

Aus der
Chirurgischen Universitätsklinik
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

**Ergebnisse
einer retrospektiven 8-Jahres-Studie zur
chirurgischen Therapie des Schilddrüsenkarzinoms**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i. Br.

Vorgelegt 2005

von Christoph M. Koch

geboren in München

Dekan	Prof. Dr. C. Peters
1. Gutachter	Prof. Dr. G. Ruf
2. Gutachter	Prof. Dr. B. A. Volk-Zeiher
Jahr der Promotion	2005

meinen
Eltern

3.7. Prognose.....	37
3.7.1. Mediane Überlebenszeiten.....	37
3.7.2. 5-Jahres-Überlebensraten.....	41
4. Diskussion.....	45
5. Zusammenfassung.....	51
6. Literaturverzeichnis.....	52
7. Anhang.....	62
8. Lebenslauf.....	64
9. Danksagung.....	65

II. Tabellenverzeichnis

Tab.1: Primäre und sekundäre Malignome der Schilddrüse.....	2
Tab.2: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenmalignome.....	3
Tab.3: Einteilung in klinische Stadien.....	4
Tab.4: Operationen bei benignen und malignen Schilddrüsen- veränderungen.....	19
Tab.5: Verteilung der benignen Histologietypen.....	19
Tab.6: Verteilung der Struma maligna: Histologietypen.....	20
Tab.7: Altersverteilung in Abhängigkeit vom histologischen Typ.....	21
Tab.8: Verhältnis von Histologie zu Geschlecht.....	22
Tab.9: Verteilung der Karzinome nach klinischen Stadien.....	22
Tab.10: Verteilung der Tumorstadien in Abhängigkeit von der Histologie.....	23
Tab.11: Verhältnis von Tumorstadium zu Geschlecht.....	23
Tab.12: Zeitpunkt des Nachweises der Malignität.....	24
Tab.13: Zeitpunkt der Diagnose in Abhängigkeit vom klinischen Stadium.....	25
Tab.14: Zeitpunkt des Malignitätsnachweises in Abhängigkeit von der Tumorgröße.....	26
Tab.15: Verteilung der verschiedenen Operationsarten.....	27
Tab.16: Operationsart und histologischer Typ.....	28
Tab.17: Histologischer Typ und Tumorstadium in Bezug auf das Operationsverfahren.....	29
Tab.18: Komplikationen in Abhängigkeit von der Operationsart.....	30
Tab.19: Spätkomplikationen in Abhängigkeit von der Operationsart.....	31
Tab.20: Rezidivraten in Abhängigkeit vom histologischen Typ.....	32
Tab.21: Rezidivraten in Abhängigkeit von den klinischen Stadien.....	32
Tab.22: Rezidivraten in Abhängigkeit von der Operationsart.....	33
Tab.23: Rezidivfreiheit nach 5 Jahren in Abhängigkeit Histologie, Operationsart und klinischem Stadium.....	33

Tab.24: Rezidivfreiheit nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom klinischen Stadium bezogen auf die Operationsart.....	34
Tab.25: Zeitraum bis zur Rezidiventstehung in Abhängigkeit vom histologischen Typ.....	35
Tab.26: Zeitraum bis zur Rezidiventstehung in Abhängigkeit von der Operationsart.....	36
Tab.27: Zeitraum bis zur Rezidiventstehung in Abhängigkeit vom klinischen Stadium.....	36
Tab.28: Mediane Überlebenszeiten mit 95%-Konfidenzintervall der histologischen Typen, der Operationsarten und der klinischen Stadien.....	38
Tab.29: Mediane Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Operationsart und histologischem Typ.....	39
Tab.30: Mediane Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Operationsart und klinischem Stadium.....	41
Tab.31: Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinome.....	62
Tab.32: Präoperative Diagnosestellung in Abhängigkeit vom histologischen Typ.....	63

III. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinome insgesamt.....	20
Abb.2: Zeitpunkt der Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Histologie.....	25
Abb.3: Überlebensraten der histologischen Typen.....	42
Abb.4: Überlebensraten der Operationsarten.....	42
Abb.5: Überlebensraten der klinischen Stadien.....	43
Abb.6: Überlebensraten der histologischen Typen in Abhängigkeit von der Operationsart.....	44
Abb.7: Verteilung der histologischen Typen.....	62
Abb.8: Verteilung der histologischen Typen in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	62
Abb.9: Komplikationen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren.....	63

1. Einleitung

1.1. Einführung

Eine Krebserkrankung der Schilddrüse ist im Vergleich zu Malignomen anderer Organe selten. Beschränkt auf das endokrine System ist die Schilddrüse mit 90% allerdings das am häufigsten betroffene Organ. Die Inzidenz des Schilddrüsenmalignoms liegt bei 1-4 pro 100 000 Personen pro Jahr (66).

Unter dem Begriff „Struma maligna“ wird eine sehr heterogene Gruppe unterschiedlichster Tumorentitäten zusammengefasst, die hinsichtlich ihrer Epidemiologie und ihrer Prognose deutlich variieren und von sekundären Malignomen zu unterscheiden sind. Aus den follikulären Zellen entstehen der papilläre und follikuläre Typ, die man unter der Bezeichnung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome zusammenfasst und, die 70-90% aller Schilddrüsenmalignome ausmachen, sowie die gering differenzierten und undifferenzierten (anaplastischen) Formen, deren Häufigkeit bei 4-15% liegt. Die medullären Karzinome entwickeln sich entweder als genetischer oder als spontaner Typ aus den C-Zellen mit einem Anteil von 3-12%. Wegen ihrer Seltenheit von untergeordneter Bedeutung sind die Sarkome und Lymphome, die sich von den Bindegewebszellen und dem Immunsystem ableiten. Ihre Einteilung gemäß der WHO-Nomenklatur orientiert sich an den histomorphologischen Gesichtspunkten:

Tab 1: Primäre und sekundäre Malignome der Schilddrüse

Primäre Malignome der Schilddrüse
<i>Epitheliale Tumoren</i>
1. follikuläres Karzinom
2. papilläres Karzinom
3. Pflasterzellkarzinom
4. Undifferenzierte (anaplastische) Karzinome
4.1. Spindelzelltyp
4.2. Riesenzelltyp
4.3. Kleinzelliger Typ
5. Medulläres Karzinom
<i>Nichtepitheliale Tumoren (Sarkome)</i>
1. Fibrosarkome
2. Andere Sarkome
<i>Verschiedenartige Malignome</i>
1. Karzinomsarkome
2. Maligne Hämangioendotheliome
3. Maligne Lymphome
4. Teratome
Sekundäre Malignome der Schilddrüse
<i>Metastasen</i>
<i>Unklassifizierbare Tumoren</i>
<i>Tumorartige Veränderungen</i>

Zur international einheitlichen Beurteilung von Tumorgröße, locoregionärem Befund und Metastasierung dient die TNM-Klassifikation der UICC. Diese liegt seit 2002 in einer überarbeiteten Form vor (128), die im Bereich der

Tumorgröße und der Stadieneinteilung den neuesten Entwicklungen Rechnung trägt:

Tab 2: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenmalignome

T Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse oder Tumor mit minimaler intrathyreoidaler Ausbreitung (d.h. Ausbreitung in den M. sternothyreoides oder perithyreoidales Weichgewebe)
T4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis
T4a1	(nur undifferenziertes Karzinom) Tumor (unabhängig von der Größe) auf die Schilddrüse beschränkt
T4b2	(nur undifferenziertes Karzinom) Tumor (unabhängig von der Größe) mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel
N Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in Lymphknoten des Levels IV (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen präalaryngeale und Delphi-Lymphknoten)
N1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
M Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Aus der Kombination der histomorphologischen und der TNM-Klassifikation resultiert unter Berücksichtigung des prognostisch ebenfalls entscheidenden

Patientenalters eine von der UICC verfasste und ebenfalls 2002 überarbeitete Einteilung nach klinischen Stadien (128):

Tab 3: Einteilung in klinische Stadien

Papilläre oder follikuläre Karzinome						
	<i>unter 45 Jahre</i>			<i>45 Jahre und mehr- und medullär</i>		
Stadium I	jedes T	jedes N	M0	T1	N0	M0
Stadium II	jedes T	jedes N	M1	T2	N0	M0
Stadium III				T3	N0	M0
				T1,T2,T3	N1a	M0
Stadium IVA				T1,T2,T3	N1b	M0
				T4a	N0,N1	M0
Stadium IVB				T4b	jedes N	M0
Stadium IVC				jedes T	jedes N	M1
Undifferenzierte Karzinome (alle sind Stadium IV)						
Stadium IVA	T4a		jedes N		M0	
Stadium IVB	T4b		jedes N		M0	
Stadium IVC	jedes T		jedes N		M1	

1.1.1. Differenzierte Karzinome

70-90% aller Schilddrüsenmalignome gehören zu den differenzierten Karzinomen. Es überwiegen die papillären Karzinome gegenüber den follikulären, wobei es zu deutlichen regional unterschiedlichen Verteilungen der beiden Formen untereinander kommt (39,41,53,56,88).

Der einzige anerkannte exogene Risikofaktor für ihre Entstehung ist eine exogene oder endogene Strahlenexposition, wie sie bei nuklearen Katastrophen wie Tschernobyl und Hiroshima oder bei medizinischer Strahlentherapie vorliegt (19,21,35,39,56,82,103,113). Dadurch kommt es zur Verdopplung des

Erkrankungsrisikos mit der höchsten Inzidenz zwischen 15 und 25 Jahren nach der Exposition (21,82). Zwar sind 80% der Patienten mit Schilddrüsenmalignom auch Strumapatienten, jedoch gilt der Jodmangel nicht als Risikofaktor. In Mangelgebieten kommt es nicht zu einer höheren Inzidenz an Tumoren, sondern lediglich zu einer Verschiebung des Verhältnisses zugunsten der follikulären Erscheinungsform (66,132). Ob der Jodmangel als Risikofaktor zu werten ist, muss offen bleiben (48). Als weitere Faktoren werden eine chronische TSH-Stimulation (85,100) und genetisch-molekularbiologische Ursachen durch Mutationen der RAS-Onkogene oder anderer Tumorsuppressorgene diskutiert (43,56, 77,117).

Unstrittig dagegen gelten das weibliche Geschlecht und das Alter als endogene Risikofaktoren. Eine hereditäre Genese durch familiäre Häufung ließ sich bei diesen Formen nicht nachweisen (41,56,82).

1.1.1.1. Papilläre Karzinome

Der Anteil des papillären Karzinoms liegt um die 60% aller Schilddrüsenkarzinome. Zu diesen gehören definitionsgemäß auch alle histologisch als papillär-follikulär gemischter Typus klassifizierte Tumore (41). Sie sind in Endemiegebieten relativ selten und betreffen Frauen 3-4mal häufiger als Männer. Personen in jedem Lebensalter erkranken, wobei das Risiko zwischen dem 35. und 59. Lebensjahr am höchsten zu sein scheint (41,53, 56,82,88).

Meistens liegen sie intrathyreoidal und bilden entweder gekapselte, zur Umgebung abgegrenzte oder diffus infiltrierende Knoten. Zudem kann es zur Verkalkung oder Zystenbildung kommen. Charakteristisch für die papillären Tumore ist ihre frühe Lymphgefäßinfiltration und die daraus resultierende frühzeitige Metastasierung in die regionären Halslymphknoten in 30-50% der Fälle (41,63,88,118) bzw. als Mikrometastasen sogar in bis zu 86% (39,95). Daraus kann auch neben einer multizentrischen Entstehung der häufige bilaterale Tumornachweis erklärt werden, der in den Studien zwischen 20% und 80% schwankt (18,74,105). Bei 40% der Tumore liegen multifokale Herde und bei 16% ein bilateraler Befall vor. Ein bilaterales Auftreten kommt in 53% bei

Multizentrität vor (3,56). Hiermit wird die Indikation zur Thyreoidektomie in diesen Fällen begründet.

Über den prognostischen Wert des locoregionären Lymphknotenbefalls für das Überleben oder das Auftreten eines Rezidivs wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert. Einige Autoren berichten bei positivem Befund über eine Verschlechterung (39,117), manche über keinen Einfluss (22,74,111) und andere sogar über einen günstigeren Verlauf (91).

Allgemein gilt die Prognose für Patienten mit papillärem Karzinom als sehr gut, da die 10-Jahres-Überlebensraten über 80% liegen (16,39,41,72,80,106,111, 125,131).

1.1.1.2. Follikuläre Karzinome

Ihre Häufigkeit schwankt zwischen 10% und 27% aller Formen der Schilddrüsenmalignome und liegt somit deutlich unter der Inzidenz der papillären Form. Allerdings steigt ihr Anteil in Jodmangelgebieten auf bis zu 40% an. Auch für sie gilt eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts im Verhältnis von ca. 4:1. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt mit einem Häufigkeitsgipfel im 6. Lebensjahrzehnt über dem des papillären Typs (41,50, 53,60,63,72,82,97,98,118,130).

Histopathologisch werden die follikulären Tumore in zwei Untergruppen unterteilt, die sich in ihrer Prognose unterscheiden:

Die geringgradig invasive, gekapselte Form neigt zur Kapselbildung und zur Gefäßinvasion, welche das einzige diagnostische Kriterium zum Malignitätsnachweis darstellt und deswegen die Abgrenzung zum benignen follikulären Adenom für den Pathologen sehr schwierig und im Rahmen der präoperativen Untersuchungen sogar häufig unmöglich macht. Aus diesem Grund werden solche Veränderungen lediglich als „follikuläre Neoplasie“ klassifiziert und erfordern dann eine operative Abklärung mit anschließender immunhistochemischen Aufarbeitung. Die 10-Jahres-Überlebensrate für diesen Typ liegt bei 68%-100%.

Davon abzugrenzen ist die invasive Variante, die sich durch ein infiltrierendes Wachstum mit Gefäßinbrüchen charakterisiert. Die Wahrscheinlichkeit, diese

Form 10 Jahre zu überleben, beträgt 25%-50% (25,31,36,41,51,52,61,94,98,102).

Selten kommt es zur Lymphgefäßinvasion, wohingegen die frühe hämatogene Metastasierung vor allem in Lunge und Knochen typisch ist. Die Angaben über das Vorliegen von Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt schwanken zwischen 2% und 55% (6,41,63,75,88,132). In 27% der Fälle ist mit einem Befall beider Schilddrüsenlappen zu rechnen (132).

Obwohl die Prognose für die follikulären Tumoren im Durchschnitt schlechter ist als für die papillären, haben sie mit 10-Jahres-Überlebensraten von 59%-87% immer noch eine sehr gute Prognose (52,59,63,72,94,132).

1.1.2. Anaplastisch Karzinome

Über die Häufigkeit ihres Auftretens liegen die Literaturangaben zwischen 4% und 15% aller Schilddrüsenmalignome. Die deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, wie sie bei den anderen Schilddrüsenkarzinomen vorliegt, kann hier nicht (92) oder nur geringgradig (56) beobachtet werden. Typischerweise befallen sie Personen im höheren Alter, so dass 40% der Erkrankten älter als 70 Jahre sind (32,41,53,63,88,92).

Sie entstehen entweder aus entdifferenzierten papillären oder follikulären Tumoren oder können sich de novo bilden (56,92).

Anaplastische Karzinome sind hoch aggressive Tumore, die durch ein schnell fortschreitendes und durch ein lokal infiltratives Wachstum, sowie eine frühe Fernmetastasierung gekennzeichnet sind. Bei ca. 50% der Erkrankten liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein die Organgrenzen überschreitendes Wachstum und eine Fernmetastasierung, die als bevorzugte Lokalisationen in 25%-88% die Lunge und in 4%-15% das Skelett betrifft, vor (67,88,92,118,129).

Die Prognose dieses Typs ist extrem schlecht. Das weit fortgeschrittene Tumorwachstum erlaubt nur noch eine Palliativbehandlung zur Reduktion der Tumormasse, die das Ersticken der Patienten durch eine Kompression der Trachea verhindern soll. Mit wenigen Ausnahmen versterben 4-7 Monate nach der Diagnosestellung alle Patienten (63,67,88,90).

