

**Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. W. T. Knoefel

**Chirurgie papillärer Schilddrüsenkarzinome am Universitätsklinikum Düsseldorf
Operationen und Langzeitverlauf der Patienten 1998-2008**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Kim Goldschmidt

2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Cupisti

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Schott

Zusammenfassung

Einleitung: Papilläre Schilddrüsenkarzinome sind mit einem Anteil von bis zu 80 % die häufigsten malignen Tumoren der Schilddrüse. Sie stellen sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie und Nachsorge sehr spezielle Anforderungen; Stichwörter hierzu seien der Verzicht auf bildgebende Diagnostik mit jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln und die Möglichkeiten der Radiojodtherapie, aber auch die grundsätzlich bessere Prognose auch im Falle einer stattgehabten Metastasierung.

In der vorliegenden Dissertation untersuchten wir den Verlauf und das *Outcome* von Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen, die am Universitätsklinikum Düsseldorf über einen Zeitraum von elf Jahren (1998-2008) operiert wurden.

Patienten und Methoden: Im Beobachtungszeitraum 1998 bis 2008 wurden 311 Patienten mit der Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt. Anhand der Patientenakten wurden retrospektiv Daten erfasst, gesammelt und ausgewertet.

Eine Besonderheit dieser Arbeit lag darin, dass im betrachteten Zeitraum eine Klassifikationsänderung der UICC von der 5. Auflage auf die 6. Auflage am 01.01.2003 stattgefunden hat. Daher mussten Patienten aus den beiden verschiedenen Klassifikationen zunächst getrennt aufgeführt, danach „übersetzt“ und zusammengeführt werden, damit am Ende ein einheitliches Gesamtkollektiv betrachtet werden konnte.

Ergebnisse: Frauen sind 2,5-mal häufiger betroffen als Männer und das mediane Erstmanifestationsalter lag bei 47 Jahren. Knapp 40 % der Patienten, inklusive solche mit Mikrokarzinomen, wiesen Lymphknotenmetastasen auf. Fernmetastasen wurden bei etwa 8 % der Patienten nachgewiesen.

Die Patienten hatten insgesamt eine gute Prognose. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag bei 92 %. Die prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen bleibt weiterhin unklar, zumindest führten sie nicht zu einer deutlichen Verschlechterung der Überlebensprognose. Anders sah es bei Fernmetastasen aus, hier lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben nur bei 57 %.

Diskussion: Die stattgehabte Klassifikationsänderung der UICC, die in dieser Arbeit beleuchtet wurde, hat hinsichtlich prognostischer Parameter nichts Erkennbares geleistet. Es gab erwartungsgemäß einen *Shift* von den T2- zu den T1-Tumoren und von den T4- zu den T3-Tumoren, der aber keinerlei Behandlungskonsequenz hatte. Negativ ist zu vermerken, dass der Begriff des Mikrokarzinoms vom T1-Tumor abgekoppelt wurde, so dass es im Alltag eher zu Missverständnissen kommen könnte. Neue Techniken wie das Neuromonitoring haben die Schilddrüsenchirurgie insgesamt, besonders aber die Chirurgie der Karzinomrezidive sicherer gemacht. In der Zukunft wird es interessant sein zu sehen, ob diese insgesamt doch schon sehr guten Ergebnisse weiter verbessert werden können. Notwendig hierfür wird nicht zuletzt eine frühere Diagnostik und primäre Einweisung in ein spezialisiertes Zentrum sein.

Abkürzungen

¹³¹ I	Jod	N	Lymphknotenbefall
A.	Arteria	N.	Nervus
Abs.	Absatz	ND	Neck Dissektion
bzw.	beziehungsweise	Nr.	Nummer
ca.	circa	NRW	Nordrhein-Westfalen
cm	Zentimeter	NW	Nordrhein-Westfalen
CT	Computertomographie	o.g.	oben genannten
d.h.	das heißt	PET	Positronen-Emissions- Tomographie
et al.	et alii	R	Resektion
FDG-PET	Fluorodesoxyglucose- Positronen-Emissions- Tomographie	RJT	Radiojodtherapie
ggf.	gegebenenfalls	S.	Satz
Gy	Gray	T	Tumorgröße
HHU	Heinrich-Heine-Universität	Tc	Technetium
i.V.m.	in Verbindung mit	TNM	Tumor, Lymphknoten, Me- tastasen
m	männlich	TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
M	Fernmetastasierung	U.	Unbekannt
M.	Musculus	u.v.m.	und vieles mehr
MGNW	Meldegesetz Nordrhein- Westfalen	UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
mm	Millimeter	UKD	Universitätsklinikum Düs- seldorf
MRT	Magnetresonanztomographie	vs.	versus
mSv	Millisievert	W	weiblich
mU/l	Milliunits (Enzymaktivität) pro Liter	WHO	Weltgesundheitsorganisation
N	Anzahl	z.B.	zum Beispiel

Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Vorwort.....	1
1.2	Schilddrüsenkarzinome.....	2
1.2.1	Formen des papillären Schilddrüsenkarzinoms	2
1.2.2	Inzidenz.....	3
1.2.3	Risikofaktoren.....	5
1.2.4	Symptomatik.....	5
1.2.5	Diagnostik.....	5
1.2.6	Therapie	7
1.2.7	Radiojodtherapie.....	11
1.2.8	Prognose.....	13
1.3	Fragestellung.....	16
2	Patienten und Methoden	17
2.1	Allgemeines Studiendesign.....	17
2.1.1	Retrospektive Datenerfassung	17
2.1.2	Statistik	17
2.1.3	Deskriptive Statistik.....	17
2.1.4	Patientenkollektiv	18
2.2	Datenerfassung.....	18
2.2.1	Tumordokumentationszentrum.....	18
2.2.2	Chirurgisches Archiv	18
2.2.3	Pathologisches Archiv	18
2.2.4	Archiv in Jülich.....	19
2.2.5	Einwohnermeldeamt	19
2.3	Einschlusskriterien.....	20
2.3.1	Histologie.....	20
2.3.2	Ort der Operation	20
2.3.3	ausreichende Vollständigkeit der Daten	21

2.4	Ausschlusskriterien.....	21
2.5	Erfasste Parameter	21
2.5.1	Geschlecht.....	21
2.5.2	Alter	21
2.5.3	Tumorstadium.....	22
2.5.4	Lymphknotenmetastasen.....	22
2.5.5	Fernmetastasen.....	22
2.5.6	Resektion.....	23
2.5.7	Erstdiagnose.....	23
2.5.8	Ort der Erstoperation.....	23
2.5.9	Operationsart.....	23
2.5.10	Operationsanzahl.....	23
2.5.11	Radiojodtherapie	23
2.5.12	Überleben.....	24
2.6	Analyse	24
2.6.1	Univariate Analyse.....	24
2.6.2	Multivariate Analyse.....	24
2.7	Klassifikation der UICC	25
2.7.1	TNM-Stadieneinteilung	25
2.7.2	Risikostadieneinteilung.....	27
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Stammdaten	28
3.1.1	Geschlecht.....	28
3.1.2	Alter bei Erstdiagnose.....	29
3.1.3	Altersgruppen.....	29
3.1.4	Ort der Erstoperation.....	30
3.2	Tumorstadium.....	31
3.2.1	UICC 5. Auflage	31
3.2.2	UICC 5. Auflage überführt in 6. Auflage.....	32
3.2.3	UICC 6. Auflage.....	32

3.2.4	Gesamtkollektiv	33
3.3	Lymphknotenmetastasen	34
3.4	Fernmetastasen.....	36
3.5	Risikostadieneinteilung.....	37
3.6	Operation	37
3.6.1	Operationsanzahl.....	38
3.6.2	Operationsstatistik UKD vs. auswärts voroperiert.....	38
3.7	Radiojodtherapie	40
3.8	<i>Follow up</i>	42
3.9	Univariate Überlebensdaten.....	43
3.9.1	Gesamtüberleben.....	43
3.9.2	Einfluss des Geschlechtes	44
3.9.3	Einfluss der Altersgruppen	45
3.9.4	Einfluss vom Tumorstadium.....	46
3.9.5	Einfluss von Lymphknoten	47
3.9.6	Einfluss von Fernmetastasen.....	48
3.9.7	Einfluss der Resektion	49
3.10	Multivariate Überlebensdaten.....	50
3.10.1	Geschlecht und Altersgruppen unter 45 Jahre	50
3.10.2	Geschlecht und Altersgruppen über 45 Jahre	51
4	Diskussion.....	52
4.1	Geschlechtsverteilung.....	52
4.2	Alter bei Erstdiagnose.....	53
4.3	Tumorstadium.....	54
4.4	Vergleich der Klassifikationen	55
4.5	Lymphknotenmetastasen	57
4.6	Fernmetastasen.....	57
4.7	Operation	59
4.8	Radiojodtherapie.....	59

5	<i>Follow up</i> / Überleben	61
5.1	Gesamtüberleben	61
5.2	Geschlecht.....	62
5.3	Altersgruppen.....	62
5.4	Tumorstadium.....	63
5.5	Lymphknoten	63
5.6	Fernmetastasen.....	63
5.7	Resektion	64
5.8	Verstorben.....	65
5.9	Schlussfolgerung.....	65
6	Literaturliste.....	67

1 Einleitung

1.1 Vorwort

„Schilddrüsenkrebs macht bei Frauen etwa 1,9 %, bei Männern 0,7 % aller bösartigen Neubildungen aus und verursacht 0,5 bzw. 0,2 % aller Krebssterbefälle.“ (1)

Die Entwicklung von Inzidenz und Mortalität hat sich jedoch in den letzten Jahren verändert. Die Sterberaten haben in Deutschland um mehr als 40 % abgenommen, die Zahl der Neuerkrankungen jedoch erheblich zugenommen. Gerade in Jodmangelgebieten, entsprechend Teilen unseres Lebensraumes ist die Inzidenz angestiegen, was dem Tumor eine besondere Aufmerksamkeit verleiht (1).

Papilläre Schilddrüsenkarzinome sind mit einem Anteil von 50 bis 80 % die häufigsten malignen Tumoren der Schilddrüse (2, 3). Sie sind in ihrem biologischen Verhalten durchaus unterschiedlich im Vergleich zu anderen soliden Organumoren, z.B. des Gastrointestinaltraktes oder der Lunge. Sie stellen sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie und Nachsorge völlig andere Anforderungen an die behandelnden Ärzte als letztgenannte Tumoren, Stichwörter hierzu seien der Verzicht auf bildgebende Diagnostik mit jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln und die Möglichkeiten der Radiojodtherapie, aber auch die grundsätzlich bessere Prognose auch im Falle einer stattgehabten Metastasierung.

Die Chirurgische Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf versteht sich mindestens seit 1986 und in fortgesetzter Tradition ganz besonders auch als Exzellenzzentrum für endokrine Chirurgie.

Dazu gehören immer auch die wissenschaftliche Aufarbeitung der erreichten Ziele auf den aktuellen Stand und der kritische Vergleich mit den Daten der Vergangenheit.

In diesem Sinne steht die vorliegende Dissertation in einer Tradition von Arbeiten, die sich mit dem klinischen Verlauf von papillären Schilddrüsenkarzinomen beschäftigen (siehe Andreas Rotering (1986): Das Schilddrüsenkarzinom. Eine retrospektive Untersuchung am Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik A Düsseldorf. von 1977 - 1982. (4)).

In der hier vorliegenden Dissertation untersuchten wir den Verlauf und das *Outcome* von Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen, die am Universitätsklinikum Düsseldorf über einen Zeitraum von elf Jahren (1998-2008) operiert wurden.

Eine Besonderheit dieser Arbeit liegt nun darin, dass im betrachteten Zeitraum eine Klassifikationsänderung der UICC von der 5. Auflage auf die 6. Auflage am 01.01.2003 stattgefunden hat.

In der folgenden Dissertation werden zunächst Patienten aus den beiden verschiedenen Klassifikationen getrennt aufgeführt, danach „übersetzt“ und zusammengeführt, damit am Ende ein einheitliches Gesamtkollektiv betrachtet werden kann.

1.2 Schilddrüsenkarzinome

Histologisch gibt es 15 verschiedene Schilddrüsenkarzinome, davon sind die folgenden vier von größerer Bedeutung, da sie zusammen 90 % aller Schilddrüsenkarzinome ausmachen: Papilläre und folliculäre Schilddrüsenkarzinome, die als differenzierte Schilddrüsenkarzinome zusammengefasst werden, sowie das undifferenzierte, anaplastische Karzinom und das medulläre oder C-Zell-Karzinom (2).

Diese Dissertation beschäftigt sich ausschließlich mit den papillären Schilddrüsenkarzinomen.

1.2.1 Formen des papillären Schilddrüsenkarzinoms

Die papillären Schilddrüsenkarzinome werden laut WHO wie folgt untergliedert: papilläre Mikrokarzinome, gekapselte papilläre Schilddrüsenkarzinome, folliculäre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms (der sogenannte Lindsay-Tumor), diffus sklerosierende Variante, das oxyphile (onkozytäre) Schilddrüsenkarzinom, auch Hürthelzellkarzinom genannt, und das okkulte Karzinom. (5, 6)

Von einem Mikrokarzinom spricht man, wenn der Durchmesser eines papillären Karzinoms bis zu 1 cm beträgt. Beim papillären Mikrokarzinom ist anzumerken, dass bis heute keine Einigkeit darüber besteht, wie radikal die therapeutische Vorgehensweise sein muss (2, 7).

Das papilläre Mikrokarzinom wird meist postoperativ und unerwartet im Resektat gefunden. Damit im Zusammenhang steht der Begriff des okkulten Karzinoms. Dabei handelt es sich um ein klinisch nicht manifestes Mikrokarzinom, das vermutlich im Erwachsenenalter entsteht, jedoch „okkult“ bleibt. Bei autoptischen Untersuchungen findet sich nach feingeweblicher Aufarbeitung eine Inzidenz für das okkulte papilläre Karzinom von 5 bis 35 %. (8, 9)

Beim sogenannten Lindsay-Tumor handelt es sich um die folliculäre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms, die 23 bis 41 % der papillären Schilddrüsenkarzinome (9) ausmacht. Der Tumor hat einige folliculäre Strukturen, ist aber im Gesamtbild doch der

Zelltyp des papillären Schilddrüsenkarzinoms mit charakteristischen Milchglaskernen und tritt bevorzugt bei jungen Frauen auf (10, 11).

Gekapselte Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms betragen rund 10 % (9) und sind rundherum mit einer Bindegewebskapsel umgeben. Die Prognose von Patienten mit gekapselten papillären Schilddrüsenkarzinomen ist besser als die Prognose der Patienten mit nicht gekapselten Karzinomen.

Die diffus sklerosierende Variante tritt häufiger bei jungen Patienten auf. Sie ist mit 2 % der papillären Schilddrüsenkarzinome eher selten. Bedingt durch das diffus sklerosierend wachsende Gewebe ist in der Struma kein Knoten tastbar und sie wird daher häufig mit einer Autoimmunthyreoiditis verwechselt. Die Prognose der diffus sklerosierenden Variante ist ungünstiger als die Prognose des typischen papillären Schilddrüsenkarzinoms.

Das oxyphile (onkozytäre) Karzinom, auch Hürthelzellkarzinom genannt, hat eine typische papilläre Architektur, ist aber weitaus aggressiver als das typische papilläre Schilddrüsenkarzinom. Es speichert nur schwach Radiojod (2, 12).

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom bildet typischerweise papillenartige Auswüchse sowie runde Verkalkungen, sogenannte Psammomkörperchen, aus, die jedoch zur Diagnosestellung nicht zwingend vorhanden sein müssen. Die Morphologie der Zellkerne ist entscheidend. Milchglaskerne, dachziegelartig gestapelte Kerne und Einkerbungen der Kerne sprechen für ein papilläres Schilddrüsenkarzinom. Viele papilläre Schilddrüsenkarzinome besitzen follikuläre Anteile. Diese Tumoren sind Mixtumoren, zählen jedoch immer zu den papillären Schilddrüsenkarzinomen, da die Mixtumoren dasselbe klinische Verhalten wie rein papilläre Schilddrüsenkarzinome aufweisen (9, 13).

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist in 18 bis 87 % der Fälle multifokal in der Schilddrüse verteilt (7).

1.2.2 Inzidenz

Schilddrüsenkarzinome sind sehr selten mit 0,7 bis 1,9 % aller Karzinome bei Erwachsenen 2008 in Nordrhein-Westfalen (1), aber die Zahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) stieg in den letzten Dekaden an (1, 3, 14). Das vermehrte Auffinden von Neuerkrankungen ist dabei vermutlich durch eine verbesserte Diagnostik sowie gezielte Informationskampagnen begründet (1, 2, 15).

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom wies 1998 eine Neuerkrankungsrate in Nordrhein-Westfalen bei Männern von 1,7 und Frauen von 3,5 pro 100.000 Einwohner auf. 2008 jedoch betrug die Neuerkrankungsrate bereits 4,1 Männer sowie 7,9 Frauen pro 100.000 Einwohner (Abb. 1 und 2) (1).



Abb. 1: Inzidenz Schilddrüsenkrebs bei Frauen (NRW) (1)

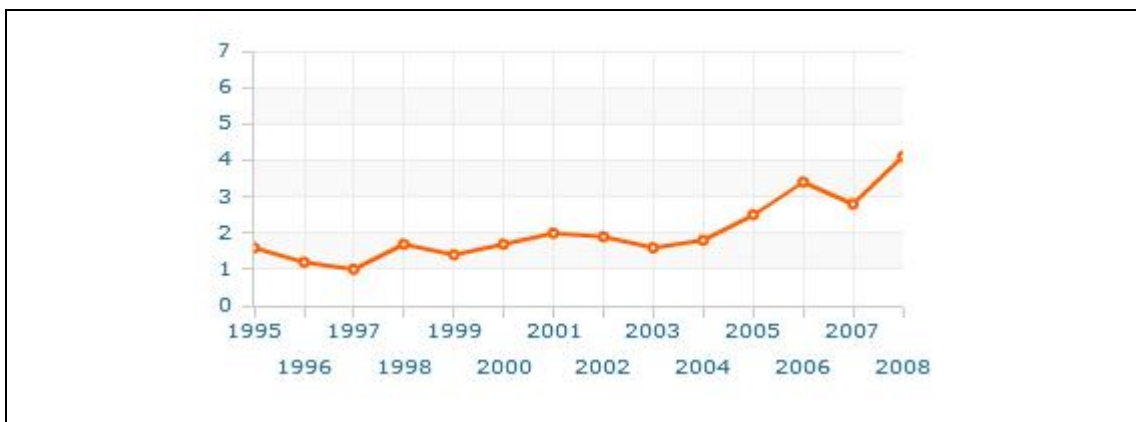


Abb. 2: Inzidenz Schilddrüsenkrebs bei Männern (NRW) (1)

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist mit 50 bis 80 % der malignen Schilddrüsentumoren das häufigste Schilddrüsenkarzinom. Das zweithäufigste Malignom der Schilddrüse ist das follikuläre Karzinom mit 20 bis 40 %, gefolgt vom C-Zell-Karzinom mit 4 bis 10 % und dem eher seltenen anaplastischen Karzinom (2, 8–10, 13, 16). Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer (2, 12, 13, 17). Die Frauen-zu-Männer-Ratio ist fast 3:1 und abhängig vom Patientenalter. Bei Kindern ist die Geschlechtsverteilung gleich (9, 11). Bei Jugendlichen unter 19 Jahren ist die Ratio 3,2:1, bei Patienten zwischen 20 und 45 Jahren 3,6:1 und bei Patienten über 45 Jahren 2,8:1(15).

Papilläre Schilddrüsenkarzinome treten in allen Lebensdekaden auf. Im Mittel sind die Patienten 49 Jahre und zwischen 15 und 84 Jahren alt. Ein Peak liegt bei Patienten im Alter zwischen 30 bis 50 Jahren (13, 15).

Auch wenn das manifeste Schilddrüsenkarzinom selten ist, werden jedoch in Autopsien bis zu 36 % Mikrokarzinome gefunden, wobei die klinische Bedeutung solcher Befunde kontrovers beurteilt wird (2, 9).

1.2.3 Risikofaktoren

Risikofaktoren für das Auftreten eines Schilddrüsenmalignoms sind Bestrahlungen im Halsbereich, vor allem im Kindes- und Jugendalter. Das Risiko bleibt auch Jahrzehnte danach erheblich erhöht (8, 12, 16). Zwischen 1920 und 1960 wurden Patienten gehäuft mit Bestrahlungen behandelt (z.B. wegen Akne, Tuberkulose im Nacken, Pilzbefall auf der Kopfhaut, chronischem Husten, Thymusvergrößerung u.v.m.). Danach kam es bei 10 % der Patienten mit einer Latenz von 30 Jahren zu Schilddrüsenkrebs (9, 15).

Die erhöhte Strahlenbelastung nach dem Reaktorunglück in Tschernobyl 1986 führte zu einem Anstieg der an Schilddrüsenkrebs erkrankten Kinder und Jugendlichen in der belasteten Region, von 2 bis 5 Fälle pro Jahr zwischen 1986 und 1988 auf 59 bis 79 Fälle pro Jahr in den Jahren 1991 bis 1993 (17). Auch nach dem Atombombenabwurf 1945 in Japan erkrankten 7 % der Bevölkerung an Schilddrüsenkrebs (15).

Bekannte Autoimmunerkrankungen, wie Morbus Basedow, ergeben für das papilläre Schilddrüsenkarzinom nur ein gering erhöhtes Risiko. Ein Jodmangel oder eine Radiojodtherapie gelten hingegen nicht als auslösende Faktoren für ein Schilddrüsenkarzinom (17).

Letztlich entstehen jedoch die meisten Schilddrüsenkarzinome ohne erkennbaren Grund (9).

1.2.4 Symptomatik

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom hat typischerweise keine Frühsymptome. Die Schilddrüsenfunktion wird durch das papilläre Schilddrüsenkarzinom nicht verändert, so dass das Routine-Labor keine Rückschlüsse erlaubt.

