Hämangioendotheliom (MHE), mit starker Tendenz zur hämatogenen Metastasierung [63]. Das MHE tritt offenbar fast ausschließlich in kropfig veränderten Schilddrüsen auf und zwar meist in schon seit langem bestehenden und zum Teil degenerierten Knotenkröpfen, wodurch somit eine enge Beziehung zur Kropfendemie vorzuliegen scheint. Immunhistochemische Untersuchungen weisen auf eine epitheliale Genese hin und so lassen sich diese Tumoren von den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen sicher abgrenzen. Sie haben, bezogen auf alle Schilddrüsenmalignome einen Anteil von durchschnittlich 2 % - 4,3 % [161, 215]. Frühere Arbeiten aus den Jahren 1900 - 1964 von KIND [128] und von THALMANN [247] aus den Jahren 1910 - 1927 und 1940 - 1950 zeigten ein Vorkommen des MHE von 10,1 % bzw. 14,3 %, wobei diese Fälle histologisch nicht nachkontrolliert wurden. Die Altersverteilung zeigt ein Maximum zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr und die Geschlechtsverteilung entspricht dem der Schilddrüsenmalignome insgesamt. Verlauf und Prognose werden durch aggressives lokales Tumorwachstum bestimmt [134]. Andere Sarkomarten sind sehr selten. In der Literatur werden vereinzelt Osteosarkome beschrieben und gelegentlich kommt in undifferenzierten Karzinomen eine metaplastische Knochenbildung vor. Dies darf jedoch nicht Anlaß zur Einreihung des Tumors bei den Osteosarkomen geben, da für diese Diagnose der Nachweis einer neoplastischen Knochenbildung zu fordern ist.

2.3.9. Primär maligne Lymphome der Schilddrüse

Primär maligne Lymphome der Schilddrüse sind sehr selten (nach PERMANETTER < 1 % der malignen Schilddrüsentumoren, 0,3 % nach NERACHER und HEDINGER [161] und 5 % nach RASBACH), von ungünstiger Prognose und betreffen überwiegend ältere Frauen [50, 156, 183]. Klinisch imponiert rasches progredientes Wachstum, Dyspnoe, Dysphagie und ein frühzeitiger Einbruch in die Nachbarorgane. Bei Diagnosestellung liegt meist eine Infiltration in die Halsweichteile (60 - 70 %) und Gefäßeinbrüche (25 %) vor [109]. Nach BURKE et al. steht die starke Assoziation zwischen der Hashimoto-Thyreoiditis und des Schilddrüsenlymphoms wohl im Zusammenhang mit der chronischen Antigenstimulation der Lymphozyten und ihrer möglichen Transformation in Lymphomzellen und spielt eine Rolle bei der Entstehung der malignen Schilddrüsenlymphome [27, 268]. Auf die häufige Kombination eines Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) mit einer Hashimoto-Thyreoiditis weisen auch andere Autoren hin (ANSCOMBE und WRIGHT, AOZASA et al., BURKE et al., CAMPAGNO und OERTEL und VALKOV et al.) [158]. Auf Grund gewisser Ähnlichkeiten in der Histologie können Non-Hodgkin-Lymphome als anaplastische Schilddrüsenkarzinome, vor allem als kleinzellige anaplastische Karzinome, fehlinterpretiert werden [174, 234]. Bereits 1912 wies Hashimoto darauf hin, daß das fortgeschrittene Stadium einer Struma lymphomatosa ein malignes Lymphom vortäuschen kann [238]. Zur Differenzierung ist bei der Bestätigung des lymphozytären Ursprungs der Tumorzellen die Anwendung immunhistochemischer Methoden nötig, da die Abgrenzung des NHL von den anaplastischen Karzinomen auf Grund der unterschiedlichen Therapie und Prognose von großer klinischer Bedeutung ist [158]. Wie andere extranodale Lymphome, z.B. des Gastrointestinaltraktes und der Speicheldrüsen (mucosa-assoziierte Lymphome), sind sie analog der Kiel-Klassifikation einzuordnen und zu behandeln [174]. Therapie ist in erster Linie Bestrahlung und Chemotherapie. Alleinige chirurgische Resektion erbringt keinen Vorteil, wenn der Tumor die Kapselgrenzen der Schilddrüse bereits überschritten hat [183]. Bei intrathyreoidaler Tumorumlage zeigt sich eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate, als bei bestehender Tumordinfiltration in die umgebenden Weichteile oder regionalen Lymphknoten [50]. Prognose-entscheidend ist die rasche Diagnosestellung (Feinnadelpunktion oder Histologie) und eine soweit wie möglich radikal durchgeführte Operation. Wichtig ist jedoch nach Diagnosestellung ein Staging durch den Hämatologen und je nach Stadium oder Histologie eine daraus resultierende Nachbehandlung; sei es Chemo- und/oder Strahlentherapie [272].

2.3.10. Plattenepithelkarzinome

Das Plattenepithelkarzinom (Pflasterzellkarzinom oder Squamous-Zell-Karzinom) ist mit einem relativen Anteil von 1 % (nach ARBOGAST et al. 0,3 % - 1,4 % aller malignen Schilddrüsentumoren) selten, extrem bösartig und kann als Rarität angesehen werden. Es tritt mit oder ohne Verhornung auf und ist von Infiltrationen durch andere Primärtumoren, besonders des Kehlkopf- und Ösophaguskarzinom abzugrenzen [145]. Der Ursprung dieses Tumors wird heute in erster Linie in einer Pflasterepithelmetaplasie, entstanden aus Follikel-epithel, gesucht. In Betracht kommen auch die sogenannten soliden Zellnester, die in der normalen Schilddrüse vorkommen [103]. Ursprünglich als primäre Plattenepithelkarzinome der Schilddrüse diagnostizierte Fälle erwiesen sich meist als Metastasen. Die Überlebenszeit liegt bei etwa 1 Jahr [2].

2.3.11. Andere seltene Tumoren der Schilddrüse

Andere seltene Tumorformen der Schilddrüse sind nicht-epitheliale Tumoren, Verschiedene (z.B. Carcinosarkom, Teratom), unklassifizierte Tumoren und Tumor-like Lesions.

2.4. Metastasen in der Schilddrüse

Die letzte wichtigste Gruppe von Schilddrüsentumoren sind Metastasen, die durch die starke Vaskularisierung der Schilddrüse begünstigt werden [145]. Als Primärtumoren für metastatische Absiedlungen in der Schilddrüse kommen vor allem das Nierenkarzinom (Grawitz-Tumor), das Mammakarzinom, das maligne Melanom, Karzinome des Magen-Darm-Traktes und das Bronchialkarzinom in Frage [145, 156]. Metastasen von primären Nierenkarzinomen sind auffälligerweise besonders häufig.

2.4.1. Metastasierung der Schilddrüsenmalignome

Das Metastasierungsverhalten der Schilddrüsenkarzinome ist vom histologischen Typ abhängig [108]. 96 % aller differenzierten und 100 % der medullären Schilddrüsenkarzinome zeigen, unabhängig von ihrer Ausdehnung, eine Gesetzmäßigkeit in der lymphogenen Metastasierung. Die Lymphknotenkette entlang der V. jugularis interna bildet die zentrale Sammelstelle [197]. Beim **papillären Schilddrüsenkarzinom** erfolgt eine frühzeitige Metastasierung nur ausnahmsweise. Sie erfolgt, bedingt durch die Neigung zur Lymphgefäßinvasion vorwiegend lymphogen in die unmittelbare Nachbarschaft (42 - 48 %), sowie ins Mediastinum, dabei in bis zu $\frac{3}{4}$ der Fälle homolateral und in über 10 % kontralateral [72, 145, 226]. Besonders kleine papilläre Karzinome manifestieren sich oft erstmalig durch regionäre Lymphknotenmetastasen. Infolge der überwiegend

frühzeitigen regionalen, lymphogenen Metastasierung kann auch bei mikroskopisch kleinem Primärtumor eine solitäre, parathyreoidale Lymphknotenschwellung (Lymphknotenmetastase) erster Anhaltspunkt dieses Tumortyps sein [168]. Relativ spät treten Femmetastasen auf (9 % - 14 %), am ehesten in Lunge (4 %) und Skelett [72, 145, 156, 206, 226]. **Follikuläre Schilddrüsenkarzinome** metastasieren, bedingt durch ihre Neigung zu Gefäßeinbrüchen vor allem hämatogen. Eine Lymphknotenmetastasierung findet sich nur relativ selten (in ca. 2 %) [228]. Offenbar erfolgt eine hämatogene Aussaat erst, wenn die „Filter“ der regionären Lymphknoten überschritten sind oder wenn ein Rezidiv aufgetreten ist [229]. Im Gegensatz zum papillären Karzinom zeigt sich ein schnellerer und weniger günstigerer Krankheitsverlauf. Ursächlich dafür ist in erster Linie, trotz meistens nur kleinem und knotigem Primärtumor eine vorwiegend die Lungen betreffende Femmetastasierung. Skelettmetastasen sind vorzugsweise osteolytisch [206]. **Anaplastische Schilddrüsenkarzinome** metastasieren sowohl lymphogen als auch hämatogen. Sie sind besonders aggressiv, wachsen lokal invasiv und sind gekennzeichnet durch einen besonders bösartigen Verlauf mit vorzugsweise infiltrativer und metastatischer Ausbreitung, wobei Femmetastasen Lunge und Leber, nicht aber wie bei anderen Karzinomen das Skelett bevorzugen. Das Wachstum ist so rapide progressiv, daß es meist gar nicht zu einer massiven Metastasierung kommt [206]. **Medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC)** metastasieren sehr frühzeitig in die regionären Lymphknoten der Halsregion. WELLS et al. fanden beim Familienscreening bei Patienten mit erhöhtem basalen Kalzitonin in 50 % der Fälle eine Lymphknotenbeteiligung, bei Patienten mit einem klinisch manifesten Tumor sogar in 71 %. Auch beim okkulten familiären C-Zell-Karzinom mit normalen basalen Kalzitonin-Werten, aber pathologischem Anstieg beim Pentagastrin-Test, finden sich bereits bei 9 % Lymphknotenfiliae, bei bis zu 8 % mediastinale Lymphknotenbeteiligungen und Femmetastasen in bis zu 40 % im Knochen und bis zu 25 % in Lunge und Leber [264].

Unterschieden werden beim MTC 4 Typen von Lymphknotenmetastasen [59]:

Typ A	MTC mit unilateralen Lymphknotenmetastasen, beschränkt auf die perithyreoidalen, paratrachealen und/oder die cervico-lateralen Lymphknoten
Typ B	MTC mit bilateralen Halslymphknoten, einschließlich der kontralateralen Ausdehnung zur Seite des Primärtumors
Typ C	MTC mit Lymphknotenmetastasen auf einer Halsseite (einschließlich den paratrachealen Lymphknoten auf beiden Seiten), bis ins obere Mediastinum (unterhalb der linken V. brachiocephalica), ohne Metastasen in das kontralaterale cervico-laterale Kompartiment des Primärtumors
Typ D	MTC mit Lymphknotenfiliae in allen 4 cervico-mediastinalen Kompartimenten

2.5. Stadieneinteilung der Schilddrüsenmalignome

2.5.1. Stadieneinteilung der Schilddrüsenmalignome nach dem TNM-System

Das TNM-System beschreibt in erster Linie die Klassifikation nach klinischer und falls möglich nach der histopathologisch bestimmten anatomischen Ausdehnung der Erkrankung und beruht auf Feststellung von 3 Komponenten (T, N und M).

T*	Ausdehnung des Primärtumors
N*	Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (direkte Ausbreitung des Primärtumors in Lymphknoten wird als Lymphknotenmetastase klassifiziert)
M*	Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (Metastasen in anderen Lymphknoten als in den regionären werden als Fernmetastasen gewertet)

* Durch Hinzufügen von Ziffern zu den 3 Komponenten wird das Ausmaß der malignen Erkrankung angezeigt

Für jede Lokalisation werden 2 Klassifikationen beschrieben (klinische Klassifikation (prätherapeutisches cTNM) und pathologische Klassifikation (postoperative histopathologische Klassifikation pTNM). Die **klinische Klassifikation** (cTNM) basiert auf den vor der Behandlung erhobenen Befunden, in Zusammenschau der klinischen Untersuchung, bildgebender Verfahren, Endoskopie, Biopsie, chirurgischer Exploration und anderer relevanter Untersuchungen. Bei der **pathologischen Klassifikation** (pTNM) wird der vor der Behandlung festgestellte Befund ergänzt oder abgeändert durch Erkenntnisse, die beim chirurgischen Eingriff und durch die pathologische Untersuchung gewonnen wurden. Die pathologische Beurteilung des Primärtumors (pT) erfordert die Resektion des Primärtumors oder Biopsien, die zur Bestimmung der höchsten pT-Kategorie adäquat sind. Die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten (pN) erfordert die Entfernung und mikroskopische Untersuchung von Lymphknoten in einem Ausmaß, daß die Aussage über das Fehlen regionärer Lymphknotenmetastasen (pN0) verlässlich macht. Das klinische Stadium ist wesentlich für die Wahl und Beurteilung der Therapie. Das pathologische Stadium liefert die genauesten Daten zur Abschätzung der Prognose, des weiteren Verlaufs und zur Planung der weiteren Therapie und Nachsorge. Sie beschreibt jedoch nur die anatomische Ausbreitung des Tumors, in der Regel ohne Berücksichtigung der Behandlung.

2.5.2. Stadieneinteilung der Schilddrüsenmalignome nach UICC

Die UICC (International Union Against Cancer) stellte 1987 eine neue Einteilung für Schilddrüsenmalignome vor. Die Unterteilung erfolgte nach den Stadien I - IV.

Beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom erfolgt die Unterteilung nach Alter unter 45 Jahre und älter als 45 Jahre:

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

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom wird die Einteilung wie folgt vorgenommen:

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

Alle undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome werden in das Stadium IV eingeteilt:

Stadium IV (alle Fälle sind Stadium IV)	jedes T	jedes N	jedes M
---	---------	---------	---------

2.6. Bewertung des Tumorverlaufs

Die Beurteilung des Tumorverlaufs wird wie folgt beschrieben: **Komplette Remission** besagt vollständiges Verschwinden des Tumors, **inkomplette Remission/Teilremission** eine im Durchschnitt mehr als 50 %-ige Minderung der Tumorerkrankung ohne Größenwachstum bestehender Tumorherde, bzw. Auftreten neuer Herde. **Progression** ist das Auftreten neuer Tumorherde oder Wachstumszunahme des Tumors von durchschnittlich mehr als 20 - 50 %. **Keine Änderung** entspricht dem stationären Tumorstadium, d.h. es hat weder Remission, noch Progression stattgefunden. Die Dauer der kompletten Remission oder Progression muß wenigstens 1 Monat betragen. Als verlaufsbestimmend wertet man Geschlecht, Tumortyp, Ausbreitungsgrad und Fernmetastasierung, wobei Metastasierung in die Lymphknoten auffälligerweise nicht berücksichtigt wird [228].

2.7. Epidemiologie der Schilddrüsenmalignome

Epidemiologie, ursprünglich als „Seuchenlehre“ bezeichnet, wird heute als „Lehre des Krankheitsgeschehens in einer Bevölkerung“ aufgefaßt. Klinisch relevante Schilddrüsenmalignome sind in allen Ländern mit einer Frequenz von je 10 - 30 Fällen auf 1 Million Einwohner pro Jahr und bis zu 1 % unter allen Malignomen gleich selten. Die „wahre“ Frequenz von okkulten und latenten Malignombefunden ist äußerst different und wesentlich höher als die klinische Krankheitsinzidenz,

so daß die meisten okkulten Schilddrüsenmalignome (zumeist papillär, selten follikulär) zeitlebens nie manifest werden. Im Kindesalter kommen vorwiegend papilläre Adenokarzinome vor (62 % bei Mädchen und bis zu 38 % bei Jungen). Stärkstes Überwiegen weiblicher Patienten fand man mit 88 % in der Altersgruppe von 25 - 40 Jahren. In allen Ländern werden zunehmend papilläre Adenokarzinome registriert, wobei follikuläre Schilddrüsenkarzinome seltener geworden sind [168].

2.7.1. Epidemiologische Begriffe

Mortalität (Sterblichkeitsrate): Verhältnis der Zahl der Todesfälle zur Zahl der Gesamtbevölkerung in einem bestimmten Zeitraum. **Morbidität (Krankheitsstand):** Verhältnis der Erkrankungen zur Gesamtbevölkerung in einem bestimmten Zeitraum; z.B. wird die Morbidität von Patienten mit multiplen endokrinen Neoplasien (MEN) signifikant durch das C-Zell-Karzinom beeinflusst [76]. **Inzidenz (Erkrankungshäufigkeit/Anzahl der Neuerkrankungen):** Epidemiologisches Maß zur Charakterisierung des Krankheitsgeschehens in einer Population (Häufigkeit des Neuauftretens einer bestimmten Krankheit innerhalb eines bestimmten Zeitraums [181]). Inzidenz der Schilddrüsenmalignome in der BRD: ca. 3 Fälle pro 100 000 Einwohner [108].

2.8. Pathogenese der Schilddrüsenmalignome

2.8.1. Ursachen der Entstehung der „Struma maligna“

Als Ursache gutartiger und bösartiger Neoplasien der Schilddrüse ist die Exposition einer niedrig dosierten externen therapeutischen Radiatio, seltener nach Radiojodapplikation bei Hyperthyreosen im Jugendalter, bekannt. Die meisten Schilddrüsenkarzinome entstehen bei Patienten mit Exposition zwischen 200 - 2000 rad oder höheren Dosen [39, 168]. Schilddrüsenkarzinome treten meist innerhalb von 5 Jahren nach Strahlenexposition auf, mit höchster Inzidenz zwischen 15 und 25 Jahren [168]. Eine Reihe von Autoren berichteten ausführlich über das erhöhte Risiko von Personen, die als Kinder eine Bestrahlung der Hals- oder Thymusregion erhielten und etwa 20 Jahre später an einer Struma maligna erkrankten [186, 269]. Zum anderen zeigten Nachuntersuchungen, viele Jahre nach RJT einer Hyperthyreose (also wesentlich höheren Strahlendosen der Schilddrüse), insbesondere bei Kindern nur ganz vereinzelt und nicht signifikant gegenüber der Normalbevölkerung ein vermehrtes Auftreten der Struma maligna [51, 235]. In einer Reihe retrospektiver Untersuchungen fand sich ein Überwiegen des follikulären Karzinoms in Jodmangelgebieten mit hoher Kropfhäufigkeit, während das papilläre Karzinom in Gebieten mit normaler Jodversorgung eindeutig dominierte [104, 110, 146, 174]. Erst mit dem „Befundwandel der Struma maligna“, nach Einführung der Jodsalzprophylaxe, wurde das papilläre Karzinom zum häufigsten Schilddrüsenkrebs.

Desweiteren besteht Neigung zur malignen Entartung bei bestimmten vorbestehenden Schilddrüsenerkrankungen, z.B. einer Hashimoto-Thyreoiditis mit einer Malignomrate von ca. 30 % bei Auftreten von kalten Knoten und bei Angehörigen von Familien mit einer MEN Typ II oder Gardner-Syndrom. In engem Zusammenhang mit epidemiologischen Erhebungen stehen Fragen und Befunde zur Ätiologie und Pathogenese der Schilddrüsenmalignome. Schon lange ist bekannt, daß sich ihre Entwicklung bis zu einem gewissen Grad in Abhängigkeit von physiologischen Mechanismen vollzieht. Das geht schon daraus hervor, daß über 90 % aller Malignome epithelialer Natur und über 2/3 von geweblich differenzierter Struktur sind [168]. Vorstellungen über die Malignomentwicklung beinhalten exogen oder auch endogen verursachte Mechanismen, die reaktiv eine langfristig vermehrte TSH-Einwirkung auf die Schilddrüse zur Folge haben. Somit stellt das TSH als „Promoting“-Faktor das gemeinsame Bindeglied zwischen gutartiger Hyperplasie und Kanzerogenese einerseits, wie der Tumorentwicklung auf dem Boden unterschiedlicher sogenannter mutativer oder initiiender Faktoren (chronischer Jodmangel, antithyreoidale Stoffe und Strahleneinwirkung) andererseits, dar. Zusätzliche, z.B. anderweitig hormonelle, autoimmunologische oder funktionsaberrierende Komponenten sind möglich und experimentell wie klinisch in Diskussion [168]. Wahrscheinlich in ursächlichem Zusammenhang enthalten die Proteine eines Schilddrüsenkarzinoms keine Proteine wie Thyroglobulin, Histidin und Arginin, dafür aber besonders viel Glutamin- und Asparaginsäure, sowie Leuzin. Wie in jedem Tumorgewebe ist der Phosphorumsatz und die Anreicherung an Quecksilber, abweichend von benignem entdifferenziertem bzw. degeneriertem Schilddrüsengewebe erhöht - ein Phänomen, das zu diagnostischen Zwecken ausgenutzt werden kann. Ob ein Schilddrüsenkarzinom Jod aufnimmt und umsetzt, hängt vom Grad seiner geweblichen Differenzierung ab. Allenfalls follikuläre, papilläre und seltener solide Karzinome sind dazu in der Lage, stets aber in quantitativ wesentlich geringerem Umfang als gesundes Drüsenparenchym. Die Kinetik des Jodumsatzes wechselt erheblich und weitgehend in Abhängigkeit vom Anteil follikulärer Strukturen [168]. Beim C-Zell-Karzinom unterscheiden sich familiäre und sporadische Formen im wesentlichen dadurch, daß beim hereditären Typ die Tumoren häufig in unterschiedlicher Ausprägung multizentrisch in beiden Seitenlappen auftreten. Die Ursache für die Multiplizität liegt in der Sequenz zur malignen Entartung. Zunächst findet sich eine diffuse C-Zell-Hyperplasie, die durch multizentrische C-Zell-Anhäufungen gekennzeichnet ist. Sie enthält keine Zellatypien oder Gefäßinvasionen, weist aber eine erhöhte Kalzitoinsekretion auf. Daraus entwickelt sich dann über nodöse Veränderungen das Karzinom. Die Kanzerogenese des sporadischen Karzinom ist unbekannt, da sich hier äußerst selten eine Hyperplasie findet [26].

2.9. Klinik der Schilddrüsenmalignome

Wichtigstes Leitsymptom ist der tast- oder sichtbare Schilddrüsenknoten [156]. Anamnese und Palpationsbefund sind so charakteristisch, daß die klinische Diagnose bei hochmalignen Schilddrüsentumoren meist keine Schwierigkeiten bereitet. Patienten unter 20 und über 60 Jahren haben eine relativ erhöhte Inzidenz maligner Solitärknoten. 90 % der Patienten sind älter als 50 Jahre, der Altersgipfel liegt bei 67,3 Jahren und Frauen überwiegen im Verhältnis 3 : 1. Die Palpation zeigt einen derben, unverschieblichen Schilddrüsentumor mit oft darüber fixierter, dünner, geröteter Haut. Mitunter tastet man zentral eine weiche, fluktuierende Masse als Ausdruck einer Tumornekrose. Ebenso können Lymphknotenmetastasen palpirt werden. Zeichen einer oberen Einflußstauung sind augenscheinlich. Als Ausdruck eines ausgedehnten infiltrierenden Wachstums findet sich oft ein zunehmendes Druckgefühl, Schluckbeschwerden und bis zu den Ohren und den Hinterkopf ausstrahlende Schmerzen. Heiserkeit als Folge einer Recurrensparese zeigt sich in 26 % [123].

2.10. Diagnostik der Schilddrüsenmalignome

Bei oft uncharakteristischer klinischer Symptomatik ist die echte Frühdiagnose schwierig [106, 188, 237].

Basisuntersuchung zur Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen und Malignomen:

- Röntgenuntersuchung	- HNO-ärztliche Untersuchung
- Sonographie	- Szintigraphie
- Computertomographie	- Punktionszytologie
- Schnellschnittuntersuchung	- Endokrinologische Methoden und Tumormarker
- Probeexcision	

2.11. Therapie der Schilddrüsenmalignome

Unter allen Schilddrüsenoperationen sind maligne Schilddrüsentumoren mit 3 - 10 % an der Gesamtzahl der operativen Eingriffe an der Schilddrüse beteiligt. In 1,5 - 2 % ergibt sich auch bei unverdächtiger Klinik in der histologischen Untersuchung des Operationsresektates der Nachweis einer Struma maligna [156]. Für diese ist die präoperative, spätestens jedoch die intraoperative Diagnose entscheidend [237]. Basis zur Therapieplanung ist die histologische Klassifikation [174].

Folgende Therapieansätze stehen zur Disposition:

Primärtherapie	- Operation
Nachbehandlung (nach operativer Therapie):	- Behandlung mit Schilddrüsenhormonen - Strahlentherapie (RJT, perkutane Radiatio) - Chemotherapie

Eine postoperative Hormonsubstitution ist in jedem Fall obligatorisch [107, 228].

2.12. Operative Therapie

2.12.1. Operationsmethoden und operative Interventionen an der Schilddrüse

Eingeschränkte Schilddrüsen-Resektionsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> - Enukektion - Lobektomie - subtotale Schilddrüsenresektion - Hemithyreoidektomie - „near-total“ Thyreoidektomie
Komplette Schilddrüsen-Resektionsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> - Thyreoidektomie

Anschauungen hinsichtlich der optimalen chirurgischen Therapie des Schilddrüsenkarzinoms sind kontrovers [130]. Die Operationsindikation ist abhängig von Tumorlokalisierung, Tumorausdehnung, Tumorbilogie des Karzinomtyps, Alter und Allgemeinzustand des Patienten, sowie der Effektivität alternativer Behandlungsverfahren [56]. Ziel des operativen Eingriffs ist Tumorentfernung entsprechend den Regeln der kurativen Malignomtherapie und Totalentfernung des gesamten, auch malignomverdächtigen Schilddrüsenparenchym. Galt in den zurückliegenden Jahren das radikale operative Vorgehen prinzipiell und unabhängig vom Tumortyp als Verfahren der Wahl, so tendieren viele Autoren [67, 78, 82, 228] neuerdings bei speziellen Geschwulsttypen und Stadien zur Zurückhaltung in der Eingriffsausdehnung. Die Therapieempfehlungen sollten sich am jeweiligen histologischen Typ orientieren [228]. Als bester Zugang hat sich bei allen operativen Verfahren der Schilddrüse der Kocher'sche Kragenschnitt bewährt [189]. Der Anspruch an die operative Radikalität wird entsprechend des Wachstumsverhaltens und Ausbreitungswegs bei papillären, C-Zell- und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen von lokalen Faktoren, beim follikulären Schilddrüsenkarzinom durch die ergänzende therapeutische Beeinflussbarkeit der Fernabsiedlungen bestimmt [189]. Diskutiert wird die radikale chirurgische Intervention mit konventioneller Radiatio vs. multimodalem Therapieschema [91, 220]. Die Indikation zur Operation ist bei V.a. eine „Struma maligna“ stets gegeben. Übereinstimmend mit vielen Autoren (u.a. HEBERER et al., HEINZE, RICCABONA et al., RÖHER et al.) erfolgt die Operation auch dann, wenn ein kurativer Eingriff nicht zu erwarten ist, die Tumormasse nur reduziert werden kann (Palliativeingriff) oder bereits Metastasen vorliegen [237].

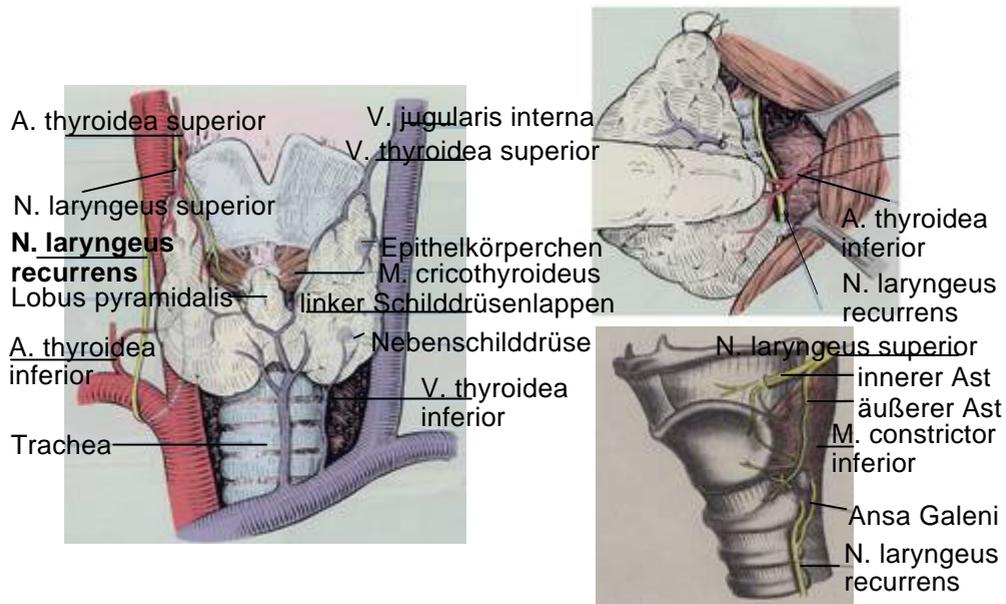
2.12.2. Lymphadenektomie (LA) und Einteilung in Kategorien

Folgende Verfahren werden bei der Lymphknotendissektion angewendet:

selektive Lymphadenektomie	systematische Lymphadenektomie
<ul style="list-style-type: none"> - berry-picking - zentrale Lymphadenektomie 	<ul style="list-style-type: none"> - funktionelle Neck-Dissektion - modifiziert radikale Neck-Dissektion * - radikale Neck-Dissektion * - Kompartmentresektion * - transsternale cervico-mediastinale LA

* mit und ohne Ausweitung in das Mediastinum

2.13. Anatomie und Verlauf des N. recurrens [33]



2.14. Komplikationen der operativen Behandlung des Schilddrüsenmalignoms

- intraoperative Komplikationen	- Nachblutung
- Schädigung des N. recurrens oder Recurrensparese	- Hämatom und Serombildung
- Läsion des N. laryngeus superior	- Wundheilungsstörung
- Hypoparathyreoidismus	- Rezidiv [156]

Die nicht immer zu vermeidenden Komplikationen treten meist im Rahmen von Reinterventionen und bei Rezidiveingriffen auf [228]. Hypoparathyreoidismus und Verletzungen des N. recurrens schreibt man der OP-Technik, der Ausdehnung des Schilddrüsen-Neoplasma, früheren Schilddrüsenoperationen verbunden mit Lymphknoten-Dissektionen und anderen Faktoren, wie anatomischen Varianten und der Empfindlichkeit des N. recurrens zu [93]. Die Thyreoidektomie stellt gegenüber eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren einen wichtigen Risikofaktor einer Läsion des N. laryngeus recurrens dar. Unterschiede zeigen sich sowohl bei primären, als auch permanenten Läsionen. Eine signifikant niedrigere Rate einer Recurrens-Schädigung zeigt sich bei intraoperativer Darstellung des Nerven, da dieser so sicher identifiziert werden kann [85, 120, 258]. Signifikant höhere Risiken für rückbildungsfähige Recurrens-Läsionen treten bei vermehrtem Zug bei schwieriger Präparation, vermehrtem Druck durch postoperative Hämatome, Ödeme, thermische Schädigung, sowie anatomisch ungünstigeren Verhältnissen bei Revisionen auf. ROTHMUND und andere Autoren berichten über 6 - 8 % Recurrens-Schädigungen beim Primäreingriff und bis zu 20 % Recurrens-Schädigungen beim Rezidiveingriff [156, 201, 219]. Bei 30 % der Patienten zeigt die Recurrensparese nach einigen Wochen spontane Rückbildungstendenz [189].

2.15. Nachbehandlung der Schilddrüsenmalignome

Die histologische WHO-Klassifikation stellt den hochdifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen, sowie den C-Zell-Karzinomen die uneinheitliche Gruppe hochmaligner Schilddrüsen-Neoplasmen gegenüber, wie die in verschiedene Subtypen zu unterteilenden undifferenzierten Karzinome und die verschiedenen Schilddrüsen-Sarkome. Gemeinsam ist diesen Tumoren jedoch der „hochmaligne“ klinische Verlauf. So sprechen sie nicht auf RJT an, weisen rasche Progredienz auf und führen in überwiegender Zahl innerhalb weniger Monate zum Tod. Durch die Operation kann nur ein Bruchteil dieser Patienten geheilt werden. Zusätzliche Therapieformen wie Bestrahlung und Chemotherapie sind nötig, um Behandlungsergebnisse zu verbessern [131].

2.15.1. Substitution von Schilddrüsenhormonen

Nach Abschluß der chirurgischen Therapie und der RJT ist ein obligater Bestandteil der Nachbehandlung der Struma maligna die Gabe von Schilddrüsenhormonen und lebenslange regelmäßige Substitution des immer resultierenden Schilddrüsenhormondefizits [107, 117], insbesondere mit dem Ziel der Suppression von TSH und der thyreotropen Aktivität des Hypophysenvorderlappens [21, 107]. Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, daß TSH-Suppression sowohl einen antiproliferativen Effekt, als auch eine das Tumorwachstum bremsende Eigenschaft aufweist [21]. Zur Verfügung stehen Thyroxin und Trijodthyronin, wobei in beiden Fällen die biologische Wirkungsweise gleichwertig anzusehen ist. Unterschiede ergeben sich vornehmlich hinsichtlich der Plasmakonzentration, der Wirkungsdauer und des Wirkungseintritts [70]. 1934 beschrieb DUNHILL erstmals den günstigen Effekt der Schilddrüsenhormone mittels TSH-Suppressionstherapie beim differenzierten Karzinom. CRILE, HILL et al. und MAZZAFERRI et al. konnten eine Regression und eine niedrigere kumulative Rezidivrate aufzeigen [38]. Patienten mit undifferenzierten oder medullären Karzinomen sprechen auf eine Suppressionstherapie mit Schilddrüsenhormonen nicht an.

2.15.2. Radiojod-Therapie (¹³¹Jod-Therapie)

Seit etwa 1960 wurden in zunehmendem Maße überzeugende, da erfolgreiche Therapieformen der Hochvolt- und Radiojodanwendung niedergelegt und Behandlungsrichtlinien aufgestellt. Die ¹³¹Jod-Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome ist eine wirksame und risikoarme strahlentherapeutische Maßnahme, basierend auf der Fähigkeit des Tumorgewebes Jod zu speichern und zu retinieren. Sie ist zur Ablation des, nach Thyreoidektomie noch vorhandenen Schilddrüsenrestgewebes, mit Ausnahme papillärer Mikrokarzinome, bei denen in der Regel nur eine Hemithyreoidektomie vorgenommen wird und als kurative oder palliative Therapie ¹³¹J-speichernder Metastasen

und/oder lokoregionärer Rezidive, sowie Tumorresten indiziert. Radiojod wird von der Tumorzelle erst nach Beseitigung konkurrierender Schilddrüsenreste in ausreichender Menge aufgenommen. „Ausreichend“ sind ^{131}J -Beträge, die in der Geschwulst die für Zerstörung oder Wachstumshemmung erforderlichen hohen Dosen ionisierender Energie freisetzen. Die aus Pionierzeiten übernommene Praxis der hochdosierten metabolischen Strahlentherapie mit Radiojod beim differenzierten Karzinom wurde durch eine sparsame und an Wirkung orientierten Anwendung ersetzt. Die durchschnittliche Radiojodmenge zur Elimination von Schilddrüsenresten halbierte sich in den letzten 20 Jahren [194]. Nach ENGELKEN et al. [66] wird die RJT routinemäßig bei allen Formen differenzierter Schilddrüsenkarzinome durchgeführt. Voraussetzung für die ^{131}J -Ablation ist die Thyreoidektomie [66, 80], die u.a. deshalb erforderlich ist, da sich, wie u.a. HEINZE und PICHLMAIER (1972) aufzeigten, in ca. 30 % der differenzierten Karzinome ein Befall des kontralateralen Lappens nachweisen läßt [106] und um den hypophysären Rückkopplungsmechanismus zu unterbrechen. Falls neben einem größeren postoperativ verbliebenen Schilddrüsenrest auch ^{131}J -speichernde Lymphknoten oder Femmetastasen vorliegen wird, bei vertretbaren lokalen Nebenwirkungen, eine ausreichende Herddosis meistens erst nach Ablation der Restschilddrüse zu erwarten sein. Nach vorausgegangener Dosissschätzung aus dem ^{131}J -Test und soweit als möglicher Volumenbestimmung mittels Sonographie und Szintigraphie wird die für die Restschilddrüse erforderliche ^{131}J -Aktivität berechnet, die zu einer Dosis zwischen 500 - 1000 Gy führt. Werden bereits zum Zeitpunkt der Ablationstherapie lokoregionäre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, sollte auf jeden Fall versucht werden, diese unabhängig von ihrem Speicherverhalten und dem primären operativen Eingriff durch eine (eventuell zweite) „Neck-Dissektion“ operativ zu entfernen. Gleiches gilt für solitäre Femmetastasen unabhängig von ihrem Speicherverhalten, soweit sie operativ gut zugänglich sind. Beim Vorliegen multipler Femmetastasen sollte bei kurativer Zielsetzung die ^{131}J -Therapie mit einer einmaligen Applikation einer tumorletalen ^{131}J -Aktivität erfolgen, wobei in der Regel Einzeldosen von 11 Gbq (300 mCi) nicht überschritten werden sollten. Eine hochdosierte Levothyroxin-Therapie ist zwischen und nach der ^{131}J -Therapie erforderlich, da so ein suppressiver Effekt auf ein eventuelles Tumorwachstum erwartet werden kann [80]. Da die ^{131}J -Behandlung generell unter endogener Stimulation stattfinden muß, ist eine prätherapeutische Hypothyreosephase nötig und entsprechend eine strikte Vermeidung jeglicher Jodexposition unbedingt erforderlich. Die erste ^{131}J -Therapie sollte zweckmäßigerweise 2 bis 3 Wochen nach Thyreoidektomie erfolgen. Zu diesem Zeitpunkt ist eine ausreichende hypothyreote Stoffwechsellage erreicht, die durch Bestimmung von TSH nachgewiesen werden kann [117].

Nach einschleichend erfolgter Substitution mit reinem Levothyroxin und erneutem Absetzen (über eine vierwöchige Gabe von Trijodthyronin mit seiner kürzeren Halbwertszeit) sowie völliger Hormonkarenz über 16 - 18 Tage (wegen der relativ langen biologischen Halbwertszeit des T4) wird die zweite Therapie routinemäßig nach 3 - 4 Monaten angeschlossen, um eventuell noch vorhandenes Restschilddrüsengewebe sicher auszuschalten [66, 80]. Eine weitere fraktionierte Intervalltherapie wird bei Nachweis von Femmetastasen in ca. 4 bis 5-monatlichen Abständen vorgenommen, bei zwischenzeitlicher hormoneller Suppressions- und Substitutionsbehandlung. Durch die Radiojod-Therapie lässt sich zumindest bei den differenzierten Karzinomen eine lokale oder periphere Progredienz des Krankheitsprozesses aufhalten [66].

