

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
des Klinikums der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle



Komplettierungsoperation beim Schilddrüsenkarzinom

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

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Jens Assmann
geboren am 04. Oktober 1971 in Querfurt

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H. Dralle
2. Prof. Dr. med. U. Schneyer
3. Prof. Dr. med. J. Hauss

06.05.2003

19.04.2004

urn:nbn:de:gbv:3-000006537

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000006537>]

REFERAT

Bei postoperativer Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms durch den Pathologen nach Operation einer vermeintlich benignen Schilddrüsenerkrankung stellt sich mit Ausnahme des nicht-oxiphilen, unifokalen, nicht metastasierten Mikrokarzinoms eines PTC bei nicht adäquatem Resektionsausmaß die Indikation zur Komplettierungsoperation.

Anhand von 153 Patienten, bei denen vom 01.01.1990-31.12.1999 eine Komplettierungsoperation wegen eines Schilddrüsenkarzinoms durchgeführt wurde, wurden Indikation, Zeitpunkt und Ausmaß des Eingriffs sowie die dem Tumortyp und – stadium angemessene Therapie analysiert. Aufgrund unterschiedlicher Strategien zu verschiedenen Zeiträumen erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen (Komplettierungsoperationen 01.01.1990 - 31.10.1994: Gruppe A; 01.11.1994 - 31.12.1999: Gruppe B), wobei in Gruppe B ausgedehntere Resektionsausmaße durchgeführt und mikrochirurgische Präparationstechniken (Lupenbrille, Bipolarpinzette) angewandt wurden.

Bei mehr als 90% der Patienten wurde vor der Erstoperation eine uni- bzw. multinoduläre Struma nachgewiesen. Eine Szintigraphie wurde bei 90% der Patienten durchgeführt und erbrachte in 85% den Befund eines kalten Knotens. Die Feinnadelaspirationszytologie kam nur bei 35% der Patienten zum Einsatz. Bei Vorliegen eines kalten Schilddrüsenknotens war das Ausmaß der Thyreoidektomie bei fast 70% der Patienten nur subtotal. Tumorrestgewebe wurde in ca. 25% der differenzierten und in ca. 50% der medullären Schilddrüsenkarzinome nachgewiesen. Sowohl PTC (pT1 18% - pT4 50%) als auch MTC (pT1 25% - pT4 100%) zeigten mit Zunahme der pT-Kategorie einen steigenden Anteil an Tumorrestgewebe. Lymphknotenmetastasierungen wurden bei ca. 20% der Patienten mit PTC und bei nur 6% der Patienten mit FTC diagnostiziert. Patienten mit MTC waren in fast 70% der Fälle nodal-positiv. Zusätzlich nach KOP aufgetretene temporäre bzw. permanente Rekurrensparesen waren in Gruppe A in 10% bzw. 15% und in B (trotz ausgedehnterem Resektionsausmaß) in 8,3% bzw. 3,0% der Fälle zu verzeichnen. Temporäre bzw. permanente Hypokalziämien traten in A in 5% bzw. 20% und in B in 7,5% bzw. 1,5% zusätzlich nach KOP auf.

Anhand der Ergebnisse ergibt sich die Forderung nach grundsätzlicher Durchführung einer FNAZ, vor allem beim Vorliegen kalter Solitärknoten. Aufgrund der häufigen Lymphknotenmetastasierung beim MTC und PTC ist vor allem bei Patienten mit diesen Tumortypen das Konzept der Lymphadenektomie begründet. Da alle Patienten mit permanenten Rekurrensparesen bzw. Hypokalziämien primär nur subtotal reseziert worden waren, sollte die Indikation zur Hemithyreoidektomie immer bei dem Befund ipsilateraler kalter Knoten gestellt werden.

Assmann, Jens: Komplettierungsoperation beim Schilddrüsenkarzinom.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss. 79 Seiten, 2003

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
0	Verzeichnis der Abkürzungen	0
1	Einleitung und Zielstellung	1
2	Material und Methoden	5
2.1	Definitionen	5
2.2	Indikation und Ausmaß der Komplettierungsoperation	5
2.3	Histo- und zytopathologische Klassifikation	6
2.4	Stadieneinteilung	6
2.5	Kompartimenteinteilung	6
2.6	Erfassungsbogen	7
2.7	Follow-up	8
2.8	Ausschlusskriterien	8
2.9	Prozentangaben	8
2.10	Statistische Auswertung	8
3	Ergebnisse	9
3.1	Erstoperation	9
3.1.1	Geschlecht	9
3.1.2	Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstoperation	9
3.1.3	Indikation zur Erstoperation	11
3.1.4	Szintigraphie	11
3.1.5	Feinnadelpunktionszytologie	12
3.1.6	Resektionsausmaß zum Zeitpunkt der Erstoperation	14
3.1.7	Intraoperative Schnellschnittuntersuchung	15
3.1.8	Histopathologie	17
3.1.9	Maximaler Tumordurchmesser	17
3.2	Komplettierungseingriff	18
3.2.1	Zeitintervall zwischen Primäroperation und Komplettierungseingriff	18
3.2.2	Ausmaß der Komplettierungsoperation	20

3.2.3	Tumorrestgewebe	22
3.2.4	Fokalität der Schilddrüsenkarzinome	23
3.2.5	Lymphknotenmetastasen	26
3.2.6	Tumorinfiltration im Weichteilgewebe	31
3.2.7	Umklassifizierung der TNM – Kategorien	33
3.2.8	Rekurrensparesen	35
3.2.9	Hypoparathyreoidismus	39
3.2.10	Andere Komplikationen	42
3.3	Follow-up	43
3.3.1	Rezidive	43
3.3.2	Todesfälle	43
4	Diskussion	45
4.1	Erstoperation	45
4.1.1	Geschlecht und Alter	45
4.1.2	Indikation und präoperative Diagnostik des Ersteingriffs; Histologie	47
4.1.3	Operationsausmaß und intraoperative Schnellschnittuntersuchung zum Zeitpunkt der Erstoperation	50
4.2	Komplettierungseingriff	51
4.2.1	Operationsausmaß der Komplettierungsoperation (Thyreoidektomie)	51
4.2.2	Multifokalität und Tumorrestgewebe nach Komplettierungsoperation	52
4.2.3	Ausmaß der Lymphadenektomie, Lymphknoten- metastasen und Weichgewebismetastasen	54
4.2.4	Rekurrensparesen und Hypoparathyreoidismus	56
4.2.5	Zeitintervall zwischen Primär- und Komplettierungsoperation	59
5	Schlussfolgerung und Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis	63
7	Thesen	77

Lebenslauf

Erklärung

Danksagung

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

AZ , Allgemeinzustand

FNAZ, Feinadelaspirationszytologie

ST, einseitig subtotale Thyreoidektomie

ST + ST, beidseitig subtotale Thyreoidektomie

HT, Hemithyreoidektomie

HT + ST, Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion

TT, totale Thyreoidektomie

PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom

FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom

sMTC, sporadisches medulläres Schilddrüsenkarzinom

hMTC, hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom

UTC, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom

KOP, Komplettierungsoperation

POP, Primäroperation

K1, zerviko-zentrales Kompartiment

K2, zerviko-laterales Kompartiment rechts

K3, zerviko-laterales Kompartiment links

K4, mediastinales Kompartiment

TRG, Tumorrestgewebe

LAE, Lymphadenektomie

1 EINLEITUNG UND ZIELSTELLUNG

Benigne Schilddrüsenerkrankungen gehören in dem Endemiegebiet Deutschland zu den häufigen Erkrankungen; dabei nehmen Knotenstrumen den größten Teil ein. Bei ca. 5% der uninodulären Knotenstrumen liegt eine maligne Erkrankung vor. Schilddrüsenkarzinome werden aber auch bei Vorliegen von multinodulären Knotenstrumen und selten bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse (z.B. im Rahmen eines M. Basedow) diagnostiziert.

Da aufgrund der nicht selten kleinen Tumorgröße und der häufig hohen Differenzierung Schilddrüsenkarzinome präoperativ nicht immer nachweisbar sind, werden Schilddrüsenkarzinome oft erst nach Operation einer vermeintlich benignen Schilddrüsenerkrankung durch den Pathologen diagnostiziert. In der Regel entspricht das Ausmaß der primär durchgeführten Schilddrüsenresektion nicht dem Resektionsausmaß, welches durchgeführt worden wäre, wäre die Existenz des Schilddrüsenkarzinoms bereits präoperativ bekannt gewesen.

In diesen Fällen besteht dann die Frage nach der Indikation, dem Zeitpunkt und dem Ausmaß einer Komplettierungsoperation. Dem unterschiedlichen biologischen Verhalten papillärer (PTC), follikulärer (FTC), medullärer (MTC) und undifferenzierter (UTC) Schilddrüsenkarzinome entsprechend wird eine differente Therapie nicht nur in Abhängigkeit vom Tumorstadium, sondern auch vom Tumortyp angewandt. Generell wird dabei lediglich bei nicht-oxyphilen, unifokalen, nicht metastasierten Mikrokarzinomen (< 1cm) eines PTC ohne Nachweis eines Tumorrestes keine Komplettierungsoperation empfohlen, da bei diesen Tumoren die subtotale Schilddrüsenresektion vom onkologischen Standpunkt aus betrachtet als ausreichend angesehen wird (43). Beim FTC wird wegen der schon oft vorliegenden hämatogenen Metastasierung eine Komplettierungsoperation notwendig, um Radiojod zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken einzusetzen (8, 14, 36). Beim sporadischen MTC kann eine subtotale Schilddrüsenresektion dann ausreichend sein, wenn der sensitive Tumormarker Calcitonin postoperativ basal und stimuliert im Normbereich liegt (84). Langzeitergebnisse liegen diesbezüglich noch nicht vor. Hingegen besteht bei der hereditären Form des MTC stets die Indikation zur Komplettierungsoperation, da jede C-Zelle das Potential zur malignen Entartung in sich birgt. Beim UTC ist eine Heilung fast nie möglich. Eine Komplettierungsoperation sollte erfolgen, wenn mit ihrer Hilfe eine signifikante Tumormassenreduktion bei akzeptabler Morbidität erfolgen kann, ohne dass dabei eine postoperative notwendige externe Radiation unnötig hinausgezögert wird.

Komplettierungsoperationen (Tab. 1a) (4, 26, 37 , 74, 98, 101) gehen als Rezidiveingriffe mit einem gegenüber dem Primäreingriff (Tab. 1b) (7, 40, 41, 69, 71, 83, 90, 99, 118) erhöhten Morbiditätsrisiko einher. Dieses hängt nicht nur vom Ausmaß der Komplettierungsoperation, sondern auch deren Zeitpunkt ab. Hierbei wird ein Zeitraum innerhalb der ersten Woche bzw. drei Monate nach Primäroperation empfohlen (1, 18, 70, 102) (Tab. 2).

Tab. 1a

Rekurrensparesen und Hypoparathyreoidismen nach Komplettierungseingriffen beim Schilddrüsenkarzinom

Autor (Jahr) (n)	RP temporär (%)	RP permanent (%)	HP temporär (%)	HP termanent (%)
Auguste (1990) (n=80)	2,5	0	12,5	0
De Jong (1992) (n=100)	2	0	3	0
Pasieka (1992) (n = 60)	5	0	8	1,7
Levin (1992) (n =102)	1	1	4	0
Eroglu (1995) (n = 59)	3,4	1,7		
Pezullo (1997) (n = 32)	5,6	2,8	2,8	2,8

RP Rekurrensparese;HP Hypoparathyreoidismen

Tab. 1b**Rekurrensparesen und Hypoparathyreoidismen nach Primäroperation gutartiger Schilddrüsenerkrankungen**

Autor (Jahr) (n)	RP temporär (%)	RP permanent (%)	HP temporär (%)	HP permanent (%)
Gemsenjäger (1992) (n=1138)		1,6		0,4
Jatzko (1994) (n=12211)*	6,2	3,8		
Miller (1995) (n = 1147)	6,5	1,7	1,4	0,2
Seiler (1996) (n = 1815)		1,4		0,5
Koch(1996) (n = 800)	0,5	0		0,5
Nielsen (1998) (n = 457)	2,7	0,7		1,3
Pattou (1982) (n = 2981)*			10,9	2,5
Friedrich (1998) (n = 608)	5,1	2,1		
Bergamaschi (1998) (n = 1163)	2,9	0,3	20	4,0

* Literaturzusammenstellung; RP Rekurrensparese;HP Hypoparathyreoidismen

Tab. 2**Morbidität in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Primär- und Komplettierungsoperation**

Autor (Jahr) (n)	Zeitintervall	n	RP n (%)	HP n (%)
Keminger (1989) (n=115)	1.– 4. Tag	9	0	
	5. – 7. Tag	46	10 (22)	
	1 – 2 Wochen	46	17 (37)	
	> 2 Wochen	14	6 (43)	
Eroglu (1995) (n=165)	0 – 4 Wochen (v.a. erste Woche)	27	1 (3,7)	0
	1 – 6 Monate	120	10 (8,3)	11 (9,2)
	> 6 Monate	18	3 (16,6)	0
Raja (1987)* (n=149)	Empfehlung KOP 3 Monate nach Primäroperation (erhöhte Komplikationsrate 2. und 3. Woche nach Ersteingriff)			
Calabro (1988)* (n=66)	Empfehlung KOP 1. Woche bzw. 3 Monate nach Primäroperation			
Agarwal (1996)* (n=19)	Empfehlung KOP 1. Woche bzw. 3 Monate nach Primäroperation			

* keine Zahlenangaben; RP Rekurrensparese;HP Hypoparathyreoidismen

Anhand von 153 konsekutiven Patienten, bei denen vom 01.01.1990-31.12.1999 in der Universitäts- und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eine Komplettierungsoperation vorgenommen wurde, sollten daher folgende Fragen analysiert werden:

1. Welche prä- bzw. intraoperativen Untersuchungen wurden beim Primäreingriff mit welchem Erfolg eingesetzt? Erfordern bestimmte szintigraphische präoperative Befunde ein bestimmtes Prozedere (Feinnadelaspirationszytologie, Schnellschnitt, Operationsausmaß des Ersteingriffs)?
2. Wie häufig wird residuales Tumorgewebe im Schilddrüsenrest bzw. in lokoregionalen Lymphknoten nachgewiesen, welche Schlussfolgerungen ergeben sich hieraus für das operative Behandlungskonzept hinsichtlich Indikation und Ausmaß der Komplettierungsoperation?
3. Welche Komplikationen treten in welcher Frequenz nach Komplettierungsoperationen auf? Wann ist der günstigste Zeitpunkt zur Komplettierungsoperation?

2 MATERIAL UND METHODEN

Vom 01.01.1990-31.12.1999 wurde bei 153 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom in der Universitäts- und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eine Komplettierungsoperation durchgeführt.

2.1 Definitionen

Komplettierungsoperationen sind Reoperationen an der Schilddrüse, die nach primär nicht-totaler Thyreoidektomie aufgrund des erst postoperativ histopathologischen Nachweises eines Schilddrüsenkarzinoms durchgeführt werden.

Tumorrestgewebe bei Komplettierungsoperationen wurde definiert als histopathologisch nachgewiesener Rest des Schilddrüsenkarzinoms.

Die Bezeichnung "kontralateral" bezeichnet Tumorgewebe, welches auf der kontralateralen Seite in Bezug auf den größten Primärtumor liegt.

Im Rahmen der Komplettierungsoperation wird neben der Restthyreoidektomie zusätzlich eine Lymphadenektomie durchgeführt. Die systematische Lymphadenektomie besteht im Gegensatz zur selektiven Lymphadenektomie in der vollständigen „en bloc“-Resektion eines anatomisch definierten Kompartments inklusive aller darin enthaltenen Lymphknoten und Lymphbahnen und des von Hüllfaszien begrenzten Fettbindegewebes (31).

2.2 Indikation und Ausmaß der Komplettierungsoperation

Die Indikation zur Komplettierungsoperation wurde gestellt, wenn (1) Resttumorverdacht in der Schilddrüse bestand (R1/2-Resektion oder multifokaler Primärtumor), wenn (2) wegen nachgewiesener Lymphknoten- oder Fernmetastasen die Indikation zur Radiojoddiagnostik und/oder -therapie, deren Voraussetzung die totale Schilddrüsenentfernung ist, bestand oder wenn (3) dies aufgrund der Primärtumorgröße (Tumordurchmesser >1cm) indiziert war.

Das Resektionsausmaß der Komplettierungsoperation schloss neben der kompletten Entfernung von Schilddrüsenrestgewebe vor dem 01.11.1994 die fakultative, nach dem 01.11.1994 die obligate zervikozentrale Lymphadenektomie ein. Daher erfolgte eine

Unterteilung in 2 Gruppen. Von den 153 Patienten in dieser Studie wurden 20 Patienten im Zeitraum vom 01.01.1990–31.10.1994 (Gruppe A) und 133 Patienten im Zeitraum vom 01.11.1994–31.12.1999 (Gruppe B) operiert.

2.3 Histo- und zytopathologische Klassifikation

Die histologische Klassifikation erfolgte entsprechend der WHO-Klassifikation für Schilddrüsenkarzinome (61), die Einteilung der zytologischen Befunde nach Schmid (115).

2.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der TNM–Klassifikation der UICC (1994).

2.5 Kompartimenteinteilung

Die Einteilung des lokoregionären Lymphknotensystems erfolgte nach der Kompartimenteinteilung nach Dralle (31) (Abb.1).

Kompartiment 1 :

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

Kompartiment 2 und 3 :

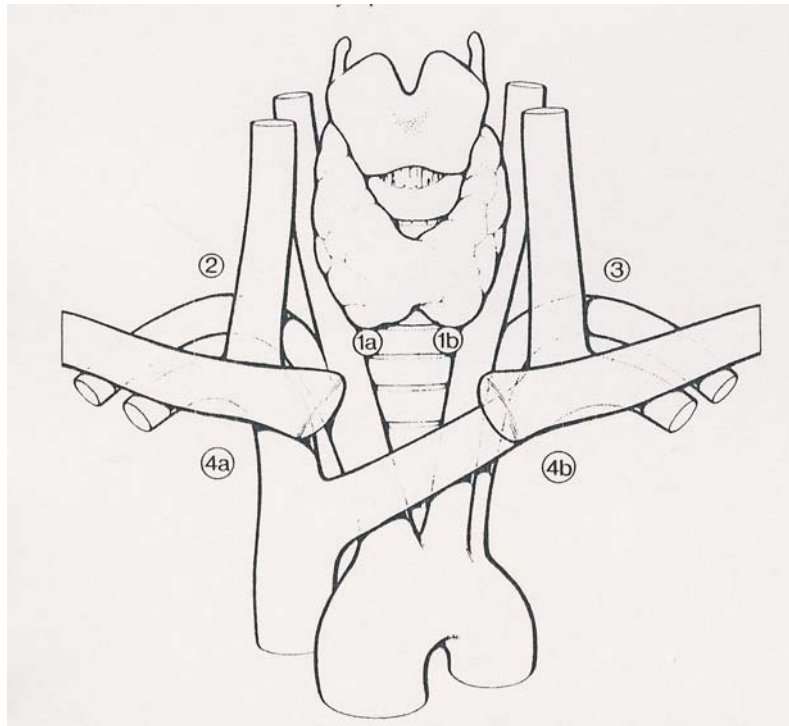
rechtes (K2) und linkes (K3) zervikolaterales Lymphknotensystem zwischen der Gefäßscheide und dem Musculus trapezoideus, von der Vena subclavia bis zum Nervus hypoglossus, anterior, posterior und zwischen den Faszikeln des Plexus brachialis.

Kompartiment 4 :

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

Abb. 1

Kompartimenteinteilung des lokoregionären Lymphknotensystems (Dralle, 1992)



1a, zervikozentrales Kompartiment rechts; 1b, zervikozentrales Kompartiment links; 2, zervikolaterales Kompartiment rechts; 3, zervikolaterales Kompartiment links; 4a, mediastinales Kompartiment rechts; 4b, mediastinales Kompartiment links;

2.6 Erfassungsbogen

Die Daten zur Erstoperation und zum Komplettierungseingriff entnehmen wir den chirurgischen Krankenakten der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Für jeden Patienten wurden folgende Daten erfasst: Alter des Patienten bei Diagnose der Erkrankung, Geschlecht, Operationsindikation, szintigraphische, sonographische und feinnadelaspirationszytologische Befunde, Resektionsausmaß der Erstoperation, Ergebnisse der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung, Karzinomtyp, maximaler Durchmesser und Lokalisation des Primärtumors, TNM-Klassifikation nach Erstoperation, Komplikationen, Zeitintervall zwischen Erstoperation und Komplettierungseingriff, Vorliegen von Tumorrestgewebe, Angaben zur Lymphknotenmetastasierung, TNM-Klassifikation nach Komplettierungseingriff, Angaben über Darstellung, Infiltration und Resektion der Nervi recurrentes, Komplikationen, Follow-up.