Befunde im Frühstadium können wachsende Knoten und gelegentlich auch Druckschmerzhaftigkeit sein. Im fortgeschrittenen Stadium kann Heiserkeit auf eine Infiltration des N. recurrens hinweisen. Auch vergrößerte Lymphknoten und eine mangelnde Schluckverschieblichkeit der Schilddrüse mit derber Konsistenz treten im Spätstadium auf (8–10, 15–17).

1.2.5 Diagnostik

Die Herausforderung der Diagnostik liegt darin, das relativ seltene Schilddrüsenkarzinom von den häufigeren gutartigen Läsionen zu differenzieren. 200 von 1000 Patienten weisen bei einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung einen Knoten auf. Demgegenüber liegt das Lebenszeitrisko für ein Schilddrüsenkarzinom bei 3:1000 (11–13, 17).

Die Diagnostik des papillären Schilddrüsenkarzinoms beinhaltet neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und Labor die bildgebende Diagnostik und die Feinnadelbiopsie, bzw. Zytologie (8, 17).

Bei der Anamnese werden besonders Risikofaktoren für das Auftreten von Malignomen erfragt, wie die Bestrahlung im Kindes- und Jugendalter. Das familiäre Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen ist für das papilläre Schilddrüsenkarzinom nicht von wesentlicher Bedeutung. Der Verlauf des Struma- und Knotenwachstums wird dokumentiert, außerdem das subjektive Beschwerdebild und eventuelle Schilddrüsenfunktionsstörungen. Schilddrüsenfunktionsstörungen treten beim papillären Schilddrüsenkarzinom sehr selten auf, so dass auch bei der körperlichen Untersuchung meist keine Änderungen des Gewichts oder des Appetits, Herzklopfen, veränderte Temperatur, Nervosität oder Haarausfall auftreten. Auch eine medikamentöse oder operative Vorbehandlung wird erfragt und dokumentiert.

Bei der körperlichen Untersuchung wird die Schilddrüse inspiziert und palpirt. Die Größe des Halsumfanges und die Beschaffenheit des Knotens werden dokumentiert. Darüber hinaus wird ein Lymphknotenstatus erhoben (17).

Wichtige Tumormarker im Labor bei Schilddrüsenkarzinomen sind Thyreoglobulin und Calcitonin. Calcitonin besitzt jedoch nur für das C-Zell-Karzinom eine hohe Spezifität und Sensitivität. Thyreoglobulin ist zwar ein schilddrüsenpezifischer Marker, jedoch kein tumorspezifischer Marker, sodass es nur für die Nachsorge von papillären Schilddrüsenkarzinomen eingesetzt werden kann. Der Laborwert des Thyreoglobulins wird sowohl vor als auch nach der Thyreoidektomie erfasst. In der Nachsorge nach vorhergegangener Thyreoidektomie sollte jedoch der Laborwert des Thyreoglobulins auf *Null* abfallen (11, 17).

Die bildgebende Diagnostik wird mit Sonografie und Szintigrafie erhoben.

Die Sonografie besitzt einen hohen Stellenwert in der Nachsorge und Diagnose von Schilddrüsenknoten und Lymphknoten. Durch die hohe Auflösung im Millimeter-Bereich ist die Sonografie eine sensitive Methode für die Beurteilung des Ausgangsbefundes und der Größenentwicklung eines Knotens. Eine genaue Differenzierung zwischen benignen und malignen Knoten ist jedoch nur auf Verdacht möglich (17).

In der Sonografie sind Hinweise für einen malignen Knotenbefund: Echoarmut, unscharfe Randbegrenzung, vermehrte Binnenvaskularisation und Kalkeinlagerungen (10, 17).

Die Szintigrafie differenziert anhand der Technetiumaufnahme (Tc 99m) zwischen mehranreichernden, warmen Knoten, und nicht anreichernden, kalten Knoten. Der szintigrafische Hinweis auf ein Malignom ist ein kalter Knoten, jedoch liegt das Malignitätsrisiko eines kalten Knotens nur bei knapp 5 % (16).

Zur Nachsorge ist die Radiojodganzkörperszintigrafie geeignet. Eine aktive Jodanreicherung von Schilddrüsengeweben zeigt verbliebenes Restgewebe nach einer vorausgegangenen Thyreoidektomie, lokale Metastasen und Fernmetastasen an. Therapeutisch wird dies im Anschluss mit der Radiojodtherapie genutzt (siehe Kapitel 1.2.7 Radiojodtherapie) (17).

Die Feinnadelaspiration kann den Hinweis aus Sonografie und Szintigrafie bestätigen. Sie wird bei verdächtigen Knoten > 1 cm durchgeführt. Hierbei wird mit Hilfe einer Nadel, sonographisch gesteuert, der verdächtige Knoten punktiert und Zellen aspiriert und in die Zytologie geschickt. Die Punktion muss gegebenenfalls wiederholt werden, wenn nicht genügend Zellmaterial gewonnen oder der Knoten verfehlt wurde. Bei erfahrenen Pathologen liegt die Sensitivität im Bereich von 65 bis 90 % und die Spezifität bei 70 bis 95 % (10, 11, 17). Bei einer Feinnadelbiopsie, meistens per Gewebestanze, wird eine Histologie gewonnen, was insbesondere beim anaplastischen Karzinom in der Differenzierung vom Lymphom eine Rolle spielt (10, 17).

Die Feinnadelaspiration ist ein minimal invasives Verfahren mit weniger Risiken als die Feinnadelbiopsie (Blutungsrisiko, Verschleppung von Karzinomzellen) (17).

1.2.6 Therapie

Die Therapie eines Schilddrüsenkarzinoms wurde bis in die fünfziger Jahre sehr unterschiedlich gestaltet. Die Therapie reichte von Tumorverkleinerung über subtotale Resektion bis hin zur totalen Tumorentfernung. In den darauf folgenden 20 Jahren wurden durch sorgfältigere Abklärung, bessere Diagnostik, operative Radikalität und Nachsorgeprogramme die Heilungs- bzw. Überlebenschancen verbessert. In den 80er-Jahren wurde dann von einigen Arbeitsgruppen neue Therapiekonzepte anhand von Tumormorphologie, Tumorstadium und Patientenalter, aufgestellt (18).

1.2.6.1 Therapie-Richtlinien

Evidenzbasierte Medizin ist die Grundidee von wissenschaftlich begründbaren medizinischen Handlungen. Die medizinische Versorgung soll auf Grundlage der aktuellen Wissensquellen und Daten begründet werden.

Klinische Studien werden dabei nach ihrer Aussagekraft klassifiziert. Die Einteilung der Klassen erfolgt dabei von A bis I, wobei A die höchste Evidenzklasse darstellt und somit wissenschaftlich am besten begründet ist.

- Klasse A ist belegt durch schlüssige Literatur von guter Qualität (Evidenzgrad Ia, Ib), die mindestens eine randomisierte Studie enthält, und empfiehlt die medizinische Handlung.

- Klasse B ist belegt durch gut durchgeführte, nicht randomisierte klinische Studien und ist eine Empfehlung. (Evidenzgrad IIa, IIb, III)
- Klasse C ist belegt durch Berichte und Meinungen von Experten oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten. Direkt anwendbare klinische Studien guter Qualität fehlen (Evidenzgrad IV).
- Klasse D sind Expertenmeinungen gegen die Empfehlung.
- Klasse E sind nicht randomisierte Studien gegen die Empfehlung der medizinischen Behandlung.
- Klasse F ist belegt durch schlüssige Literatur gegen die medizinische Behandlung.
- Klasse I ist weder für noch gegen die Empfehlung einer medizinischen Behandlung.

Bei der **Diagnostik** werden folgende Verfahren in Evidenzklasse A eingeteilt:

- TSH-Bestimmung, Sonografie und Feinnadelaspiration bei suspekten Knoten.

Evidenzklasse F:

- Eine Routineabnahme von Thyreoglobulin ist unnötig.

Für die **Therapie** werden folgende medizinische Behandlungen zur Evidenzklasse A gezählt:

- Eine operative Therapie muss bei allen Patienten mit Verdacht auf ein papilläres Schilddrüsenkarzinom und erhöhtem Risiko durchgeführt werden. Erhöhtes Risiko bedeutet: Patienten, die bei der Feinnadelaspiration den Verdacht eines papillären Schilddrüsenkarzinom haben, Patienten mit positiver Familienanamnese, Patienten mit Bestrahlung in der Vergangenheit und Patienten mit einem Tumor > 4 cm.
- Eine umgehende chirurgische Therapie bei histologisch gesichertem papillärem Schilddrüsenkarzinom nach Feinnadelaspiration ist angezeigt.
- Bei der Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms ist keine Szintigrafie angezeigt sondern eine sofortige Operation.
- Eine totale Thyreoidektomie wird bei allen Tumoren > 1 cm und eine Lobektomie bei allen Tumoren < 1 cm durchgeführt.

Evidenzklasse B:

- Knoten, die teils solide, teils zystisch sind, bedürfen einer Operationen oder Verlaufsbeobachtungen bzw. weitere Abklärungen.
- Zwei oder mehr Knoten, die größer als 1 cm sind und sonografisch suspekt erscheinen, sollten feinnadelaspiriert werden.

- Bei einem niedrigen TSH-Wert sollten Knoten von 1 bis 1,5 cm szintigrafisch abgeklärt werden.
- Bei kalten Knoten und solchen, die in der Sonografie suspekt erscheinen, sollte eine Feinnadelaspiration durchgeführt werden.
- Bei einem malignen Befund einer Feinnadelaspiration sollte eine Sonografie der Halslymphknoten erfolgen.
- Bei positiven Lymphknoten sollte eine laterale Neck Dissektion durchgeführt werden.
- Bei zentralen Lymphknotenmetastasen sollte eine totale Thyreoidektomie durchgeführt werden.
- Ist die Schilddrüse nicht komplett entfernt worden, sollte eine Komplettierungsoperation stattfinden, wenn der Tumor größer als 1 cm, unifokal, intrathyroidal und Lymphknoten negativ ist.

Evidenzklasse C:

- Knoten die bei der Feinnadelaspiration follikuläre Anteile aufweisen, sollten szintigrafisch abgeklärt werden. Wenn keine Autonomie gefunden wird, sollte eine Operation angestrebt werden.
- Mehrere Knoten, die sonografisch alle ähnlich und alle nicht suspekt erscheinen, haben ein niedriges Malignitätsrisiko. Daher sollte nur der größte Knoten punktiert und der Rest beobachtet werden.
- T3 und T4 Tumoren sollten prophylaktisch eine zentrale Neck Dissektion erhalten.
- T1 und T2 Tumoren brauchen keine Neck Dissektion.

Evidenzklasse D:

- es sollte keine Radiojodtherapie anstatt einer Komplettierungsoperation durchgeführt werden.

Evidenzklasse E:

- CT, MRT, PET und die Bestimmung von Thyreoglobulin vor einer Operation sind nicht nötig.

Evidenzklasse I:

- Abnahme von Calcitonin und die Durchführung einer Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographie (FDG-PET) hat keine Vor- und Nachteile für das Outcome der Patienten erbracht.

(19)

1.2.6.2 Multimodale Therapie

Die Therapie der Wahl bei einem papillären Schilddrüsenkarzinom besteht aus drei Säulen. Allerdings handelt es sich hier nicht um die klassischen Säulen Chirurgie, Chemotherapie und Bestrahlung, sondern um die Trias: Chirurgie, Radiojodtherapie und Hormonbehandlung (3, 7, 8, 16).

Die Hormonbehandlung beruht auf der TSH-Suppression. Die orale Gabe von Levothyroxin soll den Wachstumsfaktor für Schilddrüsenkarzinome, TSH, unter 0,1 mU/l supprimieren (8, 16).

1.2.6.3 Operative Therapie

Bei einem papillären Schilddrüsenkarzinom stellt die Thyreoidektomie, nach Empfehlung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie, die in die Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft eingebunden ist, die Therapie der Wahl dar.

Bei einem intraoperativ per Schnellschnitt gesicherten papillären Schilddrüsenkarzinom wird die Schilddrüse komplett entfernt und zusätzlich paratracheal und parajugulär Lymphknoten entfernt. Man spricht hierbei von einer zentralen Neck Dissektion. Bei Metastasen-Verdacht muss auch das laterale Kompartiment ausgeräumt werden.

Wird die Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms erst nach einer subtotalen Resektion gestellt, so muss eine Restthyreoidektomie vorgenommen werden.

Eine Ausnahme davon kann das papilläre Mikrokarzinom darstellen, jedoch ist dies ein sehr kontroverses Thema, das an dieser Stelle nicht erörtert werden soll. Bei den nicht-radiojodspeichernden onkozytären, papillären Schilddrüsenkarzinomen ist eine radikale Thyreoidektomie und die Entfernung aller Lymphknoten Voraussetzung für eine langfristige Rezidivfreiheit.

Die Komplikationswahrscheinlichkeit hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie z.B. Radikalität des Eingriffs und vorangegangenen Operationen im Operationsgebiet. Die Recurrensparese und der Hypoparathyreoidismus sind zwei typische Komplikationen der chirurgischen Behandlung.

1.2.6.3.1 Totale Thyreoidektomie

Die Thyreoidektomie ist die komplette Entfernung der Schilddrüse und damit der onkologisch angemessene Eingriff bei nahezu allen Schilddrüsenkarzinomen.

1.2.6.3.2 Subtotale Thyreoidektomie

Bei der subtotalen Thyreoidektomie wird der Großteil der Schilddrüse entfernt, jedoch wird dorsal Restgewebe belassen. Die subtotale Resektion wird meist bei Knotenstrumen durchgeführt, jedoch nicht bei papillären Schilddrüsentumoren höherer Tumorstadien (3, 7).

1.2.6.3.3 Hemithyreoidektomie

Die Hemithyreoidektomie ist die komplette Entfernung eines Schilddrüsenlappens, weswegen die Hemithyreoidektomie auch als Lobektomie bezeichnet werden kann. Das Verfahren ist gleich einer Thyreoidektomie, jedoch nur einseitig.

Die Hemithyreoidektomie wird beispielsweise bei einem papillären Mikrokarzinom durchgeführt (3, 7).

1.2.6.3.4 Neck Dissektion

Die Entfernung der Lymphknoten am Hals nennt man Lymphadenektomie, auch *neck dissection* im englisch-sprachigen Raum. Bei der Thyreoidektomie gibt es drei Lymphknotenkompartimente. Ein zentrales Kompartiment zwischen A. carotis communis und Trachea, ein laterales Kompartiment zwischen A. carotis communis und M. trapezius und ein mediastinales Kompartiment, mit Lymphknoten im Mediastinum, die nur durch eine Sternotomie zugänglich sind. Diese werden mit römischen Zahlen durchnummeriert. Das zentrale Kompartiment VI wird meist zuerst entfernt (3, 7).

1.2.7 Radiojodtherapie

Die Radiojodtherapie gibt es bereits seit 1940. Damals erfolgte die erste diagnostische Anwendung am Menschen. Die erste erfolgreiche Therapie mit radioaktivem Jod bei einem metastasierten Schilddrüsenkarzinom wurde 1946 beschrieben (20).

Der Wirkungsmechanismus von radioaktiv markiertem Jod, welches oral oder intravenös appliziert wird, liegt in der Schädigung der regenerativen Fähigkeiten und Hormonproduktion der Schilddrüse. Wichtig für die Wirksamkeit ist sowohl die Aufnahme als auch der Einbau von Jod. Die mittlere Reichweite der β -Strahlung beträgt 0,44 mm, womit die Follikelzellen homogen erfasst werden. Dies gilt auch für die Zerstörung der malignen Zellen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen. Die Nachbarorgane werden jedoch keinerlei Strahlenexposition ausgesetzt. Für die Behandlung mit radioaktivem Jod hat sich ^{131}I als günstigstes Jodisotop herauskristallisiert. Für die Zellschädigung wird eine relativ hohe Dosis benötigt, nämlich 100 bis 400 Gy.

Indikationen für eine Radiojodtherapie sind benigne und maligne Schilddrüsenerkrankungen mit mechanischen Komplikationen wie Trachealstenosen, Stridor, Einflusstauungen und Rezidiven, Recurrensparesen, allgemeine Inoperabilität oder Restgewebe von Malignomen.

Kontraindikationen werden in absolute und relative Kontraindikationen unterschieden. Relative Kontraindikationen sind Kinder und jugendliche Patienten, szintigrafisch große, kalte Areale und ein schneller Jodumsatz. Absolute Kontraindikationen sind Gravidität, Laktation, Jodkontamination oder auch der Verdacht auf ein Malignom.

Bei den malignen Schilddrüsenerkrankungen stehen hier die differenzierten Karzinome im Vordergrund, wozu das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom zählen. Andere maligne Schilddrüsenkarzinome nehmen kein Jod auf und können aus diesem Grund nicht mit einer Radiojodtherapie behandelt werden.

Da es sich bei dieser Dissertation um papilläre Schilddrüsenkarzinome handelt, werde ich mich hierauf beschränken.

Mit Ausnahme von papillären Mikrokarzinomen werden alle papillären Schilddrüsenkarzinome am Anschluss an eine Thyreoidektomie regelhaft mit einer Radiojodtherapie behandelt.

Die Radiojodtherapie findet stationär mit einer Mindestaufenthaltsdauer von 48 Stunden statt. Um die Strahlenexposition für Patient und Personal möglichst gering zu halten, wurden bestimmte Strahlenschutzvoraussetzungen und gesetzliche Bestimmungen vorgeschrieben. An die Umgebung eines Radiojodpatienten sollen nicht mehr als 1,0 mSv, laut gesetzlicher Forderung, abgegeben werden. Die Strahlenschutzbestimmungen in Deutschland (21) verlangen zwingend eine individuelle Dosiskalkulation. Die Dosiskalkulation bzw. die Dosisabschätzung bei malignen Erkrankungen reicht von Standarddosen bis hin zur dosimetrischen Berechnung von Restgewebe und Metastasen.

Vor der ersten Radiojodtherapie wird anhand einer *Uptake*-Messung ermittelt, wie groß der verbliebene Rest der Schilddrüse ist. Ist der *Uptake* > 20 %, muss meist erneut operiert werden. Diese Messung erfolgt vier Wochen nach Thyreoidektomie.

Vor einer Radiojodbehandlung muss die Hormonbehandlung mit Levothyroxin etwa vier Wochen vorher abgesetzt werden. Es muss eine ausreichende TSH-Stimulation mit Werten > 30 mU/l erzielt werden, um eine ausreichende Jodaufnahme zu gewährleisten (8).

Wenn alle Bedingungen vorliegen (der stationäre Aufenthalt in einem speziell abgeschirmten Patientenzimmer, die vorausgegangene Dosiskalkulation und die ausgesetzte Hormonbehandlung), kann die Kapsel mit dem radioaktiven Jod mithilfe eines Applikators in den Räumen der Therapiestation verabreicht werden (20).

In einem Kontrollszintigramm, drei bis sechs Monate nach der ersten Radiojodtherapie, wird kontrolliert, ob Restgewebe vorhanden ist. Bei vorhandenem Restgewebe wird eine zweite Radiojodtherapie begonnen (8).

Die Nebenwirkungen der Radiojodtherapie werden in kurzfristige, passagere Effekte und bleibende, somatische Schäden unterteilt. Zu den kurzfristigen, passageren Effekten zählen die Gastritis sowie die Thrombo- und Leukopenie, bei etwa 30 % der Patienten. Bleibende, somatische Schäden der Radiojodtherapie können bei ebenfalls 30 % der Patienten Sialadenitis und Xerostomie sein. Auch die Möglichkeit der strahleninduzierten Leukämie bei 1 % der Patienten ist in Betracht zu ziehen (8). Formen des Schilddrüsenkarzinoms, die kein Radiojod speichern, werden, im Gegensatz zum papillären Schilddrüsenkarzinom, welches nicht strahlensensibel ist, gegebenenfalls mit einer perkutanen Strahlentherapie behandelt.

Mit einer Chemotherapie werden nur in seltenen Fällen papilläre Schilddrüsenkarzinome behandelt. Eine Chemotherapie ist nur indiziert nach Ausschöpfung aller operativen, nuklearmedizinischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen.

1.2.8 Prognose

Die Prognose bzw. das *Outcome* der Patienten ist definiert in der Rate der Rezidive oder dem erkrankungsfreien Intervall und der spezifischen Mortalitätsrate oder spezifischen Überlebensrate (7).

Die Prognose des papillären Schilddrüsenkarzinoms ist abhängig von verschiedenen Parametern. Der histologische Typ, das Alter, das Geschlecht und die Tumorgroße bzw. Tumorausbreitung mit eventuellen Metastasen spielen eine wichtige Rolle für die Prognose. (8, 10, 18)

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom hat mit einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von mehr als 90 % eine gute Prognose. Auch das follikuläre Karzinom hat mit 70 % und das C-Zell-Karzinom mit 50 bis 70 % keine schlechte Prognose. Das anaplastische Karzinom hingegen hat mit einer mittleren Überlebenszeit von 100 Tagen nach Diagnosestellung eine extrem schlechte Prognose (8, 10).

Die Lebenserwartung von Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom ist auch abhängig von ihrem Alter. Die Prognose ist für jüngere Patienten besser als für Patienten, die älter als 45 Jahre sind (15).

Die Rezidivrate liegt im Alter <20 Jahren und >60 Jahren am höchsten (9).

Im Allgemeinen ist die Prognose signifikant besser für Frauen als für Männer. Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensprognose lag in Europa bei Erwachsenen im Zeitraum von 1990 bis 1994 bei allen Altersgruppen bei Männern bei 74 % und bei Frauen bei 85 %. In den Altersgruppen 15 bis 44 Jahre beträgt die 5-Jahres-

Überlebenswahrscheinlichkeit für Männer 94 % und für Frauen 98 %. Im Gegensatz dazu liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der zwei ältesten Altersgruppen 65 bis 74 Jahre und älter als 75 Jahre bei 58 % / 63 % bzw. 42 % / 37 % für Männer/Frauen (9, 13).

Am besten jedoch wird die Prognose anhand des TNM-Systems nach UICC vermittelt. Es berücksichtigt die Tumorgroße, -ausbreitung und Metastasierung in Lymphknoten und anderen Organen (siehe Kapitel 2.7.1 TNM-Stadieneinteilung) (13).