1.1.3. Medulläre Karzinome

Im Gegensatz zu allen bisher genannten Tumorformen entstehen die medullären Karzinome nicht aus den Hormon und Thyreoglobulin bildenden follikulären Zellen, sondern aus den C-Zellen und produzieren deshalb Calcitonin. Sie machen einen Anteil von 3%-12% aller Schilddrüsenmalignome aus (41,63,88,101). Mit einem Verhältnis von 3 : 1 ist die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts geringer ausgeprägt als bei den differenzierten Formen (56). Ihre Entstehung ist nicht mit einer Strahlenexposition assoziiert, sondern beruht in 44%-70% auf einer sporadischen Manifestation mit einem Altersgipfel in der 5. und 6. Dekade und in 30%-56% auf einer hereditären Genese, die meist zu einer früheren Manifestation im 2. und 3. Lebensjahrzehnt führt (41,88,123). Der hereditäre Tumor tritt entweder als ausschließliches familiäres medulläres Karzinom oder in Kombination mit anderen endokrinen Tumoren im Rahmen eines MEN II a- oder II b-Syndroms auf (11,41,63). MEN ist die Abkürzung für multiple endokrine Neoplasien und bedeutet als MEN II a-Syndrom das gemeinsame Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, eines Phäochromozytoms und eines primären Hyperparathyreoidismus. Das MEN II b-Syndrom entspricht dem MEN II a-Syndrom mit einem zusätzlichen Auftreten einer Ganglionneuromatose, sowie eines marfanoiden Habitus.

Sowohl die hereditäre Variante mit 80%-85%, als auch die spontane mit 30%-65% zeigen ein häufiges bilaterales Auftreten (58,63). Bereits im frühen Stadium besitzt diese Tumorform eine starke Tendenz zur Metastasierung in die regionären Lymphknoten (56,63,75,88). Bei palpablem Tumor liegen in bis zu 90% der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen vor, die signifikant die Prognose beeinflussen (26,75,101,123). Auch eine hämatogene Metastasierung setzt früh bevorzugt in die Leber (4%) und die Lunge (3%), sowie das Skelett (1%) ein (41,53).

Von den differenzierten Malignomen der Schilddrüse ist das medulläre Karzinom das mit der ungünstigsten Prognose. Die 10-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten liegt zwischen 47% und 65% (41,63,83,101). Die hereditäre Form scheint allerdings eine etwas günstigere Prognose als die spontane aufzuweisen (83,101).

1.2. Diagnostik

Die Schwierigkeit zu Beginn der Schilddrüsendiagnostik liegt im Fehlen einer typischen klinischen Symptomatologie, die gerade in frühen Stadien eindeutig auf ein Karzinom hinweisen würde. Wird der Erkrankte nach Diagnosestellung einer entsprechenden Behandlung zugeführt, erlaubt diese für die Mehrzahl der Patienten eine sehr gute Prognose. Um diese wahren zu können und dem Anspruch einer raschen und den Umständen angepassten Intervention gerecht zu werden, haben sich die folgenden Maßnahmen etabliert:

Anamnestisch ist abzuklären, seit wann der Knoten besteht, und ob und in welcher Geschwindigkeit eine Größenveränderung stattgefunden hat. Von Interesse ist außerdem, ob eine positive Familiengeschichte in Bezug auf Schilddrüsenknoten oder –malignome vorliegt, und ob im Laufe des Lebens eine Strahlenexposition vorgekommen ist (63,82,84).

Charakteristische Befunde bei der **klinischen Untersuchung** sind der palpable Schilddrüsenknoten oder ein vergrößerter Halslymphknoten. Darüberhinaus kann es mit zunehmender Tumorgöße zu Schluckbeschwerden, Stridor, Atembeschwerden und Halsschmerzen kommen. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien können Heiserkeit, Knochenschmerzen und Gewichtsverlust hinzukommen. Palpatorisch wird versucht, die Größe des Knotens, seine Konsistenz und eine mögliche Fixierung an den umgebenden Weichteilen festzustellen. Je größer und derber der Knoten ist und je schneller sein Wachstum, umso wahrscheinlicher handelt es sich um eine maligne Veränderung (53,62,82).

Ergänzend erfolgt dann die **Sonographie** des Halses. Sie erlaubt eine Unterscheidung von solider Raumforderung und zystischer Veränderung. Echoreiche Raumforderungen weisen auf ein Adenom hin, wohingegen echoarme Bereiche karzinomverdächtig sind. Eine Zyste zeigt sich als echofreie Zone mit dorsaler Schallverstärkung (10,41,63,121). Vor allem die exakte Größe eines Knotens lässt sich bereits in 80% (56) beurteilen und somit eine

Einordnung in die T-Kategorie vornehmen. Bei Befall der Lymphknoten gelingt der Nachweis allerdings nur in 37% (56). Zum Nachweis einer Tumorerfiltration in die Nachbarstrukturen ist die Sonographie nicht geeignet (110). Der Nachteil dieser Methode und die daraus resultierende diagnostisch limitierte Rolle liegt darin, dass es keine Kriterien gibt, die einen sicheren Malignitätsnachweis ermöglichen (63,82,121).

Eine **Szintigraphie** liefert Informationen zur Beurteilung der endokrinen Aktivität der Schilddüse und eines Knotens. Sie wird üblicherweise mit ^{99m}Techneium oder ¹²³Jod durchgeführt. Die Strahlendosis ist für den Patienten mit Technetium zwar geringer, aber dafür die Bildqualität schlechter (82). Die Szintigraphie erlaubt die Unterscheidung zwischen heißen, warmen und kalten Knoten (32,41,82). Da in Deutschland meistens bei Malignomen auch eine Knotenstruma vorliegt, gehört sie zu den laut Leitlinie zur Diagnostik (55) präoperativ notwendigen Maßnahmen, obwohl eine eindeutige Dignitätsabklärung mit dieser Methode nicht möglich ist (56,82,115).

Allgemein gilt ein sonographisch echoarmer und szintigraphisch kalter Knoten als karzinomverdächtiger Befund, der eine weitere Abklärung erfordert (118).

Obligat werden **laborchemisch** als Schilddrüsenfunktionsparameter das TSH und das T4 bestimmt, um so die Stoffwechsellage überprüfen und gegebenenfalls den Patienten präoperativ in einen euthyreoten Zustand bringen zu können (55,56,82). Im Verdachtsfall werden auch Calcitonin und CEA kontrolliert, um ein C-Zell-Karzinom auszuschließen (54,55,63,82). Ansonsten tragen diese Untersuchungen präoperativ zum Malignitätsnachweis wenig bei (63). Postoperativ erlangen sie jedoch zur Verlaufskontrolle eine wichtige Bedeutung. Nach Thyreoidektomie hat vor allem die Bestimmung des Thyreoglobulins als Tumormarker eine wichtige Funktion (55,99).

Die diagnostische Maßnahme mit der höchsten Aussagekraft bei zugleich geringem Risiko und finanziellem Aufwand (82,108,118) ist die

ultraschallgezielte **Feinnadelaspirationszytologie** oder **Feinnadelpunktion**. In 80% bis sogar über 90% der Fälle erlaubt sie eine Unterscheidung zwischen maligner und benigner Veränderung (1,34,41,42,69,70,108,118) und häufig auch schon eine histologische Einordnung des Tumortyps (55,56). Ein negativer Befund schließt ein Malignom aber nicht aus (55). Um die 10% der Befunde fallen falsch negativ aus, wenn die Beurteilung von einem erfahrenen Pathologen vorgenommen wird (41,70,82,108). Bei unerfahrenen Gutachtern steigt die Quote der falsch negativen Befunde deutlich an (49,62,63). Die Problematik der Feinnadelpunktion liegt in der Unterscheidung hochdifferenzierter follikulärer Karzinome von follikulären Adenomen. In diesen Fällen ist die Dignität zytopathologisch nicht bestimmbar (2,23,96,108,118). Deshalb werden solche Befunde lediglich als „follikuläre Neoplasie“ klassifiziert, die eine operative Abklärung erforderlich machen (12,23,46,55). Aus diesem Grund und der Rate an falsch negativen Befunden wird die Feinnadelpunktion bisher nur als wünschenswerte präoperative Untersuchung eingestuft (55,56). Vor dem Hintergrund international akzeptierter Erfahrungen entspräche eine Einstufung als notwendige präoperative Maßnahme auch in Deutschland dem momentanen Wissensstand (89,108).

Der intraoperative **Schnellschnitt** hat seine Bedeutung vor allem in den Fällen, in denen präoperativ keine Feinnadelpunktion vorgenommen werden konnte, zur Identifikation möglicher Lymphknotenmetastasen und zur Diagnose erst während der Operation entdeckter Knoten (45). Darüberhinaus ermöglicht er dem Operateur in Kombination mit den Befunden der präoperativen Untersuchungen seine Strategie und das Ausmaß seines Eingriffs der jeweiligen Situation optimal anzupassen. Die Treffsicherheit bei papillären, medullären und anaplastischen Tumoren ist mit ca. 95% sehr hoch (41, 108,122). Bei den follikulären Neoplasien zeigt die Schnellschnittdiagnostik ein ähnliches Problem wie die Feinnadelpunktion. In der Dignitätsbestimmung sind in 20%-47% falsch negative Befunde zu beobachten (60,108,118) oder die Befundung muß offen bleiben (60,118).

Im Rahmen der operativen Vorbereitung erfolgt zudem obligat eine **Röntgen-Thorax** Aufnahme in zwei Ebenen, sowie eine HNO-ärztliche Überprüfung der **Stimmbandbeweglichkeit** (46).

Die **Computertomographie** und die **Magnetresonanztomographie** spielen bei der Diagnose eines Schilddrüsenmalignoms nur eine untergeordnete Rolle. Erst bei ausgedehnt infiltrativ wachsenden Tumoren kann eine MRT-Aufnahme von Hals und Mediastinum Aufschluß über die Mitbeeinträchtigung der Nachbarstrukturen oder Hinweise auf die Lokalisation von Metastasen geben. Aussagen über die Resektabilität sind hiermit nur eingeschränkt möglich (55,56).

1.3. Therapeutische Maßnahmen

1.3.1. Chirurgische Therapie

Bei der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms fällt der Chirurgie mit der operativen Entfernung von Tumor oder Organ der entscheidende therapeutische Schritt zu. Obwohl als Regeleingriff die totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion gilt, herrscht eine rege Diskussion über das erforderliche Ausmaß der Radikalität des Eingriffs, gerade bei geringer Tumorgöße und hohem Differenzierungsgrad (39,44,56,63,64,106,118). Die Thyreoidektomie kann als beidseitige, extrakapsuläre oder als sogenannte „near total“ Thyreoidektomie mit kontralateraler intrakapsulärer Lobektomie durchgeführt werden (8,32,41). Als eingeschränkt radikale Behandlungsformen stehen die einseitige Lobektomie (Hemithyreoidektomie) mit oder ohne kontralateraler Resektion und die subtotale Resektion zur Verfügung (8,41).

Argumente für eine vollständige Entfernung des Organs sind die Vermeidung eines Zweiteingriffs im voroperierten Gebiet, falls das abschließende pathologische Gutachten dies erforderlich machen sollte, da dieser mit einer deutlich erhöhten Komplikationsrate einhergeht (4,5,81,82) und die Vermeidung einer anaplastischen Transformation von kleinen, primär differenzierten Tumorresiduen (75,82), sowie eine Verminderung der Rezidivrate (15,63,75),

die Optimierung einer postoperativen Radiojodtherapie (75,87) und eine bessere Nachsorge durch die Kontrolle des Thyreoglobulinspiegels (30, 75,82,118).

Für eine eingeschränkte Radikalität sprechen dagegen das geringere Risiko einer postoperativen Recurrensparese und eines Hypoparathyreoidismus bei gleicher Prognose (14,44,64,106).

Das Lymphablaufgebiet der Schilddrüse wird in ein zentrales, laterales und mediastinales Kompartiment unterteilt. Eine karzinombedingte Thyreoidektomie schließt die zentrale Lymphknotendisektion ein. Hierbei werden die perithyreoidalen, präalaryngealen und prätrachealen isthmusnahen Lymphknoten entfernt (55,56).

Für das **papilläre Karzinom** gilt ab einem Tumordurchmesser von mehr als 1 cm oder bei multifokalem Auftreten die Thyreoidektomie als Therapie der Wahl. Bei solitären, papillären Karzinomen unter 1 cm ohne Lymphknotenmetastasen gilt auch die Hemithyreoidektomie als onkologisch adäquates Verfahren. Ebenso gilt nach Resektion ein erst postoperativ entdecktes und histologisch vollständig entferntes Karzinom dieser Größe als ausreichend behandelt (55,63,73), da es zu keinen signifikanten Unterschieden in der Langzeitprognose bei den unterschiedlichen Verfahren kommt (47,73). Bei palpablen oder sonographisch verdächtigen lateralen Halslymphknoten erfolgt zusätzlich zur zentralen auch eine systematische, ipsilaterale und gegebenenfalls eine kontralaterale Dissektion der lateralen Halslymphknoten (39,55).

Bei den **follikulären Karzinomen** wird für den invasiven Typ in jedem Fall die totale Thyreoidektomie gefordert, für die gekapselte Form wird bei einem Durchmesser unter 1 cm auch die Hemithyreoidektomie oder eine subtotale Resektion als ausreichend angesehen (44,63,64,106,118). Da die Diagnostik im Bereich der „follikulären Neoplasien“ ihre Schwächen hat und nur ein Anteil von 20%-25% (108) sich als tatsächliches Malignom herausstellt, herrscht für diese Fälle Uneinigkeit über den karzinomverdachtsadäquaten Eingriff (3,112,114).

Die Behandlung der Lymphknoten stimmt mit der bei papillären Tumoren überein.

Weitgehende Übereinstimmung herrscht über die Therapie des **medullären Karzinoms**, für welches generell die Thyreoidektomie mit zentraler und zusätzlich bei sporadischem mit ipsilateraler, bei familiärem mit beidseitiger systematischer lateraler Halslymphknotendissektion als Regeleingriff gilt (17,27,33,75,123). Auf diese Weise sollen die hohe Rezidivrate (33,75) und der Calcitoninspiegel bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen gesenkt werden, da dieser sich auch durch Zweiteingriffe meist nicht mehr deutlich reduzieren lässt (9,37,123). Außerdem wird so das häufige bilaterale Auftreten sicher erfasst.

Bei den **anaplastischen Karzinomen** erfolgt nur in den seltenen Fällen eines noch auf das Organ beschränkten Wachstums eine Thyreoidektomie mit zentraler und lateraler Lymphknotendissektion (55). Da jedoch in der Mehrzahl der Fälle zum Diagnosezeitpunkt bereits ein T4-Tumor vorliegt (67,79), stehen hier Palliativmaßnahmen zur Kontrolle des locoregionären Tumorstadiums im Vordergrund. Wegen der schlechten Prognose und des meist schlechten Zustandes der Patienten sind organüberschreitende Radikaleingriffe im Regelfall abzulehnen (56,75). Multimodale Therapiekonzepte aus prä- und postoperativer Chemo- und Strahlentherapie in Verbindung mit einem Tumordebulking führen zwar zu einer verbesserten Tumorkontrolle (76), sind aber nur im Einzelfall anwendbar und führen kaum zu einer Verbesserung der medianen Überlebensrate (120).

1.3.2. Radiojodtherapie

Sie findet 4-6 Wochen nach totaler oder near total Thyreoidektomie bei allen papillären und follikulären Karzinomen Anwendung außer bei einem papillären T1a Tumor. Bei medullären und undifferenzierten Karzinomen oder nach eingeschränkt radikalen Operationen ist sie nicht indiziert (47,55).

Sowohl diagnostische als auch therapeutische Ziele werden mit ihr verfolgt: Speichernde Lymphknoten oder Fernmetastasen können nachgewiesen werden, zusätzlich erfolgt eine Ablation von noch vorhandenem Schilddrüsengewebe, wodurch die spätere Metastasendiagnostik und –therapie und die Aussagekraft der Thyreoglobulin-Bestimmung verbessert werden soll. Auf diese Weise werden die locoregionäre Rezidivrate, das Auftreten von Fernmetastasen und die Prognose verbessert (72,93,119). Hierzu werden Standardaktivitäten zwischen 2,5 und 5 GBq Jod-131 verabreicht (55).

1.3.3. Perkutane Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie ist indiziert bei auf die Schilddrüse beschränkten undifferenzierten Karzinomen nach Thyreoidektomie. Falls ein mikroskopischer oder makroskopischer Tumorrest verbleibt (R1- oder R2-Resektion), der sich einer operativen oder einer Radiojodtherapie entzieht, kann diese ebenfalls sinnvoll sein. Es wird eine Referenzdosis von 50-60 Gy im Bereich der regionalen Lymphabflusswege und von 60-66 Gy im primären Tumorausbreitungsgebiet verabreicht (55).

