

## **4 Diskussion**

### **4.1 Symptomatik und Diagnostik**

In der vorliegenden Studie der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie wurden von insgesamt 7617 Patienten 4,6 % (n=352) wegen einer malignen Erkrankung der Schilddrüse behandelt, wobei es sich bei ca. 20 % der Malignome und somit bei 1 % aller erfassten Patienten um ein follikuläres bzw. der oxyphilen Variante eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms handelt.

Verglichen mit Literaturangaben bestätigt sich auch in der Studie, dass mit zunehmendem Alter das Risiko an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken steigt [7].

Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem FTC betrug 49,3 Jahre, wobei zwischen weiblichen und männlichen Patienten kein Unterschied bestand. Mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr waren 60 % aller Patienten mit einem FTC älter als 45 Jahre. In der Patientengruppe mit einem FTC ox lag das Durchschnittsalter mit 62,8 Jahren signifikant höher, wobei Frauen mit durchschnittlich 64,1 Jahren älter waren als Männer mit durchschnittlich 55 Jahren. In der Gruppe mit einem FTC ox waren 85 % aller Patienten älter als 45 Jahre und alle diese Karzinome traten ab dem 41. Lebensjahr auf.

Frauen sollen nach Literaturmeinung 2 – 3 mal häufiger an einem Schilddrüsenkarzinom erkranken als Männer. Dies zeigte sich auch in der Studie wonach Frauen mit einem FTC 1,7 mal und Frauen mit einem FTC ox sogar 7 mal häufiger betroffen waren.

Die Symptome, welche Patienten mit einem FTC bzw. FTC ox in der Studie aufwiesen waren unspezifisch. So wurden Schluckbeschwerden, Luftnot, Heiserkeit, Schmerzen, Stridor und Diarrhoe isoliert oder in Kombination nur selten angegeben. Lediglich eine Größenzunahme von einzelnen Schilddrüsenknoten oder die Wachstumstendenz einer bestehenden Struma konnte bei der Mehrheit der Patienten (65 %) nachgewiesen werden. Auch die Beschwerdedauer war sehr unterschiedlich, so dass sich daraus keine Spezifität ableiten ließ.

In zahlreichen Literaturquellen wird festgestellt, dass es keine typischen Frühsymptome für Schilddrüsenmalignome gibt und Schilddrüsenkarzinome im Frühstadium meist asymptomatisch sind bzw. Symptome ohne klinische Spezifität zeigen. Heiserkeit, Lymphadenopathien sowie Fixation und Infiltration der Halsweichteile sind als Spätsymptome zu werten (Tab. 6) [5, 18, 22].

**Symptome, die auf ein Schilddrüsenmalignom hindeuten:**

Solitärer Knoten

Rasches Wachstumstendenz

Alter: < 14 Lebensjahr, > 65 Lebensjahr

Derber Tastbefund

Geringe Schluckverschieblichkeit

Nachweis regionaler Lymphknotenschwellung

Heiserkeit

**Tab. 6** Symptome für ein Schilddrüsenmalignom

Eine Untersuchung von Reinwein et al. zeigt, dass beim follikulären Schilddrüsenkarzinom der Solitärknoten häufigstes Erstsymptom ist [44]. Auch die Arbeit von Wheeler [56] konstatiert die uninodös veränderte Schilddrüse als Malignomverdacht.

In unserer Studie lässt sich diese Feststellung nicht nachweisen. Das FTCox kam gleichmäßig verteilt in einer uninodös und multinodös veränderten Struma vor. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom bestand sogar mehrheitlich in einer multinodös veränderten Schilddrüse.

In Jodmangelgebieten wie Deutschland besteht eine Strumaprävalenz von bis zu 50 %. Daher stellt sich das Problem, Malignome in ohnehin häufig knotig veränderten Schilddrüsen zu diagnostizieren. Studien belegen, dass in Strumaendemiegebieten Schilddrüsenkarzinome zwar nicht signifikant häufiger vorkommen, aber deren Frühdiagnostik erschwert ist [42, 58].