2.15.3. Perkutane Strahlentherapie (externe Strahlentherapie)

Die Wirkung externer Strahlenapplikation beruht auf Ionisierung der Intrazellularflüssigkeit, die für die Zelle letal ist. Bedenken hinsichtlich Nebenwirkungen sind häufig Anlaß, die perkutane Strahlentherapie abzulehnen. Die technischen Möglichkeiten haben sich jedoch durch die Entwicklung moderner Therapiegeräte und individuell computergestützter Bestrahlungsplanung anhand von CT-Bildern in den letzten Jahren deutlich verbessert. Spätkomplikationen sind bei sorgfältiger Bestrahlungstechnik seltener geworden, Schädigungen des Rückenmarks oder Larynxnekrosen vermeidbar. Indiziert ist die perkutane (externe) Strahlentherapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nach R1/R2-Resektion, lokaler Inoperabilität, ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung, Rezidivtumoren und bei Beschwerden, insbesondere aber bei schmerzhaften und frakturgefährdeten Knochen- bzw. Wirbelsäulenmetastasen [213]. Dies gilt besonders für nicht speichernde oder auf RJT nicht ansprechende Skelettmetastasen differenzierter Karzinome. Sie stellen eine gute Indikation für die perkutane Megavolttherapie dar, da es auch bei diesen Tumoren meist minder Strahlenempfindlichkeit häufig gelingt, mit entsprechender Dosierung Tumorwachstum aufzuhalten, pathologische Frakturen zu verhindern und auch Rekalzifikationen zu erreichen [66]. Auch die eher seltenen Hirnmetastasen sollten extern bestrahlt werden [213]. Nach ENGELKEN et al. Besteht die Indikation zur perkutanen Strahlentherapie bei inoperablen Tumoren und die post-operative Bestrahlung anaplastischer Karzinome. Dringlich ist eine perkutane Strahlentherapie in Fällen, in denen bei raschem Wachstum Gefahr der Einengung der Luftwege oder Einwachsen in größere Gefäße bzw. deren Kompression besteht [66]. Bei negativem Lymphknotenmetastasen- oder Rezidivnachweis im ¹³¹J-Szintigramm bzw. Sonogramm und negativen Tumormarkern unter endogener TSH-Stimulation sollte auf eine adjuvante perkutane Radiatio verzichtet werden [80].

2.15.4. Chemotherapie

Erst seit 1970 liegen verwertbare Berichte über konsequent durchgeführte und überprüfte zytostatische Therapien von Schilddrüsenmalignomen vor [168]. Einzelne Studien geben Hinweise auf die Effektivität der Chemotherapie, zudem umfassen die meisten Arbeiten meist nur ein relativ kleines Patientenkollektiv und sind aufgrund unterschiedlicher Auswahlkriterien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Die Indikation zur Chemotherapie hängt nicht vom Tumortyp ab und betrifft nur Fälle, die trotz bzw. nicht weiterhin möglicher operativer und radiologischer Versorgung, wie auch unter Hormonbehandlung Progredienz des Tumorleidens im Stadium III und IV bieten, meist also ausgesprochene Spätfälle, bei denen andere Behandlungsmethoden weitgehend versagten. Bevorzugt wird die Polychemotherapie, während sich als alleiniges Zytostatikum allenfalls Doxorubicin (Adriblastin, Adriamycin) bewährt [168]. Während der Chemotherapie sind Tumormarker bewährte Verlaufsparemeter. Bei Patienten mit partieller Remission korrelieren Kalzitinin- und CEA-Wert mit der klinischen Remission, wobei sie bei Progression stetig ansteigen [218].

2.16. Nachsorge

Onkologische Nachsorge ist regelmäßige ärztliche Kontrolle und Beratung von Patienten, die wegen einer bösartigen Neubildung therapiert wurden und die Behandlung abgeschlossen ist [108]. Mittelpunkt der Nachsorge nach Operation der Struma maligna ist frühzeitige Erfassung von Strumarezidiven, Metastasen, sowie Überwachung der Schilddrüsenhormonsubstitution [178]. Entscheidende Bedeutung hat für die Nachsorgediagnostik, daß Schilddrüsenkarzinome in Abhängigkeit vom histologischen Typ in der Lage sind Jod zu speichern und/oder Hormone bzw. Hormonvorläufer wie Thyreoglobulin oder Kalzitinin ins Blut abzugeben [108]. Nötig ist lebenslange Nachsorge durch regelmäßige klinische Untersuchung, Sonographie der Halsregion und Thyreoglobulinbestimmung unter Suppressionstherapie. Die Kontrollintervalle sollten in den ersten 5 - 10 Jahren 6 Monate, dann 12 - 24 Monate betragen. Die Nachsorge wird beendet durch das Auftreten eines Rezidivs bzw. von Metastasen [80, 108]. Aufgabe und Ziel der Nachsorge ist psychologische Führung des ehemals Tumorkranken, seelische Stabilisierung, frühzeitige Erkennung von Rezidiven oder Metastasen, bzw. einer Zweitneoplasie und Behandlungsfolgen. Ziel ist die jeweiligen Behandlungsmassnahmen frühestmöglich einzusetzen, durch eine adäquate Therapie Heilung herbeizuführen, Verschlechterung zu vermeiden und bei unterstützenden und sozialen Maßnahmen (z.B. Rehabilitation, Kontrazeption, genetische Beratung) zu helfen und zu beraten [108]. Die Nachsorgeempfehlung lehnt sich in Bayern an die Nachsorgeempfehlungen der Bayerischen Landesärztekammer und Kassenärztlichen Vereinigung unter Mitwirkung der Bayerischen Tumorzentren [114].

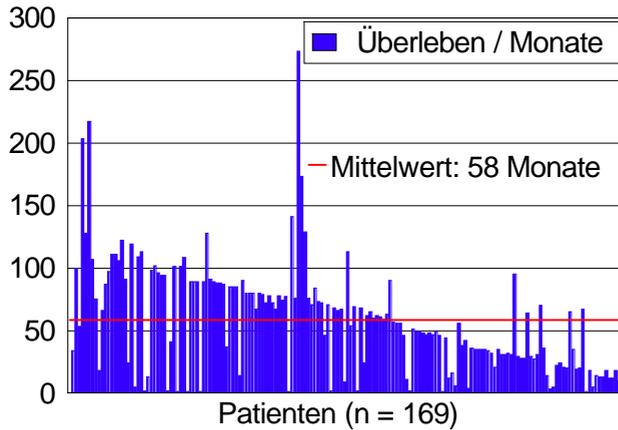
3. Fragestellungen

1. Bei welchen Schilddrüsenkarzinomen traten Rezidive, bzw. Lymphknotenrezidive auf und hat der histologische Tumortyp einen Einfluß auf die Rezidivhäufigkeit, bzw. rezidivfreie Zeit, die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Prognose?
2. Zeigen sich Unterschiede in der 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen Schilddrüsenkarzinomen?
3. Ist für die OP-Planung, OP-Taktik und OP-Radikalität das T-Stadium ein ausreichender Bezugsparameter, oder lassen sich Vorteile für OP-Planung, OP-Taktik oder OP-Radikalität in der Beurteilung nach dem N-Status erzielen?
4. Ist bei Lymphknoten-negativem Stadium (N0) eine Lymphadenektomie erforderlich, um Lymphknotenrezidive zu vermeiden?
5. Kann eine Lymphadenektomie im Stadium N1 ein Lymphknotenrezidiv verhindern?
6. Ist die zentrale Lymphadenektomie bei jedem Tumortyp der Schilddrüse ausreichend, oder müssen weitere Lymphknotenstationen exploriert werden, mit Ausweitung des Eingriffs auf das Kompartiment II, Kompartiment III oder Kompartiment IV?
7. Zeigt sich ein Einfluß auf das Überleben, die rezidivfreie Zeit und die Prognose im Vergleich selektiver versus systematischer Lymphadenektomieverfahren?
8. Zeigen sich Unterschiede in der Überlebenszeit, für die rezidivfreie Zeit und das Auftreten von Rezidiven mit unterschiedlichen Therapieformen, bei
 - a) eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren versus Thyreoidektomie?
 - b) R0-Resektion versus R1/R2-Resektion?

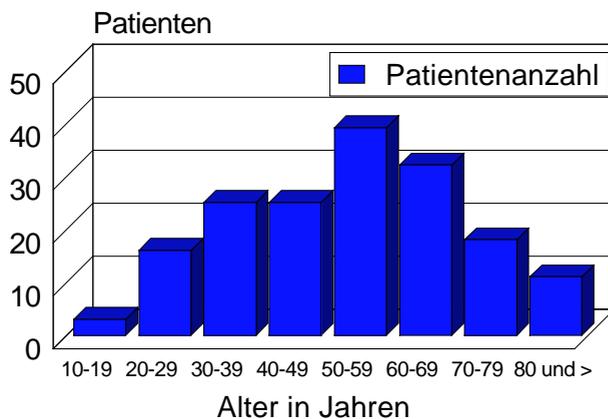
4. Patienten und Methode

4.1. Patientengut

In der Zeit vom 01.01.1969 bis zum 01.07.1995 wurden an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg 169 Patienten mit Schilddrüsenmalignomen - 65 männliche Patienten (38,5 %) und 104 weibliche Patienten (61,5 %) - operiert, behandelt, bzw. nachgesorgt. Kinder wurden in diesem Krankengut nur ausnahmsweise berücksichtigt. Die klinischen und chirurgischen Daten wurden retrospektiv aus den vorliegenden Akten der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg ausgewertet, mit aktuellen Überlebenszeiten und Therapieergebnissen und Morbidität, Mortalität und Überlebenszeiten bezüglich des Ausmaßes der Tumor-, Lymphknoten- und Schilddrüsenresektion, nach histologischem Subtyp, Alter und Geschlecht analysiert. Der Schwerpunkt der Auswertung bezog sich auf die Beobachtung der Überlebenszeit, der Tumorletalität, der Entstehung lokoregionärer Rezidive (Lokalrezidive, Lymphknotenrezidive), der rezidivfreien Zeit und Auftreten von Fernmetastasen im Vergleich niedriger zu höheren Tumorklassen, mit besonderem Augenmerk auf die Stadieneinteilung I - IV nach UICC. Alle Operationsprotokolle wurden bezüglich Operationsart (eingeschränkte Schilddrüsenresektionsverfahren versus Thyreoidektomie mit und ohne Lymphadenektomie unterschiedlichen Ausmaßes) und Operationsradikalität (R-Resektion) begutachtet, nach ausführlicher Überprüfung der Operationsberichte der Operationsmethode zugeordnet und in entsprechende Kategorien eingeteilt. Die histologischen Befunde wurden bezüglich des Tumorausmaßes (Tumorausbreitung, Tumorgröße) und Differenzierungsgrad überprüft und eingeordnet. Der Verlauf bis zum Erhebungsabschluß wurde in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum der Universität Würzburg und der Nuklearmedizinischen Klinik der Universität Würzburg, bzw. anhand von Hausarztanfragen ermittelt. Waren keine aktuellen Informationen des Patienten zu erheben, erfolgte eine Einwohnermeldeamtsanfrage nach Überleben, bzw. Todesdatum. Die Nachbehandlung, bzw. Tumornachsorge wurde in der Nuklearmedizinischen Klinik der Universität Würzburg, bei niedergelassenen Nuklearmedizinern und bei Hausärzten durchgeführt. Das kumulative Überleben (jeweils für mindestens 5 Jahre) wurde nach Kaplan und Meier (korrigiert) berechnet. Die Daten wurden im Microsoft-Programm EXCEL 5.0 aufgelistet und ausgewertet und die Schaubilder mit Harvard-Graphics 3.0 erstellt. Als statistischer Test diente der Mantel-Haenszel-Test.



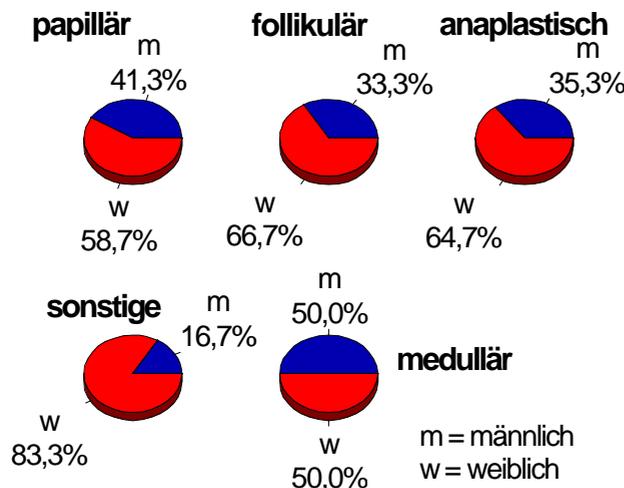
Die mittlere **Beobachtungszeit** betrug in unserem Patientenkollektiv 58 Monate mit einer Spanne von 1 - 273 Monaten (Standardabweichung: 42,9; Median: 56). Bei 75,7 % betrug der Beobachtungszeitraum mindestens 24 Monaten oder lag darüber.



Im Gesamtkrankengut zeigte sich ein mittleres **Durchschnittsalter** bei Diagnosestellung der Erkrankung von 52,8 Jahren (Standardabweichung: 17,2; Median: 54), mit einer Spanne von 11 bis 90 Jahren.

Seitenlokalisierung des Schilddrüsenmalignoms: Bei 69 Patienten (40,8 %) lokalisierte sich das Malignom im rechten Schilddrüsenlappen, bei 62 Patienten (36,7 %) im linken Schilddrüsenlappen, bei 35 Patienten (20,7 %) beidseits oder im Isthmusbereich. Bei 2 Patienten (1,2 %) fand sich eine ektope Schilddrüse. Bei 1 Patienten (0,6 %) konnte die Seitenlokalisierung retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden, da die Primär-Operation auswärts erfolgte.

Geschlechtsverteilung: Aufteilung nach der Schilddrüsenmalignomart:



Überwiegen der Frauen:

Karzinomart	m* : w**
papillär	1 : 1,42
follikulär	1 : 2
undifferenziert	1 : 1,83
sonstige	1 : 1,5

* m = männlich ** w = weiblich

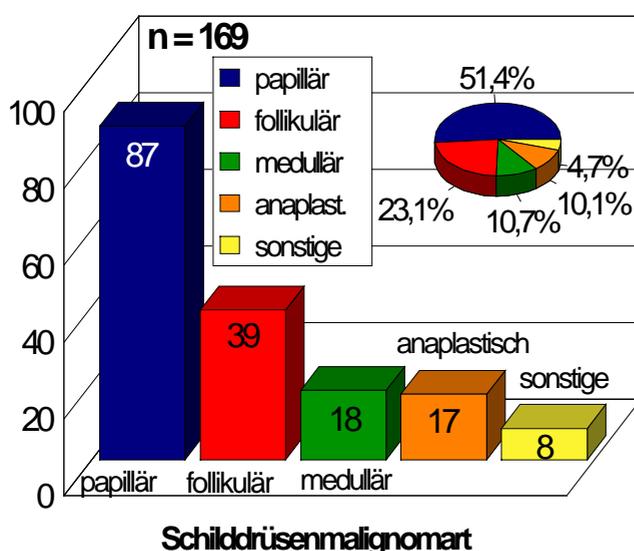
Geschlechtsverhältnis ausgeglichen:

Karzinomart	m* : w**
medullär	1 : 1

* m = männlich ** w = weiblich

Einteilung der Schilddrüsenmalignome nach der Histologie (nach WHO)

Schilddrüsenmalignomart n = 169 (gesamt)	Patientenanzahl (n)	Anteil in Prozent (%)
papillär	87	51,4 %
follikulär	39	23,1 %
anaplastisch	17	10,1 %
medullär	18	10,7 %
sonstige	8	4,7 %



Histologisch lagen bei den in diese Studie eingeschlossenen 169 Schilddrüsenkarzinomen in 51,4 % (n = 87) **papilläre**, in 23,1 % (n = 39) **follikuläre**, in 10,1 % (n = 17) **anaplastische** und in 10,7 % (n = 18) **medulläre** Schilddrüsenkarzinome vor. Die medullären Karzinome teilten sich auf in die sporadische Form (n = 13) und familiäre Form (n = 2). Eine MEN I und MEN II, verbunden mit einem Phäochromozytom trat in 3 Fällen auf (n = 3).

Die **sonstigen** Schilddrüsenmalignome verteilten sich mit 4,7 % (n = 8) auf **Lymphome** unterschiedlicher Klassifikation (n = 4), **Metastasen eines Melanoms** (n = 1), **Metastasen eines Hypernephroms** (n = 1), **malignes Hämangioendotheliom** (n = 1) und **epitheloides Angiosarkom** (n = 1). Plattenepithelkarzinome, Sarkome, Karzinosarkome und noch seltenere Schilddrüsenmalignome kamen nicht vor.

Der **Differenzierungsgrad** reichte von **G 1** (hoch bzw. gut differenziert) in 31,5 % (n = 51), über **G 2** (mäßig bzw. mittel differenziert) in 42,6 % (n = 69), **G 3** (schlecht bzw. gering differenziert) in 16,7 % (n = 27), bis **G 4** (undifferenziert) in 9,3 % (n = 15).

4.2. Tumorstadien

4.2.1. Einteilung nach dem pTNM-System

In Abhängigkeit von der Größe des Primärtumors und seinem Bezug zur Schilddrüsenkapsel wurden die 161 Fälle der Schilddrüsenkarzinome (87 papilläre, 39 follikuläre, 17 undifferenzierte und 18 medulläre Schilddrüsenkarzinome) in entsprechende vom Pathologen klassifizierte Stadien eingeteilt. Sonstige Schilddrüsenmalignome (n = 8) wurden nicht berücksichtigt.

4.2.1.1. Einteilung nach dem pT-Stadium (Tumorausbreitung) n = 161

T - Stadium	papillär m (36) / w (51)	follikulär m (13) / w (26)	anaplastisch m (6) / w (11)	medullär m (9) / w (9)
pT 1a (28)	23 (14,3 %)	2 (1,2 %)	-	3 (1,9 %)
pT 1b (7)	5 (3,1 %)	-	-	2 (1,2 %)
pT 2a (46)	27 (16,8 %)	13 (8 %)	-	6 (3,7 %)
pT 2b (19)	12 (7,5 %)	5 (3,1 %)	-	2 (1,2 %)
pT 2 (1)	1 (0,6 %)	-	-	-
pT 3a (11)	5 (3,1 %)	5 (3,1 %)	-	1 (0,6 %)
pT 3b (7)	3 (1,9 %)	4 (2,5 %)	-	-
pT 4 (39)	11 (6,8 %)	10 (6,2 %)	14 (8,7 %)	4 (2,5 %)
n.k. (3)	-	-	3 (1,9 %)	-

m = männlich

w = weiblich

n.k. = nicht klassifizierbar

4.2.1.2. Einteilung nach dem pN-Stadium (Lymphknotenbefall) n = 161

N-Stadium	papillär m (36) / w (51)	follikulär m (13) / w (26)	anaplastisch m (6) / w (11)	medullär m (9) / w (9)
N 0 (108)	65 (40,9 %)	32 (20,1 %)	4 (2,5 %)	7 (4,4 %)
N 1a (28)	16 (10,1 %)	3 (1,9 %)	2 (1,3 %)	7 (4,4 %)
N 1b (22)	6 (3,8 %)	4 (2,5 %)	8 (5 %)	4 (2,5 %)
N 1 (1)	-	-	1 (0,6 %)	-
n.k. (2)	-	-	2 (1,2 %)	-

m = männlich

w = weiblich

n.k. = nicht klassifizierbar

4.2.1.3. Einteilung nach dem M-Stadium (Metastasenbefall) n = 161

M-Stadium	papillär m (36) / w (51)	follikulär m (13) / w (26)	anaplastisch m (6) / w (11)	medullär m (9) / w (9)
M 0 (134)	82 (50,9 %)	30 (18,6 %)	6 (3,7 %)	16 (9,9 %)
M 1 (27)	5 (3,1 %)	9 (5,6 %)	11 (6,8 %)	2 (1,2 %)

4.2.2. Stadieneinteilung nach UICC

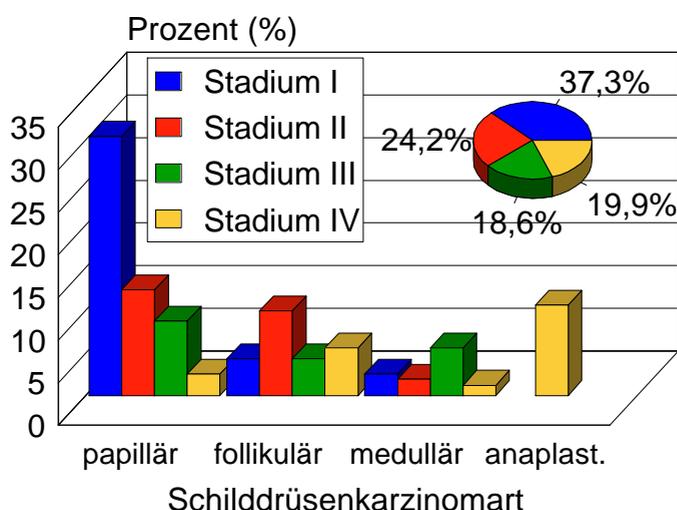
Entsprechend der Stadieneinteilung der UICC ließen sich die 169 Schilddrüsenmalignome wie folgt aufteilen: 161 Schilddrüsenmalignome (95,3 %) konnten in die entsprechenden Stadien I - IV nach UICC eingeteilt werden, die restlichen 8 Malignome (4,8 %) sind nach den Stadien der

UICC nicht klassifizierbar (4 Non-Hodgkin-Lymphome, 2 Metastasen, 1 Hämangioendotheliom und 1 epitheloides Angiosarkom).

Stadium nach UICC	Patientenanzahl (n)	Prozent (%)	männlich (n)	weiblich (n)
Stadium I	60	37,7	23	37
Stadium II	39	24,2	16	23
Stadium III	30	18,6	10	20
Stadium IV	32	19,9	15	17
n.k*	8	4,7	1	7

*n.k. = nicht klassifizierbar

4.2.2.1. Einteilung nach den Stadien I - IV der UICC (n = 161):



prozentuale Verteilung nach UICC (%):

Stadium	papillär	follikulär
Stadium I	30,4	4,3
Stadium II	12,4	9,9
Stadium III	8,7	4,3
Stadium IV	2,5	5,6

Stadium	medullär	anapl. *
Stadium I	2,5	-
Stadium II	1,9	-
Stadium III	5,6	-
Stadium IV	1,2	10,6

* anapl. = anaplastisch

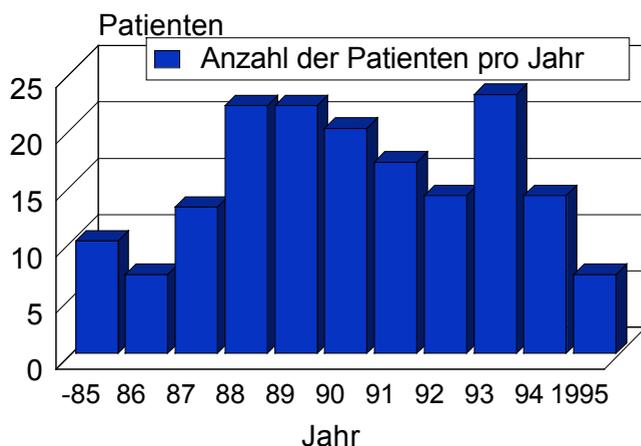
n = 161	papillär			follikulär			medullär			anaplastisch		
	n	m	w	n	m	w	n	m	w	n	m	w
Stadium I (60)	49	21	28	7	1	6	4	1	3	-		
Stadium II (39)	20	10	10	16	5	11	3	1	2	-		
Stadium III (30)	14	4	10	7	1	6	9	5	4	-		
Stadium IV (32)	4	1	3	9	6	3	2	2	-	17	6	11

* n = Patientenanzahl m = männlich w = weiblich

4.3. Operative Therapie und Operationsmethoden

Bei 166 Patienten (n = 166) wurde als **Primärtherapie** eine **operative Intervention** durchgeführt. Die Primärtherapie erfolgte bei 124 Patienten im Hause und bei 22 Patienten auswärts. 20 Patienten waren bereits auswärts voroperiert und wurden im Hause, nach histologischer Befunderhebung eines Malignoms im Rahmen der Primärtherapie nachoperiert. Bei 3 Patienten erfolgte keine operative Intervention.

4.3.1. Anzahl der Operationen beim Schilddrüsenmalignom (pro Jahr):



Bezugnehmend auf die operative Therapie wurden im Mittel pro Jahr (< 1985 bis 07/1995) 9,4 Patienten an einem Schilddrüsenmalignom operiert (Standardabweichung: 8,4; Median: 7), wobei in den Jahren bis 1985 nur bei jeweils 1 Patienten eine Operation erfolgte.

4.3.2. Operationsmethoden

Die lokalen operativen Interventionen an der Schilddrüse wurden in 2 Kategorien eingeteilt. Die Unterscheidung erfolgte zwischen **eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren** und **kompletten Schilddrüsenresektionsverfahren**. Zu den eingeschränkten Resektionsverfahren (19,3 %; n = 32) zählten die subtotale Resektion (einseitig und beidseits), die Hemithyreoidektomie, die Hemithyreoidektomie mit Rest auf der Gegenseite und die „near-total“ Thyreoidektomie. Als komplettes Schilddrüsenresektionsverfahren (76,5 %; n = 127) wurde die Thyreoidektomie deklariert.

Eine **subtotale Resektion beidseits** wurde bei 13 Patienten (7,8 %), eine **Hemithyreoidektomie** bei 8 Patienten (4,8 %), eine **Thyreoidektomie mit Rest auf der Gegenseite** bei 10 Patienten (6 %) und eine **Thyreoidektomie** bei 127 Patienten (76,5 %) angewandt. Desweiteren erfolgte eine **subtotale Resektion** einschließlich Metastasenentfernung bei 1 Patienten (0,6 %) mit einer Metastase eines malignen Melanoms in der Schilddrüse, eine **Tumorverkleinerung** bei 6 Patienten (3,6 %) und eine **Probeexzision (PE)** bei 1 Patienten (0,6 %).

4.3.3. Epithelkörperchenreplantation

Eine Epithelkörperchenreplantation wurde bei 8 Patienten (4,8 %) durchgeführt.

4.3.4. R-Resektion

Bei den insgesamt 169 Patienten unserer Studie mit Schilddrüsenmalignomen wurde bei 166 Patienten eine operative Intervention unterschiedlichen Ausmaßes durchgeführt, bei 3 Patienten erfolgte keine Operation. Von den 166 operativ versorgten Patienten konnten 137 (82,5 %) in Bezug auf den Primärtumor lokal radikal (**R0-Resektion**) operiert werden.

Bei 25 Patienten (15,1 %) ergab sich lediglich, auf Grund eines bereits fortgeschrittenen Tumors eine **R1/R2-Resektion**. Ebenfalls **R2** reseziert wurden die 4 Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (2,4 %), bei denen als adäquate Behandlung eine radikale operative Therapie nicht sinnvoll erscheint, da eine Remission nur durch Chemotherapie zu erreichen ist.

Stadien nach UICC n = 166	* 1 (gesamt) n = 135	* 1 (R0) n = 120	*1 (R1/R2) n = 15	**2 (gesamt) n = 24	**2 (R0) n = 17	**2 (R1/R2) n = 7	Tumor-Ver- kleinerung + PE n = 7 ***
Stadium I (60)	51	51	-	9	9	-	-
Stadium II (39)	35	35	-	4	4	-	-
Stadium III (30)	26	23	3	3	1	2	1
Stadium IV (29)	20	10	10	5	2	3	4
sonstige (8)	3	1	2	3	1	2	2

* 1 = Thyreoidektomie

** 2 = eingeschränkte Schilddrüsenresektion

*** bei Tumorverkleinerung und PE ergab sich aus allen Operationen eine R2-Resektion

4.4. Lymphadenektomie (LA)

Zusätzlich zur Schilddrüsenresektion unterschiedlichen Ausmaßes erfolgte bei 61 Patienten (36,1 %) eine Lymphadenektomie (LA ja) in unterschiedlicher Radikalität. Bei 108 Patienten (63,9 %) wurde keine Lymphadenektomie (LA nein) angewandt.

Operationen gesamt (n = 166)	Schilddrüsenresektion ohne LA (n = 105)	Schilddrüsenresektion mit LA (n = 61)
Thyreoidektomie (n = 135)	79	56
eingeschränkte Resektion (n = 31)	26	5

4.4.1. Lymphadenektomie (LA) ja / nein - Einteilung nach der Karzinomart:

n = 169	papillär	follikulär	anaplastisch	medullär	sonstige
Lymphadenektomie nein (n = 108 [63,9%])	57 (33,7 %)	28 (16,6 %)	12 (7,1 %)	5 (3 %)	7 (4,1 %)
Lymphadenektomie ja (n = 61 [36,1%])	30 (17,8 %)	12 (7,1 %)	5 (3 %)	13 (7,7 %)	1 (0,6 %)

4.4.1.1. Lymphadenektomie ja - Aufteilung nach den Stadien der UICC:

n = 61	papillär	follikulär	anaplastisch	medullär	sonstige
Stadium I (16)	14 (23 %)	-	-	2 (3,3 %)	-
Stadium II (7)	4 (6,6 %)	2 (3,3 %)	-	1 (1,6 %)	-
Stadium III (25)	12 (19,7 %)	5 (8,2 %)	-	8 (13,1 %)	-
Stadium IV (12)	-	5 (8,2 %)	5 (8,2 %)	2 (3,3 %)	-
n.k. * (1)	-	-	-	-	1 (1,6%)

* n.k. = nicht zu klassifizieren

4.4.1.2. Lymphadenektomie ja - Aufteilung nach dem Lymphknotenbefall

n = 61		papillär	follikulär	anaplastisch	medullär	sonstige
N0	(19)	10 (16,4 %)	5 (8,2 %)	1 (1,6 %)	3 (4,9 %)	-
N1a	(26)	15 (24,6 %)	3 (4,9 %)	2 (3,3 %)	6 (9,8 %)	-
N1b	(15)	5 (8,2 %)	4 (6,6 %)	2 (3,3 %)	4 (6,6 %)	-
n.k.	(1)	-	-	-	-	1 (1,6%)

n. k. = nicht zu klassifizieren

Trotz bekanntem Lymphknotenbefall wurde bei 9 Patienten keine Lymphadenektomie angewandt, da diese Patienten bei Primärtherapie bereits ein T4-Stadium aufwiesen. Im Stadium N1a konnte bei 1 Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom nur eine palliative Tumorverkleinerung durchgeführt werden und 1 Patient mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom war auswärts ohne LA voroperiert (der Grund entzieht sich unserer Kenntnis). Im Stadium N1b hatten 6 von 7 Patienten (5 anaplastische Schilddrüsenkarzinome, 1 papilläres Schilddrüsenkarzinom) zum Zeitpunkt der Primärtherapie bereits Fernmetastasen, so daß bei diesen 6 Patienten nur eine R2-Resektion erreicht werden konnte und entsprechend auf eine LA verzichtet wurde. Bei 1 Patient mit einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom lagen zwar keine Fernmetastasen vor, doch bestand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lokale Inoperabilität.

4.4.2. Ausmaß der Lymphadenektomie (LA) (36,7 %, n = 61)

Einteilung der verschiedenen LA-Verfahren in unterschiedliche Kategorien:

selektive Lymphadenektomie:	- berry-picking - zentrale Lymphadenektomie
systematische Lymphadenektomie: (mit und ohne mediastinale Lymphadenektomie)	- konservative Neck-Dissektion - funktionelle Neck-Dissektion - modifizierte Neck-Dissektion - radikale Neck-Dissektion

4.4.2.1. Lymphadenektomieverfahren - Aufteilung nach der Histologie

n = 61		papillär (30)	follikulär (12)	medullär (13)	anaplastisch (5)	sonstige (1)
selektive LA	(18)	9 (14,8 %)	6 (9,8 %)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)
systematische LA	(43)	21 (34,5 %)	6 (9,8 %)	12 (19,7 %)	4 (6,6 %)	-

4.4.2.2. Lymphadenektomieverfahren - Aufteilung nach Stadium I - IV der UICC

n = 60 *		Stadium I (30)	Stadium II (12)	Stadium III (13)	Stadium IV (5)
selektive LA	(17)	9 (15 %)	6 (10 %)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)
systematische LA	(43)	21 (35 %)	6 (10 %)	12 (20 %)	4 (6,8 %)

* Im Gegensatz zu der Aufteilung nach der Histologie (n = 61) wurden bei der Aufteilung nach den Stadien I - IV der UICC nur 60 Fälle berücksichtigt, da eine Einteilung für sonstige Schilddrüsenmalignome (n = 1) nach UICC nicht möglich ist.

4.5. Postoperative Komplikationen n = 70 (42,2 %) - bezogen auf 166 Operationen

Recurrensparese (passager oder bleibend) *** (bei 6 Patienten bereits vorbestehend)	41 (24,7%)
Verdacht auf eine Recurrensparese	3 (1,8 %)
Nachblutung bzw. Hämatom	7 (4,2 %)
Wundinfektion bzw. Wundheilungsstörung	4 (2,4 %)
Lymphfistel	2 (1,2 %)
Recurrensparese und ösophagotracheale Fistel	1 (0,6 %)
Keine Komplikationen	96 (57,8 %)

*** Aufschlüsselung der Recurrensparesen (passager oder persistierend *) n = 41

	Recurrensparesen
144 Primäroperationen im Hause, davon:	27 (18,8 %)
- 119 primäre Thyreoidektomien	23 (19,3 %)
- 25 eingeschränkte Schilddrüsenresektionen	4 (16 %)
22 Primäroperationen auswärts, davon:	8 (36,4 %)
- 16 primäre Thyreoidektomien	5 (31,3 %)
- 6 eingeschränkte Schilddrüsenresektionen	3 (50 %)
präoperativ bestehende Recurrensparesen	6 (3,6 %)

* Die Differenzierung der Recurrensparesen (passager oder persistierend), war retrospektiv nicht mehr möglich.

4.6. Nachbehandlung

Im Anschluß an die operative Primärtherapie (bei 166 Patienten), bzw. Behandlung ohne operative Intervention (bei 3 Patienten), wurde bei 161 von den 169 Fällen eine Nachbehandlung in unterschiedlicher Form durchgeführt.

n = 138		papillär	follikulär	medullär	anaplastisch
Hormone (28)		20 (11,8%)	1 (0,6 %)	7 (4,1 %)	-
RJT (15)		11 (6,5 %)	4 (2,4 %)	-	-
RJT* und Hormone (56)		36 (21,3%)	20 (11,8%)	-	-
Radiatio (16)		1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	6 (3,6 %)	5 (3 %)
Radiatio und Hormone (4)		-	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)
RJT*, Radiatio und Hormone (19)		13 (7,7 %)	5 (3 %)	-	1 (0,6 %)

*RJT = Radiojodtherapie

n = 23		papillär	follikulär	medullär	anaplastisch
Keine Nachbehandlung (9)		1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	6 (3,6 %)
Nachbehandlung unbekannt (14)		5 (3 %)	6 (3,6 %)	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)

n = 8		Non-Hodgkin Lymphom	Metastase eines Melanom	Metastase eines malignen Hämangioendothelium	Metastase eines Hypernephrom
Hormone (1)		-	-	-	1 (0,6 %)
Radiatio (2)		1 (0,6 %)	-	1 (0,6 %)	-
Radiatio und Hormone (2)		1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	-	-
Chemo und Radiatio (3)		3 (1,8 %)	-	-	-

5. Ergebnisse

Die Ergebnisse basieren auf retrospektiv erhobenen Daten der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg von 169 Patienten mit Schilddrüsenmalignomen, im Erhebungszeitraum vom 01.01.1969 bis zum 01.07.1995. Die Auswertung der Ergebnisse bezog sich auf die verschiedenen Karzinomgruppen, auf das postoperative TNM-System (pTNM), auf die Stadieneinteilung (Stadium I - IV) nach UICC und auf den Lymphknotenbefall. Die Einteilung und Zuordnung der Operationsmethoden erfolgte nach ausführlicher Überprüfung der Operationsberichte, bezüglich Operationsart und Operationsradikalität, in entsprechende Kategorien.

Kategorien der OP-Methoden:

Kategorie	Schilddrüsen-Operationsmethode
Thyreoidektomie	- Thyreoidektomie
eingeschränkte Schilddrüsenresektion	- subtotale Resektion
	- Hemithyreoidektomie
	- Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der Gegenseite
	- „near-total“ Thyreoidektomie

Kategorie	Lymphadenektomieverfahren
selektive Lymphadenektomie	- berry-picking
	- zentrale Lymphadenektomie
systematische Lymphadenektomie	- a. - funktionelle Neck-Dissektion
	- b. - radikale Neck-Dissektion
	- c. - modifiziert radikale Neck-Dissektion
	- a, b und c - jeweils mit Erweiterung in das Kompartiment 4 (Mediastinum)

Das kumulative Überleben und das krankheitsfreie Intervall, bzw. die rezidivfreie Zeit wurden für mindestens 5 Jahre, bzw. 10 Jahre nach Kaplan-Meier (korrigiert) berechnet. Als statistischer Test wurde der Mantel-Haenszel-Test angewendet, die Überlebenskurven und die Kurven der rezidivfreien Zeit mit Harvard-Graphics 3.0 erstellt.