1.3.4. Komplikationen

Es gibt deutliche Schwankungen in den Angabe der Häufigkeiten der einzelnen Komplikationen. Maßgeblichen Einfluß auf ihre Inzidenz und ihr Ausmaß hat hierbei die Erfahrung des jeweiligen Operateurs (8,57,116,118), obwohl die Darstellung und Schonung des Nervus laryngeus recurrens, der Epithelkörperchen und der Blutgefäße während der Operation so sorgfältig und blutrocken wie möglich als internationale operative Standards etabliert sind. Klassische Komplikationen sind in bis zu 16% der Fälle eine reversible und in bis zu 5% eine irreversible Recurrensparese (24,57,75,90,118) und in 0,2%-17% ein permanenter Hypoparathyreoidismus (8,24,57,75,90), sowie eine Nachblutung in 0,9%-2,9% (8,56,90).

Seltenere Komplikationen deren Häufigkeit erst bei ausgedehnten Eingriffen ansteigt, sind eine Parese des Nervus accessorius, ein Horner-Syndrom oder eine Lymphfistel (8,32,41).

1.4. Nachsorge

Patienten mit papillärem oder follikulärem Karzinom bekommen Levothyroxin in TSH-suppressiver Dosierung lebenslang verabreicht. An medullären oder anaplastischen Tumoren Erkrankte erhalten eine Substitutionsbehandlung mit etwa 150 µg/d.

Bei differenzierten Karzinomen wird eine risikoorientierte Nachsorge empfohlen, die ein halbjährlich, nach 10 Jahren jährlich durchzuführendes Basisprogramm aus Anamnese, klinischem Befund, Sonographie des Halses und die Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels umfasst. 3-4 Monate und 1 Jahr nach erfolgter Radiojodtherapie sollte außerdem ein Ganzkörperszintigramm mit Jod-131 durchgeführt werden.

Bei Patienten mit medullären Tumoren sollte durch ein Familienscreening die hereditäre Form ausgeschlossen werden, sowie bei betroffenen Personen sich die Suche nach assoziierten Endokrinopathien anschließen. Die Verlaufskontrolle beinhaltet zusätzlich die Bestimmung des Calcitoninspiegels und des CEA-Wertes (55).

1.5. Fragestellung

Die Vorstellungen über das notwendige Ausmaß der chirurgischen Therapie der Schilddrüsenkarzinome werden unverändert kontrovers diskutiert. In der vorliegenden retrospektiven Studie werden die folgenden Fragen untersucht:

1. Ist ein Unterschied zwischen den Tumorformen und dem jeweils angewendeten Operationsverfahren – radikal / eingeschränkt radikal – bezüglich der Prognose feststellbar?
2. Wird die Rate postoperativer Komplikationen durch eine Ausdehnung oder eine Reduktion der Radikalität beeinflusst?

2. Patienten und Methoden

2.1. Datenerfassung der Patienten

Alle Patienten, die diese retrospektive Studie umfasst, sind Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Freiburg und wurden im Zeitraum vom 1. Januar 1995 bis zum 7. Mai 2002 an der Schilddrüse operiert.

Insgesamt wurden in dieser Zeit 396 Patienten operativ an der Schilddrüse behandelt. Davon erwiesen sich 318 (80%) als benigne Veränderungen und 78 (20%) als maligne Tumore. Die malignen Strumen wurden entsprechend den Kriterien der WHO und der TNM-Klassifikation kategorisiert.

Alle verwendeten Daten wurden den Krankenblättern entnommen. Die Kriterien waren Alter, Geschlecht, Histologie, TNM-Klassifizierung und das daraus resultierende Tumorstadium, diagnostische Maßnahmen, die Art des chirurgischen Eingriffs mit den eventuell aufgetretenen Komplikationen und die sich anschließende Überlebenszeit, sowie das Auftreten eines Rezidivs.

Alle so gewonnenen Daten wurden miteinander korreliert. Als Stichtag für die Ermittlung der Überlebenszeiten bzw. der Latenzzeiten wurde der 1. September 2002 festgelegt.

2.2. Statistische Auswertung

Alle erfassten Daten wurden mit Hilfe der Computerprogramme SPSS 11.0.1 und Microsoft Excel ausgewertet. Ebenso wurden auch sämtliche Tabellen, Diagramme und Graphiken mit diesen Programmen erstellt. Zur Berechnung der Überlebenszeiten wurde die Methode nach Kaplan-Meier angewandt und ein 95%-Konfidenzintervall festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Daten: Verteilung von Geschlecht, Alter, Histologie und Stadien

In der Zeit von 1995 – Mai 2002 wurden 396 Patienten an der Schilddrüse operiert. Davon waren 318 benigne Strumen und 78 maligne Strumen. Dies entspricht einer Verteilung von 4,08 : 1.

Tab. 4: Operationen bei benignen und malignen Schilddrüsenveränderungen
(n = 396)

Jahrgang	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Gesamt
benigne	49	49	40	41	53	31	38	17	318
maligne	8	12	9	11	11	5	15	7	78
Summe	57	61	49	52	64	36	53	24	396

Die Verteilung der Indikationen zur operativen Behandlung von benignen Schilddrüsenveränderungen zeigt Tabelle 5:

Tab. 5: Verteilung der benignen Histologietypen(n = 318)

Indikation zur Struma-OP	Anzahl	%
Struma diffusa + nodosa	179	56%
Autonomes Adenom	55	17%
Lymphogenes Struma	24	8%
Rezidivstruma	22	7%
Basedow-Struma	19	6%
Sonstige	19	6%
Gesamt	318	100%

Die malignen Schilddrüsenveränderungen wurden histologisch in fünf verschiedene Formen unterteilt. Mit 30 Fällen war das papilläre Karzinom das

häufigste. Danach folgten die follikulären Karzinome mit 20 Fällen, die anaplastischen mit 14 und die medullären und sonstigen mit je 7. In der Gruppe der „Sonstigen“ wurden alle anderen histologischen Erscheinungsformen zusammengefasst (vgl. Tab.6, Abb.3).

Tab.6: Verteilung der Struma maligna: Histologietypen (n = 78)

h i s t o l o g i s c h e r T y p	a b s . A n z a h l	%
p a p i l l ä r	3 0	3 8 , 5 %
f o l l i k u l ä r	2 0	2 5 , 6 %
a n a p l a s t i s c h	1 4	1 7 , 9 %
m e d u l l ä r	7	9 , 0 %
s o n s t i g e	7	9 , 0 %
S u m m e	7 8	1 0 0 %

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Malignom lag bei 59,2 Jahren und im Median bei 60 Jahren.

Am häufigsten traten die Schilddrüsenkarzinome bei Patienten im Alter zwischen 40 und 80 Jahren auf (vgl. Abb.1, Tab.36).

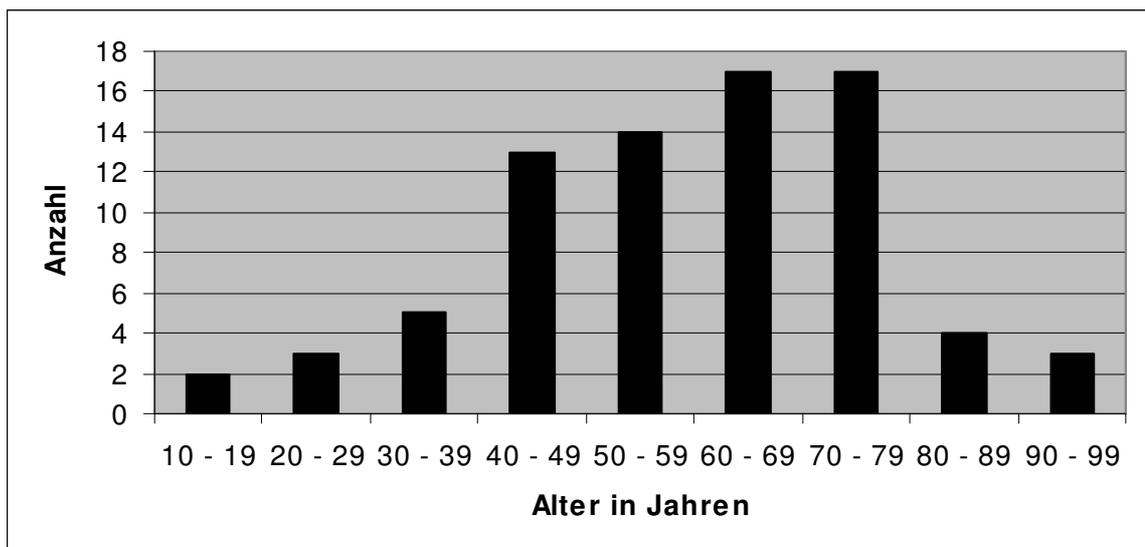


Abb.1: Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinome insgesamt

Wobei die Altersverteilung in Abhängigkeit vom histologischen Typ deutlich variierte. Papilläre Karzinome traten gehäuft zwischen dem 40. und 79. Lebensjahr auf, follikuläre zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr. Erst in höherem Lebensalter manifestierte sich die Mehrzahl der anaplastischen Tumore mit einem Gipfel im 80. Lebensjahrzehnt. Ein komplett gegenteiliges Verhalten zeigten dagegen die medullären Typen, die gleichmäßig verteilt über Jugend und Erwachsenenalter auftraten. Die sonstigen Histologieformen bevorzugten dann aber wieder ein höheres Alter zwischen 60. und 89. Lebensjahr (vgl. Tab. 7).

Tab. 7: Altersverteilung in Abhängigkeit vom histologischen Typ (n=78)

	10 - 19	20 - 29	30 -39	40 -49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 - 89	90 - 99
papillär	1	2	3	9	5	4	5	1	1
follikulär	0	0	0	2	9	6	3	0	0
anaplastisch	0	0	1	0	0	3	8	1	1
medullär	1	1	1	2	0	2	0	0	0
sonstige	0	0	0	0	1	2	1	2	1
Summe	2	3	5	13	14	17	17	4	3

Bei dem **Vergleich der Geschlechter** ergab sich eine Verteilung von weiblich zu männlich von 2,5 : 1. Frauen erkrankten in insgesamt 56 Fällen an einer Struma maligna, Männer in 22.

Bezogen auf die **Histologie** war das **Verhältnis weiblich zu männlich** bei papillären und follikulären Karzinomen identisch und lag bei je 70% zu 30% (p=21 : 9 und f=14 : 4), wenn man die histologischen Formen als jeweils einzelne Gruppen (je 100%) betrachtet. Die anaplastischen Karzinome betrafen beide Geschlechter ausgeglichener im Verhältnis von 57% zu 43% (8 : 6). Die medullären dagegen traten bei den Frauen deutlich häufiger auf und zwar mit 86% zu 14% (6 : 1). Ausschließlich Frauen waren von denen als sonstige zusammengefassten Histologietypen betroffen (vgl. Tab. 8, Abb.4).

Tab. 8: Verhältnis von Histologie zu Geschlecht (n=78)

	papillär		follikulär		anaplastisch		medullär		sonstige		Gesamt
weiblich	21	70%	14	70%	8	57%	6	86%	7	100%	56
männlich	9	30%	6	30%	6	43%	1	14%	0	0%	22
Summe	30	100%	20	100%	14	100%	7	100%	6	100%	78

Die verschiedenen **Tumorstadien** traten in der folgenden Verteilung auf:

Am zahlreichsten vertreten war das Stadium II mit 24 Fällen, was einem Anteil von 31% entspricht. Nur einen Fall weniger wies das Stadium IV mit 23 auf (30%). Das Stadium I folgte mit 15 Fällen (19%) und Stadium III mit 11 (14%). Bei 5 Patienten (6%) reichten die vorliegenden Angaben nicht aus, um eine Stadieneinteilung vorzunehmen. Sie wurden im weiteren als „nicht klassifizierbare“ bezeichnet (vgl. Tab. 9).

Tab. 9: Verteilung der Karzinome nach klinischen Stadien (n = 78)

Stadium	Anzahl	%
I	15	19%
II	24	31%
III	11	14%
IV	23	30%
nkl	5	6%

Nach der Korrelation des **klinischen Tumorstadiums** mit der **histologischen Einordnung** ergab sich folgendes Bild:

Von den 30 papillären Tumoren wurden 12 als Stadium I eingestuft, 7 als Stadium II, 9 als Stadium III und je 1 als IV und als nicht klassifizierbares Stadium (=n.kl. im Folgenden). Die 20 follikulären Karzinomen verteilten sich mit 2 auf das Stadium I, 9 auf das Stadium II, 1 auf das Stadium III und jeweils 4 auf Stadium IV und n.kl. Je 1 Karzinom wurde im Stadium I, III und IV von den

insgesamt 7 medullären behandelt, je 2 im Stadium II und n.kl. Von den sonstigen traten 4 im Stadium II und 3 als nicht klassifizierbare auf. Die 14 anaplastischen Karzinome sind alle per definitionem Stadium IV (vgl. Tab. 10).

Tab. 10: Verteilung der Tumorstadien in Abhängigkeit von der Histologie
(n = 64)

	papillär		follikulär		medullär		sonstige	
I	12	40%	2	10%	1	14%	0	0%
II	7	24%	9	45%	2	29%	4	57%
III	9	30%	1	5%	1	14%	0	0%
IV	1	3%	4	20%	1	14%	3	43%
n.kl.	1	3%	4	20%	2	29%	0	0%
Summe	30	100%	20	100%	7	100%	7	100%

Aus der Korrelation der **Stadien** mit dem **Geschlecht** ergab sich, dass 12 Frauen und 3 Männer im Stadium I, 18 Frauen und 6 Männer im Stadium II, 9 Frauen und 2 Männer im Stadium III und 14 Frauen und 9 Männer im Stadium IV behandelt wurden (vgl. Tab. 11).

Tab. 11: Verhältnis von Tumorstadium zu Geschlecht (n = 78)

	I		II		III		IV		n.kl.		Gesamt
weiblich	12	15%	18	23%	9	11%	14	19%	3	4%	22
männlich	3	4%	6	8%	2	3%	9	11%	2	3%	56
Summe	15	19%	24	31%	11	14%	23	30%	5	6%	78

3.2. Diagnostik

Die präoperative Diagnostik entsprach bei allen Patienten dem standardisierten Untersuchungsprogramm, welches in der Einleitung beschrieben wurde.

43 von 78 der Schilddrüsenmalignome wurden bereits vor der Operation erkannt. Bei 8 der Fälle erfolgte die Diagnose intraoperativ und bei 17 erst postoperativ. Bei 10 Patienten blieb anhand der Akte unklar, ob nur die postoperative histologische Aufarbeitung den Nachweis eines Malignoms erbrachte, oder ob bereits vor der Operation die Dignität bekannt war (vgl. Tab. 12).

Tab. 12: Zeitpunkt des Nachweises der Malignität (n = 78)

	präoperativ	intraoperativ	postoperativ	n.kl.
Malignome	43	8	17	10
%	55%	10%	22%	13%

Der **Zeitpunkt der Diagnose** variierte in Abhängigkeit vom **histologischen Typ**. Bei der Korrelation dieser beiden Faktoren miteinander wurde zudem unterschieden, ob die Diagnose präoperativ als gesichert galt oder wegen eines Verdachtsfalls operiert wurde. Bei insgesamt 11 Fällen war anhand der vorliegenden Akten eine solche Differenzierung nicht möglich. Diese, ebenso wie die 7 Patienten mit Karzinomen der sonstigen Histologietypen, wurden deshalb bei der folgenden Berechnung nicht berücksichtigt.

Papilläre Tumore wurden in 11 der Fälle bei der präoperativen Diagnostik als solche sicher erkannt. 8 erschienen verdächtig, 10 wurden nicht erkannt.

Beim **follikulären** Karzinom wurden 3 sicher nachgewiesen, 2 schienen verdächtig und 9 wurden nicht erkannt.

6 der **anaplastischen** Karzinome wurden präoperativ gesichert und jeweils 4 galten als verdächtig und nicht erkennbar.

Von den **medullären** Karzinomen wurden 1 sicher nachgewiesen, 2 als verdächtig erkannt und 1 nicht erkannt (vgl. Abb.2, Tab.37).