Neben Anamnese und klinischen Befund sind in der präoperativen Diagnostik die Sonographie, Szintigraphie und Zytologie von Bedeutung.

Labordiagnostik und die Bestimmung von Tumormarkern (außer beim medullären Karzinom ) spielen keine wesentliche Rolle [37].

Meistens handelt es sich bei Schilddrüsenmalignomen um euthyreote Stoffwechselverhältnisse. So bestand in der vorliegenden Studie bei Patienten mit einem FTC zu 93,7 % und bei Patienten mit einem FTCox zu 85 % eine Euthyreose.

Bei Bestehen einer Hyperthyreose ist das Vorliegen eines malignen Schilddrüsentumors zwar unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich [2, 44, 47].

Die Tumormarker Calcitonin und das carcinoembryonale Antigen (CEA) sind in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des medullären Karzinoms von Bedeutung – nicht beim follikulären Karzinom. Das Thyreoglobulin, ein ausschließlich von Thyreozyten gebildetes Glykoprotein, spielt in der präoperativen Diagnostik des follikulären Karzinoms ebenfalls keine große Rolle, ist aber nach erfolgter totaler Thyreoidektomie hervorragend zur Verlaufskontrolle des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms geeignet und vermag mit hoher Sensitivität und Spezifität ein Tumorrezidiv erkennen zu lassen.

Zu den notwendigen Untersuchungen gehören weiterhin die Beurteilung der Stimmbandbeweglichkeit, die Bestimmung des Serumkalziums sowie eine Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen.

In der Studie wurde die Bestimmung der Schilddrüsenhormone T3, T4, und TSH, des Kalziumspiegels im Blut und eine Röntgenaufnahme des Thorax nahezu routinemäßig durchgeführt.

Eine Sonografie erfolgte bei über 80 % der Patienten im Rahmen der präoperativen Diagnostik.

Die Sonographie stellt nach entsprechendem Palpationsbefund die Untersuchung der 1. Wahl dar. Sie ist leicht durchführbar und nicht invasiv. Bei knotigen Veränderungen können sich echoreiche Areale mit teils echoarmen Randsaum finden. Sie entsprechen vorwiegend adenomatösen Veränderungen und kommen am häufigsten bei der Struma nodosa vor. Echoreiche und echokomplexe Areale mit echoarmen Randsaum weisen auf ein autonomes Adenom hin. An ein differenziertes

Schilddrüsenkarzinom ist zu denken, wenn die echoarmen Areale nicht glatt begrenzt sind. In Strumaendemiegebieten ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei echoreichen und echonormalen Arealen um ein Malignom handelt gering. Hingegen steigt die Wahrscheinlichkeit auf 15-25 % bei Vorliegen von echoarmen Arealen insbesondere bei unscharfer Randbegrenzung [57]. Nach einer Studie von Solbiati et al sind sämtliche Übergangs- und Mischformen möglich [52]. Danach zeigte sich bei den untersuchten Patienten mit vorwiegend solitären Knoten und echoarmen sonographischen Befunden in 63 % postoperativ histologisch ein Malignom, in 32 % handelte es sich um ein gutartiges Adenom und in 5 % um eine benigne Struma.

Im Rahmen der Schilddrüseninitiative Papillon 2001 – 2002 zeigten Reiners et al [40], dass bei einem Ultraschallscreening von nicht schilddrüsenspezifisch vorbehandelten Patienten sich bei 23,1 % der Fälle Schilddrüsenknoten bzw. herdförmige Veränderungen mit einem Durchmesser > 5 mm fanden. Nach weiterer Diagnostik wurde bei bisher 15 dieser Patienten nach der Operation ein Schilddrüsenkarzinom gefunden.

Ebenso wie diese Zufallsbefunde bei Ultraschallscreening zeigt sich bei Autopsien eine höhere Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms als erwartet. Bei unselektierten Obduktionen finden sich in 2 – 35 % der untersuchten Populationen klinisch unentdeckte Schilddrüsenkarzinome [12].