Die Ergebnisauswertung erfolgte nach den Kriterien Überleben und rezidivfreie Zeit:

- Überleben und tumorbedingter Tod
- Überleben nach Ausmaß der Tumorsektion (R0-Resektion, R1/R2-Resektion)
- Überleben mit und ohne Lymphadenektomie
- Überleben bei Nachbehandlung mit RJT oder sonstigen Therapieformen
- Überleben bei selektiver und systematischer Lymphadenektomie
- Rezidive und krankheitsfreies Intervall

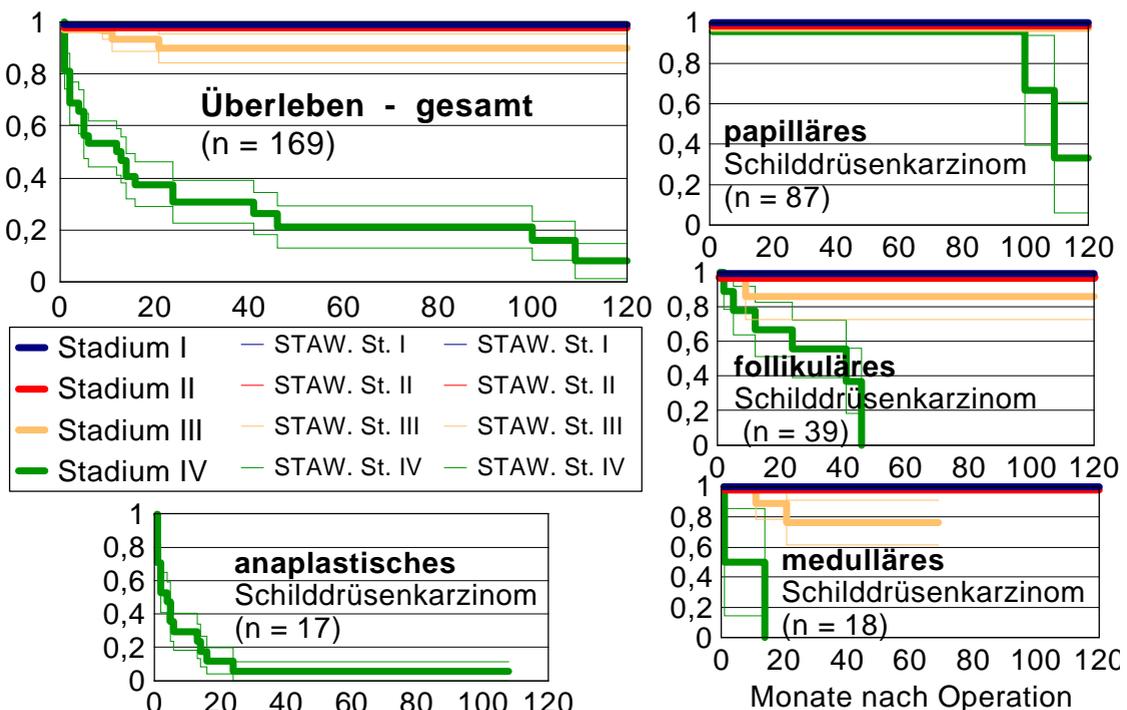
- Rezidive und rezidivfreie Zeit bei R0- und R1/R2-Resektion
- Rezidive und rezidivfreie Zeit bei Thyreoidektomie mit R0-Resektion und eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren mit R0-Resektion
- Rezidive bei Radiojodtherapie und anderen Therapieformen
- Remissionsgrad

5.1. Überleben und tumorbedingter Tod

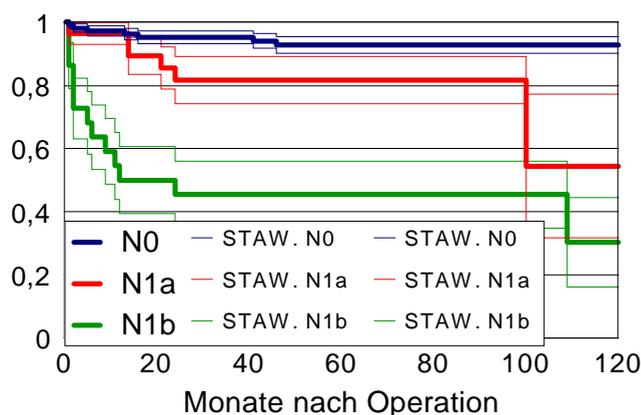
Von den 169 Patienten mit Schilddrüsenmalignomen verstarben 35 tumorbedingt (20,7%), 9 tumorunabhängig (5,3 %) und 125 (74 %) lebten noch zum Zeitpunkt des Erhebungsabschluß. Der Mittelwert des Überlebens lag bei 58 Monaten (STAW. 42,9; Median 56). Zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht fand sich, bezogen auf das Gesamtkrankengut, kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit ($p > 0,05$), bzw. tumorbedingtem Tod ($p > 0,05$).

Malignomart	Tumorbedingter Tod	Tumorunabhängiger Tod	lebend zum Zeitpunkt des Erhebungsabschluß
papillär (87)	6,9 %	4,6 %	88,5 %
follikulär (39)	17,9 %	10,3 %	71,8 %
medullär (18)	22,2 %	5,6 %	72,2 %
anaplastisch (17)	94,1 %	-	5,9 %
sonstige (8)	25,0 %	-	75,0 %

5.1.1. Überleben - Einteilung nach Stadium I - IV nach UICC

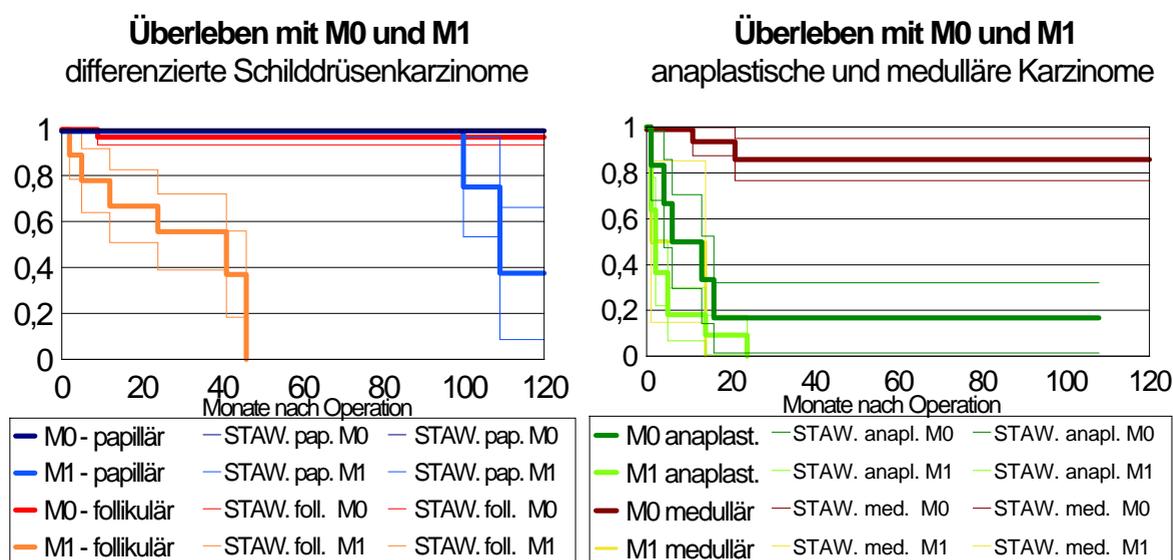


5.1.2. Überleben bei Lymphknotenbefall (N0, N1a, N1b)



Vergleicht man den Lymphknotenstatus N0 mit N1a/N1b zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben, sowohl im Vergleich N0 versus N1 (N1a und N1b) ($p < 0,05$), als auch im Vergleich N1a mit N1b ($p = 0,0043$).

5.1.3. Überleben mit M0 und M1 nach Primärtherapie



Im Vergleich des Überlebens bei M0 vs. M1 lässt sich beim differenzierten und beim medullären Schilddrüsenkarzinom ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) im Mantel-Haenszel-Test aufzeigen. Beim anaplastischen Karzinom findet sich, auf Grund der meist nur kurzen Überlebenszeit, im Vergleich M0 vs. M1 kein signifikanter Unterschied im Überleben ($p > 0,05$). Beim papillären Karzinom (M0) vs. follikulären Karzinom (M0) fanden sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Hingegen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich der M1-Situation des papillären vs. follikulären Schilddrüsenkarzinoms ($p = 0,0021$).

5.2. Auftreten von Fernmetastasen bei M0 nach Primärtherapie

	papillär (82)	follikulär (30)	medullär (16)	anaplastisch (6)
Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf, bei M0 nach Primärtherapie	2 (2,4 %)	2 (6,7 %)	3 (18,8 %)	2 (33,3 %)

5.2.1. Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (M0 bei Primärtherapie) und tumorbedingter Tod (bei Auftreten von Fernmetastasen) *:

Fälle mit Auftreten von Fernmetastasen	papillär (2)		follikulär (2)		medullär (3)			anaplastisch (2)	
	II	III	II	III	III	III	III	IV	IV
Auftreten von Fernmetastasen (Monate)	32	60	49	4	8	15	36	4	8
Überleben nach Primärtherapie (Monate)	128	173	67	9	11	21	64	13	16
tumorbedingter Tod (+) **	+	+	-	+	+	+	-	+	+

* Einzelauflistung der Fälle aus Tabelle 5.2., verteilt auf die Stadien I - IV nach UICC

** tumorbedingter Tod - jeweils bezogen auf den Einzelfall

Insgesamt traten im Verlauf bei M0 nach Primärtherapie in 6,6 % Fernmetastasen auf. In diesen Fällen verstarben 77,8 % tumorbedingt, im Mittel nach 53 Monaten. Bei den anaplastischen Karzinomen kam es nur in 2 von 6 Fällen im weiteren Verlauf zu Fernmetastasen, da 5 Patienten bereits innerhalb von 16 Monaten (nach 1, 4, 6, 13 und 16 Monaten) verstarben.

5.2.2. Überleben mit Fernmetastasen (M1) bei Primärtherapie

Lokalisation der Metastasen:

Metastasen (26)	papillär (5)	follikulär (9)	medullär (2)	anaplastisch (10)
Lunge *	3 (3,4 %)	3 (7,7 %)	1 (5,6 %)	5 (29,4 %)
Skelett *	1 (1,1 %)	4 (10,3 %)	-	-
Skelett/Leber *	-	-	1 (5,6 %)	-
Lunge/Skelett *	1 (1,1 %)	-	-	-
Lunge/Gehirn *	-	1 (2,6 %)	-	-
Lunge/Leber *	-	-	-	2 (11,8 %)
Lunge/Mediastinum *	-	-	-	2 (11,8 %)
Leber *	-	-	-	1 (5,9 %)
Mediastinum und sonstige *	-	1 (2,6 %)	-	-
tumorbedingt verstorben **	3 (60 %)	6 (66,7 %)	2 (100 %)	10 (100 %)

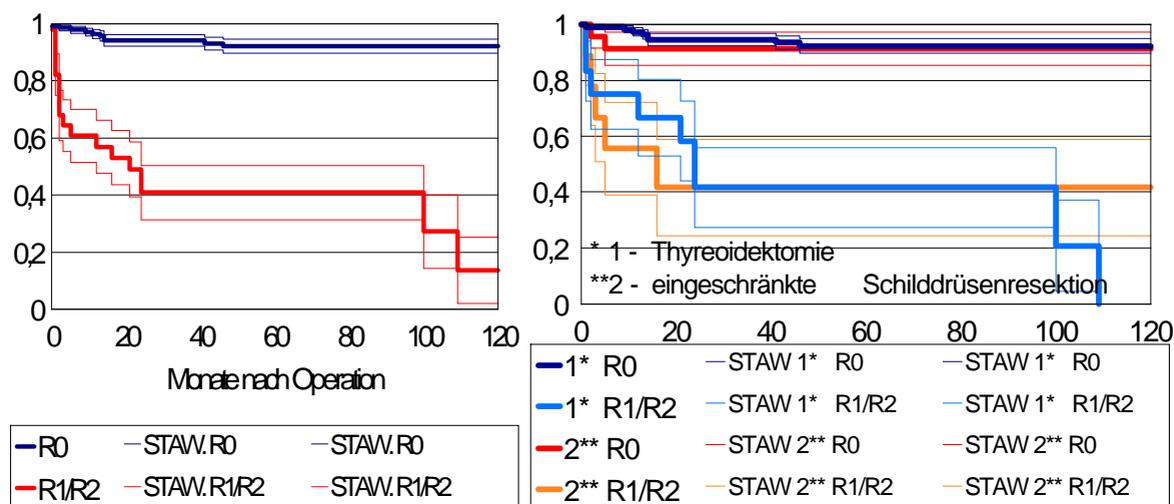
* Prozentwerte jeweils bezogen auf die Gesamtanzahl der verschiedenen Karzinomarten (87 papilläre, 39 follikuläre, 18 medulläre und 17 anaplastische Schilddrüsenkarzinome)

** Prozentwerte bezogen auf die Patientenzahl mit Metastasen

5.3. Ausmaß der Tumorresektion

Im Überleben fand sich, bezogen auf das Gesamtkrankengut, bei R0-Resektion vs. R1/R2-Resektion ein statistisch signifikanter Unterschied (Mantel-Haenszel-Test: $p < 0,05$), sowohl im Vergleich Thyreoidektomie (R0) mit Thyreoidektomie (R1/R2) ($p < 0,05$), als auch im Vergleich eingeschr. Schilddrüsenresektionsverfahren (R0) mit eingeschr. Schilddrüsenresektionsverfahren (R1/R2) (Mantel-Haenszel-Test: $p = 0,0011$). Der Unterschied der Thyreoidektomie (R0) versus eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren (R0) war statistisch nicht signifikant ($p = 0,6284$).

5.3.1. Überleben nach R0- und R1/R2-Resektion (korrigiert nach Kaplan-Meier)

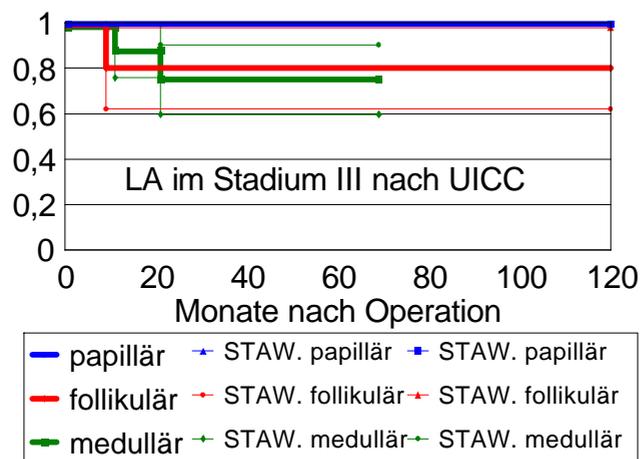


5.4. Lymphadenektomie

5.4.1. Überleben mit und ohne Lymphadenektomie im Stadium I und II nach UICC

In den Stadien I und II nach UICC zeigten sich im Vergleich der Gruppe mit Lymphadenektomie versus des Kollektiv ohne Lymphadenektomie beim papillären, follikulären und medullären Schilddrüsenkarzinom keine statistisch signifikanten Unterschiede im Überleben ($p > 0,05$).

5.4.2. Überleben mit Lymphadenektomie im Stadium III und IV nach UICC



Im Stadium III nach UICC ließen sich zwischen dem papillären, follikulären und medullären Karzinom mit und ohne Lymphadenektomie im Überleben zwar Unterschiede aufzeigen, die sich statistisch jedoch nicht als relevant erwiesen, da im Mantel-Haenszel-Test signifikante Unterschiede nicht aufzuzeigen waren ($p > 0,05$).

Im Stadium IV nach UICC fand sich beim papillären Schilddrüsenkarzinom auch ohne Lymphadenektomie ein relativ langes Überleben mit 112,3 Monaten im Mittel. Sowohl beim follikulären, als auch anaplastischen Schilddrüsenkarzinom zeigten sich weder mit noch ohne Lymphadenektomie statistisch signifikante Unterschiede im Überleben ($p > 0,05$). Beim medullären Schilddrüsenkarzinom wurde bei allen Patienten im Stadium IV eine LA durchgeführt.

5.4.3. Überleben und Auftreten von Rezidiven mit und ohne Lymphadenektomie

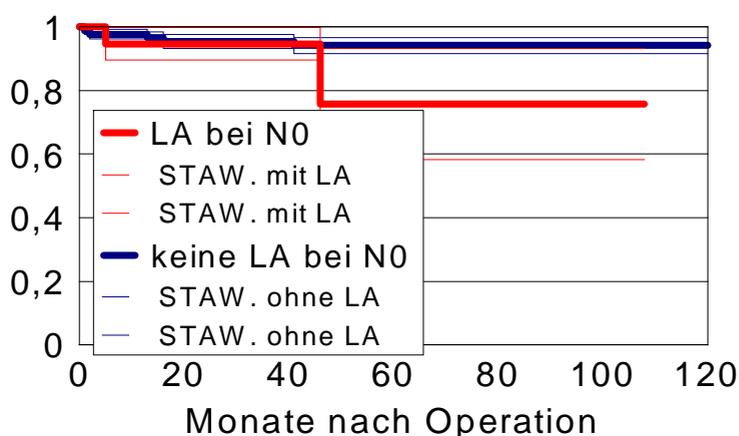
5.4.3.1. Rezidive und Überleben - Einteilung nach dem Lymphknotenbefall (N0)

N0 ** (n = 108)	LA* ja	Rezidiv mit LA*	Tod mit LA*	LA* nein	Rezidiv ohne LA*	Tod ohne LA*
papillär (65)	10 (15,4 %)	-	-	55 (84,6 %)	5 (9 %)	3 (5,5 %)
follikulär (32)	5 (15,6 %)	2 (40 %)	2 (40 %)	27 (84,4 %)	3 (11 %)	2 (7,4 %)
medullär (7)	3 (42,9 %)	-	-	4 (57,1 %)	1 (25 %)	-
anaplastisch (4)	1 (25 %)	-	-	3 (75 %)	-	3 (100 %)

* LA = Lymphadenektomie

** N0 entspricht dem postoperativen Status

5.4.3.2. Überleben mit und ohne Lymphadenektomie (N0)



Im Vergleich der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (N0) ergab sich im Hinblick auf das Überleben sowohl mit LA, als auch ohne LA kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$; Mantel-Haenszel-Test: $p = 0,2376$).

5.4.3.3. Überleben bei Lymphknotenbefall (N1a und N1b)

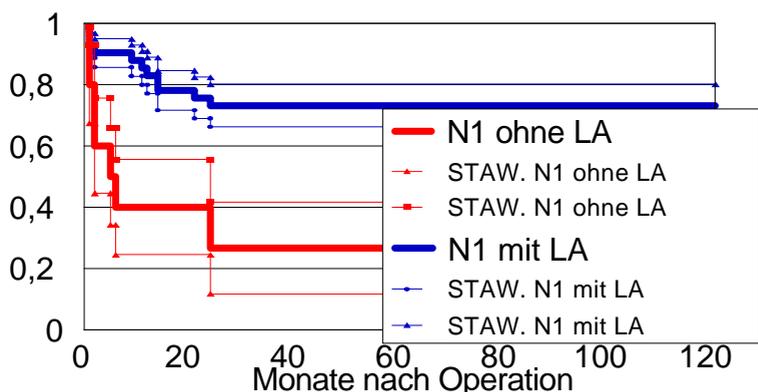
Bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus ist zum Erreichen einer R0-Situation eine Lymphadenektomie erforderlich. Bei den Fällen bei denen Lymphknotenmetastasen vorlagen ($n = 51$), wurde in 50 Fällen eine operative Intervention unterschiedlichen Ausmaßes durchgeführt. In 66 % ($n = 33$) konnte durch eine Lymphadenektomie eine R0-Situation erreicht werden. In 34 % ($n = 17$) resultierte, sowohl mit als auch ohne Lymphadenektomie, nur eine R1/R2-Situation. Nach R1/R2-Resektion verstarben, bezogen auf alle R1/R2-Resektionen, im Durchschnitt 79,2 % der Patienten tumorbedingt.

5.4.3.4. R0-Resektion bei N1 mit und ohne Lymphadenektomie ($n = 33$):

R0 gesamt (33)	mit LA n (33)	Tu-bed. +* (%)	ohne LA n (0)	Tu-bed. +* (%)
papillär (20)	20	1 (5 %)	-	-
follikulär (3)	3	1 (33,3 %)	-	-
medullär (8)	8	2 (25 %)	-	-
anaplastisch (2)	2	2 (100 %)	-	-

* Tu-bed. + = tumorbedingt verstorben

5.4.3.5. Überleben bei N1 mit Lymphadenektomie versus N1 ohne Lymphadenektomie



Bei positivem Lymphknotenstatus (N1a und N1b) ergibt sich im Überleben ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppe N1 mit LA vs. N1 ohne LA ($p = 0,0064$).

5.4.3.6. R1/R2-Resektion bei N1 mit und ohne Lymphadenektomie (n = 17):

R1/2 gesamt (17)	gesamt		mit LA		ohne LA	
	n	Tu-bed. +* (%)	n (8)	Tu-bed. +* (%)	n (9)	Tu-bed. +* (%)
papillär (2)	2	2 (100)	-	-	2	2 (100)
folikulär (4)	4	2 (50)	4	2 (50)	-	-
medullär (3)	3	2 (66,7)	2	2 (100)	1	-
anaplastisch (8)	8	8 (100)	2	2 (100)	6	6 (100)

* Tu-bed. + = tumorbedingt verstorben

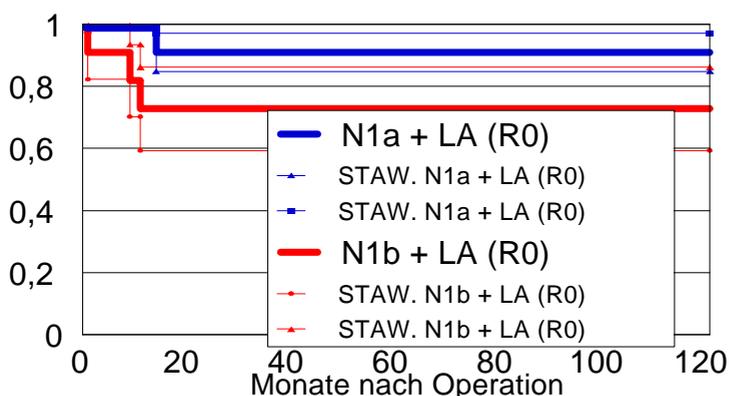
Bei einer R1/R2-Resektion konnte aufgezeigt werden, daß für die Dauer des Überlebens unrelevant war, ob eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde oder nicht.

5.4.3.7. R0- und R1/R2-Resektion bei N1a und N1b mit und ohne LA (n = 50):

R0 (n = 33)	R 0	mit LA	Tu-bed. +* (%)	ohne LA	Tu-bed. +* (%)
N1a (28)	22	22	2 (9,1%)	-	-
N1b (22)	11	11	4 (36,4%)	-	-
R 1/2 (n = 17)	R 1/2	mit LA	Tu-bed. +* (%)	ohne LA	Tu-bed. +* (%)
N1a (28)	6	4	3 (75%)	2	1 (50%)
N1b (22)	11	4	3 (75%)	7	7 (100%)

* Tu-bed. + = tumorbedingt verstorben

5.4.3.8. N1a mit Lymphadenektomie (R0) versus N1b mit Lymphadenektomie (R0)

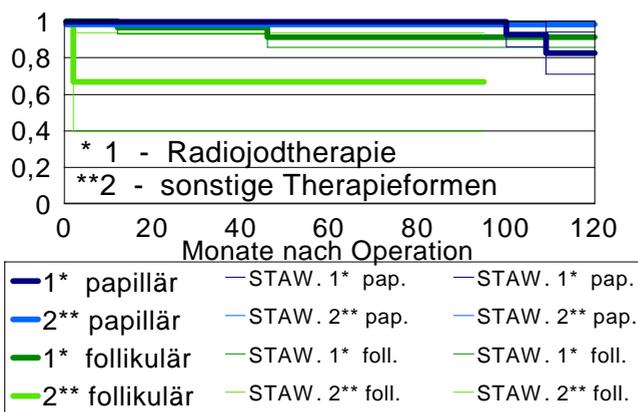


Im Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit von N1a mit LA (R0) vs. N1b mit LA (R0) sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant ($p = 0,1207$).

5.5. Nachbehandlung

Zur Nachbehandlung der verschiedenen Schilddrüsenmalignome stehen unterschiedliche Therapieformen zur Verfügung. Die Nachbehandlungsformen wurden in 2 verschiedene Gruppen eingeteilt. Verglichen wurde die RJT im Anschluß an die operative Primärtherapie (RJT, RJT und Hormongabe und RJT in Kombination mit Hormongabe und Radiatio) mit sonstigen Therapieformen (alleinige Hormongabe, Radiatio, Hormongabe in Kombination mit einer Radiatio). Da die RJT fast ausschließlich bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen durchgeführt wird, beziehen sich die Ergebnisse nur darauf. In die Auswertung wurden 113 differenzierte Karzinome aufgenommen (RJT: n = 89, sonstige Therapieformen: n = 24). Bei je 1 papillärem Karzinom und 1 follikulärem Karzinom erfolgte keine Nachbehandlung. Bei 5 papillären Schilddrüsenkarzinomen und 6 follikulären Schilddrüsenkarzinomen war die Nachbehandlung retrospektiv nicht mehr nachvollziehbar.

5.5.1. Überleben mit Radiojodtherapie versus sonstigen Therapieformen

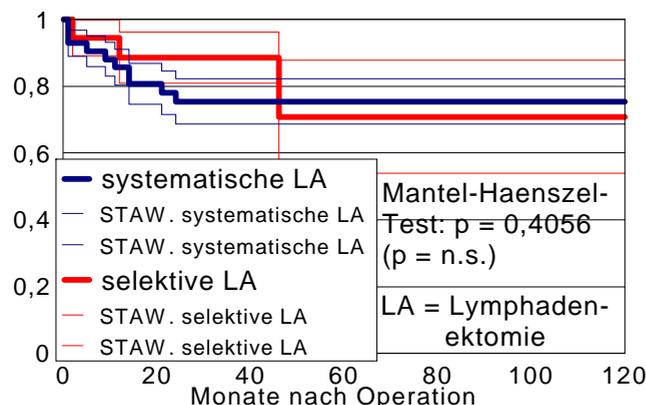


Vergleicht man die RJT mit sonstigen Therapieformen läßt sich beim follikulären Karzinom ein statistisch signifikanter Unterschied aufzeigen ($p = 0,0494$). Beim papillären Karzinom zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,0910$), ebenfalls nicht im Vergleich der RJT des papillären vs. follikulären

Karzinom ($p = 0,6587$). Die Unterschiede im Überleben im Vergleich sonstiger Therapieformen zwischen papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom sind statistisch signifikant ($p = 0,0012$).

5.6. Selektive Lymphadenektomie versus systematische Lymphadenektomie

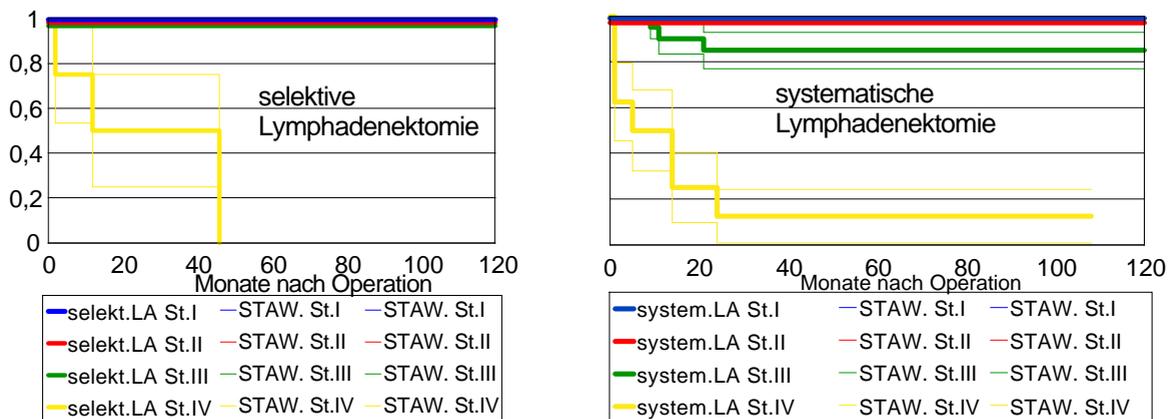
5.6.1. Überleben mit selektiver und systematischer Lymphadenektomie



Im Vergleich des Überlebens selektiver Lymphadenektomie-Verfahren mit systematischen Lymphadenektomie-Verfahren lassen sich statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich der Stadien I - IV nach UICC und im Vergleich von N0, N1a und N1b nicht aufzeigen ($p > 0,05$).

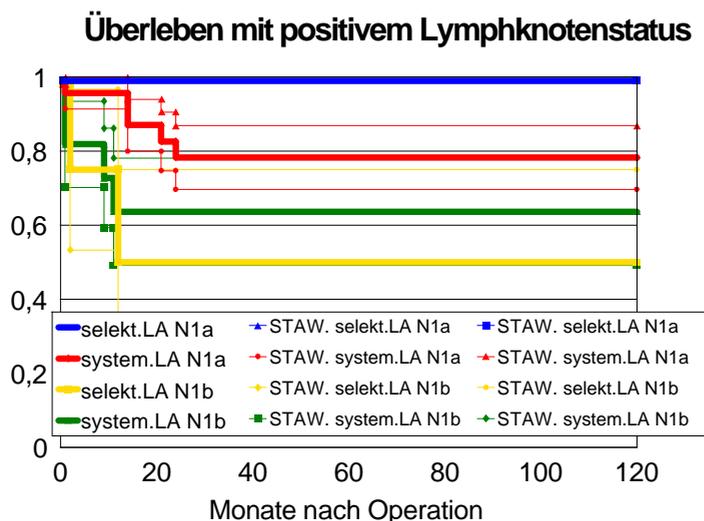
Berechnet man das Überleben der selekt. LA vs. systemat. LA zeigt sich beim papillären, follikulären und anaplastischen Karzinom kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Eine Signifikanzberechnung beim medullären Karzinom war mangels Fallzahlen der selekt. LA nicht durchzuführen.

5.6.2. Selektive Lymphadenektomie versus systematische Lymphadenektomie: Überleben im Stadium I - IV nach UICC



Im Gesamtkrankengut lassen sich in den Stadien I - IV nach UICC signifikante Unterschiede im Überleben bei selektiven Lymphadenektomie-Verfahren versus systematischen Lymphadenektomie-Verfahren statistisch nicht aufzeigen ($p > 0,05$). Bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen verstarben nur Patienten im Stadium III und IV tumorbedingt (16,7 % nach selektiver Lymphadenektomie und 8 % nach systematischer Lymphadenektomie).

5.6.3. Selektive Lymphadenektomie versus systematische Lymphadenektomie: Überleben mit positivem Lymphknotenstatus



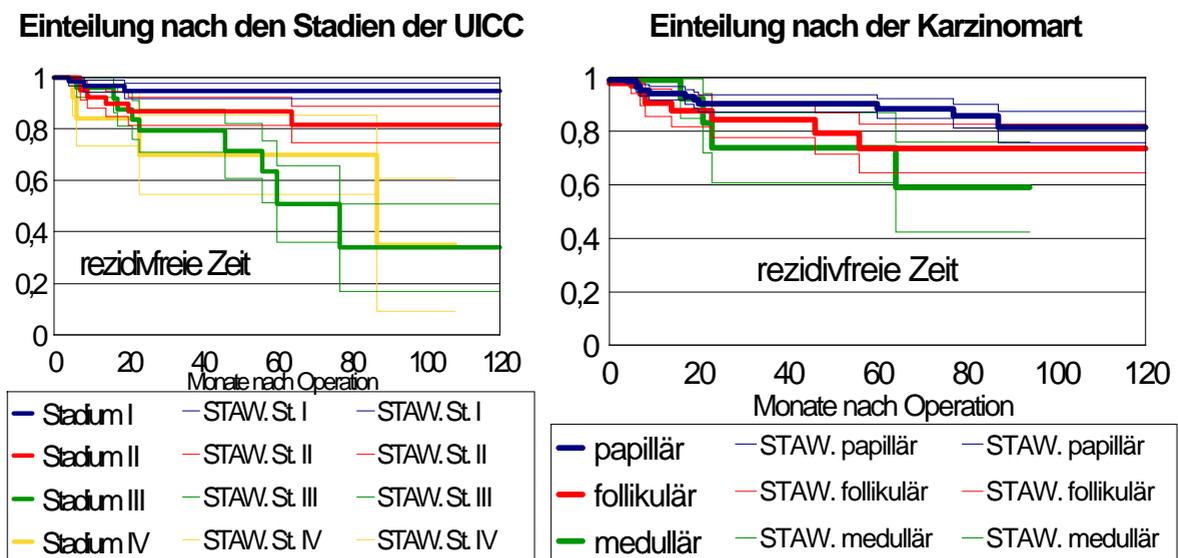
Bei der selekt. LA vs. systemat. LA bei N0, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, ebenfalls nicht im Vergleich der selekt. LA vs. systemat. LA bei N1a und im Vergleich der selekt. LA vs. systemat. LA bei N1b ($p > 0,05$). Im Vergleich der systemat. LA bei N1a vs. systemat. LA von N1b findet sich kein

statistisch signifikanter Unterschied im Überleben (Mantel-Haenszel-Test: $p = 0,2367$). Statistisch signifikante Unterschiede lassen sich im Vergleich der selektiven Lymphadenektomie von N1a vs. der selektiven Lymphadenektomie von N1b aufzeigen (Mantel-Haenszel-Test: $p = 0,0489$).

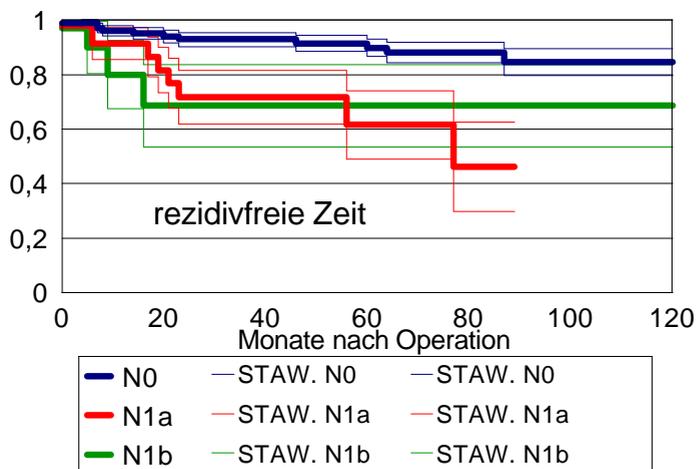
5.7. Rezidive und krankheitsfreies Intervall

Rezidive (Lokalrezidive und Lymphknotenrezidive) traten bei allen Schilddrüsenkarzinomen auf. Die rezidivfreie Zeit wurde vom histologischen Typ und vom Stadium beeinflusst. Im Vergleich des papillären mit dem follikulären Schilddrüsenkarzinom ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) im Auftreten eines Rezidivs, bzw. in der rezidivfreien Zeit aufzeigen ($p = 0,1779$). Keine Signifikanz zeigte sich bei Stadium I vs. Stadium II ($p = 0,0721$) und bei Stadium III vs. Stadium IV ($p = 0,8993$). Statistisch signifikante Unterschiede in der rezidivfreien Zeit waren im Vergleich der Stadien I und II mit Stadium III ($p = 0,0002$) feststellbar.

5.7.1. Rezidivfreie Zeit - Einteilung nach den UICC-Stadien und nach Karzinomart

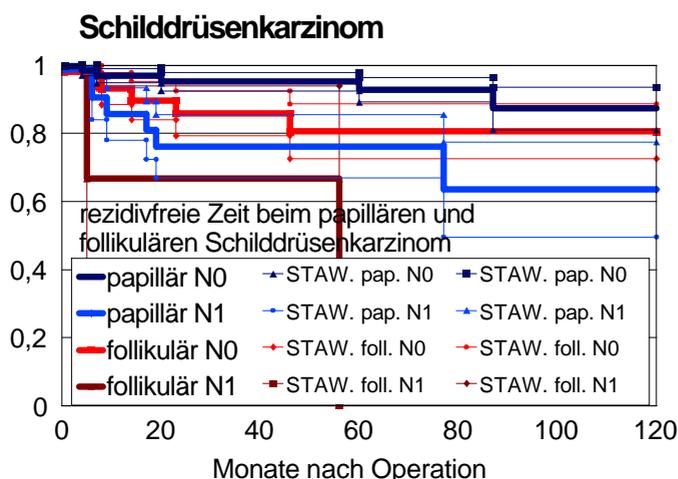


5.7.2. Rezidivfreie Zeit - Einteilung nach dem Lymphknotenbefall (N0, N1a, N1b)



Im Vergleich N0 vs. N1a ($p = 0,0006$) und N0 mit N1b ($p = 0,0402$) fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) in der rezidivfreien Zeit. Der Vergleich N1a vs. N1b ($p = 0,8581$) war nicht signifikant.

5.7.3. Rezidivfreie Zeit - N0 versus N1 beim papillären, follikulären und medullären



Im Vergleich der rezidivfreien Zeit bei N0 vs. N1, findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied beim papillären ($p = 0,0085$) und follikulären Schilddrüsenkarzinom ($p = 0,0292$). Beim medullären Karzinom lässt sich in der rezidivfreien Zeit kein signifikanter Unterschied ($p = 0,1429$) aufzeigen.

5.8. Rezidive und rezidivfreie Zeit bei R0- und R1/R2-Resektion

5.8.1. Rezidive nach R0-Resektion

Beim **differenzierten Schilddrüsenkarzinom** ($n = 126$) erfolgte bei 96 Patienten eine Thyreoidektomie mit R0-Resektion. 33 Fälle erhielten zusätzlich zur Thyreoidektomie (R0) eine Lymphadenektomie unterschiedlichen Ausmaßes, 63 Fälle blieben ohne Lymphadenektomie. Nach Thyreoidektomie (R0) traten mit selektiver und auch mit systematischer Lymphadenektomie nur Lymphknotenrezidive auf - Lokalrezidive wurden hier nicht beobachtet. Bei den Fällen ohne Lymphadenektomie ($n = 63$) zeigten sich in 6,3 % ($n = 4$) Rezidive (im Mittel nach 93,3 Monaten).

Rezidive bei Thyreoidektomie (R0) mit selektiver LA und systematischer LA beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ($n = 33$):

Stadium nach UICC	1* + LA gesamt (33)	Rezidive mit 1* + LA (7)	1* + selekt. LA (10)	Rezidive mit 1* + selekt. LA (2) [**]	1* + systemat. LA (23)	Rezidive mit 1* + systemat. LA (5) [**]
Stadium I	12 (36,4%)	1 (8,3%)	3 (30%)	-	9 (39,1%)	1 (11,1%) [19**]
Stadium II	6 (18,2%)	1 (16,7%)	4 (40%)	-	2 (8,7%)	1 (50%) [9**]
Stadium III	14 (42,4%)	4 (28,6%)	2 (20%)	1 (50%) [77**]	12 (52,2%)	3 (25%) [26,3**]
Stadium IV	1 (3%)	1 (100%)	1 (10%)	1 (100%) [23**]	-	-

* 1 = Thyreoidektomie mit R0-Resektion

[**] = Rezidiv, im Mittel nach Monaten (bezogen auf die Fälle, bei denen ein Rezidiv auftrat)

Beim **medullären Schilddrüsenkarzinom** ($n = 18$) konnte in 83,3 % ($n = 15$) durch eine Thyreoidektomie eine R0-Resektion erreicht werden. Bei diesen Patienten mit Thyreoidektomie (R0) traten Rezidive in insgesamt 26,7 % ($n = 4$) auf, entsprechend einer Anzahl von 27,3 % Rezidiven mit Lymphadenektomie ($n = 3$, alle Stadium III) und 25 % Rezidiven ohne Lymphadenektomie ($n = 1$, Stadium II). Das Gesamtüberleben betrug im Mittel 46,6 Monate.