Es gibt auch eine altersbezogene Prognose der UICC. Dabei werden vier Risikogruppen unterschieden. Die Gruppe I mit dem niedrigsten Risiko und Gruppe IV mit dem höchsten Risiko bzw. der schlechtesten Prognose.

In der Gruppe mit niedrigem Risiko sind mit mehr als 80 % die meisten Patienten vertreten und haben eine sehr geringe Mortalitätsrate von weniger als 1 bis 2 %. Die kleine Gruppe von Hochrisikopatienten hat eine Mortalitätsrate von 20 bis 40 %. Kein Patient jünger als 45 Jahre ist in der Hochrisikogruppe, auch nicht mit Fernmetastasen (siehe Kapitel 2.7.2 Risikostadieneinteilung) (7).

Die Mortalitätsrate der Schilddrüsenkarzinome ist in den letzten Jahren dank der guten Therapieoptionen gesunken. 1998 lag die Mortalitätsrate in Nordrhein-Westfalen für Männer noch bei 0,8 pro 100.000 Einwohner und für Frauen ebenfalls bei 0,8 pro 100.000 Einwohner. 2008 hingegen nur noch bei 0,5 pro 100.000 Einwohnern bei Männern und 0,4 pro 100.000 Einwohnern bei Frauen (Abb. 3 und 4) (1).



Abb. 3: **Mortalität Schilddrüsenkrebs bei Frauen (NRW)** (1)



Abb. 4: Mortalität Schilddrüsenkrebs bei Männern (NRW) (1)

1.2.8.1 Lymphknoten

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom kann primär durch vergrößerte Halslymphknoten auffallen (15), wobei die Überlebenszeit offenbar nicht wesentlich negativ durch den Lymphknotenbefall beeinflusst wird (8, 10).

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom hat von den Schilddrüsenkarzinomen die höchste Inzidenz für Lymphknotenmetastasen, mit bis zu 50 % der Fälle. Lymphknoten im Nacken sind in 15 bis 40 % der Patienten palpabel. 25 % der Lymphknotenmetastasen sind bilateral. Mit bis zu 85 % treten die Lymphknotenmetastasen am häufigsten im zentralen Kompartiment auf.

Nach einer Radiojodtherapie haben 15 bis 20 % der Patienten ein Rezidiv, wobei 60 % davon Lymphknotenmetastasen sind (9).

1.2.8.2 Fernmetastasen

Hämatogene Metastasen sind beim papillären Schilddrüsenkarzinom, im Gegensatz zu den follikulären und medullären Schilddrüsenkarzinomen, sehr selten.

Bei invasiv wachsenden papillären Schilddrüsenkarzinomen können auch hämatogene Metastasen auftreten, vorzugsweise in der Lunge (10). Am Tag der Diagnose haben bereits 10 bis 15 % der Patienten Fernmetastasen (9, 15).

Bevorzugt treten Fernmetastasen bei Kindern und jungen Erwachsenen auf (9). Fernmetastasen sollten zur Verringerung der Tumormasse vor einer Radiojodtherapie auch möglichst operativ entfernt werden. Zur Elimination von jodspeichernden Fernmetastasen wird eine höhere Aktivitätsmenge an radioaktivem ^{131}I benötigt (8).

Einige Patienten überlebten Dekaden mit Fernmetastasen, besonders junge Patienten, andere verstarben innerhalb von fünf Jahren. Das Überleben ist bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Fernmetastasen am besten, bei mikroskopischen Lungenmetastasen, die nur bei der Szintigrafie zu sehen sind. Am schlechtesten ist die Prognose, wenn die Metastasen kein Jod speichern und makroskopisch in jeglicher Bildgebung zu sehen sind (9).

1.3 Fragestellung

Die Untersuchung der am Universitätsklinikum Düsseldorf operierten Patienten im Zeitraum zwischen 1998 und 2008 soll mehrere Fragen beantworten.

- Sind die Daten der Düsseldorfer Patienten vergleichbar mit den bekannten epidemiologischen Daten z.B. Nordrhein-Westfalen?
- Welche Bedeutung hat die Klassifikationsänderung von der 5. in die 6. Auflage nach UICC für das Patientengut?
- Wie ist das *Outcome* und damit die Prognose der am UKD operierten Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom?

2 Patienten und Methoden

2.1 Allgemeines Studiendesign

Die Daten wurden im Wesentlichen aus dem klinikeigenen Tumordokumentationszentrum erhoben. Demnach wurden im Beobachtungszeitraum 1998 bis 2008 311 Patienten mit der Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt.

Davon erfolgte die Erstdiagnose bei 189 Patienten vor dem 01.01.2003. Diese Patienten wurden nach UICC 5. Auflage klassifiziert. 112 Patienten wurden nach dem 01.01.2003 diagnostiziert und wurden somit primär nach UICC 6. Auflage klassifiziert.

2.1.1 Retrospektive Datenerfassung

Anhand der Patientenakten wurden retrospektiv Daten erfasst, gesammelt und schließlich zu einer Excel-Tabelle zusammengeführt. Die Patientenakten befinden sich im Archiv der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf.

2.1.2 Statistik

Alle aus den Akten gesammelten Parameter wurden in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Mit verschiedenen Funktionen konnten die ermittelten Parameter ausgezählt und ins Verhältnis gesetzt werden. Die Tabelle erhielt eine Überschrift. Unter diesen Überschriften konnten die einzelnen Parameter sortiert werden. Mit den Funktionen ZÄHLENWENN, SUMMEWENN, SVERWEIS, SUMME, MAX, MIN, MITTELWERT, MEDIAN, WENN konnten unsere Auswertungen getätigt werden.

2.1.3 Deskriptive Statistik

Diese Dissertation ist eine deskriptive Statistik.

Eine deskriptive, auch beschreibende Statistik genannt, hat das Ziel, empirische Daten durch Tabellen und Grafiken übersichtlich darzustellen und zu ordnen.

2.1.4 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv wurde in verschiedene Gruppen unterteilt. Zum einen in die Gruppe, die primär am Universitätsklinikum Düsseldorf operiert wurde und zum anderen in die, die primär auswärtig operiert wurde.

2.2 Datenerfassung

2.2.1 Tumordokumentationszentrum

Das Tumordokumentationszentrum befindet sich im Universitätsklinikum Düsseldorf, in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Gebäude 12.46, Ebene 02, Raumnummer 16.

Das Tumordokumentationszentrum führt Listen über Tumorpatienten, die im Universitätsklinikum operiert wurden. Des Weiteren werden die Histologien der Tumoren, die Operationsart und das Operationsdatum festgehalten. Nach Absprache über Tumorphistologie und Zeitraum konnte sie eine Patientenliste anfertigen. Im ausgewählten Zeitraum, 1998 bis 2008, wurden 311 Patienten am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt.

2.2.2 Chirurgisches Archiv

Das Archiv der Chirurgischen Klinik befindet sich auf dem Gelände des Universitätsklinikums Düsseldorf im Gebäude 12.46 der Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie. Außerdem gibt es ausgelagerte Akten in der Tiefgarage des Klinikums.

Zuerst musste mithilfe des Namens und des Geburtsdatums die Aktennummer ermittelt werden. Das Programm Pegasos stand hierfür zur Verfügung. Anfangs waren jedoch nicht alle Akten in dem Programm, so dass die älteren Aktennummern in einem Aktenverzeichnis, welches alphabetisch sortiert war, gesucht werden mussten. Die Akten waren im Keller nach Jahrgängen und den jeweiligen Aktennummern sortiert. Aus den Akten wurden schließlich verschiedene Parameter ermittelt. Neuere Patientenakten waren bereits im Programm Pegasos enthalten.

2.2.3 Pathologisches Archiv

Um einige unvollständige Akten aufzuarbeiten, wurden die Akten der Pathologie zu Hilfe genommen.

Die pathologischen Akten hatten jedoch andere Archivnummern als die chirurgischen Akten. So mussten auch hier erst die Aktennummern der Patienten ermittelt werden.

In diesen Akten konnten weitere Parameter für die Tabelle gesammelt werden: die Tumorgroße und das Stadium.

2.2.4 Archiv in Jülich

Das Universitätsklinikum Düsseldorf sendet die meisten Patienten zur Weiterbehandlung in die nuklearmedizinische Klinik in Jülich, die die Therapiestation des Universitätsklinikums beinhaltet. Dort erfolgt die Radiojodtherapie im Zentrum für Strahlentherapie. Im Zentrum in Jülich konnte festgestellt werden, ob die Patienten eine Radiojodtherapie erhalten hatten. Diese wurde in die Excel-Tabelle übertragen.

2.2.5 Einwohnermeldeamt

Die Überlebens- und Sterbedaten werden über die Einwohnermeldeämter erfasst.

Rechtsgrundlage für die Datenübermittlung an andere Behörden oder sonstige öffentliche Stellen ist §31 Abs.1 Meldegesetz für das Land Nordrhein-Westfalen (MGNW). Danach darf die Meldebehörde einer anderen Behörde oder sonstigen öffentlichen Stelle im Inland aus dem Melderegister Daten übermitteln, soweit dies zur Erfüllung ihres Zuständigkeitsbereiches erforderlich ist.

Für die Ermittlung von Überlebensdaten für unsere Studie kommen Informationen zu folgenden Daten in Betracht:

1. Familienname,
2. Vorname,
3. Tag und Ort der Geburt,
4. Geschlecht,
5. ggf. gesetzliche Vertreter,
6. gegenwärtige und frühere Anschriften,
7. Sterbetag und -ort.

Die Heinrich-Heine-Universität ist gemäß dem o.g. Gesetzeswortlaut eine sonstige öffentliche Stelle, die im Inland liegt und diese Daten zu Forschungszwecken benötigt, so dass einer Information diesbezüglich zunächst nichts entgegensteht. Daraus darf jedoch nicht der Eindruck erweckt werden, dass die Meldebehörde zur

Übermittlung der Daten verpflichtet ist. Die Meldebehörde entscheidet daher den Einzelfall nach pflichtgemäßem Ermessen.

Gemäß §31 Abs.7 Meldegesetz NW dürfen die Daten und Hinweise, soweit gesetzlich nichts anderes bestimmt ist, nur für die Zwecke verarbeitet werden, zu deren Erfüllung sie übermittelt oder weitergegeben wurden. In dem speziellen Fall einer Dissertation heißt das, dass die vom Einwohnermeldeamt übermittelten Daten von der Fakultät nur in dem Maße genutzt werden dürfen, als dass sie zur Erforschung und Heilung von Tumorerkrankungen benötigt werden.

Die unter 1. bis 7. genannten Daten speichern die Meldebehörden gemäß §3 Abs.1 Meldegesetz NW zur Erfüllung ihrer Aufgaben. Dazu dürfen auch die zum Nachweis ihrer Richtigkeit vorhandenen Hinweise im Melderegister gespeichert werden, wie z.B. Geburts- oder Heiratsurkunden. Daten eines weggezogenen oder verstorbenen Einwohners sind unverzüglich nach Bekanntwerden des Ereignisses zu löschen. Die Löschung der Zugehörigkeit zu einer Religionsgemeinschaft und die erforderlichen Hinweise für die Ausstellung von Lohnsteuerkarten werden jedoch nach §11 Abs.2 S.1 i.V.m. §3 Abs.1 Nr. 11 und §3 Abs.2 Nr.2 Meldegesetz NW erst nach Ablauf des auf den Tod oder den Wegzug folgenden Kalenderjahres gelöscht. Nach Ablauf von fünf Jahren nach Ende des Kalenderjahres, in dem ein Einwohner weggezogen oder verstorben ist, sind die unter 1. bis 7. aufgeführten Daten und deren Nachweise für die Dauer von 45 Jahren gem. §11 Abs. 3 S. 1 Meldegesetz NW gesondert aufzubewahren (22).

2.3 Einschlusskriterien

2.3.1 Histologie

Einschlusskriterium für die vorliegende Studie sind papilläre Schilddrüsenkarzinome, inklusive der follikulären Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms.

2.3.2 Ort der Operation

Damit Patienten in unsere Studie eingeschlossen werden konnten, mussten sie im Zeitraum von 1998 bis 2008 im Universitätsklinikum Düsseldorf an einem Schilddrüsenkarzinom operiert worden sein.

2.3.3 ausreichende Vollständigkeit der Daten

Die Akten mussten eine ausreichende Vollständigkeit aufweisen. Die Stammdaten und die Tumorhistologie sind das Minimum. Wenn eine TNM Klassifikation nicht vorhanden war, wurden die Tumoren als TX geführt.

2.4 Ausschlusskriterien

Patienten, bei denen trotz sorgfältiger Suche die Basisdaten nicht zu vervollständigen waren, wurden aus unserer Studie ausgeschlossen. Von den insgesamt 311 Patienten die in dem untersuchen Zeitraum operiert wurden, waren 3 Patientenakten so unvollständig, dass sie aus der Studie ausgeschlossen wurden.

2.5 Erfasste Parameter

Es wurden zwei Excel-Tabellen mit denselben Parametern erstellt. In der einen Excel-Tabelle die 5. Auflage nach UICC mit einer Extraspalte für die „übersetzten“ T-Stadien, in der anderen Excel-Tabelle mit den Patienten der 6. Auflage nach UICC.

In den Tabellen wurden die Aufnahme Nummer, der Name sowie Vorname dokumentiert. Das Geburtsdatum, die Anschrift, das Geschlecht, die Tumorhistologie, die TNM-Klassifizierung, die Resektion (R), die Erstdiagnose, das Alter bei Erstdiagnose, der Ort der Erstdiagnose (ob auswärts oder im Universitätsklinikum Düsseldorf), die OP-Anzahl, die detaillierte Therapie, die Radiojodtherapie, das Überleben, der Hausarzt und eine Spalte mit wichtigen Anmerkungen.

2.5.1 Geschlecht

Das Geschlecht unserer Patienten wurde in der Excel-Tabelle mithilfe von Abkürzungen dokumentiert: m = männlich und w = weiblich.

2.5.2 Alter

Erfasst wurde das Alter der Patienten bei Erstdiagnose anhand des Geburtsdatums und des Datums der Erstdiagnose. Das Alter bei Erstdiagnose wurde in der Excel-Tabelle gespeichert. In der Literatur wird das Alter oft als Prognosefaktor genannt, wobei die Literatur sich meist auf eine Einteilung jünger als 45 Jahre und älter als 45 Jahre beschränkt. Um dies später vergleichen zu können, teilten wir die Patienten unserer Studie

in diese beiden Gruppen auf. Außerdem errechneten wir den Median und den Mittelwert des Alters bei Erstdiagnose.

2.5.3 Tumorstadium

Bei den Patienten unserer Studie wurde das Tumorstadium mithilfe des TNM-Systems erfasst. Alle Patienten bis 2003 sind in der 5. Auflage nach UICC dokumentiert worden. Die Patienten, die ab 2003 die Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms erhielten, sind in der 6. Auflage nach UICC dokumentiert. Die TNM-Klassifikation beinhaltet T für die Tumorgröße, N für den Lymphknotenbefall und M für Fernmetastasierung. Die Patienten, die primär in der 5. Auflage dokumentiert wurden, wurden anhand ihrer Histologie in die 6. Auflage nach UICC „übersetzt“, damit sie zu einem Gesamtkollektiv zusammengefasst werden konnten.

Weitere Anmerkungen zu dem TNM-System in Kapitel 2.7.1.

In der Tabelle wurde T nach T1, T2, T3, T4 und TX für unbekannte Tumorgößen unterteilt.

2.5.4 Lymphknotenmetastasen

In der Excel-Tabelle wurde mithilfe des TNM-Systems auch der Lymphknotenbefall dokumentiert. N1 für positive Lymphknoten, N0 für negative Lymphknoten und NX entspricht einer fehlenden Beurteilbarkeit der Lymphknoten.

Da bei Operationen vermeintlich gutartiger Schilddrüsenknoten klinisch unauffällige Lymphknoten in situ belassen werden und positive Lymphknoten in der Radiojodszintigrafie auffallen sollten, haben wir uns entschieden, die Kategorien N0 und NX zusammenzuführen.

2.5.5 Fernmetastasen

Auch die Fernmetastasen wurden in der Excel-Tabelle mithilfe des TNM-Systems dokumentiert. M1 für Fernmetastasen, M0 für keine Fernmetastasen und MX entspricht einer fehlenden Beurteilung der Fernmetastasen. Auch hier wurden aus den gleichen Gründen M0 und MX zusammengeführt.

2.5.6 Resektion

Die Resektion wurde mit R1 für eine Resektion mit verbliebenem Restgewebe, R0 für eine Resektion ohne verbliebenes Restgewebe und RX für keine Beurteilung des Restgewebes unterteilt. Auch hier wurden RX und R0 zusammengeführt.

2.5.7 Erstdiagnose

Die Erstdiagnose wurde anhand des Datums bzw. der Jahreszahl dokumentiert. Auch das Patientenalter bei Erstdiagnose wurde festgehalten.

2.5.8 Ort der Erstoperation

Es wurde zwischen Patienten unterschieden, die entweder primär am Universitätsklinikum Düsseldorf operiert wurden, und solchen, die primär auswärts operiert wurden.

2.5.9 Operationsart

Der Parameter Operationsart bzw. detaillierte Therapie wurde untergliedert in fünf verschiedene Operationsarten: Thyreoidektomie, subtotale Thyreoidektomie, Hemithyreoidektomie, Restthyreoidektomie bzw. Komplettierungsoperation und die Rezidivoperation. Dazu fanden sich noch Patienten, die nur für eine Neck Dissektion am Universitätsklinikum operiert wurden und wenige Patienten, die nur für eine diagnostische Operation oder eine Redifferenzierungs-Therapie am Universitätsklinikum waren.

2.5.10 Operationsanzahl

Die Operationen wurden bei den einzelnen Patienten gezählt. Es fanden sich Operationsanzahlen zwischen einer und sechs Operationen.

2.5.11 Radiojodtherapie

Die Radiojodtherapie wurde als wichtiger Parameter in der Excel-Tabelle erfasst und mit Ja = 1 und Nein = 0 dokumentiert. Ein X wurde bei den Patienten eingetragen, bei denen es nicht mehr möglich war zu verfolgen, ob sie im Anschluss an die operative Therapie eine Radiojodtherapie erhalten hatten.

2.5.12 Überleben

Das Überleben wurde in der Excel-Tabelle anhand der Parameter lebt, verstorben und *lost to follow up* dokumentiert.

2.6 Analyse

2.6.1 Univariate Analyse

Bei der univariaten Analyse wurde ausschließlich ein Parameter gewählt und von diesem die Anzahl der zutreffenden oder nicht zutreffenden Felder berechnet.

Zunächst wurde die Anzahl der Patienten berechnet. Anschließend wurde die Anzahl der weiblichen und männlichen Patienten berechnet und wie viele Patienten jünger/gleich oder älter als 45 Jahre alt sind. Außerdem wurden der jüngste und der älteste Patient herausgesucht. Es wurde gezählt, wie viele Primäroperationen am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt wurden und wie viele auswärts. Es wurde berechnet, wie viele T1-, T2-, T3-, T4- und TX-Patienten in der Studie sind. Des Weiteren wurde die Anzahl der Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen gezählt. Die einzelnen Operationsanzahlen wurden berechnet. Es wurde gezählt, bei wie vielen Patienten eine Radiojodtherapie durchgeführt wurde. Schließlich wurde berechnet, wie viele Patienten noch leben, verstorben sind oder welche Patienten „*lost to follow up*“ sind.

2.6.2 Multivariate Analyse

Bei der multivariaten Analyse werden mithilfe von Funktionen in der Excel-Tabelle mehrere Parameter gleichzeitig untersucht.

Es wurde berechnet, wie viele weibliche bzw. männliche Patienten in welcher Auflage des UICC sind. Des Weiteren wurde berechnet, wie viele weibliche und männliche Patienten auswärts oder primär am Universitätsklinikum Düsseldorf operiert wurden. Auch wurde berechnet, wie viele Frauen und wie viele Männer T1-, T2-, T3-, T4- und TX-Patienten sind. Es wurde berechnet, wie viele Frauen und wie viele Männer Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen hatten. Es wurden geschlechtsspezifische Altersgruppen berechnet. In den jeweiligen Altersgruppen wurde das *Outcome* berechnet.

2.7 Klassifikation der UICC

Die *Union for International Cancer Control (UICC)* wurde 1933 gegründet und ist mit über 400 Mitgliedsorganisationen aus 120 Ländern die größte Organisation gegen Krebs. Die UICC arbeitet eng mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zusammen.

2.7.1 TNM-Stadieneinteilung

Die UICC beschreibt mit der TNM-Klassifikation, einer weltweit anerkannten Methode, die 1987 eingeführt wurde, die Ausbreitung des Tumors und das Vorhandensein oder das Fehlen von Metastasen.

Jeder Aspekt der TNM-Klassifikation beschreibt eine Kategorie. Die T-Kategorie gibt Auskunft über die Lokalisation und Ausbreitung des Tumors. Die N-Kategorie beschreibt die regionalen Lymphknoten und die M-Kategorie das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen (2, 5, 17).

2.7.1.1 UICC 5. Auflage

In die 5. Auflage sind von 1997 bis zum 01.01.2003 Tumoren eingeteilt worden.

Die T-Kategorie wird in T1 bis T4 gegliedert.

- T1-Tumoren sind kleiner als 1 cm in größter Ausdehnung und begrenzt auf die Schilddrüse.
- T2-Tumoren sind zwischen 1 und 4 cm in größter Ausdehnung und auch auf die Schilddrüse begrenzt.
- T3-Tumoren sind größer als 4 cm und wie T1 und T2 Tumoren auf die Schilddrüse begrenzt.
- T4-Tumoren können jede Größe besitzen, sind aber in der Ausbreitung außerhalb der Schilddrüse.
- TX bedeutet, dass der Primärtumor nicht beurteilt werden kann.

Die T-Kategorie kann weiter unterteilt werden in Ta, ein solitärer Tumor, und Tb, ein multifokaler Tumor, wobei der größte Tumorherd die Klassifikation bestimmt.

Die N-Kategorie beschreibt die regionalen Lymphknoten mit N1, N0 und NX.

