

**Aus dem Zentrum für Operative Medizin I
Klinik für Allgemeine und Unfallchirurgie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. H.-D. Röher
Medizinische Einrichtungen der
Heinrich-Heine-Universität**

Radikalitätsprinzipien in der Chirurgie
differenzierter Schilddrüsenkarzinome unter Berücksichtigung
prognoserelevanter Parameter

**Habilitationsschrift zum Erlangen der Venia legendi
für das Fach Chirurgie
an der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

Vorgelegt von

Dr. med. Jürgen Witte

Düsseldorf 2003

Inhaltsverzeichnis:

Seite

1.	Einleitung	
1.1.	Allgemeine Betrachtungen	5
1.2.	Histologische und klinische Einteilung der Schilddrüsenkarzinome	6
1.2.1.	Papilläres Schilddrüsenkarzinom	7
1.2.2.	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom	8
1.2.3.	Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom	8
1.3.	Inzidenz	8
1.4.	Geographische Besonderheiten unter Berücksichtigung der Jodversorgung	9
1.5.	Klinik und Diagnostik	10
1.6.	Tumorgenese	11
1.6.1.	Ret/PTC Onkogene	11
1.6.2.	Ras-Onkogene	13
1.6.3.	Gsp-Onkogene	14
1.6.4.	Met- und Her2/neu-Onkogene	15
1.6.5.	Tumorsuppressorgen p53	15
1.6.6.	Tumorsuppressorgen MTS 2	16
1.6.7.	Telomerase	17
1.7.	Score-Systeme zur Risikoabschätzung	17
1.8.	Multimodale Therapie der Schilddrüsenkarzinome	19
1.8.1.	Operationsstrategie bei Malignomverdacht	19
1.8.2.	Standardoperation: Thyreoidektomie	20
1.8.3.	Eingeschränkte Radikalität	21
1.8.4.	Erweiterte Radikalität	21
1.8.5.	Rezidivoperation	21
1.8.6.	Nachsorge	22
1.8.7.	Radiojodtherapie	24
1.8.8.	Strahlentherapie	25
1.9.	Klinischer Verlauf und Prognose	26
1.10.	Problemstellung - Zielsetzung	26

2.	Patienten und Methode	
2.1.	Allgemeines Studiendesign	29
2.1.1.	Ziel der Studie	29
2.1.2.	Studiendesign	29
2.1.2.1.	Einschlusskriterien	29
2.1.2.2.	Ausschlusskriterien	31
2.1.3.	Analysegruppen	31
2.1.4.	Datenerfassung /Dokumentation	32
2.1.5.	Beobachtungsparameter	32
2.1.6.	Deskriptive Statistik und Auswertung	36
2.1.7.	Uni- und multivariate Analyse	36
2.1.8.	Angewandte histologische Einteilung	37
2.1.9.	TNM – Klassifikation	38
2.1.10.	Score – Klassifikation	38
2.1.10.1.	AMES Score – Klassifikation	39
2.1.10.2.	UICC Score – Klassifikation	39
2.1.10.3.	DeGroot Score – Klassifikation	39
3.	Ergebnisse	40
3.1.	Papilläres Schilddrüsenkarzinom	41
3.1.1.	Basisdaten	41
3.1.2.	Prognose der Primär- und Komplettierungsoperation	48
3.1.2.1.	Univariate Analyse	48
3.1.2.2.	Multivariate Analyse	53
3.1.2.3.	Score-Systeme	55
3.1.3.	Prognose der auswärtigen Primäroperation	59
3.1.3.1.	Univariate Analyse	59
3.1.3.1.	Multivariate Analyse	63
3.2.	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom	65
3.2.1.	Basisdaten	65
3.2.2.	Prognose der Primär- und Komplettierungsoperation	71
3.2.2.1.	Univariate Analyse	71
3.2.2.2.	Multivariate Analyse	80
3.2.2.3.	Score-Systeme	81
3.2.3.	Prognose der auswärtigen Primäroperation	85
3.2.3.1.	Univariate Analyse	85
3.2.3.1.	Multivariate Analyse	86

4.	Diskussion	88
5.	Zusammenfassung	109
6.	Literaturverzeichnis	115

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Betrachtungen

Schilddrüsenkarzinome sind die häufigsten bösartigen endokrinen Erkrankungen. Verglichen mit nicht endokrinen Karzinomen beträgt jedoch die durchschnittliche Inzidenz mit 4 Erkrankungen/100000 Einwohnern pro Jahr nur 0,5-1% aller bösartigen Neubildungen in Dänemark und Schweden [1-3], identisch mit den Gegebenheiten unseres Lebensraumes.

Mit 85%-95% (im eigenen Krankengut 77%) sind die papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome (differenzierte Schilddrüsenkarzinome nach der WHO-Klassifikation [4]) die häufigsten Malignome der Schilddrüse. Ihre Überlebensprognose gilt allgemein als exzellent und beträgt nach 10 Jahren als Folge der häufigen Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes für das papilläre 93% und für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom 85%. Bei detaillierter Betrachtung und individueller Auswertung der Daten differenzierter Schilddrüsenkarzinome bestehen jedoch individuelle und regionale Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorstadien der Patienten, ihrem Krankheitsverlauf sowie ihrer Prognose in bezug auf Rezidiv und Mortalität. Somit gibt es Patienten mit einem erhöhten Rezidiv- oder Mortalitätsrisiko.

Wegen der Seltenheit der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome bestand weltweit lange keine Übereinstimmung hinsichtlich der Radikalität der chirurgischen Therapie und der ergänzenden Behandlungsmaßnahmen. Erst die Analyse von Prognosefaktoren bezogen auf den schilddrüsenkarzinomspezifischen Tod (Mortalität) von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen vermochte, die Gruppe der Erkrankten in Niedrig- und Hochrisikopatienten einzuteilen. So gibt es eine Vielzahl von praktikablen (AMES [5], AGES [6], EORTC [7], UICC [8], DeGroot [9]) und weniger praktikablen Scores und Klassifikationen [10, 11]. Welche Prognosefaktoren jedoch von Bedeutung sind, wird weiterhin kontrovers diskutiert.

Selbst die publizierten Behandlungsleitlinien haben bisher zu keiner Vereinheitlichung der Therapiekonzepte bzgl. des Ausmaßes der Operation einschließlich der Lymphadenektomie und der Indikation zur Radiojodtherapie geführt [12-18]. Beispielhaft kommt dies in den Empfehlungen der American Thyroid Association (ATA) [12] und der American Association of Clinical Endocrinologists [13] zum Ausdruck, welche die „near total“ oder „totale“ Thyreoidektomie bei Niedrigrisikopatienten empfehlen. Anderslautend rät die Society of Surgical Oncology [14] beim selben Risikoprofil von Patienten mit papillären und follikulären

Schilddrüsenkarzinomen zur Hemithyreoidektomie der erkrankten Seite als Standardverfahren der Primäroperation.

Unsicherheit besteht auch weiterhin beim Umgang mit der hohen Anzahl von **Zufallsbefunden** differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Ebenso gibt es keine allgemein begründete und ausreichend gesicherte Strategie im Umgang mit dem **Verdachtsbefund** eines papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Hier stellen sich die unbeantworteten Fragen nach der angepassten Radikalität und der Abschätzung der individuellen Prognose eines Patienten.

Nach systematischer Erforschung des klinischen Verhaltens der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome wird die Thyreoidektomie heute als therapeutisches Standardverfahren anerkannt. Strittig bleiben aber die zu begründenden Fälle, in denen aufgrund von Prognosefaktoren die Indikation zu einer eingeschränkten oder erweiterten Radikalität des operativen Eingriffes gestellt wird. Das chirurgische Vorgehen ist darauf ausgerichtet einerseits das therapeutisch kurative Ziel mit dem gewählten Vorgehen zu erreichen, andererseits aber den einzelnen Patienten vor einer unnötigen operativen Belastung zu schützen, die postoperative Morbidität zu senken und eine Übertherapie mit einer auch damit verbundenen Kostenexplosion zu vermeiden.

In welches Gesamtkonzept das operative Vorgehen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom mit eingeschränkter, standardisierter und erweiterter Radikalität einzuordnen ist, soll die vorliegende Arbeit durch die analytische Aufarbeitung der Daten von Patienten unserer Klinik aus langzeitiger Verlaufsbeobachtung darstellen. Durch die Analyse eigener Patientendaten und durch eine Metaanalyse verschiedener Einzelstudien, die sich mit der Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome beschäftigen, werden Prognosefaktoren erarbeitet und mit Score-Systemen verglichen. Die abgestuften Radikalitätsprinzipien in der Chirurgie differenzierter Schilddrüsenkarzinome werden unter Berücksichtigung prognoserelevanter Parameter begründet und charakterisiert.

1.2. Histologische und klinische Einteilung der Schilddrüsenkarzinome

Zunächst wurden Schilddrüsenkarzinome deskriptiv nach ihrer morphologischen Tumervielfalt eingeteilt [19, 20]. Arbeiten von Woolner [21], Warren und Meissner [22] sowie Hedinger [23] entwickelten daraus eine Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome, die sich an dem biologischen Verhalten orientierte und somit deutlich besser für klinische Belange anwendbar war.

Die heute allgemein anerkannte WHO-Klassifikation basiert auf histologischen, biochemischen und immunhistochemischen Untersuchungen [4]. Gemischt papillär-follikuläre Schilddrüsenkarzinome werden den papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC) zugeordnet. Das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom wird in die Gruppe der follikulären Schilddrüsenkarzinome (FTC) eingruppiert.

Den Schilddrüsenkarzinomen, die ihren Ursprung im Follikelepithel haben, ist gemeinsam, dass sie eine Vielzahl von Eigenschaften der normalen Schilddrüsenzelle beibehalten. Neben der Morphologie der Follikelstruktur sind es insbesondere die Fähigkeit Jodid aufzunehmen, Schilddrüsenhormone zu bilden und auszuschütten sowie Thyreoglobulin zu produzieren. Daneben exprimieren Zellen von papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen TSH - Rezeptoren. Eine erhöhte TSH-Stimulation führt neben einer erhöhten Jodidaufnahme auch zu einer vermehrten Wachstumstendenz. Die Jodidaufnahme der Zellen ermöglicht die für differenzierte Schilddrüsenkarzinome einmalig spezifische, adjuvante Therapieoption der Radiojodtherapie.