**Rezidive nach Thyreoidektomie (R0) mit selektiver LA und systematischer LA
Beim medullären Karzinom (n = 15):**

¹ (R0) (n = 15)	¹ ohne LA* (4)	Rezidiv mit ¹ ohne LA (1)	¹ mit LA* (11)	Rezidiv mit ¹ + LA* (3)	¹ mit selekt. LA* (1)	Rezidiv mit ¹ + selekt. LA* (0)	¹ mit systemat. LA* (10)	Rezidiv mit ¹ + systemat. LA* (3)
Stadium I (4)	2	-	2	-	-	-	2	-
Stadium II (3)	2	1 (25 %) [64 **]	1	-	1	-	-	-
Stadium III (7)	-	-	7	3 (27,3%) [20 **]	-	-	7	3 (27,3%) [20 **]
Stadium IV (1)***	-	-	1	-	-	-	1	-

¹ Thyreoidektomie mit R0-Resektion

* LA = Lymphadenektomie

** Rezidiv, im Mittel nach Monaten (bezogen auf die Fälle, bei denen ein Rezidiv auftrat)

*** im Stadium IV trat kein Rezidiv auf (der Patient verstarb bereits nach 14 Monaten)

5.8.2. Rezidive nach eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren (R0)

Bei den **differenzierten Schilddrüsenkarzinomen** (n = 126) wurden in 20 Fällen eingeschränkte Schilddrüsenresektionsverfahren (R0) angewendet. In 20 % dieser Fälle (n = 4) wurde zusätzlich eine LA durchgeführt, 80 % der Fälle (n = 16) erhielten keine zusätzliche LA. In 20 % (n = 4) traten Rezidive auf, die sich auf alle Stadien nach UICC verteilten. Lymphknotenrezidive traten ohne LA in 6,3 % (im Mittel nach 87 Monaten) auf, Lokalrezidive ohne LA in 12,5 % (im Mittel nach 7,5 Monaten) und mit LA in 25 % (im Mittel nach 216 Monaten). Vergleicht man die R0-Resektion von Thyreoidektomie vs. eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren zeigte sich bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen sowohl mit, als auch ohne LA kein statistisch signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Zeit (p > 0,05). Nach Thyreoidektomie (R0) traten nur Lymphknotenrezidive (im Mittel nach 25,6 Monaten), nach eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren sowohl Lymphknotenrezidive (im Mittel nach 87 Monaten), als auch Lokalrezidive (im Mittel nach 216 Monaten) auf.

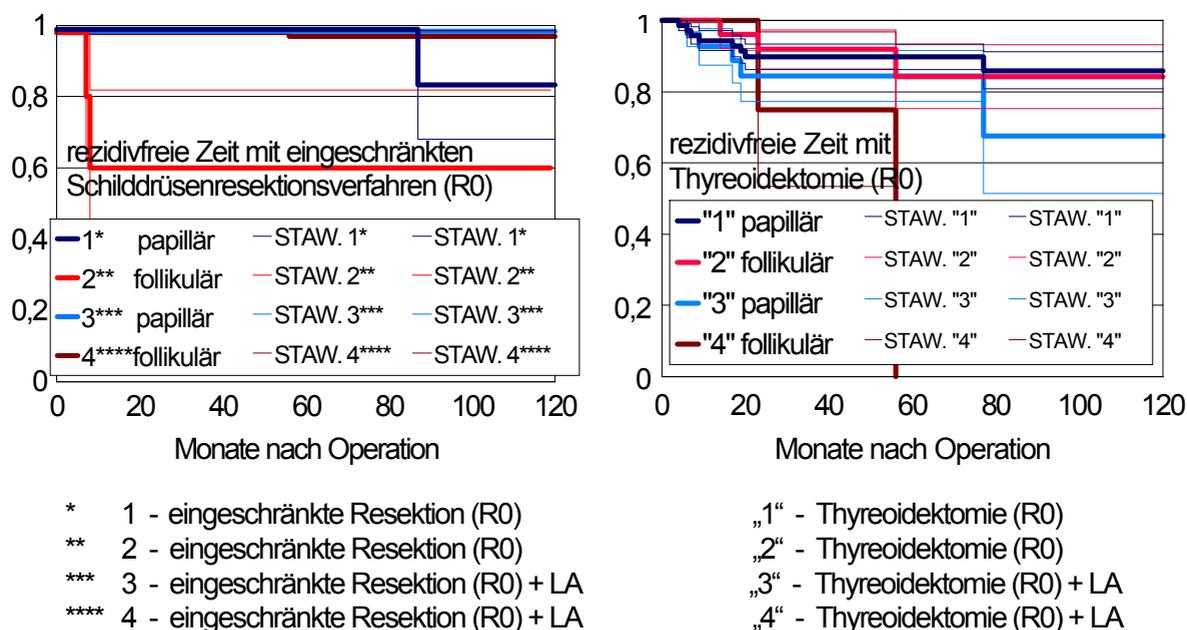
5.8.3. Rezidive nach R1/R2-Resektion

Bei R1/R2-Resektion treten sinngemäß keine Rezidive auf, sondern es muß von unvollständiger Primärtherapie ausgegangen werden, sei es auf Grund nicht ausreichender Radikalität, bzw. eines zu weit fortgeschrittenen, nicht mehr in sano operablem Tumor. Bei den **differenzierten Schilddrüsenkarzinomen** wurde zusätzlich zur Thyreoidektomie mit R1/R2-Resektion (n = 7) bei 42,9 % (n = 3) keine LA, eine selekt. LA in 28,6 % (n = 2) und eine systemat. LA in 28,6 % (n = 2) durchgeführt. Patienten mit selektiver LA entwickelten ein Rezidiv, diejenigen mit systemat. LA blieben rezidivfrei. Ohne LA traten Rezidive in 2 von 3 Fällen auf (alle Stadium IV nach UICC). In 3 Fällen konnte durch eine eingeschränkte Schilddrüsenresektion nur eine R1/R2-Situation

erreicht werden - alle Stadium III (2 Fälle ohne LA und 1 Fall mit LA). Bei den **anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen** (n = 17 gesamt, davon n = 3 ohne Operation) traten keine Rezidive auf, wohl damit zu begründen, daß diese Patienten im Mittel nur 12,12 Monate überlebten (STAW. 24,8, Median 4), im Vergleich zum Gesamtkollektiv (Rezidive im Mittel nach 32,44 Monaten; STAW. 44,8; Median 17). Somit wurden Rezidive in diesem Kollektiv nicht erlebt. Beim **medullären Schilddrüsenkarzinom** resultierte in 11,1 % (2 Fälle im Stadium III und IV) aus der Thyreoidektomie nur eine R2-Resektion und in 5,6 % (n = 1) konnte nur eine Tumorverkleinerung erreicht werden. Eingeschränkte Schilddrüsenresektionsverfahren wurden nicht angewandt. Bei der Thyreoidektomie (R 1/R2) - alle mit systematischen LA-Verfahren - traten keine Rezidive (Lymphknotenrezidive) auf. Das mittlere Überleben betrug 11 Monate, so daß wie beim anaplastischen Karzinom ein Rezidiv nicht erlebt wurde (Auftreten eines Rezidivs im Gesamtkollektiv im Mittel nach 32,44 Monaten).

5.9. Rezidive und rezidivfreie Zeit:

5.9.1. Thyreoidektomie (R0) versus eingeschränkter Schilddrüsenresektion (R0) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, mit und ohne Lymphadenektomie



Vergleicht man Thyreoidektomie (R0) mit und ohne Lymphadenektomie mit eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren (R0) mit und ohne Lymphadenektomie lassen sich sowohl beim papillären, als auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom in Bezug auf die rezidivfreie Zeit in allen Vergleichen statistisch keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) aufzeigen.

5.10. Ausmaß der Lymphadenektomie in Bezug auf die rezidivfreie Zeit

In unserer Studie wurden verschiedene Lymphadenektomie-Verfahren (selekt. und systemat. LA), unter Verwendung eines individuell bestimmten Konzepts angewandt, unter Bestreben lokale Tumorfreiheit zu erreichen. Zur Gruppe selektiver LA-Verfahren zählte berry-picking und zentrale Lymphadenektomie, zur Gruppe der systematischen LA-Verfahren die funktionelle Neck-Dissektion, modifiziert radikale Neck-Dissektion mit und ohne zentrale Lymphadenektomie, konservative Neck-Dissektion und radikale Neck-Dissektion, mit und ohne Ausweitung ins Mediastinum.

Rezidivfreie Zeit bei Thyreoidektomie (R0) mit selektiver Lymphadenektomie und systematischer Lymphadenektomie beim differenzierten Karzinom (n = 33):

Stadium nach UICC	selekt. LA * (n = 10)	Rezidive mit selekt. LA * (n = 2)	rezidivfreie Zeit mit selekt. LA * (Monate im Mittel [⊖])	Überleben nach Rezidiv mit selekt. LA * (Monate im Mittel [⊖])
Stadium I	3	-	im Stadium I und II traten keine Rezidive auf und alle Patienten überlebten den Erhebungszeitraum	
Stadium II	4	-		
Stadium III	2	1	77 Monate	14 Monate
Stadium IV	1	1	23 Monate	23 Monate
	systemat. LA ** (n = 23)	Rezidive mit systemat. LA ** (n = 5)	rezidivfreie Zeit mit systemat. LA ** (Monate im Mittel [⊖])	Überleben nach Rezidiv mit systemat. LA ** (Monate im Mittel [⊖])
Stadium I	9	1	19 Monate	92 Monate ***
Stadium II	2	1	9 Monate	92 Monate ***
Stadium III	12	3	26,3 Monate	51 Monate ***
Stadium IV	-	-	-	-

* - selektive Lymphadenektomie (selekt. LA) ** - systematische Lymphadenektomie (systemat. LA)

*** - der Erhebungszeitraum wurde überlebt

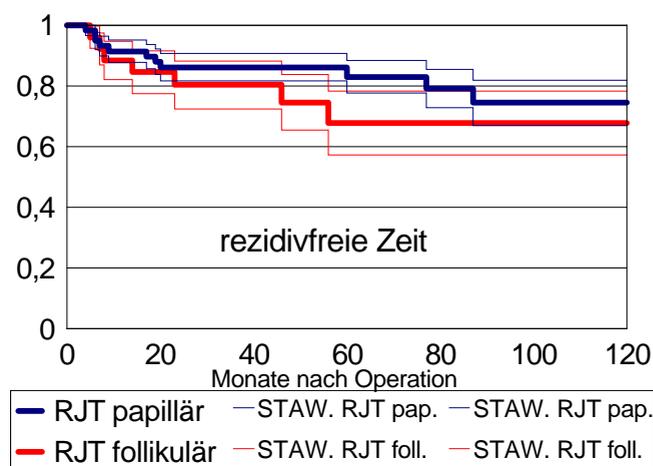
[⊖] - Monate im Mittel, bezogen auf die Fälle bei denen ein Rezidiv auftrat

Bei den **differenzierten Schilddrüsenkarzinomen** (n = 126) wurde in 116 Fällen eine R0-Resektion erreicht - beim papillären Karzinom (n = 87) in 96,6 % (n = 84), beim follikulären Karzinom (n = 39) in 82,1 % (n = 32). Bei R0-Resektion (n = 116) wurden in 37 Fällen zusätzlich zur Schilddrüsenresektion unterschiedlichen Ausmaßes (Thyreoidektomie und eingeschränkte Schilddrüsenresektionsverfahren) in 32,4 % (n = 12) selektive und in 67,6 % (n = 25) systematische LA-Verfahren angewandt. Bei den Fällen mit LA (R0) traten 21,6 % (n = 8) Rezidive auf (5,4 % Lokal-, 16,2 % Lymphknotenrezidive). Nach selekt. LA zeigten sich 25 % Rezidive, nach systemat. LA 20 %. Im Vergleich selektiver vs. systematischer LA-Verfahren (R0) konnte bei den differenzierten Karzinomen, weder im Vergleich der Stadien I - IV nach UICC, noch im Vergleich des Lymphknotenstatus N0, N1a und N1b ein statistisch signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Zeit (p > 0,05)

aufgezeigt werden. Nach systemat. LA (R0) traten nur Lymphknotenrezidive auf (im Mittel nach 16 Monaten, STAW. 5,2). 80 % der Rezidive zeigten sich in den ersten 2 Jahren nach Primärtherapie (Überleben mit systemat. LA - 57,5 Monate, STAW. 33,5). Nach selektiver LA (R0) fanden sich sowohl Lokalrezidive (n = 2, im Mittel nach 120 Monaten, STAW. 97), als auch Lymphknotenrezidive (n = 1, nach 77 Monaten). In 13,5 % (n = 5) war im Primäreingriff nur eine R1/R2-Resektion möglich und so bestand in diesen Fällen nie Tumorfreiheit. Bei den **anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen** (n = 17) erfolgten lokal 4 R0-Resektionen, davon wurden 3 R0-Resektionen durch eine systemat. LA ergänzt. Lymphknotenrezidive und Lokalrezidive traten nicht auf und es konnte nur in 1 Fall (nach radikaler Neck-Dissektion) ein Überleben von 108 Monaten erreicht werden. Der Rest verstarb im Mittel bereits nach 7,5 Monaten. Beim **medullären Schilddrüsenkarzinom** (n = 18) wurde in 10 Fällen die systemat. LA und nur in 1 Fall das selektive Verfahren angewandt. Rezidive traten nur im Stadium III nach UICC auf, Stadium I und II blieben rezidivfrei. Im Stadium IV verstarb der Patient bereits 14 Monate nach Primärtherapie, so daß das mittlere Auftreten eines Rezidivs (20 Monate, STAW. 2,9) nicht erlebt wurde. Im Vergleich selektiver vs. systematischer LA-Verfahren ergab sich in der rezidivfreien Zeit kein wesentlicher Unterschied (Rezidive mit selekt. LA im Mittel nach 21 Monaten, mit system. LA im Mittel nach 19,5 Monaten, STAW. 3,5). Unterschiede zeigten sich im Überleben nach dem Rezidiveingriff (selekt. LA 13 Monate, systemat. LA im Mittel 47 Monate, STAW. 6). Gesamtüberleben des medullären Karzinoms, im Mittel 46,6 Monaten (STAW. 34,4).

5.11. Nachbehandlung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom

5.11.1. Rezidivfreie Zeit bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen



Bei der RJT zwischen dem papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom fand sich statistisch kein signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Zeit ($p = 0,2968$). Bei RJT vs. sonstigen Therapieformen ließ sich beim papillären Schilddrüsenkarzinom ein statistisch signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Zeit ($p = 0,0488$) aufzeigen.

Der Vergleich sonstiger Therapieformen beim papillären vs. follikulären Schilddrüsenkarzinom für die rezidivfreie Zeit war mangels Fallzahlen beim follikulären Karzinom nicht durchführbar.

5.12. Remissionsgrad

5.12.1. Remissionsgrad beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (n = 126):

Stadium nach UICC	Vollremission (105)			Teilremission (6)			Progression (15) *		
	¹ diff. (%)	² pap. (%)	³ fol. (%)	¹ diff. (%)	² pap. (%)	³ fol. (%)	¹ diff. (%)	² pap. (%)	³ fol. (%)
Stadium I (56)	56 (100)	49 (87,5)	7 (12,5)	-	-	-	-	-	-
Stadium II (36)	34 (94,4)	19 (52,8)	15 (41,7)	1 (2,8)	-	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)	-
Stadium III (21)	15 (71,4)	12 (57,1)	3 (14,3)	2 (9,5)	-	2 (9,5)	4 (19)	2 (9,5)	2 (9,5)
Stadium IV (13)	-	-	-	3 (23,1)	1 (7,7)	2 (15,4)	10 (76,9)	3 (23,1)	7 (53,8)

* 86,7 % der Patienten mit Progression verstarben tumorbedingt

¹ diff. = differenziert ² pap. = papillär ³ foll. = follikulär

5.12.1.1. Remissionsgrad beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom

- Vergleich mit und ohne Lymphadenektomie (n = 126):

	ohne LA (84)	Vollremission (n)	Teilremission (n)	Progression (n)
Stadium I (56)	42	100 % (42)	-	-
Stadium II (36)	30	93,4 % (28)	3,3 % (1)	3,3 % (1)
Stadium III (21)	4	50 % (2)	25 % (1)	25 % (1)
Stadium IV (13)	8	-	25 % (2)	75 % (6)
	mit LA (42)	Vollremission (n)	Teilremission (n)	Progression (n)
Stadium I (56)	14	100 % (14)	-	-
Stadium II (36)	6	100 % (6)	-	-
Stadium III (21)	17	76,5 % (13)	5,9 % (1)	17,6 % (3)
Stadium IV (13)	5	-	20 % (1)	80 % (4)

- Vergleich der selektiven und systematischen Lymphadenektomie (n = 42 *):

n* (gesamt)	selektive LA (15)	Vollremission	Teilremission	Progression
Stadium I (14)	4	100 % (4)	-	-
Stadium II (6)	4	100 % (4)	-	-
Stadium III (17)	4	50 % (2)	25 % (1)	25 % (1)
Stadium IV (5)	3	-	33,3 % (1)	66,7 % (2)
n* (gesamt)	systematische LA (27)	Vollremission	Teilremission	Progression
Stadium I (14)	10	100 % (10)	-	-
Stadium II (6)	2	100 % (2)	-	-
Stadium III (17)	13	84,6 % (11)	-	15,4 % (2)
Stadium IV (5)	2	-	-	100 % (2)

* n entspricht der Gesamtzahl der Patienten mit selektiver und systematischer LA

Im **Stadium I** (n = 56) wurde in allen Fällen eine R0-Situation und Vollremission erreicht (mittlere Beobachtungszeit 70,1 Monate, STAW. 40,1), wobei in 28,8 % (n = 14) eine LA angewandt wurde (selektive LA: n = 4, systematische LA: n = 10). Im Verlauf fand sich nach systematischer LA

in 1,8 % (n = 1) nach 19 Monaten ein Lymphknotenrezidiv. Nach der Rezidiv-Operation mittels Lymphknotenexstirpation bestand nach weiteren 92 Monaten Vollremission (am Erhebungsabschluß). In 3,6 % (n = 2) trat trotz R0-Resektion ein Lokalrezidiv auf (im Mittel nach 6 Monaten). Durch Restthyreoidektomie wurde erneut Vollremission erreicht. Im **Stadium II** (n = 36) betrug die mittlere Beobachtungszeit des Remissionsgrades 69,9 Monate (STAW. 37,6). 83 % der Fälle (n = 30) blieben ohne LA und in 16,7 % (n = 6) erfolgte eine LA (davon 66,7 % selektiv und 33,3 % systematisch). Bei den Patienten mit LA zeigte sich am Erhebungsabschluß zu 100 % Vollremission, wobei in 16,6 % im Verlauf eine Rezidiv-Operation (systemat. LA) erforderlich war. Ohne LA traten in 13,3 % Rezidive auf. Diese verteilten sich mit 50 % auf Lokalrezidive (im Mittel nach 7 Monaten) und mit 50 % auf Lymphknotenrezidive (im Mittel nach 13,5 Monaten) und erforderten Reinterventionen. Zum Zeitpunkt des Erhebungsabschluß bestand in 93,3 % Vollremission, in 3,3 % Teilremission (im Verlauf traten nicht progrediente Fernmetastasen auf) und in 3,3 % Progression mit tumorbedingtem Tod. Im **Stadium III** (n = 21) wurde bei 19 % keine LA, in 19 % (je n = 4) eine selekt. LA und in 62 % (n = 13) eine systemat. LA angewandt. Der mittlere Beobachtungszeitraum des Remissionsgrades betrug 85,75 Monate (STAW. 52,05). Ohne LA zeigte sich bei Erhebungsabschluß in 50 % Vollremission, in 25 % Teilremission (R2-Resektion bei der Primär-Operation) und in 25 % Progression (Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasierung nach 60 Monaten) mit tumorbedingtem Tod, trotz selekt. LA im Rezidiveingriff. Nach selekt. LA fand sich in 25 % (n = 4) Teilremission (Lokalrezidiv nach 46 Monaten mit Restthyreoidektomie non in sano) und in 25 % Progression mit Lokalrezidiv nach 216 Monaten. Der tumorbedingte Tod (1 Monat später) wurde durch den Rezidiveingriff (Rest-Thyreoidektomie und systemat. LA mit Ausweitung ins Mediastinum) nicht verhindert. In 50 % wurde Vollremission, sowohl ohne als auch nach Auftreten eines Rezidivs (Lymphknotenrezidiv nach 77 Monaten mit nachfolgender Lymphknotenexstirpation) erreicht. Nach systemat. LA (n = 13) lag in 84,6 % Vollremission vor. Lymphknotenrezidive traten in 23,1 % auf (im Mittel nach 26,3 Monaten, STAW. 21,5). Durch Rezidiv-Eingriffe unterschiedlichen Ausmaßes (berry-picking, systematische LA) lag am Erhebungsabschluß Vollremission vor. Bei allen Fällen mit Progression (15,4 %) war im Primäreingriff nur eine R1/R2-Resektion möglich. Im **Stadium IV** (n = 13, alle mit M1) wurde in 38,5 % eine LA, in 61,5 % keine LA durchgeführt. Progression fand sich in 76,9 %, Teilremission in 23,1 %, 69,2 % verstarben tumorbedingt infolge Progression und 30,8 % der Fälle überlebten den Beobachtungszeitraum (23,1 % in Teilremission, 7,7 % mit Progression; mittleres Überleben im Stadium IV: 45,5 Monate, STAW. 39,3). 42,2 % der Fälle erlitten Rezidive (davon je 50 % mit LA verschiedenen Ausmaßes und 50 % ohne LA).

Trotz Rezidiv-Operation unterschiedlicher Ausweitung verstarben 83,3 % tumorbedingt. In keinem der Fälle konnte Vollremission erreicht werden, lediglich in 16,7 % Teilremission.

5.12.2. Remissionsgrad beim medullären und anaplastischen Karzinom:

medullär (n = 18)	Vollremission (11)	Teilremission (1)	Progression (6)
Stadium I (4)	4 (100 %)	-	-
Stadium II (3)	3 (100 %)	-	-
Stadium III (9)	4 (44,4 %)	1 (11,1 %)	4 (44,4 %)
Stadium IV (2)	-	-	2 (100 %)
anaplastisch (n = 17)	Vollremission (1)	Teilremission (0)	Progression (16)
Stadium IV (17)	1 (5,9 %)	-	16 (94,1 %)

Beim **medullären Schilddrüsenkarzinom** traten im Stadium I keine Rezidive auf. Bei allen Patienten zeigte sich am Erhebungsabschluß, mit und ohne systemat. LA Vollremission (im Mittel nach 46,6 Monaten, STAW. 34,4), ebenfalls im Stadium II (im Mittel nach 76,3 Monaten). Im Stadium II wurden systematische Verfahren bei 75 % und selektive Verfahren bei 25 % angewandt. Lymphknotenrezidive fanden sich nur ohne LA (nach 64 Monaten). Durch eine Rezidiv-Operation (systemat. LA) konnte Vollremission erreicht werden. Im Stadium III erfolgte in 88,9 % eine systemat. LA und in 11,1 % keine LA. Ohne LA (R2-Resektion) trat Progression mit tumorbedingtem Tod nach 18 Monaten ein. Nach systemat. LA fand sich (im Mittel nach 42,88 Monaten, STAW. 20,5) in 33,3 % Vollremission, ohne zwischenzeitliches Rezidiv, in 11,1 % Vollremission (nach Lymphknoten-Residivoperation), in 11,1 % Teilremission nach systemat. LA im Rezidiveingriff und in 22,2 % Progression. Alle Fälle (n = 2) im Stadium IV verstarben trotz systemat. LA (100 %) nach 1 Monat (R2-Resektion im Primäreingriff), bzw. nach 14 Monaten durch Progression des Tumorleidens. Beim **anaplastischen Schilddrüsenkarzinom** verstarben alle Patienten mit Progression (75 % ohne LA, 6,25 % mit selekt. LA und 18,75 % mit systemat. LA) in den ersten 24 Monaten (im Mittel nach 6,4 Monaten ohne LA und 6,6 Monaten mit LA). Rezidiv-Operationen wurden nicht durchgeführt. Nur 1 Patient überlebte 108 Monate bis zum Erhebungsabschluß, nach systematischer Lymphadenektomie mit nachfolgender RJT, ohne zwischenzeitliches Rezidiv in Vollremission. Hier stellt sich die Frage, ob nicht der histologische Befund eines anaplastischen Karzinom anzuzweifeln ist.

6. Diskussion

Gegenstand dieser Arbeit sind Krankheitsverläufe von 169 Patienten mit unterschiedlichen Schilddrüsenmalignomen, bei denen eine operative Intervention an der Schilddrüse durchgeführt wurde. Die retrospektive Betrachtung des heterogenen Patientengutes bezog sich mit Schwerpunkt auf die stadien-, bzw. befallsorientierte Indikationsstellung und nötiges Ausmaß einer Lymphadenektomie, die bei einem Teil der Patienten zusätzlich zur Schilddrüsenresektion angewandt wurde, wobei zwischen selektiven Lymphadenektomie-Verfahren (berry-picking, zentrale LA) und systematischen Lymphadenektomie-Verfahren (funktionelle Neck-Dissektion, radikale Neck-Dissektion, modifiziert radikale Neck-Dissektion - bei Bedarf mit Erweiterung in das Kompartiment IV [Mediastinum]) unterschieden wurde. Besonderes Augenmerk galt der Prognose mit Überlebenswahrscheinlichkeit, Auftreten von Rezidiven und der rezidivfreien Zeit. Im Allgemeinen ist bekannt, daß die chirurgische Resektion der Schilddrüse die effektivste Behandlung beim Schilddrüsenkarzinom darstellt, jedoch soll eine Ausweitung des Eingriffs durch eine Lymphknoten-Dissektion einer kritischen Würdigung unterzogen und die Auswertung der erhobenen Daten anhand des Vergleichs mit der Literatur diskutiert werden. Nach wie vor stellt sich die Frage, ob die Schilddrüsenresektion durch eine selektive LA oder systematische LA ergänzt werden sollte, um eine Verbesserung der Überlebenszeit und des rezidivfreien Intervalls zu erreichen. Reichen insbesondere beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom selektive LA-Verfahren aus, um Rezidive zu vermeiden oder sind dazu systematische LA-Verfahren notwendig um einen positiven Effekt zu erzielen. Läßt sich der Sinn einer Lymphadenektomie anhand unseres Zahlenmaterials erklären?

Schilddrüsenmalignome gehören mit einer Häufigkeit von 1 % im Gegensatz zum Kolon- oder Mammakarzinom zu den seltenen malignen Tumoren [86, 101, 119, 157]. Das weibliche Geschlecht überwiegt, mit einer bis zu 3-fach höheren Inzidenz [107, 168, 237]. Sofern nicht Alter, reduzierter Allgemeinzustand oder das Vorliegen einer die Operation verbietenden Zweiterkrankung dagegen sprechen, sollte am Beginn eines jeden Behandlungsschemas der Schilddrüsenneoplasien eine chirurgische Intervention im Sinne der Operation stehen. Selbst beim sicheren Nachweis eines die Organgrenze erheblich überschreitenden Tumorwachstums und beim Vorliegen von Fernmetastasen ist die Operation noch von Bedeutung, da sie die Voraussetzung für spätere therapeutische Maßnahmen verbessern hilft [21]. Krankheitsverlauf und Prognose maligner Schilddrüsentumoren zeigen extreme Unterschiede. Auf der einen Seite der Extreme steht das undifferenzierte Karzinom, auf der anderen das papilläre Schilddrüsenkarzinom mit einem relativ gutartigen Verhalten [174].

Patienten mit hochdifferenzierten bösartigen Geschwülsten zeigen eine nahezu normale Lebenserwartung nach entsprechender Therapie. Der Therapieerfolg unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Tumortyp [157]. Die Prognose verschlechtert sich in der Reihenfolge papilläres, follikuläres, medulläres, anaplastisches Schilddrüsenkarzinom [206]. Generell ist die Prognose beim organoiden Tumor deutlich besser, beim entdifferenzierten Karzinom und Sarkom schlechter [107]. Die publizierten Behandlungsstrategien bei medullären, entdifferenzierten und non-epithelialen Tumoren der Schilddrüse stimmen weitgehend überein, doch das Ausmaß der Resektionsradikalität beim differenzierten Karzinom ist nach wie vor Gegenstand einer chirurgischen Kontroverse.

Das unterschiedliche biologische Verhalten der Schilddrüsenmalignome erfordert ein differenziertes Vorgehen. WAHL et al. [258] empfehlen beim *follikulären Karzinom*, wegen häufiger Fernmetastasen, prinzipiell das radikale Konzept mit Thyreoidektomie, anschließender RJT und hormoneller Suppression („**prinzipielle Radikalität**“). Beim *papillären Karzinom* ist ein an Risikofaktoren orientiertes Konzept vertretbar, das bei „occulten“ Tumoren auf eine Reintervention verzichtet und sich auf Patienten unter 40 Jahren mit solitären intrathyreoidalen Tumoren, bei negativen Lymphknoten auf die Hemithyreoidektomie beschränkt („**risiko-orientierte Radikalität**“). Beim *C-Zell-Karzinom* muß die Thyreoidektomie, unabhängig vom Tumorstadium und sporadischer oder familiärer Form durch eine Lymphknoten-Dissektion ergänzt werden („**erweiterte Radikalität**“). Bei den *anaplastischen Karzinomen* ist radikale chirurgische Therapie ausnahmsweise möglich, Tumorreduktion im Rahmen kombinierter Therapiekonzepte sinnvoll („**mögliche Radikalität**“).

6.1. Kalte Knoten

Durch die qualitative und quantitative Minderversorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormonen wird über den hypothalamisch-hypophysären Reglerkreis eine abnorm gesteigerte Stimulierung der Schilddrüse durch vermehrte TSH-Sekretion bewirkt, die zu einer Anpassungshyperplasie und zur Ausbildung von „kalten“ Knoten führt [177]. Bei der Operation kalter Knoten ist immer mit der Möglichkeit zu rechnen, daß ein Karzinom vorliegt. Selbst wenn prä- und intraoperativ ein sicherer Malignitätsnachweis nicht gelingt, ergibt gelegentlich die histologische Aufarbeitung des gesamten Operationspräparats die Karzinomdiagnose, da vor allem bei follikulären Tumoren die Malignitätskriterien (Kapsel- und/oder Gefäßseinbruch) im Schnellschnitt nicht immer sicher zu erkennen sind. Eine Hemithyreoidektomie muß bei allen größeren und/oder malignitätsverdächtigen Knoten, ggf. mit Revision der regionalen Lymphknotengruppen erfolgen [178, 244]. Auf diese Weise wird ein eventuell nötiger Reeingriff der gleichen Seite und

das damit verbundene erhöhte Risiko der Recurrenzverletzung vermieden [206]. Bei makroskopischem Karzinomverdacht (unscharfe Tumorbegrenzung, Kapselinfiltration) muß intraoperativ ein Schnellschnitt durchgeführt und bei eindeutigem Karzinombefund eine Thyreoidektomie erfolgen. Bei fraglichem oder negativem Befund sollte die endgültige Histologie abgewartet werden [178].

6.2. Papilläres (okkultes) Mikrokarzinom

Die Häufigkeit papillärer Mikrokarzinome liegt nach Literaturangaben bei 13 - 46 % [31, 34, 149, 153, 251, 273] (31,5 % in unserem Krankengut). Die Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 100 % und die Lebenserwartung gegenüber der Normalbevölkerung wird nicht beeinflusst, so daß radikalere Therapieverfahren nicht begründet sind [53, 54, 116, 152, 153, 178, 226]. Beim kleinen okkulten, abgekapselten papillären Karzinom ohne Lymphknotenmetastasen (pT1, < 1 cm, N0, M0) und beim solitären, intrathyreoidalen hochdifferenzierten papillären Karzinom ohne Lymphknotenmetastasen, bei Patienten unter 40 Jahren [210], kann die Hemithyreoidektomie, bzw. eingeschränkte Schilddrüsenresektion als gleichwertige Alternative zur Thyreoidektomie gelten [23, 157, 169, 210, 258]. Wird ein papilläres Mikrokarzinom erst postoperativ durch die histologische Aufarbeitung eines unter der Diagnose benignen Prozesses entfernten Schilddrüsenlappens diagnostiziert, lag ein solider Tumor vor und ergibt die Sonographie keinen v.a. Lymphknotenmetastasen, kann eine Reoperation mit Entfernung des kontralateralen Lappens unabhängig vom Patientenalter entfallen, wenn bei der Erstoperation die Tumorentfernung sicher im Gesunden erfolgte [199]. Prinzipiell wird nach vollständiger Tumorentfernung mittels Hemithyreoidektomie eine lebenslange TSH-supprimierende Schilddrüsenhormonsubstitution unter sorgfältiger Nachsorge nach Meinung von DRALLE und vielen anderen Autoren als ausreichend angesehen [8, 31, 45, 54, 65, 82, 116, 150, 157, 228, 244], da die Prognose auch bei vorliegenden Lymphknotenmetastasen gut ist und mögliche Komplikationen eines Wiedereingriffs so zu vermeiden sind. Die postoperative RJT ist nicht erforderlich [98, 157, 199]. SOLIMAN [236] beobachtete bei 31 % der Patienten mit papillären Mikrokarzinomen bereits primär Lymphknotenmetastasen; lokoregionäre Rezidive oder Fernmetastasen traten nicht auf. Hingegen beschrieb HAY et al. [98] in 32 % primär Lymphknotenmetastasen, in 6 % Lokalrezidive und eine Letalität von 0,2 %. In unserer Studie lagen beim papillären Mikrokarzinom primär in 21,4 % Lymphknotenmetastasen vor, 3,6 % der Patienten verstarben am Tumorleiden und in 10,7 % trat ein Rezidiv auf (7,1 % Lokalrezidive und 3,6 % Lymphknotenrezidive). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Thyreoidektomie vs. eingeschränkter Schilddrüsenresektion ergaben sich in unserer Studie nicht. Das mittlere Überleben lag bei 62,5 Monaten (mittleres Überleben im Gesamtkollektiv - 58 Monate).

6.3. Follikuläres Mikrokarzinom

Beim follikulären Schilddrüsenkarzinom ist unabhängig von Tumorgröße oder Alter des Patienten immer die Thyreoidektomie anzustreben (PICHLMAYR, SCHRÖDER et al. 1984, LANG et al. 1986), da zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch beim Mikrokarzinom und gekapselten Tumoren <2 cm mit nur minimaler Gefäß- und Kapselinvasion in bis zu 14 % [137, 178, 223] Fernmetastasen zu beobachten sind. Zur Prognoseverbesserung ist die RJT mit Hormonsuppression zwingend nötig [157, 199]. In unserem Krankengut wurde beim follikulären Mikrokarzinom bei allen Patienten eine Thyreoidektomie durchgeführt, in 50 % schloß sich eine RJT an. In 50 % der Fälle war die Nachbehandlung retrospektiv nicht mehr nachzuerheben. Alle follikulären Mikrokarzinome waren ohne Fernmetastasen, blieben im weiteren Verlauf ohne Rezidiv oder Fernmetastasierung und befanden sich zum Zeitpunkt des Erhebungsabschlusses in Vollremission (mittlerer Beobachtungszeitraum 91 Monate).

6.4. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome

Ziel der Chirurgie differenzierter Schilddrüsenkarzinome ist neben der kurativen Tumorentfernung insbesondere die Prophylaxe von Metastasen und Rezidiven. Der klinische Verlauf differenzierter Schilddrüsenkarzinome ist im wesentlichen geprägt durch das Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen. Die Prognose ist gut, auch wenn Metastasen vorliegen [49, 210]. Die Überlebensraten richten sich nach dem Tumorstadium, so daß für die Prognose eine frühzeitige Diagnose entscheidend ist. Die prognostische Einschätzung gerade der „günstigen“ Tumortypen und Tumorstadien beim differenzierten Karzinom ist schwierig. Neben multizentrischen Karzinomen oder okkulten kontralateralen Zweitkarzinomen ist mit synchroner Mikrometastasierung und später mit einer metachronen Metastasierung und Entdifferenzierung der Schilddrüsenkarzinome, auch bei prognostisch vorteilhaft erscheinenden Ausgangsbedingungen, zu rechnen [154, 210]. Die Rate einer kontralateralen intrathyreoidalen Metastasierung liegt bei ca. 40 % [67, 168, 228, 250] auch bei makroskopisch unauffälligem Schilddrüsenlappen der Gegenseite. Die beste Prognose besteht für Mikrokarzinome, für die Stadien I und II nach UICC, jüngerem Alter (unter 45 Jahre), Tumoren kleiner 2,5 cm und nach Durchführung einer postoperativen RJT [8, 47, 49, 74, 172]. Generelles Prinzip der Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome > 1 cm ist unabhängig von anderen Risikofaktoren die Thyreoidektomie, die von vielen Autoren als Standardeingriff und Therapie der Wahl bevorzugt wird [15, 40, 64, 85, 144, 154, 157, 189, 205, 210, 216, 258, 270], ggf. mit Entfernung der zentralen (regionalen) Lymphknoten und nachfolgender RJT, um alle Reste von Schilddrüsenewebe zu eliminieren [12, 156, 193, 194, 212]. Seit geraumer Zeit werden zurückhaltende Resektionsverfahren bei ausgesuchten papillären, sowie neuerdings auch bei follikulären Tumoren begrenzter Größe

(T1 und T2) vorgeschlagen. Im Gegensatz zum chirurgischen Standard verzichteten einige Zentren bei papillären und auch follikulären T1- und T2-Karzinomen auf radikale Operationsmodi, wobei einerseits auf die überwiegend gute Prognose dieser Tumoren, andererseits auf eine größere perioperative Morbidität der Standardverfahren verwiesen wird. Bei jungen Patienten (< 45 Jahre) mit hochdifferenzierten, gekapselten papillären T1-Karzinomen folgt der primären Hemithyreoidektomie keine Nachresektion [24, 65, 192, 199, 210, 241]. Bei erst postoperativ diagnostizierten differenzierten T1-Tumoren wird auf eine totale Nachresektion verzichtet, da das tumortragende Gewebe auch nach eingeschränkter Schilddrüsenresektion als ausreichend reseziert gilt und im Vergleich zur Thyreoidektomie vergleichbare Metastasierungs- und Rezidivraten gefunden wurden [210, 241]. Bei höhergradiger Malignität beschränkt sich dann eine Radikalitätsausweitung auf die unberührt gebliebene Gegenseite [192]. Nach ZIMMERMANN et al. (1988) hat eine eingeschr. Schilddrüsenresektion beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom bei Kindern und jungen Erwachsenen, gefolgt von einer postoperativen RJT dieselbe exzellente Prognose, als bei aggressiveren Verfahren [274]. BROOKS et al. [24] zeigte auf, daß eine Thyreoidektomie das Überleben von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nicht verlängert, aber mit einer höheren Komplikationsrate einhergeht. Der Überlebensunterschied zwischen radikal und eingeschränkt operierten Patienten war, in Übereinstimmung mit unserer Studie, nicht signifikant. Dagegen wurden Recurrensparesen in 11 % nach totaler (7,7 % [210]), aber nur in 3,7 % nach partieller Resektion beobachtet [24, 210].

Mortalitätsrate beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom:

Mortalitätsrate	GLANZMANN + LUTOLF [83]	EIGENE Ergebnisse
Patienten < 40 Jahre	< 5 %	0 %
Ältere Patienten im Tumorstadium T1 - 3, N0 - 1, M0 oder T2 - 3, N0, M0	2 - 20 %	1,7 - 2,2 %
T4, N0 - 1, M0 > 40 Jahre	53 - 74 %	18,2 %
> 40 Jahre mit Fernmetastasen	> 85 %	69,2 %

6.5. Medulläre Schilddrüsenkarzinome (C-Zell-Karzinome)

C-Zell-Karzinome (MTC) sind relativ selten (Inzidenz 3,4 - 11,9 % aller malignen Schilddrüsentumoren), das Patientenalter beträgt durchschnittlich 50 Jahre und 90 % sind sporadische Formen, weniger als 10 % hereditär [35, 61, 69, 196, 260]. Nach Angaben von MEWES et al. [156] besteht bei 15 % der Patienten eine MEN (multiple endokrine Neoplasie). Sporadische Formen sind meist primär einseitig lokalisiert, familiäre und MEN-II-assoziierte stets beidseitig. In unserem Kollektiv fand sich beim MTC eine Inzidenz von 10,7 %, der mittlere Altersdurchschnitt lag bei 51,7 Jahren, 72,2 % waren sporadisch, 11,1 % hereditär. Das Verhältnis männlich : weiblich betrug 1 : 1.