- NX bedeutet, dass die regionären Lymphknoten nicht beurteilt werden können.
- N0 gibt keinen Anhalt auf regionäre Lymphknotenmetastasen.
- N1 bedeutet, dass regionäre Lymphknotenmetastasen gefunden wurden. Die Kategorie wird dann weiter eingeteilt in N1a für ipsilaterale Halslymphknoten und N1b für bilaterale, kontralaterale oder mediastinale regionäre Lymphknoten.

Die M-Kategorie beschreibt das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen.

- Bei MX sind mögliche Fernmetastasen nicht beurteilbar.
- M0 bedeutet, dass keine Fernmetastasen existieren.
- M1 bedeutet, dass Fernmetastasen vorhanden sind. Um anzugeben, wo die Fernmetastasen lokalisiert sind, werden Abkürzungen der jeweiligen Organsysteme verwendet (17).

2.7.1.2 UICC 6. Auflage

Die 6. Auflage der UICC wurde am 01.01.2003 begonnen. Auch hier wird die T-Kategorie in T1 bis T4 unterteilt.

- T1-Tumoren sind bis zu 2 cm in größter Ausbreitung und auf die Schilddrüse begrenzt.
- T2-Tumoren sind in größter Ausbreitung zwischen 2 und 4 cm und auch auf die Schilddrüse begrenzt.
- Die T3-Tumoren sind entweder über 4 cm in größter Ausbreitung und dabei auf die Schilddrüse begrenzt oder Tumoren mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung.
- T4-Tumoren sind Tumoren mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion in Nachstrukturen.

Wenn der Tumor subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus oder N.recurrens infiltriert, wird die T-Kategorie weiter in T4a unterteilt. Wenn der Tumor jedoch die prävertebrale Faszie oder die mediastinalen Gefäße infiltriert oder die A.carotis umschließt, wird er in die Kategorie T4b eingeteilt.

Multifokale Tumoren werden mit m gekennzeichnet.

Die N-Kategorie der 6. Auflage sowie die M-Kategorie ist unverändert zur 5. Auflage (5, 17).

2.7.2 Risikostadieneinteilung

Die UICC teilt das papilläre Schilddrüsenkarzinom in vier Risikostadien ein.

Stadium I mit dem geringsten Risiko und Stadium IV mit dem höchsten Risiko.

Berücksichtigt werden bei der Risikoeinteilung das Alter des Patienten und die TNM-Klassifikation.

- Im Stadium I sind Patienten <45 Jahre im TNM-Stadium TX-T4 NX-N1b M0. Außerdem Patienten >45 Jahre mit T1 N0 M0.
- Im Stadium II sind Patienten <45 Jahre im TNM-Stadium TX-T4 NX-N1b M1. Außerdem Patienten >45 Jahre mit T2-3 N0 M0.
- Im Stadium III sind Patienten die >45 Jahre alt sind, im TNM-Stadium T4 N0 M0, oder TX-T4 NX-N1b M0.
- Im Stadium IV sind Patienten die >45 Jahre alt sind, im TNM-Stadium TX-T4 NX-N1b M1 (5, 7, 17).

3 Ergebnisse

3.1 Stammdaten

Im Zeitraum von 1998 bis 2008 wurden am Universitätsklinikum Düsseldorf insgesamt 311 Patienten wegen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms operiert.

Die Akten dreier Patienten waren dabei so unvollständig, dass keine sinnvolle Auswertung möglich war und sie damit aus der Bearbeitung ausgeschlossen wurden (siehe Kapitel 2.4 Ausschlusskriterien). Somit verblieben 308 Patienten in der Studie.

Im genannten Zeitraum wurde eine Klassifikationsänderung der UICC vorgenommen (siehe Kapitel 1.1 Vorwort, 2.1 Allgemeines Studiendesign und 2.7.1 TNM-Stadieneinteilung).

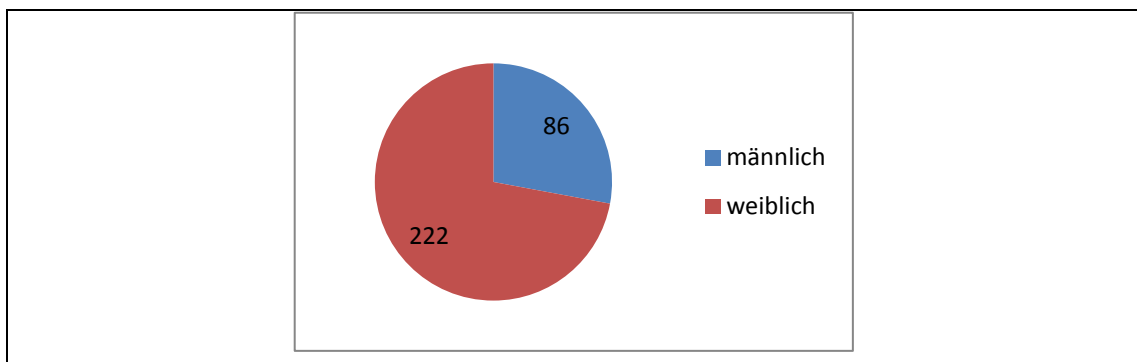
195 Patienten wurden in der Zeit der 5. Auflage nach UICC am Universitätsklinikum Düsseldorf operiert und mithilfe des histologischen Befundes später in die 6. Auflage überführt. 113 Patienten wurden im Zeitraum der 6. Auflage nach UICC am Universitätsklinikum Düsseldorf operiert.

3.1.1 Geschlecht

Es handelte es sich um 222 Frauen (72 %) und 86 Männer (28 %) (Abb. 5). Die geschlechtsspezifische prozentuale Aufteilung war für beide Zeiträume praktisch gleich:

Auf die Zeit der 5. Auflage entfielen 195 Patienten, davon 72 % (n=141) weiblich und 28 % (n=54) männlich.

Auf die Zeit der 6. Auflage entfielen 113 Patienten, davon 72 % (n=81) weiblich und 28 % (n=32) männlich.



3.1.2 Alter bei Erstdiagnose

Das Alter bei Erstdiagnose aller Patienten betrug im Median 47 Jahre. Die Spanne lag zwischen 8 und 89 Jahren.

Bei insgesamt 47 Patienten konnten wir das Erstdiagnosealter nicht exakt bestimmen, da die Erstoperation auswärts erfolgt war und die Unterlagen in diesem Punkt unvollständig waren.

Betrachtet man nur die weiblichen Patienten, betrug das Alter bei Erstdiagnose im Durchschnitt 46 Jahre. Die jüngste Patientin war 8 Jahre alt, die älteste 89. Bei 35 weiblichen Patienten war das genaue Erstdiagnosealter unbekannt.

Betrachtet man die männlichen Patienten, betrug das Alter bei Erstdiagnose durchschnittlich 52 Jahre. Der jüngste Patient war 14 Jahre alt, der älteste 85. Bei 12 männlichen Patienten war das genaue Erstdiagnosealter unbekannt.

3.1.3 Altersgruppen

Teilt man alle Patienten in zwei Altersgruppen \leq und $>$ 45 Jahre bei Erstdiagnose ergibt sich zusammengefasst folgende Verteilung:

\leq 45 Jahre waren 122 (39,6 %) Patienten, davon 96 Frauen und 26 Männer.

$>$ 45 Jahre waren 138 (44,8 %) Patienten, davon 90 Frauen und 48 Männer.

Insgesamt war bei 48 (15,6 %) Patienten das exakte Erstdiagnosealter unbekannt (Abb. 6).

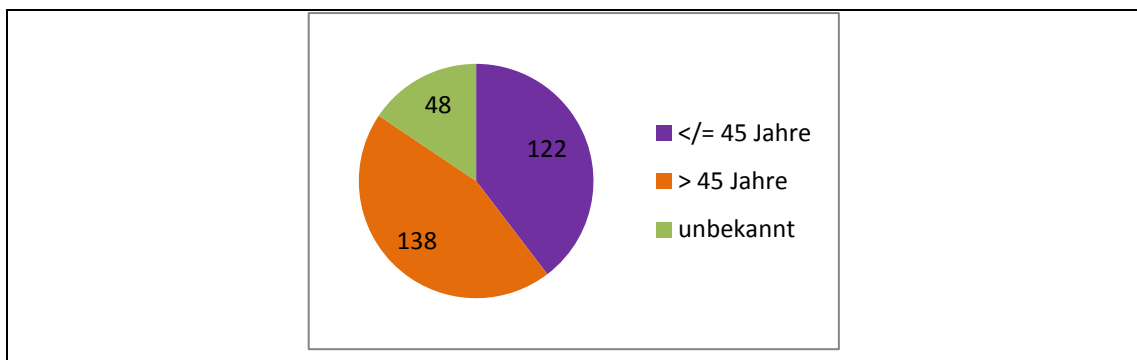


Abb. 6: Altersverteilung

3.1.4 Ort der Erstoperation

Die Erstoperation erfolgte entweder am Universitätsklinikum Düsseldorf oder an einem auswärtigen Krankenhaus.

Für den Gesamtzeitraum wurden 159 Patienten (51,7 %) auswärts erstoperiert und 149 Patienten (48,3 %) am Universitätsklinikum Düsseldorf (Abb. 7).

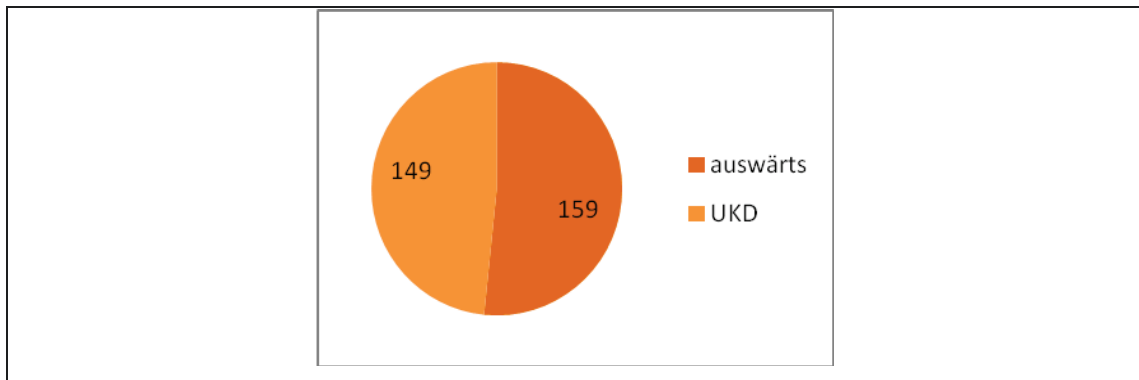


Abb. 7: Erstoperation Gesamtkollektiv

In der Zeit der 5. Auflage nach UICC wurden 116 Patienten (59,5 %) auswärts erstoperiert und 79 Patienten (40,5 %) am Universitätsklinikum Düsseldorf.

In der Zeit der 6. Auflage nach UICC wurden 43 Patienten (38 %) auswärts erstoperiert und 70 Patienten (62 %) am Universitätsklinikum Düsseldorf.

3.2 Tumorstadium

3.2.1 UICC 5. Auflage

Für den Zeitraum der 5. Auflage ergibt sich folgende Tumorverteilung (Abb. 8a und 8b):

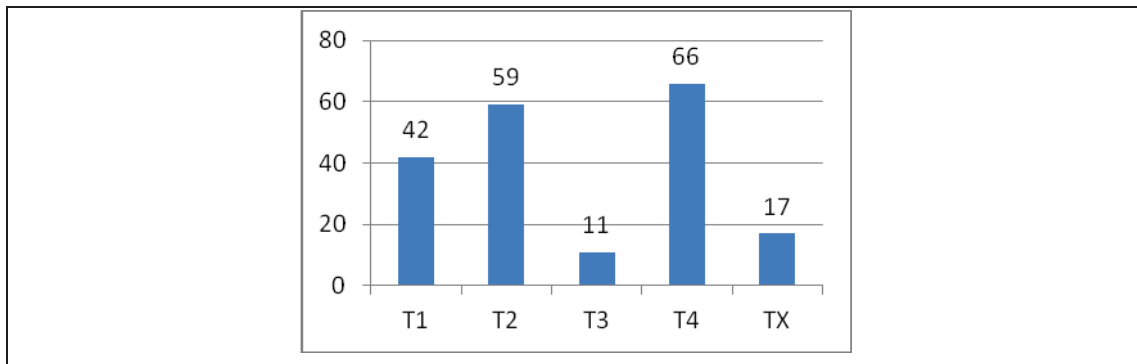


Abb. 8a: Tumorverteilung UICC 5. Auflage

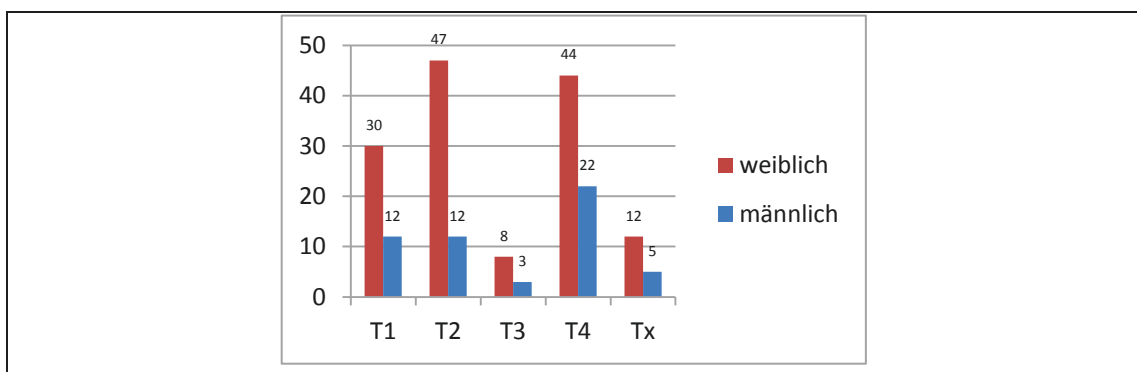


Abb. 8b: geschlechtsspezifisch

3.2.2 UICC 5. Auflage überführt in 6. Auflage

Überführt man diese Patienten der 5. Auflage nach UICC anhand der histologischen Befunde in die 6. Auflage, so ändert sich die Zuordnung in folgender Weise (Abb. 9):

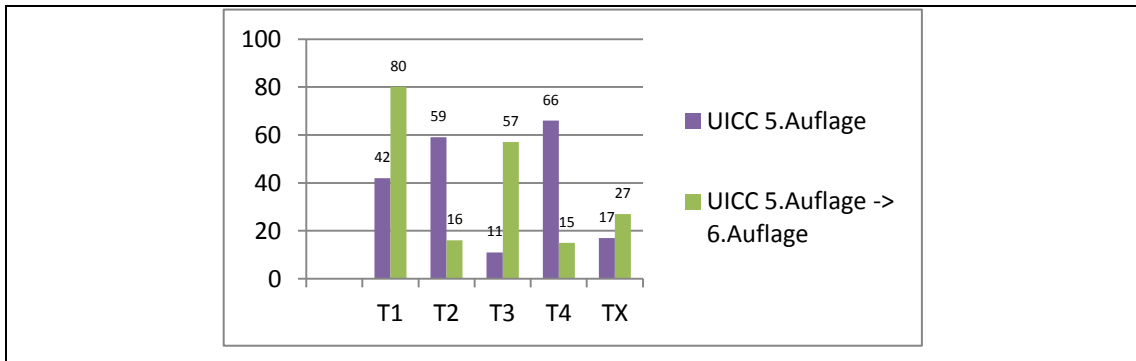


Abb. 9: UICC 5. Auflage überführt in die 6. Auflage

Somit wird durch die Klassifikationsänderung ein *Shift* von T2 nach T1 und von T4 nach T3 beobachtet (siehe Kapitel 4.4 Vergleich der Klassifikationen).

3.2.3 UICC 6. Auflage

Die Patienten, die primär nach der 6. Auflage klassifiziert wurden, verteilen sich wie folgt (Abb. 10a und 10b):

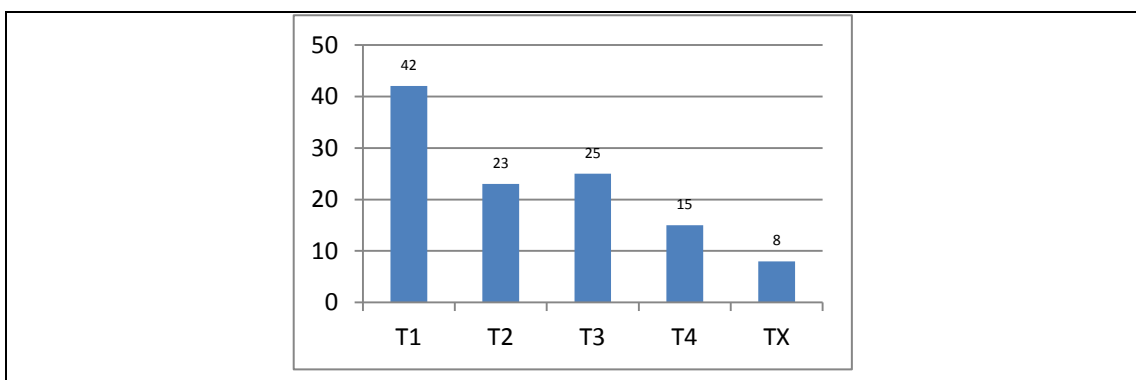


Abb. 10a: Tumorverteilung UICC 6. Auflage

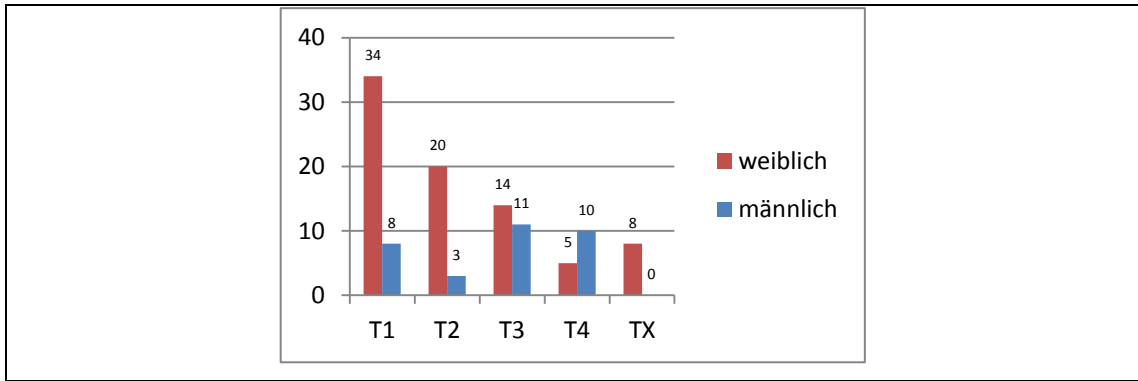


Abb. 10b: geschlechtsspezifisch

3.2.4 Gesamtkollektiv

Fasst man nun beide Zeiträume nach der 6. Auflage zusammen, so ergibt sich das folgende Bild (Abb. 11a und 11b):

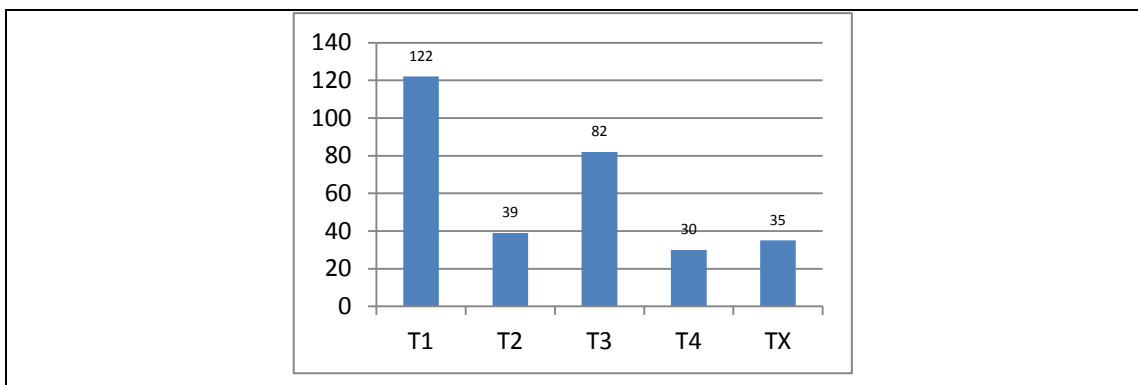


Abb. 11a: Tumorverteilung Gesamtkollektiv

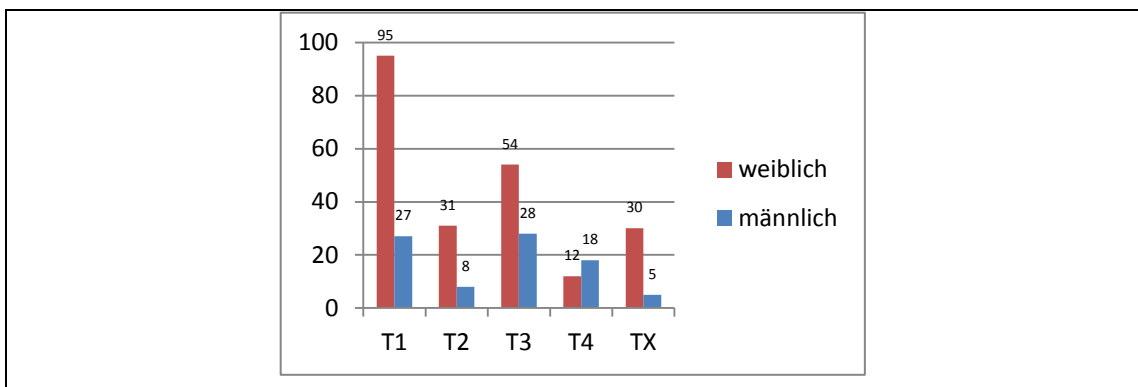


Abb. 11b: geschlechtsspezifisch

3.3 Lymphknotenmetastasen

Eine Lymphknotenmetastasierung war bei insgesamt 119 von 308 Patienten (38,6 %) histologisch nachweisbar. Bei 189 Patienten (61,4 %) wurden keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (Abb. 12 und Tabelle 1).