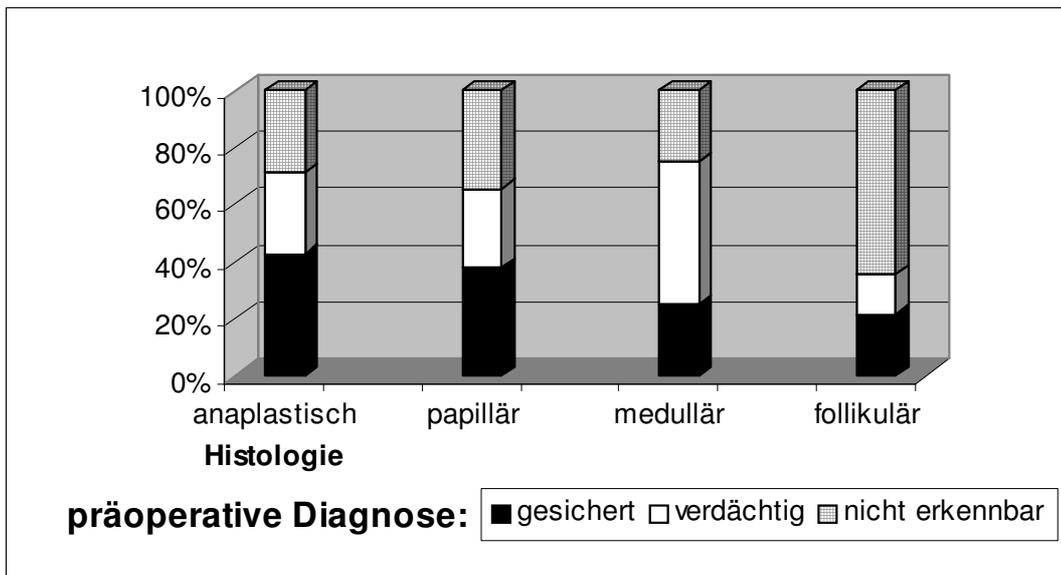


Abb. 2: Zeitpunkt der Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Histologie

Bei der Betrachtung des **Zeitpunkts des Malignitätsnachweises** in Bezug auf das **klinische Stadium** des Tumors ergab sich diese Verteilung:

Von den 16 Tumoren im Stadium I wurden präoperativ 7, intraoperativ 2 und postoperativ 7 als maligne Veränderung diagnostiziert.

Im Stadium II lagen ebenfalls 16 Karzinome vor. 9 von diesen wurden präoperativ, 2 intraoperativ und 5 postoperativ identifiziert.

In den insgesamt 11 Fällen im Stadium III wurde zehnmal präoperativ und einmal postoperativ der Nachweis erbracht.

Das Stadium IV mit 23 Fällen wurde in 17 Fällen präoperativ, in 4 intraoperativ und in 2 postoperativ diagnostiziert (vgl. Tab.13).

Tab.13: Zeitpunkt der Diagnose in Abhängigkeit vom klinischen Stadium
(n=66)

	präoperativ		intraoperativ		postoperativ		Summe	
I	7	10,5%	2	3%	7	10,5%	16	24%
II	9	14%	2	3%	5	7%	16	24%
III	10	15%	0	0%	1	2%	11	17%
IV	17	26%	4	6%	2	3%	23	35%
Gesamt	43	65,5%	8	12%	15	23,5%	66	100%

Darüberhinaus wurde der Zeitpunkt der Diagnose eines Malignoms in Bezug zur Tumorgroße untersucht. Hierbei wurde unter dem Gesichtspunkt der für den Patienten daraus resultierenden guten oder schlechteren Prognose ein auf das Organ beschränktes Wachstum unter 4 cm Durchmesser, also ein T1- oder T2-Tumor, einem großen oder die Organgrenzen überschreitenden Tumor gegenübergestellt, was den Stadien T3 oder T4 entspricht.

Präoperativ wurden 13 der kleineren Tumore und 30 der größeren als Malignome erkannt. Intraoperativ erfolgte der Nachweis bei günstigerer Prognose in 5 der Fälle und bei schlechterer Prognose in 3. Erst postoperativ waren 12 der T1/T2-Gruppe und 4 der T3/T4-Gruppe diagnostizierbar (vgl. Tab. 13).

Tab.14: Zeitpunkt des Malignitätsnachweises in Abhängigkeit von der Tumorgroße (n=67)

	T1+T2		T3+T4		Summe	
präoperativ	13	19%	30	45%	43	64%
intraoperativ	5	8%	3	4%	8	12%
postoperativ	12	18%	4	6%	16	24%
Gesamt	30	45%	37	55%	67	100%

3.3. Chirurgische Therapieverfahren

Alle chirurgischen Verfahren wurden im Rahmen dieser Studie einer von vier Kategorien zugeordnet:

Dies waren die **Thyreoidektomie**, die **Hemithyreoidektomie**, die subtotale **Resektion** und **sonstige** Operationsarten. Diese Gruppe fasst alle anderen möglichen Behandlungen im Bereich der Schilddrüse wie Exstirpationen, palliative Tumorverkleinerungen, Enukeationen, Tracheotomien und Restthyreoidektomien zusammen.

Als Hemithyreoidektomie wurden die primäre Hemithyreoidektomie und eine Hemithyreoidektomie, bei welcher zeitgleich eine Resektion der kontralateralen Schilddrüsenseite vorgenommen wurde, gewertet. Ebenso wurden sekundäre Hemithyreoidektomien, die auf Grund eines pathologischen Befundes des Ersteingriffs durchgeführt wurden, in diese Gruppe aufgenommen.

In die Kategorie der Resektionen fielen einseitige und beidseitige subtotale Resektionen.

Von den 78 behandelten Patienten wurde bei 34 eine Thyreoidektomie, bei 18 eine Hemithyreoidektomie, bei 14 eine Resektion und bei 12 eine der sonstigen Operationstechniken angewendet (vgl. Tab.15).

Tab. 15: Verteilung der verschiedenen Operationsarten (n=78)

	Anzahl	%
Thyreoidektomie	34	44%
Hemithyreoidektomie	18	23%
Resektion	14	18%
sonstige	12	15%
Summe	78	100%

Für die **Operationsverfahren** ergab sich bezogen auf die unterschiedlichen **Histologietypen** folgende Verteilung: 15mal wurde die Thyreoidektomie bei papillären Tumoren angewendet, 9mal bei follikulären, 2mal bei medullären, 7mal bei anaplastischen und einmal bei sonstigen.

Bei 18 Patienten, davon bei 7 mit papillärem Karzinom, bei 2 mit follikulärem, bei 3 mit medullärem, bei 5 mit anaplastischem und bei 1 mit sonstigem wurde die Hemithyreoidektomie als Operationsverfahren gewählt.

Von den 14 Resektionen erfolgten 3 bei papillären, 5 bei follikulären, 2 bei medullären, 1 bei anaplastischem und 3 bei sonstigen Histologietypen.

Sonstige Operationstechniken fanden Anwendung bei 5 papillären Tumoren, bei 4 follikulären, bei 1 anaplastischen und 2 sonstigen (vgl. Tab.16).

Tab.16: Operationsart und histologischer Typ (n=78)

	papillär		follikulär		medullär		anaplastisch		sonstige		Gesamt	
Thyreoid-ektomie	15	19%	9	12%	2	3%	7	9%	1	1%	34	44%
Hemithyreoid-ektomie	7	9%	2	3%	3	4%	5	6%	1	1%	18	23%
Resektion	3	4%	5	6%	2	3%	1	1%	3	4%	14	18%
sonstige	5	6%	4	5%	0	0%	1	1%	2	3%	12	15%

Setzt man den **histologischen Typ**, das **klinische Stadium** und die **Operationsmethoden** zueinander ins Verhältnis, ergibt sich folgendes Bild:

Das **papilläre** Karzinom wurde im Stadium I 5mal als Thyreoidektomie, 5mal als Hemithyreoidektomie und 3mal als Resektion operiert. Im Stadium II wurden 4 Thyreoidektomien und 2 Hemithyreoidektomien durchgeführt. 6mal wurde im Stadium III eine Thyreoidektomie angewendet. Ein papilläres Karzinom im Stadium IV lag nicht vor.

Für das **follikuläre** Karzinom fand im Stadium I jeweils einmal eine Thyreoidektomie und eine Resektion Anwendung. Mit jeweils 2 Thyreoidektomien und 2 Hemithyreoidektomien wurde das Stadium II

behandelt, außerdem mit 3 Resektionen. Im Stadium III gab es keine Operationen und im Stadium IV 4 Thyreoidektomien.

Bei den **anaplastischen** Tumoren, die alle definitionsgemäß Stadium IV sind, wurden 7 Thyreoidektomien, 5 Hemithyreoidektomien und eine Resektion als Operationsverfahren gewählt.

Bei den **medullären** Malignomen wurde bei dieser Berechnung auf eine Stadieneinteilung verzichtet, da ihre Gesamtzahl von 5 dafür zu gering gewesen wäre.

Ebenso wurden die sonstigen Operationsarten und Histologieformen, sowie die nicht klassifizierbaren Stadien zum Erstellen der folgenden Tabelle nicht berücksichtigt (vgl. Tab. 17).

Tab. 17: Histologischer Typ und Tumorstadium in Bezug auf das Operationsverfahren (n=56)

		Thyreoidektomie		Hemithyreoidektomie		Resektion		Summe	
papillär	I	5	20%	5	20%	3	12%	25	100%
	II	4	16%	2	8%	0	0%		
	III	6	24%	0	0%	0	0%		
	IV	0	0%	0	0%	0	0%		
follikulär	I	1	8%	0	0%	1	8%	13	100%
	II	2	15%	2	15%	3	23%		
	III	0	0%	0	0%	0	0%		
	IV	4	31%	0	0%	0	0%		
anaplastisch		7	54%	5	38%	1	8%	13	100%
medullär		1	20%	3	60%	1	20%	5	100%

3.4. Komplikationen

Bei der Erfassung der Komplikationen wurde eine Einteilung in Früh- und Spätkomplikaionen vorgenommen:

Als Frühkomplikaionen wurden alle postoperativen Komplikationen gewertet, die direkt nach der Operation oder während des stationären Aufenthalts auftraten und sich bis zur Entlassung wieder vollständig zurückgebildet hatten. Dazu gehörte eine postoperative Heiserkeit, ein Stridor, eine Infektion, eine Hypocalziämie und eine reversible Recurrensparese. Eine Blutung als Frühkomplikaion trat in keinem der betrachteten Fälle auf.

Als Spätkomplikaion wurden sämtliche permanent persistierenden Komplikationen eingestuft. Dies waren ein Hypoparathyreoidismus, ein Horner-Syndrom und eine irreversible Recurrensparese.

Nach Durchführung einer Thyreoidektomie kam es in 15 der Fälle zu Frühkomplikaionen und in 5 zu Spätkomplikaionen.

Bei den Hemithyreoidektomien traten 6mal Früh- und 4mal Spätkomplikaionen auf.

Die geringste Komplikationsrate wiesen die Resektionen auf mit 3 Früh- und einer Spätkomplikaion (vgl. Tab.18, Abb.5).

Tab. 18: Komplikationen in Abhängigkeit von der Operationsart (n=66)

	Thyreoidektomie (n=34)		Hemithyreoidek. (n=18)		Resektion (n=14)	
Frühkomp.	15	45%	6	33%	3	21%
Spätkomp.	5	15%	4	22%	1	7%

Bei den Thyreoidektomien kam es einmal zum Hypoparathyreoidismus, einmal zu einem Horner-Syndrom und 3mal zu einer irreversiblen Recurrensparese.

Sowohl bei den Hemithyreoidektomien, als auch bei den Resektionen war die einzige aufgetretene Spätkomplikaion eine irreversible Recurrensparese. Diese trat in 4 Fällen bei der Hemithyreoidektomien und in einem Fall bei den Resektionen auf (vgl. Tab. 19).

Tab. 19: Spätkomplikationen in Abhängigkeit von der Operationsart (n=66)

	Hypoparathyreoidismus		Horner-Syndrom		irreversible Recurrensparese	
Thyreoidektomie	1	3%	1	3%	3	9%
Hemithyreoidektomie	0	0%	0	0%	4	22%
Resektion	0	0%	0	0%	1	7%

3.5. Rezidivhäufigkeit

Zur Beurteilung der Rezidivneigung wurden nur die 63 Patienten berücksichtigt, bei denen die Primäroperation nach dem 1.1.1995 durchgeführt wurde. Die Nachbeobachtungszeit (follow-up) betrug für diese Gruppe im Median 21 Monate (1,75 Jahre) mit einer range von 4 Monaten bis 93 Monaten (7,75 Jahre).

Die höchste Rezidivrate fand sich bei den **follikulären** Karzinomen mit 5/15 Rezidiven, gefolgt vom **papillären** Karzinom mit 3/25. Bei den medullären und sonstigen Tumoren war kein Rezidiv zu beobachten. Die 14 Patienten mit einem anaplastischen Karzinom wurden für die folgenden Berechnungen und Tabellen wegen der kurzen Überlebenszeit nicht mehr berücksichtigt. (vgl. Tab. 20).

Tab. 20: Rezidivraten in Abhängigkeit vom histologischen Typ (n=49)

	papillär		follikulär		medullär		sonstige	
Gesamt	25		15		2		7	
Rezidive	3	12%	5	33%	0	0%	0	0%

Die Korrelation mit den **klinischen Stadien** zeigte im Stadium IV die größte Rezidiventstehung mit 3 von 9. Die Stadien III und I wiesen mit 1 von 8 und 2 von 13 eine sehr ähnliche Rezidivhäufigkeit auf. Die geringste Rate besaßen Tumore im Stadium II mit 1 Fall von 18. Bei einem Karzinom war eine Stadieneinteilung anhand der vorliegenden Daten nicht mehr möglich (vgl. Tab. 21).

Tab. 21: Rezidivraten in Abhängigkeit von den klinischen Stadien (n=49)

	I		II		III		IV		n.kl.
Gesamt	13		18		8		9		1
Rezidive	2	15%	1	6%	1	13%	3	33%	1

Die Korrelation mit der **Operationsmethode** zeigte nach Thyreoidektomie mit 8 die höchste Anzahl an Rezidiven. Bei Hemithyreoidektomien, Resektionen und sonstigen Operationsarten waren keine Rezidive festzustellen (vgl. Tab.22).

Tab. 22: Rezidivraten in Abhängigkeit von der Operationsart (n=49)

	Thyreoidektomie		Hemithyreoidek.		Resektion		sonstige	
Gesamt	22		10		9		8	
Rezidive	8	36%	0	0%	0	0%	0	0%

Die **Rezidivfreiheit nach 5 Jahren** lag bei 74% bei den papillären und bei 61% bei den follikulären Tumoren. Zu keinem Rezidiv kam es bei den medullären und den sonstigen Karzinomen.

5 Jahre nach Thyreoidektomie waren 37% der Behandelten rezidivfrei. Bei allen anderen Operationsmethoden kam es in dieser Zeit zu keinem Rezidiv.

Mit 84% blieben im klinischen Stadium II am meisten Patienten nach 5 Jahren rezidivfrei. Diesem folgten die Stadien I mit 76% und III mit 67%. Im Stadium IV lag die 5-Jahres-Rate bei 42% (vgl. Tab.23).

Tab. 23: Rezidivfreiheit nach 5 Jahren in Abhängigkeit von Histologie, Operationsart und klinischem Stadium (n=49)

Histologie	rezidivfrei nach 5 Jahren	OP-Art	rezidivfrei nach 5 Jahren	Stadium	rezidivfrei nach 5 Jahren
papillär	74%	Thyreoidek.	37%	I	76%
follikulär	61%	Hemithyr.	100%	II	84%
medullär	100%	Resektion	100%	III	67%
sonstige	100%	sonstige	100%	IV	42%

Nach Korrelation des **klinischen Stadiums** mit dem angewendeten **Operationsverfahren** zeigte sich, dass in den Stadien I und II sowohl bei der

Hemithyreoidektomie als auch bei der Resektion kein Rezidiv 5 Jahre nach der Operation auftrat. Für die Stadien III und IV lagen keine Fälle vor.

5 Jahre nach Thyreoidektomie waren 37% der Patienten mit Stadium I rezidivfrei. Für die Stadien II und III lagen die Werte bei 56% und 50%. Patienten im Stadium IV waren nach 5 Jahren in 25 % der Fälle rezidivfrei (vgl. Tab.24).