2.7 Follow-up

Die Daten zum Follow-up wurden durch schriftliche bzw. telefonische Befragung der Hausärzte erhoben. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 36 Monate (Range: 6-120 Monate).

2.8 Ausschlusskriterien

Ausgenommen von der Untersuchung waren Patienten, bei denen die Erstoperation in einer alleinigen Schilddrüsen- bzw. Lymphknotenbiopsie bestand sowie Patienten, bei denen ein Rezidiv (Tumornachweis >6 Monate nach Erstoperation) eines Schilddrüsenkarzinoms vorlag.

2.9 Prozentangaben

Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgte durchgehend auch bei kleinen Zahlenmengen eine Prozentangabe.

2.10 Statistische Auswertung

Die Analysen der gewonnenen Daten erfolgte mit Hilfe von Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Erstoperation

Bei 23 von 153 Patienten (15,0%), 2 von 20 Patienten (10,0%) aus Gruppe A und 21 von 133 Patienten (15,8%) aus Gruppe B erfolgte die Erstoperation in der Klinik für Allgemeinchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, bei den übrigen 130 Patienten (85,0%) auswärtig.

3.1.1 Geschlecht

Eine Komplettierungsoperation wurde bei 121 Frauen und 32 Männern durchgeführt (Tab. 3). Das Verhältnis Frauen zu Männer betrug 3,7:1 (3,0:1 in Gruppe A und 3,8:1 in Gruppe B).

Tab. 3

Geschlechtsverteilung

	A	B	gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
Frauen	15 (75,0)	106 (79,6)	121 (79,1)
Männer	5 (25,0)	27 (20,4)	32 (20,9)

3.1.2 Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstoperation

Das durchschnittliche Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstoperation betrug 50,8 Jahre (Range: 13-82 Jahre), zwischen Gruppe A und Gruppe B bestanden keine signifikanten Unterschiede (Tab. 4). Die Altersverteilung in den Gruppen A und B zeigen Abb. 2 und 3.

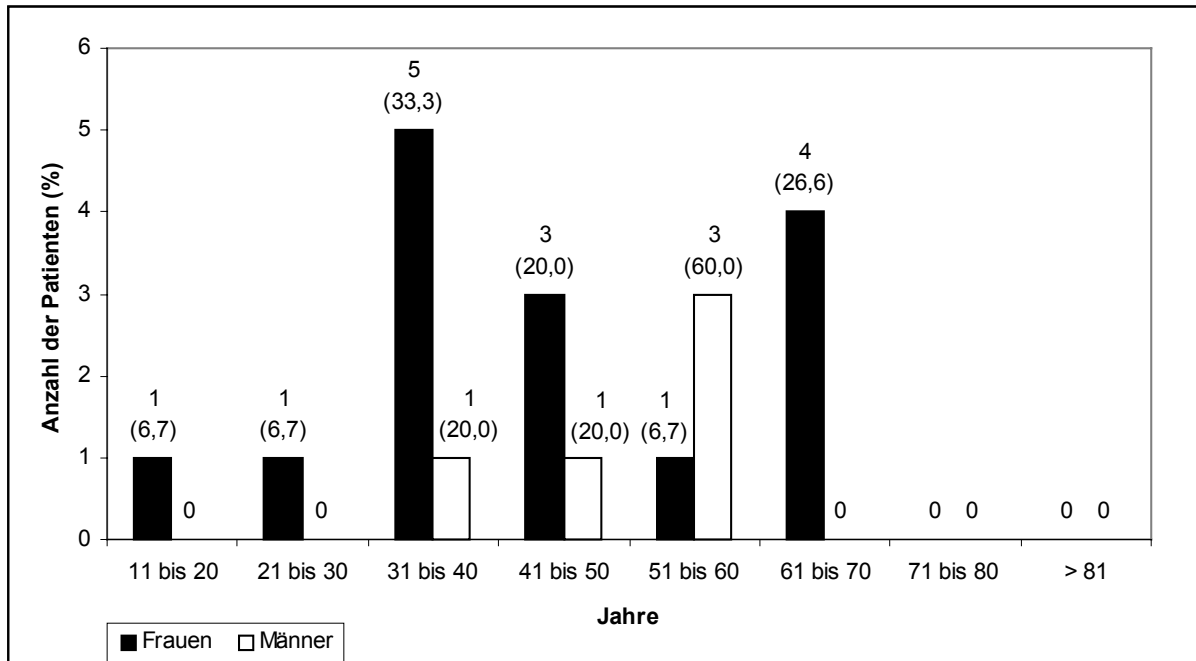
Tab. 4

Patientenalter in Jahren zum Zeitpunkt der Erstoperation

	A	B	gesamt
Mittelwert +/- Standardabweichung	47,3 +/- 14,3	51,3 +/- 14,7	50,8 +/- 14,7
Median	48	52	51
Range	17-69	13-82	13-82

Abb. 2

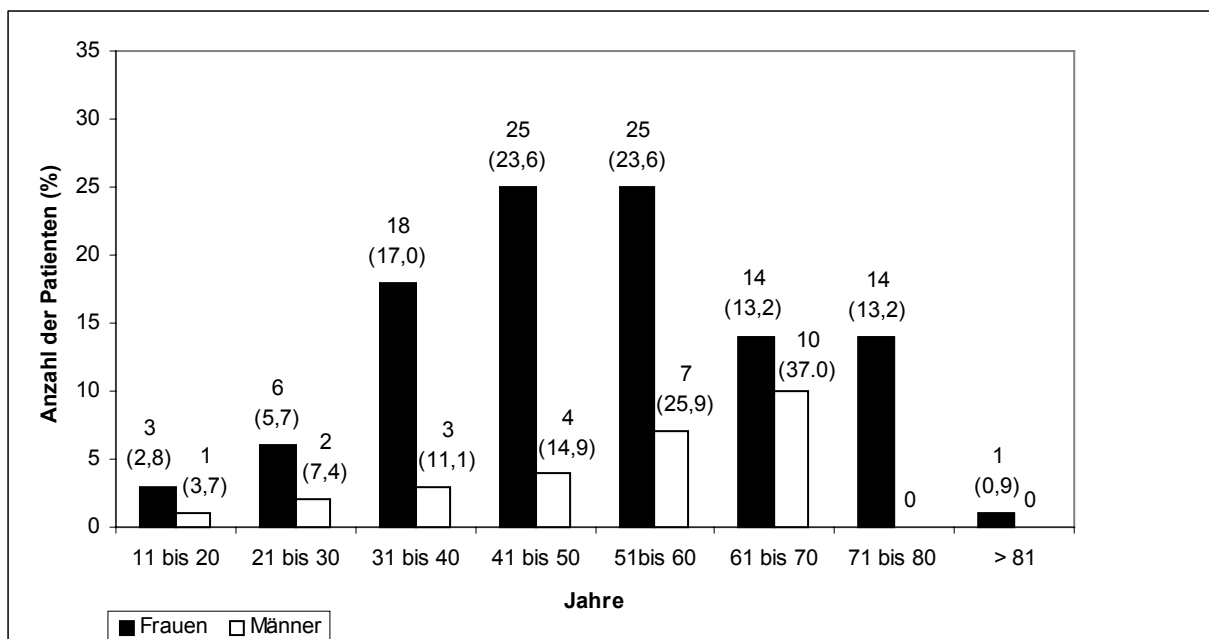
Altersverteilung in Gruppe A (Erstoperation)



Patientenzahl nach Altersdekaden (Prozentangaben bezogen auf die Gesamtzahl der Frauen bzw. Männer)

Abb. 3

Altersverteilung in Gruppe B (Erstoperation)



Patientenzahl nach Altersdekaden (Prozentangaben bezogen auf die Gesamtzahl der Frauen bzw. Männer)

Während der Häufigkeitsgipfel bei Frauen in der 4. - 6. Dekade lag, war dieser bei Männern in der 6. und 7. Dekade zu beobachten. Das durchschnittliche Alter (Frauen: 50,8 Jahre, Männer: 51,3 Jahre) unterschied sich nicht signifikant.

3.1.3 Indikation zur Erstoperation

Tab. 5 gibt die Verteilung der Operationsindikationen zur Erstoperation an. Uninoduläre und multinoduläre Strumen stellten in beiden Gruppen (Gruppe A: 85%, Gruppe B: 87,2%) die Hauptindikationen zur Erstoperation dar, wobei sowohl in Gruppe A (55%) als auch in Gruppe B (81,9%) solitäre Knoten als häufigste Indikationen vorlagen.

Tab. 5
Indikationen zur Erstoperation

	A	B	gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
Uninoduläre Struma	11 (55)	109 (81,9)	120 (78,4)
Multinoduläre Struma	6 (30)	7 (5,3)	13 (8,5)
Morbus Basedow	1 (5)	6 (4,5)	7 (4,6)
Retrosternale Struma	0 (0)	3 (2,3)	3 (2,0)
Disseminierte Autonomie	0 (0)	4 (3,0)	4 (2,6)
Rezidivstruma	2 (10)	4 (3,0)	6 (3,9)
gesamt	20 (100)	133 (100)	153 (100)

3.1.4 Szintigraphie

Eine Szintigraphie wurde präoperativ bei 137 Patienten (89,5% von 153) durchgeführt. Bei 118 Patienten (86% von 137) erbrachte die Szintigraphie den Befund eines kalten Solitärknotens, in nur 5 Fällen (3,6%) lagen multiple kalte Knoten vor. Bei 6 Patienten (4,4%) zeigten sich ein oder mehrere autonome Adenome bzw. eine disseminierte Autonomie (Tab. 6).

Tab. 6**Szintigraphische Befunde vor Erstoperation**

	A	B	gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
1. Kalter Solitärknoten	10 (50)	108 (81,2)	118 (77,1)
2. Multiple kalte Knoten	0 (0)	5 (3,6)	5 (3,3)
3. Autonomes Solitäradenom	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,7)
4. Multiple autonome Knoten	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,7)
5. Kombination kalter/heißer Knoten	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,7)
6. Morbus Basedow	1 (5)	6 (4,5)	7 (4,5)
7. Disseminierte Autonomie ohne Knoten	0 (0)	4 (3,0)	4 (2,6)
8. Keine Angaben	9 (45)	7 (5,3)	16 (10,4)
gesamt	20 (100)	133 (100)	153 (100)

3.1.5 Feinnadelaspirationszytologie (FNAZ) vor Erstoperation

Bei 35,8% (n = 44) der 123 Patienten mit solitären oder multiplen Knoten war präoperativ eine Aspirationszytologie durchgeführt worden, in Gruppe A bei 30% (n = 3) der 10 Patienten und in Gruppe B bei 35,9% (n = 41) der 114 Patienten mit kalten Knoten (Tab. 7).

Tab. 7**Ergebnisse der FNAZ in Gruppe A (n = 3) und Gruppe B (n = 41)**

	A	B	gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
benigne	1 (33,3)	27 (65,9)	28 (63,6)
fraglich maligne	2 (66,7)	13 (31,7)	15 (34,1)
maligne	0 (0)	1 (2,4)	1 (2,3)
kein verwertbares Material	0 (0)	0 (0)	0 (0)

In Gruppe A zeigte sich bei dem Patienten ohne Karzinomzellen in der Aspirationszytologie in der endgültigen Histopathologie der Befund eines PTC. Bei den zwei zytologisch als "fraglich maligne" klassifizierten Punkttaten wurde histologisch ein FTC bzw. ein sporadisches MTC nachgewiesen (Tab. 8).

Tab. 8**Postoperativer Karzinomtyp in Bezug auf die Ergebnisse der FNAZ in Gruppe A****(n = 3)**

	benigne	fraglich maligne	maligne	kein verwertbares Material
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PTC	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
FTC	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
sMTC	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)

In Gruppe B wurde in mehr als der Hälfte der Fälle der zytologisch als benigne (55,6%) bzw. "fraglich maligne" klassifizierten Punktate (53,8%) in der endgültigen Histopathologie ein PTC diagnostiziert. Nur in einem Fall wurden aspirationszytologisch Karzinomzellen nachgewiesen, postoperativ wurde in diesem Fall histologisch ein PTC diagnostiziert (Tab. 9).

Der zytopathologische Befund „kein verwertbares Material“ wurde bei keinem der 44 Patienten, bei denen eine Feinnadelaspirationszytologie durchgeführt wurde, diagnostiziert (Tab. 7–9).

Tab. 9**Postoperativer Karzinomtyp in Bezug auf die Ergebnisse der FNAZ in Gruppe B****(n = 41)**

	benigne	fraglich maligne	maligne	kein verwertbares Material
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PTC	15 (55,6)	7 (53,8)	1 (100)	0 (0)
FTC	6 (22,2)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)
MTC	6 (22,2)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)
sMTC	5 (18,5)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)
hMTC	1 (3,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)

3.1.6 Resektionsausmaß zum Zeitpunkt der Erstoperation

Die Patienten der Gruppe A wurden primär am häufigsten subtotal einseitig reseziert (60%, n = 12), die Patienten der Gruppe B hingegen subtotal beidseitig (51,9%, n = 71) (Tab. 10).

Tab. 10
Resektionsausmaß zum Zeitpunkt der Erstoperation

	A	B	gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
ST einseitig	12 (60)	20 (15,0)	32 (20,9)
ST beidseitig	7 (35)	69 (51,9)	76 (49,7)
HT	0 (0)	17 (12,8)	17 (11,1)
HT + ST kontralateral	1 (5)	23 (17,3)	24 (15,7)
TT	0 (0)	4 (3,0)	4 (2,6)
Gesamt	20 (100)	133 (100)	153 (100)

ST - subtotale Thyreoidektomie, HT - Hemithyreoidektomie, TT - totale Thyreoidektomie

In Gruppe A wurden 70% der Patienten mit kaltem Solitärknoten subtotal einseitig thyreoidektomiert. Bei lediglich einem Patienten (10%) erfolgte eine Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion, bei den übrigen Patienten (20%) erfolgte eine beidseitig subtotale Resektion (Tab. 11).

Insgesamt war das Resektionsausmaß in Gruppe B größer als in Gruppe A. Bei nur 16,6% der Patienten mit solitärem kalten Knoten wurde eine einseitig subtotale Thyreoidektomie durchgeführt. Die Gesamtzahl der Patienten, bei denen eine Hemithyreoidektomie, eine Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion bzw. eine totale Thyreoidektomie durchgeführt wurde, lag in Gruppe B mit 35,4% höher als in Gruppe A mit 10% (Tab. 11) (nicht signifikant).

Bei 2 von 5 Patienten mit multiplen kalten Knoten in Gruppe B erfolgte eine Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion. Die anderen 3 Patienten wurden subtotal beidseitig operiert (Tab. 11).

Tab. 11**Resektionsausmaß bei Strumen mit szintigraphisch kalten Knoten**

	A			B			gesamt		
	<i>sol.</i>	<i>mult.</i>	<i>ges.</i>	<i>sol.</i>	<i>mult.</i>	<i>ges.</i>	<i>sol.</i>	<i>mult.</i>	<i>ges.</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ST einseitig	7 (70)	0	7 (70)	18 (16,6)	0	18 (15,9)	25 (21,2)	0	25 (20,3)
ST beidseitig	2 (20)	0	2 (20)	52 (48,2)	3 (60,0)	55 (48,7)	54 (45,8)	3 (60,0)	57 (46,3)
HT	0	0	0	16 (14,8)	0	16 (14,1)	16 (13,6)	0	16 (13,0)
HT + ST kontralateral	1 (10)	0	1 (10)	19 (17,6)	2 (40,0)	21 (18,6)	20 (16,9)	2 (40,0)	22 (17,9)
TT	0	0	0	3 (2,8)	0 (0)	3 (2,7)	3 (2,5)	0 (0)	3 (2,4)
gesamt	10 (100)	0	10 (100)	108 (100)	5 (100)	113 (100)	118 (100)	5 (100)	123 (100)

sol., solitäre(r) Knoten; mult., multiple Knoten; ges., gesamt

ST - subtotale Thyreoidektomie, HT - Hemithyreoidektomie, TT - totale Thyreoidektomie

3.1.7 Intraoperative Schnellschnittuntersuchung

Insgesamt wurden bei 17% der Patienten (n=26) intraoperative Schnellschnittuntersuchungen durchgeführt, bei 4 Patienten (20%) in Gruppe A und 22 Patienten (16,5%) in Gruppe B. Von den Geweben wurden 69,2% als benigne, 23,1% als maligne und 7,7% als nicht sicher klassifizierbar eingestuft (Tab. 12). Bei 2 Patienten in Gruppe A, bei denen im Schnellschnitt ein Karzinom diagnostiziert worden war, wurde lediglich eine subtotal einseitige Thyreoidektomie durchgeführt. In Gruppe B erfolgte bei 3 von 4 Patienten, bei denen im Schnellschnitt ein Karzinom diagnostiziert worden war, eine totale Thyreoidektomie und bei einem eine Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion.

In Gruppe A wurde bei beiden Patienten, bei denen im Schnellschnitt kein Karzinom diagnostiziert worden war sowie bei einem Patienten mit der Diagnose eines Karzinoms postoperativ histopathologisch ein PTC nachgewiesen. Bei einem im Schnellschnitt als maligne befundenen Gewebe wurde histopathologisch ein UTC nachgewiesen (Tab. 13).

Tab. 12**Intraoperativer Schnellschnitt**

	A	B	gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
Benigne	2 (50)	16 (72,7)	18 (69,2)
Maligne	2 (50)	4 (18,2)	6 (23,1)
nicht sicher klassifizierbar	0 (0)	2 (9,1)	2 (7,7)
gesamt	4 (100)	22 (100)	26 (100)

Tab. 13**Postoperative Histopathologie in Bezug auf das Ergebnis des intraoperativen Schnellschnitts in Gruppe A (n = 4)**

	Benigne	Nicht sicher klassifizierbar	Maligne
	n (%)	n (%)	n (%)
PTC	2 (100)	0 (0)	1 (50)
UTC	0 (0)	0 (0)	1 (50)

Bei den Patienten in Gruppe B, bei denen im Schnellschnitt nicht der Verdacht auf ein Karzinom geäußert wurde, wurde postoperativ in 50% ein FTC, in 44% ein PTC und in 6% ein sMTC diagnostiziert. Bei 2 von 4 Patienten mit der Diagnose eines Karzinoms im Schnellschnitt wurde postoperativ ein PTC nachgewiesen, bei den anderen 2 Patienten ein FTC bzw. ein sMTC (Tab. 14).

Tab. 14**Postoperative Histopathologie in Bezug auf das Ergebnis des intraoperativen Schnellschnitts in Gruppe B (n = 22)**

	Benigne	Nicht sicher klassifizierbar	Maligne
	n (%)	n (%)	n (%)
PTC	7 (43,8)	1 (50)	2 (50)
FTC	8 (50,0)	0 (0)	1 (25)
sMTC	1 (6,2)	1 (50)	1 (25)

3.1.8 Histopathologie

Am häufigsten wurde nach der Erstoperation ein PTC diagnostiziert, in Gruppe A mit 70% häufiger als in Gruppe B mit 54,2% (nicht signifikant). Bei 26,8% aller Patienten wurde ein FTC diagnostiziert. Ein MTC wurde bei 15% der Patienten nachgewiesen, in Gruppe B mit 16,5% dreimal so oft wie in Gruppe A mit 5% (nicht signifikant). Das einzige UTC wurde in Gruppe A diagnostiziert (Tab. 15).