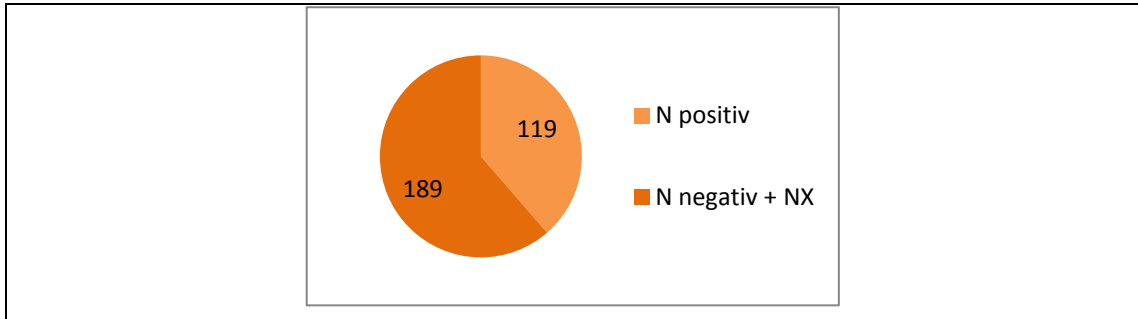


Abb. 12: Lymphknoten Gesamtkollektiv

Bei den weiblichen Patienten fanden sich in 76 Fällen Lymphknotenmetastasen (34,2 %). Bei 146 Frauen wurden keine positiven Lymphknoten (65,7 %) gefunden (Abb. 13 und Tabelle 1a).

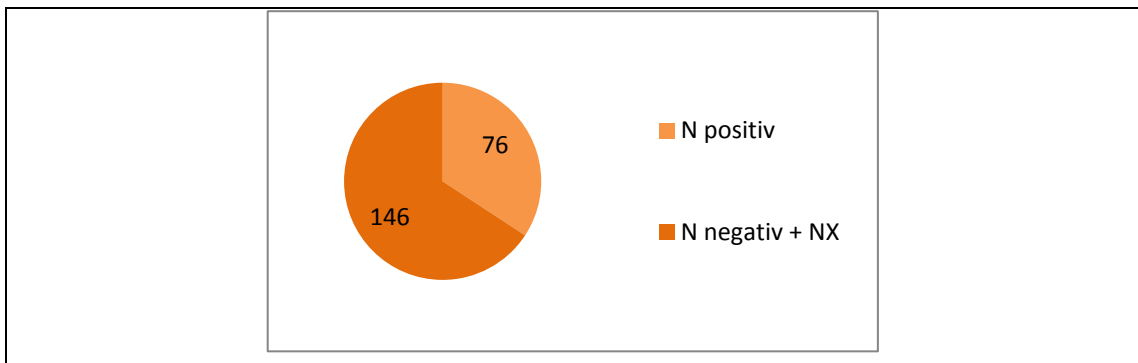


Abb. 13: Lymphknoten bei Frauen

Bei den männlichen Patienten fanden sich in 43 Fällen Lymphknotenmetastasen (50 %). Ebenfalls in 43 Fällen wurden keine positiven Lymphknoten (50 %) gefunden (Abb. 14 und Tabelle 1b).

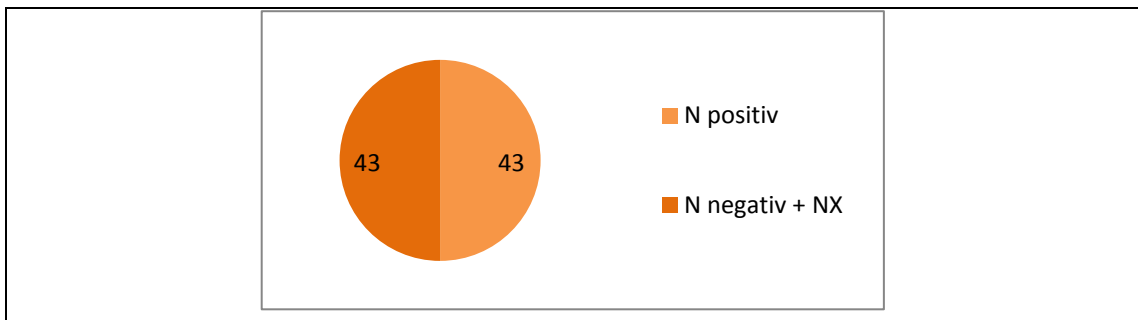


Abb. 14: Lymphknoten bei Männern

Tabelle 1: Gesamtkollektiv (Lymphknoten pro Tumorstadium)

Gesamt	N positiv	%	N negativ + NX	%
T1	31	25%	91	75%
T2	13	33%	26	67%
T3	45	55%	37	65%
T4	21	70%	9	30%
TX	9	26%	26	74%

Tabelle 1a: Frauen (Lymphknoten pro Tumorstadium)

Gesamt	N positiv	%	N negativ + NX	%
T1	24	25%	71	75%
T2	10	32%	21	68%
T3	26	48%	28	52%
T4	8	67%	4	33%
TX	8	27%	22	73%

Tabelle 1b: Männer (Lymphknoten pro Tumorstadium)

Gesamt	N positiv	%	N negativ + NX	%
T1	7	26%	20	74%
T2	3	38%	5	62%
T3	19	68%	9	36%
T4	13	72%	5	28%
TX	1	20%	4	80%

3.4 Fernmetastasen

Bei insgesamt 25 von 308 Patienten (8,1 %) wurden im Verlauf Fernmetastasen gefunden. Bei 283 Patienten (91,9 %) wurden keine Fernmetastasen gefunden (Abb. 15).

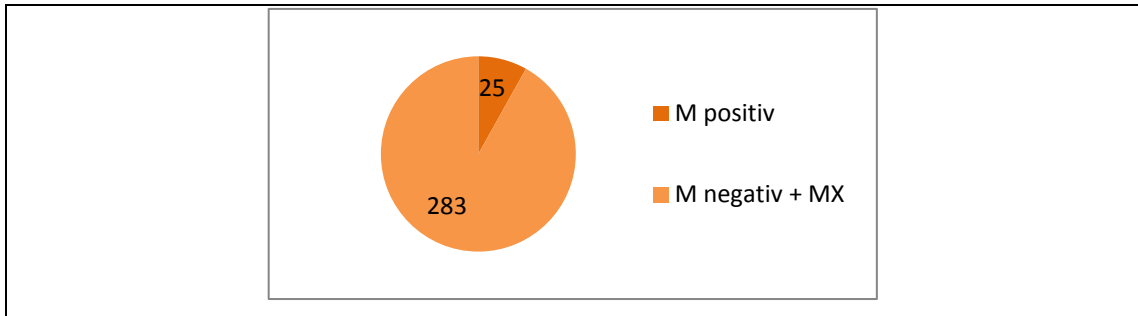


Abb. 15: Fernmetastasen Gesamtkollektiv

Insgesamt hatten 12 von 222 Frauen (5,4 %) Fernmetastasen und 13 von 86 Männern (15,1 %).

Die 25 Metastasen verteilen sich wie folgt (Abb. 16):

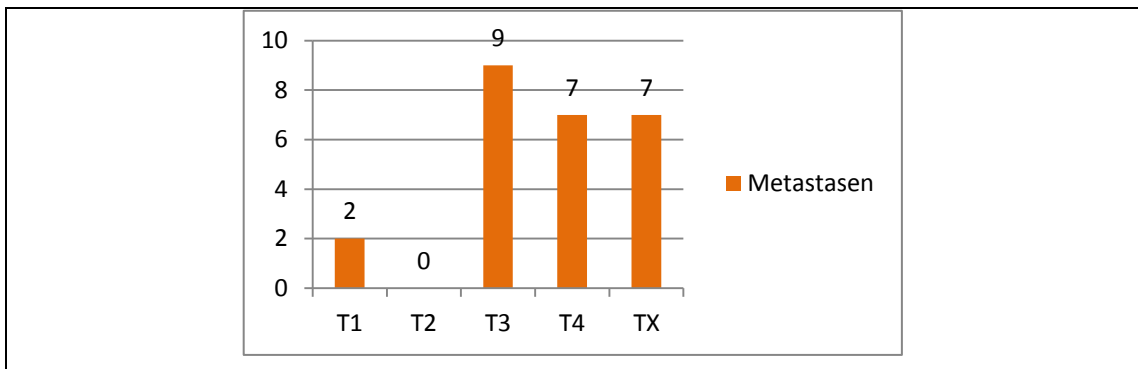


Abb. 16: Fernmetastasen pro Tumorstadium

Die Fernmetastasen fanden sich vornehmlich in der Lunge. Außerdem in Leber, Hirn und den Knochen.

In dem Gesamtkollektiv wurden 25 Metastasen gefunden, die sich auf die Tumorstadien und Organe wie folgt aufteilen (Tabelle 2):

Tabelle 2: Lokalisierung der Fernmetastasen

	ossär	hepatisch	pulmonal	pulmonal + cerebral	pulmonal + hepatisch	pulmonal + össär	U.	Gesamt
T1			1				1	2
T2								
T3		1	5		1		2	9
T4	1		3	1			2	7
TX			1			1	5	7

3.5 Risikostadieneinteilung

Die Risikostadieneinteilung erfolgt in vier Stadien, welche das Risiko anhand des Alters und der TNM-Klassifikation widerspiegeln sollen. Die Patienten unserer Studie wurden überwiegend in das geringste Risikostadium I eingeteilt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Risikostadieneinteilung

Stadium	Kriterium	n=	%
I	<45 Jahre TX-T4 NX-N1 M0 >45 Jahre T1 N0 M0	169	72
II	<45 Jahre TX-T4 NX-N1 M1 >45 Jahre T2-3 N0 M0	24	10
III	>45 Jahre T4 N0 M0 >45 Jahre Tx-T4 N1 M0	26	11
IV	>45 Jahre TX-T4 NX-N1 M1	14	6

3.6 Operation

Bei 308 Patienten wurden mindestens 527 Operationen durchgeführt.

Dabei lag die Anzahl der Eingriffe pro Patient zwischen 1 und 6 Operationen. Bei 39 Patienten konnte die exakte Operationsanzahl nicht angegeben werden, da die Akten in diesem Punkt unvollständig sind.

3.6.1 Operationsanzahl

Die Anzahl der Operationen ist dem folgenden Säulendiagramm zu entnehmen (Abb. 17a und 17b):

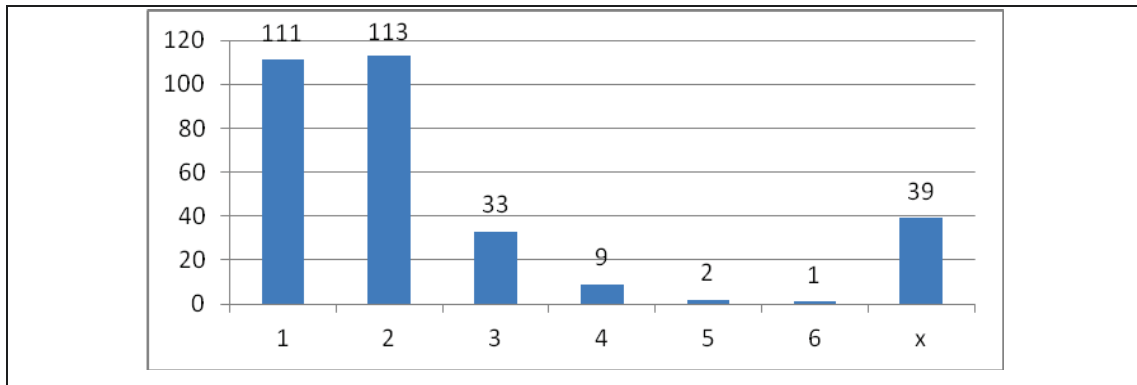


Abb. 17a: **Operationsanzahl**

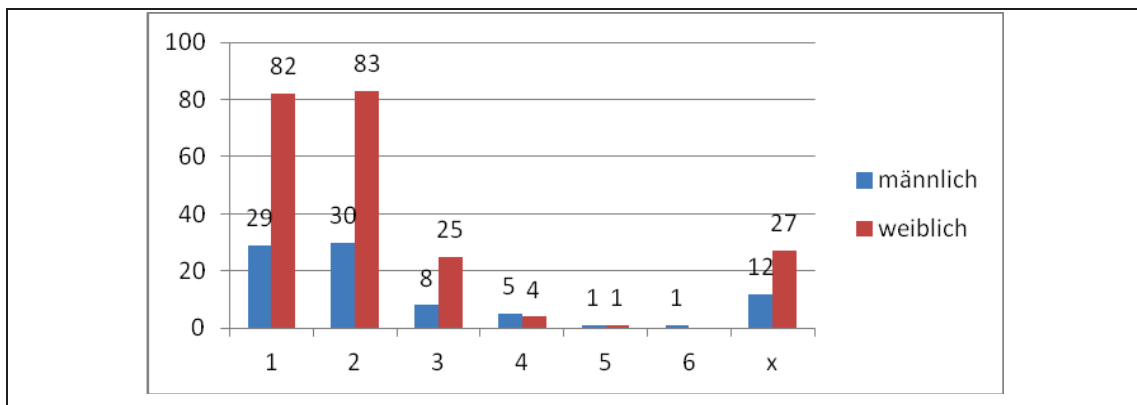


Abb. 17b: **geschlechtsspezifisch**

Summiert man die Eingriffe der jeweiligen Patienten, so ergibt sich ein kumulativer Wert von mindestens 527 Operationen.

3.6.2 Operationsstatistik UKD vs. auswärts voroperiert

170 von 308 Patienten (55,2 %) wurden primär am Universitätsklinikum Düsseldorf erstoperiert. 138 Patienten (44,8 %) wurden primär auswärts erstoperiert (Abb. 18).

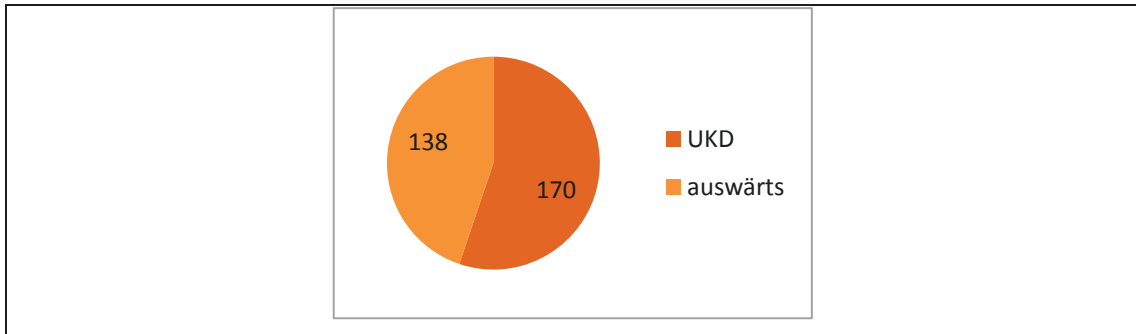


Abb. 18: **Erstoperation**

111 der 170 Patienten, die am Universitätsklinikum Düsseldorf operiert wurden, bekamen lediglich eine Operation (65,3 %).

Zwei Operationen bekamen 48 der Patienten (28,2 %), die primär am Universitätsklinikum operiert wurden und 62 der auswärts voroperierten Patienten (44,9 %).

Mehr als zwei Operationen benötigten nur elf der primär am Universitätsklinikum Düsseldorf operierten (6,4 %), aber immerhin 45 der auswärts voroperierten (32,6 %).

Bei 31 der auswärts voroperierten Patienten kann nicht genau nachgehalten werden, wie viele Operationen insgesamt benötigt wurden (22,5 %) (Abb. 19).

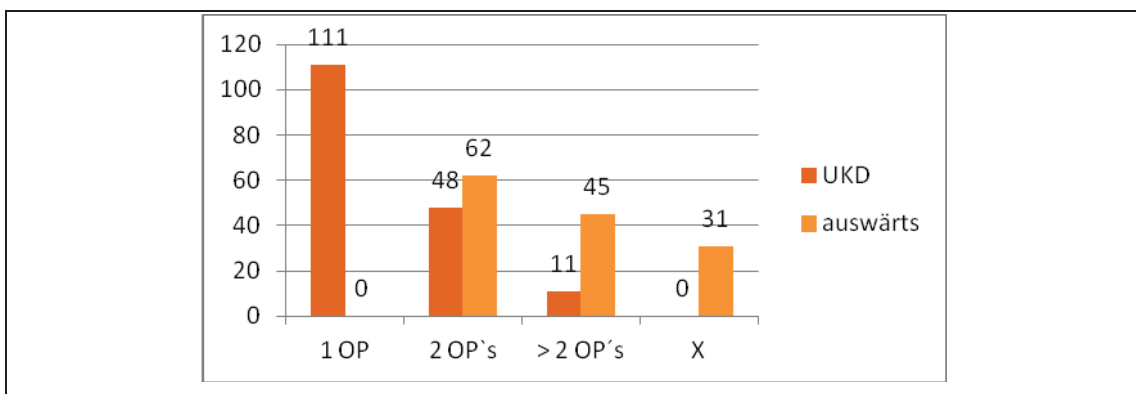


Abb. 19: **Eingriffsort und Operationsanzahl**

Die Aufschlüsselung der durchgeführten Eingriffe entsprach den für diese Entität gültigen Standards. Bei den sogenannten Mikrokarzinomen wurde etwas abweichend davon seit 2003 ein eher radikaleres Vorgehen, d.h. mit Restthyreoidektomie und auch Radiojodtherapie durchgeführt.

3.7 Radiojodtherapie

Im untersuchten Gesamtkollektiv erhielten 282 Patienten (91,5 %) eine Radiojodtherapie, 202 Frauen (90,9 %) und 80 Männer (93 %). 26 Patienten erhielten keine Radiojodtherapie: 20 Frauen (9 %) und 6 Männer (6,9 %) (Abb. 20a, 20b und Tabelle 4).

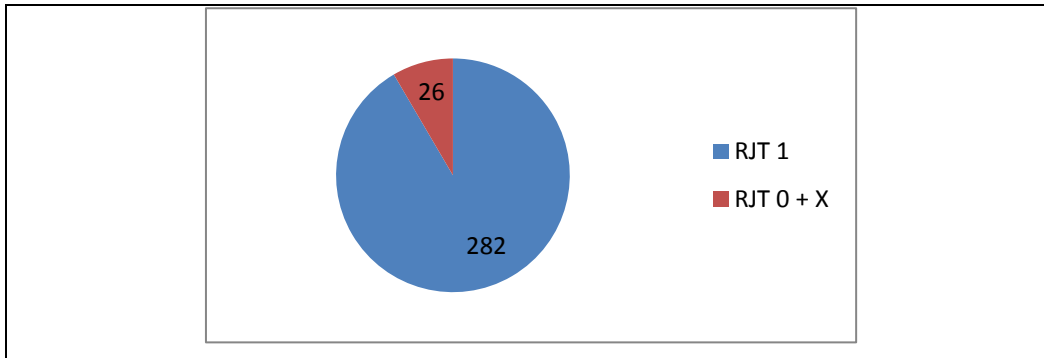


Abb. 20a: Radiojodtherapie Gesamtkollektiv

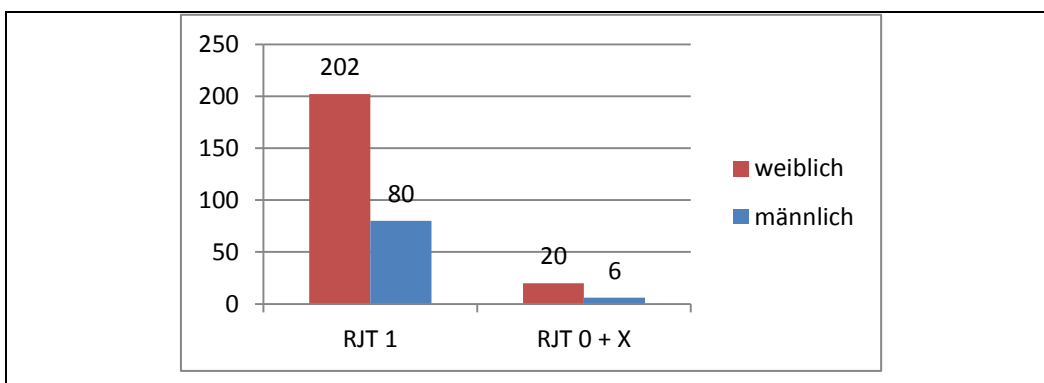


Abb. 20b: geschlechtsspezifisch

Tabelle 4: Radiojodtherapie pro Tumorstadium

Gesamt	RJT 1 + X	%	RJT 0	%
T1	103	84,4%	19	15,6%
T2	39	100,0%		
T3	78	95,1%	4	4,9%
T4	30	100,0%		
TX	32	91,4%	3	8,6%

Bei 7 Patienten ist laut ihrer Akte keine RJT durchgeführt worden. 3 dieser Patienten sind TX klassifiziert, so dass es bei möglicher T1-Klassifizierung ein Grund für keine durchgeführte RJT wäre. Die anderen 4 Patienten sind T3 klassifiziert und hätten damit laut Leitlinie eine Radiojodtherapie erhalten müssen. Die Gründe hierfür sind unklar. Am wahrscheinlichsten handelt es sich um ein Dokumentationsproblem, da es sich in allen Fällen um Patienten handelte, die von auswärts zugewiesen wurden und bei denen die Radiojodtherapie entsprechend anderswo als in Jülich durchgeführt wurde.

3.8 Follow up

Insgesamt konnten 293 von 308 Patienten (95 %) bis Ende Oktober 2011 dokumentiert bzw. weiterverfolgt werden. 15 Patienten (5 %) müssen als *lost to follow up* gewertet werden.

248 Patienten (80,5 %) waren zum Erhebungsstichtag am Leben, 45 Patienten (14,5 %) waren verstorben. Mindestens 18 dieser 45 Patienten waren tumorbedingt verstorben (5,8 %) (Tabelle 5 und Abb. 21).