Ein MEN I und II lag in 16,7 % vor. Analysen des medullären Karzinoms zeigten als wesentliche und entscheidende Prognosefaktoren die lokale Tumorausbreitung [17, 35, 245, 265] und Lymphknotenmetastasen auf, die meist frühzeitig auftreten [16,35, 85, 89, 166, 196, 228, 258, 260, 264, 265]. Eine Therapie mit kurativer Intention ist nur dann möglich, wenn der Primärtumor die Schilddrüsengrenzen noch nicht überschritten hat, bzw. noch im klinisch okkulten Stadium vorliegt [7, 75]. Die Erfassung regionaler Lymphknotenmetastasen beim MTC variiert zwischen 20 und 74 % [17, 159, 166, 196, 260] (in unserem Kollektiv 36,4 %). Die fehlende Ansprechbarkeit der RJT und anderer therapeutischer Möglichkeiten, infolge der abweichenden Histogenese, im Vergleich zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, sowie das charakteristische Metastasierungsverhalten begründen den unbestrittenen, alleinigen Wert des radikalen chirurgischen Vorgehens beim C-Zell-Karzinom und der C-Zell-Hyperplasie, mit Schwerpunkt auf frühzeitige Thyreoidektomie als Therapie der Wahl und zusätzlicher adäquater Lymphknoten-Dissektion bei der Primäroperation [17, 26, 35, 57, 61, 69, 81, 112, 178, 196, 204, 230, 255, 258, 264]. Bei positiven Lymphknoten sollte bei sporadischen Formen mit einseitigem Tumorbefund zumindest auf dieser Seite, bei hereditären Formen wegen des beidseitigen Tumorsitzes, an die Thyreoidektomie beidseits eine laterale systematische LA angeschlossen werden [178, 260]. Besteht beim sporadischen MTC zum Operationszeitpunkt bereits ein klinisch manifestes Stadium, muß die ipsilaterale modifizierte radikale Neck-Dissektion erfolgen. Ist klinisch nur eine Seite betroffen führen RÖHER und WAHL [260] eine modifizierte Neck-Dissektion auf der ipsilateralen, mit bilateraler zentraler LA und selektiver LA der oberen und tieferen jugulären Lymphknoten auf der kontralateralen Seite durch. Nur bei Tumoren mit normaler basaler Kalzitonin-Konzentration beschränkt sich RÖHER und WAHL auf die Dissektion der zentralen Lymphknoten-Gruppe. Bei erhöhter basaler Kalzitonin-Konzentration, bzw. persistierendem Kalzitoninwert wird, auch bei Fällen anscheinend unauffälliger Lymphknoten und Fällen schon makroskopisch infiltrierter mediastinaler Lymphknoten, sowohl bei der sporadischen als auch hereditären Form zusätzlich die transsternale Dissektion des oberen Mediastinum gefordert [230, 255, 260]. Dieses Vorgehen lehnt sich an das Verfahren von BLOCK et al. [17] von 1980 und WELLS et al. [264] von 1978 an. DRALLE et al. [58] verglichen die selekt. LA mit der Kompartiment-orientierten Mikrodissektion beim medullären Karzinom. Eine Korrelation zwischen Primärtumor und Anzahl der Lymphknotenfiliae ließ sich nicht aufzeigen. Bei 48 % war nach selektiver LA, bei 10 % nach systemat. LA ein Rezidiveingriff erforderlich. Das Überleben war signifikant besser nach systematischer Kompartiment-orientierter Mikrodissektion vs. selektiver LA ($p < 0,005$). DRALLE et al. [59] verglich diese Verfahren im Hinblick auf die Normalisierung des Pentagastrin-stimulierten

Serum-Kalzitonin. Die postoperative Normalisierung der Werte war nach systematischer LA (29,2 %) höher, als nach selektiver LA (8,5%) ($p < 0,01$). Diese Studien heben die systematische LA, mit der Technik der Kompartiment-orientierten Mikrodissektion der cervico-mediastinalen Lymphknoten als bestes Verfahren beim primär, als auch sekundär Lymphknoten-positiven MTC hervor. Mittels dieses Verfahrens war eine Normalisierung des postoperativen Kalzitoninwertes in allen Tumorstadien möglich, außer für Patienten mit pT4-Tumoren, Lymphknotenbefall aller Kompartimente (Typ D) und Patienten mit Fernmetastasen. Durch die Vier-Kompartimentektomie konnte bei fortgeschrittenen Tumorstadien zumindest eine Verminderung des Kalzitonins und somit Reduzierung der Tumormasse (ca. 80 %) ermöglicht werden [81].

6.6. Undifferenzierte (anaplastische) Schilddrüsenkarzinome

Das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom gehört zu den biologisch aggressivsten Tumoren des Menschen und ist ein hochmaligner Tumor des höheren Lebensalters (70 % der Patienten sind 60 - 80-jährig) [220]. In unserer Studie lag der mittlere Altersdurchschnitt bei 69,9 Jahren und das Verhältnis männlich : weiblich betrug 1 : 1,83. Anaplastische Karzinome haben durch das rasche, lokal invasive Wachstum, meist verbunden mit einer frühzeitigen Fernmetastasierung auch dann eine äußerst ungünstige Prognose, wenn wie nicht selten Hinweise für eine Transformation aus primär differenzierten Karzinomen bestehen [92]. Bei 98 % liegt zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation und Diagnosestellung ein weit fortgeschrittener Tumor im Stadium IV vor, mit Fernmetastasen in 49 % [220, 243]. Auf die Schilddrüse (4 %) bzw. regionale Lymphknoten (5 %) beschränkte Tumorstadien sind Ausnahmen. 88,2 % befanden sich in unserer Studie im Stadium pT4, 11,8 % waren nicht klassifizierbar. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren in 64,7 % Lymphknotenmetastasen vorhanden, nodal-negativ waren 23,5 %. Fernmetastasen lagen in 64,3 % vor (5,9 % Lebermetastasen, 29,4 % Lungenmetastasen, 11,8 % Lungen- und Lebermetastasen, 11,8 % Lungenmetastasen und Filiae im Mediastinum) und 35,3 % der Patienten waren ohne Fernmetastasen. Insgesamt ist die Prognose der meisten Patienten mit einer Überlebenschance von weniger als 2 Jahren äußerst ungünstig. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nach Literaturangaben 14 - 17 %, die 10-Jahres-Überlebensrate 5 % [206, 244]. Eine kurative Behandlung durch Operation oder Strahlentherapie ist praktisch nicht möglich [108]. In unserem Kollektiv verstarben 94,1 % tumorbedingt (im Mittel nach 7,5 Monaten), unabhängig von der Ausdehnung des operativen Eingriffs. Diese Patienten zeigten im Verlauf eine Progression der Erkrankung. Nur 1 Patient (5,9 %) überlebte 108 Monate in Vollremission. Dies bestätigen auch Untersuchungen von RÖHER [189], SAMEL et al. [210] und vielen anderen Autoren, mit einer Lebenserwartung

von durchschnittlich 3 Monaten bis zu 1 Jahr [44, 68, 74, 100, 126, 187, 263, 267]. Ein Einfluß auf die begrenzte Lebenserwartung (50 % der Patienten versterben innerhalb des ersten 1/2 Jahres) zeigt sich trotz chirurgischer Maßnahmen nicht und Reinterventionen sind in der Regel aussichtslos. Die Tumorprogression nach erfolgter Erstoperation äußert sich überwiegend im raschen Auftreten eines Lokalrezidivs. Bei Diagnosestellung liegt meist bereits eine Infiltration umliegender Strukturen und somit fast immer lokale Inoperabilität vor, so daß lediglich ein Palliativeingriff zur Befreiung der Luftwege, zur Reduktion der Tumormasse und Dekompression der Trachea möglich ist. Entsprechend sind Eingriffe an Kehlkopf, Trachea und Ösophagus (z.B. en-bloc-Resektion mit freier Dünndarminterposition und plastischer Tracheostomie) nur in Ausnahmefällen (Trachea- und/oder Ösophagusinfiltration ohne Weichteilbeteiligung) zu rechtfertigen, da erzwungene Radikalität mehr Gefährdung des Patienten, als Verbesserung des Therapieerfolges bedeutet [4, 31, 78, 100, 150, 166, 189, 201, 228]. Dennoch ist, in Abwägung mit der individuell vertretbaren operationsbedingten Morbidität die möglichst radikale Tumorentfernung und unmittelbar postoperative externe Radiatio anzustreben, um die Folgen der zunehmenden zervikalen Obstruktion zu vermeiden bzw. zu lindern und vorwiegend die Lebensqualität durch Ermöglichung der normalen Nahrungsaufnahme zu verbessern [54, 156]. Über die Notwendigkeit einer palliativen Tracheotomie ist individuell zu entscheiden, sie sollte jedoch (auch bei Tumorinfiltration äußerer Tracheaschichten) vermieden werden, da es beim fortgeschrittenen undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom meist zu einer verzögerten Wundheilung kommt und damit zu einer Verzögerung der externen Bestrahlung führt [178]. So bleibt in der Regel lediglich der Versuch mit perkutaner Strahlentherapie übrig [84, 121]. Nach Studien von KANITZ et al. ist die Überlebenszeit weder durch eine radikalere Operationstechnik, noch durch eine konventionelle perkutane Radiatio im Tumorstadium pT4 positiv zu beeinflussen [121]. SHIMAOKA et al. [231] erzielten in der Behandlung anaplastischer Karzinome Remissionen durch eine Chemotherapie mit Kombination von Doxorubicin und Cis-Platin, KIM und LEEPER [126] durch Kombination von Doxorubicin mit hyperfraktionierter Strahlentherapie. An der Mayo Klinik überlebten trotz operativer Therapie, Radiatio und Chemotherapie nur 3,6 % der Patienten 5 Jahre [41]. Einzelne Studien u.a. von SCHEUMANN et al. zeigten ein signifikant besseres Überleben mit radikaler vs. palliativer Tumorsektion ($p < 0,001$, Mortalität 29 %). Das Auftreten symptomatischer Lokalrezidive bei subtotaler Resektion vs. Thyreoidektomie ($p < 0,006$) und auch die Rezidivrate nach radikaler Tumorsektion oder Thyreoidektomie waren deutlich niedriger [219, 220]. In unserem Kollektiv traten, wegen der meist nur kurzen Überlebenszeit, keine Rezidive auf. Weder die Überlebenszeit bei Thyreoidektomie vs. eingeschr. Schilddrüsenresektion ($p = 0,8295$)

noch der Vergleich R0- vs. R1/R2-Resektion ($p = 0,1344$) war statistisch signifikant. Ebenfalls war ein Vorteil einer Lymphadenektomie beim anaplastischen Karzinom nicht zu erkennen. In 29,4 % (5,9 % Stadium N0, 23,5 % Stadium N1) der Fälle wurde zusätzlich zur operativen Intervention an der Schilddrüse eine LA unterschiedlichen Ausmaßes durchgeführt (5,9 % selekt. LA, 23,5 % systemat. LA). Nur in einem Fall konnte nach Hemithyreoidektomie (R0) mit systematischer Lymphadenektomie (radikale Neck-Dissektion) Vollremission und ein Überleben von 108 Monaten erreicht werden. Es konnte keine Behandlung einen wirklich positiven Effekt für Patienten mit einem anaplastischen Karzinom erzielen. Neuere multimodale Therapiekonzepte, mit perioperativ kombinierter hyperfraktionierter Perkutanbestrahlung und Chemotherapie, konnten in Einzelfällen die Überlebenszeit von sonst 2,5 - 7 Monaten auf mehrere Jahre verlängern [123] und führen möglicherweise zu einer Prognoseverbesserung [54, 243]. Meist läßt sich auch durch multimodale Behandlungsmuster und nur unter Inkaufnahme erheblicher Nebenwirkungen, verbunden mit mehr Komplikationen, eine Prognoseverbesserung oder ein nennenswert längeres Überleben nicht erreichen [41, 127, 243, 267]. Hier sind jedoch weitere Studienergebnisse abzuwarten.

6.7. Maligne Lymphome und andere Schilddrüsenmalignome

Maligne Lymphome sind mit einem Anteil von ca. 2 % aller Schilddrüsenneoplasien seltenen. Klinisch manifestieren sie sich als „Halsmasse“ und treten meist nach dem 60. Lebensjahr auf (häufiger bei Frauen als bei Männern). In unserem Kollektiv betrug der Anteil dieser Tumoren (Melanometastasen, Metastasen des Hypernephroms, epitheloides Angiosarkom, malignes Hämangioendotheliom) 4,7 %, der mittlere Altersdurchschnitt lag bei 69,7 Jahren und das Verhältnis männlich : weiblich betrug 1 : 5. Die meisten Schilddrüsenlymphome sind B-Zell-Ursprungs [41], was sich auch in unserem Kollektiv bestätigte (Anteil der B-Zell-Lymphome 50 %). In einer Studie von BURKE et al. [27] lag die 5-Jahres-Überlebenszeit bei durchschnittlich 54 % (< 65 Jahre 77 %, > 65 Jahre 32 %). Das Geschlecht hatte keinen sichtbaren Effekt auf das Überleben [27]. Bis zum Erhebungsabschluß überlebten in unserer Studie alle Fälle < 65 Jahre (Überleben im Mittel 59 Monate, STAW. 36,12), über 65 Jahre waren 40 % (Überleben im Mittel 26,6 Monate, STAW. 22,36) tumorbedingt verstorben. Bei malignen Lymphomen tritt der Wert radikaler chirurgischer Maßnahmen, insbesondere gegenüber der Chemotherapie in den Hintergrund [123]. Beim organüberschreitenden Tumor stellt die Operation meist eine Palliativmaßnahme dar, um die Ausgangssituation für die postoperative externe Bestrahlung durch Tumorverkleinerung zu verbessern [50, 54, 219]. Andere Malignomformen sind sehr selten, so daß keine verbindlichen Therapierichtlinien vorliegen. In der Regel richtet sich das Operationsziel nach der lokalen Tumorausdehnung [84].

Bei Lymphomen und sonstigen Schilddrüsenmalignomen starben in unserem Kollektiv 25 % tumorbedingt. Mit unterschiedlichen Therapiemaßnahmen wurde ein Überleben von 75 % erreicht, wobei postoperativ in 75 % eine R1-, bzw. R2-Situation und nur in 25 % eine R0-Situation bestand.

6.8. Thyreoidektomie beim Schilddrüsenkarzinom

Da die Schilddrüse kein paariges Organ ist, bildet sie hinsichtlich der Lymphdrainage eine funktionelle Einheit, so daß intrathyreoidale Metastasierung bzw. Mikrometastasierung im Schilddrüsenlappen der Gegenseite möglich ist (30 - 87,5 % intrathyreoidale Metastasen und Mikrometastasen im gegenseitigen Schilddrüsenlappen) [4, 37, 39, 40, 106, 144]. Häufig findet sich, insbesondere beim papillären Karzinom, multizentrische, multifokale und bilaterale Tumorausbreitung mit frühzeitiger lymphogener Ausbreitung innerhalb und außerhalb der Schilddrüse [250] (bilateraler Befall in 10 - 30 % [98, 150, 153], 18 - 30 % Mikrokarzinome im kontralateralen Lappen [36], okkulte Tumoranteile und Mikrometastasen in bis zu 20 % der Fälle). Durch die Thyreoidektomie wird die gesamte intraglanduläre Malignität beseitigt und das Risiko von Lokalrezidiven oder Transformation zu anaplastischen Formen reduziert [4, 41, 110, 185, 237]. Gesichtspunkte zugunsten der Thyreoidektomie [130, 228] sind die günstigere Ausgangssituation für nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie, Erfassung von Restgewebe, Metastasen, Rezidiven, multifokalem Tumorwachstum und Verfügbarkeit des Tumormarkers Thyreoglobulin. Mittels Thyreoidektomie wird den Erfordernissen einer effektiven adjuvanten RJT Rechnung getragen, die als prognostisch relevanter eigenständiger Faktor erkannt wurde [41, 152, 209, 210, 222, 261], so daß Unterlassung der Thyreoidektomie, Verzicht auf die postoperative RJT mit sich zöge. Von einer konsequenten hormonellen Suppression soll keine Ausnahme gemacht werden [258]. Die Thyreoidektomie ist „Hauptstütze“ und Therapie der Wahl in der Behandlung aller primär malignen Erkrankungen der Schilddrüse. Es gibt momentan keine prospektiven Studien über die beste chirurgische Therapie beim Schilddrüsenkarzinom. Bei differenzierten und medullären Karzinomen bevorzugen viele Autoren als Standardeingriff die Thyreoidektomie (ATTIE et al. 1979, CLARK et al. 1988, LENQUIST 1986, PERZIK 1976, ROTHMUND 1981, HARNESS et al. 1986, REEVE und DELBRIDGE 1988, etc. [4, 6, 11, 15, 35, 37, 39, 40, 41, 48, 61, 64, 85, 93, 110, 141, 147, 149, 150, 175, 180, 185, 189, 201, 205, 208, 210, 216, 222]. Dagegen zeigten sich bei vielen Autoren im Überleben und in der rezidivfreien Zeit entsprechend gute Ergebnisse nach eingeschränkter Schilddrüsenresektion (u.a. FARRAH et al. 1980, WANEBO et al. 1981, SCHROEDER et al. 1985, CARCANGIU et al. 1985, STARNES et al. 1985 und ROSSI et al. 1986 [24, 25, 29, 32, 34, 41, 67, 88, 200, 204, 224, 239, 262]).

GRANT und HAY [87], BAKER und HYLAND [6] und andere Autoren fanden bei Thyreoidektomie vs. eingeschr. Schilddrüsenresektion im Überleben keine signifikanten Unterschiede [46, 198, 150, 262].

6.8.1. Überleben bei Thyreoidektomie vs. eingeschränkter Schilddrüsenresektion

SCHEUMANN et al. [219] fanden eine signifikant längere Überlebenszeit nach radikaler Tumorsektion und Thyreoidektomie versus subtotalen Schilddrüsenresektionsverfahren und palliativ tumorresezierten Patienten. In unserem Krankengut zeigte sich im Überleben kein signifikanter Unterschied im Vergleich Thyreoidektomie (R0-Resektion) vs. eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren (R0-Resektion). Signifikante Unterschiede waren in beiden Gruppen im Vergleich der R0- mit der R1/R2-Resektion oder palliativen operativen Interventionen aufzuzeigen.

6.8.2. Rezidive bei Thyreoidektomie vs. eingeschränkter Schilddrüsenresektion

SCHEUMANN et al. [219], SAMEL et al. [210] und andere Befürworter der Thyreoidektomie [31, 170, 180, 200] zeigten eine niedrigere Rezidivrate auf, verbunden mit nur unwesentlichem Ansteigen des Risikos versus eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren. Nach Thyreoidektomie (R0) fand sich in unserer Studie eine Rezidivrate von 13,2 % und 17,6 % nach eingeschränkter Schilddrüsenresektion (R0), bei nahezu gleicher Komplikationsrate in beiden Kollektiven.

Autor	Rezidivrate 1*	Rezidivrate 2**	Todesrate 1*	Todesrate 2**	Follow-up in Jahren (J.) + Monaten (Mo.)
BROOKS et al. [24]	16 %	11 %	6 %	4 %	3 - 31 J. (Mittel 10 J.)
Mayo Clinic [88]	1,9 %	17,2 %	-	-	22,8 Jahre
MAZZAFERRI et al. (1977) [150]	7,1 %	18,4 %	0,4 %	1,5 %	6 - 10 Jahre
MAZZAFERRI et al. (1981) [149]	10,9 %	19,2 %	0,6 %	1,5 %	10 J.+3 Mo.
EIGENE Ergebnisse (n = 137) ^{***}	13,2 %	17,6 %	7,9 %	13 %	1 - 273 Mo. (Mittel 58 Mo.)

* 1 = Thyreoidektomie ** 2 = eingeschränkte Schilddrüsenresektionsverfahren *** = R0-Resektion

Zeigten sich in unserer Studie beim papillären Karzinom bei Thyreoidektomie (R0) vs. eingeschr. Schilddrüsenresektionsverfahren (R0) weder im Auftreten von Rezidiven, noch in der rezidivfreien Zeit statistisch signifikante Unterschiede (Rezidivrate nach Thyreoidektomie (R0) 11 %, nach eingeschränkter Schilddrüsenresektion (R0) 14,5 %), war in Übereinstimmung mit der Literatur (Rezidivrate nach Thyreoidektomie 11,5 %, nach eingeschränkter Resektion 33,3 % [219]) ein deutlicher Unterschied beim follikulären Karzinom ersichtlich (Rezidivrate nach Thyreoidektomie (R0) 14,8 %, nach eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren (R0) 33,3 %).

6.9. Komplikationen der operativen Behandlung und Recurrensparesen

Der Umfang der Schilddrüsenentfernung wird in hohem Maße diskutiert, da bei umfangreicheren operativen Verfahren die Komplikationsrate potentiell ansteigt [41]. Verfechter des eingeschränkt radikalen Vorgehens führen erhöhte Morbidität der Thyreoidektomie an, bedingt durch Verletzungen des N. recurrens (Inzidenz: 2,9 - 13,5 % [36, 149, 248]) und den Hypoparathyreoidismus (Inzidenz: 3 - 29 % [4, 37, 210, 250, 261]). Die Inzidenz dauerhafter Recurrens-Läsionen variiert in der Literatur von 0 bis 14 %, die Inzidenz des permanenten postoperativen Hypoparathyreoidismus zwischen 1,2 und 13,5 % [93, 149, 208]. In unserer Studie zeigten sich nach Primäroperation in unserem Hause in 18,8 % Recurrensparesen (passager und permanent) und ein Hypoparathyreoidismus in 7,2 % (passager und permanent). Die Differenzierung einer passageren und persistierenden Recurrensparese war in unserer Studie retrospektiv nicht möglich.

Recurrensparese und Hypoparathyreoidismus nach primärer Thyreoidektomie **

Autor	n	Recurrensparese (permanent) [%]	Hypoparathyreoidismus (permanent) [%]
CLARK 1982 [39]	82	-	1,2
HARNESS 1986 [199]	404	2,5	4,4
McCONAHEY et al. 1986 [153]	858	1,7	5,4
OZAKI et al. [170]	-	8,3 (diff. Karzinome)	-
PERZIK 1976 [175]		5,5	-
- Thyreoidektomie	216	(5,1 unilateral/0,5 bilateral)	2,8
- subtotale Thyreoidektomie	129	3,2	-
ROKA et al. 1991 [199]	56	1,1	0
SANDER et al. 1996 [211]		17,4	-
SCANLAN et al. 1981 [214]	245	0,4	0,8
SCHRÖDER 1986 [199]	107	-	2,8
- „near-total“ Thyreoidektomie	51	-	-
- Thyreoidektomie	56	-	5,6
SIMON et al. [232]	252	5,6	2,8
van HEERDEN 1986 [199]	103	2	1
- Lobektomie	9	22,2	-
- „near-total“ Thyreoidektomie	75	-	-
- Thyreoidektomie	19	-	5,3
VICKERY et al. 1987 [256]			
- subtotale Thyreoidektomie	176	1,1	0
WAHL et al. [257]			
- totale Thyreoidektomie	-	9,4	-
EIGENE Ergebnisse nach Primäroperation im Hause	144	18,8 *	7,2 *
- subtotale Resektion	25	16 *	-
- Thyreoidektomie	119	19,3 *	-

* = passager und permanent

** Literaturübersicht [199, 253]

Recurrensparese und Hypoparathyreoidismus nach sekundärer Thyreoidektomie
(= Restthyreoidektomie aus onkologischen Gründen) [199]:

Autor	n	Recurrensparese (permanent) [%]	Hypoparathyreoidismus (permanent) [%]
ATTIE 1990	80	0	0
BAY 1989	-	15	3 - 6
GÜNTHER 1984	62	4,8	3,2
KEMINGER 1989	115	14 - 25	-
RAO 1987	129	3,7	0
ROKA et al. 1991	44	9,1	0
EIGENE Ergebnisse *	18	22,2 *	5,6 *

* = passager und permanent

6.10. Prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen

Zwischen Tumorgroße und Lymphknotenmetastasierung besteht kein Zusammenhang und ein Tumordurchmesser von 1 cm oder weniger schließt eine Fernmetastasierung nicht aus [163, 236]. Insbesondere beim papillären und medullären Karzinom haben Lymphknotenmetastasen einen signifikanten Einfluß auf Überleben und Rezidive, wobei der Mikro-metastasierung als Prognosefaktor für Rezidiv- und Überlebensraten ebenfalls Bedeutung zukommt. Mit zunehmender T-Kategorie steigt der Anteil nodal-positiver Karzinome (pT1 30 %, pT2 40 %, pT3 55 %, pT4 65 %) [60]. In unserer Studie waren 20 % pT1-Karzinome nodal-positiv, 18,2 % pT2-, 44,4% pT3- und 61,5 % pT4-Tumoren. Rezidive traten bei nodal-positiven Fällen in 27,5 % auf (N0: 10,9 %) und 41,2 % verstarben tumorbedingt (N0: 9,3 %).

6.10.1. Lymphknotenmetastasen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom

Die Bedeutung von Lymphknotenmetastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome und das Ausmaß der chirurgischen Radikalität wird für die Überlebensprognose der Patienten äußerst unterschiedlich, teils gegensätzlich beurteilt [271]. Nach Studien von RÖSLER war die regionale Metastasierung für die Überlebenschancen unerheblich. In der Patientengruppe ohne Lymphknotenmetastasen zeigte sich eine Letalität von 9 %, mit Lymphknotenmetastasen 8 % [193]. Unumstritten ist die signifikant schlechtere Lebenserwartung beim medullären Schilddrüsenkarzinom mit Lymphknotenmetastasen [144, 197]. Bei den differenzierten Karzinomen gibt es sowohl Berichte über eine verschlechterte [28, 124, 197, 252], unveränderte [25, 28, 67, 74, 95, 149, 150, 197, 203, 217] und sogar verbesserte Prognose [29, 197, 240]. CADY et al. wies auf die niedrigere Mortalitätsrate beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen hin, im Vergleich zu Patienten ohne Lymphknotenmetastasen [29]. In unserem Kollektiv wurde, übereinstimmend mit vielen Autoren [25, 28,

67, 74, 149, 153, 154, 197, 203, 262], die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen nicht signifikant beeinflusst (Mantel-Haenszel-Test: $p = 0,1906$), wobei 7,2 % ohne und 20,7 % mit Lymphknotenmetastasen im Beobachtungszeitraum tumorbedingt verstarben. Eine Meta-Analyse von 12 retrospektiven, univariat analysierten Studien zur Bedeutung des Prognosefaktors „Lymphknoten-Metastasen“ (N1) bei Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom zeigte eine 2,8-fach höhere Wahrscheinlichkeit für Tumorrezidive bei Patienten mit N1 vs. N0, ohne signifikanten Einfluß auf die Überlebensrate [86]. HARWOOD et al. [95] berichteten über 32 % Tumorrezidive mit Lymphknotenmetastasen und 14 % ohne Metastasen ($p < 0,05$). In unserer Studie konnte beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied für Rezidive, bzw. in der rezidivfreien Zeit, nach R0-Resektion im Vergleich N0 vs. N1 (Mantel-Haenszel-Test: $p = 0,015$) aufgezeigt werden (8,6 % Rezidive bei N0, 30,4 % bei N1).

Retrospektive Studien des Einfluß von Lymphknotenmetastasen auf Überleben, Auftreten von Rezidiven und Prognose bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen [86]:

Autor	n	N0	N1	Tod am Tumor (%)	Überleben bei N0 vs. N1 (p =)	Rezidive (%) **	Rezidive bei N0 vs. N1 (p =)	Median-follow-up (Jahre)
AKSLEN (1993)	173	99	74	9	0,05	19	0,0001	9
BÖTTGER (1990)	72	53	19	12	n.s. *	-	-	12
DeGROOT (1991)	269	201	68	8	0,05	25	0,001	12
MIZUKAMI (1992)	183	34	149	9	0,001	14	0,05	9
MÜLLER-GÄRTNER (1990)	598	377	205	14	0,0005	-	-	5
NOGUCHI (1992)	108	80	28	-	-	12	n.s. *	10
RÖSLER (1992)	545	433	112	-	-	16	0,01	16
SCHEUMANN (1993)	333	173	160	13	0,0001	47	0,0001	13
SELLERS (1992)	76	43	33	7	0,05	-	-	7
SHAH (1992)	931	561	370	13	0,05	-	-	13
SCHELFHOUT (1988)	202	147	55	15	0,001	-	-	7
TENNVALL (1986)	226	167	59	32	0,005	-	-	11
EIGENE Ergebnisse	126	97	29	10,3	n.s. *	16,7	0,015	5,6

* n.s. = nicht signifikant

** Rezidive - bezogen auf alle differenzierten Karzinome

6.10.2. Lymphknotenmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom

SCHUHMANN und andere Autoren plädieren beim papillären Schilddrüsenkarzinom nur zur Exstirpation palpabler Lymphknoten [78, 82, 119, 228, 244]. Die zurückhaltende konservative Haltung gründet sich auf die biologische Besonderheit dieses Tumortyps, denn trotz hoher Mikro-metastasierungstendenz zeigen die Absiedlungen selten klinische Apparenz [164]. Die biologische Validität makroskopisch erkennbarer Metastasen, wie auch der Effekt der systematischen radikalen Entfernung auf die Heilungsquoten bleibt umstritten [25, 28, 67, 78, 119, 166, 228, 275].

SCHEUMANN et al. [221] beschrieben in 46,8 % initial Lymphknotenmetastasen (N1). Der N-Status beeinflusste signifikant die Rezidivrate und signifikant das Überleben (bei T1-3, nicht aber bei T4), so daß Lymphknotenmetastasen als hoch signifikanter Prognosefaktor für aggressivere papilläre Karzinome aufgezeigt werden konnten. Unser Kollektiv zeigte in 25,3 % initial Lymphknotenmetastasen, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebensrate ($p = 0,2321$), jedoch in der Rezidivrate ($p = 0,0085$) nachweisbar war.

6.10.3. Lymphknotenmetastasen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom hat von allen malignen Schilddrüsentumoren die höchste Rate an Fernmetastasen. Sie sind häufig Leitsymptom bei der Erstuntersuchung und gelten als wichtiger Prognosefaktor [172]. Die Mortalitätsrate ist am niedrigsten unter 40 Jahren, steigt in jeder Dekade an und ist am größten in höherem Alter, bei großen Tumoren, bei mediastinaler Lymphknoteninfiltration und vorliegenden Fernmetastasen [57]. SCHELFHOUT (1988) wies in einer univariaten Analyse einen signifikanten Einfluß von Lymphknotenmetastasen auf die 10-Jahres-Überlebensrate nach [217] und auch SIMPSON zeigte den prognostischen Einfluß von Lymphknotenmetastasen auf die Überlebensrate ($p = 0,002$), nicht aber auf die Rezidivrate ($p > 0,05$) [60, 233]. MÜLLER-GÄRTNER fand in einer uni- und multivariaten Analyse beim follikulären Schilddrüsenkarzinom weder für die Rezidivrate, noch die Überlebensrate einen signifikanten Einfluß von Lymphknotenmetastasen auf die Prognose [160]. Hingegen konnte in unserem Krankengut sowohl für die Überlebensrate ($p = 0,0283$), als auch die Rezidivrate ($p = 0,0292$) ein statistisch signifikanter Einfluß der Lymphknotenmetastasierung aufgezeigt werden.

6.10.4. Lymphknotenmetastasen beim medullären Schilddrüsenkarzinom

Die klinische und prognostische Wichtigkeit von Lymphknotenmetastasen beim medullären Schilddrüsenkarzinom wurde von WOOLNER et al. bereits 1969 aufgezeigt [166]. Liegen zum Zeitpunkt der Diagnose Lymphknotenmetastasen vor, ist die Wahrscheinlichkeit der Heilung gering, so daß es nötig ist, hereditäre, sporadische Formen und das okkulte MTC bereits im Frühstadium zu diagnostizieren, bevor eine Ausbreitung in die regionalen und mediastinalen Lymphknoten erfolgt [16, 17, 166, 265, 266]. Unterschiede zeigen sich beim Einfluß der Lymphknoten bei sporadischer und hereditärer Form. Bei der sporadischen Form sind nach Literaturangaben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 40 - 70 % Lymphknotenmetastasen vorhanden (61,5 % in unserem Kollektiv). Bei tastbaren hereditären Tumoren liegt die Metastasenhäufigkeit über 90 % (in unserem Kollektiv 100 %). Bei okkulten Karzinomen, bei denen die basale Serum-Kalzitonin-Konzentration erhöht ist,

zeigen sich in 50 % Lymphknotenmetastasen. Bleibt der Basalwert erhöht oder steigt er nach Stimulation mit Pentagastrin an, so ist von einer Tumorpersistenz auszugehen. Steigen die Werte während der Tumorsorge erneut an, ist mit einem Rezidiv zu rechnen [26, 159]. Die 10-Jahres-Überlebensrate von nodal-negativen Patienten liegt nach WOOLNER et al. bei 85 %, bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen bei 42 % und ist damit signifikant schlechter. Diese Beobachtungen wurden von anderen Autoren (SAAD et al., SCHRÖDER et al. und WAHL et al.) bestätigt [26]. 40 % aller Patienten mit MTC sterben innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung [41]. Nach Studien von REINERS und BÖRNER liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 70 % [187]. In unserer Studie verstarben 22,2 % (nur Stadium III und IV nach UICC) tumorbedingt (im Mittel nach 11,75 Monaten, STAW. 7,19). Zum Zeitpunkt des Erhebungsabschlusses lag bei allen Fällen im Stadium I und II (N0, M0) und 44,5 % im Stadium III (N1, M0) Vollremission vor (Teilremission im Stadium III: 44,4%). 11,1% im Stadium III und alle Patienten im Stadium IV (100%) waren tumorbedingt verstorben.

6.10.5. Lymphknotenmetastasen beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom

Bei diesem Tumortyp kommt der Lymphknotenmetastasierung weder in Literaturstudien [60, 115], noch in unserer Studie eine eigenständige prognostische Bedeutung zu.