1.2.1. Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)

Papilläre Karzinome sind die häufigste Tumorform der differenzierten Schilddrüsenkarzinome und erreichen in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung einen Anteil von 70-80% [24].

Ihren Namen prägt der histologische Aufbau mit papilliformem Wachstum. Dieses besteht in einem astförmig verzweigten, unterschiedlich breiten Stroma, das an der Oberfläche von einem einreihigen Epithel überzogen ist. Diese Zellen haben einen chromatinarmen Kern und erscheinen klar. Sie werden auch als Milchglaskerne bezeichnet. Im Stroma kann man typische, bläuliche, konzentrisch geschichtete Kalkablagerungen (Psammokörperchen) finden (Zytoplasmavaginationen). Zwischen den Tumorverbänden erkennt man kleine Kolloidmassen. Es gibt gekapselte und diffus invasive Tumorformen.

Papilläre Schilddrüsenkarzinome betreffen Patienten im jüngeren Alter, bereits vor dem 40. bis 45. Lebensjahr [1, 16, 25, 26]. Schilddrüsenkarzinome im Kindesalter sind fast ausschließlich papillär. Ihre Wachstumstendenz ist in der Regel langsam. Auffallend häufig (20-80%) sind papilläre Schilddrüsenkarzinome multifokal auftretend [9, 27-31] oder bilateral (30%) [32] nachweisbar.

Die Metastasierung erfolgt lymphogen in die lokoregionären zervikalen und mediastinalen Lymphknoten. Daher manifestiert sich das papilläre Schilddrüsenkarzinom nicht selten über Lymphknotenmetastasen. Synchrone Lymphknotenmetastasen bestehen bei 60 – 90% der Patienten und werden gehäuft bei Multifokalität des Primärtumors beobachtet [9, 25, 33-39].

Die lokalen Tumorrezidive gelten als häufigste Todesursache. Fernmetastasen treten beim PTC nur bei 2-14% der Patienten auf [9, 16, 25, 37, 38, 40].

1.2.2. Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)

Follikuläre Schilddrüsenkarzinome zeigen ein vorrangig solides Wachstum und sind von einer Bindegewebskapsel umgeben. Irreguläre follikuläre Strukturen sind von einem uniformen Epithel überzogen. Die Differenzierung zwischen einem follikulären Schilddrüsenkarzinom und Schilddrüsenadenom ist histologisch schwierig, da die Anzahl von Zell- und Zellkernatypen sehr variabel ist und daher kein sicheres Kriterium der Malignität darstellt. Die sichere Unterscheidung gelingt erst beim Nachweis von Kapsel- und Gefäßeinbrüchen. Dieser Nachweis hat zugleich Bedeutung für die vorrangig hämatogene Metastasierung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Die Diagnose eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms kann meist erst nach Musterung des kompletten histologischen Präparates gestellt werden. Bei 10 – 25% der Patienten zeigen sich Fernmetastasen, die bei ca. der Hälfte der Patienten metachron auftreten [21, 41, 42]. Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom ist mit 5 – 15% im Vergleich zum papillären Schilddrüsenkarzinom eher selten [9, 43].

1.2.3. Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom

Die Inzidenz des onkozytären Schilddrüsenkarzinoms beträgt je nach Krankengut 0,4% bis 13% [44]. Erstmals wurde der spezifische Zelltyp 1898 von Askanazy [45] beschrieben, der Epithelzellen in einer hyperplastischen Variante mit hypertrophierten und hyperplastischen Mitochondrien fand. Der Begriff des HURTHLE - Zelltumors wurde 1928 in Ewings Lehrbuch verwandt und entsprang dem Missverständnis, dass die Zellen des onkozytären Schilddrüsenkarzinoms die selben waren, die Hurthle 1894 [46] in normalen Hundeschilddrüsen beschrieben hatte.

Dennoch hat sich der Begriff HURTHLE - Zellkarzinom im angloamerikanischen Schrifttum gehalten und ist verbreiteter als die Synonyme Askanazy - Zelltumor, oxyphil- oder eosinophilzelliger Tumor und Onkozytom. Charakteristisch für diese Art des Schilddrüsenkarzinoms ist, dass es zwar Thyreoglobulin produziert, jedoch die Fähigkeit zur Radiojodspeicherung verloren hat.

1.3. Inzidenz

Weltweit schwanken die Angaben zur Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome in Abhängigkeit von der geographischen Lage und vom Jahr der Datenerhebung zwischen 0,5 bis 10 Erkrankungen pro 100000 Einwohnern und pro Jahr [3]. Die Inzidenz von

Schilddrüsenkarzinomen betrug 1974 in Dänemark 10-25 Patienten pro eine Million Einwohnern. Dies entsprach einem Anteil von 0,46% aller Karzinome [47]. Aus der Schwedischen Karzinomdatei stammende Daten zeigten, dass zwischen 1984 und 1988 die jährlichen Karzinomerkrankungen 38549 Patienten betrafen, wobei lediglich 331 Patienten an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankten (1%) [48]. Nach den statistischen Erhebungen der American Cancer Society wurden 1998 ca. 17200 Neuerkrankungen von Schilddrüsenkarzinomen beobachtet [49]. Dies entsprach einer Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome von 25 Patienten pro eine Million Einwohnern pro Jahr [49].

Verschiedene Arbeitsgruppen [50–53] berichteten über Veränderungen in der Charakterisierung und der prozentualen Zusammensetzung der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomkollektive im Verlauf ihrer Beobachtungsphasen. Daraus ergaben sich im Verlauf von Studien nicht selten Veränderungen der Prognose differenzierter Schilddrüsenkarzinome. So nahm sowohl die Anzahl von primär chirurgisch inkurablen Schilddrüsenkarzinomen als auch die Anzahl von synchronen Fernmetastasen von 7% vor 1950 auf 1% nach 1950 deutlich ab [50]. Kleinere, intrakapsulär gelegene differenzierte Schilddrüsenkarzinome wurden aufgrund verbesserter Diagnostik in früheren Tumorstadien entdeckt und zeigten postoperativ eine geringere Mortalität und ein verlängertes rezidivfreies Überleben [52].

1.4. Geographische Besonderheiten unter Berücksichtigung der Jodversorgung

Abhängig von der Jodversorgung in einzelnen Ländern ergaben sich Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome [24]. So dominierten in gut jodversorgten Ländern (>240 µg/Tag Jodidzufuhr) wie den USA und Japan die papillären Schilddrüsenkarzinome mit einem Anteil von 68-73%. Der Anteil von follikulären Schilddrüsenkarzinomen betrug 16-17%. In Gebieten mit einer Jodmangelversorgung und einer endemischen Häufung der Strumaerkrankung blieb zwar absolut gesehen die Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome gleich, jedoch mit einer relativen Verschiebung der Häufigkeit der papillären auf 29-49% und der follikulären Schilddrüsenkarzinome auf 25-45% (Deutschland, Indien). Eine Mittelstellung nahm die Schweiz bei einem vieljährigen Programm zur Jodierung der Nahrung und des Trinkwassers ein. Bei einer mittleren Jodversorgung von 80-120 µg pro Tag betrug der Anteil papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome 53% und 27% [2, 55-57]. Verlaufserhebungen vor und nach Einführung der Jodprophylaxe belegen, dass der prozentuale Anteil von papillären Schilddrüsenkarzinomen in der Schweiz anstieg [58]. Gemsenjäger [54] konnte bei der Analyse seiner Patienten innerhalb von 25 Jahren eine Abnahme des Anteils der Patienten

mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom von 65% auf 34% feststellen [59]. Somit wurde das papilläre Schilddrüsenkarzinom auch in ehemaligen Jodmangelgebieten das häufigste differenzierte Schilddrüsenkarzinom.

1.5. Klinik und Diagnostik

Nur wenige klinische Studien setzen sich mit dem Problem der frühen Erfassung von Erstsymptomen bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen auseinander. Übereinstimmend heben sie jedoch die Bedeutung der klinischen Erfahrung des Untersuchers im Umgang mit Schilddrüsenkarzinompatienten hervor [60, 61]. Eine von 1960-1980 retrospektiv und von 1981-1987 prospektiv durchgeführte Studie zeigte bei insgesamt 1116 Patienten, dass der führende Befund bei 42,6% aller Patienten in einem Jodmangelgebiet der intrathyreoidale Solitärknoten war. 24,8% der Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom wurden wegen einer mehrfach knotigen Umwandlung der Schilddrüse (Struma multinodosa) auffällig [60]. Daher kommt der knotigen Umwandlung der Schilddrüse trotz der Häufigkeit in Jodmangelgebieten eine besondere Bedeutung zu.

Neben der allgemeinen Abklärung der Stoffwechsellage durch Bestimmung des TSH-Wertes (ggf. fT3 und fT4) muss zur morphologischen Abklärung eine Ultraschalluntersuchung und eine Szintigraphie der Schilddrüse erfolgen. Der verdächtige, schnell gewachsene oder sehr derbe, nicht verschiebliche oder lang beobachtete Schilddrüsenknoten sollte immer punktiert und zytologisch abgeklärt werden [62]. Bei einem verdächtigen zytologischen Ergebnis, jedoch auch bereits bei klinischer Unsicherheit oder Verdacht auf Malignität ist die definitive histologische Abklärung des oder der Knoten zu fordern. Der Anteil fortgeschrittener T3- und T4- Tumorstadien war in der Studie bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit 42,2% statistisch signifikant erhöht gegenüber 25,1% der Patienten, die jünger als 40 Jahre alt waren ($p < 0,001$) [60]. Somit kommt der frühen Entscheidung zur histologischen Abklärung eines verdächtigen Schilddrüsenknotens die Bedeutung einer möglicherweise verbesserten Erfassung von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in frühen Tumorstadien zu.