Tabelle 5: **Follow up**

T	lebt	verstorben	tumorbedingt verstorben	<i>lost to follow up</i>
1	110	7	2	5
2	34	2	0	3
3	65	11	8	6
4	18	12	7	0
X	21	13	1	1
Gesamt	248	45	18	15

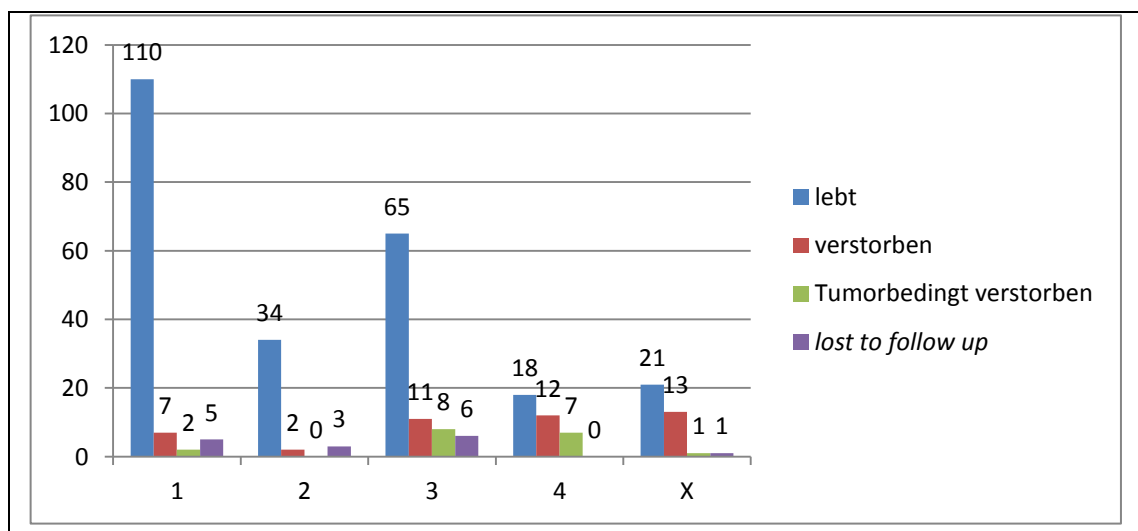


Abb. 21: **Follow up pro Tumorstadium**

3.9 Univariate Überlebensdaten

3.9.1 Gesamtüberleben

Bei 248 Patienten aus dem Gesamtkollektiv stand das Erstdiagnosealter fest und das Überleben ist bis zum Stichtag dokumentiert (Tabelle 6, Abbildung 22).

Von diesen 248 Patienten sind 37 verstorben.

Tabelle 6: **Gesamtüberleben**

	Gesamt
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	92%
10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	87%

Der p-Wert ist hier $<0,0001$ und hat damit signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

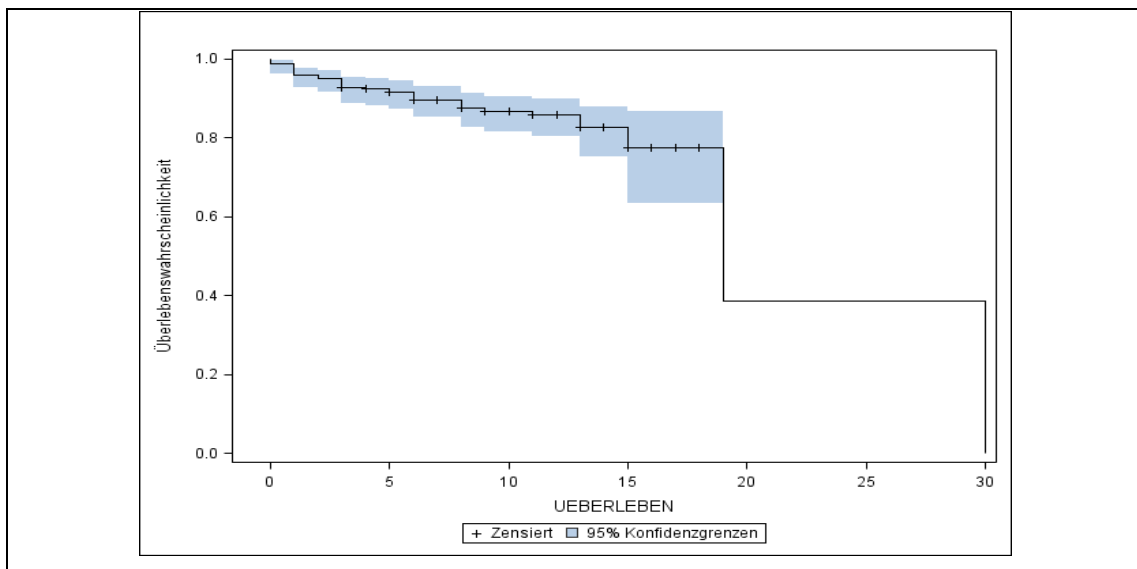


Abb. 22: **Überlebenszeitkurve Gesamtkollektiv**

3.9.2 Einfluss des Geschlechtes

Von den 248 Patienten sind 178 weiblich (72 %), davon 19 verstorben. 70 männliche Patienten (28 %), davon 18 verstorben (Tabelle 7, Abbildung 23).

Tabelle 7: **Überlebenswahrscheinlichkeit geschlechtsspezifisch**

	Frauen	Männer
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	96%	81%
10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	92%	74%

Die Hazard-Ratio beträgt 0,33. Damit haben Männer ein 0,33-fach erhöhtes Risiko gegenüber Frauen zu versterben.

Der p-Wert beträgt 0,0005 und ist damit hoch signifikant.

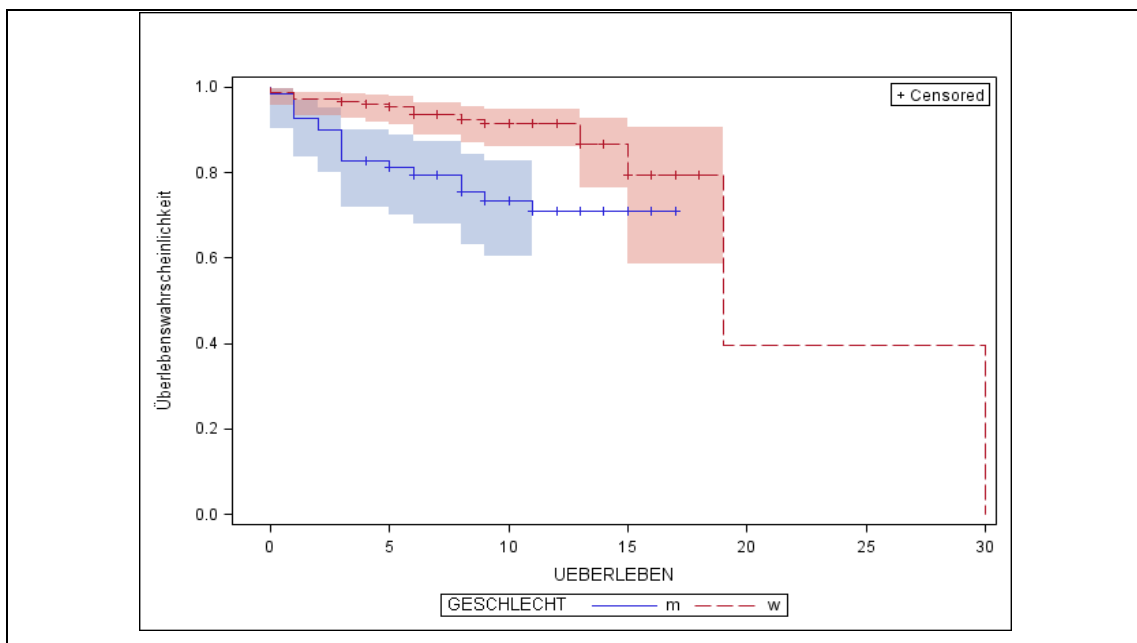


Abb. 23: **Überlebenswahrscheinlichkeit geschlechtsspezifisch**

3.9.3 Einfluss der Altersgruppen

Von den 248 dokumentierten Patienten waren 116 beim Erstdiagnosealter ≤ 45 Jahre (46,8 %) und 132 Patienten >45 Jahre (53,2 %)(Tabelle 8, Abbildung 24).

Tabelle 8: **Überlebenswahrscheinlichkeit der Altersgruppen**

	≤ 45 Jahre	>45 Jahre
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	100%	84%
10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	98%	77%

Die Hazard-Ratio beträgt hier 10,25. Damit haben Patienten, die >45 Jahre alt sind, ein 10,25-fach höheres Sterberisiko als Patienten ≤ 45 Jahre.

Der p-Wert ist hier $<0,0001$, und damit hat die Variable Alter einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeitkurve.

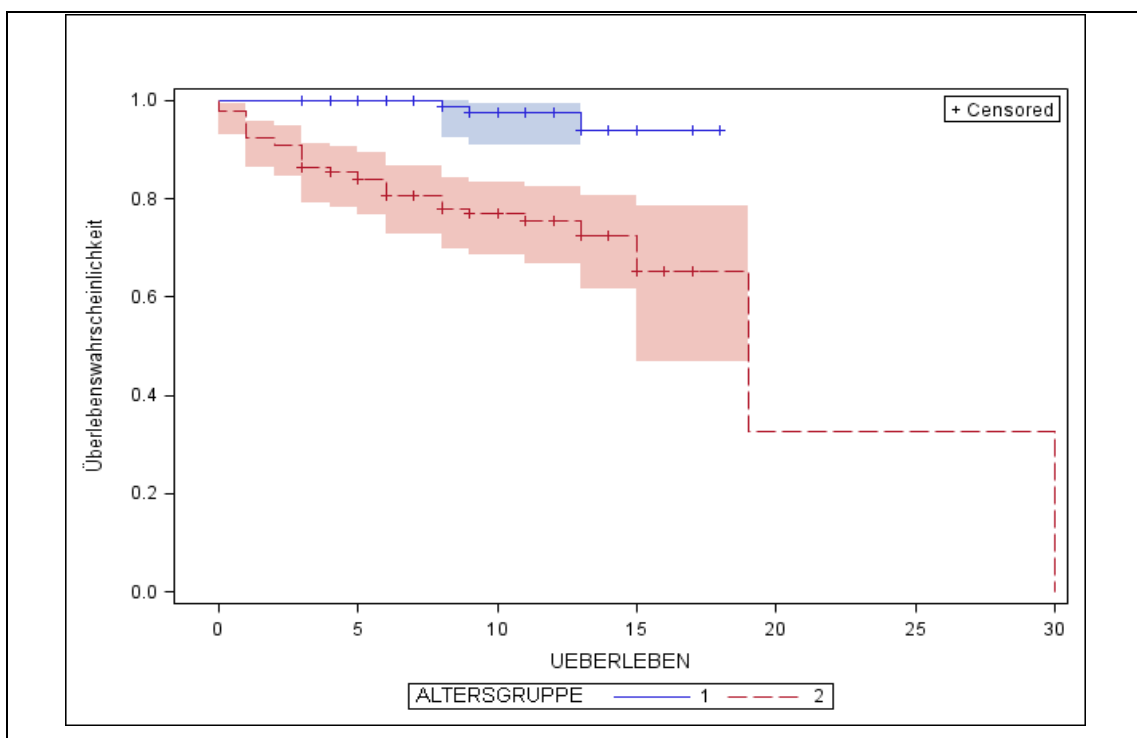


Abb. 24: **Überlebenswahrscheinlichkeit der Altersgruppen (1= ≤ 45 Jahre, 2> >45 Jahre)**

3.9.4 Einfluss vom Tumorstadium

Insgesamt wurden 221 Patienten sowohl einem Tumorstadium zugeordnet als auch bis Oktober 2011 im *Follow up* dokumentiert (Tabelle 9, Abbildung 25).

T1: 104 Patienten, 6 verstorben. T2: 28 Patienten, 2 verstorben. T3: 63 Patienten, 9 verstorben. T4: 26 Patienten, 9 verstorben.

Tabelle 9: **Überlebenswahrscheinlichkeit pro Tumorstadium**

	5 Jahre	10 Jahre
T1	96%	94%
T2	93%	93%
T3	89%	85%
T4	85%	77%

Die Hazard-Ratio beträgt hier 1,87. Damit haben die Patienten aufsteigend zu den Tumorstadien ein 1,87-fach erhöhtes Risiko zu versterben.

Der p-Wert ist hier 0,0007. Die Variable Tumorstadium hat somit einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeitkurve.

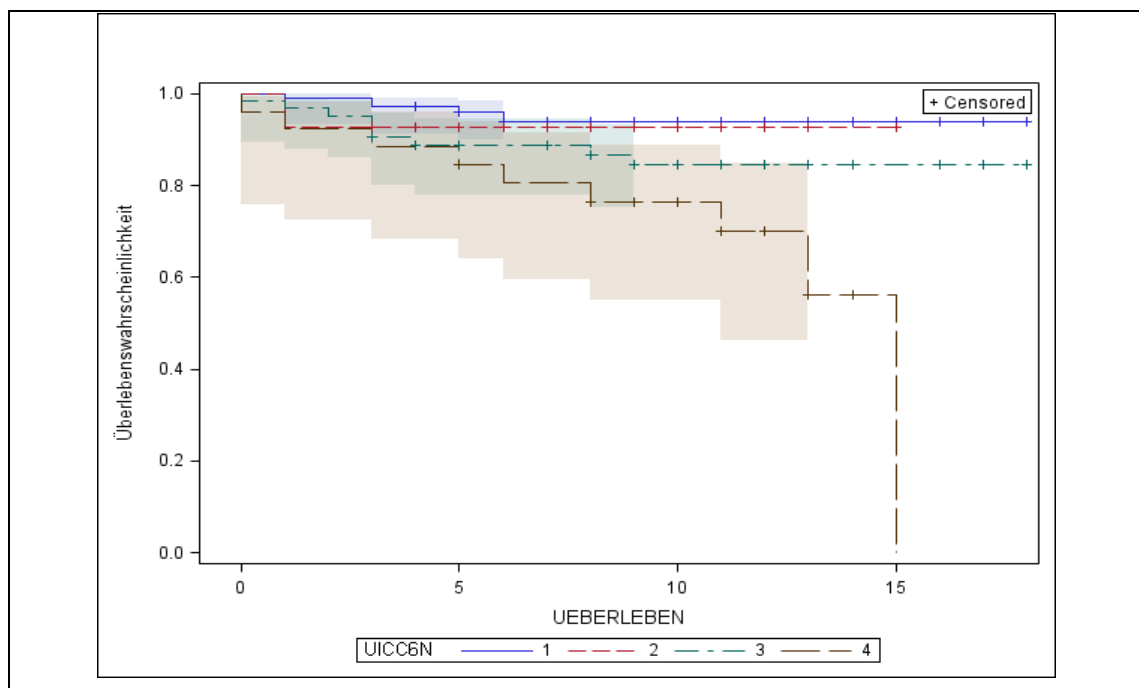


Abb. 25: **Überlebenswahrscheinlichkeit pro Tumorstadium**

3.9.5 Einfluss von Lymphknoten

Bei insgesamt 189 der 248 Patienten wurde dokumentiert, ob Lymphknoten befallen waren. Bei 102 Patienten (54 %) bestanden positive Lymphknoten, davon sind 17 verstorben. Bei 87 Patienten (46 %) bestanden negative Lymphknoten, davon sind 7 verstorben (Tabelle 10, Abbildung 26).

Tabelle 10: **Überlebenswahrscheinlichkeit mit/ohne Lymphknotenmetastasen**

	ohne Lymphknoten	mit Lymphknoten
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	94%	92%
10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	91%	85%

Die Hazard-Ratio beträgt 1,79. Damit besteht für Patienten mit positiven Lymphknoten ein 1,79-fach erhöhtes Sterberisiko.

Der p-Wert ist hier 0,1954 und somit hat die Variable Lymphknoten einen diskreten Einfluss auf die Überlebenszeitkurve.

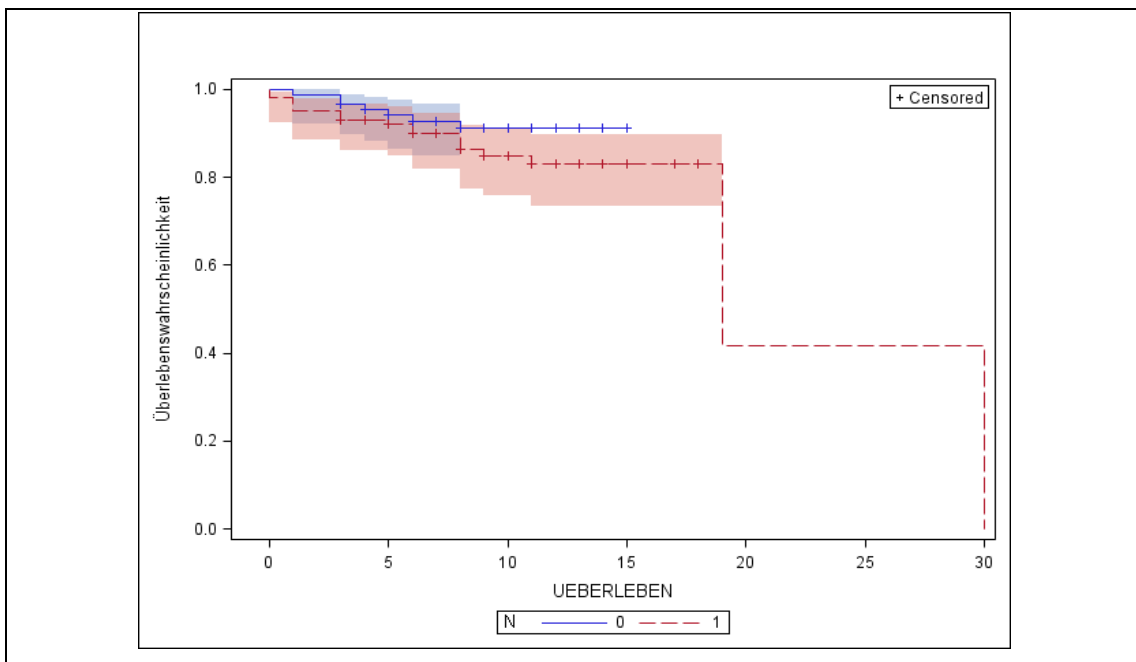


Abb. 26: **Überlebenswahrscheinlichkeit mit/ohne Lymphknotenmetastasen**

3.9.6 Einfluss von Fernmetastasen

Bei insgesamt 175 der 248 Patienten wurde dokumentiert, ob Fernmetastasen bestanden. Bei 154 Patienten (88 %) bestanden keine Fernmetastasen, davon sind 12 verstorben. Bei 21 Patienten (12 %) bestanden Fernmetastasen, davon sind 4 verstorben (Tabelle 11, Abbildung 27).

Tabelle 11: **Überlebenswahrscheinlichkeit mit/ohne Fernmetastasen**

	ohne Metastasen	mit Fernmetastasen
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	96%	57%
10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	92%	47%

Die Hazard-Ratio beträgt 9,42. Damit besteht für Patienten mit Fernmetastasen ein 9,42-fach erhöhtes Sterberisiko.

Der p-Wert ist hier $<0,0001$. Die Variable Fernmetastase hat somit einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeitkurve.

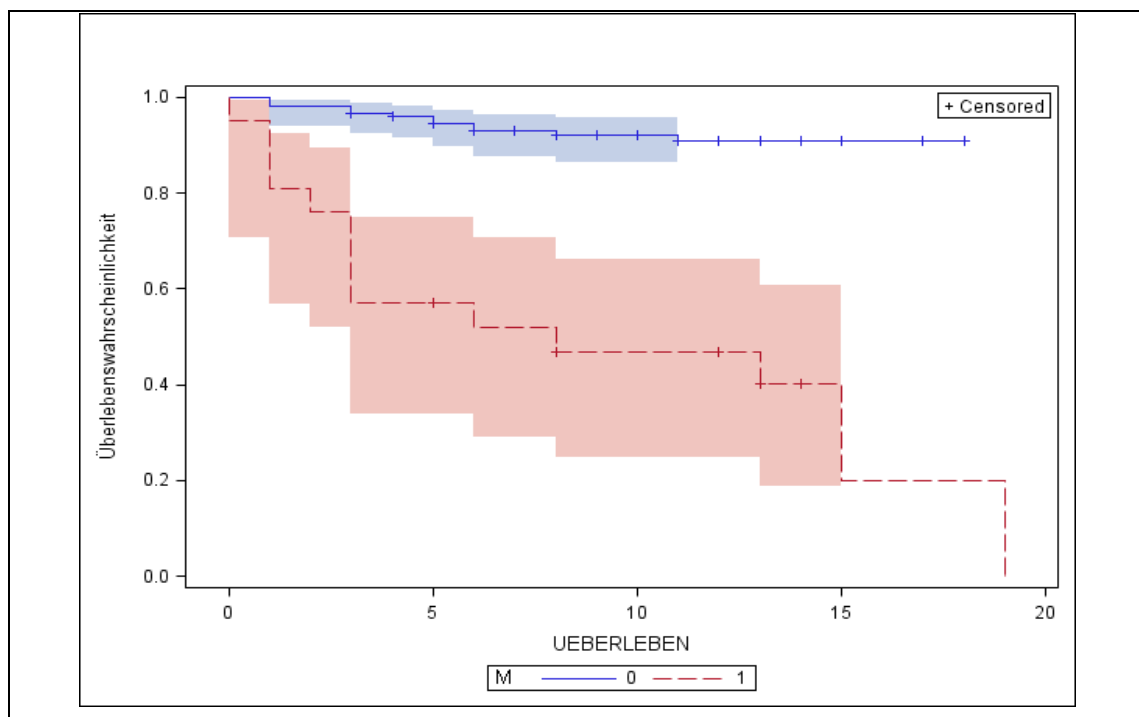


Abb. 27: **Überlebenswahrscheinlichkeit mit/ohne Fernmetastasen**

3.9.7 Einfluss der Resektion

Bei insgesamt 84 der 248 Patienten wurde dokumentiert, welcher Resektionsstatus bestand. Bei 67 Patienten (79,7 %) bestand eine R0-Situation, davon sind 4 verstorben. Bei 16 Patienten (20,3 %) bestand eine R1-Situation, davon sind 6 verstorben (Tabelle 12, Abbildung 28).