Tab. 15
Histopathologie

	A	B	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
PTC	14 (70)	72 (54,2)	88 (57,5)
FTC	4 (20)	37 (27,8)	41 (26,8)
MTC	1 (5)	22 (16,5)	23 (15,0)
sMTC	1 (5)	20 (15,0)	21 (13,7)
hMTC	0 (0)	2 (1,5)	2 (1,3)
UTC	1 (5)	0 (0)	1 (0,7)
gesamt	20 (100)	133 (100)	153 (100)

3.1.9 Maximale Tumorgroße

Die maximale Tumorgroße betrug in Gruppe A 35,6 mm (Range: 8-80 mm) und in Gruppe B 23,6 mm (Range: 2-60 mm, Tab. 16). Bei 9 Patienten, 4 Patienten in Gruppe A und 5 Patienten in Gruppe B waren keine Angaben zum maximalen Tumordurchmesser erhältlich.

Tab. 16
Maximaler Tumordurchmesser (mm)

	A	B	gesamt
Tumordurchmesser +/- Standardabweichung	35,6 +/- 21,9	23,6 +/- 15,7	24,8 +/- 16,8
Median	35	20	20
Range	8 - 80	2 - 60	2 - 80

3.2 Komplettierungseingriff

3.2.1 Zeitintervall zwischen Erstoperation und Komplettierungseingriff

Das Zeitintervall zwischen der Erstoperation und der Komplettierungsoperation betrug einen Tag bis 21 Monate (Tab. 17).

Tab. 17

Zeitintervall zwischen Erstoperation und Komplettierungseingriff in Tagen

	A	B	gesamt
Zeitintervall +/- Standardabweichung	83,8 +/- 64,0	89,3 +/- 69,7	88,6 +/- 69,0
Median	90	90	90
Range	7 - 270	1 - 630	1 – 630

In beiden Gruppen wurde der größte Teil der Patienten im 3. Monat nach der Erstoperation komplettierend operiert. Bei nur einem kleinen Teil der Patienten erfolgte die Komplettierungsoperation im 2. Monat nach Erstoperation. Insgesamt erfolgte die Komplettierungsoperation bei 80% innerhalb der ersten 3 Monate nach der Erstoperation (Tab. 18).

Tab. 18

Zeitintervall zwischen Erstoperation und Komplettierungseingriff in Monaten

Monate	A n (%)	B n (%)	gesamt n (%)
1	6 (30)	34 (25,6)	40 (26,1)
2	3 (15)	12 (9,0)	15 (9,8)
3	7 (35)	62 (46,4)	69 (45,1)
4 – 6	3 (15)	23 (17,2)	26 (16,9)
7 – 9	1 (5)	0 (0)	1 (0,7)
10 – 12	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,7)
13 – 24	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,7)
gesamt	20 (100)	133 (100)	153 (100)

Tab. 19 zeigt, dass 50% der Patienten (33% in Gruppe A, 53% in Gruppe B), deren Zeitintervall zwischen Erst- und Komplettierungsoperation einen Monat betrug, innerhalb der ersten 7 Tage komplettierend operiert wurden, 22,5% innerhalb der zweiten Woche (33% in Gruppe A, 20,6% in Gruppe B).

Tab. 19

Komplettierungsoperationen innerhalb des ersten Monats nach Erstoperation

Tage	A n (%)	B n (%)	gesamt n (%)
1. – 7.	2 (33,3)	18 (52,9)	20 (50,0)
8. – 14.	2 (33,3)	7 (20,6)	9 (22,5)
15. – 21.	1 (16,7)	2 (5,9)	3 (7,5)
22. – 28.	0 (0)	2 (5,9)	2 (5,0)
29. – 31.	1 (16,7)	5 (14,7)	6 (15,0)
gesamt	6 (100)	34 (100)	40 (100)

Bei drei Patienten (Gruppe A, n = 1; Gruppe B, n = 2) wurde die zunächst nicht durchgeführte Komplettierungsoperation erst 9–21 Monate nach der Erstoperation durchgeführt (Tab. 20).

Tab. 20

Komplettierungsoperation 9–21 Monate nach der Erstoperation (n = 3)

Histologie	pTNM – Klassifikation	Zeitintervall Primär-OP – Komplettier- ungs-Op (in Monaten)	Bemerkung
PTC	pT1a Nx Mx	9	Zystenbildung in Restschilddrüse bei sonographischer Kontrolle
sMTC	pT1b Nx Mx	10	Z. n. auswärtiger „TT“, jedoch hohe Kalzitoninwerte und szintigraphisch großer Schilddrüsenrest nachweisbar
PTC	pT1a Nx Mx	21	Inhomogene Knoten in Restschilddrüse bei sonographischer Kontrolle

3.2.2 Ausmaß der Komplettierungsoperation

In Gruppe A bestand das Operationsausmaß bei 55% der Patienten in einer totalen Thyreoidektomie ohne Lymphadenektomie, während dies in Gruppe B nur bei 3,9% Patienten der Fall war. Eine totale Thyreoidektomie mit Lymphadenektomie des zervikozentralen Kompartments erfolgte in Gruppe A bei 45% der Patienten, in Gruppe B hingegen bei 96,1% (Tab. 21) ($p < 0.0001$). In Gruppe B wurde bei 15% der Patienten zusätzlich zur zentralen eine zervikolaterale Lymphadenektomie und bei 9% der Patienten zusätzlich eine Lymphadenektomie des mediastinalen Kompartments durchgeführt.

Tab. 21
Ausmaß der Komplettierungsoperation

	A	B	gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
TT	11 (55)	5 (3,9)	16 (10,5)
TT + K1	9 (45)	96 (72,1)	105 (68,6)
TT + K1, K2 oder K3	0 (0)	8 (6,0)	8 (5,3)
TT + K1, K2, K3	0 (0)	12 (9,0)	12 (7,8)
TT + K1, K2, K3, K4	0 (0)	12 (9,0)	12 (7,8)
gesamt	20 (100)	133 (100)	153 (100)

TT - totale Thyreoidektomie

Tab. 22 zeigt das Ausmaß der Komplettierungsoperation in Bezug auf den Karzinomtyp für Gruppe A, Tab. 22 für Gruppe B. In Gruppe A wurden bei Patienten mit PTC je zur Hälfte eine totale Thyreoidektomie ohne bzw. mit Lymphadenektomie des zervikozentralen Kompartments durchgeführt. Bei keinem der Patienten mit FTC erfolgte beim Komplettierungseingriff eine Lymphadenektomie (Tab. 22). Bei keinem der insgesamt 20 Patienten ging das Ausmaß der Lymphadenektomie über das zervikozentrale Kompartiment hinaus. Auch in Gruppe B wurde bei einem Großteil (4 von 5) der Patienten mit FTC eine totale Thyreoidektomie ohne Lymphadenektomie durchgeführt. Bei Patienten mit PTC wurde in 98,6% mindestens eine totale Thyreoidektomie und zervikozentrale (K1) Lymphadenektomie durchgeführt. Ein MTC lag bei dem Hauptteil der Patienten vor, bei denen eine totale Thyreoidektomie und synchrone Lymphadenektomie der zervikozentralen und zervikolateralen Kompartments (8 von 12 Patienten) bzw. zusätzlich des mediastinalen Kompartments (10 von 12 Patienten) durchgeführt wurde (Tab. 23).

Tab. 22

Ausmaß der Komplettierungsoperation in Abhängigkeit vom Karzinomtyp (Gruppe A)

	TT	TT + K1	gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
PTC	7 (64)	7 (78)	14 (70)
FTC	4 (36)	0 (0)	4 (20)
MTC	0 (0)	1 (11)	1 (5)
sMTC	0 (0)	1 (11)	1 (5)
hMTC	0 (0)	0 (0)	0 (0)
UTC	0 (0)	1 (11)	1 (5)
gesamt	11 (100)	9 (100)	20 (100)

TT - totale Thyreoidektomie

Tab. 23

Ausmaß der Komplettierungsoperation in Abhängigkeit vom Karzinomtyp (Gruppe B)

	TT	TT + K1	TT + K1,K2	TT + K1,K3	TT + K1-K3	TT + K1-K4	gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PTC	1 (20)	64 (66,6)	3 (60)	2 (67)	3 (25)	1 (8,3)	74 (55,7)
FTC	4 (80)	29 (30,2)	1 (20)	1 (33)	1 (8,3)	1 (8,3)	37 (27,8)
UTC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MTC	0 (0)	3 (3,2)	1 (20)	0 (0)	8 (66,7)	9 (83,4)	22 (16,5)
sMTC	0 (0)	3 (3,2)	1 (20)	0 (0)	7 (58,4)	9 (75)	20 (15,0)
hMTC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	1 (8,3)	2 (1,5)
gesamt	5 (100)	96 (100)	5 (100)	3 (100)	12 (100)	12 (100)	133 (100)

3.2.3 Tumorrestgewebe

Bei 30% der Patienten wurde Tumorrestgewebe (TRG) nachgewiesen, wobei dies in Gruppe A mit 40% häufiger der Fall war als in Gruppe B mit 29% (nicht signifikant).

Während in Gruppe A TRG in 42,8% der Patienten mit PTC nachgewiesen wurden, war dies in Gruppe B nur in 25,7% der Fall (nicht signifikant). Bei Patienten mit FTC wurde in 24,4% der Fälle TRG gefunden (Tab. 24). Bei Patienten mit MTC wurde mit insgesamt 47,8% am häufigsten TRG diagnostiziert.

Tab. 24
Tumorrestgewebe (TRG) bezüglich des Karzinomtyps

	A		B		gesamt	
	TRG / ges.	(%)	TRG / ges.	(%)	TRG / ges.	(%)
PTC	6 / 14	(42,8)	19 / 74	(25,7)	25 / 88	(28,4)
FTC	1 / 4	(25,0)	9 / 37	(24,3)	10 / 41	(24,4)
UTC	0 / 1	(0)	0 / 0	(0)	0 / 1	(0)
MTC	1 / 1	(100)	10 / 22	(45,5)	11 / 23	(47,8)
sMTC	1 / 1	(100)	9 / 20	(45,0)	10 / 21	(47,6)
hMTC	0 / 0	(0)	1 / 2	(50)	1 / 2	(50)
gesamt	8 / 20	(40,0)	38 / 133	(28,6)	46 / 153	(30,1)

TRG / ges., Patienten mit Tumorrestgewebe / Patienten insgesamt

Die Patienten mit PTC wiesen mit steigender pT-Kategorie zunehmend TRG auf. Während in Gruppe A bei pT3- bzw. pT4-Karzinomen bei allen Patienten (n=5) TRG nachgewiesen wurde, war dies in Gruppe B bei 2 von 7 Patienten mit pT3-Tumor (28,6%) bzw. 6 von 12 Patienten mit pT4-Tumor (50%) der Fall (Tab. 25, 26).

In Gruppe B konnte bei Patienten mit MTC mit steigender pT-Kategorie TRG nachgewiesen werden. So wurde beim pT2-MTC bei 6 von 13 Patienten (46%), beim pT3-MTC bei 2 von 3 (67%) und beim pT4-MTC beim einzigen Patienten (100%) TRG diagnostiziert (Tab. 26).

In Gruppe B wurde im Gegensatz zu Gruppe A bereits innerhalb der pT1-Kategorie aller Karzinomtypen TRG nachgewiesen.

Tab. 25**Häufigkeit von Tumorrestgewebe in Bezug auf die pT - Kategorie in Gruppe A**

	pT1		pT2		pT3		pT4		gesamt	
	n*	(%)	n*	(%)	n*	(%)	n*	(%)	n	(%)
PTC	0 / 4	(0)	3 / 5	(60)	1 / 1	(100)	4 / 4	(100)	6 / 14	(43)
FTC	0 / 0	(0)	1 / 2	(50)	0 / 2	(0)	0 / 0	(0)	1 / 4	(25)
UTC	0 / 1	(0)	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	0 / 1	(0)
MTC	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	1 / 1	(100)	1 / 1	(100)
sMTC	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	1 / 1	(100)	1 / 1	(100)
hMTC	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)
gesamt	0 / 5	(0)	4 / 7	(57)	1 / 3	(33)	5 / 5	(100)	8 / 20	(40)

* angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten mit Tumorrest bezogen auf die Anzahl der Patienten in dieser pT-Kategorie insgesamt.

Tab. 26**Häufigkeit von Tumorrestgewebe in Bezug auf die pT - Kategorie in Gruppe B**

	pT1		pT2		pT3		pT4		gesamt	
	n*	(%)	n*	(%)	n*	(%)	n*	(%)	n	(%)
PTC	3 / 17	(17)	8 / 38	(21)	2 / 7	(28)	6 / 12	(50)	19 / 74	(26)
FTC	1 / 2	(50)	2 / 24	(8,3)	2 / 7	(28)	4 / 4	(100)	9 / 37	(24)
UTC	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)
MTC	1 / 4	(25)	6 / 14	(42,8)	2 / 3	(67)	1 / 1	(100)	10 / 22	(45,5)
sMTC	1 / 4	(25)	5 / 12	(42)	2 / 3	(67)	1 / 1	(100)	9 / 20	(45)
hMTC	0 / 0	(0)	1 / 2	(50)	0 / 0	(0)	0 / 0	(0)	1 / 2	(50)
gesamt	5 / 23	(21,7)	16 / 76	(57,1)	6 / 17	(35,3)	11 / 17	(64,7)	38 / 133	(40)

*, angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten mit Tumorrest bezogen auf die Anzahl der Patienten in dieser pT-Kategorie insgesamt.

3.2.4 Fokalität der Schilddrüsenkarzinome

Nach Durchsicht der histopathologischen Befunde der Erst- und der Komplettierungsoperationen waren 59% der Schilddrüsenkarzinome unifokal, 14% multifokal einseitig und 27% multifokal beidseitig, wobei in Gruppe A die multifokalen (70%) und in Gruppe B die unifokalen Karzinome (63%) überwogen (Tab. 27) ($p \approx 0,01$).

Tab. 27**Fokalität der Schilddrüsenkarzinome**

	A	B	gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
unifokal	6 (30)	84 (63,2)	90 (58,8)
multifokal einseitig	7 (35)	15 (11,3)	22 (14,4)
multifokal beidseitig	7 (35)	34 (25,5)	41 (26,8)
gesamt	20 (100)	133 (100)	153 (100)

Tab. 28 und 29 zeigen die Fokalität der Schilddrüsenkarzinome in Abhängigkeit von dem Karzinomtyp und der Tumorkategorie. In Gruppe A lag das PTC in 9 von 14 Fällen (74%), das FTC in 3 von 4 (75%), MTC und UTC stets multifokal vor (Tab. 27).

Tab. 28**Fokalität in Bezug auf Karzinomtyp und pT - Kategorie in Gruppe A**

Karzinomtyp (n)	unifokal	multifokal einseitig	multifokal beidseitig
pT – Kategorie (n)	n (%)	n (%)	n (%)
PTC (14)	5 (35,7)	4 (28,6)	5 (35,7)
pT1 (4)	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0)
pT2 (5)	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)
pT3 (1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
pT4 (4)	1 (25,0)	0 (0)	3 (75,0)
FTC (4)	1 (25,0)	2 (50)	1 (25,0)
pT2 (2)	0 (0)	1 (50)	1 (50,0)
pT3 (2)	1 (50,0)	1 (50)	0 (0)
sMTC (1)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
pT4 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
hMTC (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
UTC (1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
pT3 (1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)

Bezüglich des FTC gab es keinen Tumor der pT1– bzw. pT4– Kategorie, bzgl. des sMTC keinen Tumor der Kategorien pT1-3 und hinsichtlich des UTC keinen Tumor der Kategorien pT1, pT2 bzw. pT4.

Im Gegensatz zu Gruppe A war eine Multifokalität in Gruppe B nur bei 42% der Patienten mit PTC nachzuweisen. Auffällig war der große Anteil multifokaler PTC innerhalb der pT1-Kategorie in Gruppe B (70,6%). Bei allen Tumorkategorien des PTC größer als pT1 überwog in Gruppe B die Anzahl unifokaler Tumore. Das FTC war bei allen 6 Patienten mit pT1- bzw. pT4-FTC in Gruppe B multifokal, innerhalb der pT2- bzw. pT3-Kategorien dagegen überwiegend unifokal (90%). Das sMTC lag innerhalb der pT1- und pT2- Kategorie überwiegend unifokal, innerhalb der pT3- bzw. pT4-Kategorie stets multifokal vor (Tab. 29) .

Tab. 29

Fokalität in Bezug auf Karzinomtyp und pT - Kategorie in Gruppe B

Karzinomtyp (n)	unifokal	multifokal einseitig	multifokal beidseitig
pT – Kategorie (n)	n (%)	n (%)	n (%)
PTC (74)	43 (58,1)	10 (13,5)	21 (28,4)
pT1 (17)	5 (29,4)	6 (35,3)	6 (35,3)
pT2 (38)	28 (73,7)	1 (2,6)	9 (23,7)
pT3 (7)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)
pT4 (12)	6 (50)	2 (16,7)	4 (33,3)
FTC (37)	28 (75,7)	2 (5,4)	7 (18,9)
pT1 (2)	0 (0)	1 (50,0)	1 (50,0)
pT2 (24)	22 (91,7)	0 (0)	2 (8,3)
pT3 (7)	6 (85,7)	0 (0)	1 (14,3)
pT4 (4)	0 (0)	1 (25,0)	3 (75,0)
sMTC (20)	12 (60,0)	3 (15,0)	5 (25,0)
pT1 (4)	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0)
pT2 (12)	9 (75,0)	1 (8,3)	2 (16,7)
pT3 (3)	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)
pT4 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
hMTC (2)	1 (50,0)	0 (0)	1 (50,0)
pT2 (2)	1 (50,0)	0 (0)	1 (50,0)
pT3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
UTC (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Bei Patienten mit hMTC gab es keinen Tumor der pT1- bzw. pT4-Kategorie.

3.2.5 Lymphknotenmetastasen

Bei 89,5% der Komplettierungsoperationen wurde eine Lymphadenektomie mindestens des zervikozentralen Kompartments (K1) durchgeführt, wobei dies in Gruppe B doppelt so häufig der Fall war wie in Gruppe A ($p < 0,0001$). Bei insgesamt 24,1% der Komplettierungsoperationen mit Lymphadenektomie wurden histopathologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (Tab. 30).

Tab. 30

Lymphknotenmetastasen (LKM)

	A	B	gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
Komplettierungsoperation	20 (100)	133 (100)	153 (100)
Lymphadenektomie	9 (45,0)	128 (96,2)	137 (89,5)
Patienten mit LKM	2 (22,2)	31 (24,2)	33 (24,1)

Tabelle 31 (Gruppe A) und Tabellen 31-38 (Gruppe B) zeigen das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit vom Karzinomtyp sowie der pT-Kategorie.

In Gruppe A wurde bei 1 von 7 Patienten mit PTC eine ipsilaterale zervikozentrale Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen. Beim einzigen Patienten mit UTC wurde eine bilaterale zervikozentrale Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert (Tab. 31).

Tab. 31

Patienten mit Lymphknotenmetastasen in Gruppe A (n = 2)

Karzinomtyp	Ipsilateral	Kontralateral	Ipsilateral	Kontralateral	Mediastinal
pTN Stadium	zervikozentral	zervikozentral	zervikolateral	zervikolateral	
	(befallen / untersucht)	(befallen / untersucht)	(befallen / untersucht)	(befallen / untersucht)	(befallen / untersucht)
PTC					
pT4 N1a	1 / 7	0 / x	---	---	---
UTC					
pT3a N1b	2 / x	1 / x	---	---	---

befallen / untersucht pro Patient; x = keine Angabe

In Gruppe B waren Lymphknotenmetastasen bei 14 von 73 Patienten (19,2%) mit PTC, bei 15 von 22 Patienten (68,2%) mit MTC und 2 von 33 Patienten (6,1%) mit FTC nachzuweisen.

Patienten mit PTC zeigten in 50% eine ipsilaterale zervikozentrale Lymphknotenmetastasierung. Bei 20% der Patienten lag ein Befall sowohl des ipsilateralen als auch des kontralateralen zervikozentralen Kompartments und bei jeweils 15% ein zusätzlicher Befall des ipsilateralen zervikolateralen bzw. des ipsi- und kontralateralen zervikolateralen Kompartments vor. Bei unilateralem Schilddrüsenbefall hatten 7 von 44 PTC-Patienten (15,9%) Lymphknotenmetastasen. Eine Metastasierung des kontralateralen zervikozentralen bzw. der zervikolateralen Kompartments trat erst ab der pT4-Kategorie des PTC auf (Tab. 32).