Dies unterstreicht die Notwendigkeit insbesondere bei sonographisch hypodensen und isodensen als auch gemischtförmigen Knoten diagnostisch weiter vorzugehen und eine szintigraphische Untersuchung anzuschließen.

In der Studie der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie stellte sich dieser sonografische Sachverhalt ähnlich dar. In der Gruppe mit einem FTC fand sich bei 55,1 % der durchgeführten Sonographien und in der Gruppe mit einem FTCox bei 71,4 % der durchgeführten Sonographien ein echoarmer Befund.

Bei ca. 80 % der Patienten mit einem FTC bzw. FTCox erfolgte im Rahmen der weiteren Diagnostik eine Szintigraphie der Schilddrüse.

Bei entsprechend sachgemäßer Durchführung der Szintigraphie und normalem TSH-Wert zeigt sich im Normalfall eine homogene schmetterlingsförmige Figur der Schilddrüse. Entsprechend lassen sich beim Abweichen von diesem Bild im Szintigramm Areale mit deutlich vermehrter Speicherung als heiße Knoten, bei fehlender Speicherung als kalte Knoten und leichter oder gering erhöhter Speicherung als warme Knoten lokalisieren. Diese quantitative Szintigraphie ermöglicht es somit, hypo- oder hyperfunktionelle Bezirke in der Schilddrüse darzustellen.

Ein in der Szintigraphie diagnostizierter kalter Knoten in Verbindung mit sonographischer Hypodensität oder Echokomplexität deutet auf ein Schilddrüsenmalignom hin und sollte dringend einer präoperativen punktionszytologischen Untersuchung zugeführt werden [29, 41].

In der vorliegenden Studie konnte in der Gruppe der Patienten mit einem FTC bei 63 % der Patienten mit einem sonographisch echoarmen Befund in der anschließend durchgeführten Szintigraphie ein kalter Knoten gefunden werden. In der Patientengruppe mit einem FTCox lag dieser Anteil sogar bei 70 %. Dies korreliert mit der oben dargestellten Literaturmeinung und unterstreicht die Forderung, dass Patienten mit der Befundkombination sonographisch echoarm und szintigraphisch kalter Knoten im weiteren präoperativ mittels Punktionszytologie weiter abgeklärt werden sollten, auch wenn die OP-Indikation auf Grund der bisher vorliegenden Befunde bereits gegeben ist.

Sensitivität und Spezifität der Feinnadelpunktionszytologie werden mit ca. 90 % angegeben [13, 31]. Sie ist die effektivste Untersuchung die unter Einbeziehung der Sonographie und Szintigraphie zur Diagnostik maligner Läsionen der Schilddrüse genutzt werden kann [48]. Es stellt sich jedoch auch hier das Problem follikuläre Adenome von follikulären Karzinomen zu unterscheiden [15]. In der Literatur wird eine vom Untersucher abhängige Rate falsch negativer Untersuchungsergebnisse von ca. 10 % angegeben. Nach Empfehlungen der amerikanischen „Papanicolaou-Gesellschaft für Zytopathologie“ sollen zytologische

Befunde in benigne, verdächtige (zellreiche folliculäre oder onkozytäre Läsionen) und maligne eingeteilt werden. Die Anwendung der Einteilung nach Papanicolaou ist nicht mehr gebräuchlich [53, 48]. Tabelle 7 stellt den Zusammenhang zwischen zytopathologischer Befundkategorie, histologischer Korrelation und klinischer Relevanz dar.

Die Diagnosegruppe „folliculäre Neoplasie“ beschreibt das zytologische Zellbild mit hohem Zellreichtum, Dominanz folliculärer Formationen und wenig oder fehlendem Kolloid. Eine Unterscheidung zwischen benignem Adenom und minimal invasivem Karzinom ist nur mit Nachweis von Gefäß- und / oder Kapsleinbruch am Gewebeschnitt des Operationspräparates möglich. Daraus ergibt sich die Operationsindikation bei verdächtigen und positiven Befunden.