Vergrößerte und verdächtige zervikale Lymphknoten traten in der Altersgruppe der 20- bis 40-Jährigen als Erstsymptom mit 24,5% deutlich häufiger auf als in der Gruppe der 50- bis 60-Jährigen (6,9%) oder 61- bis 80-Jährigen (8,3%). Charakteristischerweise ist die Häufigkeit von frühen Lymphknotenmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom gegenüber dem follikulären Schilddrüsenkarzinom und bei jüngeren Patienten deutlich höher. So ist gerade bei Kindern der auffällige Halslymphknoten ein wichtiges Erstsymptom, welches differentialdiagnostisch immer an ein Schilddrüsenkarzinom denken lassen sollte

[63]. Mangelnde Sensibilisierung des Erstuntersuchers führt nicht selten bei Kindern zu einer deutlichen Verzögerung der weiteren Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. Neben der Ultraschalldiagnostik der zervikalen Lymphknoten und der Schilddrüse als möglichem Sitz des Primärtumors hat die Punktionszytologie die entscheidende Bedeutung für die Operationsindikation [62, 64-67].

1.6. Tumorgenese

Die molekularbiologische Forschung zur Klärung der Schilddrüsenkarzinomentstehung konzentrierte sich auf das ret/PTC Onkogen, das ras Onkogen, das gsp Onkogen, die Met- und Her2/neu - Onkogene, das p53 Tumorsuppressorgen sowie die Telomerase.

1.6.1. Ret/PTC Onkogene

Das aktivierte ret/PTC Protooncogen wurde erstmals 1987 bei Transfektionsuntersuchungen von Fusco et al. [68] bei 25% der papillären Schilddrüsenkarzinomproben gefunden. Weitere Untersuchungen konnten nachweisen, dass ret/PTC ein spezifisches Onkogen ist, welches bei fehlender Kontaktinhibition nach Transfektion Schilddrüsenzellen zum vermehrten Wachstum stimuliert [69, 70].

Bei diesem Onkogen handelt es sich um eine Translokation des ret-Gens, welches einen Thyrosinkinase-Rezeptor kodiert [71]. Als ein Rearrangement auf dem Chromosom 10q 11-12 [72, 73] konnten bisher 3 Formen des ret/PTC (ret/PTC1, ret/PTC2 und ret/PTC3) in Geweben von Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen werden.

Die am häufigsten nachgewiesenen Onkogene ret/PTC 1 und 3 zeigten Translokationsereignisse des ret-Gens parazentral durch Inversion im Chromosom 10 auf die Gene H4 (ret/PTC1) und ele (ret/PTC3) [70, 74, 75]. Beim ret/PTC2 handelte es sich hingegen um eine Translokation von R1 alpha zwischen den Chromosomen 10 und 17 [76].

Ret/PTC-Mutationen wurden gehäuft bei jungen Patienten [77], bei einer Strahlenvorbelastung [78] in unterschiedlicher Häufigkeit und beim sporadischen papillären Schilddrüsenkarzinom mit starken geographischen Unterschieden beschrieben. Die Inzidenz beträgt 3 - 34% [in 79, 80].

Bei Kindern mit einer externen Bestrahlung wurden vermehrt ret/PTC1-Mutationen entdeckt [78, 81].

Während Jhiang [75] das Vorhandensein von PTC - Mutationen eher in Verbindung mit fortgeschrittenen und aggressiven papillären Schilddrüsenkarzinomen sah, beschrieben die meisten Arbeitsgruppen das Vorhandensein von ret/PTC Rearrangements in Frühstadien

der papillären Schilddrüsenkarzinome [82-84]. Somit stellt das Auftreten von PTC-Mutationen ein frühes Ereignis der Tumorgenese des papillären Schilddrüsenkarzinoms dar [85].

Eine besondere Bedeutung wurde dem ret/PTC Onkogen nach dem Reaktorunfall von Chernobyl beigemessen, da bei Patienten aus diesem Gebiet bis zu 60,7% der papillären Schilddrüsenkarzinome ein ret/PTC Rearrangement aufwiesen [86]. In vitro konnten ret/PTC-Mutationen durch ionisierende Bestrahlung induziert werden [78, 81, 87].

Insbesondere wurden dreimal so häufig ret/PTC3-Mutationen wie ret/PTC1-Mutationen bei Kindern aus dem Reaktorunfallgebiet beobachtet [80]. Dabei konnte den ret/PTC3 Rearrangements die besondere Variante des soliden follikulär - papillären Schilddrüsenkarzinoms zugeordnet werden [86].

Da alle Patienten nach dem Reaktorunfall mit ret/PTC-Mutationen gerade bei frühen Stadien eines papillären Schilddrüsenkarzinoms auch Lymphknotenmetastasen aufwiesen, wurde den Karzinomen eine besondere Aggressivität und schlechte Prognose zugeschrieben [75].

Somit scheint nach der Literatur eine Korrelation der ret/PTC Rearrangements mit dem papillären Schilddrüsenkarzinom [88], einer Strahlenexposition [78] und dem jüngeren Alter der Patienten [77] zu bestehen.

Eine Studie von Elisei [89] zeigte jedoch, dass auch gutartige Knotenstrumen nach dem Fallout von Chernobyl (52,4%), nach externen Röntgenbestrahlung (37,5%) und ohne Strahlenbelastung (13,9%) ret/PTC Rearrangements aufweisen.

Während die Untersuchungen von Bounacer [78] und Ishizaka [90] dies bestätigten, konnten andere Arbeitsgruppen [86, 88] ret/PTC-Mutationen in gutartigen Knotenstrumen nicht nachweisen. Eine Erklärung dieser Diskrepanz war ein unterschiedlicher Anteil von papillären Mikrokarzinomen, bei denen eine hohe ret/PTC-Mutationsrate bekannt ist [82-84]. Eine andere Erklärung wertete die ret/PTC-Rearrangements als Frühereignisse eines Überganges vom gutartigen zum bösartigen Phenotyp.

In der Studie von Elisei [89] konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von ret/PTC-Mutationen bei gutartigen und bösartigen Tumoren in Abhängigkeit zur Bestrahlungsmodalität und zum sporadischen Auftreten festgestellt werden.

In einer Vergleichsstudie zwischen verschiedenen Gruppen von Kindern und Erwachsenen konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0.02$) nur zwischen den strahlenexponierten Kindern von Chernobyl und italienischen Kindern ohne Strahlenexposition festgestellt werden [89].

Trotz der herausragenden Bedeutung der ret/PTC Rearrangements für das papilläre Schilddrüsenkarzinom bleiben noch einige Fragen ungeklärt, so dass bisher noch keine Korrelation zur Prognose besteht. Die Konsequenz einer differenzierten Therapie ergibt sich daher aus den Forschungsergebnissen bisher noch nicht.

1.6.2. Ras-Onkogene

Das Ras-Gen steuert mittels eines GTP-bindenden Proteins (p21), welches der intrazellulären Signalübermittlung dient, über einen Rezeptor das Zellwachstum und gehört somit zur Familie der Thyrosinkinase-Rezeptoren [91-93]. Ras-Mutationen waren die ersten nachgewiesenen spezifischen Genveränderungen in menschlichen Schilddrüsentumoren [94-96]. Dabei handelt es sich um Punktmutationen des Protooncogens ras in den Schlüsselcodons 12 und 13 der GTP-bindenden Domäne oder 59 und 61 der GTPase Domäne [97, 98]. Drei Varianten, Harvey-ras (H-ras), Kirsten-ras (K-ras) und N-ras sind bekannt. Ras-Onkogenmutationen wurden bei spontanen und nach Bestrahlung aufgetretenen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in gleicher Häufigkeit nachgewiesen [99].

Insbesondere Mutationen auf dem Codon 61 waren sehr effektiv und mit einer Reduktion der GTPase Aktivität verbunden [100]. In vitro-Versuche mit p21-transfizierten Schilddrüsenzellen zeigten, dass jedoch ein zweiter Faktor für die Entwicklung eines Schilddrüsentumors notwendig ist. Schilddrüsenkarzinome konnten sich somit allein durch ras-Mutationen nicht entwickeln [101].

Mutationen von ras konnten sowohl in gutartigen (kalte Knoten, autonome Adenome) als auch in malignem Schilddrüsentumoren (papilläre, follikuläre, anaplastische Schilddrüsenkarzinome) in einer Häufigkeit von 7% bis 92% nachgewiesen werden [85, 95, 96].

Die Bedeutung dieser Mutationen kann nicht zuletzt aufgrund der weit gestreuten und unterschiedlich nachgewiesenen Häufigkeiten in differenzierten Schilddrüsenkarzinomen abschließend noch nicht beurteilt werden [95, 96, 102].

Während Wright [99] zeigte, dass K-ras-Mutationen bei strahlenexponierten follikulären Schilddrüsenkarzinomen und Männern signifikant häufiger vorhanden waren (60% vs. 6%, $p < 0.05$), konnte Challeton [103] im Vergleich keinen Unterschied der ras-Mutationen zwischen spontan aufgetretenen und strahlenexponierten Schilddrüsenkarzinomen feststellen. Auch die berichtete Dominanz der follikulären Schilddrüsenkarzinome [95, 99] wurde nicht allgemein bestätigt [85, 104].

Die Ergebnisse, dass chemische Karzinogene bei Ratten H-ras-Mutationen und eine Strahlenexposition bei Ratten K-ras-Mutationen hervorrufen [99], bestätigte sich beim Menschen nicht.

Während einzelne Arbeitsgruppen eine Häufung von H-ras-Mutationen bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen fanden [95, 97] und bei Patienten aus Jodmangelgebieten vermehrt nachweisen konnten [104], wurden von Goretzki [105] ausschließlich N-ras-Mutationen beschrieben. Ein Unterschied in der Häufigkeit von ras-Mutationen zwischen den unterschiedlichen Jodversorgungsgebieten Deutschland und USA stellte sich nicht dar.