Tab. 32

Lymphknotenmetastasen beim PTC, unilateraler Schilddrüsenbefall, Gruppe B

pTN - Kategorie	ipsilateral	kontralateral	ipsilateral	kontralateral	mediastinal
	zervikozentral (befallen / untersucht)	zervikozentral (befallen / untersucht)	zervikolateral (befallen / untersucht)	zervikolateral (befallen / untersucht)	(befallen / untersucht)
pT2a N1a	2 / 6	0 / 2	---	---	---
pT2a N1a	1 / 8	0 / 11	---	---	---
pT2a N1a	1 / 5	0 / 1	---	---	---
pT2a N1a	2 / 8	0 / 5	---	---	---
pT3a N1a	2 / 5	0 / 2	---	---	---
pT4a N1b	1 / 7	2 / 5	---	---	---
pT4a N1b	2 / 5	3 / 18	2 / 34	2 / 7	---

befallen / untersucht pro Patient

Bei 7 von 30 Patienten (23,3%) mit bilateralem Befall konnte eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen werden (Tab. 33). Im Gegensatz zum unilateralen PTC metastasierte das bilaterale PTC bereits ab der pT2-Kategorie nach "kontralateral", am häufigsten nach "kontralateral" zervikozentral, seltener nach "kontralateral" zervikolateral. Beim FTC hatte einer von 26 Patienten (4%) mit unilateralem Schilddrüsenbefall Lymphknotenmetastasen im ipsilateralen zervikozentralen und ipsilateralen zervikolateralen Kompartiment. Der einzige von 11 Patienten (9%) mit bilateralem Befall hatte Lymphknotenmetastasen in den zervikozentralen und zervikolateralen Kompartments (Tab. 34 und 35).

Tab. 33**Lymphknotenmetastasen beim PTC, *bilateraler Schilddrüsenbefall*, Gruppe B**

pTN - Kategorie	ipsilateral	"kontralateral"	ipsilateral	"kontralateral"	mediastinal
	zervikozentral (befallen / untersucht)	zervikozentral (befallen / untersucht)	zervikolateral (befallen / untersucht)	zervikolateral (befallen / untersucht)	(befallen / untersucht)
pT1b N1a	1 / 10	0 / 12	---	---	---
pT1b N1a	2 / 13	0 / 19	---	---	---
pT2b N1b	1 / 7	1 / 4	1 / 32	1 / 25	0 / 4
pT2b N1b	5 / 11	1 / 4	---	---	---
pT3b N1b	2 / 6	1 / 8	3 / 15	0 / 7	---
pT4b N1b	1 / 15	1 / 7	6 / 20	0 / 14	---
pT4b N1b	3 / 14	1 / 9	---	---	---

befallen / untersucht pro Patient

Tab. 34**Lymphknotenmetastasen beim FTC, *unilateraler Schilddrüsenbefall*, Gruppe B**

pTN - Kategorie	ipsilateral	kontralateral	ipsilateral	kontralateral	mediastinal
	zervikozentral (befallen / untersucht)	zervikozentral (befallen / untersucht)	zervikolateral (befallen / untersucht)	zervikolateral (befallen / untersucht)	(befallen / untersucht)
pT1b N1a	1 / x	0 / x	1 / 4	0 / 7	---

befallen / untersucht pro Patient; x = keine Angabe

Tab. 35**Lymphknotenmetastasen beim FTC, *bilateraler Schilddrüsenbefall*, Gruppe B**

pTN - Kategorie	ipsilateral	"kontralateral"	ipsilateral	"kontralateral"	mediastinal
	zervikozentral (befallen / untersucht)	zervikozentral (befallen / untersucht)	zervikolateral (befallen / untersucht)	zervikolateral (befallen / untersucht)	(befallen / untersucht)
pT3b N1a	4 / 4	2 / 2	27 / 37	6 / 21	---

befallen / untersucht pro Patient

Das MTC metastasierte hauptsächlich (73%) sowohl zervikozentral als auch ipsilateral zervikolateral. Ein Befall lediglich des zervikozentralen Kompartments war bei nur 20% der Patienten mit MTC nachzuweisen. Bei unilateralem Schilddrüsenbefall hatten 10 von 13 Patienten mit MTC (76,9%) Lymphknotenmetastasen. Eine Metastasierung des kontralateralen zervikolateralen war nur in der pT4-Kategorie zu beobachten (Tab. 36, 37).

Tab. 36

Lymphknotenmetastasen beim sMTC, *unilateraler Schilddrüsenbefall*, Gruppe B

pTN - Kategorie	ipsilateral	kontralateral	ipsilateral	kontralateral	mediastinal
	zervikozentral (befallen / untersucht)	zervikozentral (befallen / untersucht)	zervikolateral (befallen / untersucht)	zervikolateral (befallen / untersucht)	(befallen / untersucht)
pT2a N1a	2 / 5	0 / 5	0 / 15	0 / 17	0 / 12
pT2a N1a	1 / 6	0 / 3	1 / 18	0 / 31	---
pT2a N1a	3 / 10	0 / 2	0 / 15	0 / 13	---
pT2a N1b	1 / 5	1 / 6	1 / 21	0 / 24	0 / 8
pT2a N1b	1 / 3	0 / 3	1 / 24	0 / 51	---
pT2a N1b	4 / 5	0 / 3	3 / 18	0 / 21	1 / 8
pT2a N1b	11 / 15	6 / 14	5 / 38	0 / 10	---
pT2a N1b	1 / 5	0 / 5	1 / 21	0 / 24	0 / 8
pT4a N1b	2 / 3	1 / 5	0 / 3	1 / 18	0 / 9

befallen / untersucht pro Patient

Tab. 37

Lymphknotenmetastasen beim hMTC, *unilateraler Schilddrüsenbefall*, Gruppe B

pTN - Kategorie	ipsilateral	kontralateral	ipsilateral	kontralateral	mediastinal
	zervikozentral (befallen / untersucht)	zervikozentral (befallen / untersucht)	zervikolateral (befallen / untersucht)	zervikolateral (befallen / untersucht)	(befallen / untersucht)
pT2a N1a	2 / 8	0 / 6	3 / 15	0 / 8	---

befallen / untersucht pro Patient

Bei Patienten mit bilateralem Primärtumor waren in 5 von 9 Fällen (55,5%) Lymphknotenmetastasen nachzuweisen. Die bilateralen MTCs zeigten im Gegensatz zu den unilateralen MTCs bereits ab der pT3-Kategorie Metastasen des "kontralateralen" zervikolateralen Kompartments (Tab. 38, 39).

Tab. 38

Lymphknotenmetastasen beim sMTC, *bilateraler Schilddrüsenbefall*, Gruppe B

pTN - Kategorie	ipsilateral	"kontralateral"	ipsilateral	"kontralateral"	mediastinal
	zervikozen- tral (befallen / untersucht)	zervikozen- tral (befallen / untersucht)	zervikolater- al (befallen / untersucht)	zervikolater- al (befallen / untersucht)	(befallen / untersucht)
pT2b N1b	1 / 9	1 / 5	5 / 9	0 / 16	---
pT3b N1b	4 / 4	0 / 1	29 / 72	7 / 30	0 / x
pT3b N1b	3 / 6	2 / 3	0 / 11	0 / 14	0 / 2
pT4b N1b	3 / 4	0 / 5	13 / 19	2 / 21	0 / 6

befallen / untersucht pro Patient; x = keine Angabe

Tab. 39

Lymphknotenmetastasen beim hMTC, *bilateraler Schilddrüsenbefall*, Gruppe B

pTN - Kategorie	ipsilateral	"kontralateral"	ipsilateral	"kontralateral"	mediastinal
	zervikozen- tral (befallen / untersucht)	zervikozen- tral (befallen / untersucht)	zervikolater- al (befallen / untersucht)	zervikolater- al (befallen / untersucht)	(befallen / untersucht)
pT2b N1b	1 / 1	1 / 1	5 / 20	0 / 21	0 / 9

befallen / untersucht pro Patient

Bei dem einzigen Patienten mit Befall des mediastinalen Kompartments wurde ein sMTC pT2a diagnostiziert (Tab. 36).

3.2.6 Tumorinfiltrate im Weichgewebe

Insgesamt wurden bei 20 Patienten (13,1%) Weichgewebismetastasen festgestellt.

In Gruppe A wurden bei 6 von 20 Patienten (30%) Tumorinfiltrate im Weichgewebe nachgewiesen (Tab. 40).

Tab. 40

Weichgewebismetastasen in Gruppe A

Alter / Geschlecht	Karzinom- typ	T N M – Klassifikation	Ausmaß der KOP	Ort der Tumorinfiltration
34 / w	PTC	pT2b N0 Mx	TT + K1	Paratracheales Fettbindegewebe
22 / w	PTC	pT4b Nx Mx	TT	M. sternocleidomastoideus (li)
69 / w	PTC	pT4b N1a Mx	TT + K1	Trachea, V. jugularis interna (re), M. sternocleidomastoideus (re)
53 / m	PTC	pT4b Nx M1 (pulmonal)	TT	Trachea, V. jugularis interna (li)
41 / m	sMTC	pT4b N0 Mx	TT + K1	Trachea, Oesophagus, M. sternocleidomastoideus (re)
58 / m	UTC	pT3b N1b Mx	TT + K1	V. jugularis interna (re), M. sternocleidomastoideus (re)

In Gruppe B wurden bei 14 von 133 Patienten (10,5%) Tumorinfiltrate im Weichgewebe diagnostiziert, wobei dies beim PTC bei 5 von 74 Patienten (6,8%) der Fall war, beim FTC bei 6 von 37 (16,2%) Patienten, beim sMTC bei 2 von 20 Patienten (10%) und beim hMTC bei einem der beiden Fälle. Sowohl beim PTC (n = 2) als auch beim FTC zeigte sich bereits bei der pT1b-Kategorie eine Tumorinfiltration im Weichgewebe (Tab. 41).

Tab. 41

Weichgewebismetastasen in Gruppe B

Alter / Geschlecht	Karzinom- typ	T N M – Klassifikation	Ausmaß der KOP	Ort der Tumorinfiltration
43 / m	PTC	pT1b N0 Mx	TT + K1	Paratracheales Fettbindegewebe (re)
22 / w	PTC	pT1b N0 Mx	TT + K1	Paratracheales Fettbindegewebe (bds)
21 / w	PTC	pT2b N0 Mx	TT + K1 + K2	Paratracheales Fettbindegewebe (re)
59 / w	PTC	pT4a N1a Mx	TT + K1 - K3	Paratracheales Fettbindegewebe
61 / w	PTC	pT4b N0 M1 (pulmonal)	TT + K1 + K3	M. sternocleidomastoideus (li)
77 / w	FTC	pT1b N1a Mx	TT + K1 + K2	V. jugularis interna (re)
45 / w	FTC	pT2b N0 Mx	TT + K1	Paratracheales Fettbindegewebe (li)
57 / m	FTC	pT3a N1b Mx	TT + K1 - K3	V. jugularis interna (li)
59 / w	FTC	pT4a N0 Mx	TT + K1	Paratracheales Fettbindegewebe (re), M. sternocleidomastoideus (re)
35 / w	FTC	pT4b N0 Mx	TT + K1	Paratracheales Fettbindegewebe (li)
60 / w	FTC	pT4b N0 Mx	TT + K1	Paratracheales Fettbindegewebe (re), M. sternocleidomastoideus (re)
22 / m	sMTC	pT2a N1a Mx	TT + K1 - K3	Paratracheales Fettbindegewebe (re)
60 / m	sMTC	pT4b N1b M1 (ossär)	TT + K1 - K4	Paratracheales Fettbindegewebe
63 / m	hMTC	pT2b N1b Mx	TT + K1 - K4	Paratracheales Fettbindegewebe (bds)

re - rechts; li - links; bds - beidseits; TT - totale Thyreoidektomie

3.2.7 Umklassifizierungen der TNM - Kategorien

Entsprechend der histologischen Befunde nach Komplettierungsoperation erfolgte bei 45 Patienten (29,4%) eine Umklassifizierung der TNM-Kategorie.

Sämtliche Umklassifizierungen in Gruppe A waren beim PTC vorzunehmen (Tab. 42).

In Gruppe B mussten 19 von 74 Patienten (25,7%) mit PTC neu klassifiziert werden, wobei das bei fast der Hälfte dieser Patienten allein auf Grund nachgewiesener Lymphknotenmetastasen, bei ca. 20% wegen nachgewiesener Multifokalität und bei ca. 30% wegen der Kombination beider Befundkonstellationen erfolgte (Tab.43).

Beim FTC gab es bei 5 von 37 Patienten (13,5%) und beim MTC bei 15 von 22 Patienten eine Umklassifizierung, wobei alle MTC ein Up-Grading bezüglich der Lymphknotenmetastasen aufwiesen (Tab. 43).

Weder in Gruppe A noch in Gruppe B musste eine Umklassifizierung des Karzinomtyps erfolgen.

Tab. 42
Umklassifizierungen in Gruppe A

Karzinomtyp	T N M (nach Erstoperation)	T N M (nach Komplettierung)
PTC	2a x x	2b 0 x
PTC	2a x x	2b 0 x
PTC	3a x x	3b 0 x
PTC	3a x x	3a 0 1 (ossär)
PTC	4 x x	4 1a x
PTC	4 x x	4 x 1 (pulmonal)

Tab. 43

Umklassifizierungen in Gruppe B

Karzinomtyp	T N M (nach Erstoperation)	T N M (nach Komplettierung)
PTC	1b x x	1b 1a x
PTC	1b x x	1b 1a x
PTC	2a x x	2a 1a x
PTC	2a x x	2a 1a x
PTC	2a x x	2b 0 x
PTC	2a x x	2b 0 x
PTC	2a x x	2b 1b x
PTC	2b x x	2b 1b x
PTC	3a 1a x	3b 1b x
PTC	3a 1a x	3b 1b x
PTC	1b x x	4 0 x
PTC	3a x x	4 1a x
PTC	2a x x	4 1a x
PTC	2b x x	4 1a x
PTC	4 x x	4 1b x
PTC	4 x x	4 1b x
PTC	4 x x	4 1b x
PTC	4 x x	4 1b x
PTC	2a x x	4 0 1 (pulmonal)
FTC	2b x x	4 x x
FTC	1a x x	1b 1a x
FTC	4 x x	4 1a 1 (pulmonal)
FTC	3a 1a x	3b 1b x
FTC	2a x x	2b 0 x

Fortsetzung Tab. 43

Karzinomtyp	T N M (nach Erstoperation)	T N M (nach Komplettierung)
sMTC	2a x x	2a 1b x
sMTC	3b 1a x	3b 1b x
sMTC	1b x x	1b 1b x
sMTC	2a 1a x	2a 1b x
sMTC	3a x x	3b 1b x
sMTC	2a x x	2b 1b x
sMTC	2a x x	2a 1b x
sMTC	2a x x	2a 1b x
sMTC	2a x x	2a 1b x
sMTC	2a x x	2a 1a x
sMTC	2a x x	2a 1a x
sMTC	2a x x	2a 1a x
sMTC	3a x x	3b 1a x
hMTC	2b x x	2b 1b x
hMTC	2a x x	2a 1a x

3.2.8 Rekurrensparesen

Nach der Erstoperation und vor dem Komplettierungseingriff wurden bei 16 Patienten (10,4%) permanente Rekurrensparesen laryngoskopisch diagnostiziert, in Gruppe A bei 3 Patienten (15,0%) und in Gruppe B bei 21 Patienten (9,8%). Eine vor dem Komplettierungseingriff als beidseitig permanent zu klassifizierende Stimmbandlähmung lag in Gruppe A bei 5% der Patienten, in Gruppe B bei 0,8% der Patienten vor.

Nach der Komplettierungsoperation wurden in Gruppe A bei 25% der Patienten und in Gruppe B bei 11,3% der Patienten neue Rekurrensparesen (temporär und permanent) diagnostiziert. Insgesamt waren die neu aufgetretenen Rekurrensparesen nur bei 7 von 153 der Patienten (4,6%) permanent. In Gruppe A wurde bei 3 von 20 Patienten (15,0%), in Gruppe B bei 4 von 133 Patienten (3,0%) eine permanente Rekurrensparese nachgewiesen ($p < 0,07$). Während zwei Drittel der zusätzlich permanenten Rekurrensparesen in Gruppe A beidseitig auftraten, war dies in Gruppe B bei keinem Patienten nachgewiesen worden (Tab. 44). Bezogen auf "nerves at risk" war der Unterschied zwischen Gruppe A mit 12,5% und Gruppe B mit 1,5% signifikant ($p < 0,01$).

Tab. 44

Rekurrensparesen vor und nach Komplettierungsoperation in den Gruppen A und B

Rekurrensparesen	A			B			gesamt		
	n	(%) (Pat.)	(%) (Seite)	n	(%) (Pat.)	(%) (Seite)	n	(%) (Pat.)	(%) (Seite)
<i>vor KOP bestehende Paresen</i>	3	(15,0)	(10,0)	21	(15,8)	(8,2)	24	(15,7)	(8,5)
temporär	0			8	(6,0)	(3,0)	8	(5,2)	(2,6)
-einseitig				8	(6,0)		8	(5,2)	
-beidseitig				0			0		
permanent	3	(15,0)	(10,0)	13	(9,8)	(5,3)	16	(10,4)	(5,9)
-einseitig	2	(10,0)		12	(9,0)		14	(9,1)	
-beidseitig	1	(5,0)		1	(0,8)		2	(1,3)	
<i>nach KOP zusätzliche Paresen</i>	5	(25,0)	(22,5)	15	(11,3)	(6,0)	20	(13,1)	(8,2)
temporär	2	(10,0)	(10,0)	11	(8,3)	(4,5)	13	(8,5)	(5,2)
-einseitig	0			10	(7,5)		10	(6,6)	
-beidseitig	2	(10,0)	(10,0)	1	(0,8)		3	(1,9)	
permanent	3	(15,0)	(12,5)	4	(3,0)	(1,5)	7	(4,6)	(2,9)
-einseitig	1	(5,0)	(2,5)	4	(3,0)		5	(3,3)	
-beidseitig	2	(10,0)	(10,0)	0	(0,0)		2	(1,3)	
<i>nach Erst-Op und KOP</i>	6	(30,0)	(22,5)	17	(12,8)	(6,8)	23	(15,0)	(8,8)
permanent									
-einseitig	3	(15,0)		16	(12,0)		19	(12,4)	
-beidseitig	3	(15,0)		1	(0,8)		4	(2,6)	

% (Pat.), Prozent pro operiertem Patienten; % (Seite), Prozent pro operierter Seite („nerves at risk“)

Die niedrigsten Raten an permanenten Rekurrensparesen waren dann zu verzeichnen, wenn die Komplettierungsoperation innerhalb von 2 Wochen bzw. nach dem 3. Monat nach Erstoperation durchgeführt wurde (Tab. 45).

In Gruppe A wurden beide Patienten mit permanent beidseitigen Rekurrensparesen 14–30 Tage nach Primäreingriff komplettierend operiert. Ein weiterer Patient mit einer einseitig permanenten Stimmbandlähmung wurde zwei Monate nach Erstoperation komplettierend operiert (Tab. 45).

In Gruppe B wurde bei 2 von 12 Patienten mit einem Zeitintervall von 2 Monaten (16,7%) bzw. 2 von 62 Patienten mit einem Zeitintervall von 3 Monaten (3,2%) zwischen Erst- und Komplettierungsoperation eine permanent einseitige Rekurrensparese nachgewiesen (Tab. 45).