Häufig lässt sich durch die punktionszytologische Untersuchung bereits eine morphologische Differenzierung der Strukturen erreichen, was für eine entsprechende operative Strategie von Bedeutung ist. Zytologisch ist eine Einteilung in fünf Gruppen gebräuchlich:

- Gruppe 1 beinhaltet normale Schilddrüsenzellen.
- Gruppe 2 umfaßt von der Norm abweichende Zellen mit überwiegend degenerativen und entzündlichen Veränderungen.
- Gruppe 3 beschreibt Schilddrüsenzellen mit Anomalien unklarer Wertigkeit, vor allem folliculären Neoplasien.
- Gruppe 4 umfaßt höhergradige malignitätsverdächtige Zelltypen und
- Gruppe 5 stellt eindeutige Tumorzellen dar.

Befunde der Gruppen 3-5 stellen eine Operationsindikation dar.

Die wichtigste Voraussetzung für eine effiziente punktionszytologische Diagnostik ist die gezielte und fachgerechte Durchführung der Punktion als solche.

<b>Zytologischer Befund</b>	<b>Histologische Korrelation</b>	<b>Malignitätsrate(%)</b>	<b>Therapieempfehlung</b>
Benigne (nicht-neoplastische Läsion)	Kolloidknoten Zystische Strumaknoten Thyreoiditis	< 2	Konservativ, bei Malignitätsverdacht: Operation
Verdächtig (zellreiche Follikuläre Neoplasie) eher hyperplastisch	Adenomatöse Struma Makrofollikuläres Adenom	15 – 30	bei klinisch geringem Malignitätsverdacht: konservativ
Follikuläre Neoplasie eher benigne	Adenomatöse Struma oder Follikuläres Adenom		Rebiopsie oder Operation
eher maligne	Follikuläres Adenom oder Hochdifferenziertes follikuläres Karzinom Follikuläres papilläres Karzinom		Operation
Onkozytäre Neoplasie	Onkozytäres Adenom oder onkozytäres Karzinom		Operation
Positiv (maligne)	Papilläres, follikuläres, anaplastisches, medulläres Karzinom, Lymphom, Metastase	> 79	Operation
Unzureichendes Untersuchungsmaterial		bis 10	

**Tab.7** Zytopathologische Befundkategorien, histologische Korrelation und klinische Relevanz [53]

In der Studie wurden Patienten mit der Befundkombination sonographisch echoarmer Befund und szintigraphisch kalter Knoten zu 88,2 % beim FTC und 85,7 % beim FTCox punktionszytologisch untersucht.

Somit stand in der Patientengruppe mit einem FTC präoperativ zu 52,5 % und bei Patienten mit einem FTCox zu 50 % die Diagnose Malignität. Bezieht man in diese Betrachtung auch die präoperativ suspekten Befunde mit ein, ergibt sich sowohl beim FTC als auch beim FTCox eine Rate von 75 %. Diese Ergebnisse stimmen mit den Angaben der Literatur überein, wonach ca. ein Viertel aller Schilddrüsenkarzinome heute als Zufallsbefund nach Operation nodös veränderter oder gar unauffälliger Strumen gefunden werden [16, 59].

Gerade bei der Chirurgie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms stellt sich bis zur endgültigen histologischen Aufarbeitung des Operationspräparates im Paraffinschnitt die Schwierigkeit, ein follikuläres Adenom vom follikulären Karzinom zu unterscheiden. Auch eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik vermag diese Klärung häufig nicht zu bringen, da der definitive Nachweis eines Kapseldurchbruchs und / oder einer Gefäßinvasion im Schnellschnitt nur selten gelingt. Wie die multizentrische Studie zeigt, bot sich hier in der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik beim FTC bzw. FTCox in ca. 30 - 40 % eine benigne Diagnose, so dass ein falsch negativer Befund das Vorliegen eines Karzinoms nicht ausschließt. Bei sechs Operationen eines FTC in unserer Studie wurde durch die intraoperative Schnellschnittdiagnostik die Entscheidung zur Thyreoidektomie gestellt und es konnte somit bei diesen Patienten ein komplikationsträchtiger Zweiteingriff vermieden werden. In 50 % der Fälle aller durchgeführten intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen wurde ein Malignom diagnostiziert. Allerdings handelte es sich davon in ca. 2/3 der Fälle um eine Operation eines FTC bzw. FTCox der T3 - und T4 - Kategorie.