Tabelle 12: **Überlebenswahrscheinlichkeit R0/R1**

	R0	R1
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	97%	76%
10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	94%	65%

Die Hazard-Ratio beträgt 10,0. Damit besteht für Patienten mit R1-Situation ein 10-fach erhöhtes Sterberisiko.

Der p-Wert ist hier $<0,0001$. Die Variable Resektion hat somit einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeitkurve.

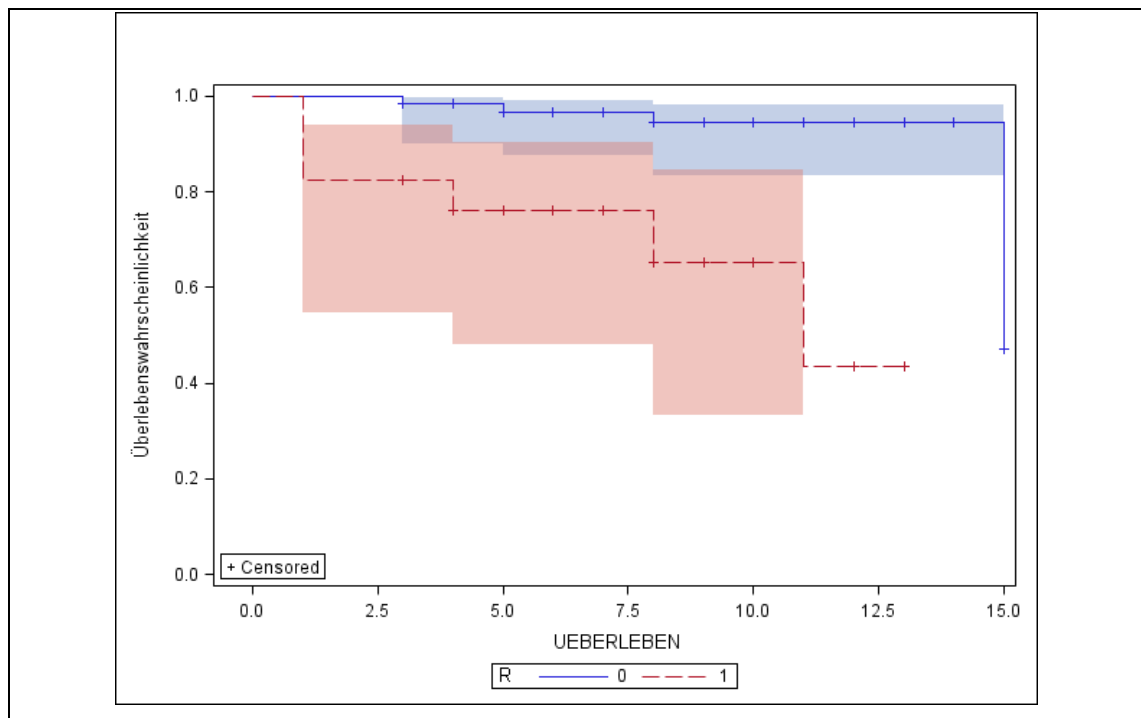


Abb. 28: **Überlebenswahrscheinlichkeit R0/R1**

3.10 Multivariate Überlebensdaten

3.10.1 Geschlecht und Altersgruppen unter 45 Jahre

Insgesamt 116 Patienten sind ≤ 45 Jahre alt. Davon sind 24 männlich und 92 weiblich. 1 Mann und 2 Frauen ≤ 45 Jahre sind verstorben (Tabelle 13, Abbildung 29).

Tabelle 13: Überlebenswahrscheinlichkeit unter 45 Jahre, geschlechtsspezifisch

	Frauen	Männer
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	100%	100%
10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	99%	93%

Der p-Wert beträgt 0,5136 und ist damit nicht signifikant.

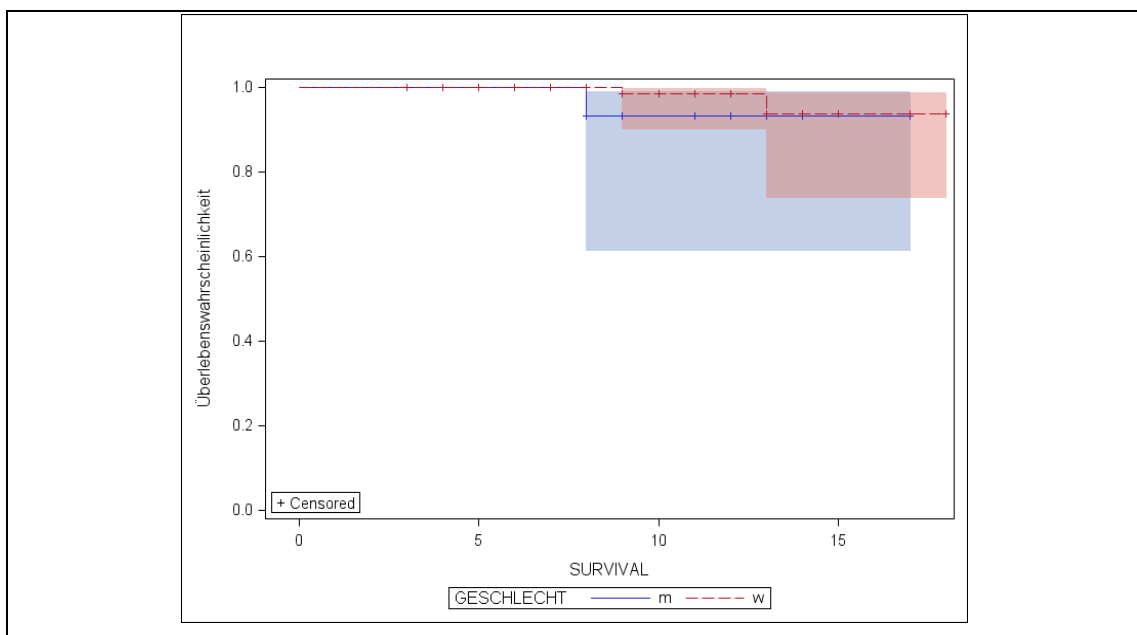


Abb. 29: Überlebenswahrscheinlichkeit unter 45 Jahre, geschlechtsspezifisch

3.10.2 Geschlecht und Altersgruppen über 45 Jahre

Insgesamt 132 Patienten sind >45 Jahre alt. Davon sind 46 männlich und 86 weiblich. 17 Männer und 17 Frauen >45 Jahre sind verstorben (Tabelle 14, Abbildung 30).

Tabelle 14: Überlebenswahrscheinlichkeit über 45 Jahre, geschlechtsspezifisch

	Frauen	Männer
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	91%	84%
10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	72%	63%

Der p-Wert beträgt 0,0136 und ist damit signifikant.

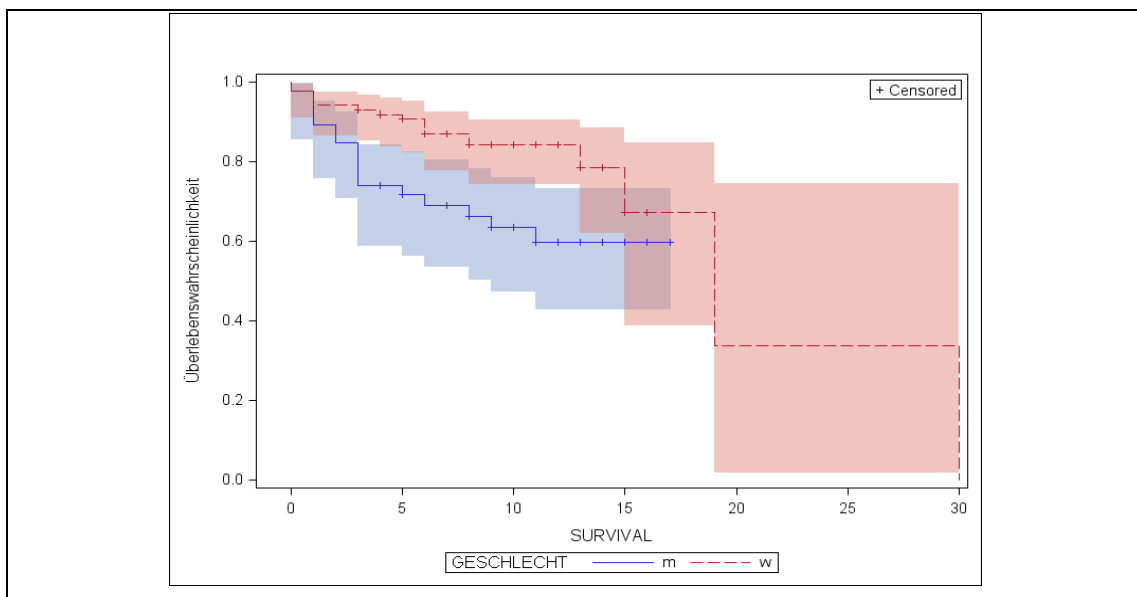


Abb. 30: Überlebenswahrscheinlichkeit über 45 Jahre, geschlechtsspezifisch

4 Diskussion

4.1 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung in dieser Studie ist in der 5. Auflage sowie in der 6. Auflage und im Gesamtkollektiv identisch mit einer prozentualen Verteilung von 72 % Frauen und 28 % Männer.

Dies entspricht einer Frauen-Männer Ratio von 2,57:1.

Die Geschlechtsverteilung in der aktuellen Literatur zeigt wie unsere Ergebnisse auf, dass viel mehr Frauen an einem papillären Schilddrüsenkarzinom erkranken als Männer. Mit einer Ratio-Spanne von 1,95:1 bis 3,1:1 sind Frauen zwei- bis dreimal so häufig betroffen (Tabelle 15).

Tabelle 15: **Frauen-Männer Ratio**

Autor	Ratio	Literatur
Moreno et al.	1,95:1	(23)
Papathanassiou et al.	2,0:1	(24)
Sugintani et al.	2,1:1	(25)
Hamming et al.	2,3:1	(26)
Eigene Daten (HHU)	2,57:1	
Burns et al.	2,7:1	(3)
Palestini et al.	2,75:1	(27)
Passler et al.	3:1	(28)
Oyer et al.	3,1:1	(29)

Die Studien von Le Vincent et al. (30), Khanafshar et al. (31), Lin et al. (32), Ito et al. (33), Perrino et al. (14) und Salter et al. (34) führen zu noch signifikanteren Zahlen bezüglich der höheren weiblichen Inzidenz.

4.2 Alter bei Erstdiagnose

Das Alter bei Erstdiagnose aller Patienten dieser Studie betrug im Median 47 Jahre. Die Spanne lag zwischen 8 und 89 Jahren. Bei Frauen lag der Median bei 46 Jahren, bei Männern bei 52 Jahren. Dies zeigt, dass Frauen im Schnitt früher an einem papillären Schilddrüsenkarzinom erkranken als Männer (Tabelle 16).

Tabelle 16: **Median**

Autor	Median	Literatur
Le Vincent et al.	38,3 Jahre	(30)
Papathanassiou et al.	43 Jahre	(24)
Moreno et al.	44 Jahre	(23)
Hamming et al.	45,4 Jahre	(26)
Perrino et al.	46,5 Jahre	(14)
Oyer et al.	46,9 Jahre	(29)
eigene Daten (HHU)	47 Jahre	
Palestini et al.	47 Jahre	(27)
Lin et al.	47,9 Jahre	(32)
Passler et al.	49 Jahre	(28)

Das Alter wird für die Risikoeinschätzung nach UICC in zwei Abschnitte unterteilt. In Patienten unter 45 Jahre und Patienten über 45 Jahre (siehe Kapitel 1.2.8 Prognose und Kapitel 2.7.2 Risikostadieneinteilung). In unserer Studie sind fast gleich viele Patienten älter bzw. jünger als 45 Jahre (Tabelle 17).

Tabelle 17: **Altersgruppen**

Autor	< 45 Jahre / > 45 Jahre	Literatur
Ito et al.	33% / 67%	(35)
Sugintani et al.	36% / 64%	(25)
Passler et al.	41% / 59%	(28)
Salter et al.	46% / 54 %	(34)
eigene Daten (HHU)	46,8% / 53,2%	
Oyer et al.	52% / 48%	(29)
Papathanassiou et al.	53% / 47%	(24)

4.3 Tumorstadium

Das Tumorstadium der papillären Schilddrüsenkarzinome wird in das TNM-System nach UICC unterteilt. Die Tumorgröße (T) wird mithilfe der Größe und Ausbreitung eingeteilt (Tabelle 18) (siehe Kapitel 2.7 Klassifikation der UICC):

Tabelle 18: Tumorstadium nach Geschlecht

	M (n)	M (%)	W (n)	W (%)	Gesamt (n)	Gesamt (%)
T1	27	22%	95	78%	122	40%
T2	8	20%	31	80%	39	13%
T3	28	34%	54	66%	82	27%
T4	18	60%	12	40%	30	10%
TX	5	14%	30	86%	35	11%

Die Tabelle zeigt die Verteilung der Tumorstadien mit einer Mehrheit auf Seiten der „kleineren“ Tumorgrößen. Über die Hälfte der Tumoren sind T1 und T2 klassifiziert. Ohne die TX-Tumoren liegt das Ergebnis sogar bei ca. 60 %.

Anzunehmen ist, dass dies bedingt ist durch eine verbesserte Diagnostik, gute Screeningverfahren und somit eine frühzeitige Diagnose.

Vergleicht man hier geschlechtsspezifische Aspekte, muss festgestellt werden, dass Männer mit 60 % aller T4-Karzinome weitaus häufiger an T4-Karzinomen erkranken als Frauen.

Möglicherweise liegt dies daran, dass Männer seltener und später zum Arzt gehen als Frauen (36).

Das Tumorstadium wird anhand der Tumorgröße unterteilt. Da während unserer Studie eine neue Klassifikation eingeführt wurde, finden sich nun unterschiedliche Zentimeterangaben in der folgenden Tabelle. Die Ausbreitung außerhalb der Schilddrüse wurde in vielen Studien nicht dokumentiert, blieb also unberücksichtigt (Tabelle 19).

Tabelle 19: **Tumorgößen**

Autor	<1 cm	1 -2 cm	<2 cm	>2 cm	2-4 cm	<4 cm	>4 cm	X	Literatur
eigene Daten (HHU)	-	-	40%	60%	12%	52%	37%	11%	
Moreno et al.	-	-	46%	54%	18%	63%	37%	-	(23)
Oyer et al.	-	-	57,4%	42,6%	23,3%	92,9%	7,1%	12,2%	(29)
Papathanassiou et al.	18,9%	40%	58,9%	37,9%	10,2%	69,1%	27,7%	3,2%	(24)
Ito et al.	22%	36%	58%	42%	33%	91%	9%	-	(35)
Le Vincent et al.	-	66%	66%	29%	23%	94%	6%	5%	(30)
Ito et al.	-	-	-	-	-	72,1%	27,9%	-	(33)
Palestini et al.	37,7%	-	-	-	32,1%	69,8%	30,2%	-	(27)
Perrino et al.	-	-	73,7%	26,3%	-	-	26,3%	-	(14)
Salter et al.	-	-	25%	75%	-	-	-	-	(34)
Sugitani et al.	-	-	-	-	-	76,1%	23,9%	-	(25)

Vergleicht man nun unsere Daten mit der aktuellen Literatur, zeigt sich auch hier ein viel höherer Anteil „kleinerer“ Tumoren.

4.4 Vergleich der Klassifikationen

Die Klassifikation nach UICC wurde am 01.01.2003 von der 5. Auflage in die 6. Auflage geändert. Es wurden verschiedene Änderungen in der TNM-Klassifikation vorgenommen.

In der 5. Auflage nach UICC ist ein T1-Tumor definiert als < 1 cm. Zugleich sind alle Tumoren < 1 cm als Mikrokarzinome definiert, die einer anderen Therapie bedürfen als alle restlichen Tumorgößen. Somit sind in der 5. Auflage alle T1-Tumoren gleichzeitig Mikrokarzinome und können unter Umständen lediglich mit einer Hemithyreoidektomie behandelt werden. Alle Tumoren > 1 bis 4 cm sind in der 5. Auflage T2-Tumoren und bedürfen wie die restlichen Tumoren einer Thyreoidektomie.

In der neuen 6. Auflage nach UICC sind nun alle Tumoren bis 2 cm, T1-Tumoren und alle Tumoren > 2 bis 4 cm T2-Tumoren.

Die Klassifikationsänderung führte in diesem speziellen Fall dazu, dass es einerseits viel mehr T1-Tumoren und weniger T2-Tumoren gibt, da die Größeneinteilung auf Seiten der T1-Tumoren zugenommen hat. Andererseits führte die Änderung dazu, dass das Mikrokarzinom nicht mehr gleich dem T1-Tumor ist. Somit haben nicht alle T1 Tumo-

ren die Chance, lediglich mit einer Hemithyreoidektomie behandelt zu werden. Sondern muss stets auf die Tumorgröße in cm geachtet werden!

Eine weitere Änderung ist die Einordnung der T3- und T4-Tumoren.

In der 5. Auflage nach UICC sind alle Tumoren > 4 cm T3-Tumoren und alle Tumoren mit einer Ausbreitung jenseits der Schilddrüse, sprich extrathyroidal, T4-Tumoren.

Nach neuer Klassifikation, der 6. Auflage nach UICC, sind sowohl alle Tumoren > 4 cm als auch alle Tumoren mit minimaler extrathyroidaler Ausbreitung T3-Tumoren. T4-Tumoren sind weiterhin alle Tumoren mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse sowie Infiltration in Nachbarstrukturen.

Diese Änderung führte in der Einordnung von Tumoren zu vermehrtem Auftreten von T3-Tumoren.

Die Klassifikationsänderung der UICC von der 5. Auflage in die 6. Auflage führte zu einer Häufigkeitsumverteilung im T-Stadium. Sowohl zu einem *Shift* von T2-Tumoren zu T1-Tumoren als auch zu einem *Shift* von T4- zu T3-Tumoren.

In unserer Studie sind in der 5. Auflage nach UICC 42 Patienten T1 und 59 Patienten T2 klassifiziert. Die Klassifikationsänderung in die 6. Auflage führte nun dazu, dass 38 Patienten nicht mehr T2-Tumoren hatten, sondern nun T1 eingeordnet wurden. Die Tumoren dieser 38 Patienten sind histologisch zwischen 1 und 2 cm groß, so dass die Tumoren in der neuen Auflage ein anderes T-Stadium einnehmen.

In der 5. Auflage nach UICC sind 11 Patienten T3 klassifiziert, T4 klassifiziert immerhin 66 Patienten. In die neue 6. Auflage übersetzt sind nun 57 Patienten in das Tumorstadium T3 eingeordnet. Immerhin 46 Patienten mehr. Man kann also festhalten, dass 46 Patienten eine minimale extrathyroidale Ausbreitung hatten, die in der 5. Auflage dazu führte, dass die Patienten T4-Karzinome hatten, aber nach neuer 6. Auflage „nur“ noch T3-Karzinome (Abb. 31).

10 Patienten konnten wegen fehlender Histologie nicht in die neue Auflage übersetzt werden und wurden somit den TX-Karzinomen zugeordnet.



Abb. 31: **Shift**

4.5 Lymphknotenmetastasen

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom hat von den Schilddrüsenkarzinomen mit bis zu 50 % der Fälle die höchste Inzidenz für Lymphknotenmetastasen (3, 9). Auch unsere Studie zeigt mit 38,6 % positiven Lymphknoten eine hohe Inzidenz (Tabelle 20).

Tabelle 20: Lymphknotenmetastasen

Autor	mit Lymphknotenmetastasen	ohne Lymphknotenmetastasen	Literatur
Le Vincent et al.	19% (okkult 20-90%)	81%	(30)
Burns et al.	20-50%	50-80%	(3)
Ito et al.	20%	80%	(35)
Palestini et al.	21,6%	78,4%	(27)
Sugitani et al.	22%	78%	(25)
Oyer et al.	22,6%	71,4%	(29)
Lin et al.	27,8%	72,2%	(32)
Perrino et al.	29%	71%	(14)
Eigene Daten (HHU)	38,6%	61,4%	
Hamming et al.	40%	60%	(26)
Papathanassiou et al.	43,6%	56,4%	(24)
Passler et al.	46%	54%	(28)

Es ergaben sich deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede. Die Frauen in unserer Untersuchung hatten seltener befallene Lymphknoten als Männer. Lediglich 34,2 % der Frauen wiesen positive Lymphknoten auf, jedoch 50 % der Männer (siehe Kapitel 3.3 Lymphknotenmetastasen).

Darüber hinaus zeigt sich die höhere Inzidenz, je größer der Tumor ist. 25 % der T1-Tumoren, 33 % der T2-Tumoren, 55 % der T3-Tumoren und immerhin 79 % der T4-Tumoren erwiesen positive Lymphknoten. Hier blieb der geschlechtsspezifische Anteil gleich (siehe Kapitel 3.3 Lymphknotenmetastasen).

4.6 Fernmetastasen

Fernmetastasen sind bei papillären Schilddrüsenkarzinomen sehr selten und kommen eher in höheren Tumorstadien vor (Tabelle 22). 8,1 % (n=25) Patienten unserer Studie wiesen Fernmetastasen auf. Dies ist mehr, als die Literatur angibt (Tabelle 21).

Tabelle 21: Fernmetastasen

Autor	Fernmetastasen	Literatur
Oyer et al.	1,6%	(29)
Passler et al.	3%	(28)
Papathanassiou et al.	5%	(24)
Sugitani et al.	6%	(25)
Hamming et al.	7%	(26)
eigene Daten (HHU)	8,1%	

Geschlechtsspezifisch gibt es gravierende Unterschiede. Lediglich 5,4 % (n=12) der Frauen wiesen Fernmetastasen auf, vergleichbar mit der Literatur für Gesamtkollektive. Jedoch wiesen 15,1 % (n=13) der Männer unserer Studie Fernmetastasen auf. Damit haben Männer dreimal so häufig Fernmetastasen wie Frauen.