Tab. 24: Rezidivfreiheit nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom klinischen Stadium bezogen auf die Operationsart (n=49)

<i>Rezidivfreiheit nach 5 Jahren</i>	Thyreoidektomie	Hemithyreoidektomie	Resektion
I	37%	100%	100%
II	56%	100%	100%
III	50%	#	#
IV	25%	#	#

3.6. Zeitraum der Rezidiventstehung

Unter den **histologischen Formen** war der Zeitraum der Rezidiventstehung bei den medullären Karzinomen mit 98 Monaten im Mittel am längsten. Der Median lag bei 51 Monaten.

Diese wurden gefolgt von den papillären Malignomen mit einer mittleren Zeit von 72 Monaten und einem Median von 33 Monaten.

Bei den follikulären Formen lag der Mittelwert bei 51 Monaten und der Median bei 33 Monaten.

Die anaplastischen Tumore rezidierten bereits nach einer mittleren Dauer von 4 Monaten und einem Median von 5 Monaten.

Die Intervallgrenzen geben den Rahmen eines Konfidenzintervalls von 95% an (vgl. Tab. 25).

Tab. 25: Zeitraum bis zur Rezidiventstehung in Abhängigkeit vom histologischen Typ

	Mittelwert	Median	untere Intervallgrenze	obere Intervallgrenze
papillär	72	33	9	134
follikulär	51	33	17	85
medullär	98	51	0	197
anaplastisch	4	5	2	7

Beim Vergleich der **Operationsmethoden** dauerte es bis zur Rezidiventstehung bei den Resektionen im Mittel 123 Monate und im Median 133 Monate. Ihnen folgten die Hemithyreoidektomien mit 118 Monaten als Mittelwert und 51 Monaten im Median und die sonstigen Operationsarten mit 71 und 42 Monaten. Für die Thyreoidektomie lag der Mittelwert bei 21 Monaten und der Median bei 18 Monaten (vgl. Tab.26).

Tab. 26: Zeitraum bis zur Rezidiventstehung in Abhängigkeit von der Operationsart

	Mittelwert	Median	untere Intervallgrenze	obere Intervallgrenze
Thyreoidektomie	21	18	13	30
Hemithyreoidek.	118	51	0	271
Resektion	123	133	35	211
sonstige	71	42	0	146

Bei Patienten im **klinischen Stadium I** kam es im Mittel nach 104 Monaten und einem Median von 33 Monaten zu einem Rezidiv. Diesen folgten die Patienten in den Stadien III und II mit Mittelwerten von 93 (Median: 42 Monate) und 31 Monaten (30 Monate). Im Stadium IV dauerte es mittlere 16 Monate zwischen OP und Rezidiv. Der Median für dieses Stadium lag bei 6 Monaten (vgl. Tab.27).

Tab. 27: Zeitraum bis zur Rezidiventstehung in Abhängigkeit vom klinischen Stadium

	Mittelwert	Median	untere Intervallgrenze	obere Intervallgrenze
I	104	33	0	269
II	31	30	18	43
III	93	42	0	213
IV	16	6	2	30

3.7. Prognose

Zur Berechnung der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten und der Überlebenszeiten wurde die Methode nach Kaplan-Meier angewendet. In diese Berechnungen wurden wieder alle Patienten (n=78) miteinbezogen. Der Median des follow-up lag hierbei bei 36 Monaten (3 Jahren) mit einer range von 4 Monaten bis 359 Monaten (29,9 Jahre).

3.7.1. Mediane Überlebenszeiten

Die medianen Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier wurden ermittelt für die unterschiedlichen histologischen Typen, die Operationsmethoden und die klinischen Stadien im einzelnen und in Korrelation zueinander.

Unter den **histologischen** Formen besaß das medulläre Karzinom eine mediane Überlebenszeit von 22,3 Jahren (268 Monate). Ihm folgten die follikuläre Erscheinungsform mit 16 Jahren (192 Monate) im Median und die papilläre mit 11,9 Jahren (143 Monate). Die mediane Überlebenszeit lag bei 5 Monaten für Patienten mit den sonstigen Histologietypen und bei 2 Monaten mit der anaplastischen Form.

Die medianen Überlebenszeiten nach **Operationensarten** erbrachten folgendes Ergebnis: Nach Resektion zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 11,9 Jahren (143 Monate). Mediane 4,4 Jahre (53 Monate) lebten Patienten nach Hemithyreoidektomie und 6,8 Jahre (81 Monate) nach Thyreoidektomie. Die sonstigen Operationsarten ermöglichten eine mediane Überlebenszeit von 8,4 Jahren (101 Monate).

Das **Stadium** I erlaubte eine mediane Überlebenszeit von 29,6 Jahren (355 Monate). Etwa sechs Jahre weniger überlebten Patienten im Stadium III mit 23,4 Jahren (281 Monate). Im Median 9,6 Jahre (115 Monate) lebten Patienten im Stadium II. Das Stadium IV zeigte eine mediane Überlebenszeit von 5 Monate (vgl. Tab.28).

Tab. 28: Mediane Überlebenszeiten mit 95%-Konfidenzintervall der histologischen Typen, der Operationsarten und der klinischen Stadien (n=78)

Zeit in Monaten	mediane ÜLZ	Konfidenzintervall
papillär	143	72 - 303
follikulär	192	129 - 207
medullär	268	166 - 313
anaplastisch	2	2 - 5
sonstige	63	4 - 57
Thyreoidektomie	81	85 - 146
Hemithyreoidek.	53	47 - 239
Resektion	143	95 - 298
sonstige	101	69 - 185
I	355	175 - 380
II	115	78 - 153
III	281	170 - 312
IV	5	1 - 9

Nach Korrelation des **histologischen Typs** mit der **Operationsart** ergaben sich folgende mediane Überlebenszeiten:

Nach Thyreoidektomie war für die papillären Karzinome eine Berechnung nicht möglich, da alle Patienten bis zum Stichtag überlebt hatten. Bei den follikulären Tumoren betrug die mediane Überlebenszeit 7,4 Jahre (89 Monate), bei den medullären 2,8 Jahre (34 Monate) im Median und bei den anaplastischen 2 Monate.

Die Hemithyreoidektomie zeigte für Patienten mit papillärem Typ eine mediane Überlebenszeit von 4,4 Jahren (53 Monaten). Follikuläre und medulläre Tumore erlaubten keine Berechnung zu dieser Operationsmethode, da alle Patienten noch lebten. Anaplastische Karzinome, die mit einer Hemithyreoidektomie

behandelt wurden, überlebten die Patienten 5 Monate. Nach Resektion lag bei papillären Malignomen eine mediane Überlebenszeit von 11,9 Jahren (143 Monate) vor. Bei den follikulären und medullären Karzinomen überlebten bisher alle Patienten nach Resektion und machten so eine Berechnung unmöglich. Patienten mit anaplastischem Tumor und Resektion überlebten im Median 5 Monate (vgl. Tab. 29).

Tab. 29: Mediane Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Operationsart und histologischem Typ (n=61)

<i>Zeit in Monaten</i>		mediane ÜLZ	Konfidenzintervall
Thyreoidekt. n=33	papillär n=15	keine B., da alle Pat.noch leben	
	follikulär n=9	89	82 - 176
	medullär n=2	34	19 - 129
	anaplastisch n=7	2	1 - 3
Hemithyr. n=17	papillär n=7	53	28 - 64
	follikulär n=2	keine B., da alle Pat.noch leben	
	medullär n=3	keine B., da alle Pat.noch leben	
	anaplastisch n=5	5	5 - 10
Resektion n=11	papillär n=3	143	45 - 271
	follikulär n=5	keine B., da alle Pat.noch leben	
	medullär n=2	keine B., da alle Pat.noch leben	
	anaplastisch n=1	5	5

Eine Korrelation des **Operationsverfahrens** mit dem **klinischen Stadium** ergab die folgenden medianen Überlebenszeiten:

Für die Thyreoidektomien war in den Stadien I und III eine Berechnung unmöglich, da alle Patienten bis zum Stichtag überlebt hatten. Im Stadium II lag

die mediane Überlebenszeit bei 10,1 Jahren (121 Monate) und im Stadium IV bei 8 Monaten.

Nach Hemithyreoidektomie überlebten die Patienten im Stadium I bisher alle, im Stadium II überlebten sie im Median 4,4 Jahren (53 Monate) und im Stadium IV mediane 5 Monate. Im Stadium III gab es nur einen Patienten, der mit Hemithyreoidektomie behandelt wurde, und bisher 23,4 Jahre (281 Monate) überlebte.

Mediane 21,4 Jahre (257 Monate) überlebten die Patienten im Stadium I nach einer Resektion. Das Stadium II nach Resektion zeigte eine mediane Überlebenszeit von 4,9 Jahren (59 Monate). 0 Monate im Median überlebten Patienten mit Resektion im Stadium IV. Patienten mit Stadium III, die mit einer Resektion behandelt wurden, kamen nicht vor (vgl. Tab. 30).

Eine Berechnung der medianen Überlebenszeiten unter Berücksichtigung von Histologie, Stadium und dem daraus resultierenden Operationsverfahren konnte nicht durchgeführt werden, da hierfür die Fallzahlen zu gering waren.

Tab. 30: Mediane Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Operationsart und klinischem Stadium (n=73)

<i>Zeit in Monaten</i>		mediane ÜLZ	Konfidenzintervall
Thyreoidekt. n=33	I n=6	keine B.,da alle Pat.noch leben	
	II n=10	121	67 - 174
	III n=6	keine B.,da alle Pat.noch leben	
	IV n=11	8	6 - 30
Hemithyr. n=18	I n=5	keine B.,da alle Pat.noch leben	
	II n=5	53	41 - 127
	III n=1	keine B.,da Pat.noch lebt	
	IV n=7	5	0 - 11
Resektion n=11	I n=4	257	102 - 413
	II n=5	68	56 - 80
	III n=0	keine Pat.vorhanden	
	IV n=2	0	0 - 7

3.7.2 5-Jahres-Überlebensraten

Die 5-Jahres-Überlebensraten des papillären und medullären Karzinoms betragen 81% und 83%. Die des follikulären lag bei 95% und der sonstigen Formen bei 0%. Alle Patienten, die an einem anaplastischen Schilddrüsentumor erkrankt waren, verstarben innerhalb von 8 Monaten nach der Operation (vgl. Abb.3).

Bei den Operationsmethoden unabhängig von der Histologie wies die Resektion einen Wert von 86% für die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Ihr folgten die Thyreoidektomie mit 74% und die sonstigen Operationsarten mit 64%. Eine Quote von 47% besaß die Hemithyreoidektomie (vgl. Abb.4).

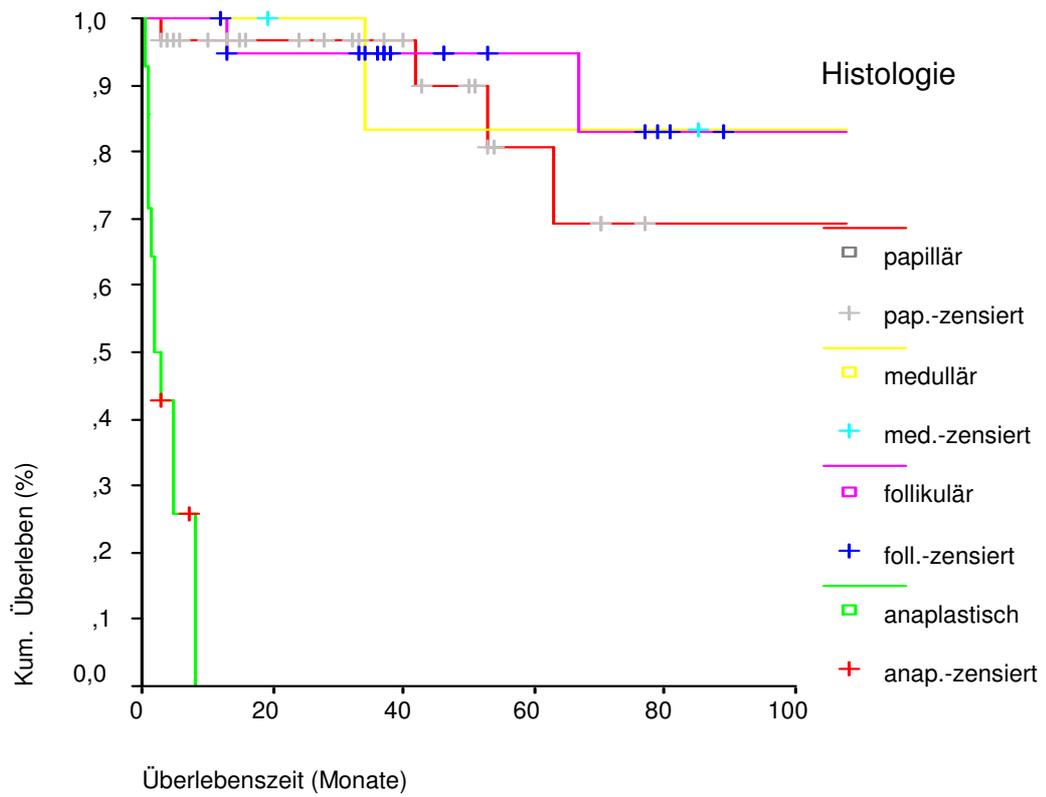


Abb. 3: Überlebensraten der histologischen Typen

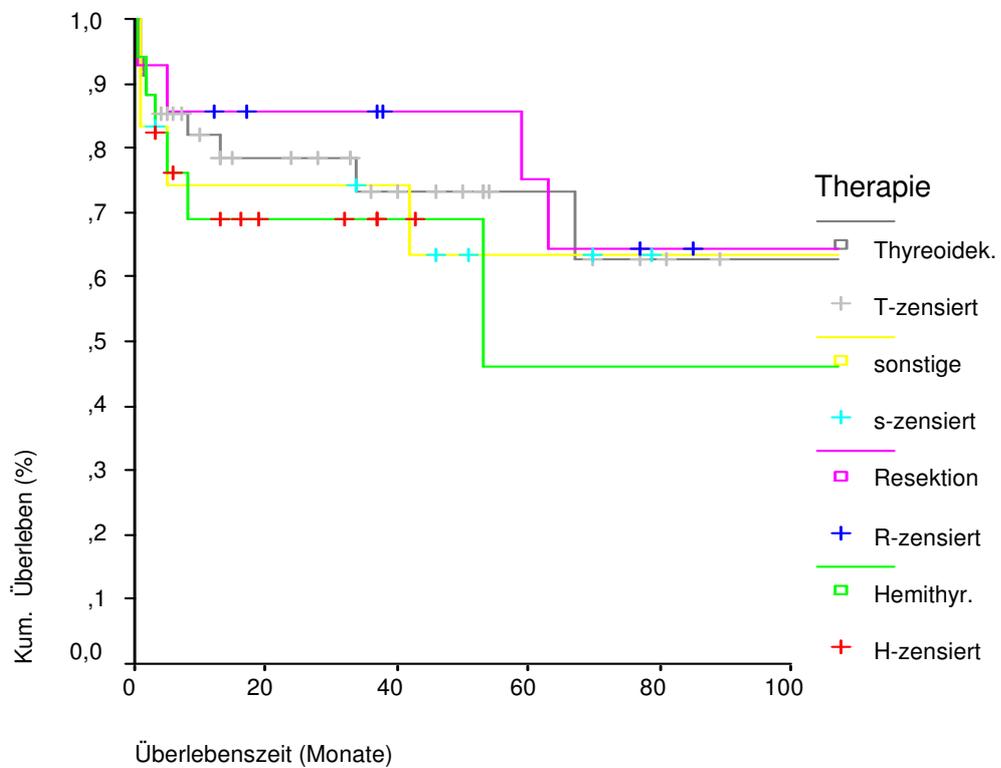


Abb. 4: Überlebensraten der Operationsarten

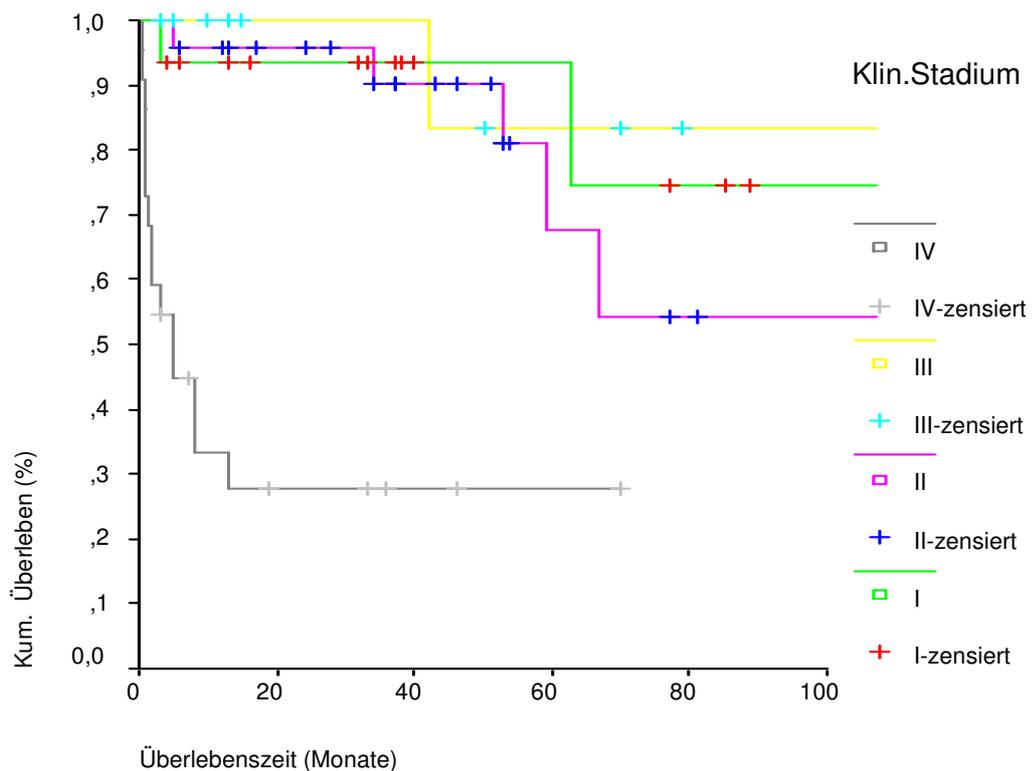


Abb. 5: Überlebensraten der klinischen Stadien

Die Betrachtung der klinischen Stadien ergab eine Überlebensrate nach 5 Jahren von 93% im Stadium I. Die Stadien II und III lagen bei 81% und 83% und von den Patienten im Stadium IV lebten noch 28% nach 5 Jahren (vgl. Abb.5).