Dies unterstreicht die Forderung, sowohl die präoperative Feinnadelpunktion als auch die intraoperative Schnellschnittdiagnostik routinemäßig in der Diagnosestellung zu nutzen [46].



## 4.2 Operative Therapie

Nach Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft für Chirurgische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie ist der Standardeingriff zur Behandlung des follikulären Karzinoms die Thyreoidektomie [26]. Da das follikuläre Karzinom und deren Metastasen einer postoperativen Radiojodtherapie sehr gut zugänglich sind und diese Therapie bei Vorhandensein von Karzinomzellen in Lymphknoten aufwendiger und ineffektiver ist, sollten die Lymphknoten des cervicozentralen Kompartiments bei der Erstoperation unter kritischer Berücksichtigung von Morbidität und Letalität systematisch mit entfernt werden. Die cervicolateralen und mediastinalen Lymphknoten sollten mit entfernt werden, wenn manifeste Metastasen bestehen. Dadurch lassen sich komplikationsträchtige Rezidiveingriffe zur Entfernung von lokoregionalen Lymphknotenmetastasen vermeiden. Es wird weiterhin die exakte Identifizierung des N. laryngeus recurrens gefordert, um das Verletzungsrisiko so gering wie möglich halten zu können. Als Darstellungsmöglichkeit wird zunehmend das intraoperative Neuromonitoring genutzt. Ergebnisse diesbezüglich liegen gegenwärtig noch nicht vor und werden entsprechenden Studien vorbehalten sein. Es soll weiterhin mindestens ein Epithelkörperchen bei der Operation erhalten bleiben. Dementsprechend ist es notwendig jedes identifizierte Epithelkörperchen als Letztes zu behandeln und bei Zweifel an deren Vitalität dieses in Fragmenten in Muskeltaschen des M. sternocleidomastoideus zu autotransplantieren.

In der vorgestellten Studie wurde beim FTC eine Thyreoidektomie in 70 % (n=44) der Fälle durchgeführt, wobei dies in ca. 40 % erst bei einer Komplettierungsoperation erreicht wurde. Eine Lymphknotendisektion des cervicozentralen Kompartiments wurde beim FTC in 40 – 60 % und beim FTCox in nur 35,7 % der Fälle vorgenommen.

Die Thyreoidektomierate lag beim FTCox nur bei 57 %, wobei hier 37,5 % dieser Ergebnisse durch eine Komplettierungsoperation erreicht wurden.

Während beim FTC Karzinome der T2 – Kategorie am häufigsten operiert wurden, zeigte das FTCox eine nahezu gleichmäßige Verteilung über alle T – Kategorien.

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom zeichnet sich durch ein sehr langsames Wachstum aus. Bei vorwiegend hämatogenem Metastasierungsweg ist jedoch eine frühzeitige Ausbildung von Fernmetastasen bevorzugt in Lunge und Skelett möglich. Trotzdem hat das follikuläre Schilddrüsenkarzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 80 % auch im metastasierten Stadium eine relativ gute Prognose. Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen und deren prognostischer Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung wird kontrovers diskutiert [4]. Relativ selten und zwar nur in ca. 5 – 15% kommt es beim follikulären Schilddrüsenkarzinom zu Lymphknotenmetastasen, welche meist erst in Verbindung mit Fernmetastasen in fortgeschrittenen Tumorstadien bestehen [8, 3]. Aus diesem Grunde kann der Lymphknotenmetastasierung beim follikulären Schilddrüsenkarzinom keine prognostische Relevanz beigemessen werden. Trotzdem wird den Leitlinien „Zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Schilddrüsenkarzinomen“ entsprechend die zentrale Lymphknotendissektion gefordert, da bei Vorliegen eines papillären oder medullären Karzinoms der Lymphknotenmetastasierung eine größere Bedeutung zukommt. Dralle [8] stellte heraus, dass die prä- bzw. intraoperative Bestimmung des Karzinomtypus selbst bei erfahrenen Zytologen bzw. Pathologen schwierig sein kann und daher bei prä- bzw. intraoperativer Diagnosestellung eines nichtpapillären bzw. nichtmedullären Karzinoms die cervicozentrale Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte.