Eine Korrelation zur Aggressivität des Karzinoms und zur Häufung von Metastasen konnte bei Vorhandensein von N-ras und gsp Mutationen gezeigt werden [105]. Dass sich die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms beim Nachweis von p21 verschlechtert [106], konnte jedoch bislang nicht bestätigt werden und bedarf der Durchführung einer größeren Anzahl weiterer Studien.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Untersuchung von ras-Onkogenmutationen nicht zuletzt auch aufgrund methodischer Schwächen früherer Arbeiten und unterschiedlicher Ausprägung zwischen benignen und malignen Schilddrüsentumoren immer noch widersprüchlich. Daher erwächst aus diesen Forschungsergebnissen noch keine klinische Relevanz bei der Behandlung von Patienten.

1.6.3. Gsp-Onkogen

Gsp-Protooncogene verschlüsseln die alpha-Untereinheit des G-Proteins. Aktivierende Mutationen des Gsp-Onkogens treten insbesondere im Codon 201 und 227 auf. Sie führen zu einer Beeinträchtigung der intrinsischen GTP-ase Aktivität des Proteins [94].

In der Literatur wurden unterschiedliche Angaben zur Inzidenz der gsp-Mutationen gemacht. So wurden Mutationen bei autonomen Adenomen zwischen 30 – 60% beobachtet, während sie bei papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen bei weniger als 5-10% nachgewiesen werden [105, 107-109].

Goretzki et al. [105] fand signifikant mehr (73%) Gsp-Mutationen in Jodmangelgebieten (Deutschland) gegenüber den USA (20%, $p < 0.001$), signifikant häufiger Mutationen in metastasierten Schilddrüsenkarzinomen ($p < 0,001$) und deutlich mehr Gsp-Mutationen bei Patienten, die älter als 50 Jahre waren ($p < 0,001$). Eine andere Studie hingegen konnte bei 30 Schilddrüsenkarzinomen keine Gs-alpha-Mutation feststellen [107].

Diese unterschiedlichen Ergebnisse basieren einerseits auf dem arealspezifischen Auftreten der Gsp-Mutationen und andererseits auf einer verfeinerten Technik, die einen exakten Nachweis erst ermöglichte [110].

In der Zusammenfassung aller aktuellen Untersuchungsergebnisse bleibt festzustellen, dass Gsp-Mutationen weder die Prognose für den Patienten noch die Tumorhistologie ändern [111, 112]. Die Mutation führt bei Überexpression des G-Proteins zu einer Induktion von Wachstum und Funktion, ohne jedoch zu einer klonalen Expansion der Gsp-mutierten Zellen zu führen [113, 114].

Somit kann auch für Gsp-Onkogenmutationen die klinische Bedeutung abschließend noch nicht eingeschätzt werden.

1.6.4. Met- und Her2/neu-Onkogene

Noch deutlicher wird die Diskrepanz zwischen nachgewiesenen molekulargenetischen Phänomenen und der Relevanz für den klinischen Alltag sowie der Prognose des papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinoms bei der Betrachtung der aktivierenden Mutationen des Hepatozytenwachstumsfaktors HGF und des epidermalen Wachstumsfaktors EGF.

Die Überexpression dieser parakrinen Wachstumsfaktoren führt über membrangebundene Tyrosinkinaserzeptoren zu einer proliferationsrelevanten Änderung des intrazellulären Phosphorylierungsmusters.

Das c-met-Onkogen als Rezeptor für HGF hat die Funktion eines Mitogens auf Epithelzellen und beeinflusst Zellbewegungen und – infiltrationen [115]. Gehäuft war das Onkogen in Schilddrüsentumoren und in 74% bei papillären Schilddrüsenkarzinomen nachgewiesen worden [85, 115-117]. Met-Onkogene wurden auch vermehrt bei morphologischen Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms nachgewiesen. Ebenso schienen sie mit einem fortgeschrittenen Stadium des Karzinoms oder mit Fernmetastasen einherzugehen [105] und korrelieren mit einer schlechteren Prognose [118, 119].

Bei diesen Ergebnissen verwunderte die Mitteilung anderer Autoren, dass HGF zwar normale Thyreozyten proliferieren lässt [120], dieser Effekt jedoch in Primärkulturen von papillären Schilddrüsenkarzinomen und etablierten follikulären Schilddrüsenkarzinom - zelllinien nicht zu beobachten ist [121].

Somit bleibt weiterhin unklar, ob der c-met Überexpression überhaupt eine Bedeutung für die Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen zukommt.

Die Überexpression des epidermal growth factors (EGF) wurde von Lemoine [122] und Haugan [123] erstmals beschrieben. Versuche in vitro konnten die Wachstumsstimulation und Dedifferenzierung unter EGF-Einfluss zeigen [124]. Dies bestätigte die Untersuchungsergebnisse bzgl. der Überexpression von EGF in Schilddrüsenkarzinomen [125, 126]. Ebenso scheint die Prognose schlechter und das Wachstum aggressiver bei Schilddrüsenkarzinomen mit einer abgeschwächten zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP)-Antwort auf TSH-Stimulation und einer erhöhten EGF-Bindung (epidermal growth factor) zu sein [127, 128]. Duh [124] fand auch bei Karzinomen eine höhere EGF-Bindung als in normalem Schilddrüsengewebe.

Ob die Beobachtung der Überexpression von EGF wirklich Einfluss auf die Karzinogenese hat oder nur ein Epiphänomen ist, bleibt weiterhin unbeantwortet.

1.6.5. Tumorsuppressorgen p53

Das Tumorsuppressorgen p53 limitiert über cyclinabhängige Kinasen mit seinem den Zellzyklus regulierenden Protein Waf 1/p21 die Phosphorylierung des Retinoblastomgens.

Diese Hemmung hat Einfluss auf die G1-Passage des Zellzyklus und führt bei einer verlangsamten Passage einerseits zu dem Ziel, DNA-Reparationsvorgänge auszulösen oder andererseits zur Apoptose geschädigter Zellen zu führen [129]. Mutationen von p53 gehen mit dem Verlust dieser Reparationsvorgänge einher.

Im Vergleich zu Dickdarm-, Brust- und Lungentumoren, bei denen p53-Mutationen in 40 – 70% nachgewiesen wurden, wurden sie nur bei 12% der Schilddrüsenkarzinome entdeckt [130]. Mit Zunahme der Entdifferenzierung und bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen stieg die Anzahl der p53-Mutationen auf 40% an [131-133], während sie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nur 10% betrug [131, 134] oder weitgehend fehlte [125, 130, 135].

p53-Mutationen gelten als spät auftretende Ereignisse der Tumorgenese und finden sich insbesondere in ausgedehnten Tumoren (T3/T4), bei Lymphknoten- und Fernmetastasen [130]. Schilddrüsenkarzinome mit einer p53-Mutation haben eine schlechtere Prognose.

Für den klinischen Alltag hat der Nachweis einer p53-Mutation jedoch bisher keine Auswirkung gehabt.

1.6.6. Tumorsuppressorgen MTS 2

Ende der 80iger Jahre fokussierte sich die Suche relevanter Faktoren der Tumorgenese von Schilddrüsenkarzinomen auf Mutationen der DNA physiologischer Wachstumsfaktoren.

Das besondere Interesse galt den Inhibitoren von cyclinabhängigen Kinasen, die einer Gruppe von Molekülen angehören, die wichtige Schritte im Zellzyklus mitregulieren. Fünf solcher Inhibitoren wurden in Mammagewebe isoliert: p15, p16, p18, p21 und p27. Das endogene Syntheseprodukt p15 des Tumorsuppressorgens MTS 2 (INK4B) blockiert dabei physiologisch das Zellwachstum in der G1-Phase über eine Hemmung der Kinasen CDK4 und CDK6. Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine Exposition mit Transforming growth factor beta (TGF-beta 1) zu einem Anstieg von p15 m-RNA führte, was gleichzeitig mit einem Anstieg der Inhibitoren von cyclinabhängigen Kinasen vom D-Typ (CDK4 und CDK6) verbunden war. Damit steht die Regulation des Zellzyklus und die Hemmung der Zellproliferation, vermittelt über das Tumorsuppressorgen INK4B (MTS 2), im engen Zusammenhang mit TGF-beta, einem der bestuntersuchten physiologischen Wachstumsinhibitoren von Schilddrüsenzellen.

In unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass nach Aufarbeitung von Geweben von 87 Schilddrüsenkarzinomen (29 papilläre, 26 follikuläre, 31 medulläre und 1 anaplastisches) sowie von 8 Strumageweben und 38 Referenz-DNA-Proben mittels semiquantitativer PCR-Methode, formal als Polymorphismen zu beschreibende genetische Veränderungen bei der Referenz-DNA-Gruppe mit 6/38 (15%) geringer ausgeprägt war als in der Gruppe der papillären 10/29 (35%) und medullären 10/31 (32%) Schilddrüsenkarzinome [136]. Bei den nachgewiesenen Veränderungen handelte es sich um die Häufung eines

Basenpaaraustausches des MTS 2 27 Codons vom 5`Ende des Exon 2 entfernt. Der Nachweis einer homozygoten Deletion von MTS 1 oder 2 gelang nicht. Schulte [137] konnte durch LOH-Untersuchungen (loss of heterozygosity) nachweisen, dass die beobachteten Polymorphismen in vivo keine klinische Bedeutung haben. Somit lässt sich auch bei Veränderungen des Tumorsuppressorgens MTS 2 keine Beziehung zum klinischen Alltag herstellen.

1.6.7. Telomerase

Das Enzym Telomerase stellt eine möglicherweise wichtige Entscheidungshilfe für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Schilddrüsenprozessen dar. Durch dieses Enzym erfolgt bei jeder Zellteilung eine Vermehrung der telomeraseassoziierten DNA-Sequenzen insbesondere bei follikulären Schilddrüsentumoren. Hierdurch kommt es zu einer geringeren Absterberate der Zellen. Die hierdurch bedingte Anreicherung der Telomerase führt zu deutlichen Konzentrationsunterschieden zwischen Karzinomgewebe und normalem Schilddrüsengewebe [138-140].