Die Korrelation der **Operationsart** mit dem **histologischen Typ** ergab nach Kaplan-Meier folgende 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten:

Bei den **papillären** Karzinomen lebten nach 5 Jahren noch alle Patienten, die mit einer Thyreoidektomie (100%) oder einer Resektion (100%) behandelt worden waren. Allerdings kam es bei den Resektionen nach 5,5 Jahren zu einem Todesfall, der die Überlebenskurve in der Folgezeit auf 67% senkte. Bei allen Patienten, die mit einer Hemithyreoidektomie behandelt wurden, liegt die Operation weniger als 5 Jahre zurück. Nach 3,8 Jahren liegt ihre Überlebensrate bei 86%.

Für die **follikulären** Tumore ergaben sich 5-Jahres-Überlebensraten von 89% nach Thyreoidektomie und 100% nach Resektion. Alle Patienten mit

Hemithyreoidektomie überlebten bisher, wobei die Nachbeobachtungszeit bei allen weniger als 5 Jahre betrug.

Die 5-Jahres-Überlebensraten des **medullären** Karzinoms betragen nach Thyreoidektomie 50%, nach Hemithyreoidektomie 100% und nach Resektion 100%. Von den an einem anaplastischen Karzinom erkrankten Patienten überlebte keiner die folgenden 5 Jahre (vgl. Abb.6).

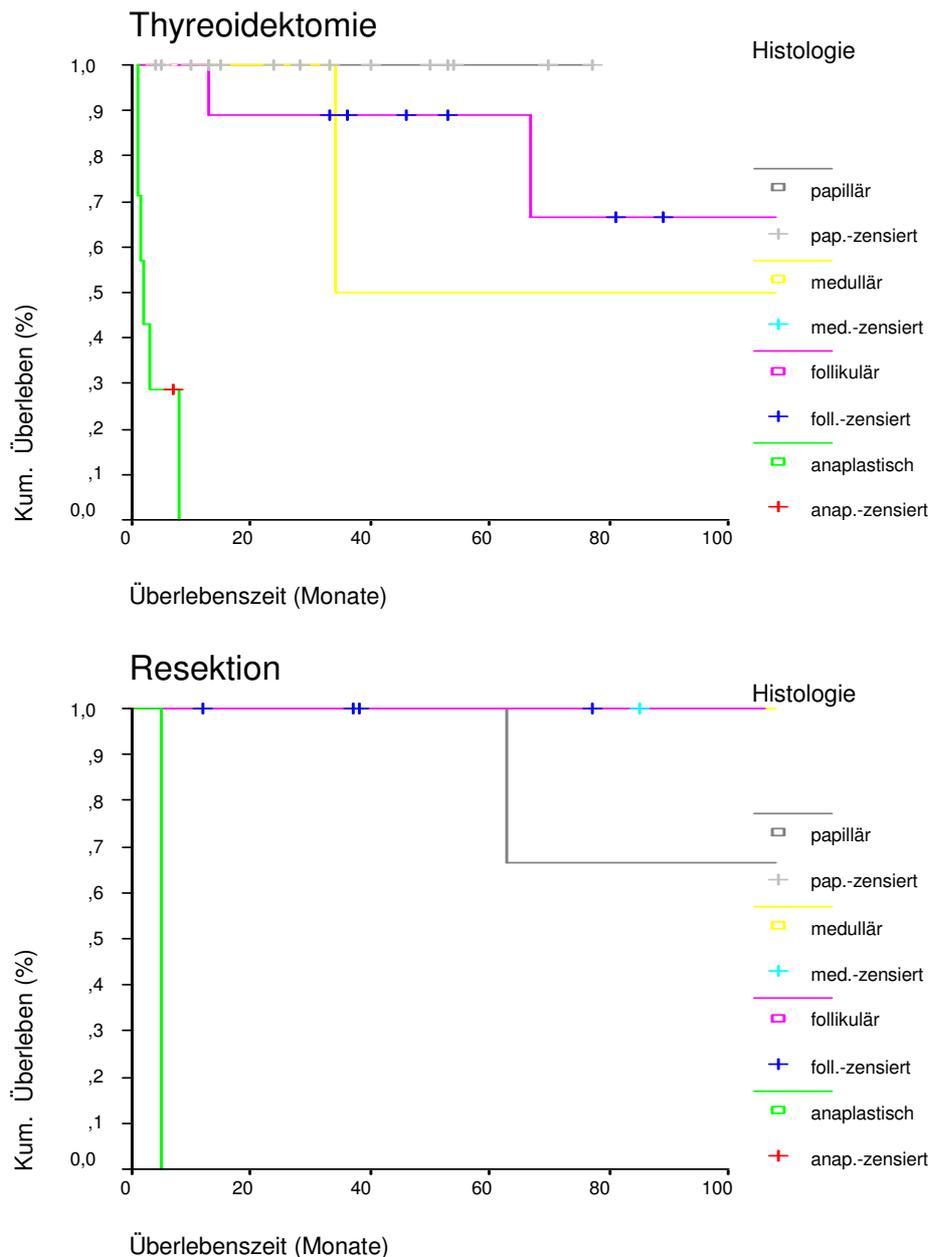


Abb. 6: Überlebensraten der histologischen Typen in Abhängigkeit von der Operationsart

4. Diskussion

Die wesentliche Therapie des Schilddrüsenkarzinoms ist die operative Behandlung, die die notwendige Radikalität mit der bestmöglichen Schonung benachbarter Strukturen wie Nebenschilddrüsen und N. recurrens verbindet. Die Voraussetzung einer rechtzeitigen und ausreichenden Entfernung von Primärtumor, Metastasen und gegebenenfalls Restparenchym ist eine zuverlässige präoperative Diagnostik.

Die Kenntnisse über Wachstum, Aggressivität und Metastasenbildung der verschiedenen Karzinome bestimmen die Auswahl der angemessenen Operationsstrategie.

Zudem haben die Erfahrungswerte bezüglich Rezidivrate und Überlebenszeit der unterschiedlichen Tumoren in Abhängigkeit von den verschiedenen Operationsformen einen großen Einfluß auf die Entscheidung für eine konservierende oder eine radikale chirurgische Intervention.

Die Auswertung der gewonnenen Daten erlaubt folgende Aussagen:

Die Verteilung der **histologischen Typen** weist einen unterdurchschnittlichen Anteil des papillären Typus in dieser Studie auf. Nur 38,5% der untersuchten Karzinome entsprechen der papillären Form, wohingegen ihre allgemeine Häufigkeit mit ca. 60% angegeben wird (53,56,82,88). Der Anteil des anaplastischen Karzinoms hingegen liegt mit 17,9% leicht über den in der Literatur angegebenen Werten von 4%-15% (32,53,88,92). Die Häufigkeiten der anderen histologischen Formen entsprechen den Literaturangaben (53,56, 63,88,98).

Die **Altersverteilung** entspricht den Altersangaben der anderer Autoren für die unterschiedlichen Karzinomtypen (41,53,56,63,82,88,98).

Bei der Betrachtung der **Geschlechtsverteilung** auf die histologischen Formen zeigt sich eine geringer ausgeprägte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei den differenzierten Malignomen als in den anderen Studien (3-4:1 [41,63,

82,88,98]). Bei der medullären Form allerdings liegt die bei verschiedenen Autoren (56,123) beschriebene Bevorzugung der Frau von 3:1 deutlich unter dem Wert dieser Studie mit 6:1. Nur für die undifferenzierten Karzinomen entspricht die Angabe des Fehlens (92) einer Geschlechtsbevorzugung auch den Ergebnissen dieser Studie.

Die **präoperative Diagnostik** als erste wichtige Entscheidungsgrundlage über die weiteren Therapiemaßnahmen wies nach Durchlaufen des standardisierten Programms aus klinischer Untersuchung, Sonographie und Szintigraphie in 55% der Fälle das Vorliegen eines Malignoms nach und lag somit über dem bundesdeutschen Durchschnitt von 39% - 45% (53,56).

Bei Betrachtung der präoperativen Diagnostik bezüglich des Malignitätsnachweises mit histologischer Typisierung im Rahmen einer Feinnadelbiopsie liegt die Treffsicherheit für undifferenzierte und medulläre Tumore ca. 10-15% unter den bei Cap et al. (13) und anderen Autoren (2,42,69, 70,108,118) beschriebenen Werten von 80% bis zu 100%, wobei sich die besten Ergebnisse bei medullären Karzinomen erzielen ließen, die in 75% der Fälle histologisch als solche erkannt oder zumindest als malignomverdächtig eingestuft wurden. Nur knapp schlechter lagen die undifferenzierte Karzinome mit 72%. Bei der Diagnostik des papillären Malignoms übertraf diese Studie mit 66% die Angaben der oben genannten Autoren von 50%-60%. Der deutlich schlechtere Wert des follikulären Karzinoms von 36% liegt aber noch über den Angaben der Literatur von 8%-20% (13,23,108) und spiegelt eindeutig das Problem der zytologischen Einordnung der „follikulären Neoplasien“ wider.

Zur Einschätzung der geeigneten Operations-Strategie für den jeweiligen histologischen Typ müssen die Häufigkeit von Komplikationen, Rezidiven und die damit erreichbaren Überlebenszeiten bewertet werden. Der Vergleich der hier gewonnenen Daten mit den Angaben in der Literatur erbringt folgendes Ergebnis:

Die 5-Jahres-Überlebensraten für das **papilläre** Karzinom im Stadium I liegen bei 95% - 100% und im Stadium II bei 87% - 96% (16,28,39,65,107,126) und für die **follikulären** Tumore in diesen Stadien bei 73% - 92% (7,20,28, 52,65,107). Die in dieser Studie erzielten 5-Jahres-Überlebensraten entsprechen den Literaturangaben für das papilläre Karzinom und liegen mit 100% bei den follikulären Tumoren leicht darüber.

Der Einfluss eines Alters >40 Jahre (7,65,72,86,107,126,132), einer Tumorgroße von mehr als 1,5 cm (72,78,86,107,126,132), des Vorliegens von Fernmetastasen (7,65,107,109,132), eines extrathyreoidalen Wachstums des Tumors (65,86,107), sowie des männlichen Geschlechts (72,78,132) als ungünstige Prognosefaktoren bei gut differenzierten Schilddrüsenkarzinomen konnte nachgewiesen werden.

Dagegen werden die Effekte des Ausmaßes des **chirurgischen Vorgehens** bei papillärem und follikulärem Karzinom in niedrigen Stadien auf das Überleben bis heute kontrovers bewertet: Es liegen Studien vor, die von besseren Überlebensraten bei radikalem chirurgischen Vorgehen auch in frühen Stadien gegenüber den eingeschränkten Verfahren berichten (15,72,119). Andere Studien können keine Unterschiede der verschiedenen Operationen in Bezug auf die anschließende Überlebenszeit nachweisen (3,14,28,109,124). Dagegen kommt Shaha (107) zu dem Ergebnis, dass sich nach Hemithyreoidektomie oder Resektion bessere Ergebnisse erzielen lassen als nach radikalem chirurgischen Vorgehen.

Für das **papilläre** Karzinom kann in dieser Studie sowohl nach Thyreoidektomie in den Stadien I - III, als auch nach Resektion im Stadium I eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100% errechnet werden. Die Überlebensrate nach Resektion fällt zwar in der Folgezeit auf den deutlich schlechteren Wert von 67% ab, allerdings lässt sich dies durch das Auftreten eines einzigen Todesfalls innerhalb der sehr kleinen Gruppe von 3 Patienten erklären. Wohingegen bei einem großen Anteil der wesentlich größeren Gruppe von 15 Patienten, die mit einer Thyreoidektomie bei papillärem Karzinom behandelt worden sind, die Operation erst 2-3 Jahre zurückliegt und sie diesen Zeitraum erwartungsgemäß

überlebt haben. Bei nur 2 Patienten liegt die Operation länger als 5 Jahre zurück. Da diese Patienten bisher alle überlebt haben, ist die Angabe einer Überlebenszeit unmöglich. Die mediane Überlebenszeit nach Resektion beträgt 11,9 Jahre. Die Hemithyreoidektomie schneidet im Vergleich zu den beiden anderen Verfahren etwas schlechter ab: Für sie liegen sämtliche Operationen weniger als 5 Jahre zurück. Nach einem Zeitraum von 3,8 Jahren beträgt ihre Überlebensrate 86%.

Die Rezidivhäufigkeit des papillären Karzinoms in dieser Studie liegt mit 12% an der unteren Grenze der Literaturangaben von 13% - 37% (22,68,72,78,86,126). Erklärbar ist dies durch den oben genannten hohen Anteil der Patienten, die nur einer kurzen Nachbeobachtungszeit unterlagen.

Ähnliche Ergebnisse lassen sich für die eingeschränkt radikalen Operationsverfahren und die Thyreoidektomie bei den **follikulären** Karzinomen in dieser Studie ermitteln: Die 5-Jahre-Überlebensrate nach Resektion beträgt in den Stadien I und II jeweils 100%. Für diese Stadien liegt der Wert der Thyreoidektomie ebenfalls bei 100%. Bei Karzinomen im Stadium IV konnte mit ihr eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89% erzielt werden mit weiterem Abfall in der Folgezeit. Nach Hemithyreoidektomie überlebten bisher alle Patienten, jedoch lag bei allen die Operation weniger als 5 Jahre zurück. Da auch nach Resektion bisher alle Patienten überlebten, ist eine Berechnung der medianen Überlebenszeiten für die Resektion und die Hemithyreoidektomie nicht möglich. Für die Thyreoidektomie beträgt sie 7,4 Jahre. Insgesamt liegt eine gleichmäßigere Verteilung der Patienten über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum vor als bei den papillären Tumoren.

Die Rezidivhäufigkeit des follikulären Karzinoms in dieser Studie liegt somit wegen des höheren Anteils der länger zurückliegenden Operationen im Vergleich zum papillären Karzinom mit 33% im oberen Bereich der Literaturangaben von 17% - 39% (68,72,126). Eine vermehrte Rezidivneigung, wie sie von manchen Autoren bei den eingeschränkten Operationsverfahren festgestellt worden ist (38,109,124), kann dadurch nicht bestätigt werden, da die

eingeschränkten Verfahren bei den follikulären Tumoren in dieser Untersuchung sogar seltener zum Einsatz gekommen sind als bei den papillären Karzinomen.