6.11. Lymphadenektomie (LA) beim Schilddrüsenkarzinom

6.11.1. Lymphadenektomie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen

Die chirurgische Behandlung ist Therapie der Wahl beim Schilddrüsenkarzinom und als Standard-eingriff gilt, mit Ausnahme papillärer Mikrokarzinome, die Thyreoidektomie. Im Gegensatz dazu divergieren die Ansichten über die prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen. Die Notwendigkeit und das Ausmaß einer zusätzlich zum Ersteingriff durchzuführenden Lymphadenektomie wird in der Literatur unterschiedlich und kontrovers diskutiert [199]. Chirurgisches Ziel ist die Entfernung des Primärtumors, seiner bereits präoperativ diagnostizierten Lymphknotenmetastasen, sowie die Entfernung eventuell befallener Lymphknoten, deren Nachweis letztlich nur histologisch möglich ist. Im Rahmen der Erstoperation sollte immer ein exaktes Lymphknoten-Staging mit systematischer Entfernung der parathyreoidalen und paratrachealen Lymphknoten (zentrale LA), sowie aus diagnostischen Gründen die Entfernung der zentralen jugulären Lymphknotengruppen erfolgen [147, 198, 201]. Bekannt ist, daß zur Lymphknotenentfernung bis in die 50-er Jahre die radikale Neck-Dissektion das Verfahren der Wahl beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom darstellte, die die en-bloc Resektion des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis interna und des N. accessorius einschloß. In den 50-er Jahren wurde der Wert der konventionellen radikalen Neck-Dissektion neu

überdacht und auf die modifiziert radikale Neck-Dissektion limitiert. 1956 schlug CRILE vor, auf die prophylaktische Neck-Dissektion beim differenzierten Karzinom zu verzichten, wenn keine palpablen Lymphknoten im OP-Gebiet zu finden waren [44]. MAZZAFERRI et al. [150] beschrieben die günstige Prognose dieser Tumoren und kamen zum Schluß, daß nur metastasen-positive Knoten exstirpiert werden müßten. Die Durchführung einer limitierten Dissektion wird von mehreren Autoren akzeptiert, weil die Lebenserwartung beim differenzierten Karzinom gut ist und Lymphknotenmetastasen nach deren Ansicht nicht als prognostischer Faktor angesehen werden müssen [67, 74, 200, 240]. Beim papillären Karzinom scheinen sich regionale Lymphknotenmetastasen im Gegensatz zum follikulären Tumor nicht wesentlich negativ auf die Prognose auszuwirken [41, 73, 113, 198], doch können nicht entfernte Lymphknotenmetastasen für metachron auftretende Fernmetastasen verantwortlich sein, die letztlich für eine Prognoseverschlechterung ursächlich sind [14, 113, 147, 198]. Einige Autoren empfehlen ausschließlich bei deutlicher Vergrößerung und nachweislichem Befall von Lymphknoten die selektive LA [31, 85, 180, 229]. Eine prophylaktische systematische Entfernung unauffälligen Lymphgewebes im trachealen und paravasalen Kompartiment ist nach Untersuchungen von SAMEL und KÄUFER beim papillären und follikulären Karzinom ohne Einfluß auf die Rezidivrate [154, 210]. Eine prophylaktische Ausräumung der Halslymphknoten im Stadium N0 wird von vielen Autoren abgelehnt, da sie keinen Vorteil erbringt [12, 82, 116, 262]. RAFLA [182] und WAHL [257] sehen in einer prophylaktischen radikalen Neck-Dissektion keinen Nutzen und DOCI et al. [52] zeigten auf, daß die Prognose bei vorhandenen regionären Lymphknotenmetastasen nicht verschlechtert wird und aufgrund der weitverzweigten beidseitigen untereinander in Verbindung stehenden Lymphdrainagesysteme und dem möglichen Befall der Gegenseite oder des Mediastinum nicht abzuschätzen ist, welcher Metastasierungswege eingeschlagen wird. Ein „berry-picking“ ist jedoch bei palpablen Lymphknoten nicht zu empfehlen, da hier bereits im Regelfall eine Lymphknoteninfiltration vorliegt und somit das Rezidiv vorprogrammiert ist [41, 164]. Andere Autoren führen den Eingriff als elektive LA auch bei fehlendem Nachweis oder lediglich im Verdachtsfall als Routineeingriff durch [15, 71, 85, 180, 205, 216], da sie in einer elektiven LA einen Eingriff mit kurativem Wert sehen, der zudem eine exakte Klassifikation im Sinne des onkologischen Stagings gestattet. Viele Autoren bevorzugen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom mit palpablen Halslymphknoten die modifiziert radikale Neck-Dissektion, da radioaktives Jod und externe Radiatio ineffektiv sind, palpable Lymphknotenmetastasen zu eliminieren. Postoperativ muß sich eine Radiojoddiagnostik und ggf. eine RJT anschließen [3, 6, 25, 29, 31, 41, 68, 148, 157, 207, 239]. Sowohl beim papillären, als auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

sollten prinzipiell alle befallenen Lymphknoten entfernt werden, um lokalen Beschwerden und der Notwendigkeit zur Reoperation, mit der Möglichkeit oder Gefahr einer erhöhten chirurgischen Morbidität, vorzubeugen. Hierzu sollte vor allem bei Befall der zentralen Lymphknoten (parathyreoidale und paratracheale Lymphknoten) eine systematische zentrale LA durchgeführt werden, da gerade in diesem Bereich die mögliche operativ bedingte Morbidität bei Rezidiveingriffen Bedeutung hat. Bei lymphogener Metastasierung auch im lateralen Lymphknoten-Kompartiment ist vor allem beim papillären Karzinom eine systematische laterale LA (sog. modifiziert radikale Neck-Dissektion, bzw. funktionelle Neck-Dissektion), unter Erhalt des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis interna, des N. vagus und des N. accessorius, angezeigt [113, 178, 197, 198, 201]. Eine klassische radikale Halsdissektion ist nicht indiziert, da sie keine Prognoseverbesserung erbringt, bei deutlich höherer Morbidität [41, 113, 164, 194, 198, 201, 207, 257]. Bei ausgedehnter Metastasierung ins vordere obere Mediastinum hat sich die transcervicale oder transstemale LA bewährt. Die diskutierten Beiträge gehen zum Großteil auf retrospektive Untersuchungen unterschiedlicher Patientenkollektive zurück. Es konnte weder ein Vorteil der radikalen Verfahren, noch die Gleichrangigkeit der zurückhaltenden Chirurgie hinsichtlich des Überlebens belegt werden. Gegenwärtig ist aber festzuhalten, daß größtmögliche Radikalität gegenüber allen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, sowohl primär als auch bei der totalen Nachresektion, eine nuklearmedizinische Nachuntersuchung und radiochemische Nachbehandlung erst ermöglicht und damit erst die Grundlage für eine sichere Prognostizierung schafft. Darüber hinaus wird die Inzidenz von Metastasen und Rezidiven durch einen radikaleren Eingriff gesenkt. Die Morbidität radikaler onkologischer Eingriffe ist im Durchschnitt nur geringfügig höher als diejenigen der konservativen Schilddrüsenchirurgie. Auch wenn trotz intraoperativ durchgeführter Schnellschnitthistologie ein erheblicher Anteil der Schilddrüsenkarzinome erst über die endgültige histologische Beurteilung aufgedeckt wird [65], behält das Konzept der radikaleren Maßnahmen Bedeutung und darf keinesfalls dazu verleiten, nach einer Resektion aus einem verstrichenen Intervall eingeschränkte Radikalität beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom zum Therapieprinzip zu erheben [210]. Obwohl das Phänomen der Mikrometastasierung insgesamt in der onkologischen Chirurgie hinsichtlich der diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen noch unzureichend geklärt ist, geben die derzeit vorliegenden multivariaten Analysen zum papillären und medullären Karzinom hinreichend Grund, nicht nur die Lymphknotenmetastasierung, sondern auch die Mikrometastasierung und somit auch das Ausmaß der LA (selektiv vs. systematisch) als Prognosefaktor für Rezidiv- und Überlebensraten anzuerkennen. Die deutlich erhöhte Rezidivrate im zentralen Kompartiment beim

papillären [60, 274] und medullären Karzinom [59, 159] nach nicht erfolgter oder inkomplett vorgenommener LA gewinnt in der Begründung einer generellen Durchführung der cervico-zentralen LA einen besonderen Stellenwert, da sie nicht nur zu einer Prognoseverbesserung führen kann, sondern auch die operativ-bedingte Gesamtmorbidität durch Senkung der Rezidiveingriffe reduziert [60]. Die selektive LA nachfolgend der Thyreoidektomie reduziert beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom die Rezidivhäufigkeit und steigert die Überlebenschancen, welche das Risiko von Komplikationen, besonders des Hypoparathyreoidismus und der Recurrensparese, überwiegen [257]. Beim papillären Karzinom zeigten HARWOOD et al. [95], TENNVALL et al. [245] und die EORTC-Studie in ihren Studien auf, daß bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen in jeder Altersgruppe mehr Rezidive auftraten, mehr Patienten verstarben und sich die Prognose verschlechterte. TUBIANA et al. [252] berichteten, hervorgehend aus einer multivariaten Analyse der Prognosefaktoren, daß bei palpablen Lymphknoten ein signifikanter Einfluß, sowohl auf das Überleben, als auch auf das rezidivfreie Überleben besteht. SCHEUMANN et al. [221] fanden bei 46,8 % seiner Patienten initial Lymphknotenmetastasen und der N-Status beeinflusste signifikant die Rezidivrate ($p > 0,00001$) und das Überleben ($p < 0,0001$). Durch eine systematische Kompartment-orientierte Dissektion der Lymphknotenmetastasen konnte ein besseres Überleben und eine niedrigere Rezidivrate erreicht werden. Lymphknotenmetastasen lagen in unserem Kollektiv beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom initial in 23 % vor. Tumorbedingt verstarben 7,2 % bei N0-Status gegenüber 20,7 % bei N1-Status. Nach R0-Resektion im Primäreingriff fanden sich 8,6 % Rezidive bei N0 und 30,4 % Rezidive bei N1. Ein signifikanter Unterschied im Überleben von N0 vs. N1 war in unserem Kollektiv beim differenzierten Karzinom statistisch nicht nachzuweisen ($p = 0,5179$), jedoch war der Unterschied in der rezidivfreien Zeit bei N0 (R0) vs. N1 (R0) statistisch signifikant ($p = 0,0173$). Bezüglich der LA ergab sich im Überleben mit LA (N0) vs. ohne LA (N0) keine statistische Signifikanz ($p = 0,2376$), hingegen war bei N1 mit LA vs. N1 ohne LA ein statistisch signifikanter Unterschied ersichtlich ($p = 0,0064$). Bezüglich des Ausmaß der Lymphadenektomie (selektive vs. systematische LA) war weder beim N-Status, noch in den Stadien I - IV nach UICC ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben aufzuzeigen.

6.11.2. Lymphadenektomie beim papillären Schilddrüsenkarzinom

Die Beobachtungen vieler Autoren über häufiges Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei jungen Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom bestätigte POMORSKI und RYBINSKI [71, 180]. Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen bedeuten eine bereits fortgeschrittene Erkrankung und damit schlechtere Prognose [5, 95, 185]. Systematische Untersuchungen konnten

beim papillären Karzinom eine > 80 %-ige Inzidenz von Lymphknotenmetastasen (Inzidenz in unserem Kollektiv 25,3 %) ermitteln, wobei zentrales Kompartiment und Metastasierungsrate positiv mit dem Tumorstadium korrelierten [171, 261]. In einer Analyse von ROKA et al. fand sich eine signifikant schlechtere Lebenserwartung nodal-positiver Patienten, so daß für die Entfernung befallener Lymphknoten unbedingt plädiert wird [197]. Da bei ausschließlich thyreoidektomierten Patienten später auftretende Lymphknotenmetastasen ohnehin baldmöglichst entfernt werden sollten [31, 180, 187], wird in einer verspäteten LA ein vermeidbarer Zweiteingriff gesehen [180, 200]. Neuere hinsichtlich Patientengruppen und Operationsausmaß durchgeführte Untersuchungen beim papillären Karzinom bejahen den prognostischen Wert einer radikalen Organresektion und systematischen, d.h. Kompartiment-orientierten (modifizierten) prophylaktischen Halsdissektion, gegenüber einem sogenannten „subtotalen“ bzw. selektiven Vorgehen, da sich bei der systematischen Dissektion der Lymphknotenmetastasen ein besseres Überleben und eine niedrigere Rezidivrate ergab [112, 221]. Lediglich in der besonderen Situation des papillären Mikrokarzinom ist man sich weitgehend über ein eingeschränkt radikales Vorgehen einig [23, 65, 169, 210, 258]. Therapie der Wahl und adäquates Operationsverfahren für Tumoren > 1 cm (pT2 - pT4) und bei multizentrischem Tumorwachstum ist die Thyreoidektomie, ggf. mit (mindestens ipsilateraler) funktioneller Halsdissektion, bzw. selektiver Neck-Dissektion als Standardeingriff. Für dieses Konzept sprechen Ergebnisse großer retrospektiver Vergleichsstudien, die durch diese Verfahren eine Prognoseverbesserung erzielen konnten [23, 64, 149, 152, 209, 210, 258, 261]. Beim nicht radikalen Eingriff sollte dieser, bei erst postoperativ möglicher exakter histologischer Diagnose in einer zweiten Sitzung komplettiert werden. Bei intraoperativ verdächtiger und im Schnellschnitt nicht zu erhärtender Malignomsituation tendieren die Autoren zur primären Hemithyreoidektomie, ggf. mit Lymphknotenrevision der verdächtigen Seite, um beim eventuellen Zweiteingriff nur die Gegenseite tangieren zu müssen [23, 39, 143, 157, 210]. Mit der Untersuchung von NOGUCHI zur Lymphadenektomie stehen die meisten multivariaten Analysen, die in den letzten 10 Jahren durchgeführt wurden, in Einklang [60, 99, 221, 246]. Sie konnten einen signifikant positiven Effekt der systematischen Lymphadenektomie auf die Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeit nachweisen. Dagegen konnte SIMPSON [233] die prognostische Bedeutung der Lymphknotenmetastasierung nicht bestätigen. In unserem Kollektiv traten nach primärer R0-Resektion mit LA in 16,6 % Lymphknotenrezidive auf, mit den meisten Rezidiven in den ersten 2 Jahren nach Primärtherapie. Statistisch signifikante Unterschiede bei selektiver vs. systematischer LA waren beim papillären Schilddrüsenkarzinom in Bezug auf die Überlebenszeit oder die rezidivfreie Zeit, sowohl in den Stadien I, II und Stadium III,

als auch beim Lymphknotenstatus N0, N1a und N1b, nicht zu erkennen. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Patientenkollektive in den einzelnen Studien, ebenfalls in unserer Studie, mit unterschiedlichen Diagnostik- und Therapiestandards ist davon auszugehen, daß die Lymphknotenmetastasierung beim papillären Schilddrüsenkarzinom einen signifikanten Risikofaktor darstellt. In 70 % konnten bei nodal-positivem Status in unserem Kollektiv mittels einer Lymphadenektomie kurativ Lymphknotenmetastasen exstirpiert werden. Alle diese Patienten blieben ohne Rezidiv und überlebten tumorfrei, bis zum Erhebungsabschluß (im Mittel 65,9 Monate, STAW. 61,4).

6.11.3. Lymphadenektomie beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

Da Lymphknotenmetastasen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom meist erst in progredienten Tumorstadien und in Verbindung mit Fernmetastasen auftreten, kann gegenwärtig ein signifikanter Einfluß allein der Lymphknotenmetastasierung auf die Prognose beim follikulären Schilddrüsenkarzinom nicht gesichert werden [60]. Als auffällig erwies sich in unserer Studie, daß beim follikulären Schilddrüsenkarzinom bei N0-Status nur 12,5 % der Patienten tumorbedingt verstarben, bei N1 42,9 %, wobei bei der nodal-negativen Gruppe in 15,6 % und der nodal-positiven Gruppe in 100 % eine LA angewandt wurde. Nach R0-Resektion im Primäreingriff fand sich bei N0 eine Rezidivrate von 13,8 % im Vergleich zu 33,3 % bei N1. In Einklang mit DRALLE et al. [60], traten in unserem Krankengut Lymphknotenrezidive sowohl bei selektiven, als auch systematischen LA-Verfahren nur im Stadium III und IV nach UICC, also in progredienten Tumorstadien auf, wobei zwischen Stadium III und IV kein statistisch signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Zeit aufzuzeigen war.

6.11.4. Lymphadenektomie beim medullären Schilddrüsenkarzinom

Die gegenüber allen anderen Typen des Schilddrüsenkarzinoms herausragende, von WOOLNER 1968 erstmals beschriebene prognostische Bedeutung der locoregionären Lymphknotenmetastasierung konnte in zahlreichen Untersuchungen, sowohl für das sporadische, als auch für das hereditäre medulläre Schilddrüsenkarzinom bestätigt werden [13, 59, 60, 85, 136, 227, 255]. Auch in unserer Studie zeigte sich ein Einfluß der Lymphknotenmetastasierung. Bei N0 lag die Überlebensrate bei 100 %, dagegen beim N1-Status bei 63,6 %. Rezidive traten bei nodal-negativen Patienten in 14,3 % auf, bei nodal-positiven in 27,3 %. Alternative Behandlungsformen existieren nicht und Lymphknotenmetastasen zeigen bei diesem Tumortyp eine signifikante Prognoseverschlechterung an. Bei diesen Patienten erbringt nur die chirurgische Therapie eine nachweisliche Prognoseverbesserung [16, 85]. Unabhängig von der Lymphknotenmetastasierung

wurden als wesentliche, weitere wichtige prognostische Faktoren Tumorgroße (pT4 vs. pT1 - 3) und Fernmetastasierung (pM1 vs. pM0) aufgezeigt [60, 227]. Auch in unserer Studie konnten beim medullären Karzinom statistisch signifikante Unterschiede im Überleben bei M0 vs. M1 ($p < 0,005$) und bei pT4 vs. pT1 - 3 ($p = 0,0001$) aufgezeigt werden. Bei M0 fand sich eine Überlebensrate von 100 %, bei M1 von 63,6 %. Die Überlebensraten bei mediastinaler Lymphknotenmetastasierung sind signifikant schlechter, als bei fehlender oder nur cervicaler Lymphknotenmetastasierung [59, 60]. DUNN et al. [61] sehen wie andere Autoren [12, 118] als beste Therapie bei vorhandenen Halslymphknotenmetastasen die Thyreoidektomie kombiniert mit einer vollständigen Neck-Dissektion. Beim familiären MTC ist nach DRALLE et al. [54], MOLEY et al. [159] TISSELL et al. [249], BLOCK et al. [16] und GORETZKI et al. [85] prinzipiell, zusätzlich zur obligaten Thyreoidektomie, eine bilaterale modifizierte Neck-Dissektion, bzw. zentrale und ggf. mediastinale LA angezeigt, da diese Tumoren fast immer bilateral auftreten. Bei der sporadischen Form sollte zusätzlich zur Thyreoidektomie primär eine unilaterale modifizierte Neck-Dissektion, d.h. LA zumindest der tumortragenden Seite erfolgen [16, 85, 147]. Patienten mit einem medullären Karzinom > 2 cm sollten neben der zentralen auch eine ipsilaterale prophylaktische modifizierte Neck-Dissektion erhalten [41, 204, 249]. RAZACK et al. [184] verglich prospektiv die Möglichkeit einer bilateralen Halsdissektion im Primäreingriff mit der Lymphknotendissektion in zeitlichem Abstand. Bei 61 einzeitig beidseits operierten Patienten betrug die Operationssterblichkeit 9,8 %, bei 63 zeitversetzten Eingriffen (Intervall zwischen 6 - 12 Monaten) nur 3,2 %, ohne daß sich an den Spätergebnissen etwas änderte. Keine wesentlichen Unterschiede zeigten sich in unserer Studie im Vergleich selekt. vs. systemat. LA-Verfahren bis zum Auftreten eines Rezidivs, im Durchschnitt nach 20 Monaten. Im Stadium I und II traten keine Rezidive auf, jedoch im Stadium III. Unterschiede im Überleben ergaben sich im Vergleich selektiver vs. systematischer LA nach Auftreten eines Rezidivs mit einem mittleren Überleben von 13 Monaten nach selektiven und 47 Monaten nach systematischen Verfahren.

6.11.5. Lymphadenektomie beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom

Undifferenzierte Karzinome haben wegen ihres raschen, lokal invasiven Wachstums, meist verbunden mit einer frühzeitigen Fernmetastasierung, eine absolut ungünstige Prognose und die Wertigkeit der Lymphknotenmetastasierung tritt in den Hintergrund [60, 92]. Dem stimmen unsere Untersuchungen zu. Von den 17 Patienten mit einem anaplastischen Karzinom verstarben 16 (94,1 %) sowohl mit und ohne LA infolge des Tumors. Nur 1 Patient (5,9 %) überlebte den Beobachtungszeitraum nach radikaler Neck-Dissektion und befand sich nach 108 Monaten in Vollremission.

6.11.6. Lymphadenektomie bei malignen Lymphomen

Am Hals lokalisierte maligne Lymphome, früher häufig Indikation zur Halsdissektion, werden außer mittels diagnostischer Biopsie, heutzutage nicht mehr chirurgisch behandelt [229].

6.12. Ausmaß der Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom

Für die Indikation zur Neck-Dissektion (LA) bestehen keine allgemein anerkannten und gültigen Richtlinien. Dies dürfte im wesentlichen daran liegen, daß bei 13 - 58 % der Malignompatienten vergrößerte und damit verdächtige Lymphknoten histologisch tumorfrei sind, andererseits werden in etwa gleicher Häufigkeit (15 - 75 %) in klinisch unauffälligen Lymphknoten Karzinomzellen gefunden. Trotz dieser diagnostischen Schwierigkeit ist unter dem Gesichtspunkt einer radikalen Tumorchirurgie die funktionelle Neck-Dissektion auf der tumorbefallenen Seite und bei Lymphknotenachweis auch kontralateral anzustreben. Als weiteres Argument für die funktionelle Neck-Dissektion gilt die Erfahrung, daß der relativ schonende Eingriff auch beidseits einzeitig erfolgen kann. Er ist bei einer später nötigen Reintervention hingegen schwieriger bzw. meist sogar unmöglich [237]. Nach ROKA et al. [195] sollte prinzipiell der funktionell und kosmetisch wichtige M. sternocleidomastoideus nur bei direkter Tumordinfiltration entfernt werden. Bei der diagnostischen LA sollte man sich nicht mit der berry-picking-Methode einzelner Lymphknoten begnügen, da auf alle Fälle die gesamte Sammelstelle der jugulären Lymphknoten entfernt werden muß.

6.12.1. Cervico-zentrale Lymphadenektomie

Die cervico-zentrale Lymphadenektomie wird als Teil der Primäroperation des Schilddrüsenkarzinoms en bloc, zusammen mit der Thyreoidektomie durchgeführt. Sie kann aber auch Teil einer Komplettierungsoperation sein (Restthyreoidektomie und zentrale Lymphadenektomie) oder sie erfolgt im Rahmen einer cervico-transsternalen Vierkompartiment-Lymphadenektomie, um locoregionäre Lymphknotenrezidive im zentralen Kompartiment zu vermeiden [60].

6.12.2. Cervico-laterale Lymphadenektomie / funktionelle Neck-Dissektion

Ebenso wie die cervico-zentrale und mediastinale systematische Lymphadenektomie stellt die cervico-laterale Lymphadenektomie, bzw. funktionelle Neck-Dissektion eine vollständige Ausräumung des Lymphknoten-enthaltenden Fettbindegewebskörpers unter Erhalt muskulärer, nervaler, vaskulärer und visceraler Strukturen dar. Die cervico-laterale Lymphadenektomie wird als Teil der Primäroperation bei ausgedehnter regionaler Lymphknotenmetastasierung oder bei der Reoperation bei cervico-lateralen Lymphknotenrezidiven durchgeführt [60]. Bei dieser Form

der Lymphadenektomie können Lymphknoten leichter übersehen werden. Vorteil dieses schonenderen Verfahrens zeigt ein besseres kosmetisches Ergebnis und bietet die Möglichkeit in einer Sitzung gleichzeitig beide Halspartien zu operieren [122].

6.12.3. Modifizierte Neck-Dissektion

OZAKI et al. untersuchte beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom die Tumorausbreitung in die regionalen Lymphknoten in 586 Fällen. Von 78 Fällen, die intraoperativ als N0 beurteilt wurden, zeigten sich in der histologischen Untersuchung Metastasen in 34 Fällen (43,6 %). Lymphknotenmetastasen wurden in 72,3 % in der Zentralregion und in 67 % in der Jugularisregion gefunden. Aus diesen Daten ist offenkundig, daß die intraoperative Beurteilung der Präsenz von Lymphknotenmetastasen nicht sinnvoll ist und daß diese bei Patienten mit nicht-fortgeschrittener Krankheit genauso häufig gefunden werden, wie bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. OZAKI et al. und andere Autoren plädieren deshalb für eine adäquate modifizierte Neck-Dissektion bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen aller Stadien [171].

6.12.4. Radikale Neck-Dissektion

Dieser Eingriff ist nur noch dann indiziert, wenn Lymphknotenmetastasen bereits auf umgebende Strukturen übergegriffen haben. Dies gilt sowohl für differenzierte als auch für anaplastische Schilddrüsenkarzinome [237].

6.12.5. Eingriffsausweitung ins Mediastinum und mediastinale Lymphadenektomie

Die meisten, zum regionalen mediastinalen Lymphabflußgebiet der Schilddrüse gehörenden Lymphknoten gruppieren sich um die tracheo-oesophageale Achse und liegen dorsal der großen Gefäße. Bei ausgedehntem Befall des cervico-zentralen Kompartments setzt sich die Lymphknotenkette jedoch nicht selten auch in das vordere obere und das infrabrachiocephale perithymische Fettgewebe fort, so daß in Einzelfällen sogar intrathymisch Lymphknotenmetastasen nachweisbar sind. Nach BLOCK et al. [15] kommen bei 9 % der Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen Lymphknotenmetastasen im antero-superioren Mediastinum vor, in unserer Studie in 13 % im Stadium N1b. Die mediastinale LA wird immer systematisch, einschließlich einer en-bloc-Thymektomie durchgeführt, um ein mediastinales Rezidiv bestmöglichst zu vermeiden [60]. In der Regel erfolgt die mediastinale LA als transsternaler Kombinationseingriff, zusammen mit einer cervicalen Kompartimentektomie. Als Alternative zum onkologiegerechten transsternalen Zugang kann die Mediastinaldissektion auch über den transcervicalen Weg erfolgen [198].

Die Indikation zur radikalen Dissektion des vorderen oberen Mediastinum ist bei cervical metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinomen unumstritten und die Indikation zur Mediastinaldissektion sollte großzügig gestellt werden [18, 113, 147, 196, 198]. Insbesondere dann, wenn bei primär retrosternaler Ausbreitung oder nach radikal cervicalen Eingriffen eine Konzentrationserhöhung des spezifischen Tumormarkers Kalzitonin persistiert, denn sicher wirksame Ergänzungsbehandlungen gibt es nicht und Aussicht auf Erfolg, hinsichtlich Radikalität oder länger anhaltender Remission infolge Tumorreduzierung, besitzt allein das chirurgische Vorgehen [189, 257]. Unterschiedliche Auffassungen gibt es bei den differenzierten und anaplastischen Karzinomen [9, 31, 198, 237] in Bezug auf Indikation, Technik und Ausmaß der Mediastinalrevision, jedoch ergeben sich durch eine möglichst radikale Tumorreduktion günstigere Voraussetzungen für adjuvante Therapiemaßnahmen. Beim anaplastischen Karzinom wird zwar keine Verbesserung der Lebenserwartung, aber zumindest eine Verbesserung der Lebensqualität (z.B. Verhinderung mechanisch bedingter Dyspnoe durch den Tumor) erreicht [198].

6.12.6. Cervicale Reinterventionen

Cervicale Reinterventionen haben ihre Berechtigung und sind in allen Fällen locoregionärer Rezidive differenzierter Schilddrüsenkarzinome, sowie sekundär auftretenden cervicalen Lymphknotenmetastasen zu fordern. Das Ausmaß des Re-Eingriffs ist dem individuellen Befund anzupassen, sollte jedoch auch die Wiederholung einer systematischen modifizierten Neck-Dissektion einschließen. In unserer Studie zeigten sich im Stadium N0 (R0-Resektion) mit und ohne Lymphadenektomie in 8,8 % Rezidive. Bei diesen Fällen konnte durch einen Rezidiveingriff in 66,7 % Vollremission erreicht werden, in 33,3 % kam es zur Progression. Im Stadium N1 (R0-Resektion) traten mit und ohne LA 30,3 % Rezidive auf. Nach einem Rezidiveingriff lag zum Zeitpunkt des Erhebungsabschlusses in 80 % Vollremission, in 20 % Progression vor.

6.13. Rezidive und Rezidivletalität beim Schilddrüsenkarzinom

Rezidive und Rezidivletalität bilden eine wichtige prognostische Größe. Die meisten Rezidive treten in den regionalen Lymphknoten auf (90 % prätracheal, 90 % paratracheal, 6 % im oberen Mediastinum) [71]. Die Rezidivhäufigkeit ist nach Literaturangaben in den ersten 3 - 5 Jahren am größten [36, 87, 153, 165, 167, 203]. 60 % der Rezidive zeigten sich in unserer Studie in den ersten 2 Jahren nach Primärtherapie.

6.13.1. Rezidive beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom

Studie	Histologie	Tumor	Operatives Vorgehen	Rezidivrate	Überleben	Zeit (Jahre)
BROOKS et al. [24]	Differenziert	T1 - T2	Thyreoidektomie	16 %	-	9,5
	Differenziert	T1 - T2	subtotale Resektion	11 %	-	9,5
DeGROOT et al. [49]	papillär	T1 - T4	Thyreoidektomie + ¹³¹ J	-	97,8 %	12
EMERICK et al. [64]	follikulär	T1 - T4	Thyreoidektomie + ¹³¹ J	4,6 %	98,5 %	10,4
ENGEL et al. [65]	papillär	T1 - T2	subtotale Resektion	6,8 %	100 %	7,5
	follikulär	T1 - T2	subtotale Resektion	3,0 %	97 %	7,5
Ergebnisse UNSERER Studie	papillär	T1 - T2	Thyreoidektomie	12,7 %	98,2 %	5,9
			subtotale Resektion	7,7 %	92,3 %	
	follikulär	T1 - T2	Thyreoidektomie	10,0 %	90 %	4,8
			subtotale Resektion	15,0 %	-	

Aus ihren Erfahrungen schließen viele Autoren, daß beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom eine Thyreoidektomie notwendig ist (ggf. mit Revision der trachealen und paravasalen Lymphknotenloggen), um die Rezidivrate weitestmöglich zu senken [55, 79, 194, 210]. Die Rezidivhäufigkeit ist nach Thyreoidektomie nachweislich geringer als nach eingeschränkt radikalen Operationsverfahren [31, 170, 180, 200]. MAZZAFERRI u. YOUNG [150] fanden eine statistisch signifikante Zunahme der lokalen Rezidivrate nach eingeschränkten Operationsverfahren. In unserer Studie zeigten sich beim differenzierten Karzinom nach Thyreoidektomie mit R0-Resektion 11,5% Rezidive und bei eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren (R0-Resektion) 20 % Rezidive. Bei jugendlichen Patienten mit extrathyreoidalen Karzinomen liegen relativ häufig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen vor. Bei diesen Patienten sind auch häufiger Rezidive festzustellen, doch die Letalität scheint unbeeinflusst [31, 95, 157]. Eine signifikante Rezidivhäufigkeit ab dem 50. Lebensjahr ist bei follikulären Karzinomen zu verzeichnen. In unserem Kollektiv fand sich sowohl beim follikulären, als auch beim papillären Schilddrüsenkarzinom ein Anstieg der Rezidivhäufigkeit bei Patienten über 50 Jahre. Zur Erkrankung und Tod am Rezidiv disponieren neben der Lymphknotenmetastasierung Faktoren wie höheres Alter, männliches Geschlecht für das follikuläre Karzinom und höhere T- und N-Stadien, wenn auch in deutlich geringerem Umfang [194, 252]. Dies bestätigte sich im wesentlichen auch in unserer Studie. Signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Rezidivwahrscheinlichkeit zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht ließ sich sowohl für das papilläre, als auch das follikuläre Schilddrüsenkarzinom nicht nachweisen. Für intrathyreoidale differenzierte Karzinome liegt die Rezidivrate zwischen 6,6 und 29 % [30, 46, 71, 87, 116, 150, 154, 157, 210] (12 % Rezidive beim papillären und 20,7 % beim follikulären Schilddrüsenkarzinom in unserem Kollektiv). McHENRY et al. [154] geben eine kumulative Rezidivrate von 19 % bei Vorliegen von initialen Lymphknotenmetastasen an und von 2 % bei

primär negativem Lymphknotenstatus und zeigen, wie auch DeGroot et al. [48], einen negativen Effekt von Lymphknotenmetastasen auf das Auftreten eines Rezidivs auf. In unserer Studie fand sich beim differenzierten Karzinom bei nodal-negativen Patienten eine Rezidivrate von 10,3 %, bei nodal-positiven Patienten von 37,9 %, welches einen statistisch signifikanten Unterschied darstellt ($p = 0,003$). Beträchtlichen Einfluß nimmt für jedes Alter, für alle histologischen Untergruppen und jedes Tumorstadium die initial weniger radikale Operation und postoperative Elimination von Schilddrüsenresten mit Radiojod [38, 194]. Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom scheinen Tumorrezidiv, Tumorprogression und Langzeit-Überleben durch eine TSH-Suppressionstherapie günstig beeinflusst zu sein [38]. Auffällig ist, sowohl nach Literaturangaben, als auch in unserer Studie, daß die Mehrzahl der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, die schließlich metastasierten zum Operationszeitpunkt bereits Stadium III und IV der Erkrankung aufwiesen [210]. Im Stadium I und im Stadium II traten in unserem Kollektiv 8,7 % Rezidive auf, im Stadium III und Stadium IV 38,2 %.

6.13.2. Rezidive beim papillären Schilddrüsenkarzinom

Rezidive haben beim papillären Schilddrüsenkarzinom eine unterschiedliche prognostische Bedeutung. Lymphknotenrezidive sind häufig kurabel, Lokalrezidive (im Schilddrüsenbett) oder hämatogene Rezidive weisen eine ernstere Prognose auf [48, 79, 97]. Lokale Rezidive, Lymphknoten- oder Fernmetastasen traten beim papillären Schilddrüsenkarzinom nach SAMEL und KÄUFER [210] in 16,9 % auf, in unserer Studie einschließlich im Verlauf aufgetretener Fernmetastasierung (M0 bei Primärtherapie) in 17,2 %. Rezidive treten in jeder Altersklasse auf; genauso häufig bei jungen, wie bei älteren Patienten [150]. Als bestimmend für das Auftreten eines Rezidivs nach 5 Jahren Beobachtungszeit erwiesen sich nach BÖTTGER et al. der Status der regionären Lymphknoten, der Differenzierungsgrad des Tumors und das Geschlecht [23]. Während sich im Auftreten eines Rezidivs in unserem Krankengut keine Abhängigkeit vom Geschlecht zeigte, waren sowohl der Status der regionären Lymphknoten, als auch der Differenzierungsgrad des Tumors (5,8 % der Rezidive fanden sich bei G1, 14 % bei G2 und 50 % bei G3) signifikante Einflußgrößen. Eine statistisch signifikante Zunahme der lokalen Rezidivrate oder regionären Tumorrezidiven bei kurativ behandelten Patienten fand sich nach eingeschränkt radikalen Operationsverfahren von durchschnittlich 13 % (MAZZAFERRI und YOUNG 14,2 %, LADURNER et al. 10,4 %, SCHRÖDER 12,9 %) [23, 135, 150, 224] und nach Thyreoidektomie zwischen 0 % und 26 % [3, 4, 6, 25, 36, 100, 153, 232, 250]. Die Ergebnisse unserer Studie entsprechen weitgehend den Vergleichen mit der Literatur, mit einer Rezidivrate von 18,2 % nach eingeschränkter Schilddrüsenresektion und 11 % Rezidiven nach Thyreoidektomie mit R0-Resektion, wobei im Vergleich der Thyreoidektomie (R0)

versus eingeschränkter Schilddrüsenresektion (R0) im Mantel-Haenszel-Test in unserer Studie beim papillären Schilddrüsenkarzinom kein statistisch signifikanter Unterschied aufzuzeigen war ($p > 0,05$). Durch eine primäre Thyreoidektomie oder Restthyreoidektomie, die in 35,7 - 62 % Residualtumoren erfaßt, wird die Rate lokoregionärer Rezidive gesenkt [88, 173, 261], jedoch nicht die Tumorsterblichkeit [79, 87, 97]. Der Sinn einer Neck-Dissektion beim papillären Karzinom zur Vermeidung eines Rezidivs im Stadium I und II nach UICC ist nicht eindeutig zu klären, zumal bei Patienten bei denen eine Neck-Dissektion durchgeführt wurde gehäuft pT3- und pT4-Stadien vorliegen [23]. Um das Rezidivrisiko zu vermindern wird eine selektive LA auf der befallenen Seite mit Ausräumung des zentralen Kompartments empfohlen [191]. In unserem Patientenkollektiv wurde im Stadium pT1 in 32,1 %, im Stadium pT2 in 27,5 %, im Stadium pT3 in 50 % und im Stadium pT4 in 63,6 % eine LA angewandt. Der Benefit-Effekt der RJT und der Schilddrüsenhormone in der Rezidiv-Vermeidung beim papillären Karzinom wurde in mehreren Studien bestätigt. Viele Autoren zeigten auf, daß die RJT eine effektive Form adjuvanter Therapie darstellt [43, 150]. Die von MAZZAFERRI et al. analysierten Resultate zeigten für Läsionen größer 1,5 cm eine Rezidivrate von nur 6,4 % nach RJT kombiniert mit suppressiver Therapie, im Gegensatz zu einer Rezidivrate von 13,1 % bei alleiniger Schilddrüsenhormongabe und 40 % ohne adjuvante Therapie [38, 43, 150, 194]. In unserem Patientengut war beim papillären Schilddrüsenkarzinom (im Gegensatz zum follikulären Karzinom) ein statistisch signifikanter Unterschied in der Rezidivrate, bzw. der rezidivfreien Zeit im Vergleich RJT vs. sonstigen Therapieformen nicht aufzuzeigen ($p > 0,05$).

6.14. Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit beim papillären Karzinom

5- und 10-Jahres-Überlebensrate beim papillären Schilddrüsenkarzinom:

Autor	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate
CODY III et al. [42]	86 % (differenzierte Karzinome)	64 % (differenzierte Karzinome)
HARADA et al. [118]	97,4 %	95,8 %
LINDNER et al. [143]	93,7 %	-
MAZZAFERRI et al. [152]	-	92 %
NORTON et al. [167]	92 %	74 %
ROKA et al. [199]	97 %	92 %
RÖSLER [193]	95 %	75 %
EIGENE Ergebnisse	93,1 %	-

Bei sorgfältig durchgeführter chirurgischer Intervention, nuklearmedizinischer Ablation und Hormonsuppression zeigt sich beim papillären Schilddrüsenkarzinom eine gute 5-Jahres-, bzw. 10-Jahres-Überlebensrate mit > 90 %-iger Überlebenswahrscheinlichkeit. Nach Literaturangaben versterben 4,8 - 20 % der Patienten an einem papillären Schilddrüsenkarzinom [26, 34, 150, 251, 252, 262, 273]. Bei REINERS und BÖRNER [187] zeigte sich eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 86 %.

Am Erhebungsabschluß unserer Studie waren 6,9 % der Patienten tumorbedingt verstorben und in Übereinstimmung mit anderen Autoren [23, 34, 74, 96, 124, 150, 153, 225, 226, 233] war eine statistisch signifikante Abhängigkeit vom Alter aufzuzeigen (100 % < 45 Jahre überlebten den Beobachtungszeitraum, 12 % > 45 Jahre verstarben tumorbedingt). GLANZMANN et al. fanden für papilläre Karzinome eine 10-Jahres-Überlebensrate von 80 - 100 % (< 45 Jahre), in fortgeschrittenem Tumorstadium 60 - 70 % [82] und BÖTTGER et al. [23] gab eine 15-Jahres-Überlebensrate von 83,5 % an, für Patienten die zum Operationszeitpunkt < 45 Jahre waren, gegenüber 44 % > 45 Jahren. Neben dem Alter zeigt sich auch zwischen Tumorstadium und Prognose ein signifikanter Zusammenhang.

5- und 10-Jahres-Überlebensrate - Einteilung nach den Stadien der UICC:

Stadium nach UICC Überlebensrate	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV	
	5 J.*	10 J.**	5 J.*	10 J.**	5 J.*	10 J.**	5 J.*	10 J.**
BÖTTGER et al. [23]	-	86,9 %	-	72 %	-	49 %	-	0 %
RUSSELL et al. [203]	90 %	85 %	89 %	82 %	-	-	-	-
EIGENE Ergebnisse	100 %	-	95 %	-	85,7 %	-	25 %	-

* 5-Jahres-Überlebensrate

** 10-Jahres-Überlebensrate

Nach MEYBIER et al. [157] erwies sich beim papillären Schilddrüsenkarzinom das Stadium als bestimmende Einflußgröße für Überlebensdauer und Länge des rezidivfreien Intervalls. Neben dem Stadium zeigt eine mikroskopisch nachweisbare Gefäßinfiltration einen signifikanten Einfluß auf die Prognose (80 % 10-Jahres-Überlebensrate ohne histologischen Nachweis einer Gefäßinfiltration, 0 % bei Gefäßinvasion durch den Tumor [74, 200]). Desweiteren gelten Fernmetastasen als wichtiger prognosebestimmender Faktor. In unserem Kollektiv überlebten 96,3 % der Patienten mit M0 und nur 40 % mit Fernmetastasen (M1) den Beobachtungszeitraum. Auch bei Lymphknoten-positivem Status zeigt sich beim papillären Karzinom bei N1M0 vs. N1M1 ($p = 0,0011$) ein statistisch hochsignifikanter Unterschied im Überleben mit und ohne Fernmetastasen ($p = 0,006$ nach 5 Jahren und $p = 0,03$ nach 10 Jahren [143]).