So konnte Brousset bei 8 von 13 follikulären Schilddrüsenkarzinomen Telomerase nachweisen, während bei 14 follikulären Adenomen keine Telomerase nachgewiesen wurde [140]. Somit stellt nur der positive Telomerasenachweis einen Hinweis auf das Vorliegen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms dar. Ohne Nachweis von Telomeraseaktivität definiert sich der Malignomverdacht eines follikulären Schilddrüsenknotens weiterhin klinisch [141].

Folgerung:

Fasst man die beschriebene aktuelle Literatur der molekulargenetischen Untersuchungen zusammen, so haben sich viele interessante Ansätze zum Verständnis des ungehemmten Zellwachstums und der Tumorgenese ergeben. Doch bleiben die Ergebnisse bisher weiterhin so inhomogen, dass sich eine klinische Bedeutung für die Prognose und den Verlauf oder gar eine Therapieentscheidung in der klinischen Anwendung für papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome nicht ergibt.

1.7. Score-Systeme zur Risikoabschätzung

Ab Ende der 80iger Jahre begannen verschiedene Arbeitsgruppen durch eine Analyse größerer Patientenkollektive [5, 6] und im Rahmen von Multicenterstudien (EORTC) [7]

Risiko- und Prognosefaktoren für papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome zu erarbeiten. Zur Identifizierung solcher Faktoren wurden Alter, Geschlecht, Lymphknotenstatus, extrathyreoidales Wachstum (T4), Tumorgöße, histopathologische Faktoren, molekularbiologische Faktoren sowie Ausmaß und Vollständigkeit der Operation untersucht.

Risikofaktoren sollten das Ausmaß der notwendigen chirurgischen Therapie bereits vor der Operation anhand präoperativ zu erhebender Faktoren festlegen, um mit einem Höchstmaß an Sicherheit durch die Vollständigkeit der Erstopoperation bei möglichst geringer Morbidität, die Rezidivhäufigkeit und die Mortalität zu vermindern.

Die Anwendung von Prognosefaktoren sollte Entscheidungshilfen bei der Frage nach einer individuell notwendigen Komplettierungsoperation oder Rezidivoperation geben. Das vorrangige Ziel war die Verringerung der krankheitsspezifischen Mortalität und die langfristige Vermeidung eines Rezidives bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen.

Mit den Risiko- und Prognosefaktoren sollte insbesondere Chirurgen eine Entscheidungshilfe für eine begründete, nicht nur an individuellen Erfahrungen orientierte, zielgerichtete Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms an die Hand gegeben werden. Daneben wurde das erweiterte Ziel angestrebt, bei kleinstmöglicher Morbidität eine maximale Verringerung der Mortalität und der Rezidive beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom zu erreichen.

1979 wurde durch die EORTC hierzu erstmals eine multivariate Multicenterstudie mit 500 Patienten durchgeführt, die an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren (papilläres (PTC); follikuläres (FTC); medulläres (MTC); anaplastisches (ATC) Schilddrüsenkarzinom) [7].

An der Mayo Klinik stellte Hay [6] 1987 das AGES Score-System vor, welches auf der Beurteilung von papillären Schilddrüsenkarzinomen nach Alter, Grading, extrathyreoidaler Ausdehnung und Fernmetastasen sowie der Tumorausdehnung basierte. Später erfolgte eine Modifikation des AGES Score-Systems durch Austausch des Faktors Grading gegen den Faktor Ausdehnung der Operation, um die Risikoabschätzung von papillären auf follikuläre Schilddrüsenkarzinome erweitern zu können. Die klinischen Erfahrungen und Daten zu follikulären Schilddrüsenkarzinomen waren gegenüber den papillären Schilddrüsenkarzinomen jedoch begrenzt.

Das MACIS Score-System beurteilt die Faktoren Fernmetastasen, Alter, Vollständigkeit der Operation, extrathyreoidales Wachstum und Tumorgöße [10]. Hiermit waren allerdings verlässliche Aussagen nur über papilläre Schilddrüsenkarzinome in vier Risikogruppen möglich.

1988 wurde von Cady und Rossi ein Score-System publiziert, welches die Patienten mit papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen jeweils in eine Niedrig- und eine

Hochrisikogruppe einordnete. Dabei wurden die Patienten nach den AMES Kriterien (Alter, Fernmetastasen, extrathyreoidales Wachstum, Tumorgröße) eingeteilt [5]. Aufgrund der guten Anwendbarkeit gilt das AMES Score-System heute als eines der am besten einsetzbaren Prognoseabschätzungssysteme für papilläre Schilddrüsenkarzinome.

Eher unbedeutend blieb das SAG Score-System (Geschlecht, Alter, Grading) für papilläre Schilddrüsenkarzinome [11].

Ebenso wie das AMES Score-System erreichte auch das TNM Score-System (primäre Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Fernmetastasen) seine Bedeutung für die Einteilung von Patienten in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe nach der UICC-Klassifikation sowohl bei den papillären als auch bei den follikulären Schilddrüsenkarzinomen [8].

In Anlehnung an das TNM Score-System publizierte DeGroot eine Klassifikation mit vier Risikoklassen, die das Risiko, am differenzierten Schilddrüsenkarzinom zu versterben, nach intrathyreoidalem Wachstum (T1-T3), Lymphknotenmetastasen (N1), extrathyreoidalem Wachstum (T4) und Fernmetastasen (M1) einteilte [9].

Zur Prognoseeinschätzung der papillären Schilddrüsenkarzinome haben sich in der Praxis die Score-Systeme AMES, TNM (UICC) und DeGroot bewährt und sind leicht anwendbar. In der Diskussion bleibt weiterhin strittig, ob neben dem TNM Score-System (UICC-Klassifikation) [8] auch die anderen Score-Systeme beim follikulären Schilddrüsenkarzinomen zur Anwendung gebracht werden dürfen.

Zur Risikoeinschätzung präoperativ eigneten sich nur die Prognosefaktoren Alter und Geschlecht, so dass keines der oben genannten Score-Systeme zur Entscheidung bzgl. des präoperativ festzulegenden Operationsausmaßes beitragen konnte oder eingesetzt wurde. Zur erhofften präoperativen Risikoeinschätzung konnte sich auch das SAG Score-System nicht etablieren.

1.8. Multimodale Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

1.8.1. Operationsstrategie bei Malignomverdacht

Besondere Beachtung bei der Operationsplanung gebührt dem „malignomverdächtigen“ Schilddrüsenknoten. Als malignomverdächtig werden insbesondere unifokal auftretende, schnell wachsende, von der Konsistenz harte, nicht verschiebliche, im Ultraschall verdächtige, echoarme und im Szintigramm meist kalte Knoten bezeichnet. In diesen Fällen sollte aus Gründen der besseren Planung der Operationsstrategie die Punktion des verdächtigen Schilddrüsenknoten mit Gewinnung einer Zytologie dringend erfolgen. Wenn hierdurch keine Klärung der Dignität möglich ist oder generell die zytologische Beurteilung nicht verfügbar ist, muss der Eingriff auf der Seite des knotentragenden

Schilddrüsenlappens immer komplett als Hemithyreoidektomie mit einer Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden.

Hierdurch ist nicht nur eine diagnostische Sicherheit bei der histologischen Abklärung gegeben, sondern ebenso eine deutliche Senkung der perioperativen Morbidität, da im Falle der histologischen Sicherung eines Malignoms eine Reoperation im voroperierten Schilddrüsenbett mit einer erhöhten Verletzungsgefahr des Rekurrensnerven und der Nebenschilddrüsen nicht mehr erfolgen muss. Bei histologischer Sicherung eines Schilddrüsenkarzinoms ist die Operation, abhängig von den Prognosefaktoren, auf der Gegenseite im Sinne onkologischer Radikalität zu komplettieren.

Ist durch die Schnellschnittuntersuchung während der Operation die Dignität des Schilddrüsenknotens nicht sicher zu klären, wird die Operation auf die Hemithyreoidektomie und die ggf. erforderliche Resektion der Gegenseite begrenzt und nach Eintreffen der definitiven Histologie, falls notwendig, die Erweiterung der Operation auf das notwendige Maß im Sinne einer onkologisch radikalen Komplettierung innerhalb von 7 Tagen angestrebt [142].

1.8.2. Standardoperation: Thyreoidektomie (Tx)

Der Standardeingriff beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom ist im Regelfall die Thyreoidektomie [130], d.h. die komplette Entfernung des gesamten Schilddrüsenorgans unter Mitentfernung der zentralen Lymphknoten parathyreoidal, paratracheal und paralaryngeal (zentrales Kompartiment) [143, 144]. Ist die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms aufgrund der Zytologie oder Stanzbiopsie eines Schilddrüsenknotens oder eines Lymphknotens gesichert oder kann im Schnellschnitt eindeutig ein Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert werden, so erfolgt die Thyreoidektomie als einzeitiger Primäreingriff.

Kann jedoch erst nach dem Ersteingriff die Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms gestellt werden, so kann sich hieraus nach Beurteilung von Tumorstadium und Prognosefaktoren die Notwendigkeit zur zweizeitigen Thyreoidektomie oder Komplettierungsoperation ergeben. Nach Übereinkunft gelten alle Operationen, die nicht im Rahmen der Primäroperation, aber innerhalb von 6 Monaten nach der Erstoperation an der Schilddrüse durchgeführt werden, als Komplettierungsoperationen.

Nach diesem Zeitraum entdeckte oder neu entstandene lokoregionäre Tumormassen oder Lymphknotenmetastasen gelten als Rezidive und werden abhängig von der Größe, der erfolgten Ausdehnung der Primäroperation, den Prognosefaktoren und unter Abwägung der Morbidität lokal oder ausgedehnt im Sinne einer Restschilddrüsenentfernung evtl. mit modifizierter Lymphknotendissektion des zentralen oder lateralen Kompartiments operiert.