Für das **medulläre** Karzinom wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 83% - 88% angegeben (56,58,71). Somit entspricht der Werte dieser Studie von 83% genau den Literaturangaben. Als maßgebliche Einflußfaktoren auf das Überleben gelten das Alter, das Stadium, die Anzahl der befallenen Lymphknoten und eine Fernmetastasierung, sowie das Vorliegen des sporadischen oder hereditären Typs (40,56,58,101,104). Im Gegensatz zum papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinom herrscht hier Übereinstimmung in Bezug auf die operative Therapie: Als Regeleingriff wird eine Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion und beidseitiger Halslymphknotenausräumung genannt. Liegt ein sporadisches postoperativ entdecktes Karzinom mit postoperativ basalen Calcitonin-Werten vor, gelten auch Resektion und Hemithyreoidektomie als ausreichend (33,56,71,104,123) Dies lässt sich auch anhand dieser Studie bestätigen, da bisher alle Patienten, die nur mit Resektion oder Hemithyreoidektomie behandelt wurden, überlebt haben und dadurch eine 5-Jahres-Überlebensrate von jeweils 100% gegenüber nur 50% nach Thyreoidektomie aufweisen. Einigkeit herrscht außerdem darüber, dass auch eine Ausweitung des chirurgischen Vorgehens häufig keine oder nur eine geringgradige Verbesserung eines erhöhten Calcitonin-Spiegels erbringt. So liegen die Angaben über den Anteil derer Patienten, die auch postoperativ nach Thyreoidektomie erhöhte Calcitonin-Spiegel aufweisen bei 30% - 100% (33,40, 71,104).

Patienten, die an einem **anaplastischen** Karzinom erkrankt waren, überlebten die folgenden 5 Jahre nicht. Dies entspricht auch der Literatur (63,67,88).

Die Untersuchung der **Komplikationsraten** der verschiedenen Operationsverfahren erbrachte folgendes Ergebnis:

Die Angaben in der Literatur schwanken teilweise erheblich. Für die Thyreoidektomie werden ein permanenter Hypoparathyreoidismus in 3% bis

18% der Fälle und eine irreversible Recurrensparese in 0% bis 16% genannt (29,33,38,53,104). Die Werte für die eingeschränkteren Operationsverfahren liegen dementsprechend darunter. Erwartungsgemäß war auch in dieser Studie die Resektion das Operationsverfahren mit der geringsten Komplikationsrate. Die Komplikationsrate der Resektion betrug mit 7% weniger als die Hälfte der Rate der Thyreoidektomien mit 15%. Die Ergebnisse für die Thyreoidektomie stimmen mit den obengenannten Literaturangaben überein. Dagegen wies die Hemithyreoidektomie eine überdurchschnittlich hohe Komplikationsrate auf. Dies kann dadurch erklärt werden, dass ein Anteil von 28% der Hemithyreoidektomien in dieser Studie als chirurgische Maßnahme bei anaplastischen Karzinomen gewählt wurde und somit bei fortgeschrittenem, aggressivem Tumorwachstum zum Einsatz kam.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen folgende Aussagen zu:

Für das **papilläre** Karzinom konnten aus den in dieser Studie gewonnenen Daten vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die erreichbare Überlebenszeit nach Thyreoidektomie und Resektion errechnet werden. Die Hemithyreoidektomie erzielte etwas schlechtere Werte als diese Verfahren. Bei den **follikulären** Karzinomen erbrachten Resektion, Hemithyreoidektomie und Thyreoidektomie vergleichbare Prognosen, wobei für die Hemithyreoidektomie nur ein Nachbeobachtungszeitraum von weniger als 5 Jahren vorlag. Ein gehäuftes Auftreten von Rezidiven konnte bei beiden histologischen Typen nach Hemithyreoidektomie oder Resektion nicht beobachtet werden. Für das **medulläre** Karzinom ließen sich die allgemein gültigen Therapierichtlinien bestätigen: Bei Tumoren in frühen Stadien, die nur eingeschränkt radikal operiert wurden, konnte dies als ausreichend angesehen werden, da sich in dieser Studie dadurch keine Verschlechterung der Prognose ergab.

Bei Betrachtung der **Komplikationen** erbrachte die Resektion die niedrigsten Raten, so dass sie den anderen Therapieverfahren deutlich überlegen war. Für die Hemithyreoidektomie konnte kein Vorteil gegenüber einer Thyreoidektomie nachgewiesen werden.

5. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 78 Patienten, die im Zeitraum von 1995 bis 2002 an der Chirurgischen Universitätsklinik Freiburg wegen eines Schilddrüsenkarzinoms behandelt wurden, ausgewertet. Untersucht wurden Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung, Diagnostik, Komplikationen, Rezidivneigung und Überlebenszeit in Abhängigkeit von Thyreoidektomie, Hemithyreoidektomie und Resektion.

Für die papillären Karzinome lag die 5-Jahres-Überlebensrate nach Thyreoidektomie in den Stadien I, II und III und nach Resektion im Stadium I bei jeweils 100%. Resektionen im Stadium II wurden keine durchgeführt. Alle Hemithyreoidektomien lagen weniger als 5 Jahre zurück.

Die 5-JÜR bei den follikulären Tumoren in den Stadien I und II ergab nach Resektion jeweils 100%. Nach Thyreoidektomie betrug diese für die Stadien I und II 100% und im Stadium IV 89%. Nach Hemithyreoidektomie überlebten bisher alle Patienten, wobei alle Operationen weniger als 5 Jahre zurücklagen.

Bei den medullären Karzinomen erzielte die Thyreoidektomie eine 5-JÜR von 50%. Nach Hemithyreoidektomie und Resektion betrug die 5-JÜR jeweils 100%.

Komplikationen traten nach Resektion in 7%, nach Hemithyreoidektomie in 22% und nach Thyreoidektomie in 15% der Fälle auf.

Nach den Ergebnissen dieser Studie scheint die Resektion im Stadium I sowohl bei papillärem, als auch bei follikulärem Karzinom ein der Thyreoidektomie gleichwertiges Therapieverfahren zu sein mit dem Vorteil einer geringeren Komplikationsrate.

6. Literaturverzeichnis

1. Ashcraft MW, van Herle AJ (1981) Management of thyroid nodules II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine-needle aspiration. *Head Neck Surg* 3: 297-322
2. Bäckdahl M, Wallin G, Löwhagen T, Auer G, Granberg PO (1987) Fine-needle biopsy cytology and DNA analysis: their place in the evaluation and treatment of patients with thyroid neoplasms. *Surg Clin North Am* 67: 197-212
3. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, et al. (1998) Microcarcinoma of the thyroid gland: The Gustave-Roussy Institute Experience. *Am Cancer Society* 83: 553-9
4. Bay V, Engel U, Zornig C (1988) Technik und Komplikationen bei Rezidiveingriffen an der Schilddrüse. *Wien Med Wochenschr* 100: 352-4
5. Beahrs O, Vandertoll DJ (1963) Complications of secondary thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 117: 535-40
6. Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, et al. (1982) Survival time and cure in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastasis: Statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med* 23: 561-8
7. Besic N, Auersperg M, Golouh R (1999) Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid – a multivariate survival analysis. *Europ J Surg Oncol* 25: 599-605
8. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW (2000) Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 24: 891-7
9. Block MA, Jackson CE, Tachijan AH (1978) Management of occult medullary thyroid carcinoma. Evidence only by serum calcitonin level elevations after apparently adequate neck operations. *Arch Surg* 113: 368-72
10. Blum M, Goldman AB, Herskovic A, Hernberg J (1972) Clinical applications of thyroid echography. *N Engl J Med* 207: 1164-9
11. Brunt LM, Wells SA jr (1987) Advances in the diagnosis and treatment of medullary carcinoma. *Endocrine Surg* 67: 263
12. Bugis SP, Young JEM, Archibald SD, Chen VSM (1986) Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules. *Am J Surg* 152: 411-6
13. Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerkes Z, Pohnetalova D (1999) Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol* 51: 509-15
14. Carangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J (1985) Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 55: 805-28

15. Chen H, Nicole TL, Uldelman R (1995) Follicular lesions of the thyroid. *Ann of Surg* 222: 101-6
16. Chen H, Udelsman R (1998) Papillary thyroid carcinoma: Justification for total thyroidectomy and management of lymph node metastases. *Surg Oncol Clinics of North Am* 4: 645-63
17. Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH (1975) Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 35: 695-704
18. Clark OH (1982) Total thyroidectomy – the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 196: 361-70
19. Connard RA (1977) Summary of thyroid findings in Marshallese 22 years after exposure to radioactive fallout. In: DeGroot LJ (ed) *Radiation-associated thyroid carcinoma*. Grune and Stratton New York: 241-57
20. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PHG, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH (2004) Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* 100: 1123-9
21. DeGroot LJ (1989) Diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 925-8
22. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Strauss FH (1990) Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 414-24
23. Delbridge L, Lean CL, Russell P, et al. (1994) Proton magnetic resonance and human thyroid neoplasia II: potential avoidance of surgery for benign follicular neoplasms. *World J Surg* 18: 512-7
24. Demeure MJ, Clark OH (1990) Surgery in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 19: 663-93
25. Doniach I (1978) The thyroid gland. In: Symmers WSC (ed) *Systemic pathology*, vol 4. 2.Aufl. Churchill Livingstone, Edinburgh: 1976-2037
26. Dralle H, Damm I, Scheumann GFW, Kotzerke J, Kupsch E, Gearlings H, Pichlmayr R (1994) Compartment-oriented microdissection of regional lymphnodes in medullary thyroid carcinoma. *Surgery Today Jpn J Surg* 24: 112-21
27. Dunn EL, Nishiyama RH, Thompson NW (1973) Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery* 73: 848-58
28. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P (2003) Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of 484 patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid* 13: 949-58
29. Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH (1993) Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 72: 3287-95

30. Eriksson UB, Tegler L, Lennquist S, et al. (1984) Serum thyreoglobulin in differentiated thyroid carcinoma. *Acta Chir Scand* 150: 367-75
31. Evans HL (1984) Follicular neoplasms of the thyroid. *Cancer* 54: 535-40
32. Firbas W, Keminger K (1989) Struma maligna. In: Kremer K, Lierse W, Platzer W, Schreiber HW, Weller S (Hrsg) *Chirurgische Operationslehre*, Bd. 1. Thieme Stuttgart, New York: 12-68
33. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, Sellin RV, Friend KE, Burgess MA, Cote GJ, Gagel RF, Evans DB (1999) Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 5: 697-707
34. Frable WJ (1986) The treatment of thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 112: 1200-03
35. Frandeschi S, Boyle P, Maisonneuve P, et al. (1993) The epidemiology of thyroid carcinoma. *Cort Rev Oncogen* 4: 25
36. Franssila KO, Ackermann LV, Brown CL, Hedinger CE (1985) Follicular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2: 101-22
37. Freier DT, Thompson NW, Sisson JC, Nishiyama RH, Freitas JE (1977) Dilemmas in the early diagnosis and treatment of multiple endocrine adenomatosis, type II. *Surgery* 82: 407-13
38. Gemenjager E, Heitz PU, Martina B, Schweizer I (2000) Therapy concept in differentiated thyroid gland carcinoma – results of 25 years with 257 patients. *Schweiz Rundsch Med Prax* 89: 1779-97
39. Gimm O, Dralle H (1997) Surgical strategies in papillary thyroid carcinoma. In: Schmid KW, Böcker W (eds) *Thyroid pathology – current topics in pathology*, vol 91. Springer Berlin, Heidelberg: 51-64
40. Girelli ME, Nacamulli D, Pelizzo MR, De Vido D, Mian C, Piccolo M, Busnardo B (1998) Medullary thyroid carcinoma: clinical features and long-term follow-up of 78 patients treated between 1969 and 1986. *Thyroid* 8: 517-23
41. Gläser A (1993) Geschwülste der Schilddrüse. In: Gläser A (Hrsg) *Krebsoperationen*. Barth Leipzig, Berlin, Heidelberg: 11-22
42. Goellner JR, Gharlis H, Grant CS, et al. (1987) Fine needle aspiration of the thyroid 1980-1986. *Acta Cytol* 31: 587-90
43. Goretzki PE, Lyons J, Stacy-Phillips S (1992) Mutational activation of ras and gsp oncogenes in differentiated cancer and their biological implications. *World J Surg* 16: 576
44. Grant CS (1993) Management of differentiated thyroid carcinoma. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek HW (Hrsg) *Struma maligna - derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie*. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 165-77

45. Hamberger B, Gharib H, Melton JL, Goeliner JR, Zinsmeister AR (1982) Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 73: 381-4
46. Harvey H (1990) Diagnosis and management of the thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 23: 303-37
47. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goeliner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ (1992) Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 6: 1139-47
48. Hetiz P, Moser H, Staub JJ (1976) Thyroid cancer: a study of 573 thyroid tumors and 161 autopsy cases observed over a thirty-year period. *Cancer* 37: 2329-37
49. Hoefnagel CA, Delprat CC, Zanin D, van der Schoot JB (1988) New radionuclide tracers for the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 13: 159-65
50. Hofstädter F (1980) Frequency and morphology of malignant tumours of the thyroid before and after the introduction of iodine-prophylaxis. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 385: 263-70
51. Hofstädter F, Unterkircher S (1980) Histologische Kriterien zur Prognose der Struma maligna. *Pathologie* 1: 79-85
52. Hoie J, Stenwig AE (1992) Long-term survival in patients with follicular thyroid carcinoma. The Oslo experience: variations with encapsulation, growth pattern, time of diagnosis, sex, age, and previous surgery. *J Surg Oncol* 49: 226-30
53. Hölzer S (2000) Studie zur Diagnostik, Therapie und Verlauf des Schilddrüsenkarzinoms. Justus-Liebig-Universität Gießen Institut für Medizinische Informatik
54. Jackson CE, Tashjian AH, Block MA (1973) Detection of medullary thyroid cancer by calcitonin assay in families. *Ann Intern Med* 78: 845-52
55. Junginger T (1999) Leitlinie: Diagnostik und Therapie maligner Schilddrüsentumoren. In: Junginger T, Hossfeld DK, Müller RP (Hrsg) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltrakts und der Schilddrüse. Demeter Stuttgart: 204-13
56. Junginger T, Niemann U (2002) Maligne Tumoren der Schilddrüse. In: Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM (Hrsg) Chirurgische Onkologie. Thieme Stuttgart, New York, 570-96
57. Kahky MP, Weber RS (1993) Complications of surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin N Am* 73: 307-21
58. Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH (2000) Medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 5: 1139-48

59. Knijpens JL, Hansen B, Hamming JF, Ribot JG, Haak HR, Coebergh JW (1998) Trends in treatment and long-term survival of thyroid cancer in southeastern netherlands 1960-1992. *Eur J of Cancer* 34: 1235-41
60. Kober F, Wolf G, Depisch D, Galvan G, Keminger K, et al. (1990) Schilddrüsenkarzinom. In: Steindorfer P (Hrsg) *Manual der chirurgischen Krebstherapie*. Springer Wien, New York: 35-48
61. Ladurner D, Hofstädter F (1983) Zur Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms im Tiroler Strumaendemiegebiet. *Langenbecks Arch Chir* 360: 267-77
62. Lang W, Attay Z, Georgii A (1978) The cytological classification of follicular tumors in the thyroid gland. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 378: 199-211
63. Lennquist S (1986) Surgical strategy in thyroid carcinoma: a clinical review. *Acta Chir Scand* 152: 321-38
64. Lennquist S (1987) The thyroid nodule : diagnosis and treatment. *Surg Clin North Am* 67: 213-32
65. Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB (1997) Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol* 15: 2067-75
66. Lind P, Langsteger W, Molnar M, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Gomez I (1998) Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid* 12: 1179-83
67. Lo Cy, Lam Ky, Wan Ky (1999) Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 177: 337-9
68. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo P (1997) Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: A retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3553-61
69. Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, Skinnari P, Sundblad R, Willems J (1979) Aspiration biopsy cytology (ABC) in tumors of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg Clin North Am* 59: 3-18
70. Löwhagen T, Willems JS, Lundell G, Sundblad R, Granberg PO (1981) Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. *World J Surg* 5: 61-70
71. Marzano LA, Porcelli A, Biondi B, Lupoli G, Delrio P, Lombardi G, Zarrilli L (1995) Surgical management and follow-up of medullary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 59: 162-8
72. Mazzaferri EL, Jhiang SM (1994) Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97: 418-38
73. Mazzaferri EL, Young RL (1981) Papillary thyroid carcinoma – a 10 year follow up report of the impact of therapy in 567 patients. *Am J Med* 70: 511-23
74. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor W (1986) Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 61: 977-96