6.15. Prognose, Überleben und Rezidive beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

Die Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinom ist ungünstiger als des papillären Karzinom. Vorliegende Lymphknotenmetastasen bedeuten beim follikulären Karzinom eine fortgeschrittene Erkrankung und schlechtere Prognose, da tumorös okkupierte Lymphknoten die Überlebenslänge und die Dauer des rezidivfreien Intervalls beeinflussen [5, 95, 157, 185]. Nach PICHLMAIER, RÖHER, SCHRÖDER et al. 1984, LANG et al. 1986, BERCHTHOLD und RÖSLER, BÜLL und EMRICH [12, 137, 178, 226] können auch gekapselte Formen mit nur minimaler Gefäß- und Kapselinvasion in bis zu 14 % (in unserem Kollektiv 23,1 %) und nach GLANZMANN et al. sogar in 30 % [82]

Femmetastasen aufweisen, die in Übereinstimmung mit unseren Daten einen statistisch signifikanten Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und rezidivfreie Zeit und damit auf die Prognose zeigen. Ebenfalls erhöht sich die Rezidivhäufigkeit, wie u.a. RÖSLER et al. aufzeigten, signifikant in höherem Alter (> 50 Jahre) [194]. Der mittlere Altersdurchschnitt für das Auftreten von Rezidiven lag in unserem Kollektiv bei 61 Jahren. REINERS und BÖRNER [187] wiesen auf eine 5-Jahres-Überlebensrate von 82% hin, übereinstimmend mit anderen Literaturangaben von 73 - 96%. 43 - 94 % der Patienten leben noch nach 10 Jahren [46, 118, 152, 167, 203, 262]. Entscheidend für die Überlebensdauer ist beim follikulären Schilddrüsenkarzinom das Stadium [157]. GLANZMANN et al. [82] unterschieden Frühstadien mit einer 10-Jahres-Überlebenszeit von 80 - 100 % und 50 % bei initial fortgeschrittenem Tumorstadium. Die 5-Jahres-Überlebensrate unserer Studie lag bei 82,1 %, wobei nur Patienten im Stadium III und vorallem im Stadium IV nach UICC tumorbedingt verstarben. Nach OMMER et al. [169] verstarben 11,6% der Patienten tumorbedingt (17,9% in unserem Kollektiv), wobei durch die chirurgische Behandlung von Rezidiven eine Lebensverlängerung erzielt werden konnte. Empfohlene Behandlungsstrategie ist, durch die Tendenz zur hämatogenen Metastasierung, unabhängig von Tumorgöße und Patientenalter, selbst beim prognostisch günstigen eingekapselten follikulären Karzinom die Thyreoidektomie (ggf. Restthyreoidektomie in zweiter Sitzung), mit zusätzlicher LA nach Maßgabe des Lymphknotenbefalls [11, 12, 64, 84, 112, 119, 143, 157, 185, 199, 223, 228, 244, 257]. Eine Prognoseverbesserung und Steigerung der Überlebensrate, insbesondere bei vorliegender Gefäßinfiltration, zeigten u.a. REEVE und DELBRIDGE [185] bei Thyreoidektomie vs. begrenzteren Resektionsverfahren auf. Nach eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren kommt es nach Aussagen von SAMEL und KÄUFER [210] in 9,1 % zur Ausbildung von lokalen Rezidivtumoren, wohingegen sich in unserem Kollektiv sogar eine Lokal-Rezidivrate von 20 % zeigte. Im Mantel-Haenszel-Test war in unserer Studie beim follikulären Karzinom ein statistisch signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Zeit bei Thyreoidektomie (R0) vs. eingeschränkter Schilddrüsenresektion (R0) ($p = 0,0466$) aufzuzeigen, nicht aber in der Überlebenszeit ($p > 0,05$). Diskutiert wird weiterhin das nötige Ausmaß einer Lymphadenektomie. Beweise, daß eine aggressive LA im Vergleich zu selektiven LA-Verfahren bei infiltrierten Lymphknoten einen Überlebensvorteil bietet, oder das Risiko eines Lokalrezidivs und damit verbundener Morbidität reduziert, gibt es nicht [150, 178, 185, 229]. Ein statistisch signifikanter Unterschied bei selektiven vs. systematischen Verfahren der Neck-Dissektion ließ sich in unserer Studie nicht nachweisen ($p > 0,05$). Lymphknotenrezidive traten sowohl nach selektiven, als auch nach systematischen LA-Verfahren auf, allerdings nur im Stadium III und IV nach UICC.

6.16. Radiojodtherapie (RJT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom

Die Frage der Notwendigkeit einer Nachbehandlung mit Radiojod beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom wird, ähnlich der Frage der Radikalität und Notwendigkeit einer LA kontrovers diskutiert. Metastasen der meisten differenzierten Schilddrüsenkarzinome können Jod (^{131}J) aufnehmen. Absolute Voraussetzung dafür ist die vollständige Entfernung der gesamten Schilddüse. Dies gilt als Hauptargument zur Thyreoidektomie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Nur so kann sich, unter endogener, nach Absetzen der Schilddrüsenhormonsubstitution induzierter TSH-Stimulation, ^{131}J in Metastasen anreichern, während bei vorhandenem normalem Schilddrüsenparenchym eine effektive Darstellung und Behandlung von Metastasen verhindert würde [41, 178]. Zur Prognoseverbesserung ist nach der Operation eine RJT mit Hormonsuppression zwingend nötig [1, 30, 31, 64, 140, 143, 150, 157, 199]. SAMEL und KÄUFER [210] erreichten bei 94,1 % der Patienten nach primärer Thyreoidektomie (bzw. Restthyreoidektomie innerhalb von 48 Stunden nach dem Initial-eingriff), gefolgt von einer Ablation mit ^{131}J , Tumorfreiheit, übereinstimmend mit 91,9 % in unserer Studie. Tumorspezifische Überlebensraten von 95 % und 90 % (10 und 20 Jahre) erreichte SARTORELLI et al. [212] beim differenzierten Karzinom nach subtotaler oder „near-total“ Thyreoidektomie mit nachfolgender RJT, sogar bei vorliegenden mediastinalen und/oder Femmetastasen. Eine signifikante Differenz im 5-Jahres-Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom zeigte LEEPER bei Patienten auf, die Radiojod erhielten (100 % Überlebensrate mit und 33,3 % ohne RJT) [140]. Auch in unserem Kollektiv fand sich im Überleben ein statistisch signifikanter Unterschied beim follikulären Karzinom bei RJT versus sonstigen Therapieformen ($p = 0,0494$). Neben einer Lebensverlängerung beobachteten EMERICK et al. [64] und OMMER et al. [169] nach Thyreoidektomie mit nachfolgender RJT geringe Rezidivraten von 6,2 % in 10,4 Jahren (9,3 % in unserer Studie). GLANZMANN et al. [83] erreichte beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom mit lokaler oder regionaler Tumorausbreitung nach eingeschränkter Schilddrüsenresektion kombiniert mit einer RJT, oder perkutaner Radiatio (letzteres in den 70-er Jahren) eine Mortalitätsrate $< 5\%$ (Patienten < 40 Jahre), bzw. 2 - 20 % (ältere Patienten im Tumorstadium T 1 - 3, N0 - 1, M0).

6.17. Chemotherapie bei hochmalignen Schilddrüsentumoren

Die Prognose hochmaligner Schilddrüsentumoren ist besser als bei anaplastischen, aber schlechter als bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen [41]. Nach BURKE et al., CLARK und DUH und anderen Autoren [27, 41, 50] bestehen beste Aussichten bei Lokalisation der Erkrankung auf die Schilddrüse (Überlebensraten: 75 - 85 % bei intrathyreoidalem Sitz, 35 % bei Infiltration regionaler Lymphknoten, 5 % bei erweiterter Ausbreitung). Die Chemotherapie ist primärer

Kombinationspartner zur chirurgischen Therapie bei hochmalignen Tumoren, allerdings ist ein prätherapeutisch schlechter Allgemeinzustand des Patienten, schon im Hinblick auf die zu erwartende Toxizität der Chemotherapie, ein Ausschlußgrund. Beste Erfolge der Chemotherapie wurden bei histologisch zu den günstigeren Subgruppen zählenden Tumoren beobachtet (undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome mit differenzierten Anteilen, kleinzellige undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome), aber auch spindelzellige und riesenzellige Schilddrüsenkarzinome sprechen auf Chemotherapie an, wenn auch die Ansprechrate geringer und die Remissionsdauer kürzer ist [115, 131]. HOLLINSKY et al. [115] und DURIE et al. [62] konnten bei hochmalignen Neoplasmen bei früh einsetzender Kombinations-Chemotherapie passagere Teil- und Vollremissionen erreichen, die zu nachweisbar längerem Überleben, als bei unbehandelten Vergleichsgruppen führten [168]. Lokalrezidive können bei prognostisch günstigen histologischen Subtypen auch bei lokal nur palliativer Erstoperation verhindert und die Fernmetastasierung bei Ansprechen der Chemotherapie hinausgezögert werden, was in erster Linie zur Verlängerung der Überlebenszeit beiträgt. Bei riesenzelligen Schilddrüsenkarzinomen oder Sarkomen ist dies nur bedingt möglich. Hier scheint die Kombination von Chemotherapie mit hyperfraktionierter Bestrahlungstherapie wie KIM und LEEPER (1983) oder TALLROTH (1987) Angaben, sinnvoll [126, 131, 243]. Die bestmöglichen Ergebnisse erzielte HOLLINSKY et al. mittels Kombination von Chemotherapie (Chop-Schema) und/oder Strahlentherapie [115]. Positive Ansprechraten bei hochmalignen Tumoren bis zu 34 % fanden KOBER et al. [131], in Einklang mit den Ergebnissen einer kontrollierten ECOG-Studie von SHIMAOKA et al. (1985) [231], bei einer Kombinationschemotherapie im Gegensatz zur Monochemotherapie (Ansprechrate nur 5 %).

7. Beantwortung der gestellten Fragen

Auf Grund der hier vorliegenden retrospektiven Untersuchung von 169 Patienten mit Schilddrüsenmalignomen lassen sich folgende Ergebnisse feststellen und die Eingangs gestellten Fragen wie folgt beantworten:

1. Lokalrezidive und Lymphknotenrezidive treten bei allen Schilddrüsenkarzinomen auf, wobei der histologische Typ die Rezidivhäufigkeit und die rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit vom Stadium beeinflusst.

Rezidivhäufigkeit des Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom Stadium (nach UICC):

Histologie	(n)	Rezidive (%)	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
papillär	(87)	14,9 %	15,4 %	23 %	38,5 %	23,1 %
follikulär	(39)	20,5 %	12,5 %	25 %	25 %	37,5 %
medullär	(18)	22,2 %	-	25 %	75 %	-
anaplastisch	(17)	-	-	-	-	-

Tumorbedingter Tod beim Schilddrüsenkarzinom:

Histologie	(n)	Tod durch Tumor	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
papillär	(87)	6,9 %	-	16,7 %	33,3 %	50 %
follikulär	(39)	17,9 %	-	-	14,3 %	85,7 %
medullär	(18)	22,2 %	-	-	50 %	50 %
anaplastisch	(17)	94,1 %	-	-	-	100 %

Damit ergibt sich auch für das Überleben und die Prognose eine Abhängigkeit vom Tumortyp.

2. Im Hinblick auf die 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensrate zeigen sich bei den verschiedenen Schilddrüsenkarzinomen Unterschiede. Beste Ergebnisse fanden sich beim papillären Schilddrüsenkarzinom.

Malignomart	durchschnittliches Überleben (Monate)
papilläres Schilddrüsenkarzinom	71,3 Monate
follikuläres Schilddrüsenkarzinom	57,7 Monate
medulläres Schilddrüsenkarzinom	46,6 Monate
anaplastisches Schilddrüsenkarzinom	12,1 Monate
sonstige Schilddrüsenmalignome	38,8 Monate

Durchschnittliches Überleben (in Monaten) aufgeteilt in die Stadien I - IV nach UICC:

Stadium	papillär	follikulär	medullär	anaplastisch
Stadium I	70,1	70	58,5	-
Stadium II	70,6	68,4	76,3	-
Stadium III	71,1	62,3	40,1	-
Stadium IV	89,7	25,8	7,5	12,1

3. Die OP-Radikalität ist bei den papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen unter Berücksichtigung des T-Stadium ausreichend zu beurteilen. Der N-Status muß bei allen Tumortypen in Bezug auf die OP-Planung, OP-Taktik und OP-Radikalität immer mit einbezogen werden.
4. Beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom ergeben sich im Stadium N0 mit und ohne Lymphadenektomie keine statistisch signifikanten Unterschiede bis zum Auftreten eines Rezidivs. Beim medullären Schilddrüsenkarzinom kann auf Grund des nicht ausreichenden Zahlenmaterials keine sinnvolle Aussage über die Vor- oder Nachteile einer Lymphadenektomie im Stadium N0 gemacht werden. Hingegen wird die Prognose beim anaplastischen Karzinom durch eine Lymphadenektomie nicht beeinflusst.
5. Die Lymphadenektomie im Stadium N1a und N1b verbessert die Prognose bei den papillären, follikulären und medullären Karzinomen, sowohl im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, als auch für die rezidivfreie Zeit eindeutig. Bei den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen läßt sich ein Vorteil der Lymphadenektomie, auf Grund des meist bei Diagnosestellung bereits weit fortgeschrittenen Tumorleidens und der schlechten Prognose, in der Überlebenszeit nicht erkennen. Rezidive wurden beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom bei einer durchschnittlichen Überlebenszeit unseres Kollektivs von 12,1 Monaten nicht erlebt.
6. Bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen sollte im Stadium N0 keine Lymphadenektomie erfolgen, da sich sowohl mit Lymphadenektomie, als auch ohne Lymphadenektomie keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Überlebenswahrscheinlichkeit aufzeigen lassen. In den Stadien N1a und N1b sollte sowohl beim papillären, als auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom die Lymphadenektomie des zentralen Kompartments (Kompartment 1a und Kompartment 1b) durchgeführt werden. Im Stadium N1b mit Metastasen in den bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten sollte neben der zentralen Lymphadenektomie auch die Ausräumung der Lymphknotengruppen im Kompartment 2 und im Kompartment 3 erfolgen. Bei Vorliegen von Metastasen im antero-superioren Mediastinum sollte die Lymphadenektomie durch eine Ausräumung des Kompartment 4 ergänzt werden. Hingegen sollte beim medullären Schilddrüsenkarzinom die Ausräumung des Kompartment Ia, Ib, II und III en Prinzip, sowohl bei Lymphknoten-negativen, als auch bei Lymphknoten-positiven Patienten und Ausräumung des Kompartment IV bei Bedarf durchgeführt werden.

7. Unter der individuell angepaßten Radikalität zeigten sich gleich gute Ergebnisse mit selektiven Lymphadenektomieverfahren versus systematischen Lymphadenektomieverfahren. Bei Thyreoidektomie (R0) mit selektiver Lymphadenektomie (berry-picking oder zentrale Lymphadenektomie) fand sich im Überleben, im Vergleich von N0, N1a und N1b, als auch im Vergleich in den Stadien I - IV nach UICC, kein statistisch signifikanter Unterschied versus systematischen Lymphadenektomieverfahren (funktionelle Neck-Dissektion, modifiziert radikale Neck-Dissektion, radikale Neck-Dissektion, mit und ohne Ausweitung in das Kompartment 4). Beim papillären Schilddrüsenkarzinom zeigten sich in den Stadien I - III nach UICC und im Vergleich des Lymphknotenbefalls (N0, N1a, N1b) bei eingeschränkt radikalen Verfahren versus radikaleren Verfahren keine statistisch signifikanten Unterschiede in der rezidivfreien Zeit. Bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen traten Rezidive nur in den Stadien III und Stadien IV nach UICC auf. Es fand sich hier ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Vergleich selektiver versus systematischer Lymphadenektomieverfahren. Beim medullären Schilddrüsenkarzinom waren keine wesentlichen Unterschiede im Hinblick auf die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs aufzuzeigen, jedoch ergaben sich Unterschiede im Überleben nach Rezidiv bei selektiven versus systematischen Lymphadenektomieverfahren. So sollten selektive Lymphadenektomieverfahren beim medullären Schilddrüsenkarzinom nicht angewandt werden. Da Rezidive meist erst nach 20 - 25 Jahren auftreten und über einen so langen Beobachtungszeitraum nur wenig Material vorliegt, wären zur Beurteilung langfristige Untersuchungen erforderlich. Dem entsprechend können die vorliegenden Ergebnisse nur eingeschränkt und nur in Anbetracht der Beobachtungszeit gewertet werden.
8. Signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit und rezidivfreien Zeit ließen sich im Vergleich der Thyreoidektomie (R0) versus eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren (R0) nicht aufzeigen. Unterschiede ergaben sich bei Auftreten eines Rezidivs und in der Art des Rezidivs (Lokalrezidiv/Lymphknotenrezidiv). Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich im Vergleich der R0- mit der R1/R2-Resektion.
- a) Im Vergleich der Thyreoidektomie (R0) mit eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren (R0) ließen sich bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (sowohl mit zusätzlicher Lymphadenektomie, als auch ohne Lymphadenektomie) weder signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Überleben, noch auf die rezidivfreie Zeit aufzeigen ($p > 0,05$). Auffällig war, daß bei Thyreoidektomie (R0) nur Lymphknotenrezidive, bei den eingeschränkten

Schilddrüsenresektionsverfahren sowohl Lokalrezidive, als auch Lymphknotenrezidive auftraten. Bei den medullären Karzinomen traten nach Thyreoidektomie (R0) in 22,2 % (sowohl mit Lymphadenektomie als auch ohne Lymphadenektomie) Lymphknotenrezidive auf, Lokalrezidive wurden nicht beobachtet. Eingeschränkte Schilddrüsenresektionsverfahren wurden beim medullären Schilddrüsenkarzinom nicht durchgeführt.

- b) Im Vergleich der R0-Resektion versus R1/R2-Resektion fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Überleben ($p < 0,05$), sowohl im Vergleich der Thyreoidektomie (R0) versus Thyreoidektomie (R1/R2) ($p < 0,05$), als auch im Vergleich eingeschränkter Schilddrüsenresektionsverfahren R0 versus R1/R2 ($p = 0,0011$). Nicht signifikant war der Unterschied der Thyreoidektomie (R0) versus eingeschränkten Schilddrüsenresektionsverfahren (R0) ($p = 0,6284$). Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Thyreoidektomie (R0) versus eingeschränkter Schilddrüsenresektion (R0) beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit und ohne Lymphadenektomie.

8. Zusammenfassung

Die Resultate unserer retrospektiven Analyse über 169 Patienten zeigten, daß papilläre Schilddrüsenkarzinome im Vergleich zu follikulären, medullären und anaplastischen Karzinomen die beste Prognose, anaplastische Karzinome aufgrund ihrer hohen Malignität, des schnellen Wachstums und des progredienten Verlaufs die schlechteste Prognose aufweisen. Rezidive traten bei allen Schilddrüsenkarzinomen auf, jedoch zeigte sich ein Einfluß des histologischen Typ auf die Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Stadium. Entsprechend ergab sich auch bei den verschiedenen Tumortypen eine Abhängigkeit für das Überleben und die Prognose. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich im Vergleich der R0-Resektion mit der R1/R2-Resektion, so daß beim Schilddrüsenkarzinom unbedingt eine vollständige Tumorentfernung angestrebt werden muß. Das Ausmaß der primären Resektion mit R0-Situation zeigte beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, im Vergleich eingeschränkter Schilddrüsenresektionsverfahren (R0) mit der Thyreoidektomie (R0) gleich gute Ergebnisse, ebenfalls mit selektiven Lymphadenektomieverfahren versus systematischen Lymphadenektomieverfahren. Die Lymphadenektomie bietet im Stadium N0 bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen keinen Vorteil, wohingegen im Stadium N1 Kompartment-orientiert vorgegangen werden sollte.

Aufgrund seiner frühzeitigen Metastasierung in die Lymphknoten ist beim medullären Schilddrüsenkarzinom eine Lymphknotendissektion der Kompartimente I - III unabhängig vom Stadium, sowohl bei Lymphknotenbefall, als auch bei Lymphknoten-negativen Patienten anzustreben, einschließlich einer Ausräumung des Kompartiment IV bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen im antero-superioren Mediastinum.

Aufgrund unserer Ergebnisse und an Hand der ausführlichen Diskussion der Literatur möchten wir das eigene Vorgehen wie folgt charakterisieren:

- ◆ Bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen empfehlen wir ein Patienten-orientiertes Behandlungsregime, da dieses ebenfalls zu gleich guten Ergebnissen führt wie in der Literatur beschrieben wird.
- ◆ Thyreoidektomie en Prinzip bei allen Malignomen, um okkulte Tumoranteile und eventuell vorliegende Mikrometastasen zu entfernen, sofern dies operativ-technisch möglich ist. Thyreoidektomie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, um die Möglichkeit der Radiojod-Therapie zur Ablation des möglich verbliebenen Schilddrüsengewebes und möglicher bzw. vorhandener Filiae zu verbessern. Komplettierend dazu auf alle Fälle eine Hormonsubstitution. Eine Hemithyreoidektomie sollte ausschließlich bei Patienten unter 40 Jahren mit einem solitären papillärem Karzinom mit einem größten Durchmesser von 1 cm oder weniger (pT1a) und fehlendem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen angewandt werden.
- ◆ Eine subtotale Schilddrüsenresektion, „near-total“-Thyreoidektomie und Knotenenukleation sind in der Malignomchirurgie obsolet. Bei einer zufälligen Malignomhistologie muß nachoperiert werden. Ausnahme ist ein, nach beidseitiger subtotaler Schilddrüsenresektion zufällig gefundenes solitäres okkultes papilläres Mikrokarzinom (pT1a), sofern der Tumor im Gesunden reseziert ist und keine Hinweise auf Lymphknotenmetastasen bestehen. Hier ist eine Nachoperation nicht erforderlich, jedoch eine engmaschige Nachsorge.
- ◆ Selektive Lymphadenektomieverfahren werden nur bei papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen im Stadium I und II nach UICC angewandt.
- ◆ Durchführung einer modifiziert radikalen Neck-Dissektion bei allen medullären Schilddrüsenkarzinomen unabhängig vom Stadium und beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom im Stadium III und IV.

- ◆ Eine adäquate zentrale Neck-Dissektion sollte als initiale operative Intervention, auch bei Patienten mit einem nicht fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom durchgeführt werden, um einem Lymphknotenrezidiv vorzubeugen und das deutlich erhöhte Komplikationsrisiko, insbesondere einer Recurrensparese und eines Hypoparathyreoidismus bei einer Zweitoperation zu vermeiden. Ist eine Nachoperation erforderlich sollte diese zwischen dem 2. bis 4. Monat nach der Erstoperation erfolgen.
- ◆ Eine ausgedehnte radikale Neck-Dissektion ist bei allen Schilddrüsenkarzinomen nicht erforderlich, da es sich hierbei um eine für den Patienten stark belastende und kosmetisch entstellende Operation handelt und die Prognose durch solch einen radikalen Eingriff nicht verbessert wird.
- ◆ Bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen erbringt die postoperative Durchführung einer Radiojod-Therapie einen signifikanten Vorteil in Prognose und Überlebenschancen. Ebenfalls lassen sich geringere Rezidivraten aufzeigen.

Abschließend darf man feststellen, daß eine verbesserte Frühdiagnostik, rechtzeitige operative Interventionen mittels Thyreoidektomie (R0) beim Schilddrüsenkarzinom, einschließlich einer adäquaten Lymphknoten-Dissektion mit nachfolgender RJT beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom und Schilddrüsenhormonsubstitution, die Prognose entscheidend verbessern kann. Dies ist aber nur sinnvoll im Rahmen eines interdisziplinären Therapieplanes und unter konsequenter Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Behandlungsverfahren, wobei sorgfältige postoperative Kontrollen mehr Beachtung finden sollten, um Rezidive frühzeitig zu erkennen.

9. Literaturverzeichnis

1. Akslen L.A., Myking A.O.: Differentiated thyroid cancer: The relevance of various pathological features for tumor classification and prediction of tumour progress. *Virchows Archiv A. Pathol. Anat.* 421 (1992): 17 - 23
2. Arbogast R., Kujath P., Bruch H.-P., Schäffer R.: Plattenepithelcarcinome der Schilddrüse. *Langenbecks Arch. Chir.* 366 (Kongreßbericht 1985): 593
3. Attie J.N., Khaff R.A., Steckler R.M.: Elective neck dissection in papillary carcinoma of the thyroid. *Am. J. Surg.* 122 (1971): 464 - 471
4. Attie J.N., Moskowitz G.W., Margoueff D., Levy L.M.: Feasibility of total thyroidectomy in the treatment of thyroid carcinoma. Postoperative radioactive iodine evaluation of 140 cases. *Am. J. Surg.* 138 (1979): 555 - 560
5. Bacourt F., Asselain B., Savoie J.C., et al.: Multifactorial study of prognostic factors in differentiated thyroid cancer and a re-evaluation of the importance of age. *Br. J. Surg.* 73 (1986): 274 - 277
6. Baker R.R., Hyland J.: Papillary carcinoma of the thyroid gland. *Surg. Gynecol. Obstet.* 161 (1985): 546 - 550
7. Baylin S.B., Wells Jr. S.A.: Management of hereditary medullary thyroid carcinoma. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 10 (2) (1981): 367 - 378
8. Beaugié J.M., Brown C.L., Doniach I., Richardson J.E.: Primary malignant tumours of the thyroid: The relationship between histological classification and clinical behaviour. *Br. J. Surg.* 63 (1976): 173 - 181
9. Becker H.: Indikation und operativer Eingriff bei den verschiedenen Formen und Stadien der malignen Struma. *Langenbecks Arch. Chir.* 349 (Kongreßbericht 1979): 135 - 138
10. Becker H.D., Heinze H.G.: Maligne Schilddrüsentumoren. Springer, Berlin (1984)
11. Beierwaltes W.H., Nishiyama R.H., Thompson N.W., Copp J.E., Kubo A.: Survival time and „cure“ in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: Statistics following the University of Michigan therapy. *J. Nucl. Med.* 23 (7) (1982): 561 - 568
12. Berchtold R., Rösler H., Büll U., Leisner B., Emrich D., Becker H.D., Droese M., Pichlmaier H., Reiswein D., Röher H.-D.: Differenzierte Schilddrüsenkarzinome. Radikalität der therapeutischen Strategie. *Dtsch. med. Wschr.* 109 (1) (1984): 626 - 634
13. Bergholm U., Adami H.-O., Bergström R., Johansson H., et al.: Clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 63 (1989): 1196 - 1204
14. Block M.A., Miller J.M., Horn R.C.: Thyroid carcinoma with cervical lymph node metastases. *Am. J. Surg.* 122 (1971): 458 - 463
15. Block M.A., Miller J.M., Horn Jr. R.C.: Significance of mediastinal lymph node metastases in carcinoma of the thyroid. *Am. J. Surg.* 123 (1972): 702 - 705
16. Block M.A., Jackson C.E., Tashjian A.H.: Management of occult medullary thyroid carcinoma. Evidence only by serum calcitonin level elevations after apparently adequate neck operations. *Arch. Surg.* 113 (1978): 368 - 372
17. Block M.A., Jackson C.E., Greenwald K.A., Yott J.B., Tashjian A.H.: Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma. *Arch. Surg.* 115 (1980): 695 - 704

18. Block M.A., Jackson C.E., Greenwald K.A., Yott J.B., Tashjian A.H.: Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma. *Arch. Surg.* 115 (1980): 721 - 727
19. Böcker W., Schröder S., Dralle H.: Minimal thyroid neoplasia. *Rec. Res. Cancer Res.* 106 (1988): 131 - 138
20. Boeckl O., Pimpl W., Galvan G. In: Wann Lappenteilresektion, wann Hemithyreoidektomie bei der Operation des isolierten Schilddrüsenknotens? *Langenbecks Arch. Chir.* 375 (1990): 318 - 323
21. Bömer W., Eichner R., Reiners Chr., Ruppert G., Schaffhauser R., Seybold K.: Zur Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenmalignoms. *Therapiewoche* 28 (1978): 9272 - 9291
22. Bömer W., Lautsch M., Moll E., Romen W.: Die diagnostische Bedeutung des „kalten Knotens“ im Schilddrüsenszintigramm. *Med. Welt (Stuttg.)* 16 (1985): 892
23. Böttger Th., Klupp J., Gabbert H.E., Junginger Th.: Prognostisch relevante Faktoren beim papillären Schilddrüsenkarzinom. *Med. Klin.* 86 (2) (1991): 76 - 82
24. Brooks J.R., Stames H.F., Brooks D.C., Pelkey J.N.: Surgical therapy of thyroid carcinoma: A review of 1249 solitary thyroid nodules. *Surgery* 104 (1988): 940 - 946
25. Buckwalter J.A., Thomas C.G.: Selection of surgical treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *Ann. Surg.* 176 (1972): 565 - 578
26. Buhr H.J., Raue F., Herfarth Ch.: Spezielle Tumorbiologie und Chirurgie des C-Zell-Carcinoms. *Chirurg* 62 (7) (1991): 529 - 535
27. Burke J.S., Butler J.J., Fuller L.M.: Malignant lymphomas of the thyroid: A clinical pathologic study of 35 patients including ultrastructural observations. *Cancer* 39 (1977): 1587 - 1602
28. Byar D.P., Green S.B., Dor P., Williams E.D., Colon J., van Golse H.A., Mayer M., Sylvester R.J., von Glabbecke M.: A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Europ. J. Cancer* 15 (1979): 1033 - 1041
29. Cady B., Sedgwick C.E., Meissner W.A., Bookwalter J.R., Romagosa V., Werber J.: Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann. Surg.* 184 (1976): 541 - 553
30. Cady B., Sedgwick C.E., Meissner W.A., Wool M.S., Salzman F.A., Werber J.: Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 43 (1979): 810 - 820
31. Cady B.: Surgery of thyroid cancer. *World J. Surg.* 5 (1981): 3 - 14
32. Cady B., Rossi R., Silverman M., Worl M.: Further evidence of the validity of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 98 (1985): 1171 - 1178
33. Calne Sir R.Y., Pollard S.G.: *Operative Surgery.* Gower Medical Publishing, London, New York (1992): 1.13, 1.17
34. Carcangiu M.L., Zampi G., Pupi A., Castagnoli A., Rosai J.: Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 55 (1985): 805 - 828
35. Chong G.C., Beahrs O.H., Sizemore G.W., Woolner L.H.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 35 (3) (1975): 695 - 704
36. Christensen S.B., Ljungberg O., Tibblin S.: Surgical treatment of thyroid carcinoma in a defined population: 1960 to 1977. *Am. J. Surg.* 146 (1983): 349 - 354
37. Clark R.L., White E.C., Russell W.D.: Total thyroidectomy for cancer of the thyroid, significance of intraglandular dissemination. *Ann. Surg.* 149 (1959): 858 - 866

38. Clark O.H.: TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. *World J. Surg.* 5 (1981): 39 – 47
39. Clark O.H.: Total thyroidectomy. The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann. Surg.* 196 (1982): 361 - 370
40. Clark O.H., Levin K., Zeng Q.-H., Greenspan F.S., Siperstein A.: Thyroid cancer. The case for total thyroidectomy. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 24 (2) (1988): 305 - 313
41. Clark O.H., Quang-Yang Duh.: Thyroid cancer. In: Greer M.A. (Hrsg.): *The Thyroid Gland*, Raven Press, Ltd., New York (1990): 537 - 573
42. Cody III H.S., Shah J.P.: Locally invasive, well-differentiated thyroid cancer. 22 years' experience at memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Am. J. Surg.* 142 (1981): 480 - 483
43. Connor C.S., Thomas J.H., Robinson R.G., Preston D.F., Hemreck A.S.: Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Am. J. Surg.* 156 (1988): 519 - 521
44. Crile Jr. G.: The pattern of metastasis of carcinoma of the thyroid. *Ann. Surg.* 143 (1956): 580 - 587
45. Crile Jr. G.: The treatment of papillary carcinoma of the thyroid occurring after irradiation. *Surg. Gynecol. Obstet.* 150 (1980): 850 - 852
46. Crile Jr. G., Pontius K.I., Hawk W.A.: Factors influencing the survival of patients with follicular carcinoma of the thyroid gland. *Surg. Gynecol. Obstet.* 160 (1985): 409 - 413
47. Cunningham M.P., Duda R.B., Recant W., Chmiel J.S., Sylvester J., Fremgen A.: Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am. J. Surg.* 160 (1990): 344 - 347
48. DeGroot L.J., Kaplan E.L., McCormick M., Straus F.H.: Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 71 (1990): 414 - 424
49. DeGroot L.J., Kaplan E.L., Straus F.H., Shukla M.S.: Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J. Surg.* 18 (1994): 123 - 130
50. Devine M., Edis A.J., Banks P.M.: Primary lymphoma of the thyroid: A Review of the Mayo Clinic Experience through 1978. *World J. Surg.* 5 (1981): 33 - 38
51. Dobyms B.M., Sheline G.E., Workmann J.B., Tompkins E.A., McConahey W.M., Becker D.V.: Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated to hyperparathyroidism: A report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 (6) (1974): 976 - 998
52. Doci R., Pilotti S., Greco M., Cascinelli N.: Long term results of surgical treatment of thyroid cancer. *Ann. Radiol.* 20 (8) (1977): 775 - 778
53. Dralle H., Hornborstel A., Schober O., Geerlings H.: Tumorrezidive und chirurgische Ersttherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. In: Bömer W., Reiners C. (Hrsg.): *Schilddrüsenmalignome*. Schattauer, Stuttgart, New York (1987): 99 - 103
54. Dralle H.: Operationsindikation und operative Verfahrenswahl bei Schilddrüsenkrankheiten. *Internist* 29 (1988): 570 - 576
55. Dralle H. in: Wann Lappenteilresektion, wann Hemithyreoidektomie bei der Operation des isolierten Schilddrüsenknotens? *Langenbecks Arch. Chir.* 375 (1990): 318 - 323
56. Dralle H., Scheumann G.F.W., Meyer H.J., Laubert A., Pichlmayr R.: Cervicale Eingriffe an der Luft- und Speiseröhre beim organüberschreitenden Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 63 (1992): 282 - 290
57. Dralle H., Scheumann G.F.W., Hundeshagen H., Massmann J., Pichlmayr R.: Die trans-sternale zervikomediastinale Primärtumorresektion und Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Langenbecks Arch. Chir.* 377 (1992): 34 - 44

58. Dralle H., Damm I., Scheumann G.F., Kotzerke J., Kupsch E.: Frequency and significance of cervicomedial lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma: Results of a compartment-oriented microdissection method. *Henry-Ford Hosp. Med. J.* 40 (3 - 4) (1992): 264 - 267
59. Dralle H., Damm I., Scheumann G.F.W., Kotzerke J., Kupsch E., Geerlings H., Pichlmayr R.: Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surgery Today Jpn. J. Surg.* 24 (1994): 112 - 121
60. Dralle H., Grimm O.: Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 67 (1996): 788 - 806
61. Dunn E.L., Nishiyama R.H., Thompson N.W.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery* 73 (1973): 848 - 858
62. Durie G.M.B., Hellmann D., Woolfenden J.M., O'Mara R., Kartchner M., Salmon S.E.: High-risk thyroid cancer. Prolonged survival with early multimodality therapy. *Cancer Clin. Trials* 4. (1981): 67 - 73
63. Eder M., Gedigk P.: *Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.* Springer Verlag, 32. neubearbeitete und erweiterte Auflage: 469 - 470
64. Emerick G.T., Duh Q.Y., Siperstein A.E., Burrow G.N., Clark O.H.: Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 72 (1993): 3287 - 3295
65. Engel U., Kucharski A., Zornig C.: Eingeschränkte Radikalität bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. *Chirurg* 65 (1994): 1095 - 1099
66. Engelken G., Hymmen U., Schenck P., Wieland C.: Strahlentherapie der Struma maligna. *Chirurg* 47 (1976): 435 - 438
67. Farrar W., Cooperman M., James A.G.: Surgical management of papillary and follicular carcinoma of the thyroid. *Ann. Surg.* 192 (1980): 701 - 704
68. Figg D.M., Bratt H.J., Van Vliet P.D., Dean R.E.: Thyroid cancer: Diagnosis and management based on a review of 142 cases. *Am. J. Surg.* 135 (1978): 671 - 674
69. Fletcher J.R.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland. A review of 249 cases. *Arch. Surg.* 100 (1970): 257 - 262
70. Forth W., Henschler D., Rummel W.: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie.* Hrsg. Forth W. et al. Mannheim, Wien, Zürich, Bibliographisches Institut (1980): 349 - 353
71. Frankenthaler R.A., Sellin R.V., Cangir A.: Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am. J. Surg.* 160 (1990): 341 - 343
72. Franssila K.O.: Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? *Cancer* 32 (1973): 853 - 864
73. Franssila K.O.: Prognosis in thyroid carcinoma. *Cancer* 36 (1975): 1138 - 1146
74. Frauenhoffer C., Patchefsky A.S., Cobanoglu A.: Thyroid carcinoma: A clinical and pathological study of 125 cases. *Cancer* 43 (1979): 2414 - 2421
75. Friling A., Goretzki P.E., Röher H.-D.: Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des C-Zell-Karzinoms der Schilddrüse. *Langenbecks Arch. Chir.* 375 (1990): 333 - 339
76. Frilling A., Röher H.-D., Ponder B.A.J.: Presymptomatic biochemical and genetic screening in multiple endocrine neoplasia type 2A families. *World J. Surg.* 18 (4) (1994): 577 - 581, discussion 581 - 582
77. Galvan G.: Feinnadelpunktion und zytologische Diagnostik. *Schweiz. Rundschau Med. Prax.* 71 (1982): 534 - 537

78. Gemenjäger E.: Zur chirurgischen Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome. Dtsch. med. Wschr. 103 (1978): 749 - 752
79. Gemenjäger E.: Briefe an die Redaktion/Betreff. „Langzeitverläufe beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom“ von Rösler et al.. Schweiz. med. Wschr. 123 (14) (1993): 658 - 660
80. Georgi P., Emrich D., Heidenreich P., Moser E., Reiners C., Schicha H.: Radiojodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Nucl.-Med. 31 (4) (1992): 151 - 153
81. Grimm O., Dralle H.: Die Lymphknotenmetastasierung beim medullären Schilddrüsenkarzinom - Ergebnisse der Vier-Kompartimentektomie. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Kurzreferat Nr. 354, 113. Kongreß (1996), Berlin
82. Glanzmann Ch., Horst W.: Behandlung und Prognose des follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinoms. Erfahrungen mit kombinierter chirurgisch-radiologischer Therapie bei 200 Patienten aus dem Zeitraum 1963 - 1977. Strahlentherapie 155 (1979): 515 - 528
83. Glanzmann C., Lutolf U.M.: Papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom: Langzeitverläufe bei 339 Patienten des USZ 1969 - 1988 und Übersicht. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 81 (15) (1992): 457 - 467
84. Gooden A.W.G.: Radiotherapie. in : Duncan W. (Hrsg.): Thyroid cancer. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1980: 122 - 123
85. Goretzki P.E., Frilling A., Ohman Ch., Wins L., Grussendorf M., Röher H.-D.: Unterschiedliche Strategien in Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. Ergebnisse einer Umfrage. Chirurg 60 (1989): 398 - 402
86. Goretzki P.E., Witte J., Ohmann C., Stallmann C., Röher H.D.: On the significance of lymphnode metastases of differentiated thyroid carcinoma on tumor recurrence and patient survival (a quantitative approach by meta-analysis and multivariate analyses of retrospective studies). Exp. Clin. Endocrinol. 101 (1993) Suppl. 3: 118 - 123
87. Grant C.S., Hay D.: Local recurrence of papillary thyroid carcinoma after unilateral or bilateral thyroidectomy. Wien. Klin. Wschr. 100 (11) (1988): 342 - 346
88. Grant C.S., Hay I.D., Gough I.R., Bergstrahl E.J., Goellner J.R., McConahey W.M.: Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: Is extent of surgical resection important? Surgery 104 (6) (1988): 954 - 961; discussion: 961 - 962
89. Graze K., Spiller I.J., Tashijan A.H., Melvin K.E.W., Cervi-Skinner S., Gagel R.F., Miller H.H., Wolfe J.J., De Lellis R.A., Leape L., Feldman Z.T., Reichlin S.: Natural history of familial medullary carcinoma. New. Engl. J. Med. 299 (1978): 980 - 985
90. Greenspan R.S.: Tumor markers in thyroid cancer. Prog. Surg., Vol. 19, in: Röher H.-D., Clark O.H. (Hrsg.): Thyroid Tumors. Karger, Basel (1988): 54 - 77
91. Günther B., Moser E.: Die Nachresektion bei primär unterlassener Thyreoidektomie als Voraussetzung einer multimodalen Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Chirurg 55 (1984): 336 - 338
92. Harada T., Ito K., Shimaoka K., Hosoda Y., Yakomaru K.: Fatal thyroid carcinoma. Anaplastic transformation of adenocarcinoma. Cancer 39 (1977): 2588 - 2596
93. Harness J.K., Fung L., Norman W., Thompson N.W., Burney R.E., McLeod M.K.: Total thyreoidektomie: Complications and technique. World J. Surg. 10 (1986): 781 - 786
94. Harvey R.D., Matheson N.A., Grabowsky P.S., Rodger A.B.: Measurement of serum thyreoglobulin is of value in detecting tumour recurrence following treatment of differentiated thyroid carcinoma by lobectomy. Br. J. Surg. 77 (1990): 324 - 326