1.8.3. Eingeschränkte Radikalität (<Tx)

Alle Operationen, die nach ihrem Ausmaß weniger als eine vollständige Thyreoidektomie darstellen, werden als eingeschränkt radikal bezeichnet. Die Indikation zur eingeschränkten Radikalität des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms stellt das kleine papilläre, meist als Zufallsbefund entdeckte Schilddrüsenkarzinom (pT1) dar [145].

1.8.4. Erweiterte Radikalität (Tx plus LKD)

Werden präoperativ diagnostizierte (palpabel oder sonographisch) oder intraoperativ sichtbare Lymphknoten im lateralen Kompartiment (Gefäßnervenscheide) erkannt, so erfolgt die ipsilaterale oder bilaterale systematische, modifiziert radikale Lymphknotendisektion (LKD).

Bei diesem Eingriff wird entlang und lateral der geöffneten Gefäß-Nerven-Scheide in kraniocaudaler Ausdehnung systematisch das Binde- und Lymphgewebe unter Erhaltung der A. carotis, der V. jugularis interna sowie des Sternocleidomastoideusmuskels entfernt.

Unabhängig vom Lymphknotenstatus besteht unser Therapiekonzept grundsätzlich darin, die Thyreoidektomie und modifizierte Lymphknotendisektion (Tx plus LKD) auch im Stadium T3 und T4 der differenzierten Schilddrüsenkarzinome durchzuführen. Eine zusätzliche Eingriffserweiterung im Sinne einer mediastinalen Lymphknotendisektion setzt den Nachweis von verdächtigen mediastinalen Lymphknoten oder eines bei der zervikalen Lymphknotendisektion histologisch gesichert befallenen Grenzlymphknotens zum Mediastinum voraus. Bei einem Primäreingriff ist diese erweiterte Lymphknotendisektion selten notwendig.

1.8.5. Rezidivoperation

Der Rezidiveingriff, dessen Indikation aufgrund der guten Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms gerechtfertigt ist, dient der vollständigen Entfernung oder zumindest der Reduktion eines lokoregionären Rezidives (Schilddrüsenbett oder Lymphknoten) oder von Fernmetastasen. Ziel des Rezidiveingriffes ist es, kurativ das Rezidiv zu entfernen, die Wirkung adjuvanter Therapieverfahren zu verbessern, die Prognose des Patienten zu begünstigen bzw. eine längere Rezidivfreiheit zu erreichen [146].

1.8.6. Nachsorge

Aufgrund der sehr guten Prognose der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome und der auch nach langen Beobachtungszeiten noch auftretenden Lokalrezidive und Fernmetastasen, ist eine lebenslange Nachsorge zu fordern. Diese stützt sich im wesentlichen auf den Ultraschall, den Tumormarker Thyreoglobulin und die Radiojodszintigraphie. Andere, gezielt einzusetzende, bildgebende Verfahren sind die Computertomographie (CT), die Kernspintomographie (MRT), die Thalliumszintigraphie oder die Positronenemissionstomographie (PET), wenn der Verdacht auf ein Rezidiv besteht und der morphologische Nachweis des Rezidives anders, z.B. wegen des Verlustes oder des Mangels der Jodspeicherung, nicht gelungen ist [147, 148].

Tumormarker Thyreoglobulin (Tg)

Eine herausragende Rolle in der Tumornachsorge der differenzierten Schilddrüsenkarzinome spielt der Tumormarker Thyreoglobulin (Tg). Thyreoglobulin wird ausschließlich von Schilddrüsenzellen gebildet und liegt nach Thyreoidektomie mit nachfolgender ablativer Radiojodtherapie unterhalb der Nachweisgrenze. Ein Anstieg (>3-5ng/ml) des Thyreoglobulinspiegels postoperativ signalisiert ein Rezidiv oder eine Metastasierung, dem mit entsprechender bildgebender Diagnostik nachgegangen werden muss [147, 149].

Während präoperativ die Aussagekraft des Tg-Wertes gering ist und nur extrem hohe Werte unter kritischer Beurteilung richtungsweisend sein können, ist im Verlauf der postoperative Tg-Wert unter Schilddrüsenhormontherapie mit 84% und unter Hypothyreose mit 94-96% sehr sensitiv [147, 150]. Bei eingeschränkt radikalem Vorgehen (weniger als Thyreoidektomie) zeigt der Anstieg des postoperativen Thyreoglobulinausgangswertes bei konstanter Nachweismethode Rezidive an.

Bei 5-15% der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist die Tg-Bestimmung durch endogene Antikörper gestört [147]. Durch ihren Nachweis und zur Wiederfindung definiert zugesetzten Thyreoglobulins kann die Aussagekraft des Tumormarkers Thyreoglobulin dennoch erhalten bleiben [151].

Bildgebung

Als nicht belastende und sehr sensitive Nachweismethode für Lokalrezidive und zervikale Lymphknotenmetastasen hat sich der Ultraschall in der Hand des erfahrenen Untersuchers bewährt. Daher gehört er zum Routineprogramm der Tumornachsorge bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen.

Röntgenuntersuchungen des Thorax und Ganzkörperszintigraphien erfolgen nur gezielt mit einer bestimmten Fragestellung.

Üblicherweise sollte nach Thyreoidektomie im Abstand von 4 Wochen unter Therapiebedingungen eine Ganzkörperszintigraphie mit weiteren Kontrollen nach 6 bis 12 Monaten erfolgen. Radiojodtherapien werden bis zur völligen Elimination speichernden Gewebes wiederholt und fortgesetzt.

Bei Rezidivfreiheit reichen die Bestimmungen des Thyreoglobulins, um ein entstehendes Rezidiv oder eine Metastasierung frühzeitig zu erkennen.

Im Falle eines Thyreoglobulinanstieges ist eine erneute Szintigraphie notwendigerweise indiziert. Problematisch bei einer routinemäßigen Szintigraphie erscheint neben der unnötigen Strahlenbelastung das notwendige Absetzen der suppressiven Schilddrüsenmedikation zum Erreichen der Hypothyreose. Einerseits ist sie mit einer Belastung und einem Risiko für den Patienten verbunden, andererseits führt das erhöhte TSH möglicherweise zu einem nicht gewünschten Wachstumsimpuls für das Schilddrüsenrestgewebe. Daher sollte die Phase einer postoperativen Hypothyreose streng indiziert sein und auf eine möglichst kleine Zeitspanne beschränkt werden. Dies kann einerseits durch das Umsetzen der T4-Medikation 4-6 Wochen vor dem Szintigraphietermin auf eine T3-Medikation erfolgen, die wiederum 10 Tage vor dem Untersuchungstermin abgesetzt wird [149, 150, 152]. Eine Vermeidung der Hypothyreosephase ist heute, jedoch erst in kontrollierten Therapiestudien, durch den Einsatz von rekombinantem TSH möglich [153].

Postoperative Hormontherapie

Generell muss eine Hypothyreose postoperativ wegen der beschriebenen Abhängigkeit des Tumorwachstums von der TSH-Aktivität vermieden werden. Daher ist, so schnell es die histologische Befundung und die postoperative Diagnostik zulässt, eine suppressive T4-Hormontherapie einzuleiten. Die Levothyroxindosis wird dabei mit ca. 2,5µg/kg Körpergewicht dosiert. Das TSH sollte unterhalb 0,1mU/l supprimiert sein bei hochnormalen fT3- und fT4-Werten. Eine Kontrolle der Effektivität dieser suppressiven Therapie erfolgt 4-6 Wochen nach Einleitung. Eine Schilddrüsenhormontherapie von in der Regel 175-200µg Levothyroxin pro Tag ist lebenslang notwendig.

Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit supprimiertem TSH-Spiegel die rezidivfreie Überlebenszeit gegenüber Patienten mit erhöhtem TSH-Spiegel deutlich verlängert ist [154].

1.8.7. Radiojodtherapie

Die Radiojoddiagnostik schließt sich obligat nach einer radikalen chirurgischen Therapie der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome mit Ausnahme von Mikrokarzinomen im Tumorstadium pT1N0M0 an. Abhängig von diesem Ergebnis ergibt sich die Indikation zur Radiojodtherapie [155].

Diese verfolgt die Ziele:

- Ablation postoperativ verbliebenen Restschilddrüsen- und Tumorgewebes. Zeigen sich nach eingeschränkt radikalem Vorgehen die Schilddrüsenreste zur Radiojodablation zu groß, sollte zuvor eine Komplettierungs- oder Rezidivoperation durchgeführt werden.
- Nachweis unentdeckter Lymphknoten- und Fernmetastasen. Insbesondere Lungenmetastasen sind dabei primär mittels Radiojodtherapie zu behandeln, während Knochen- und Hirnmetastasen primär operiert werden, da sie nicht effektiv durch die Radiojodtherapie zu behandeln sind.
- kurative oder palliative Therapie radiojodspeichernder Lymphknoten- und Fernmetastasen (falls Operation nicht in Frage kommt).

Die Radiojodtherapie wird dabei nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin durchgeführt [156].

Vier bis sechs Wochen nach Thyreoidektomie wird die ideale Phase der Hypothyreose erreicht. Daher sollte postoperativ keine Jodkontamination mit Kontrastmitteln oder die Gabe von Schilddrüsenhormonen erfolgen. Der optimale Jod Uptake ist bei TSH-Werten $>30\text{mU/l}$ gewährleistet. Je nach Jod Uptake werden Dosen von 1-3 GBq-I131 verabreicht, um Restschilddrüsenengewebe zu eliminieren. Bei einem Uptake $>20\%$ ist eine Rezidiv- oder Komplettierungsoperation zu erwägen. Die Dosen für die Ablation von Fernmetastasen betragen zwischen 7 und 10 GBq-I131. Die Wirksamkeit der Radiojodtherapie wird mittels eines Post-Therapieszintigramms 3-7 Tage nach Verabreichung der therapeutischen Aktivität als Ganzkörperszintigramm überprüft.