Tab. 45

Rekurrensparesen nach Komplettierungsoperation in Bezug auf das Zeitintervall zwischen Erst- und Komplettierungseingriff

	A					B					gesamt				
	temp.		perm.		gesamt	temp.		perm.		gesamt	temp.		perm.		gesamt
Zeitint (Mon.)	ein n	bd n	ein n	bd n	pRP/gs (%)	ein n	bd n	ein n	bd n	pRP/gs (%)	ein n	bd n	ein n	bd n	pRP/gs (%)
1			2*		2/6 (33)	1*	1*			0/34 (0)	1	1		2	2/40 (5)
2			1		1/3 (33)	1		2		2/12 (16,7)	1		3		3/15 (20)
3					0/7 (0)	4		2		2/62 (3,2)	4		2		2/69 (2,9)
4-6		1			0/3 (0)	4				0/23 (0)	4	1			0/26 (0)
9-12		1			0/1 (0)					0/1 (0)		1			0/2 (0)
13-24					0/0					0/1 (0)					0/1 (0)
ges.	0	2	1	2	3/20 (15)	10	1	4	0	4/133 (3,0)	10	3	5	2	7/153 (4,6)

temp., temporär; perm., permanent; Zeitint., Zeitintervall zwischen Erst- und Komplettierungsoperation; ein., einseitige Rekurrensparese; bd., beidseitige Rekurrensparese, pRP/gs, Patienten mit permanenten Rekurrensparese von Patienten insgesamt; * in A 14 bzw. 30 Tage, in B 10 bzw. 14 Tage

Aus Tab. 46 ist ersichtlich, dass sämtliche Patienten mit zusätzlich nach Komplettierungsoperation aufgetretenen permanenten Rekurrensparesen beim Ersteingriff nur subtotal reseziert wurden (subtotal einseitig, n = 5 bzw. subtotal beidseitig, n = 2), d.h. bei diesen Patienten musste im Rahmen der Komplettierungsoperation stets beidseitig eine Restthyreoidektomie durchgeführt werden.

Tab. 46

Rekurrensparesen nach Komplettierungsoperation in Bezug auf das Operationsausmaß beim Ersteingriff

	A					B					gesamt				
	temp.		perm.		gesamt	temp.		perm.		gesamt	temp.		perm.		gesamt
Op-Ausm.	ein n	bd n	ein n	bd n	pRP/gs (%)	ein n	bd n	ein n	bd n	pRP/gs (%)	ein n	bd n	ein n	bd n	pRP/gs (%)
ST			1	2	3/12 (25)	1		2		2/20 (10)	1		3	2	5/32 (15,6)
ST+ST		2			0/7 (0)	7	1	2		2/69 (2,9)	7	3	2		2/76 (2,6)
HT					0/0	2				0/17 (0)	2				0/17 (0)
HT+ST					0/1 (0)					0/23 (0)					0/24 (0)
TT					0/0					0/4 (0)					0/4 (0)
ges.		2	1	2	3/20 (15)	10	1	4	0	4/133 (3,0)	10	3	5	2	7/153 (4,6)

temp., temporär; perm., permanent; Op-Ausm., Operationsausmaß des Ersteingriffs; ein., einseitige Rekurrensparese; bd., beidseitige Rekurrensparese, pRP/gs, Patienten mit permanenter Rekurrensparese von Patienten insgesamt

In Gruppe A wurde bei 2 (*permanent bilateral*) bzw. 1 (*permanent einseitig*) von 12 Patienten mit primär subtotal einseitiger Resektion Stimmbandlähmungen nachgewiesen.

In Gruppe B war bei 2 von 20 Patienten mit primär subtotal einseitiger (10%) bzw. bei 2 von 69 (2,9%) mit primär subtotal beidseitiger Resektion eine *permanent einseitige* Rekurrensparese nachzuweisen. Nach primärer Hemithyreoidektomie traten in Gruppe B bei 2 von 17 Patienten temporäre Stimmbandlähmungen auf, bei darüberhinaus gehendem

primären Resektionsausmaß trat keine permanente Rekurrensparese nach Komplettierungsoperation auf (Tab. 46).

3.2.9 Hypoparathyreoidismus

Vor dem Komplettierungseingriff wurde bei insgesamt 4 von 153 Patienten ein Hypoparathyreoidismus (temporär, n = 2 und permanent, n = 2) diagnostiziert (Tab. 47). Nach dem Komplettierungseingriff zusätzlich aufgetretene Hypoparathyreoidismen (temporär und permanent) waren in Gruppe A (25,0%) häufiger zu verzeichnen als in Gruppe B (9,0%, p=0,08).

Tab. 47
Hypoparathyreoidismus

Hypoparathyreoidismus	A		B		gesamt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>vor KOP</i>						
<i>bestehend</i>	0		4	(3,0)	4	(2,6)
-temporär			2	(1,5)	2	(1,3)
-permanent			2	(1,5)	2	(1,3)
<i>nach KOP</i>						
<i>zusätzlich aufgetreten</i>	5	(25,0)	12	(9,0)	17	(11,1)
-temporär	1	(5,0)	10	(7,5)	11	(7,2)
-permanent	4	(20,0)	2	(1,5)	6	(3,9)
<i>nach Erst-Op und KOP</i>						
permanent	4	(20,0)	4	(3,0)	8	(5,2)

KOP, Komplettierungsoperation

Zusätzlich nach dem Komplettierungseingriff aufgetretene permanente Hypoparathyreoidismen ließen sich insgesamt in Gruppe A bei 20% der Patienten nachweisen, hingegen in Gruppe B bei nur 1,5% (Tab. 47, p<0,001).

Bei den 7 Patienten in Gruppe A, welche innerhalb von 14 Tagen bzw. mehr als 3 Monate nach Erstoperation komplettierend operiert wurden, trat bei 2 Patienten (28,6%) ein neuer

permanenter Hypoparathyreoidismus auf, hingegen bei 2 von 13 Patienten (15,4%), welche während dieses Zeitintervalls operiert wurden (Tab. 48) (nicht signifikant).

In Gruppe B wurde bei einem von 50 Patienten (2%), welche innerhalb von 14 Tagen bzw. mehr als 3 Monate nach Erstoperation komplettierend operiert wurden, ein permanenter Hypoparathyreoidismus beobachtet, hingegen bei einem von 83 Patienten (1,2%), welche während dieses Zeitintervalls operiert wurden (Tab. 48) (nicht signifikant).

Hinsichtlich der neu aufgetretenen, permanenten Hypoparathyreoidismen fand sich somit kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Zeitintervall zwischen Erst- und Komplettierungsoperation.

Tab. 48

Hypoparathyreoidismen nach Komplettierungsoperation in Bezug auf das Zeitintervall zwischen Ersteingriff und Komplettierungsoperation

	A			B			gesamt		
	<i>temp.</i>	<i>perm.</i>	<i>gesamt</i>	<i>temp.</i>	<i>perm.</i>	<i>gesamt</i>	<i>temp.</i>	<i>perm.</i>	<i>gesamt</i>
Zeitint (Mon.)	n	n	pHP/gs (%)	n	n	pHP/gs (%)	n	n	pHP/gs (%)
1		2*	2/6 (33)	2*		0/34 (0)	2	2	2/40 (5)
2	1	1	1/3 (33)	2		0/12 (0)	3	1	1/15 (6,7)
3			0/7 (0)	4	1	1/62 (1,6)	4	1	1/69 (1,5)
4-6		1	1/3 (33)	2	1	1/23 (4,3)	2	2	2/26 (7,8)
9-12			0/1 (0)			0/1 (0)			0/2 (0)
13-24			0/0			0/1 (0)			0/1 (0)
ges.	1	4	4/20 (20)	10	2	2/133 (1,5)	11	6	6/153 (3,9)

temp., temporär; perm., permanent; Zeitint., Zeitintervall zwischen Erst- und Komplettierungsoperation; pHP/gs, Patienten mit permanenten Hypoparathyreoidismus von Patienten insgesamt; * in A 12 bzw. 14 Tage, in B 5 bzw. 8 Tage

Tab. 49 zeigt, dass sämtliche Patienten mit zusätzlich nach Komplettierungsoperation aufgetretenen Hypoparathyreoidismen beim Ersteingriff subtotal reseziert wurden, wobei bei diesen Patienten in Gruppe A mit 60% die subtotal einseitige, hingegen in Gruppe B die subtotal beidseitige Resektion (66,7%) überwog.

In Gruppe A wurde bei 2 von 12 Patienten (17) mit subtotal einseitiger Resektion und bei 2 von 7 Patienten (29%) mit subtotal beidseitiger Resektion ein permanenter Hypoparathyreoidismus nachgewiesen (Tab. 49).

In Gruppe B trat bei 2 von 69 Patienten (3%) mit primär subtotal beidseitiger Resektion ein permanenter Hypoparathyreoidismus auf, bei darüberhinaus gehendem primären Resektionsausmaß trat kein permanenter Hypoparathyreoidismus nach Komplettierungsoperation auf (Tab. 49).

Tab. 49

Hypoparathyreoidismen nach Komplettierungsoperation in Bezug auf das Operationsausmaß des Ersteingriffs

	A			B			gesamt		
	<i>temp.</i>	<i>perm.</i>	<i>gesamt</i>	<i>temp.</i>	<i>perm.</i>	<i>gesamt</i>	<i>temp.</i>	<i>perm.</i>	<i>gesamt</i>
Op-Ausm.	n	n	pHP/gs (%)	n	n	pHP/gs (%)	n	n	PHP/gs (%)
ST	1	2	2/12 (17)	4		0/20 (0)	5	2	2/32 (6,3)
ST+ST		2	2/7 (29)	6	2	2/69 (2,9)	6	4	4/76 (5,3)
HT			0/0			0/17 (0)			0/17 (0)
HT+ST			0/1 (0)			0/23 (0)			0/24 (0)
TT			0/0			0/4 (0)			0/4 (0)
ges.	1	4	4/20 (20)	10	2	2/133 (1,5)	11	6	6/153 (3,9)

Temp., temporär; Perm., permanent; Op-Ausm., Operationsausmaß des Ersteingriffs; pHP/gs, Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus von Patienten insgesamt

3.2.10 Andere Komplikationen

Insgesamt kam es bei 5 von 153 Patienten (3,3%) zu einer Wundinfektion, bei 3 Patienten (1,9%) zu einer Luftwegsobstruktion, in 2 Fällen (1,3%) zu einem Horner-Syndrom, bei einem Patienten (0,6%) zu einer Nachblutung und bei einem weiteren Patienten (0,6%) zu einer Lungenembolie (Tab. 50). In allen Fällen war die Komplikation passager.

Tab. 50
Komplikationen (außer Rekurrensparese und Hypoparathyreoidismus)

	A				B				gesamt			
	vor KOP		nach KOP		vor KOP		nach KOP		vor KOP		nach KOP	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
-Atemwegs- obstruktion	1	(5,0)	1	(5,0)	1	(0,8)	0		2	(1,3)	1	(0,7)
-Wund- infektion	0		1	(5,0)	1	(0,8)	3	(2,3)	1	(0,7)	4	(2,6)
-Horner- Syndrom	0		0		1	(0,8)	1	(0,8)	1	(0,7)	1	(0,7)
-Nach- blutung	0		0		0		1	(0,8)	0		1	(0,7)
-Lungen- embolie	0		0		0		1	(0,8)	0		1	(0,7)

3.3 Follow-Up

Der Follow-Up-Zeitraum betrug im Mittel 36 Monate (Range: 6-120 Monate).

3.3.1 Rezidive

Am 31.12.2000 lebten insgesamt 9 Patienten (6%) mit einem Rezidiv, ein Patient (5%) in Gruppe A, 8 Patienten (6%) in Gruppe B (Tab. 51).

Tab. 51

Falldarstellung Rezidive nach Komplettierungsoperation

Alter / Geschlecht	Karzinom- typ	T N M – Klassifikation	Ausmaß der KOP	Zeitintervall nach KOP in Jahren	Bemerkung
Gruppe A					
73 / w	FTC	pT3b Nx Mx	TT	5	Lokalrezidiv
Gruppe B					
69 / w	PTC	pT4 N1b Mx	TT + K1	2	Lokalrezidiv
38 / w	PTC	pT4 N1b Mx	TT+ K1 - K3	2	Lokalrezidiv
45 / w	FTC	pT4 N0 M1 (pulmonal)	TT + K1	1 1/2	Fernmetastase
43 / w	sMTC	pT2a N1b Mx	TT + K1 - K4	1 1/2	Lokalrezidiv
75 / w	sMTC	pT2b N1b Mx	TT + K1 - K4	2	Lokalrezidiv
34 / w	sMTC	pT3b N1b Mx	TT + K1 - K4	1/2	Lokalrezidiv
60 / m	sMTC	pT4 N1b M1 (ossär)	TT + K1 - K4	1	Lokoregionäres LK-Rezidiv + Fernmetastase
46 / w	sMTC	pT3b N1a Mx	TT + K1 - K4	1	Lokalrezidiv

KOP, Komplettierungsoperation; TT - totale Thyreoidektomie

3.3.2 Todesfälle

Insgesamt verstarben 9 von 153 Patienten am Schilddrüsenkarzinom (6,6%), in Gruppe A 4 von 20 Patienten (20,0%) und in Gruppe B 5 von 133 Patienten (3,8%). Ein Patient aus Gruppe B verstarb am Glioblastom (Tab. 52).

Tab. 52
Todesfälle

Alter / Geschlecht	Karzinom- typ	T N M – Klassifikation	Ausmaß Der KOP	ÜZ (Mon)	Todes - ursache
Gruppe A					
56 / w	PTC	pT2a N0 M1	TT + K1	8	T a T
53 / m	PTC	pT4b Nx M1 (pulmonal)	TT	12	T a T (Fern- metastasen)
51 / m	PTC	pT3a N0 M1 (ossär)	TT	13	T a T (Fern- metastasen)
41 / m	sMTC	pT4a N0 Mx	TT + K1	11	T a T
Gruppe B					
61 / w	PTC	pT4a N0 M1 (pulmonal)	TT + K1	18	T a T (Fern- metastasen)
59 / m	FTC	pT3a N0 Mx	TT + K1	10	T a T
57 / m	FTC	pT3a N1b Mx	TT + K1 - K3	6	T a T
71 / w	sMTC	pT2a N1b Mx	TT + K1 - K4	6	T a T
61 / m	sMTC	pT3b N1b M1 (pulmonal)	TT + K1 - K4	8	Tod am Glioblastom
56 / m	sMTC	pT4b N1b M1 (ossär)	TT + K1 - K4	7	T a T

ÜZ, Überlebenszeit nach Diagnose in Monaten; TaT - Tod am Tumor

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurden 153 Patienten analysiert, bei denen eine Komplettierungsoperation wegen eines Schilddrüsenkarzinoms vorgenommen wurde. Aufgrund unterschiedlicher Strategien zu verschiedenen Zeiträumen erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen. Die Gruppe A umfasst Patienten, welche in dem Zeitraum vom 01.01.1990 – 31.10.1994, Gruppe B die Patienten, welche im Zeitraum vom 01.11.1994 – 31.12.1999 operiert wurden.

4.1 Erstoperation

4.1.1 Geschlecht und Alter

Die Geschlechtsverteilung innerhalb der Gruppe A (Frauen:Männer = 3:1) unterschied sich nur geringfügig von Gruppe B (Frauen:Männer = 3,8:1) und war mit der anderer Studien vergleichbar (Tab. 53) (4, 18, 37, 74, 113, 134) (Tab. 53). Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts beim Schilddrüsenkarzinom wird von allen Autoren beschrieben (Frauen:Männer = 2-3:1). Die Ursache dafür ist nicht sicher geklärt, genetische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen. Auch bei Komplettierungsoperationen aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms überwiegt das weibliche Geschlecht (Frauen:Männer = 2-3:1), wobei das Verhältnis sich nicht signifikant von dem bereits präoperativ diagnostizierter Schilddrüsenkarzinome unterscheidet, d.h. es gibt offensichtlich keine geschlechtsspezifische Ursache für das prä- bzw. intraoperative Nicht-Diagnostizieren eines Schilddrüsenkarzinoms.

Tab. 53**Geschlechtsverteilung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom**

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

Bei Diagnose lag das Durchschnittsalter bei 50,8 Jahren (Median: 51 Jahre, Range: 13-82 Jahre) und unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Das Durchschnittsalter glich dem der Patientengruppen anderer europäischer Autoren (64, 101, 112, 113, 124) (Tab. 54). Demgegenüber geben Autoren aus Nordamerika zum Teil deutlich niedrigere Werte (um die 40 Jahre) an (4, 18, 26, 74, 98, 106) (Tab. 54). Der Grund dafür ist am ehesten auf epidemiologische und geographische Unterschiede zurückzuführen. So mag die in der Regel ausreichende Jodversorgung in den USA eine wesentliche Rolle zu spielen. In den USA finden sich oft Karzinome in Schilddrüsen mit Solitärknoten, wohingegen Karzinome in Europa nicht selten in multinodulären Strumen gefunden werden. Es ist offensichtlich, dass Karzinome in einem Solitärknoten mittels Feinnadelpunktion leichter zu diagnostizieren sind als Karzinome in einer multinodulären Struma, bei dem sich das Karzinom hinter jedem Einzelknoten verbergen kann. Im Zusammenhang mit der in den USA viel häufiger angewandten Feinnadelpunktion erklärt sich somit das zum Teil erheblich jüngere Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt gegenüber europäischen Studien. Davon unabhängig sind Männer zum Diagnosezeitpunkt in der Regel einige Jahre älter als Frauen (20, 81), auch in unserer Studie war dies der Fall. Die Ursache dafür ist nicht bekannt.

Tab. 54**Durchschnittsalter von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom**

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

4.1.2 Indikation und präoperative Diagnostik des Ersteingriffs; Histologie

Bei dem Großteil der Patienten, bei denen nach Operation einer vermeintlich gutartigen Erkrankung der Schilddrüse ein Karzinom diagnostiziert wird, stehen morphologische Veränderungen der Schilddrüse im Vordergrund. Funktionelle Ursachen sind eher selten Indikation zur Operation (18, 26, 82, 114). Auch in unserem Patientengut war die Indikation zur Primäroperation in ca. 90% eine uni- bzw. multinoduläre Struma, wobei sich Gruppe A und B nicht wesentlich voneinander unterschieden. Nur in ca. 8% war eine Funktionsstörung Indikation zur Erstoperation.

In Deutschland wird die Szintigraphie sehr oft zur Diagnose bei Schilddrüsenerkrankungen durchgeführt (65). Der scheinbare Unterschied in der Häufigkeit der Anwendung der präoperativen Szintigraphie in den beiden Gruppen (A 55%, B 93%) ist eventuell auf die Dokumentation in den Patientenakten zurückzuführen.

Ein häufiger Befund der Szintigraphie bei Vorliegen einer malignen Schilddrüsenerkrankung ist der kalte Knoten. Die Malignitätsrate kalter (hypofunktioneller) Knoten wird infolge geographischer Unterschiede zwischen 5-15% angegeben (13, 105, 108, 115). Umgekehrt wird in der Regel bei über 50% von Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom präoperativ ein kalter oder multiple kalte Knoten diagnostiziert. Auch in unserer Studie lag am häufigsten eine Kombination von uni- bzw. multinodulärer Struma mit dem szintigraphischen Befund

eines „kalten Solitärknotens,, (76%) bzw. „multiplen kalten Knoten,, vor. Dies stimmt mit den Ergebnisse anderer Untersucher überein (70, 114). Demgegenüber wird nur selten von heißen Knoten bzw. einer Hyperthyreose bei Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms berichtet (124). In unserem Patientengut wurde bei 8,5% der Patienten eine hyperthyreote Stoffwechsellage bzw. ein heißer Knoten diagnostiziert. Als Erklärung für die geringe Zahl gleichzeitig vorliegender autonomer Adenome bzw. Hyperthyreosen und Schilddrüsenkarzinome wird diskutiert, dass bei supprimierter TSH-Sekretion aufgrund erhöhter T3/T4-Sekretion die Karzinomentwicklung unterdrückt ist (19, 89, 95, 121). Eine endgültige Aussage zu diesem Thema ist derzeit jedoch nicht möglich.

Einen wesentlichen Beitrag zur präoperativen Dignitätsbestimmung von Schilddrüsenerkrankungen liefert die Feinnadelpunktionszytologie (115). So berichten Tabaqchali et al. von einer Sensitivität von 86,7% und einer Spezifität von 67,1% (125). Im Gegensatz zu den USA, wo die Feinnadelpunktionszytologie bei über 50% der Patienten eingesetzt wird (67), wird diese Methode in Deutschland bei nur ca. 1/4 aller Patienten eingesetzt (65). In unserem Patientenkollektiv wurden gut 30% der Patienten mit solitärem oder multiplen Knoten punktiert, wobei zwischen den Gruppen A und B kaum ein Unterschied bestand. In nur 2,3% der Patienten, bei denen eine FNAZ durchgeführt wurde, bestand ein Malignomverdacht. Dies ist zum einem mit dem großen Anteil (44%) an multinodulären Strumen zu erklären. Zum anderen ist dies eventuell dem hohen Anteil zunächst auswärtig operierter Patienten zuzuschreiben, wobei spekulativ bleiben muss, ob die Untersuchungen möglicherweise von nicht auf die Schilddrüse spezialisierten Punkteuren und/oder Zytopathologen durchgeführt wurden.