Tabelle 22: Fernmetastasen pro Tumorstadium

Tumorstadium	Fernmetastasen (n)
T1	2
T2	0
T3	9
T4	7
TX	7

Fernmetastasen sind fast ausschließlich in höheren Tumorstadien zu finden. Bis auf einen T3 -Patienten waren alle Tumoren vor Übersetzung in die neue Auflage nach UICC sogar T4-Tumore. Nach neuer UICC sind aber mehr Fernmetastasen bei T3-Tumoren zu finden als bei T4 Tumoren (siehe Kapitel 3.4 Fernmetastasen). Hier ist die Frage zu stellen, ob die Klassifikationsänderung sinnvoll ist. Denn Fernmetastasen sollten nur im höchsten Tumorstadium auftauchen. T3-Tumor bedeutet nur minimale extrathyroidale Ausbreitung und sollte somit kaum Fernmetastasen aufweisen.

Immerhin bestehen bei zwei Patienten Fernmetastasen im Tumorstadium T1. Beide Patienten hatten vor Übersetzung in die neue Auflage nach UICC T2-Tumoren. Dies ist immer noch eine sehr kleine Tumorgröße für bestehende Fernmetastasen. Ein Patient wies zusätzlich Lymphknotenmetastasen auf, der andere ist sogar tumorbedingt verstorben (Tabelle 22).

Anhand der Organverteilung zeigt sich ganz klar, dass die meisten Fernmetastasen in der Lunge vorkommen. Seltene Metastasierungsorte sind hingegen die Leber, der Knochen und das Gehirn (Tabelle 23).

Tabelle 23: **Metastisierungsorte**

	ossär	hepatisch	pulmonal	pulmonal + cerebral	pulmonal + hepatisch	pulmonal + össär	U.	gesamt
T1			1				1	2
T2								
T3		1	5		1		2	9
T4	1		3	1			2	7
TX			1			1	5	7

4.7 Operation

Insgesamt wurden bei 308 Patienten 527 Operationen durchgeführt. Dabei wurden alle Arten von Eingriffen durchgeführt, die beim papillären Schilddrüsenkarzinom denkbar sind, insbesondere jede Art von Rezidiveingriffen. Wenn sich auch über die Jahre hinweg die Operationsindikation und -technik theoretisch im Wesentlichen nicht geändert hat, so ist doch eine Zusammenfassung dieser sehr unterschiedlichen Eingriffe schwierig darzustellen. Zudem waren verschiedene Operateure beteiligt, und der Beobachtungszeitraum umfasst nicht nur eine Änderung der Schilddrüsenkarzinom-Klassifikation sondern auch den Wechsel der Klinikleitung im Jahre 2003 sowie davon unabhängig, die systematische Einführung und Etablierung des Neuromonitorings, wie an fast allen endokrin interessierten chirurgischen Kliniken in Deutschland. Festzuhalten ist aber, dass das Erreichen einer R0-Situation mit den jeweils modernsten bildgebenden und technischen Mitteln stets das Ziel allen Handelns war.

Dabei war es möglicherweise von Vorteil, wenn der Ersteingriff im eigenen Hause erfolgt ist. Patienten, die nach Erstoperation an einer auswärtigen Klinik zur Komplettierung ins Universitätsklinikum verlegt wurden, hatten signifikant mehr Eingriffe als Patienten, bei denen der Ersteingriff im eigenen Hause erfolgt war. Allerdings sind Schlussfolgerungen auch hier nur mit größter Vorsicht erlaubt: Beide Gruppen sind nicht ohne Weiteres vergleichbar, und es ist genauso gut möglich, dass Patienten, die von auswärts zugewiesen wurden, primär eine negative Selektion dargestellt haben.

4.8 Radiojodtherapie

Die Radiojodtherapie gehört zu den Grundpfeilern der Therapie eines papillären Schilddrüsenkarzinoms. Über 90 % (n=282) der Patienten unserer Studie wurden einer Radiojodtherapie zugeführt. Lediglich 8 % (n=26) wurden keiner Radiojodtherapie zugeführt (Tabelle 24).

Tabelle 24: **RJT pro Tumorstadium**

Gesamt	RJT 1 + X	%	RJT 0	%
T1	103	84,4%	19	15,6%
T2	39	100,0%		
T3	78	95,1%	4	4,9%
T4	30	100,0%		
TX	32	91,4%	3	8,6%

Leitliniengerecht sollten alle Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom einer Radiojodtherapie zugeführt werden. Ausnahme hier ist das Mikrokarzinom.

Vier Patienten sind T3 klassifiziert und hätten damit laut Leitlinie eine Radiojodtherapie erhalten müssen. Die Gründe hierfür sind unklar. Am wahrscheinlichsten handelt es sich um ein Dokumentationsproblem, da es sich in allen Fällen um Patienten handelte, die von auswärts zugewiesen wurden.

5 Follow up / Überleben

Faktoren, die auf das Überleben der Patienten Einfluss nehmen, sind neben Alter, Geschlecht und Tumorstadium auch die Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen, sowie die Resektion nach Operation.

Von den 308 Patienten aus dem Gesamtkollektiv haben bis zum Stichtag 248 Patienten überlebt. 45 Patienten sind verstorben und 15 Patienten mussten als „lost to follow up“ dokumentiert werden.

Aus diesen 293 Patienten konnten bei 248 Patienten die Daten vollständig aufgearbeitet und somit zur *follow-up*-Studie hinzugezogen werden. Von diesen 248 Patienten sind 211 Patienten am Leben und 37 verstorben.

5.1 Gesamtüberleben

Die Überlebenschance eines papillären Schilddrüsenkarzinoms ist mit über 90 % sehr hoch, verglichen mit anderen soliden Karzinomen, bewegt sich aber im Rahmen der Literatur (Tabelle 25).

Tabelle 25: **Überlebenschance**

Autor	5-Jahres-Überlebenschance	10-Jahres-Überlebenschance	
Hamming et al.	97%	95%	(26)
Passler et al.	96%	90%	(28)
eigene Daten (HHU)	92%	87%	
Kandil et al.	97% (ohne ND)		(37)
Kandil et al.	96% (limitierte ND)		(37)
Kandil et al.	90% (modifizierte ND)		(37)
Kandil et al.	81% (radikale ND)		(37)

ND = Neck Dissektion

5.2 Geschlecht

Bei den Überlebenswahrscheinlichkeiten ergeben sich geschlechtsspezifische Unterschiede:

Mit einer Frauen-Männer Ratio von 2,57:1 zeigt sich eine deutliche Häufung auf Seiten der Frauen. Zusätzlich zeigt sich mit einer Hazard-Ratio von 0,33, dass Frauen eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Männer (Tabelle 26). Auch ein p-Wert von 0,0005 zeigt eine hohe Signifikanz.

Tabelle 26: **Überlebenswahrscheinlichkeit nach Geschlecht**

Geschlecht	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit
Frauen	96%	92%
Männer	81%	74%

5.3 Altersgruppen

Wie die Risikoeinschätzung nach UICC (siehe Kapitel 1.2.8 Prognose, 2.7.2 Risikostadieneinteilung) beschreibt, zeigt auch unsere Studie, dass Patienten unter 45 Jahren, egal in welchem Tumorstadium, ein sehr geringes Risiko haben (Tabelle 27).

Tabelle 27: **Überlebenswahrscheinlichkeit nach Alter**

Autor	Alter	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	
eigene Daten (HHU)	<45 Jahre	100%	98%	
eigene Daten (HHU)	>45 Jahre	84%	77%	
Huang et al.	<45 Jahre	99%	96%	(38)

Ein Median von 47 Jahren und damit ein sehr junges Alter ist ein weiterer Punkt für eine relativ hohe Überlebenswahrscheinlichkeit. Wobei Frauen mit einem Median von 46, gegenüber Männern mit einem Median von 52 in unserer Untersuchung jünger waren.

5.4 Tumorstadium

Bei einer Häufigkeitsverteilung von 40 % T1-Patienten, 12 % T2-Patienten, 27 % T3-Patienten und nur 10 % T4-Patienten gibt es viel mehr niedrige Tumorstadien als hohe. Dazu kommt, dass das Risiko zu sterben pro Tumorstadium um 1,87 (Hazard-Ratio) zunimmt, was sich in den 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten wie folgt zeigt (Tabelle 28):

Tabelle 28: **Überlebenswahrscheinlichkeit nach Tumorstadium**

Tumorstadium	5-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit	10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit
T1	96%	94%
T2	93%	93%
T3	89%	85%
T4	85%	77%

5.5 Lymphknoten

Lymphknotenmetastasen kommen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen nicht selten vor (siehe Kapitel 3.3 Lymphknotenmetastasen). Auch in unserer *follow-up*-Studie hatten immerhin 102 Patienten positive und nur 87 Patienten negative Lymphknoten.

Ein p-Wert von 0,1954 zeigt aber, dass dies kaum relevant für die Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem papillären Schilddrüsenkarzinom ist.

Dies entspricht auch Daten aus der Literatur, die den Lymphknotenstatus nicht als eigenständigen prognostischen Faktor ansehen (Tabelle 29).

Tabelle 29: **Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lymphknotenbefall**

Lymphknoten	5-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit	10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit
N0	94%	91%
N1	92%	85%

5.6 Fernmetastasen

Fernmetastasen kommen beim papillären Schilddrüsenkarzinom relativ selten vor (siehe Kapitel 3.4 Fernmetastasen). Auch in unserer *follow-up*-Studie hatten nur 21 Patienten Fernmetastasen, 154 jedoch keine Fernmetastasen.

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten ohne gegenüber mit Fernmetastasen zeigt, dass Patienten mit Fernmetastasen eine weitaus schlechtere Prognose haben (Tabelle 30).

Tabelle 30: **Überlebenswahrscheinlichkeit nach Fernmetastasenbefall**

Fernmetastasen	5-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit	10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit
M0	96%	92%
M1	57%	47%

Die Hazard Ratio beträgt hier 9,42. Damit ist das Risiko, an einem papillären Schilddrüsenkarzinom zu versterben, für Patienten mit Fernmetastasen 9,42-fach erhöht. Der p-Wert ist mit $<0,0001$ hoch signifikant und zeigt, dass es für das Überleben eines Patienten von enormer Bedeutung ist, ob Fernmetastasen vorliegen.

Das geringe Auftreten von Fernmetastasen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen ist ein weiterer Grund dafür, warum papilläre Schilddrüsenkarzinome eine gute Prognose haben.

5.7 Resektion

Das Erreichen einer R0-Resektion ist auch beim papillären Schilddrüsenkarzinom von entscheidender Bedeutung für die Prognose eines Patienten (Tabelle 31).

Tabelle 31: **Überlebenswahrscheinlichkeit nach Resektion**

Resektion	5-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit	10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit
R0	97%	94%
R1	76%	65%

Die Hazard Ratio beträgt hier 10,0, der p-Wert ist $< 0,0001$ und ist damit hoch signifikant.

Weitaus die meisten unserer Patienten wurden R0-reseziert. Damit ein weiterer Punkt für eine gute Prognose bei papillären Schilddrüsenkarzinomen.

5.8 Verstorben

Insgesamt sind nur 45 (15 %) Patienten aus dem Gesamtkollektiv von 308 Patienten verstorben (Tabelle 32).

Tabelle 32: **Verstorben je Tumorstadium**

Tumorstadium	Verstorben (n)	Verstorben (%)
T1	7	0,02%
T2	2	0,006%
T3	11	0,03%
T4	12	0,04%
TX	13	0,04%

Bei 18 Patienten (5,8 %) konnte sicher dokumentiert werden, dass sie tumorabhängig verstorben sind. Auch hier bewegen sich die Daten innerhalb der Literatur (Tabelle 33).

Tabelle 33: **Tumorabhängig verstorben**

Autor	tumorabhängig verstorben	Literatur
Papathanassiou et al.	3,2%	(24)
eigene Daten (HHU)	5,8%	
Ito et al.	9%	(33)
Passler et al.	9%	(28)

5.9 Schlussfolgerung

Papilläre Schilddrüsenkarzinome haben insgesamt eine gute Prognose. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate ist mit 92 % sehr gut. Frauen sind 2,5-mal so häufig betroffen wie Männer und das mediane Erstmanifestationsalter liegt bei 47 Jahren. Knapp 40 % der Patienten weisen Lymphknotenmetastasen auf, hier sind jedoch Mikrokarzinome < 1 cm mit hinein gerechnet. Ihre prognostische Bedeutung bleibt weiterhin unklar, zumindest führen sie nicht zu einer deutlichen Verschlechterung der Überlebensprognose. Anders sieht es bei Fernmetastasen aus, die bei etwa 8 % der Patienten nachweisbar sind. Hier liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben nur bei 57 %. Die Radiojodtherapie gehörte standardmäßig zum Behandlungskonzept. Die stattgehabte Klassifikationsänderung der UICC, die in dieser Arbeit beleuchtet wurde, hat hinsichtlich prognostischer Parameter nichts Erkennbares geleistet. Es gab erwartungsgemäß einen *Shift* von den T2- zu den T1-Tumoren und von den T4- zu den T3-Tumoren, der aber keinerlei Behandlungskonsequenz hatte. Negativ ist zu vermerken, dass der Begriff des Mikrokarzinoms vom T1-Tumor abgekoppelt wurde, so dass es im Alltag eher zu Missverständnissen

sen kommen könnte. Neue Techniken wie das Neuromonitoring haben die Schilddrüsenchirurgie insgesamt, besonders aber die Chirurgie der Karzinomrezidive wahrscheinlich sicherer gemacht. Das ist ein Effekt, der aus der Datenlage heraus aber nicht beweisbar ist. In der Zukunft wird es interessant sein zu sehen, ob diese insgesamt doch schon sehr guten Ergebnisse weiter verbessert werden können. Notwendig hierfür wird nicht zuletzt eine frühere Diagnostik und primäre Einweisung in ein spezialisiertes Zentrum sein.

6 Literaturliste

1. Husmann G. Krebs in Deutschland: 2005/2006 ; Häufigkeiten und Trends ; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 7. Ausg. Berlin, Saarbrücken: Robert Koch-Inst; GEKID; 2010.
2. Mödder G. Krankheiten der Schilddrüse: [das untersucht der Arzt ; alle Verfahren verständlich erklärt ; auf kleine Veränderungen achten] ; mit 2 Tabellen. 3., aktualisierte und erw. Berlin ;, Heidelberg ;, New York ;, Hongkong ;, London ;, Mailand ;, Paris ;, Tokio: Springer; 2003.
3. Burns WR, Zeiger MA. Differentiated Thyroid Cancer. *Seminars in Oncology* 2010; 37(6):557–66.
4. Andreas Roterling. Das Schilddrüsenkarzinom: Eine retrospektive Untersuchung am Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik A Düsseldorf; von 1977 - 1982. Düsseldorf; 1986. Mb969.
5. Union for International Cancer Control; 2011 [cited 2011 Oct 6]. Available from: URL:<http://www.uicc.org/>.
6. World Health Organization. WHO | World Health Organization [cited 2011 Oct 6]. Available from: URL:<http://www.who.int/en/>.
7. Gemenjäger E. Atlas of thyroid surgery. Stuttgart ;, New York: Thieme; 2009.
8. Meng W, Reiners C. Schilddrüsenerkrankungen. 4th ed. München [u.a.]: Urban & Fischer; 2002.
9. Terris DJ, Gourin CG. Thyroid and parathyroid diseases: Medical and surgical management. New York: Thieme; 2009.
10. Hotze L, Schumm-Draeger P. Schilddrüsenkrankheiten: Diagnose! und Therapie. 5., erw. und vollst. überarb. Berlin: Berliner Med. Verl.-Anst., BMV; 2003.
11. Eric J Lentsch MD, Chief Editor: Arlen D Meyers MM. Thyroid, Papillary Carcinoma, Early; 2011 [cited 2011 Oct 6]. Available from: URL:<http://emedicine.medscape.com/article/849000-overview>.
12. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. Praxis der Viszeralchirurgie. 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2007.
13. Biersack HJ, Grünwald F. Thyroid cancer. 2nd. Berlin ;, New York: Springer; 2005.
14. Perrino M, Vannucchi G, Vicentini L, Cantoni G, Dazzi D, Colombo C et al. Outcome predictors and impact of central node dissection and radiometabolic treatments in papillary thyroid cancers *Endocrine Related Cancer* 2008; 16(1):201–10.

15. Luigi Santacroce MD, Chief Editor: Jules E Harris MD. Papillary Thyroid Carcinoma; 2011 [cited 2011 Oct 6]. Available from:
URL:<http://emedicine.medscape.com/article/282276-overview>.
16. American Thyroid Association: Thyroid Cancer, Hyperthyroid, Hypothyroid, Thyroiditis, Thyroid Clinical Trials, Thyroid Patient Health Information; 2011 [cited 2011 Oct 6]. Available from: URL:<http://www.thyroid.org/>.
17. Hörmann R. Schilddrüsenkrankheiten: Leitfaden für Praxis und Klinik. 4., aktualisierte und erw. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2005.
18. Karl Sotlar. Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom: Eingeschränkte Operationsradikalität und deren klinische Relevanz am Beispiel des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Düsseldorf; 1995. Ma3489.
19. David S. Cooper. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, November 2009 | Thyroid Cancer Guidelines from the American Thyroid Association: The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: ATA; 2009 [cited 2011 Oct 7]. Available from:
URL:<http://thyroidguidelines.net/revised/taskforce>.
20. Bell E. Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen. Berlin: Springer; 1999.
21. Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety. Strahlenschutz - Medizin - Alle Dokumente; 2007 [cited 2011 Oct 7]. Available from:
URL:http://www.bmu.de/strahlenschutz/medizin/alle_dokumente/doc/20009.php.
22. Irene Wetzka. Landeshauptstadt Düsseldorf - Amt für Einwohnerwesen; 2011 [cited 2011 Oct 7]. Available from:
URL:<http://www.duesseldorf.de/buergerinfo/33/index.shtml>.
23. Moreno MM. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid* 2012; 22(4):347–55. Available from:
URL:http://sfx.hbz-nrw.de/sfx_due?sid=Entrez%3APubMed&id=pmid%3A22280230.
24. Drosoula-Aliki Papathanassiou. Prognosefaktoren des papillären Schilddrüsenkarzinoms Ergebnisse der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf im Vergleich mit international eingesetzten Scoresystemen: HHU Düsseldorf; 2006 [cited 2012 May 1].
25. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, Yamamoto N. Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography. *World J Surg* 2008; 32(11):2494–502.
26. Hamming JF, Van d, Goslings BM, Schelfhout LJ, Fleuren GJ, Hermans J et al. Prognosis and morbidity after total thyroidectomy for papillary, follicular and medullary thyroid cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(9):1317–23.

27. Palestini N, Borasi A, Cestino L, Freddi M, Odasso C, Robecchi A. Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(5):693–8.
28. C Passler CSGPKKKK. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region: *Endocrine-Related Cancer*; 2004 [cited 2012 Jun 7]. Available from: URL:<http://erc.endocrinology-journals.org/content/11/1/131.full.pdf>.
29. Oyer SL, Smith VA, Lentsch EJ. Reevaluating the Prognostic Significance of Age in Differentiated Thyroid Cancer. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2012.
30. Le Vincent Patron CBGCKAaFJ. Pattern of lateral neck metastases in N0 papillary thyroid carcinoma. 2 rue Henri Le Guillou; 35000 Rennes, France: Department of Head and Neck Surgery Rennes University Hospital Center; Published online 2011 January 11 [cited 2011 Jul 29]. Available from: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3023783/?tool=pubmed>.
31. Khanafshar E, Lloyd RV. The Spectrum of Papillary Thyroid Carcinoma Variants. *Advances in Anatomic Pathology* 2011; 18(1):90–7.
32. Lin JD HCHB. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. Taoyuan, Taiwan.
33. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma showing postoperative recurrence to the central neck. *World J Surg* 2011; 35(4):767–72.
34. Salter KD, Andersen PE, Cohen JI, Schuff KG, Lester L, Shindo ML et al. Central Nodal Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma Based on Tumor Histologic Type and Focality. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2010; 136(7):692–6.
35. Ito Y, Ichihara K, Masuoka H, Fukushima M, Inoue H, Kihara M et al. Establishment of an intraoperative staging system (iStage) by improving UICC TNM classification system for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2010; 34(11):2570–80.
36. Riens B EMMS. Arztkontakte im Jahr 2007: - Hintergründe und Analysen: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland; 2007 [cited 2012 Jun 7]. Available from: URL:http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/ID_14_Dok1_Bericht.pdf.
37. Kandil E. Impact of extensive neck dissection on survival from papillary thyroid cancer. *ORL* 2011; 73(6):330–5. Available from: URL:http://sfx.hbz-nrw.de/sfx_due?sid=Entrez%3APubMed&id=pmid%3A21997375.
38. Huang C, Chao T, Hseuh C, Lin K, Ho T, Lin S et al. Therapeutic outcome and prognosis in young patients with papillary and follicular thyroid cancer. *Pediatr Surg Int* 2012.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Inzidenz Schilddrüsenkrebs bei Frauen (NRW)

+

Abb. 2: Inzidenz Schilddrüsenkrebs bei Männern (NRW)

+

Abb. 3: Mortalität Schilddrüsenkrebs bei Frauen (NRW)

+

Abb. 4: Mortalität Schilddrüsenkrebs bei Männern (NRW)

Husmann G. Krebs in Deutschland: 2005/2006 ; Häufigkeiten und Trends ; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 7. Ausg. Berlin, Saarbrücken: Robert Koch-Inst; GEKID; 2010.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. K. Cupisti, leitender Oberarzt der Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf, für die Überlassung des Themas bedanken. Darüber hinaus danke ich für seine hervorragende Betreuung, Geduld und seine kompetente Unterstützung. Sein Engagement und seine Hilfsbereitschaft halfen mir die vorliegende Arbeit zu verfassen.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie danke ich für die freundliche Mithilfe bei administrativen und logistischen Aufgaben.

Insbesondere Frau Brandt, in der Tumordokumentation, danke ich für ihre große Hilfsbereitschaft.

Darüber hinaus bedanke ich mich für das Engagement von Dr. D. Hafner und seiner Unterstützung bei den Kaplan-Meier-Kurven.

Meiner Familie und Freunden, insbesondere meinen Eltern, danke ich für die stetige Motivation und liebevolle Unterstützung.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

08. Oktober 2013, Kim Goldschmidt