Die Ergebnisse verschiedener Studien bzgl. der adjuvanten Radiojodtherapie konnten an größeren Patientenkollektiven zeigen, dass sowohl die Rezidivhäufigkeit als auch die Mortalität bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen deutlich vermindert wird [1, 157]. So konnte Samaan [157] bei 1599 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Jahren zeigen, dass die postoperativ mit einer adjuvanten oder kurativ angelegten Radiojodtherapie behandelten Patienten mit 10% deutlich weniger Rezidive ausbildeten als Nicht-Radiojodtherapierte mit 27%. In diesem Kollektiv betrug die Mortalität mit

Radiojodtherapie 2% und ohne 15%. Eine Nachbeobachtung von 1400 Patienten über einen Zeitraum von 16 Jahren ergab nach Radiojodtherapie eine Rezidivrate von 8% gegenüber 38% ohne und ein Fehlen jeglicher Mortalität gegenüber 9% ohne Radiojodtherapie [1].

Kritisch wird diskutiert, ob ein Effekt der Radiojodtherapie in der Gruppe der Niedrigrisikopatienten überhaupt zu erwarten ist oder ob lediglich Hochrisikopatienten von der Radiojodtherapie profitieren.

Bisher ist der Nutzen der Radiojodtherapie nur bei Risikopatienten mit R1-Resektion, Lymphknoten (N1)- und Fernmetastasen (M1) mit kurativem oder palliativem Therapieansatz belegt.

Eine weitere Studie konnte belegen, dass die Speicherfähigkeit von Lungenmetastasen und damit die Möglichkeit einer Radiojodtherapie bei der multivariaten Analyse den wichtigsten Prognosefaktor darstellte [158].

Dies kommt auch als signifikantes Resultat der 10-Jahresüberlebensrate von 8% bei Patienten mit speichernden Lungenmetastasen gegenüber 57% der Patienten ohne diese Metastaseneigenschaft zum Ausdruck [159]. Patienten mit kleinen Lungenmetastasen profitierten am meisten von der Radiojodtherapie.

1.8.8. Strahlentherapie

Während die Operation, die Radiojodtherapie und die postoperative TSH-suppressive medikamentöse Therapie zum Standard in der Behandlung differenzierter Schilddrüsenkarzinome gehört, ist der Nutzen der perkutanen Strahlentherapie umstritten und beschränkt sich auf gezielte Indikationen.

Bei makroskopischen Tumorresten nach einer Operation (R2) oder bei primär inoperablen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, insbesondere bei mangelnder Radiojod-speicherung, ist ein Nutzen der Strahlentherapie gegeben [160-162]. Weiterhin kontrovers wird jedoch der Einsatz der Strahlentherapie bei papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen im Tumorstadium T4 diskutiert. Hier fehlen prospektive Studien mit eindeutigen Ergebnissen. 1982 wurde bei 214 Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom im Tumorstadium T4 bei 2/3 der Patienten nach Operation und Radiojodtherapie eine perkutane Strahlentherapie mit 60 Gy durchgeführt [163]. Bei einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren lebten in der Gruppe ohne Strahlentherapie noch 38% der Patienten, mit Bestrahlung 75%. Tubiana beobachtete bei primär inoperablen Schilddrüsenkarzinomen nach einer Radiatio 5- und 10-Jahresüberlebensraten von 55% und 22% [164].

Vergleichbare Studien konnten hingegen bei 149 und 94 follikulären Schilddrüsenkarzinomen keine Verlängerung der Überlebenszeit feststellen [165, 166].

In einer Studie mit 1074 papillären und 504 follikulären Schilddrüsenkarzinomen konnte nach kurativer Operation (R0) kein Einfluss der Radiatio auf das Überleben gesehen werden

[167]. Bei R1-Resezierten konnte die Strahlentherapie eine Reduktion der Rezidivhäufigkeit bewirken. Beim follikulären Schilddrüsenkarzinom sank die Anzahl der Rezidive von 60% auf 47%, beim papillären von 70% auf 15%. Eine Verlängerung der Überlebenszeit wurde nur beim papillären Schilddrüsenkarzinom festgestellt.

Farahati konnte bei 169 differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine Senkung der Rezidivrate des papillären Schilddrüsenkarzinoms insbesondere bei Patienten höheren Alters und mit Lymphknotenmetastasen nachweisen. Ein Einfluss auf das Überleben konnte bei einer zu kurzen Nachbeobachtungszeit nicht gezeigt werden [168].

1.9. Klinischer Verlauf und Prognose

In einer Metaanalyse konnten wir zeigen, dass die 5- und 10-Jahresüberlebensrate bei den papillären Schilddrüsenkarzinomen bei 97% und 94,5% sowie bei den follikulären Schilddrüsenkarzinomen bei 93% und 78% liegt [169].

Bei Auswertung der Risikoeinschätzung mittels AGES Score-System [6] konnten 86% der Patienten in die Niedrigrisikogruppe mit einer Mortalität von 2% und 14% in die Hochrisikogruppe mit einer Mortalitätswahrscheinlichkeit von 46% eingestuft werden. Prognostisch wurden nach den AMES Kriterien [5] bei 89,4% der Patienten in der Niedrigrisikogruppe eine Mortalität von 1,8% und in der Hochrisikogruppe bei 11% der Patienten eine Überlebensrate von 54% beobachtet.

Die frühen Lokal- und Lymphknotenrezidive sowie die synchron oder metachron auftretenden Fernmetastasen bestimmen die Prognose der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome [170]. Bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen verschlechterte sich nach Literaturangaben in der Metaanalyse [169] die gute Prognose bezogen auf die 5 und 10 Jahresüberlebenszeit für das papilläre auf 91% und 86% sowie für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom auf 60% und 53,5%.

1.10. Problemstellung - Zielsetzung

Die vorliegende und an einem aus nationaler wie internationaler Sicht außerordentlich umfangreichen Krankengut vorgenommene Ergebnisanalyse einer Einzelinstitution verfolgt die Charakterisierung und Wertigkeitsprüfung prognostisch relevanter Faktoren nach Auswertung von Primär- und Wiederholungsbehandlung für morbiditätsbeeinflussende Risikofaktoren, Krankheitsrückfälligkeit und schließlich Überlebenserwartung von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen.

Für den individuellen Patienten sind bereits die Anfangsbedingungen von unterschiedlichen Voraussetzungen gekennzeichnet: Nur bei einer Teilgruppe ist die Krebsdiagnose vor der radikalen Erstoperation, z.B. mittels Feinnadelbiopsie, bereits exakt gesichert, bzw. wird

während der Operation durch histologische Schnellschnittdiagnostik bestätigt. Diese Patientengruppe kann also von Beginn an einer geplanten, ordnungsgemäßen, onkologisch radikalen chirurgischen Sanierung mit vollständiger Drüsenentfernung unter Einschluss des zentralen Lymphknotenkompartments unterzogen werden. Bei fortgeschrittenerem Tumorstadium (T3/4) oder bei manifest vorhandenen Lymphknotenmetastasen ist eine ergänzende ein- oder beidseitige laterale Lymphknotendisektion indiziert. – Eine weitere Patientengruppe mit dem präoperativen Verdachtsbefund eines Tumor suspekten Solitärknotens erfährt zunächst nur eine Teiloperation mit Knotenentfernung oder einseitiger Hemithyreoidektomie, ohne dass entweder aus Verfügbarkeitsgründen oder wegen unsicherer Beurteilung im Schnellschnitt die Karzinomdiagnose gesichert würde. Erst nach einem Intervall von einigen Tagen kann die Krebsdiagnose bestätigt werden, so dass sich eine Zweitoperation zur Vervollständigung der geforderten Radikalität (Restthyreoidektomie mit und ohne Lymphknotendisektion = Komplettierung) anschließen muss. Zu dieser Patientengruppe gesellt sich noch eine dritte Befundsituation, nämlich die Zufälligkeit der nachträglichen histologischen Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms innerhalb eines benignen Kropfresektates, bei dem zuvor kein Malignitätsverdacht vorlag. Je nach Größe dieses zufällig entdeckten Primärtumors, auf jeden Fall jedoch jenseits eines Durchmessers von 1-2 cm, erfordert auch dieser Befund eine komplettierende Nachoperation. Bei kleinerem, nur mm-großem Befund darf auf die Komplettierung verzichtet werden. – Aus dieser Konstellation definiert sich die Frage nach dem ersten prognoserelevanten Faktor: Nämlich der Auswirkung der Radikalität des Ersteingriffes auf den gesamten nachfolgenden Lebensverlauf.

Identisch mit anderen Organtumoren ist auch für differenzierte Schilddrüsenkarzinome verlässlich belegt, dass das primäre T-Stadium zukunftsweisende Bedeutung für Heilungsaussicht, Rezidivgefahr oder Lebensbegrenzung besitzt. Weniger belegt sind die gleichen Kriterien für das N-Stadium, das mit sehr unterschiedlichen Tumorstadien des Primärtumors (zwischen T1 und T4) vergesellschaftet sein kann. Somit ist zu prüfen, welche prognostische Bedeutung dem Fehlen (N0) oder dem bereits Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N1-1a, 1b) zum Zeitpunkt der Erstoperation zukommt. Anders ausgedrückt richtet sich die Analyse auf die Fragestellung, inwieweit initial N-positive Patienten später einen höheren Gefährdungsgrad für regionäre Rezidive oder die Entstehung von Fernmetastasen und sogar letztendlich Lebensbegrenzung aufweisen. Schließlich gelangen Patienten mit einem Tumorrezidiv zur Operation, bei denen die Zielsetzung eine immer noch mögliche radikal chirurgische oder evtl. nachfolgend ergänzende Radiojod-Therapie ist. Keineswegs ist endgültig geklärt, inwieweit das Auftreten eines Rezidives im zeitlichen Intervall trotz seiner zunächst radikalen Behandlungsmöglichkeit dennoch einen limitierenden Prognosefaktor darstellt.