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Karzinomtypen in unserer Studie (PTC 58%, FTC 27%, MTC 15%, UTC 0,6%) steht in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur (4, 18, 26, 74, 123) (Tab. 55). Die Zunahme der medullären Schilddrüsenkarzinome von 5% in Gruppe A auf 15% in Gruppe B erklärt sich aus einem seit November 1994 bestehendem Zentrumseffekt. Der Anteil der FTC in unserem Patientenkollektiv lag innerhalb der in der Literatur je nach regionaler Jodversorgung angegebenen großen Spannweite von 1,2% - 50% (2, 18, 36, 41, 54, 70, 101, 114).

Tab. 55**Karzinomtypen beim Schilddrüsenkarzinom**

Autoren (Jahr) (n)	PTC (%)	FTC (%)	MTC (%)	UTC (%)	Hurhtle (%)
Günther (1984) (62)	27,4	56,4	Sonstige :	16,2	
Calabro (1988) (66)	77	18	-	-	5
Auguste (1990) (80)	70	22	-	-	8
De Jong (1992) (100)	70,0	30,0	-	-	-
Levin (1992) (79)	59,5	21,5	11,4	-	7,6
Keiminger (1992) (115)	50,4	46,1	2,6	0,9	-
Al-Nuiam (1994) (246)	94,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Gemsenjäger (1995) (136)	52,2	47,8	-	-	-
Scheumann (1996) (131)	49,6	50,4	-	-	-
Steinmüller (1999) (163)	59,5	25,7	3,1	11,7	-
UKK, MLU (2001) (153)	57,5	26,8	15,0	0,7	-

Insgesamt zeigen die bisher diskutierten Ergebnisse, dass unser Patientengut sich nicht wesentlich von dem anderer Studien unterscheidet. Somit kann trotz des sicher bestehenden Zentrumseffekts von einem durchschnittlichen Kollektiv ausgegangen werden, so dass sich die folgenden Ergebnisse und die daraus gewonnenen Schlussfolgerungen mit Einschränkungen auch auf andere Patientenkollektive übertragen lassen.

4.1.3 Operationsausmaß und intraoperative Schnellschnittuntersuchung zum Zeitpunkt der Erstoperation

Das Operationsausmaß bei vermeintlich benignen Schilddrüsenerkrankungen wird kontrovers diskutiert. Autoren aus Europa berichteten häufig von einem Überwiegen subtotaler Operationen bei vermeintlich benignen Schilddrüsenerkrankungen (37, 70). Vor allem amerikanische Studien berichteten über eine größere Radikalität bei der Primäroperation. Die Durchführung einer Hemithyreoidektomie wurde in 70% bis 100% beschrieben (4, 26, 98, 119). In unserem Patientengut war ein Rückgang der einseitigen subtotalen Resektion von 60% in Gruppe A auf 15% in Gruppe B und eine Zunahme der ausgedehnteren Operationsausmaße wie Hemithyreoidektomie, Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion bzw. totale Thyreoidektomie von 5% in Gruppe A auf ca. 30% in Gruppe B zu verzeichnen. Dass dieser Unterschied nicht aufgrund signifikanter Unterschiede bei den Operationsindikationen beruht, konnten wir zeigen.

Aus onkologischer Sicht hat eine Hemithyreoidektomie den Vorteil, dass im Fall eines Malignomnachweises die ipsilaterale Seite der Schilddrüse bereits adäquat versorgt ist und somit nur die kontralaterale Seite komplettierend operiert werden muss. Dadurch kann die deutlich höhere Morbiditätsrate beim Komplettierungseingriff nach nur subtotal im Vergleich zu total lobektomierten Patienten reduziert werden (37, 101). Auch wir konnten höhere Morbiditätsraten nach Zweiteingriffen bei Patienten mit subtotaler Primäroperation (permanente Rekurrensparesen 6,5%, temporäre Rekurrensparesen 10,2%; permanenter Hypoparathyreoidismus 3,9%, temporärer Hypoparathyreoidismus 7.1%) im Vergleich zu den Patienten nachweisen, bei denen der Ersteingriff mindestens eine Hemithyreoidektomie ausmachte (permanente Rekurrensparesen 0%, temporäre Rekurrensparesen 4,4%; permanenter und temporärer Hypoparathyreoidismus jeweils 0%). Deshalb sollte bei dem Befund eines kalten Knotens bzw. kalter Knoten mindestens eine Hemithyreoidektomie durchgeführt werden.

Zur weiteren Festlegung des Operationsausmaßes kann ein intraoperativer Schnellschnitt durchgeführt werden, dabei bestehen zum Teil erhebliche regionale Unterschiede. Im amerikanischen Raum wird die Schnellschnittuntersuchung oft (84-100%) (4, 119, 134), im deutschsprachigen Raum hingegen seltener (28-53%) durchgeführt (54, 70). Die Hauptindikation zur Schnellschnittuntersuchung ist in der intraoperativen Dignitätsbestimmung hypofunktioneller, szintigraphisch kalter Knoten zu sehen, wobei die Möglichkeiten zur Beurteilung der Dignität follikulärer Neoplasien eingeschränkt sind (115). Trotzdem ist eine umfangreiche Nutzung der Schnellschnittuntersuchung zu fordern, da hiermit der Anteil zweizeitiger Operationen beim Zufallsbefund eines Schilddrüsenmalignoms

reduziert werden könnte. In Deutschland sind uni- und multinoduläre Schilddrüsenerkrankungen sehr häufig. Daher wird die Primäroperation vermeintlich gutartiger Schilddrüsentumoren auch in Krankenhäusern durchgeführt, in denen die diagnostische Hilfe der Gefrierschnittuntersuchungen nicht zur Verfügung steht. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass die sogenannte Imprint-Methode eine mit dem Gefrierschnitt vergleichbare Sensitivität und Spezifität hat (126). Diese hat den Vorteil, schneller und kostengünstiger zu sein und kann auch dann angewandt werden, wenn kein Schnellschnitt zur Verfügung steht.

In unserer Studie wurde bei nur 26 (17%) Patienten während der Erstoperation eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt, was zum Teil durch den hohen Anteil (85%) auswärtig, d.h. häufig in kleineren Häusern, voroperierter Patienten zu erklären ist. In unserer Studie wurde darüber hinaus der größte Teil (70%) der Befunde falsch-negativ beurteilt. Der hohe Anteil falsch-negativer Befunde ist eventuell darauf zurückzuführen, dass weniger auf Schilddrüsenveränderungen spezialisierte Pathologen die Schnellschnittuntersuchungen vornahmen. Vor allem bei den multinodulären Strumen kann zudem vermutet werden, dass bei der präoperativen Punktion das Karzinom nicht getroffen wurde. Bei nur 23,1% der Schnellschnittuntersuchungen in unserer Studie wurde ein Karzinom diagnostiziert. Dennoch wurden die beiden Patienten in Gruppe A lediglich subtotal einseitig reseziert, stets in auswärtigen Häusern. Dem hingegen wurden in Gruppe B drei der vier Patienten total thyreoidektomiert. In einem Fall beließ es der Operateur aufgrund der bereits erfolgten Resektion eines infiltrierten Nervus recurrens bei einer Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion.

4.2 Komplettierungseingriff

4.2.1 Operationsausmaß der Komplettierungsoperation (Thyreoidektomie)

Das Ausmaß der Schilddrüsenresektion bei Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Argumente für eine totale Thyreoidektomie sind :

1. Schilddrüsenkarzinome, insbesondere PTC, sind häufig multifokal (4, 98, 103).
2. Ein intraglandulär verbliebenes Tumorrestgewebe kann sich dedifferenzieren und/oder der Ausgangspunkt einer Metastasierung sein (87).
3. Die Rezidivrate ist nach geringeren Operationsausmaßen als der totalen Thyreoidektomie erhöht (77).

4. Von erfahrenen und spezialisierten Chirurgen ausgeführt, sind nach totaler Thyreoidektomie keine erhöhten Komplikationsraten zu erwarten (22).
5. Reeingriffe bei verbliebenem Tumorrestgewebe nach nicht-totalen Thyreoidektomien gehen mit erhöhter Morbidität einher (62, 135).
6. Es besteht eine bessere Verwertbarkeit von Thyreoglobulin als Tumormarker (10, 35).
7. Die komplette Schilddrüsenentfernung ist die Voraussetzung für Detektion und Ablation von Metastasen durch Radiojod (111).

Argumente für ein eingeschränktes Vorgehen sind:

1. Die Rate klinisch signifikanter Rezidive ist kleiner als die Inzidenz nachgewiesener Mikrokarzinome im verbliebenen Schilddrüsengewebe (52).
2. Die Dedifferenzierungsrate von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist minimal (25).
3. Die meisten Studien konnten keine signifikanten Unterschiede nach totaler bzw. nicht-totaler Thyreoidektomie bezüglich der Überlebensrate der Patienten nachweisen (52).
4. Die Morbiditätsrate in nicht-spezialisierten Zentren ist nach nicht-totaler Thyreoidektomie geringer als nach totaler Thyreoidektomie (122).
5. Kleine Tumorrestgewebe können mittels Radiojodablation behandelt werden (79).
6. Scoring Systeme ermöglichen die Identifikation von "low risk"-Patienten mit Überlebensraten von >90% (17, 57).

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie wird als Standardtherapie die Durchführung einer totalen Thyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphadenektomie empfohlen. Eine Ausnahme stellt das nicht-oxiphile, unifokale, nicht metastasierte papilläre Mikrokarzinom (pT1a N0 M0) dar. Die Indikation zur Komplettierungsoperation (Restthyreoidektomie und mindestens zervikozentralen (K1) Lymphadenektomie ist somit immer dann gegeben, wenn Tumorrestgewebe und/oder Metastasen nachgewiesen wurden oder ein klinischer Verdacht hierzu vorliegt.

4.2.2 Multifokalität und Tumorrestgewebe nach Komplettierungsoperation

MULTIFOKALITÄT

Die in der Literatur vorliegenden Angaben bezüglich der Multifokalität des Schilddrüsenkarzinoms liegen zwischen 25–88% (1, 18, 26, 109). In unserer Studie betrug

die Multifokalität 40%. In 26,4% der Patienten lagen bilaterale Schilddrüsenkarzinome vor, dies deckt sich gut mit den in der Literatur gemachten Angaben (4, 12, 18, 98). Die Inzidenz für Rezidive im nach unilateraler Lobektomie verbliebenen Schilddrüsenlappen wird mit 4,7–46% angegeben (23). Besonders das PTC tritt gehäuft multifokal auf (26), wobei bereits bei Patienten mit pT1-Kategorie Multifokalität beschrieben wird (66). Auch wir stellten bereits bei der pT1-Kategorie des PTC in 35% der Fälle eine bilaterale Multifokalität fest. Das PTC trat mit 45% häufiger multifokal auf als das FTC mit 29%.

Das deutliche Überwiegen der multifokalen Tumore in Gruppe A (70%) gegenüber Gruppe B (37%) ist wahrscheinlich mit der unterschiedlichen Indikationsstellung zur Komplettierungsoperation in beiden Gruppen zu erklären. So wurden in Gruppe A in erster Linie Patienten komplettierend operiert, wenn ein dringender Verdacht bzw. bereits der Nachweis für Tumorstoffgewebe vorlag. In Gruppe B hingegen wurde mit Ausnahme des im Gesunden entfernten, unifokalen, nicht-oxyphilen, nodal-negativen papillären Mikrokarzinom (pT1a N0 M0) entsprechend den oben genannten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie bei allen Patienten eine Komplettierungsoperation durchgeführt.

In der vorliegenden Untersuchung waren 42% der sporadischen und 50% der hereditären MTC multifokal. Die gegenüber der Literatur (sporadisch 10-20%, hereditär 80-90%) (30, 80, 130) unterschiedlichen Prozentzahlen sind wahrscheinlich mit der in dieser Studie insgesamt kleinen Anzahl von Patienten mit MTC zu erklären.

TUMORRESTGEWEBE

Die in der Literatur angegebene Inzidenz von Tumorstoffgewebe nach Komplettierungsoperation liegt zwischen 25–74% (4, 21, 26, 28, 37, 74, 101, 114). Als Ursache für diese große Spannweite in den Häufigkeitsangaben kommt möglicherweise das oft sehr unterschiedliche Ausmaß der Erstoperation in Frage. So wird eine abnehmende Häufigkeit von Tumorstoffgewebe mit steigender Radikalität des Ersteingriffs beschrieben (1, 28).

Im Rahmen dieser Studie wurde Tumorstoffgewebes bei 30% der Patienten nachgewiesen. Mit Zunahme der pT-Kategorie zeigten sowohl PTC (pT1 18% bis pT4 50%) als auch MTC (pT1 25% bis pT4 100%) in zunehmender Häufigkeit das Vorliegen von Tumorstoffgewebe. Die deutlich höhere Rate an Tumorstoffgewebe der pT3- und pT4-Karzinome des PTC in Gruppe A (100%) gegenüber Gruppe B (28,6% und 50%) ist sicher darauf zurückzuführen, dass in Gruppe A Patienten mit pT3- bzw. pT4-PTC nur dann komplettierend operiert

wurden, wenn Tumorrestgewebe nachgewiesen wurde bzw. der dringende Verdacht darauf bestand.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse, dass die totale Thyreoidektomie als Standardtherapie beim Schilddrüsenkarzinom durchgeführt werden sollte, da vor allem mit zunehmender Primärtumorgröße die Häufigkeit multifokaler Tumorherde steigt und damit parallel das Risiko von verbliebenem Schilddrüsenrest zunimmt. Darüber hinaus ist beim DTC eine totale Thyreoidektomie allein schon zur Durchführung einer Radiojodtherapie erforderlich.

4.2.3 Ausmaß der Lymphadenektomie, Lymphknotenmetastasen und Weichteilmetastasen

Das Ausmaß der Lymphadenektomie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Chirurgen empfehlen lediglich die selektive Resektion makroskopisch auffälliger Lymphknoten (16, 81). Andere empfehlen eine modifizierte „Neck Dissection“ (56, 97) bzw. die prophylaktische Entfernung der Halslymphknoten (92, 93, 94, 96). Eine systematische Lymphadenektomie besteht im Gegensatz zur selektiven Lymphadenektomie in der vollständigen „en bloc“-Resektion eines anatomisch definierten Kompartments inklusive aller darin enthaltenen Lymphknoten und Lymphbahnen und des von Hüllfaszien begrenzten Fettbindegewebes (31).

Das Ausmaß des Zweiteingriffs zeigte in der vorliegenden Untersuchung große gruppenspezifische Unterschiede auf. Wurden in Gruppe A noch über die Hälfte der Fälle lediglich total thyreoidektomiert, gehörte bei 96% der Patienten in Gruppe B die Lymphadenektomie mindestens des zervikozentralen Kompartments zur Standardoperation.

PTCs, welche auch in unserem Jodmangelgebiet den größten Teil aller Schilddrüsenkarzinome ausmachten, metastasieren bereits früh lymphogen. So wurde zum Zeitpunkt der Primäroperation bei bis zu 80% der Patienten ein Tumorbefall der regionären Lymphknoten nachgewiesen (128). Ein Befall des zervikozentralen (K1) Kompartments liegt dabei primär in bis zu 70% vor (48). Ein weiteres Argument für den Einschluss einer bereits initialen zentralen Lymphadenektomie ist die erhöhte Morbidität bei Reeingriffen im zentralen Kompartiment (5).

Einige Untersuchungen zeigten, dass zervikale Lymphknotenmetastasen beim PTC mit thyreoidalen Rezidiven assoziiert sind (55, 82, 120) bzw. dass das Vorkommen von

Lymphknotenmetastasen die Überlebenszeit der betroffenen Patienten beeinflusst (15, 92, 93, 117). Scheumann et al. wiesen sowohl eine hochsignifikante Zunahme der Rezidive als auch eine Verkürzung der Überlebenszeit von Patienten der pN1-Kategorie gegenüber solchen der pN0-Kategorie nach (113). Andere Autoren sahen keine Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit bei Patienten mit bzw. ohne Lymphknotenbefall (3, 27, 81). Aufgrund der beschriebenen unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des Prognosefaktors Lymphknotenbefall setzten Witte et al. als statistische Methode die Metaanalyse (7610 Patienten aus 35 Studie) ein und konnten beim PTC ein 3,25fach höheres Risiko, 5 Jahre nicht zu überleben, von Patienten mit Lymphknotenmetastasen gegenüber solchen ohne Lymphknotenmetastasen nachweisen (136).

Die zervikomediastinalen Kompartments entsprechen hinsichtlich der Häufigkeit des Lymphknotenbefalls den einzelnen Lymphknotenstationen. So wiesen Gimm et al. beim PTC in ca. 70% einen Befall des zervikozentralen Kompartments (1. Station), in ca. 30% einen Befall des ipsilateralen zervikolateralen Kompartments (2. Station) und in ca. 7% einen Befall des kontralateralen zervikolateralen oder mediastinalen Kompartments (3. Station) nach (47). In der vorliegenden Untersuchung wurden beim PTC in Gruppe B bei 14 von 74 Patienten (19%) Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, davon in 70% Befall in K1 (50% ipsilateral zervikozentral, 20% bilateral zervikozentral) und in ca. 15% Befall in K2 bzw. K2/3.

FTCs metastasieren hingegen nur selten lymphogen (4 – 14%) (11, 72, 136). Mittels einer Metaanalyse konnte beim FTC bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen gegenüber solchen ohne Lymphknotenmetastasen ein 7,6-fach erhöhtes Risiko, 5 Jahre nicht zu überleben, nachgewiesen werden (136). Da eine Unterscheidung zum papillären Karzinom prä- bzw. intraoperativ nicht immer möglich ist und jedes follikuläre Karzinom mit papillären Anteilen aufgrund seines biologischen Verhaltens als papilläres Karzinom zu klassifizieren ist, wird die zentrale (K1) Lymphadenektomie auch bei diesem Karzinomtyp empfohlen. Die in dieser Untersuchung nachgewiesene nicht seltene Weichgewebismetastasierung bei follikulären Schilddrüsenkarzinom ist ein weiteres Argument für die Durchführung der totalen Thyreoidektomie unter Einschluss des zervikozentralen Kompartments. Eine darüberhinausgehende Lymphadenektomie der lateralen oder mediastinalen Kompartmente erscheint nur bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen notwendig.

Beim MTC ist die prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen allgemein anerkannt (29, 30, 45, 110, 116, 136). Zudem konnte gezeigt werden, dass eine systematische Lymphadenektomie im Gegensatz zur selektiven Lymphadenektomie die Rate biochemisch geheilter Patienten erhöhen kann, sowohl bei sporadischen (49) als auch bei hereditären Karzinomen (30). Patwardhan et al. wiesen nach, dass die selektive

Lymphadenektomie mit einer höheren Rezidivrate einher geht als die systematische (100). Da MTCs bereits primär in 50-80% lymphogen metastasieren (29, 30, 49, 86, 136), wird die Lymphadenektomie als obligater Bestandteil der Primärtherapie angesehen (30, 49, 86). Dabei ist zumindest die systematische zervikozentrale Lymphadenektomie (Kompartiment K1) bei Lymphknotenmetastasen auch eine Lymphadenektomie der zervikolateralen Kompartimente angezeigt. Bei Vorliegen von LKM im oberen Mediastinum wird eine transsternale Lymphadenektomie des oberen Mediastinums (Kompartiment K4) vorgenommen (31, 45). Von besonderer Wichtigkeit ist das bereits initial adäquate Resektionsausmaß, da die biochemische Heilungsrate nach Reoperation mit 10-25% deutlich unter derjenigen nach Erstoperation liegt (30-50%).