95. Harwood J., Clark O.H., Dunphy J.E.: Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am. J. Surg.* 136 (1978): 107 - 112
96. Hay I.D., Grant C.S., Taylor W.F., McConahey W.M.: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 102 (6) (1987): 1088 - 1095
97. Hay I.D.: Papillary thyroid cancer. *Endocrin. Metab. Clin. North Am.* 19 (1990): 545 - 576
98. Hay I.D., Grant C.S., van Heerden J.A., Goellner J.R., Ebersold J.R., Bergstralh E.J.: Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 112 (1992): 1139 - 1147
99. Hay I.D., Bergstralh E.J., Goellner J.R., Ebersold J.R., Grant C.S.: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 114 (6) (1993): 1050 - 1058
100. Heberer G.: Reinterventionen beim Schilddrüsenkarzinom. *Langenbecks Arch. Chir.* 342 (Kongreßbericht 1976): 207 - 214
101. Hedinger Ch. (Hrsg.): *Thyroid cancer. UICC Monograph Ser., Vol. 12, Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1969)*
102. Hedinger Ch.: Klassifizierung der Schilddrüsentumoren. *Schweiz. med. Wschr.* 105 (32) (1975): 997 - 1000
103. Hedinger Chr., Egloff B.: Normale und pathologische Anatomie der Schilddrüse. In: Oberdisse K., Klein E., Reinwein D. (Hrsg.): *Die Krankheiten der Schilddrüse. Thieme (1980): 6 - 44*
104. Hedinger Ch.: Geographic pathology of thyroid diseases. *Pathol. Res. Pract.* 171 (3 - 4) (1981): 285 - 292
105. Hedinger Chr., Williams E.D., Sobin L.H.: International histological classification of tumors. *Histological typing of thyroid tumors. World Health Organization. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1988)*
106. Heinze H.G., Pichlmaier H.: Diagnostik und Therapie der Struma maligna. *Internist* 13 (4) (1972): 148 - 158
107. Heinze H.G., Scriba P.C.: Struma maligna: Endokrinologie und Diagnostik. *Chirurg* 47 (1976): 422 - 428
108. Heinze H.G., Reiners Chr., Becker W., Bömer W.: Tumornachsorge beim Schilddrüsenmalignom. *Der Nuklearmediziner* 3, 9 (1986): 193 - 207
109. Heiss A., Kober F., Heinz R., Hollinsky Ch., Hermann M., Roschal A.: Maligne Lymphome der Schilddrüse. *Wien. klin. Wschr.* 102 (9) (1990): 247 - 249.
110. Heitz P., Moser H., Straub J.J.: Thyroid cancer. A study of 573 tumours and 161 autopsy cases observed over a 30-year period. *Cancer* 37 (1976): 2329 - 2337
111. Hempelmann L.H.: Risk of thyroid neoplasm after irradiation in childhood. Studies of exposed to radiation in childhood show a dose response over a wide range. *Science* 160 (1968): 159 - 163
112. Henneking K.: Lymphadenektomie - Staging oder Therapie? II. *Zentralbl. Chir.* 121 (1996): 433 - 434
113. Herfarth Ch.: Chirurgische Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. *Therapiewoche* 27 (1977): 47 - 52

114. Hölzel D. (Tumorzentrum München), Ullrich G. (Kassenärztliche Vereinigung Bayern), Koordinatoren: Onkologische Nachsorge Bayern, Hrsg.: Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Krebserkennung und Krebsbekämpfung in Bayern e.V., erstellt durch die Bayerische Landesärztekammer und Kassenärztliche Vereinigung Bayerns unter fachlicher Mitwirkung der bayerischen Tumorzentren Kapitel 1a - 3 (1989), Stand: 01.03.1994
115. Hollinsky Ch., Kober F., Hermann M., Loicht U., Keminger K.: Prognostische Faktoren bei hochmalignen Schilddrüsentumoren. Wien. Klin. Wschr. 102 (9) (1990): 249 - 253
116. Hubert J.P., Kiman P.D., Behars O.H., McConahey W.M., Woolner L.B.: Occult papillary carcinoma of the thyroid. Arch. Surg. 115 (1980): 394 - 397, discussion 397 - 398
117. Hüfner M., Munzinger H., Papke H., Barwich D., Bahner F., Schenck P., Röher D.: Prinzipien der Hormonsubstitution bei thyrektomierten Schilddrüsenkarzinom-Patienten. Radiologe 15 (1975): 245 - 250
118. International Association of Endocrine Surgeons: Thyroid. World J. Surg. 5 (3) (1981): 454 - 460
119. Johnston I.D.A.: The surgery of the thyroid. Br. J. Surg. 62 (1975): 765 - 768
120. Joosten U., Brune E., Kersting J.U., Hohlbach G.: Risikofaktoren und Verlauf von Recurrensparesen nach Erstoperation benigner Schilddrüsenerkrankungen. Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von 1556 Patienten. Zentralbl. Chir. 122 (1997): 236 - 245
121. Kanitz W., Kopp J., Hamperl W.D., Heidenreich P., Wagner T.: Interstitielle Strahlentherapie mit ¹²⁵I-Seeds bei nicht operablen und nicht radiojodspeichernden lokalen Rezidiven differenzierter und undifferenzierter Schilddrüsenkarzinome. Wien. klin. Wschr. 102 (9) (1990): 277 - 280
122. Keminger K., Fuchsig P.: Die chirurgische Technik bei Schilddrüsenoperationen. in: Die Krankheiten der Schilddrüse. Oberdisse K., Klein E., Reinwein D. (Hrsg.). Thieme, Stuttgart (1980): 624 - 647
123. Keminger K., Kober F.: Derzeitiger Therapieplan bei hochmalignen Schilddrüsentumoren. Chirurg 62 (1991): 524 - 528
124. Kerr D.J., Burt A.D., Boyle P., MacFarlane G.J., Storer A.M., Brewin T.B.: Prognostic factors in thyroid tumours. Br. J. Cancer 54 (3) (1986): 475 - 482
125. Kilian H.: Meister der Chirurgie. Thieme, Stuttgart, 2. Auflage 1980
126. Kim J.H., Leeper R.D.: Treatment of anaplastic giant and spindle cell carcinoma of the thyroid gland with combination adriamycin and radiation therapy. A new approach. Cancer 52 (1983): 954 - 957
127. Kim J.H., Leeper R.D.: Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. Cancer 60 (1987): 2372 - 2375
128. Kind H.P.: Die Häufigkeit der Struma maligna im Sektions- und Operationsgut des Pathologischen Instituts der Universität Zürich von 1900 bis Mitte 1964. Schweiz. Med. Wschr. 96 (17) (1966): 560 - 568
129. Klein E., Kracht J., Krüskemper H.L., Reinwein D., Scriba P.C.: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 98 (II) (1973): 2249 - 2251
130. Klein E., Heinze H.G., Hoffmann G., Reinwein D., Schneider C.: Therapie der Schilddrüsenmalignome. Dtsch. med. Wschr. 101 (I) (1976): 835 - 839
131. Kober F., Heiss A., Keminger K., Depisch D.: Chemotherapie hochmaligner Schilddrüsentumore. Wien. Klin. Wschr. 102 (9) (1990): 274 - 276
132. Köbberling J., Pickhardt: Struma. Springer, Berlin (1986)

133. Kotzerke J., Schober O., Heintz P., Dralle H., Hundeshagen H.: Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Ergebnisse bei einem Familienscreening. Dtsch. Med. Wschr. 111 (II) (1986): 1140 - 1143
134. Ladumer D., Tötsch M., Luze T., Bangerl I., Sandbichler P., Schmid K.W.: Das maligne Hämangioendotheliom der Schilddrüse. Wien. Klin. Wschr. 102 (9) (1990): 256 - 259
135. Ladumer D., Seeber G., Schmid K., Tötsch M., Donnemiller E.: Das Tumorrezidiv am Hals nach papillärem Schilddrüsenkarzinom. Eine statistische Analyse zur Rezidivwahrscheinlichkeit nach Radikaloperation. Langenbecks Arch. Chir. 376 (1991): 203 - 207
136. Längle F., Soliman T., Neuhold N., Widhalm G., Niederle B., Roka S., Kaserer U., Dam K., Clodi M., Flores J., Loidl A., Schwarzlmüller B., Huber E., Jahl G., Wamprechtshammer K., Roka R., Study Group on multiple Endocrine Neoplasia of Austria: CD 15 (LeuM1) Immunoreactivity: Prognostic factors for sporadic and hereditary medullary thyroid cancer? World J. Surg. 18 (1994): 583 - 587
137. Lang W., Choritz H., Hundeshagen H.: Risk factors in follicular thyroid carcinomas. Am. J. Surg. Pathol. 10 (1986): 246 - 255
138. Lanz T., Wachsmuth W.: Praktische Anatomie Bd. I / 2, Springer, Berlin (1955): 254 - 256
139. Lax S.F., Beham A., Dominik K., Langsteger W.: Häufigkeit okkultter pT1 Karzinome der Schilddrüse in einem Strumaendemiegebiet (Untersuchung am Operationsgut). In: Pimpl W., Galvan G., Kogelnik D., Manfreda D., Niederle B., Schlag P., Waclawiczek H.-W. (Hrsg.): Struma maligna - Derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1993)
140. Leeper R.D.: The effect of ¹³¹I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 (1973): 1143 - 1152
141. Lenquist S.: Surgical strategy in thyroid carcinoma: A clinical review. Acta Clin. Scand. 152 (1986): 321 - 338
142. Leonardo da Vinci: Anatomische Zeichnungen aus der königlichen Bibliothek auf Schloß Windsor. Hamburger Kunstwerke 1979, Prisma Verlag. Bild 29 A
143. Lindner R., Fuhrmann J., Hammerschmidt D.: Therapiekonzepte und Langzeitergebnisse bei Schilddrüsenkarzinomen. Zentralbl. Chir. 121 (1996): 459 - 464
144. Littmann K., Magdsick G., Strötges M.W., Eigler F.W.: Intraoperative Lokalisationsmessung nach präoperativer Radiojodmarkierung zur Verbesserung der Behandlung differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Chirurg 51 (1980): 389 - 394
145. Löhrs U.: Die pathologische Anatomie der Struma maligna. Chirurg 47 (1976): 413 - 421
146. Löhrs U., Permanetter W., Spelsberg F., Beitinger M.: Das Schilddrüsenkarzinom im bayerischen Strumaendemiegebiet. Klin. Wschr. 58 (1980): 415 - 424
147. Lynn J., Gamvros O.I., Taylor S.: Medullary carcinoma of the thyroid. World J. Surg. 5 (1981): 27 - 32
148. Marchetta F.C., Sako K., Matsuura H.: Modified neck dissection for carcinoma of the thyroid gland. Am. J. Surg. 120 (1970): 452 - 455
149. Mazzaferri E.L., Young R.L., Oertel H.E., Kemmerer W.T., Page C.P.: Papillary thyroid carcinoma: The impact of therapy in 576 patients. Medicine 56 (1977): 171 - 196
150. Mazzaferri E.L., Young R.L.: Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. Am. J. Med. 70 (1981): 511 - 518

151. Mazzaferri E.L.: Papillary and follicular thyroid cancer: A selective approach to diagnosis and treatment. *Ann. Rev. Med.* 32 (1981): 73 – 91
152. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M.: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am. J. Med.* 97 (1994): 418 - 428
153. McConahey W.M., Hay I.D., Woolner L.B., van Heerden J.A., Taylor W.F.: Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin. Proc.* 61 (1986): 978 - 996
154. McHenry Ch.R., Rosen I.B., Walfish P.G.: Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid carcinoma. *Am. J. Surg.* 162 (1991): 353 - 356
155. Merkle F: Geschichte und Ikonographie des endemischen Kropfes und Kretinismus. Huber, Bern, Stuttgart, Wien (1971)
156. Mewes A., Dienemann H.: Behandlungsrichtlinien bei entzündlichen und malignen Erkrankungen der Schilddrüse. *Laryngo. Rhino. Otol.* 73 (1994): 173 - 178
157. Meybier H., Herfarth Ch., Wahl R.A., Abel U., Tschaharghane C.: Retrospektive klinische Studien als Basis für die Therapiewahl beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 54 (1983): 203 - 210
158. Michailov I., Popov A., Valkov I., Alexiev B.: Non-Hodgkin-Lymphom der Schilddrüse. *Zentralbl. allg. Pathol. Anat.* 136 (1990): 455 - 458
159. Moley J.F., Wells S.A., Dilley W.G., Tisell L.E.: Reoperation for recurrent or persistent medullary thyroid cancer. *Surgery* 114 (1993): 1090 - 1096
160. Mueller-Gaertner H.-W., Brzac H.T., Rehpenning W.: Prognostic indices for tumor relapse and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 67 (7) (1991): 1903 - 1911
161. Neracher H., Hedinger Chr.: Klassifikation der Schilddrüsenmalignome nach der Nomenklatur der WHO 1974. Nachkontrolle von 327 bösartigen Schilddrüsentumoren. *Schweiz. Med. Wschr.* 105 (32) (1975): 1000 - 1006, *Schweiz. Med. Wschr.* 105 (33): 1052 - 1056
162. Neuhold N., Lax F., Ott A., Kaiser H., Gruber-Mösenlechner U., Schmid K.W.: Inzidenz des papillären Mikrokarzinoms der Schilddrüse. Eine systematisch-prospektive Autopsiestudie (ACO-Multicenterstudie). In: Pimpl W., Galvan G., Kogelnik D., Manfreda D., Niederle B., Schlag P., Waclawiczek H.-W. (Hrsg.): *Struma maligna - Derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1993)
163. Noguchi S., Noguchi A., Murakami N.: Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis. *Cancer* 26 (1970): 1053 - 1060
164. Noguchi S., Noguchi A., Murakami N.: Papillary carcinoma of the thyroid. II. Value of prophylactic lymph node excision. *Cancer* 26 (1970): 1061 - 1064
165. Noguchi S., Murakami N., Kawamoto H.: Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. *World J. Surg.* 18 (1994): 552 - 558
166. Norton J.A., Doppmann J.L., Brennan M.F.: Localization and resection of clinically inapparent medullary carcinoma of the thyroid. *Surgery* 87 (1980): 616 - 622
167. Norton J.A., Doppman J. L., Jensen R.T.: Cancer of the endocrine system. In: De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.T.A. (Hrsg.): *Cancer - principles and practice oncology.* Lippincott, Philadelphia (1989): 1314
168. Oberdisse K., Klein E., Reinwein D.: Die Krankheiten der Schilddrüse. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Thieme, Stuttgart, New York (1980)

169. Ommer A., Bottel P., Stremmel W.: Wie gut ist die Prognose beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Dt. Gesellschaft für Chirurgie Kurzreferat Nr. 603, 113. Kongreß (1996), Berlin
170. Ozaki O., Notsu T., Hirai K., Mori T.: Differentiated carcinoma of the thyroid gland. *World J. Surg.* 7 (1983): 181 – 185
171. Ozaki O., Ito K., Kobayashi K., Suzuki A., Manabe Y.: Modified neck dissection for patients with nonadvanced, differentiated carcinoma of the thyroid. *World J. Surg.* 12 (1988): 825 - 829
172. Pabst H.W., Dirr W.: Diagnostik des follikulären Schilddrüsenkarzinoms. *Schweiz. Rundschau Med. Prax.* 71 (1982): 555 - 561
173. Pasiaka J.L., Thompson N.W., McLeod M.K., Burney R.E., Macha M.: The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J. Surg.* 16 (1992): 711 - 717
174. Permanetter W.: Maligne Schilddrüsenerkrankungen - Wert der Klassifikation für die Entscheidungsfindung. *Chirurg* 62 (1991): 509 - 517
175. Perzik S.L.: The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease. *Am. J. Surg.* 132 (1976): 480 - 483
176. Pfannenstiel P.: Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. 3. Aufl. Grosse, Berlin (1982)
177. Pfannenstiel P.: Der „kalte“ Schilddrüsenknoten. *Schweiz. Rundschau Med. Prax.* 71 (1982): 530 - 533
178. Pichlmayr R., Löhlein D.: Chirurgische Therapie. Richtlinien zur prä-, intra- und post-operativen Behandlung in der Allgemeinchirurgie. 2., völlig neubearbeitete Auflage. Springer (1991): 22 - 52
179. Pollack R.S.: Cervical lymph node metastasis of thyroid cancer. *Am. J. Surg.* 102 (1961): 388 - 394.
180. Pomorski L., Rybinski K.: Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom - Staging und Therapie. *Zentralbl. Chir.* 121 (1996): 455 - 458
181. Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 257. Auflage, de Gruyter Berlin, New York (1994)
182. Rafla S.: Anaplastic tumors of the thyroid. *Cancer* 23 (1969): 668 - 677
183. Rasbach D.A., Mondschein M.S., Harris N.L., Kaufman D.S., Wang C.: Malignant lymphoma of the thyroid gland: A clinical and pathologic study of twenty cases. *Surgery* 98 (6) (1985): 1166 - 1169
184. Razack M.S., Baffi R., Sako K.: Bilateral radical neck dissection. *Cancer* 47 (1981): 197 - 199
185. Reeve T.S., Delbridge L.: Thyroid cancers of follicular cell origin. The place of radical or limited surgery. *Prog. Surg.*, Vol. 19, in: Röher H.-D., Clark O.H. (Hrsg.): *Thyroid Tumors*. Karger, Basel (1988): 78 - 88
186. Refetoff S., Harrison J., Karanfilski B.T., Kaplan E.L., DeGroot L.J., Bekerman C.: Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation of the neck in infancy and childhood. *New Engl. J. Med.* 292 (1975): 171 - 175
187. Reiners Chr., Bömer W.: Ein differenziertes Nachsorgeprogramm für das Schilddrüsenkarzinom. *Med. Klin.* 77 (18) (1982): 515 - 519
188. Röher H.-D., Wahl R., Soyka U.F.: Struma maligna: Symptome - Differentialdiagnostik - Operationsverfahren und Nachbehandlung. *Langenbecks Arch. Chir.* 334 (Kongreßbericht 1973): 473 - 480
189. Röher H. D.: Zugänge und Radikalität bei der chirurgischen Behandlung des Schilddrüsen-Carcinoms. *Langenbecks Arch. Chir.* 359 (1983): 1 - 4

190. Röher H.-D.: Endokrine Chirurgie. Thieme, Stuttgart (1987)
191. Röhrer H.-D., Hufner M.: Maligne Schilddrüsentumoren. In: Herfarth C.H., Schlag P. (Hrsg.): Richtlinien zur operativen Therapie maligner Tumoren. Demeter, Gräfelfing (1988): 125 - 132
192. Röher H.-D. in: Wann Lappenteilresektion, wann Hemithyreoidektomie bei der Operation des isolierten Schilddrüsenknotens? Langenbecks Arch. Chir. 375 (1990): 318 - 323 (panel discussion)
193. Rösler H.: Das papilläre Schilddrüsenkarzinom in Bern heute. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 71 (1982): 541 - 554
194. Rösler H., Birrer A., Lüscher D., Kinser J.: Langzeitverläufe beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Schweiz. med. Wschr. 122 (1992): 1843 - 1857
195. Roka R., Rath Th., Niederle B., Krisch K.: Die „Radical neck dissection“ bei der Therapie der Struma maligna: Onkologische Gesichtspunkte - chirurgische Technik - Ergebnisse. Wien. Klin. Wschr. 93 (6) (1981): 211 - 212
196. Roka R., Niederle A., Fritsch A., Krisch K., Schemper M.: Die chirurgische Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Dtsch. Med. Wschr. 107 (1982): 132 - 138
197. Roka R., Niederle B., Rath Th., Wenzl E., Krisch K., Fritsch A.: Die Bedeutung der beidseitigen diagnostischen Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. Operations-taktisches Vorgehen beim Ersteingriff. Chirurg 53 (1982): 499 - 504
198. Roka R., Niederle B., Fritsch A.: Die transcervicale und transsternale Dissektion des Mediastinums beim Carcinom der Schilddrüse. Langenbecks Arch. Chir. 359 (1983): 5 - 17
199. Roka R., Niederle B., Gnant M., Längle F., Hausmanninger C., Neuhold N.: Derzeitiger Therapieplan beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Chirurg 62 (1991): 518 - 523
200. Rossi R.L., Cady B., Silverman M.L., Wool M.S., Homer T.A.: Current results of conservative surgery for differentiated thyroid cancer. World J. Surg. 10 (1986): 612 - 622
201. Rothmund M.: Schilddrüsen-Carcinom: Chirurgische Therapie. MMW 123 (2) (1981): 1360 - 1364
202. Rothmund M. in: Wann Lappenteilresektion, wann Hemithyreoidektomie bei der Operation des isolierten Schilddrüsenknotens? Langenbecks Arch. Chir. 375 (1990): 318 - 323
203. Russell M.A., Gilbert E.F., Jaeschke W.F.: Prognostic features of thyroid cancer. A long-term follow-up of 68 cases. Cancer 36 (1975): 553 - 559
204. Russell C.F., van Heerden J.A., Sizemore G.W., Edis A.J., Taylor W.F., Remine W.H., Carney J.A.: The surgical management of medullary thyroid cancer. Ann. Surg. 197 (1983): 42 - 48
205. Rybinski K., Pomorski L., Cywinski J., Brzezinski J.: The treatment of differentiated thyroid cancer on the basis of our experience of 500 cases. EuroSurgery 94, Br. J. Surg. 81 (Kongreßbericht 1994) Suppl. 1: 45
206. Sailer R., Horster F.A.: Chirurgie der Schilddrüse. Praktische Chirurgie, Band 98, Enke Verlag Stuttgart (1986)
207. Sako K., Marchetta F.C., Razack M.S., Shedd D.P.: Modified radical neck dissection for metastatic carcinoma of the thyroid. Am. J. Surg. 150 (1985): 500 - 502
208. Samaan N.A., Maheshwari Y.K., Nader S., Hill C.S., Schultz P.N., Ibanez M.L., Litton C.E.: Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: An analysis of 706 cases. J. Clin. Endocrinol. Metab. 56 (1983): 1131 - 1138
209. Samaan N.A., Schultz P.N., Hickey R.C.: The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: A retrospective review of 1599 patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 75 (1992): 714 - 720

210. Samel S., Käufer C.: Zur Notwendigkeit der Thyreoidektomie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. *Langenbecks Arch. Chir.* 380 (1995): 260 - 265
211. Sander Th., Schedding U., Backmann L.: Die Rekurrensparese in der Schilddrüsenchirurgie. In: Kozuschek W., Reith H.B. (Hrsg.): *Aktuelles in der Chirurgie. 8. Tagung der chirurg. Kliniken der Krankenhäuser der Bundesknappschaft.* Karger, Basel (1996): 1 - 3
212. Sartorelli B., Glanzmann C., Lutolf U.M.: Langzeitergebnisse nach Radiojodbehandlung von Patienten mit metastasiertem follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinom. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 79 (49) (1990): 1523 - 1530
213. Sautter-Bühl M.L., Heinze H.G.: Externe Strahlentherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Dtsch. med. Wschr.* 117 (1992): 665 - 668
214. Scanlon E.F., Kellogg J.E., Winchester D.P., Larson R.H.: The morbidity of total thyroidectomy. *Arch. Surg.* 116 (1981): 568 - 571
215. Schäffer R., Ormanns W.: Immunhistochemischer Nachweis von Faktor-VIII-Antigen in malignen Hämangioendotheliomen der Schilddrüse. Ein Beitrag zur Histogenese. *Schweiz. Med. Wschr.* 113 (16) (1983): 601 - 605
216. Scheidt A., Käufer C.: Stellenwert der zweizeitigen Thyreoidektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Akt. Chir.* 27 (1992): 121 - 125
217. Schelfhout L.J.D.M., Creutzberg C.L., Hamming J.F., Fleuren G.J., et al.: Multivariate analysis of survival in differentiated thyroid cancer: The prognostic significance of the age factor. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 24 (1988): 331 - 337
218. Scherubl H., Raue F., Ziegler R.: Kombinationstherapie von Adriamycin, Cisplatin und Vindesin beim C-Zell-Karzinom der Schilddrüse. *Onkologie* 13 (3) (1990): 198 - 202
219. Scheumann G.F., Wegener G., Kemnitz J., Dralle H.: Das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom: Verbesserte Therapieergebnisse nach radikalem Ersteingriff und früh-postoperativer Radiatio. *Helv. Chir. Acta.* 57 (1) (1990): 57 - 60
220. Scheumann G.F., Wegener G., Dralle H.: Radikale chirurgische Intervention mit konventioneller Radiatio versus multimodalem Therapieschema beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Wien. Klin. Wschr.* 102 (9) (1990): 271 - 273
221. Scheumann G.F., Grimm O., Wegener G., Hundeshagen H., Dralle H.: Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J. Surg.* 18 (4) (1994): 559 - 567; discussion: 567 - 568
222. Schlumberger J., Tubiana M., DeVathaire F., et al.: Long term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63 (1986): 960 - 970
223. Schröder S., Pfannschmidt N., Dralle H., Arps H., Böcker W.: The encapsulated follicular carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 35 cases. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat.* 402 (3) (1984): 259 - 273
224. Schröder D.M., Chambors A., France C.J.: Operative strategy for thyroid cancer. Is total thyroidectomy worth the price? *Cancer* 58 (1986): 2320 - 2328
225. Schröder S., Kastendieck H., Böcker W.: Das okkulte papilläre Schilddrüsenkarzinom. *Dtsch. med. Wschr.* 111 (1) (1986): 582 - 586
226. Schröder S., Dralle H., Rehenning W., Böcker W.: Prognosekriterien des papillären Schilddrüsenkarzinoms. Morphologisch-klinische Analyse von 202 Tumorfällen. *Langenbecks Arch. Chir.* 371 (1987): 263 - 280

227. Schröder S., Böcker W., Baisch H., Bürk C.G., et al.: Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. *Cancer* 61 (1988): 806 - 816
228. Schumann J.: Operative Therapie der Schilddrüsenkarzinome. *Med. Klin.* 82 (21) (1987): 742 - 747
229. Schwemmler K.: Lymphadenektomie im Halsbereich. *Chirurg* 60 (1989): 125 - 132
230. Schäffer K., Senninger N., Roth H., Buhr J.J.: Chirurgisches Vorgehen bei Kindern mit medullärem Schilddrüsenkarzinom unter Berücksichtigung der MEN Typ II A + B. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Kurzfachreferat Nr. 607, 113. Kongreß (1996) Berlin
231. Shimaoka K., Schoenfeld D.A., De Wys W.D., Creech R.H., DeConti R.: A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 56 (1985): 2155 - 2160
232. Simon D., Goretzki P.E., Witte J., Röher H.-D.: Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 20 (1996): 860 - 866
233. Simpson W.J., McKinney S.E., Panzarella T., Carruthers J.S., Gospodarowicz M.K., Sutcliffe S.B.: Papillary and follicular thyroid cancer: Prognostic factors in 1578 patients. *Am. J. Med.* 83 (1987): 479 - 488
234. Sirota D.K., Segal R.L.: Primary lymphomas of the thyroid gland. *JAMA* 242 (1979): 1743 - 1745
235. Safa A.M., Schuhmacher O.P., Rodriguez-Antunez A.: Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (¹³¹I) for hyperthyroidism. *New Engl. J. Med.* 292 (4) (1975): 167 - 171
236. Soliman T.: Das papilläre Mikrokarzinom der Schilddrüse. *Wien. Klin. Wschr.* 105 (20) (1993): 591 - 594
237. Spelsberg F., Günther B., Heberer G.: Präoperative Aspekte und chirurgische Behandlung der Struma maligna. *Chirurg* 47 (1976): 429 - 434
238. Stacher A., Höcker P. (Hrsg): Lymphknotentumoren. Urban & Schwarzenberg, München, Baltimore, Wien (1979)
239. Starnes H.F., Brooks D.C., Pinkus G.S., Brooks J.R.: Surgery for thyroid carcinoma. *Cancer* 55 (1985): 1376 - 1381
240. Staunton M.D., Skeet R.G.: Thyroid cancer: Prognosis in 469 patients. *Br. J. Surg.* 66 (9) (1979): 643 - 647
241. Sugino K., Ito K., Mimura T., Ozaki O., Kawano M., Kitamura Y., Iwabuchi H.: The enucleation of thyroid tumors indeterminate before surgery as papillary thyroid carcinoma: Should immediate reoperation be performed? *Surg. Today, Jpn. J. Surg.* 24 (1994): 305 - 308
242. Tashjian Jr. A.H., Wolfe H.J., Voelkel E.F.: Human calcitonin. Immunologic assay, cytologic localization and studies on medullary thyroid carcinoma. *Am. J. Med.* 56 (1974): 840 - 849
243. Tallroth E., Wallin G., Lundell G., Löwhagen T., Einhorn J.: Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid cancer. *Cancer* 60 (7) (1987): 1428 - 1431
244. Taylor S., Steiner H., Egdal H.R., Röher H.D.: Diagnosis and treatment of thyroid cancer. *Langenbecks Arch. Chir.* 343 (1976): 1 - 10 (panel discussion)
245. Tennvall J., Björklund A., Möller T., Ranstam J., Akermann M.: Prognostic factors of papillary, follicular and medullary carcinomas of the thyroid gland. Retrospective multivariate analysis of 216 Patients with a median follow-up of 11 years. *Acta Radiologica Oncology* 24 Fasc. 1 (1985): 17 - 24

246. Tennvall J., Björklund A., Möller T., Ranstam J., Akemann M.: Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? *Cancer* 57 (1986): 1405 - 1414
247. Thalman A.: Die Häufigkeit der Struma maligna am Berner Pathologischen Institut von 1910 - 1950 und ihre Beziehung zur Jodprophylaxe des endemischen Kropfes. *Schweiz. Med. Wschr.* 84 (1954): 473 - 478
248. Thompson N.W., Harness J.K.: Complications of total thyroidectomy for carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 131 (5) (1970): 861 - 868
249. Tisell L.E., Hansson G., Jansson S., Salander H.: Reoperations in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 99 (1) (1986): 60 - 66
250. Tollefsen H.R., Shah J.P., Huvos A.G.: Papillary carcinoma of the thyroid. Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. *Am. J. Surg.* 124 (1972): 468 - 472
251. Tscholl-Ducommun J., Hedinger C.: Papillary thyroid carcinomas. Morphology and prognosis. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat.* 396 (1982): 19 - 39
252. Tubiana M., Schlumberger M., Rougier P., Laplanche A., Benhamou E., Gardet P., Caillou B., Travagli J.-P., Parmentier C.: Long term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 55 (1985): 794 - 804
253. Udelsman R., Lakatos E., Ladenson P.: Optimal surgery of papillary thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 20 (1996): 88 - 93
254. UICC International Union against Cancer: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Hermanek P., Scheibe O., Spiessl B., Wagner G. (Hrsg.), 4. Auflage, 2. Revision, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest (1992)
255. Van Heerden J.A., Grant C.S., Gharib H., Hay I.D., Ilstrup D.M.: Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann. Surg.* 212 (1990): 395 - 401
256. Vickery Jr. A.L., Wang C.A., Walker A.M.: Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 60 (11) (1987): 2587 - 2595
257. Wahl R., Nievergelt J., Röher H.-D., Oellers B.: Radikale Thyreoidektomie wegen maligner Schilddrüsentumoren. *Dtsch. med. Wschr.* 102 (1977): 13 - 20
258. Wahl R.A., Goretzki P.E., Joseph K., Röher H.-D.: Radikalitätsprinzipien bei der Operation maligner Schilddrüsentumoren. *Langenbecks Arch. Chir.* 366 (Kongreßbericht 1985): 61 - 68
259. Wahl R.A., Branscheid P.E., Goretzki P.E., Röher H.-D.: Chirurgische Therapie des C-Zell-Karzinoms. In: Bömer W., Reiner Ch. (Hrsg.): Schilddrüsenmalignome. Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Schattauer, Stuttgart (1987)
260. Wahl R.A., Röher H.-D.: Surgery of C Cell Carcinoma of the Thyroid. *Prog. Surg.*, Vol. 19, in: Röher H.-D., Clark O.H. (Hrsg.): *Thyroid Tumors*. Karger, Basel (1988): 100 - 112
261. Walgenbach S., Sternheim E., Bittinger F., Junginger Th.: Operative Therapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Zentralbl. Chir.* 122 (1997): 252 - 258
262. Wanebo H.J., Andrews W., Kaiser D.L.: Thyroid cancer. Some basic considerations. *Am. J. Surg.* 142 (1981): 474 - 479
263. Weber M.J.: Klinik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Schweiz. Rundschau Med. Prax.* 71 (1982): 567 - 569
264. Wells S.A., Baylin S.B., Gann D.S., Farrell R.E., Dilley W.G., Preissing S.H., Linehan W.M., Cooper C.W.: Medullary thyroid carcinoma: Relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Ann. Surg.* 188 (3) (1978): 377 - 383

- 265.** Wells Jr. S.A., Baylin S.B., Leight G.S., Dale J.K., Dilley W.G., Famdon J.R.: The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma. *Ann. Surg.* 195 (5) (1982): 595 – 599
- 266.** Wells S.A., Baylin S.B., Johnsrude I.S., Harrington D.P., Mendelsohn G., Ontjes D.J., Cooper C.W.: Thyroid venous catheterization in the early diagnosis of familial medullary thyroid carcinoma. *Ann. Surg.* 196 (1982): 505 - 511
- 267.** Werner B., Abele J., Alveryd A., Björklund A., Franzén S., Granberg P.O., Landberg T., Lundell G., Löwenhagen T., Sundblad R., Tennvall J.: Multimodal therapy in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 8 (1984): 64 - 70
- 268.** Williams E.D., Doniach I., Bjarason O., Michie W.: Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer* 39 (1977): 215 - 222
- 269.** Winship R., Rosvoll R.V.: Childhood thyroid carcinoma. *Cancer* 14 (1961): 734 - 743
- 270.** Witte J., Goretzki P.E., Simon D., Röher H.-D.: Ist die totale Thyreoidektomie und Lymphknotendisektion zur Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome im Kindesalter angezeigt? Dt. Gesellschaft für Chirurgie, Kurzreferat Nr. 605, 113. Kongreß (1996), Berlin
- 271.** Witte J., Schlotmann U., Simon D., Dotzenrath C., Ohmann C., Goretzki P.E.: Bedeutung der Lymphknotenmetastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome und C-Zell-Karzinome für deren Prognose - eine Metaanalyse. *Zentralbl. Chir.* 122 (1997): 259 - 265
- 272.** Woolner L.B., McConahey W.M., Beahrs O.H., Black B.M.: Primary malignant lymphoma of the thyroid. Review of forty-six cases. *Am. J. Surg.* 111 (1966): 502 - 505
- 273.** Woolner L.B., Beahrs O.H., Black B.M., McConahey W.M., Keating F.R.: Classification and prognosis of thyroid cancer: A study of 885 cases observed in a thirty year period. *Am. J. Surg.* 102 (1961): 354 - 387
- 274.** Zimmermann D., Hay I.D., Gough I.R., Goellner J.R., Ryan J.J., Grant C.S., McConahey W.M.: Papillary thyroid carcinoma in children and adults: Long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 104 (1988): 1157 - 1166
- 275.** Zukschwerdt L., Bay V., Franke H.D., Montz R., Schneider C.: Die maligne Struma. *Chirurg* 39 (1968): 163 - 167

Mein aufrichtigster Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. W. Hamelmann für die Überlassung des Themas, für die besondere Betreuung der Dissertationsarbeit und vor allem für die tatkräftige Unterstützung zum richtigen Zeitpunkt.

Danken möchte ich Herrn Dr. U. Mäder für die Anleitung und Ratschläge zur Statistik und allen Mitarbeitern des Tumorzentrums der Universität Würzburg für die freundliche Unterstützung und die Möglichkeit der Einsichtnahme in die Unterlagen des Tumorregisters der Universität Würzburg.

Herrn Dr. med. G. Ott vom Pathologischen Institut der Universität Würzburg möchte ich herzlich danken für die freundliche Überlassung der histologischen Fotos.

Zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank einem unvergessenen Freund für die moralische Unterstützung.

LEBENS LAUF

Name: Ute Gabriele Hilfinger

geboren: 12. Juli 1961, in Ulm (Baden-Württemberg)

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Oskar J. Hilfinger, freier Architekt
Rita Hildegard Hilfinger, geb. Hanser, Kontoristin

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1967 - 1969 - Friedrichsau-Grundschule Ulm
1969 - 1971 - Eichenplatz-Grundschule Ulm
1971 - 1973 - Hans und Sophie Scholl-Gymnasium Ulm
1973 - 1981 - Schubart Gymnasium Ulm
02.06.1981 - Allgemeine Hochschulreife

Tätigkeiten: 1981 - 1982 - Schwesternhelferinnen-Kurs beim DRK
in Tauberbischofsheim
- Pflegedienst an der Universitätsklinik Ulm
- Praktikum beim Garten- und Friedhofamt Ulm

Studium: 1982 - 1983 - Studium der Geologie (Diplom) an der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1983 - 1990 - Studium der Humanmedizin an der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
11.04.1986 - Ärztliche Vorprüfung
16.04.1987 - 1. Teil der Ärztlichen Prüfung
27.09.1989 - 2. Teil der Ärztlichen Prüfung
Praktisches Jahr: - Chirurgie und Innere Medizin
am Landkrankenhaus Coburg
- Wahlfach: Orthopädie
an der Orthopädischen Klinik der
Universität Würzburg, König-Ludwig-Haus
24.10.1990 - 3. Teil der Ärztlichen Prüfung

Ärztin im Praktikum: 01.12.1990 - 31.05.1992
Orthopädische Klinik der Universität Würzburg, König-Ludwig-Haus

Approbation: 21. Juli 1992

Assistenzärztin: 01.09.1992 - 28.02.2000
Wissenschaftliche Mitarbeiterin des Tumorzentrums der
Universität Würzburg an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

01.04.2001 - 31.12.2004
Assistenzärztin in der Chirurgischen Abteilung des
Carl von Hess-Krankenhaus, Hammelburg

seit 01.01.2005
Assistenzärztin am Rhön-Klinikum in der Chirurgischen Abteilung
des Krankenhaus Hammelburg