Prognostisch bedeutsamer ist beim follikulären Schilddrüsenkarzinom die Unterscheidung in nicht- oder minimal-invasive und invasive Form, was sich jedoch meist erst im Paraffinschnitt erkennen lässt [35]. Die invasive Form hat eine deutlich schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit.

Entsprechend der geltenden Literaturmeinung wurden Lymphknotenmetastasen in der vorliegenden Studie beim FTC in nur 11 % und beim FTCox in nur 7,1 % gefunden.

Bei 7,9 % der Patienten mit FTC bestand eine pulmonale Metastasierung mit gleichmäßiger Verteilung über alle T – Kategorien. Dies zeigt, dass follikuläre Schilddrüsenkarzinome der T1 – Kategorie genauso aggressiv sein können wie Karzinome der T4 – Kategorie.

Beim FTCox hingegen bestanden Fernmetastasen (14,3 % und nur ossär) ausschließlich bei Tumoren der T4 – Kategorie.

Da die Diagnose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms häufig erst postoperativ gestellt werden kann, ist in diesen Fällen eine Komplettierungsoperation ebenfalls mit dem Ziel der totalen Thyreoidektomie und regionaler Lymphadenektomie erforderlich. Dabei wird empfohlen die Restthyreoidektomie innerhalb der ersten Woche nach Primäreingriff durchzuführen. Ist das bei verzögerter Diagnose nicht möglich sollte zur Verringerung von Risiken und Komplikationen die Operation auf den 3.-4. postoperativen Monat geplant werden [1].

Ob eine Komplettierungsoperation bei gekapselten follikulärem Karzinom mit einer Größe bis zu 1 cm, welches postoperativ nach subtotaler Resektion oder Hemithyreoidektomie gefunden wird, die Prognose verbessert, ist nicht sicher. Durch Röher et al. [45] wird auch die Restthyreoidektomie bei papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen mit einer unter 1 cm mit Zurückhaltung gesehen. In ihrer Arbeit wird aber auch die Forderung zur totalen Thyreoidektomie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen über 1 cm unterstrichen.

In der Studie der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie wurden beim FTC 23 und beim FTCox 6 Komplettierungsoperationen durchgeführt. Davon erfolgten 48,3 % bis zum 8. postoperativen Tag nach Primäroperation und 27,6 % der Komplettierungsoperationen erfolgten frühestens nach 3 Monaten.

### 4.3 Komplikationen

In der vorliegenden Studie lag bei der Chirurgie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms als allerdings nur kleiner Teilbereich der gesamten Studie die Letalität bei Null, ohne ein therapeutisches konsequentes und radikales Vorgehen zu verlassen. Auch intraoperative Komplikationen wurden nicht dokumentiert.

Die Rekurrensparese ist sicherlich in der Schilddrüsenchirurgie die Komplikation, welche in der Literatur am meisten beschrieben und mit statistischen Analysen belegt wurde. Unterscheiden muss man prinzipiell zwischen permanenten und transienten Schädigungen des Nervus laryngeus recurrens. Die Pareserate variiert in der Literatur zwischen 0,3% [27] und 8,1% [32], wobei bei diesen Statistiken nicht immer eindeutig hervorgeht, ob es sich um permanente oder transiente Nervenschädigungen handelt, welche Operationstechnik angewendet wurde und ob eine intraoperative Nervendarstellung erfolgte.

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich die frühpostoperativen Rekurrensparesen ausgewertet.