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 68% der MTC-Patienten ein Befall von K1 beobachtet, wobei drei Viertel dieser Patienten eine Metastasierung sowohl des zervikozentralen als auch der ipsilateralen zervikolateralen Kompartiments aufwiesen. Eine Metastasierung des kontralateralen zervikolateralen Kompartiments konnte erst ab pT4-Karzinomen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse bestätigen die oben genannten Überlegungen zum Ausmaß der Lymphadenektomie bei Patienten mit MTC. Lymphknotenmetastasen können beim MTC zudem schon in frühen Tumorstadien auftreten (9). Auch in der vorliegenden Untersuchung lag bei 9 von 15 MTC - Patienten mit Lymphknotenbefall eine pT2a-Kategorie vor, wobei sich bei 7 dieser 9 Patienten Metastasen sowohl des zervikozentralen als auch des zervikolateralen, bei einem sogar des mediastinalen Kompartiments nachweisen ließen.

Insgesamt bestätigen unsere Ergebnisse einen häufigen Tumorbefall der Lymphknoten im zervikozentralen Kompartiment (K1) vor allem beim PTC und MTC. Zur Vermeidung lokoregionärer Rezidive stellt daher die systematische Lymphadenektomie dieses Kompartiments einen obligaten Bestandteil der Standardtherapie dar.

4.2.4 Rekurrensparese und Hypoparathyreoidismus

Während die Rate permanenter Rekurrensparesen bei Primäreingriffen gutartiger Schilddrüsenerkrankungen zwischen 0 – 6% liegt (7, 40, 41, 69, 71, 83, 99, 118), werden bei Rezidiveingriffen aufgrund einer benignen Struma erheblich höhere Komplikationsraten berichtet (5, 107).

Die Häufigkeit von Rekurrensparesen beim Zweiteingriff eines Schilddrüsenmalignoms wird in der Literatur mit bis zu 12,1% angegebenen (4, 26, 36, 74, 75, 98). Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass die komplettierende totale Thyreoidektomie, wenn sie von erfahrenen, endokrin spezialisierten Chirurgen ausgeführt wird (24, 79), mit keiner erhöhten

Morbiditätsrate assoziiert sein muss (1, 26, 98, 134). Um das Komplikationsrisiko generell so niedrig wie möglich zu halten, ist wie oben erwähnt bereits bei dem Ersteingriff wegen einer vermeintlich benignen Schilddrüsenerkrankung die entsprechende Operationstrategie festzulegen : Durchführung von präoperativer Feinnadelpunktionsaspirationszytologie und Hemithyreidektomie bei szintigraphisch kalten Knoten, intraoperativer Schnellschnittuntersuchung.

Die gruppenspezifischen Unterschiede bezüglich der zusätzlich nach Komplettierungsoperation aufgetretenen Rekurrensparesen unserer Untersuchung (temporär bzw. permanent: in bezug auf „nerves at risk,, in A 10% bzw. 12,5% und in B 4,5% bzw. 1,5%) waren für die permanenten RP signifikant ($p < 0,01$). Der Grund für den deutlichen Rückgang der permanenten Recurrensparesen in Gruppe B liegt zum einen an dem höheren Anteil eines radikaleren Operationsausmaßes bei der Erstoperation (Hemithyreidektomie, ohne bzw. mit subtotaler Resektion der kontralateralen Seite, totale Thyreidektomie). So traten nach primär durchgeführter Hemithyreidektomie bei lediglich 2 von 17 (11.8%) Patienten passagere Stimmbandlähmungen auf, nach Hemithyreidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion bzw. totaler Thyreidektomie in keinem Fall. Zum anderen konnte die regelmäßige mikrochirurgische Darstellung des Nervus recurrens mit Lupenbrille die Komplikationsrate weiter senken. Der Nervus recurrens wurde in Gruppe B mit nur 1,8% der Fälle ($n = 5$) deutlich seltener nicht dargestellt als in Gruppe A mit 15% ($n = 6$). Dass eine regelmäßige Darstellung des Nerven auch mit Hilfe des Neuromonitorings zur Verringerung der Pareserate führen kann, wurde kürzlich von Autoren beschrieben (1, 68, 69, 78, 88, 127). In Gruppe B war kein Fall mit permanenter beidseitiger Rekurrensparese zu verzeichnen. In Gruppe A war dagegen bei zwei Patienten, welche beide im Zeitintervall von 14-31 Tagen nach Ersteingriff komplettierend operiert worden waren, eine doppelseitige Stimmbandlähmung aufgetreten. Während dieses Zeitraumes sollte eine komplettierende Operation daher möglichst vermieden werden.

Temporäre bzw. permanente Hypokalziämien sind ursächlich durch eine Schädigung bzw. Resektion oder auch indirekt durch Beeinträchtigung der Blutversorgung der Nebenschilddrüsen bedingt. Die Nebenschilddrüsen sollen im Zweifelsfall großzügig in den Muskel sternocleidomastoideus autotransplantiert werden, da eine Wiederaufnahme ihrer Funktion dann eher zu erwarten ist, als beim Belassen der Nebenschilddrüsen bei fraglicher Blutversorgung *in situ* (103). Diese wachsende Bedeutung der Dokumentation von Darstellung und Autotransplantation entfernter Nebenschilddrüsen spiegelt sich auch in unserer Studie wieder. So gab es in Gruppe A diesbezüglich noch keinerlei Angaben, während in Gruppe B bei 91 von 133 Patienten (68%) Angaben im Operationsbericht

vorlagen. Bei 70 dieser 91 Patienten (77%) war eine Autotransplantation durchgeführt worden.

Sämtliche Patienten mit postoperativ nach Komplettierungsoperation aufgetretener Hypokalziämie wurden beim Ersteingriff lediglich subtotal reseziert. In keinem Fall einer bei Erstoperation durchgeführten Hemithyreoidektomie, Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion bzw. totaler Thyreoidektomie war eine Schädigung der Nebenschilddrüsen zu verzeichnen. In Gruppe A trat signifikant häufiger ein permanenter Hypoparathyreoidismus auf als in Gruppe B ($p < 0,001$). Dies lässt sich mit der Verbesserung der operativen Technik sowie dem oben erwähnten ausgedehnteren Operationsausmaß des Ersteingriffs erklären.

Tab. 56

Rekurrensparesen und Hypoparathyreoidismen nach Komplettierungseingriffen beim Schilddrüsenkarzinom

Autor (Jahr) (n)	RP temporär (%)	RP permanent (%)	HP temporär (%)	HP permanent (%)
Beahrs (1963) (n = 107)		12,1		5,6
Günther (1984) (n = 62)	1,6	4,8	3,2	3,2
Rao (1987) (n = 149)	k.A.	2,7	5,4	0
Calabro (1988) (n = 66)	1,5	0	12,1	0
Wax, Briant (1992) (n = 32)	3,1	0	15,6	3,1
De Jong (1992) (n = 100)	2	0	3	0
Pasieka (1992) (n = 60)	5	0	8	1,7
Eroglu (1995) (n = 59)	3,4	1,7		
Al-Nuiam (1996) (n = 63)		8		12

Fortsetzung Tab. 56

Agarwal (1996) (n = 19)	10,5	0	21,1	0
Pezzullo (1997) (n = 32)	5,6	2,8	2,8	2,8
Auguste (1990) (n = 80)	2,5	0	12,5	0
Steinmüller (1997) (n = 18)	16,7	0	22,2	0
Röher (1999) (n = 57)		5,3		1,8
UKK, Gruppe A neu nach KOP (n = 20)	10	15	5	20
UKK, Gruppe B neu nach KOP (n = 133)	8,3	3,0	7,5	1,5
UKK, gesamt neu nach KOP (n = 153)	8,5	4,6	7,2	3,9

n, Anzahl der Patienten; RP, Rekurrensparese; HP, Hypoparathyreoidismus, POP, Primäroperation; KOP, Komplettierungsoperation; UKK, Klinik für Allgemein Chirurgie des Universitätsklinikums Kröllwitz

Somit konnten wir nachweisen, dass ein erhöhtes Operationsausmaß nicht unbedingt mit einer erhöhten Morbidität einhergehen muss. Im Gegenteil, wenn mikrochirurgische Techniken angewandt werden, kann die Morbiditätsrate deutlich gesenkt werden. Es stellt sich somit die Frage des günstigsten Zeitpunktes einer Komplettierungsoperation.

4.2.5 Zeitintervall zwischen Primär- und Komplettierungsoperation

Bei der Festlegung des Zeitpunktes sind mehrere Aspekte zu berücksichtigen. Aus onkologischer Sicht ist der Reeingriff sobald wie möglich wünschenswert. So konnte eine geringere Überlebensrate bei Patienten mit einem Operationsintervall von mehr als 6 Monaten festgestellt werden (114).

Demgegenüber muss das Morbiditätsrisiko abgewogen werden, welches aufgrund der Fragilität des reaktiv entzündeten und ödematösen Gewebes zwischen der 2. und 6. Woche am höchsten ist. So zeigen einige Untersuchungen eine Zunahme der Rekurrenspareserate bei Patienten, die innerhalb der 2. – 5. Woche nach dem Ersteingriff komplettierend operiert wurden gegenüber denen, die innerhalb der ersten Woche reoperiert wurden (37, 70). Daher wird empfohlen, eine Komplettierungsoperation entweder innerhalb der ersten postoperativen Woche oder nach Rückgang des Entzündungsprozesses, d. h. drei Monate nach dem Ersteingriff durchzuführen (1, 18, 102).

Auch in unserer Untersuchung wurden die beiden einzigen Patienten mit permanenter doppelseitiger Rekurrensparese und einer von zwei Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus (alle 3 in Gruppe A) in diesem für Komplikationen risikoreichsten Zeitraum komplettierend operiert.

5 SCHLUSSFOLGERUNG UND ZUSAMMENFASSUNG

Wir analysierten 153 Patienten, bei denen eine Komplettierungsoperation wegen eines Schilddrüsenkarzinoms vorgenommen wurde. Aufgrund unterschiedlicher Strategien zu verschiedenen Zeiträumen erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen.

1. Bei der überwiegenden Zahl (90%) der Patienten, bei denen eine Komplettierungsoperation durchgeführt wurde, wurde vor der Erstoperation eine uni- bzw. multinoduläre Struma nachgewiesen. Eine Szintigraphie wurde bei fast 90% der Patienten durchgeführt, in ca. 85% wurde ein kalter Knoten nachgewiesen. Demgegenüber wurde in nur 35% der Patienten eine Feinnadelaspirationszytologie (FNAZ) durchgeführt. Da dieses diagnostische Verfahren in der Hand der Erfahrenen eine Sensitivität und Spezifität von >90% erreicht, sollte die FNAZ vor allem bei Vorliegen kalter Solitärknoten grundsätzlich durchgeführt werden.
2. In den im Rahmen der Erstoperation *in situ* verbliebenen und im Rahmen der Komplettierungsoperation resezierten Schilddrüsenresten wurde häufig Tumorrestgewebe nachgewiesen, bei differenzierten Karzinomen in ca. 25%, bei medullären Karzinomen in ca. 50%. Es bestand eine Korrelation zur pT-Kategorie, allerdings wurde bereits bei Patienten mit einem Tumor der pT1-Kategorie in bis zu 50% Tumorrestgewebe nachgewiesen. Dies bestätigt das im vorliegenden Fall der Indikation zur Komplettierungsoperation zugrunde liegende Konzept der totalen Thyreoidektomie als Standardtherapie beim Schilddrüsenkarzinom mit der Ausnahme der papillären Mikrokarzinome. Bei nahezu 20% der Patienten mit PTC wurde in den im Rahmen der Komplettierungsoperation dissezierten Lymphknoten Metastasen nachgewiesen. Bei Patienten mit follikulärem Karzinom war dies nur in 6% der Fall. Am größten war der Anteil bei nodal-positiven Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (fast 70%). Daher ist vor allem bei Patienten mit papillärem und medullärem Schilddrüsenkarzinom das Konzept der Lymphadenektomie begründet. Aufgrund des relativ hohen Anteils von Weichgewebismetastasen von 13% sollte die Dissektion der Lymphknotenmetastasen *en bloc* erfolgen.
3. Bei nur knapp 30% der Patienten mit dem Befund eines kalten Schilddrüsenknotens war auf der betroffenen Seite eine Lobektomie durchgeführt worden. Bei fast 70% dieser Patienten war das Resektionsausmaß in dieser Untersuchung lediglich subtotal. Daher musste bei diesen Patienten im Rahmen der Komplettierungsoperation beidseits nachoperiert werden. Permanente Rekurrensparesen sowie permanente Hypokalziämien

traten nur bei Patienten auf, welche subtotal reseziert worden waren. Daher sollte die Indikation zur Hemithyreoidektomie zumindest immer dann gestellt werden, wenn ipsilateral ein kalter Solitärknoten vorliegt. Alle permanenten Rekurrensparesen und 50% der permanenten Hypokalziämien traten bei den Patienten auf, welche in dem Zeitraum 14 Tage bis 3 Monate nach Erstoperation komplettierend nachoperiert wurden. Die Morbidität in der Gruppe B war signifikant kleiner als in der Gruppe A, wodurch gezeigt werden konnte, dass eine verbesserte Operationstechnik trotz eines größeren Resektionsausmaßes mit einer geringeren Komplikationsrate einhergehen kann. Die Verwendung mikrochirurgischer Präparationstechniken mit Darstellung des N. recurrens, ggf. unter Zuhilfenahme des Neuromonitorings sollten daher standardmäßig in der Schilddrüsenchirurgie eingesetzt werden.

Die Komplettierungsoperation beim Schilddrüsenkarzinom ist, von erfahrenen spezialisierten Chirurgen durchgeführt, eine aus onkologischer Sicht notwendige Operation mit akzeptabler Morbidität.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Agarwal A, Mishra SK: Completion total thyroidectomy in the management of differentiated thyroid carcinoma. *Aust N Z J Surg* 66 (1996) 358-360
2. al-Nuaim AR, Ahmed M, Bakheet S, Kareem AM, Ingmenson S, al-Ahmari S, al-Saihati B, Ashraf Ali M, Akthar M: Papillary thyroid cancer in Saudi Arabia: Clinical, pathologic, and management characteristics. *Clin Nucl Med* 21 (1996) 307-311
3. Attie JN: Modified neck dissection in treatment of thyroid cancer: a safe procedure. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24 (1988) 315-324
4. Auguste L-J, Attie JN: Completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 23 (1990) 429-439
5. Bay V, Engel U, Zornig C: Technik und Komplikationen bei Rezidiveingriffen an der Schilddrüse. *Wien Klin Wochenschr* 100 (1988) 352-354
6. Beahrs OH, Vandertoll DJ: Complications of secondary thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* (1963) 535-540
7. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP: Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 176 (1998) 71-75
8. Biersack HJ, Helpap B, Koch U, Janson R, Baumgarten C, Winkler C: Should treatment of highly differentiated thyroid carcinoma be conservative? *Nucl Med* 12 (1993) 20-23
9. Bigner SH, Cox EB, Mendelsohn G, Baylin SB, Wells SA, Egglestone JC: Medullary carcinoma of the thyroid in the multiple endocrine neoplasia IIA syndrome. *Am J Surg Pathol* 5 (1981) 459-472
10. Bohm J, Kosma VM, Eskelinen M, Hollmen S, Niskanen M, Tulla H et al.: Non-suppressed thyrotropin and elevated thyroglobulin are independent predictors of recurrence in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 141 (1999) 460-467

11. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey WM: Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 66 (1991) 11-22
12. Brooks JR, Starnes HF, Brooks DC et al.: Surgical therapy for thyroid carcinoma: a review of 1249 solitary nodules. *Surgery* 104 (1988) 940-946
13. Brown CL: The solitary thyroid nodule. In: Anthony PP, MacSween RNM (eds) *Recent advances in histopathology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981, S. 203-212
14. Bubeck B, Kimming B, Herrmann HJ, Berndt HR, zum Winkel K: Die Radiojodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. 10-Jahres-Ergebnisse einer standardisierten Therapie bei 269 Patienten. *Strahlentherapie* 160 (1984) 596-599
15. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J et al.: A prognostic index for thyroid carcinoma: A study of the E. O. R. T. C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 15 (1979) 1033-1039
16. Cady B: Surgery of thyroid cancer. *World J Surg* 5 (1981) 3-14
17. Cady B, Rossi R: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 104 (1988) 947-953
18. Calabro S, Auguste L-J, Attie JN: Morbidity of completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid carcinoma. *Head Neck Surg* 10 (1988) 235-238
19. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D: Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 159 (15) (1999) 1705-8
20. Carcangiu ML, 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
21. Chao TC, Jeng LB, Lin JD, Chen MF: Reoperative thyroid surgery. *World J Surg* 21 (1997) 644-647

22. Clark OH: Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 196 (1982) 361-370
23. Clark OH: Thyroid nodules and thyroid cancer. In: Clark OH (Hrsg): *Endocrine Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. St. Louis, C. V., Mosby Company, 1985, S. 56
24. Clark OH, Levin K, Zeng Q, Greenpan FS, Siperstein A: Thyroid cancer: the case for total thyroidectomy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24 (1988) 305-313
25. Cohn KH, Backdahl M, Forsslund G, Auer G, Zetterberg A, Lundell G et al.: Biologic considerations and operative strategy in papillary thyroid carcinoma: arguments against the routine performance of total thyroidectomy. *Surgery* 96 (1984) 957-971
26. De Jong SA, Demeter JG, Lawrence AM, Paloyan E: Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 112 (1992) 734-739
27. De Groot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH: Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71 (1990) 414-424
28. De Groot LJ and Kaplan EL: Second operations for „completion“ of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. *Surgery* 110 (1991) 936-940
29. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L: Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer* 77 (1996) 1556-1565
30. Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, Pichlmayr R: Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today* 24 (1994) 112-121
31. Dralle H, Scheumann GFW, Hundeshagen H, Massmann J, Pichlmayr R: Die transternale zervikomediastinale Primärtumorresektion und Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Langenbecks Arch Chir* 377 (1992) 34-44
32. Dralle H, Scheumann GFW, Kotzerke J, Brabant EG: Surgical Management of MEN 2. Recent Results *Cancer Res* 125 (1992) 167-195

33. Dralle H, Gimm O: Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 67 (1996) 788-806
34. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue F, Görtz G, Niederle B, Wahl RA, Koch B, Walgenbach S, Hampel R, Ritter MM, Spelsberg F, Heiss A, Hinze R, Höppner W: Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World J Surg* 22 (1998) 744-751
35. Duren M, Siperstein AE, Shen W, Duh QY, Morita E, Clark OH: Value stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. *Surgery* 126 (1999) 13-19
36. Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH: Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 72 (1993) 3287-3295
37. Eroglu A, Berberoglu U, Buruk F, Yildirim E: Completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 59 (1995) 261-267
38. Flynn MB, Lyons KJ, Tarter JW, Ragsdale TL: Local complications after surgical resection for thyroid carcinoma. *Am J Surg* 168 (1994) 404-407
39. Frank-Raue F, Raue K, Ziegler R: Therapie des metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinoms mit dem Somatostatinanalogon Octreotide. *Med Klin* 90 (1995) 63-66
40. Friedrich T, Steinert M, Keitel R, Sattler B, Schönfelder M: Zur Häufigkeit der Schädigung des Nervus laryngeus recurrens bei der operativen Therapie verschiedener Schilddrüsenerkrankungen – eine retrospektive Untersuchung. *Zentrbl Chir* 123 (1998) 25-29
41. Gemenjäger E: Die chirurgische Behandlung der autonomen Knotenstruma. *Schweiz Med Wochenschr* 122 (1992) 687-92
42. Gemenjäger E, Heitz Ph, Martina B: Prospektive Therapiestudie bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom. *Schweiz Med Wochenschr* 125 (1995) 2226-2236

43. Gimm O, Dralle H: Current primary surgery of thyroid carcinoma. *Onkologie* 18 (1995) 8-15
44. Gimm O, Dralle H: Operative Strategie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. In: Lehnert H, Kopf D, Hensen J: Jahrestagung der Sektion Angewandte Endokrinologie (SAE) der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Bundesdruckerei, Neu-Isenburg, 1995, S. 55-60
45. Gimm O, Dralle H: Diagnostik und Therapie sporadischer und familiärer medullärer Schilddrüsenkarzinome. *Onkologie* 3 (1997) 32-37
46. Gimm O, Dralle H: Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: Is a tumor stage-oriented approach justified? *Surgery* 122 (1997) 1124-1131
47. Gimm O, Dralle H: Surgical strategies in papillary thyroid carcinomas. *Curr Top Pathol* 91 (1997) 51-64
48. Gimm O, Rath FW, Dralle H: Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 85 (1998) 252-254
49. Gimm O, Ukkat J, Dralle H: Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 22 (1998) 562-568
50. Girelli ME, Busnardo B, Americo R, Scotton G, Casara D, Betterle C, Piccolo M, Pelizzo MR: Serum thyroglobulin level in patients with well-differentiated thyroid cancer during suppression therapy: Study on 429 patients. *Eur J Nucl Med* 10 (1985) 252-259
51. Goretzki PE, Witte J, Ohmann C, Stallmann C, Röher HD: On the significance of lymph-node metastases of differentiated thyroid carcinoma and survival (a quantitative approach by meta-analysis and multivariate analyses of retrospective studies). *Exp Clin Endocrinol* 101 (1993) 118-123
52. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM : Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery* 104 (1988) 954-962