75. Niederle B, Soliman T, Fritsch A (1995) Die chirurgische Therapie maligner Schilddrüsentumoren. In: Boeckl O, Waclawiczek HW (Hrsg) Standards in der Chirurgie. Zuckschwerdt München, Bern, Wien, New York: 33-35
76. Nilson O, Lindberg J, Zedenicus J (1998) Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25 year period. *World J Surg* 22: 725-30
77. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Suzuki A, Manabe Y, Hosoda Y (1983) Familial occurrence of differentiated, nonmedullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 12: 565-71
78. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL (2004) Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130: 819-24
79. Passler C, Scheuba C, Prager G, et al. (1999) Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis. *Langenbeck's Arch Surg* 384: 284-93
80. Pelizzo MR, Toniato A, Grigoletto R (1997) Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma: uni- and multivariate analysis of prognostic factors (TNM-classification: Staging System Included). *J Exp Clin Cancer Res* 16: 261-5
81. Petti GH (1992) Thyroid and parathyroid disease. In: Meyerhoff WL, Rice DH (eds.) *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Saunders Philadelphia: 779-801
82. Petti GH, Rowe M (1998) Concepts for thyroid surgery. *Am J Otolaryngol* 19: 387-93
83. Raue F, Kotzerke J, Reinwein D (1993) Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients from the german medullary thyroid carcinoma register. *Clin Invest* 71: 7-12
84. Refetoff S, Harrison J, Karanfilski BT, Kaplan EL, DeGroot LJ, Bekerman C (1975) Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N Engl J Med* 292: 171-5
85. Riccabona G (1987) *Thyroid cancer: its epidemiology, clinical features and treatment*. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 6-50
86. Rodriguez-Cuevas S, Labastida-Almendaro S, Cortes-Arroyo H, Lopez-Garza J, Barroso-Bravo S (2002) Multifactorial analysis of survival and recurrences in differentiated thyroid cancer. Comparative evaluation of usefulness of AGES, MACIS, and risk group scores in Mexican population. *J Exp Clin Cancer Res* 21: 79-86
87. Roesler H (1987) Thyroid suppression and radioiodine treatment for thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 778-9
88. Röher HD (2001) *Maligne Schilddrüsentumoren*. In: Siewert JR (Hrsg) *Chirurgie*. 7.Aufl. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 518-22
89. Röher HD (1999) *Kommentar: Diagnostik und Therapie maligner Schilddrüsentumoren*. In: Junginger T, Hossfeld DK, Müller RP (Hrsg) *Leitlinien zur Diagnostik und*

- Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltrakts und der Schilddrüse. Demeter Stuttgart: 214-7
90. Röher HD (1990) Chirurgie der Schilddrüse. In: Röher HD (Hrsg), Breitner Chirurgische Operationslehre, Bd. 1. 2.Aufl. Urban und Schwarzenberg München, Wien, Baltimore: 89-113
 91. Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS (1986) Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 10: 612-22
 92. Sakamoto A (1997) Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: an aggressive type of tumour arising from thyroid follicular epithelium. In: Schmid KW, Böcker W (Hrsg) *Thyroid pathology – current topics in pathology*, vol 91. Springer Berlin, Heidelberg: 45-50
 93. Samaan NA, Schultz PA, Hidney RC, et al. (1992) The results of various modalities of treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. A retrospective review of 1599 patients. *Clin Endocrinol Metab* 75: 714-20
 94. Sanders LE, Silvermann M (1998) Follicular and Hürthle cell carcinoma: Predicting outcome and directing therapy. *Surgery* 124: 967
 95. Scheumann GFW, Wegener G, Gimm O, Dralle H (1993) Lymphknotenmetastasierung beim papillären Schilddrüsenkarzinom. Bedeutung für Prognose und chirurgische Therapie. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek HW (Hrsg) *Struma maligna - derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie*. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 231-7
 96. Schmid KW, Dockhorn-Dowrniczak B, Böcker W (1993) Intraoperative Gefrierschnittdiagnostik der Schilddrüse. Möglichkeiten und Grenzen einer Methode. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P Waclawiczek HW (Hrsg) *Struma maligna - derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie*. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 207-15
 97. Schmid KW, Tötsch M, Hittmair A, Feichtinger H, Ladurner D, Hofstädter F (1989) Frequency of medullary thyroid carcinoma in an endemic area. *Mod Pathol* 2: 90-3
 98. Schmid KW, Tötsch M, Öfner D, Böcker W, Ladurner D (1997) Minimally invasive follicular thyroid carcinoma: a clinicopathological study. In: Schmid KW, Böcker W (eds) *Thyroid pathology – current topics in pathology*, vol 91. Springer Berlin, Heidelberg: 37-44
 99. Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME, Arnold JE, Ryo UY, Pinsky S, Colman M, Arnold MJ, Frohman LA (1977) Plasma thyreoglobulin in detecting thyroid carcinoma after child head and neck radiation. *Ann Intern Med* 86: 29-34
 100. Schottenfeld D (1985) Epidemiology, etiology, and pathogenesis of head and neck cancer. In: Chretien PB, Johns ME, Shedd DP, Strong EW, Ward PH (eds) *Head and neck cancer*, vol 1. Decker Philadelphia: 6-18

101. Schröder S, Dralle H (1989) Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma. In: Pfeiffer EF, Reaven GM, Hetzel WD, Hoffmann AR, Raue F, Gagel RF (eds) Hormone and metabolic research – supplement series volume no 21. Thieme Stuttgart, New York: 26-8
102. Schröder S, Pfannenschmidt N, Dralle H, Arps H, Böcker W (1984) The encapsulated follicular carcinoma of the thyroid. A clinicopathological study of 35 cases: *Virchow Arch* 402: 259-73
103. Schultz AC (1980) Childhood irradiation and the incidence of thyroid cancer. *Minn Med* 63: 535-8
104. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, Schlumberger M (2003) Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2070-5
105. Sebastian O, Gonzalez JMR, Parizio PP, et al. (2000) Papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 135: 272-7
106. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW (1993) Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Am J Surg* 166: 331-5
107. Shaha AR (2004) Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope* 114: 393-402
108. Shaha AR, DiMaio T, Webber C, Jaffe BM (1990) Intraoperative decision making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section. *Surgery* 108: 964-71
109. Shaha AR, Shah JP, Loree TR (1997) Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. *Ann Surg Oncol* 4: 328-33
110. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T (1998) Preoperative staging of the thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Europ J Radiology* 29: 4-10
111. Shin DH, Mark EJ, Suen HC, Grillo HC (1993) Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Human Pathol* 24: 866-70
112. Shingu K, Sugeno A, Kobayashi S, et al. (1997) Postoperative outcome of insufficient surgery for small differentiated thyroid carcinoma. *Jpn J Surg* 27: 491-4
113. Shore RE (1992) Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* 131: 98
114. Simon D, Witte J, Cupisti K, et al. (1998) Das postoperativ zufällig entdeckte Schilddrüsenkarzinom. *Viszeralchirurgie* 33: 106-11

115. Smeds S, Madsen M, Rüter A, Lennquist S (1984) Evaluation of preoperative diagnosis and surgical management of thyroid tumors. *Acta Chir Scand* 150: 513-9
116. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R (1998) The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 228: 320-30
117. Stoffer SS, van Dyke DL, Bach JV, Szpunar W, Weiss L (1986) Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Med Genet* 25: 775-82
118. Sungler P, Lexer G, Holzinger J, Waclawiczek HW, Boeckl O, Galvan G, Pimpl W (1995) Das suspekthe Zellpunktat - differenziertes chirurgisches Vorgehen. In: Boeckl O, Waclawiczek HW (Hrsg) *Standards in der Chirurgie*. Zuckschwerdt München, Bern, Wien, New York: 27-32
119. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, Bigos ST et al. (1998) Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 129: 622-7
120. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A (1994) Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery in anaplastic thyroid cancer group. *Cancer* 74: 1348-54
121. Thijs LG, Wiener JD (1976) Ultrasonic examination of the thyroid gland, possibilities and limitations. *Am J Med* 60: 96-105
122. Tielens ET, Sherman S, Hruban RH, Ladenson PW (1994) Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 73: 424-31
123. Tisell LE, Hansson G, Jansson S (1989) Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid. In: Pfeiffer EF, Reaven GM, Hetzel WD, Hoffmann AR, Raue F, Gagel RF (eds) *Hormone and metabolic research – supplement series volume no 21*. Thieme Stuttgart, New York: 29-31
124. Tsang RW, Brierly JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB (1998) The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 82: 375-88
125. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C (1985) Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 55: 794-804
126. Tzavara I, Vlassopoulou B, Alevizaki C, Koukoulis G, Tzanela M, Koumoussi P, Sotsiou F, Thalassinou N (1999) Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from Greece. *Clin Endocrinol* 50: 643-51
127. UICC (1997) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 5.Aufl. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 44-7
128. UICC Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (2002) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 6.Aufl. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 49-52

129. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA (1990) Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Cancer* 9: 321-30
130. Williams ED (1980) Pathology and natural history. In: Duncan W (ed) *Thyroid cancer*. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 47-55
131. Woolner LB (1971) Thyroid carcinoma : pathologic classification with data on prognosis. *Semin Nucl Med* 1: 481-502
132. Zidan J, Kassem S, Kuten A (2000) Follicular carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors, treatment and survival. *Am J Clin Oncol* 23: 1-5

7. Anhang

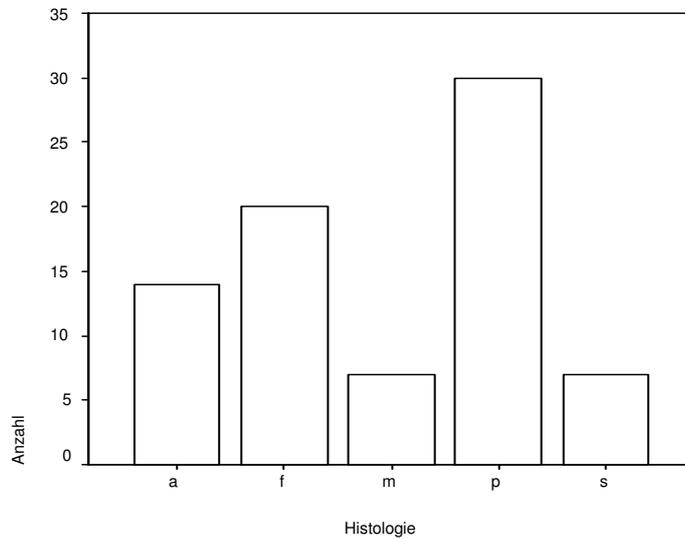


Abb.7: Verteilung der histologischen Typen

Tab.31: Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinome

Alter in Jahren	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	Gesamt
abs. Anzahl	0	2	3	5	13	14	17	17	4	3	78
%	0	2,6	3,8	6,4	16,7	17,9	21,8	21,8	5,1	3,8	100%

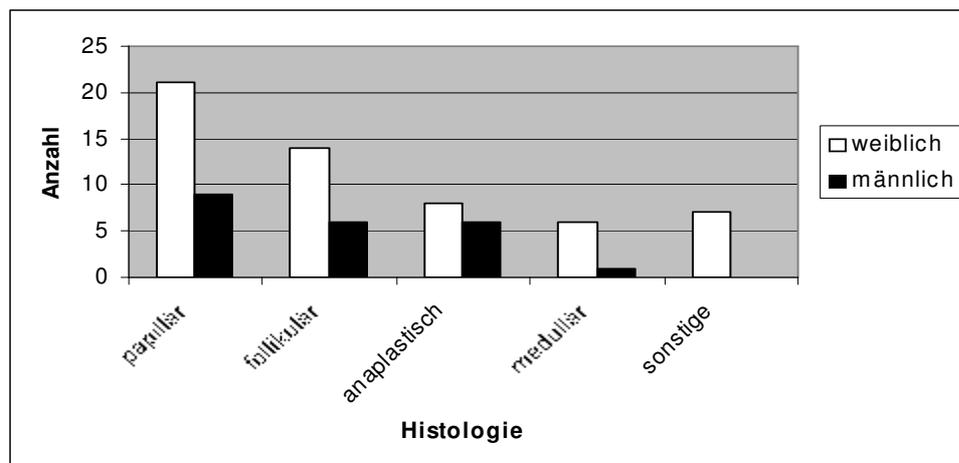


Abb.8: Verteilung der histologischen Typen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tab.32: Präoperative Diagnosestellung in Abhängigkeit vom histologischen Typ

	papillär		follikulär		anaplastisch		medullär	
gesichert	11	38%	3	22%	6	42%	1	25%
verdächtig auf	8	28%	2	14%	4	29%	2	50%
nicht erkennbar	10	34%	9	64%	4	29%	1	25%
Summe	29	100%	14	100%	14	100%	4	100%

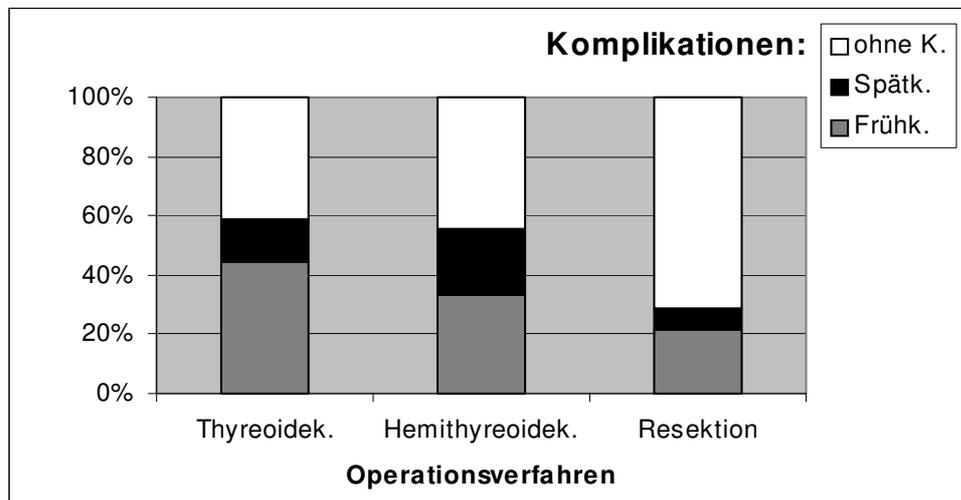


Abb.9: Komplikationen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

8. Lebenslauf

Name		Christoph Maximilian Koch
Adresse		Werderring 12 79098 Freiburg
Geburtsdatum/-ort		21.Juli 1977, München
Nationalität		deutsch
Familienstand		ledig
Schulbildung	09/84 - 07/88	St. Anna-Grundschule, München
	09/88 - 07/97	Humanistisches Maximiliansgymnasium, München
Schulabschluß	07/97	Abitur
Studium (Inland)	10/98 - 05/05	Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg i. Br.
	08/00	Ärztliche Vorprüfung
	08/01	1.Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	03/04	2.Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	05/05	3.Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Studium (Ausland)	09/01 – 02/02	Studium der Humanmedizin an der Seconda Universita' di Napoli, Neapel
Berufserfahrung	03/01	Famulatur in der medizinischen Klinik des Conradie Hospital, Kapstadt
	03/02	Famulatur in der chirurgischen Poliklinik des Klinikum rechts der Isar, München
	09/02	Famulatur in der gynäkologischen Praxis Dr. P. Koch, München
	02/03	Famulatur in der anästhesiologischen Abteilung des Josefskrankenhauses, Freiburg
	03/03	Famulatur in der unfallchirurgischen Abteilung der Uniklinik Freiburg
	04/04 – 08/04	Chirurgie-Tertial in der Allgemein-/Visceral- und der Unfallchirurgie der Uniklinik Freiburg
	08/04 – 11/04	Wahl-Tertial in der orthopädischen Uniklinik Balgrist, Zürich
	11/04 – 02/05	Innere-Tertial in der medizinischen Klinik der Uniklinik Freiburg

9. Danksagung

Herzlichst möchte ich mich für die immer freundliche Unterstützung von Prof. Dr. Ruf bedanken. Trotz der in den vergangenen Jahren ständigen Umstrukturierungen des Gesundheitswesens, sowie des Medizinstudiums, die zusätzlich zum klinischen Alltag seine Zeit in Anspruch genommen haben, fand er dennoch immer viel Zeit, mir mit gutem Rat und konstruktiver Hilfe beim Erstellen dieser Studie zur Seite zu stehen.

Melanie Schanz, Laura Richert und David Koch danke ich für wiederholte Beratung und Unterstützung in Computerfragen.