Die durchschnittliche Rekurrenspareserate bezogen auf die durchgeführten Operationen betrug beim FTC 12,7%. Isoliert betrachtet bei den Komplettierungsoperationen betrug diese immerhin 21,7%. Bei den Operationen eines FTCox ergab sich eine durchschnittliche Rekurrenspareserate von 14,3% und auch hier ist diese Rate isoliert betrachtet für die Komplettierungsoperation mit 33,3% deutlich höher. Wertet man die Rekurrensparesen bezogen auf die „nerves at risk“ [32] aus, so ergibt sich für das FTC eine durchschnittliche Rate von 7,3% und für das FTCox von 9,6%. Verglichen mit der Literatur liegen diese Werte im oberen Bereich und sollten unter strengerer Einhaltung der Leitlinien zur Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen gesenkt werden. Unumstritten ist die Tatsache, dass eine Komplettierungsoperation mit einem erhöhten Risiko zur Schädigung des Nervus laryngeus recurrens einhergeht. Betrachtet man in der vorliegenden Arbeit die Rekurrenspareserate der Primäroperationen und Komplettierungsoperationen nicht getrennt nach FTC und FTCox

sondern zusammen als einer Gruppe, so ergibt sich sowohl auf die durchgeführten Operationen als auch auf die „nerves at risk“ bezogen bei den Komplettierungsoperationen ein signifikant höheres Rekurrenspareserisiko ( $p < 0,05$ ) im Vergleich zu den Primäroperationen. Auf Grund der deutlich höheren Komplikationsrate bei einer Komplettierungsoperation und entsprechend der Forderung nach totaler Thyreoidektomie als Standardtherapie bei der Operation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms sollte schon bei der Primäroperation die Indikation zur Hemithyreoidektomie bei malignem Verdachtsmomenten großzügig gestellt werden [45].

Es bleibt abzuwarten, ob die zunehmende intraoperative Darstellung des Nervus laryngeus recurrens mittels Neuromonitoring einen Rückgang der Pareserate zur Folge haben wird. Bezogen ebenfalls auf die bereits vorgestellte Qualitätssicherungsstudie konnte Dralle [9] eine signifikante Reduzierung der Rekurrenspareserate durch die intraoperative Nervenidentifikation, wenn auch ohne eindeutigen Vorteil zu Gunsten des intraoperativen Neuromonitorings, nachweisen.

In der vorliegenden Studie konnte dargestellt werden, dass gerade die Komplettierungsoperation komplikationsträchtig ist und der Patient unter Umständen zu dieser Zweitoperation in ein operatives Zentrum überwiesen werden sollte [54].

#### **4.4 Postoperative Nachbehandlung**

Die Nachbehandlung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms nach erfolgter Primärtherapie ist bei der insgesamt doch relativ guten Prognose unerlässlich. Es ist eine jahrelange und häufig auch jahrzehnte lange Nachsorge erforderlich, da das Auftreten von Lokalrezidiven und / oder Metastasen selbst nach Jahren und vor allem bei jüngeren Patienten bei entsprechender Therapie gute Überlebenszeiten zeigt. Selbst Patienten mit prognostisch ungünstigen und mitunter schwierig therapierbaren Lungen- und / oder Knochenmetastasen weisen eine

relativ gute Überlebenszeit auf [51]. Häufig ist bei dem Auftreten von Rezidiven und / oder Metastasen nach intensiver Diagnostik ein differenziertes weiteres Vorgehen erforderlich.

Nach erfolgter operativer Therapie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms, welche in der Regel die Thyreoidektomie darstellt, und nach der frühen postoperativen Phase sollte eine Radiojodtherapie angeschlossen werden. Dabei wird Jod-131 hochdosiert an die verbliebene Thyreozyten gebracht. Dies betrifft sowohl benigne als auch maligne Zellen, wobei jedoch maligne Thyreozyten deutlich weniger Jod-131 aufnehmen. Es ist daher wichtig in der vorangegangenen Operation möglichst vollständig Schilddrüsengewebe zu entfernen [2]. Bei vorhandenem Restschilddrüsengewebe oder gar dem Bestehen von Metastasen ist vorerst eine ablative Radiojodtherapie erforderlich. Im weiteren Verlauf muss eine stetige Kontrolle von Jod-Speicherherden und damit von Schilddrüsenrestgewebe oder jodspeichernden Fernmetastasen erfolgen. Solange Jod-Speicherherde irgendwo im Körper nachweisbar sind, schließt sich jeweils eine Radiojodtherapie an. Sollte im Abstand von einem halben bis einem Jahr nach dem ersten negativen Ganzkörperszintigramm keine Speicherung mehr nachweisbar sein, kann auf weitere szintigraphische Untersuchungen verzichtet werden, wenn der Thyreoglobulinspiegel nicht ansteigt [36].