53. Grossman RF; Tu SH, Duh QY, Siperstein AE, Novosolov F, Clark OH: Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment. Arch Surg 130 (1995) 892-899
54. Günther B, Moser E: Die Nachresektion bei primär unterlassener Thyroidektomie als Voraussetzung einer multimodalen Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Chirurg 55 (1984) 336-338
55. Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Pasiaka JL, Fukuuchi A: Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. World J Surg 16 (1992) 547-554
56. Harwood J, Clark OH, Dunphy J: Significance of lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. Am J Surg 136 (1978) 107-12
57. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS : 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 (1993) 1050-1058
58. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM: Ipsilateral lobectomy versus bilateral resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery 102 (1987) 1088-95
59. Hay ID: Papillary thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 19 (1990) 545-76
60. Heberer G: Reinterventionen beim Schilddrüsenmalignom. Langenbecks Arch Chir 342 (1976) 207-214
61. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH: Histological typing of thyroid tumors, WHO No.11 Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 1988, S. 3-11
62. Herranz-Gonzalez J, Gavilan J, Matinez-Vidal J, Gavilan C: Complication following thyroid surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 117 (1991) 516-518
63. Hermanek P, Scheibe O, Spiessel B, Wagner G : TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 1987, S.35-37

64. Hoelting TH, Buhr HJ, Herfarth C: Intraoperative tumor classification in papillary thyroid cancer- a diagnostic dilemma. *Eur J Surg Oncol* 21(1995) 353-356
65. Hölzer S, Reiners C, Mann K, Bamberg M, Rothmund M, Dudeck J, Stewart AK, Hundahl SA: Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Group. *Cancer* 89 (1) (2000) 192-201
66. Hubert JP, Kiernan PD, Beahrs OH, McConahey WM, Woolner LB: Occult papillary thyroid carcinoma of the thyroid. *Arch Surg* 115 (1980) 394-398
67. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK, Holzer S: Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 89 (1) (2000) 202-17
68. Jacobs JK, Alnamd JW, Ballig JF: Total thyroidectomy: A review of 213 patients. *Am Surg* 197 (1983) 542-549
69. Jatzko GR, Lisborg PH, Muller MG, Wette VM: Recurrent nerve palsy after thyroid operations. principal nerve identification and literature review. *Surgery* 115 (1994) 139-144
70. Keminger K, Kober F, Hermann M: Der „Sekundäreingriff“ im onkologischen Konzept der Struma maligna. *Zentrbl Chir* 114 (1989) 1209-1216
71. Koch B, Boettcher M, Huschitt N, Hülswede R: Muß der Nervus recurrens bei der Schilddrüsenresektion immer freipräpariert werden? *Chirurg* 67 (1996) 927
72. Lang W, Choritz H, Hundeshagen H: Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. *Am J Surg Pathol* 10 (1986) 246-255
73. La Quaglia MP, Crobally MT, Heller G, Exelby PR, Brennan MF: Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery* 104 (1988) 1149-1156

74. Levin KE, Clark AH, Duh QY, Demeure M, Siperstein AE, Clark OH: Reoperative thyroid surgery. *Surgery* 111 (1992) 604-609
75. Ley PB, Roberts JW, Symmonds RE et al.: Safety and efficacy of total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: a 20-year review. *Am Surg* 59 (1993) 110-114
76. Logue JP, Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ: Radioiodine ablation of residual tissue in thyroid cancer: relationship between administered activity, neck uptake and outcome. *Br J Radiol* 67 (1994) 1127-1131
77. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP : Pathological tumor-node-metastasis (pTMN) staging for papillary and follicular carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 3553-3562
78. Mann B, Schmale B, Klenk E, Joachims J, Stremmel W: Häufigkeit , Symptomatik und Verlauf von Rekurrensparesen nach Schilddrüsenoperationen mit und ohne Nervendarstellung. *Akt Chir* 28 (1993) 155-9
79. Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97 (1994) 418-428
80. Marzano LA, Porcelli A, Biondi B, Lupoli G, Delrio P, Lombarddi G, Zarrilli L: Surgical management and follow-up of medullary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 59 (1995) 162-168
81. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF: Papillary thyroid cancer at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 61 (1986) 978-996
82. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG: Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 162 (1991) 353-356
83. Miller W, Butters M, Leibl B, Bittner R: Qualitätssicherung in der Strumachirurgie am Parameter der Pareserate. *Chirurg* 66 (1995) 1210-1214

84. Miyauchi A, Masuzuka F, Hirai K, Yokozawa T, Kobayashi K, Nakano K, Kuma K, Futami H, Yamaguchi K: Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations. *World J Surg* 26 (8) (2002) 1023-8
85. Moley JF, Wells SA, Dilley WG, Tisell LE: Reoperation for recurrent or persistent medullary thyroid cancer. *Surgery* 114 (1993) 1090-1095
86. Moley JF and De Benedetti MK: Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: Recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 229 (1999) 880-888
87. Nakamura T, Yana I, Kobayashi T, Shin E, Karakawa K, Fujita S et al : p53 gene mutations associated with anaplastic transformation of human thyroid carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 83 (1992) 1293-1298
88. Neumann HJ: Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring (IONM) des Nervus recurrens und Mikrosdissektion: Operationstechnische Verfahren zur Risikominderung von Recurrensparesen. *Laryngo-Rhino-Otol* 79 (2000) 290-296
89. Nicolosi A, Addis E, Calo PG, Tarquini A : Hyperthyroidism and cancer of the thyroid. *Minerva Chir* 49 (6) (1994) 491-5
90. Nielsen TR, Andreassen UK, Brown CL, Balle VH, Thomsen J: Microsurgical technique in thyroid surgery – a 10-year experience. *J Laryngol Otol* 112 (1998) 556-560
91. Noguchi S, Murakami M: The value of lymph node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 67 (1987) 251-261
92. Noguchi M, Yamada H, Otha N et al.: Regional lymph node metastases in well-differentiated thyroid carcinoma. *Int Surg* 72 (1987) 100-3
93. Noguchi M, Kumaki T, Taniya T, Segawa M, Nakano T, Otha N, Miyazaki I: Impact of neck dissection on survival in well-differentiated thyroid cancer: a multivariate analysis of 218 cases. *Int Surg* 75 (1990) 220-224

94. Noguchi M, Kumaki T, Taniya T, Miyazacki I: Bilateral cervical lymph node metastases in well-differentiated thyroid cancer. *Arch Surg* 125 (1990) 804-6
95. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T: Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg* 14(3) (1990) 437-441
96. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Suzuki A, Manabe Y, Hosoda Y: Modified neck dissection for patients with nonadvanced, differentiated carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 12 (1988) 825-9
97. Orsenigo E, Beretta E, Mari G, Gini P, Baldi A, Veronesi P, Vignali A, Calori G, di Carlo V: Modified neck dissection in the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 23 (1997) 286-288
98. Pasiaka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M: The incidence of bilaterral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 16 (1992) 711-717
99. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B et al.: Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 22 (1998) 718-24
100. Patwardhan N, Cataldo T, Braverman LE: Surgical management of the patient with papillary cancer. *Surg Clin North Am* 75 (1995) 449-464
101. Pezzullo L, Delrio P, Losito NS, Caraco C, Mozzillo N: Post-operative complications after completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 23 (1997) 215-18
102. Raja RS, Fakh AR, Mehta AR, Argawal R, Raghava A, Shrikhande SS: Completion thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Head Neck Surg* 9 (1987) 284-286
103. Reeve TS: Total thyroidectomy. *Aust N Z J Surg* 62 (1992) 87-90
104. Reeve T, Delbridge L, Brady P, Crummer P, Smyth C: Secondary thyroidectomy: a twenty-year experience. *World J Surg* 12 (1988) 449-453
105. Riccabona G: Thyroid cancer. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1987

106. Rigberg D, Chandler C, Ashley S, Zuckerbraun L, Thompson J: Safety of completion thyroidectomy for multicentric carcinoma. *Am Surg* 64 (1998) 189-91
107. Röher HD, Goretzki PE, Hellmann P, Witte J: Risiken und Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie. *Chirurg* 70 (1999) 999-1010
108. Rojeski MT, Gharls H: Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 313 (1985) 428-436
109. Saad MF, Guido JJ, Samaan NA: Radioactive iodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 57 (1983) 124-128
110. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS, Hickey RC, Samaan NA: Medullary carcinoma of the thyroid. A study of clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 63 (1984) 319-342
111. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG: The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 75 (1992) 714-720
112. Sand J, Palkola K, Salmi J: Surgical complications after total thyroidectomy and resections for differentiated thyroid carcinoma. *Ann Chir Gynaecol* 85 (1996) 305-308
113. Scheumann GF, Gimm 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 (1994) 559-568
114. Scheumann GFW, Seeliger H, Musholt TJ, Gimm O, Wegener G, Dralle H, Hundeshagen H, Pichlmayr R: Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg* 162 (1996) 677-684
115. Schmid KW: Knoten in der Schilddrüse: Differentialdiagnostische Leitlinien. *Pathologe* 18 (1997) 301-312

116. Schröder S, Böcker W, Baisch H, Burk CG, Arps H, Meiners I, Kastendieck H, Heitz P, Kloppel G: Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. Survival in relation to age, sex, histology, immunocytochemistry, and DNA content. *Cancer* 61 (1988) 806-816
117. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, Soong SJ et al.: Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 164 (1992) 578-81
118. Seiler CA, Glaser C, Wagner HE: Thyroid gland surgery in an endemic region. *World J Surg* 20 (1996) 593-6
119. Shaha AR, Jaffe BM: Completion thyroidectomy: a critical appraisal. *Surgery* 112 (1992) 1148-1153
120. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliff SB, Panzarella T: Papillary and follicular thyroid cancer: Prognostic factors in 1578 patients. *Am J Med* 83 (1987) 479-88
121. Soh EY, Park CS: Diagnostic approach to thyroid carcinoma in Graves' disease. *Yonsei Med J* 34(2) (1993) 191-4
122. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R : The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 228 (1998) 320-330
123. Steinert M, Friedrich T, Keitel R, Sattler B, Schönfelder M: Indications and surgical therapy of thyroid gland diseases-analysis of 725 operated patients. *Zentralbl Chir* 123 (1998) 30-3
124. Steinmüller T, Klupp J, Wenking S, Neuhaus P: Complications associated with different surgical approaches to differentiated thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 384 (1999) 50-53
125. Tabaqchali MA, Hanson JM, Johnson SJ, Wadehra V, Lennard TW, Proud G: Thyroid aspiration cytology in Newcastle: a six year cytology/histology correlation study. *Ann R Coll Surg Engl* 82 (2000) 149-155

126. Taneri F, Poyraz A, Salman B: Using imprint and frozen section in determining the surgical strategies for thyroid pathologies. *Endocr Regul* 35 (2001) 71-74
127. Thomusch O, Dralle H: Advantages of intraoperative neuromonitoring in thyroid gland operations. *Dtsch Med Wochenschr* 125 (24) (2000) 774
128. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou, E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier G: Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 55 (1985) 794-804
129. Van Heerden JA, Groh MA, Grant CS: Early postoperative morbidity after surgical treatment of thyroid carcinoma. *Surgery* 101 (1987) 224-7
130. Van Heerden JA, Grant CS, Charib H, Hay ID, Ilstrup DM: Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 212 (1990) 395-401
131. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer, Weinhäusl A, Niederle B: Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997)1589-1593
132. Walgenbach S, Sternheim E, Bittinger F, Junginger Th: Operative Therapie bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom. *Zentralbl Chir* 122 (1997) 252-258
133. Ward PH: The surgical treatment of thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112 (1986) 1204-1206
134. Wax MK, Briant TD: Completion thyroidectomy in the management of well-differentiated thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 107 (1992) 63-68
135. Wilson DB, Staren ED, Prinz RA: Thyroid reoperations: indications and risks. *Am Surg* 64 (1998) 674-679
136. Witte J, Schlotmann U, Simon D, Dotzenrath C, Ohmann, Goretzki PE: Bedeutung der Lymphknotenmetastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome und C-Zell-Karzinome für deren Prognose - eine Metaanalyse. *Zentralbl Chir* 122 (1997) 259-265

137. Woolner LB, Beahrs OH, Black BM, McConahey WM, Keating FR: Thyroid carcinoma: General considerations and follow-up data on 1181 cases. In Young S, Inman DR (Hrsg): Thyroid neoplasia. Academic Press, New York, 1968, S. 51-79

138. Zografos GC, Androulakis G: Completion Thyroidectomy via the „retrograde access“. J Surg Oncol 61 (1996) 311-312

7 THESEN

1. In dem Endemiegebiet Deutschland treten benigne Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere Knotenstrumen, häufig auf. Eine maligne Erkrankung wird bei ca. 5% der Patienten mit uninodulären Knotenstrumen diagnostiziert.
2. Liegt nach Operation einer vermeintlich benignen Schilddrüsenerkrankung postoperativ der Befund eines Schilddrüsenkarzinoms vor, besteht bei tumorinadäquatem Resektionsausmaß der Primäroperation die Indikation zur Komplettierungsoperation. Lediglich beim nicht-oxyphilen, unifokalen, nicht metastasierenden Mikrokarzinom (<1cm) eines PTC ohne Nachweis von Tumorrest wird die subtotale Schilddrüsenresektion aus onkologischer Sicht als ausreichend angesehen.
3. Aufgrund des unterschiedlichen biologischen Verhaltens papillärer, folikulärer, medullärer und undifferenzierter Schilddrüsenkarzinome wird abhängig von Tumortyp und Tumorstadium eine differente Therapie angewandt.
4. Anhand von 153 konsekutiven Patienten, bei denen im Zeitraum vom 01.01.1990 bis zum 31.12.1999 in der Universitäts- und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eine Komplettierungsoperation vorgenommen wurde, analysierten wir prä- und intraoperative Untersuchungen sowie Ausmaß der Primäroperation, die Häufigkeit von Tumorrestgewebe, Lymphknotenmetastasen und Komplikationen nach Komplettierungsoperation und deren Schlussfolgerungen hinsichtlich Indikation, Ausmaß und Zeitpunkt der Komplettierungsoperation.
5. Vor der Erstoperation wurde bei fast 90% der Patienten eine uni- bzw. multinoduläre Struma diagnostiziert. In 85% der bei fast 90% der Patienten durchgeführten Szintigraphien wurde ein kalter Knoten nachgewiesen. Die Feinnadelaspirationszytologie kam demgegenüber bei nur 35% der Patienten zum Einsatz. Bei einer Spezifität und Sensivität von >90% dieses diagnostischen Verfahrens sollte sie vor allem bei Vorliegen kalter Solitärknoten grundsätzlich durchgeführt werden.

6. Tumorrestgewebe wurde in den im Rahmen der Erstoperation *in situ* verbliebenen und während der Komplettierungsoperation resezierten Schilddrüsenresten bei differenzierten Karzinomen in ca. 25% und bei medullären Karzinomen in ca. 50% nachgewiesen. Dies bestätigt die Notwendigkeit der totalen Thyreoidektomie als Standardtherapie bei gegebener Indikation zur Komplettierungsoperation.
7. In den im Rahmen der Komplettierungsoperation dissezierten Lymphknoten wurden bei Patienten mit PTC in ca. 20% Metastasen gefunden; bei denen mit FTC nur in 6%. Der Anteil nodal-positiver Patienten war mit fast 70% beim MTC am größten. Deshalb ist vor allem bei Patienten mit papillären und medullären Schilddrüsenkarzinom das Konzept der Lymphadenektomie begründet.
8. Die Dissektion der Lymphknotenmetastasen sollte wegen des relativ hohen Anteils von Weichgewebismetastasen von 13% *en bloc* erfolgen.
9. Nach Komplettierungsoperation zusätzlich aufgetretene temporäre bzw. permanente Rekurrensparesen waren in Gruppe A in 10% bzw. 15% und in B in 8,3% bzw. 3,0% der Patienten zu verzeichnen. Temporäre bzw. permanente Hypokalziämie traten in A in 5% bzw. 20% und in B in 7,5% bzw. 1,5% der Patienten zusätzlich nach Komplettierungsoperation auf. Die Mortalität war gleich null.
10. Bei Vorliegen eines kalten Schilddrüsenknotens war das Resektionsausmaß der Primäroperation bei fast 70% der Patienten lediglich subtotal, weshalb bei diesen Patienten im Rahmen der Komplettierungsoperation immer beidseits nachoperiert werden musste. Da permanente Rekurrensparesen sowie permanente Hypokalziämie nur bei Patienten mit primär subtotaler Resektion auftraten, sollte die Indikation zur Hemithyreoidektomie zumindest immer beim Befund eines ipsilateralen kalten Solitärknotens gestellt werden.
11. Alle permanenten Rekurrensparesen und 50% der permanenten Hypokalziämien wurden bei den Patienten diagnostiziert, die im Zeitraum 14 Tage bis 3 Monate nach Primäroperation komplettierend nachoperiert wurden. Wir empfehlen deshalb, die Komplettierungsoperation entweder innerhalb der ersten postoperativen Woche oder nach Rückgang des Entzündungsprozesses, d. h. 3 Monate nach Ersteingriff, durchzuführen.

12. Trotz des größeren Resektionsausmaßes war die Morbität in Gruppe B kleiner als in A, was auf die Verwendung mikrochirurgischer Präparationstechniken mit Darstellung des N. recurrens, ggf. unter Zuhilfenahme des Neuromonitorings, zurückzuführen ist. Daher wird der standardmäßige Einsatz dieser Techniken in der Schilddrüsenchirurgie empfohlen.

LEBENS LAUF

Jens Assmann
Brandenburger Straße 4
14467 Potsdam

geb. 04. Oktober 1971 in Querfurt

Schulbildung

1978-1988 Allgemeinbildende Oberschule Lodersleben
1988-1990 Erweiterte Oberschule/Gymnasium Querfurt

Studium

1992-1999 Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

September 1994 Physikum

August 1995 Erstes Staatsexamen

April 1998 Zweites Staatsexamen

April 1999 Drittes Staatsexamen

Praktisches Jahr

April-Juli 1998 General Medicine, Sunderland Royal Hospital, Prof. Gray

Aug.-Nov. 1998 Chirurgie, Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle,
Dr. Richter

Dez.1998-März 1999 Psychiatrie, Universitäre Dienste Bern, Prof. Strick

Berufliche Tätigkeit

Aug.1999-Feb. 2000 General and Respiratory Medicine (AiP), Sunderland Royal
Hospital, Dr. Taylor (Consultant Physician)

Aug. 2000-Feb. 2001 General Medicine (AiP), Carlisle Hospital NHS Trust,
Dr. Davies (Consultant Physician)

April 2001-Okt. 2001 Kardiologie (AiP), Klinikum am Urban Berlin,
CA Prof. Andresen

Nov.2001-Dez.2002 Orthopädie (Assistenzarzt), Orthopädische Klinik Potsdam,
CA MR Dr. sc. med. Müller

seit Feb. 2003 Chirurgie (Assistenzarzt), Chirurgische Abteilung Waldfriede
Krankenhaus Berlin-Zehlendorf, CÄ Dr. med. Ehren

ERKLÄRUNG

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

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

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

DANKSAGUNG

Hiermit möchte ich Herrn Professor Dr. med. Henning Dralle für die mir gebotene Möglichkeit des Verfassens dieser Dissertationsschrift in seiner Klinik danken. Herrn Professor Dr. med. Henning Dralle und besonders auch Herrn Dr. med. Oliver Gimm gebührt für die umfassende Betreuung der Arbeit, Herrn Carsten Sekulla für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und den Damen des Archivs im Klinikum Kröllwitz für Ihre freundliche Unterstützung mein herzlicher Dank.