Die Radiojodtherapie scheint eine geringe Zunahme der Häufigkeit von Leukämien, Mamma- und Harnblasenkarzinomen zur Folge zu haben [43]. Ein genetisches Risiko konnte bisher nicht beobachtet werden [25]. Eine Gravidität stellt eine Kontraindikation für die Durchführung einer Radiojodtherapie dar, da die fetale Schilddrüse ebenfalls strahlenreseziert würde.

Nach erfolgter Primärtherapie besteht außerdem die Empfehlung zur suppressiven Schilddrüsenhormongabe unter stetiger laborchemischer Kontrolle mit dem Ziel, den bestehenden Hormonausfall auszugleichen und einer TSH-Suppression unter der Nachweisgrenze zu erreichen [11, 23]. Damit scheint sich eine längere Rezidivfreiheit erreichen zu lassen als mit TSH-Werten im Normbereich. Auch das Wachstum bereits

vorhandener Metastasen kann wahrscheinlich verlangsamt werden [38]. Eine adjuvante perkutane Strahlentherapie hat einen festen Stellenwert in der postoperativen Nachbehandlung des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms. Da hier eine R0-Resektion nur selten möglich ist und Lokalrezidive meist zeitig auftreten sollte wenn möglich eine postoperative Strahlentherapie immer angestrebt werden. Bei der postoperativen Behandlung der differenzierten und somit auch der follikulären Schilddrüsenkarzinome wird die Indikation zur postoperativen perkutanen Strahlentherapie hingegen sehr kontrovers gesehen. Es wird empfohlen bei differenzierten Karzinomen eine externe Strahlentherapie erst durchzuführen, wenn die Möglichkeit der Radiojodtherapie ausgeschöpft ist. Bei schmerzhaften oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen sowie bei cerebraler Metastasierung wird die Indikation zur perkutanen Bestrahlung gesehen und sie wird auch bei pT4-Tumoren diskutiert [50, 24]. Die Anwendung der perkutanen Strahlentherapie ist ebenfalls bei erfolgter R1- oder R2-Resektion zur Aufrechterhaltung des kurativen Therapiekonzeptes zu erwägen. Bei fehlender Jodspeicherung ist primär die Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie indiziert.

Die Chemotherapie hat in der Nachbehandlung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms keinen festen Platz. Selbst bei Nachweis eines lokoregionalen Tumorrezidivs als auch bei Lymphknoten- und Fernmetastasen sollte primär die chirurgische Behandlung angestrebt werden. Wenn eine sich daran anschließende Radiojodtherapie und gegebenenfalls auch eine perkutane Bestrahlung therapeutisch ausgeschöpft ist, kann in einzelnen Fällen z.B. bei diffuser Metastasierung mit nicht Jod-speichernden Fernmetastasen oder erheblicher Progredienz der Erkrankung eine Chemotherapie indiziert sein. Es bietet sich dafür eine Monotherapie mit Doxorubicin an. Ob der therapeutische Effekt anderer Substanzen wie Cisplatin, Etoposid und Epirubicin oder eine Kombinationstherapie mit diesen eine Effektsteigerung bringt, wird unterschiedlich gesehen [36].

In der Studie der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie wurde bei 80 % der Patienten mit einem FTC und 71,4 % mit einem FTCox postoperativ nach Beendigung der Primärtherapie eine Radio-Jod-Behandlung durchgeführt. Es erfolgte in keinem Fall eine externe Bestrahlung oder eine Chemotherapie.