Vor diesem Hintergrund klinischer Erfahrungen und unterschiedlicher Behandlungsanforderungen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms werden die potentiellen Prognosefaktoren Tumorstadium, Lymphknoten- sowie Fernmetastasen in bezug zur primären Tumormultifokalität, zum Alter und zum Geschlecht der betroffenen Patienten sowie schließlich zum Ausmaß der primär oder sekundär erfolgten Operation in Beziehung gesetzt. Durch eine univariate und multivariate Analyse der Patientendaten wurden die genannten Prognosefaktoren im bezug auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ oder in bezug auf das „krankheitsspezifische Ableben“ der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom analysiert, mit international entwickelten und in der klinischen Routineanwendung verfügbaren Score-Systemen zur gleichen Fragestellung verglichen und schließlich eine eigene Definition prognoserelevanter Faktoren angestrebt.

Die Auswertung der eigenen Daten auf der Basis einer prospektiven Dokumentation diente zugleich der kritischen Bewertung des in klinischer Anwendung befindlichen Konzepts zum operativen Vorgehen beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom mit jeweils entweder eingeschränkter, standarisierter oder erweiterter Radikalität unter dem Gesichtspunkt der Heilung, der Rezidivvermeidung oder der Verlängerung der Lebenserwartung.

2. Patienten und Methode

2.1. Allgemeines Studiendesign

In einer prospektiven Verlaufsbeobachtungsstudie mit teils retrospektiver Basisdatenerfassung wurden alle Patienten aufgenommen, die von April 1986 bis Dezember 1998 wegen eines histologisch gesicherten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms an der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf (UKD) operiert wurden. Bei diesen Patienten erfolgte an der UKD entweder eine Primär- oder Komplettierungsoperation oder eine Rezidivoperation nach auswärts durchgeführter Primäroperation.

Alle Operationen, die als Primär- oder Komplettierungsoperation an der o.g. Institution (UKD) erfolgten, wurden nach der einheitlichen, nicht geänderten, zuvor beschriebenen operativen Behandlungsstrategie durchgeführt (1.8.). Die Basisdaten der Patienten mit einer Rezidivoperation wurden retrospektiv bezogen auf den Zeitpunkt der in einem auswärtigen Krankenhaus durchgeführten Primäroperation dokumentiert und ab dem Zeitpunkt der Rezidivoperation an der UKD prospektiv weitergeführt. Bei diesen Patienten war von einer nicht einheitlichen operativen Behandlungsstrategie auszugehen.

2.1.1. Ziel der Studie

Die Ziele der Studie wurden wie folgt definiert:

- Untersuchung von Prognosefaktoren mittels uni- und multivariater Analyse für papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome in bezug auf die „Überlebenszeit“ (Mortalität oder krankheitsspezifischer Tod genannt) und die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ (Rezidiv genannt). Für das Zielkriterium Überlebenszeit wurden ausschließlich krankheitsspezifische Todesfälle des Schilddrüsenkarzinoms zugrundegelegt.
- Vergleich und Anwendung der zur Zeit anerkannten und benutzten Scoresysteme AMES [5], UICC (TNM) [8] und DeGroot [9] unter die Basisdaten der eigenen Patienten nach Primär- oder Komplettierungsoperation (siehe 2.1.10.).
- Diskussion der eigenen an den Leitlinien der Gesellschaft für Chirurgie [144] orientierten operativen Strategie in Bezug auf die erhobenen Daten.

2.1.2. Studiendesign

2.1.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 1986 und 1998 wegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms an der UKD operiert worden waren.

Spezielle Einschlusskriterien waren:

- Histologie
 - Anwendung der WHO-Klassifikation [4] und Einteilung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome nach vorliegenden und kontrollierten histologischen Schnittpräparaten in papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome (siehe 2.1.8.).
 - Pathologische Stadieneinteilung der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome nach der TNM-Klassifikation [8] mit Ergänzung durch die klinische Beurteilung (siehe 2.1.9.).

- Ort der Operation:
 - Primär- oder Komplettierungseingriff zwischen April 1986 und Dezember 1998 an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf (UKD)
 - Primäroperation in einer auswärtigen Klinik, späterer Rezidiveingriff zwischen April 1986 und Dezember 1998 an der UKD

- Ausreichende Vollständigkeit der Basisdaten und verfügbare Verlaufsbeobachtungsdaten bis zum dokumentierten ersten Rezidiv oder Tod.

- Dokumentation der Operationsart bei der Primäroperation nach folgenden Untergruppen:

Erstoperation:

Die Operation, bei der histologisch die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms gestellt werden konnte. Dies betrifft auch die zufällige Entdeckung eines Karzinoms im Rahmen einer Schilddrüsenresektion ohne vorherigen Verdacht auf ein Malignom.

Komplettierungsoperation:

Alle Operationen, die innerhalb eines Zeitraumes von sechs Monaten nach der Erstoperation durchgeführt wurden und der Vervollständigung der Operation im Sinne der onkologischen Radikalität dienten. Aufgrund der Datenlage war eine Trennung zwischen persistierendem Resttumorgewebe und Frührezidiv nicht möglich.

Primäroperation:

Die Operation umfasst die den Leitlinien entsprechende, vollständige operative Primärbehandlung des Schilddrüsenkarzinoms. Dabei kann dieses Ziel durch eine ein- oder mehrzeitige Operation innerhalb von 6 Monaten nach Diagnosestellung des Schilddrüsenkarzinoms erreicht werden.

Rezidivoperation:

Alle operativen Eingriffe, die später als sechs Monate nach der Erstoperation durchgeführt wurden, unabhängig, ob durch die Primäroperation eine vollständige (R0) oder inkomplette Tumorentfernung (R1) erreicht worden war. Die Einteilung ist insbesondere für auswärtig voroperierte Patienten notwendig, die erst unabhängig von einer den Leitlinien entsprechenden, vollständigen Voroperation zur Rezidivoperation überwiesen wurden.

- Verlaufsbeobachtung der überlebenden oder rezidivfreien Patienten für mindestens ein Jahr nach dokumentierter Erstoperation mit der Diagnose „papilläres oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom“.

2.1.2.2. Ausschlusskriterien

- Fehlende oder nicht dokumentierte Basisdaten, wie z.B. Histologie, Tumorstadium, Primäroperation (insbesondere bei auswärtig voroperierten Patienten).
- Fehlende Nachuntersuchungsergebnisse bei Unerreichbarkeit oder fehlender Beantwortung der postoperativen Erhebungsbögen (lost to follow-up).
- Unbekannte Todesursache oder unbekannter Todeszeitpunkt
- Unbekannter Zeitpunkt für das Auftreten des ersten Rezidives.

2.1.3. Analysegruppen

Für die Analyse wurden die Patienten in vier Gruppen nach Art der Histologie (papilläre oder follikuläre Schilddrüsenkarzinome) und Ort der Operation (Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf (UKD); auswärts, an anderer Klinik durchgeführte Primäroperation und Rezidivoperation UKD) zugeordnet und getrennt statistisch ausgewertet (Abb.1).

Art der Histologie	Operation
Papilläres Schilddrüsenkarzinom (SD-CA)	Primär-/Komplettierungsoperation Universität Düsseldorf (UKD)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom (SD-CA)	Primäroperation auswärtige Klinik und Rezidivoperation UKD
Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (SD-CA)	Primär-/Komplettierungsoperation Universität Düsseldorf (UKD)
Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (SD-CA)	Primäroperation auswärtige Klinik und Rezidivoperation UKD

Abb.1: Zuteilung der Patienten nach Art der Histologie und Ort der Operation

2.1.4. Datenerfassung/ Dokumentation

Die Dokumentation der Patientendaten erfolgte in einer computergestützten Datenbank mittels einer Excel-Datei. Die Erfassung der medizinischen Daten erfolgte anonymisiert. Hierzu wurde eine separate Verweisliste von persönlichen Daten auf eine Patientenidentifikationsnummer (PID) erstellt. Alle Verlaufsdaten ab Eintritt der Patienten in die Behandlung an der Universitätsklinik Düsseldorf wurden prospektiv über Mitteilungen des weiterbehandelnden Arztes oder über eigene Erhebungsbögen erfasst. Die Basisdaten der Patienten mit einer auswärtig durchgeführten Primäroperation und dem Eintritt in die Studie wegen eines Rezidiveingriffes an der Universitätsklinik Düsseldorf wurden retrospektiv erhoben.

2.1.5. Beobachtungsparameter

Die erhobenen Basis- und Verlaufsparemeter (Beobachtungsparameter) wurden in drei Datenbanken erfasst. In der **Datei P** wurden die personengebundenen Daten aller Patienten registriert. Die anonymisierte **Datei I** enthielt die Daten aller Patienten mit der Datenerfassung von der Primär- oder Komplettierungsoperation sowie der Primäroperation bei auswärtig voroperierten Patienten. In die **Datei II** wurden alle Daten der Patienten zu ihrem aktuellen Tumorstatus, zum ersten Rezidiv und zum Tod aufgenommen.

Datei P (getrennte Verwaltung)

Die Patienten wurden über eine PID anonymisiert. Die Datei P enthält eine Verweisliste der persönlichen Daten (Familien- und Vorname, evtl. vorhandene Titel der Patienten, Adresse, Geschlecht, Geburtsdatum, Patientenalter bei der Primäroperation und Archivnummer der Krankenakte, Kontaktadresse des weiterbehandelnden Arztes) zur PID.

Datei I (Basisdatenerfassung)

A) Patientenstammdaten:

- PID
- Informationen zum Schilddrüsenkarzinom: Tumormorphologie, pTNM-Klassifikation, Tumorstadium, multifokales oder singuläres Wachstum, gekapselt/nicht gekapselt, genaue Lokalisation und Resektion R0/R1/R2.

B) Anamnesedaten:

- Klinisch - anamnestische Befunde zum Malignomverdacht („tastbare Schilddrüsenknoten“, „tastbare Lymphknoten“ mit Lokalisation, „klinische Symptomatik“ (Heiserkeit, Halsschmerzen/Schluckbeschwerden/Globusgefühl, Atemnot/Stridor), „Malignomverdacht durch Fernmetastase“ mit Lokalisation

Als Malignomverdacht galt ein ausdrücklich in den Vorbefunden beschriebener Hinweis.

- Eigen- und Familienanamnese
 - gutartige und maligne Schilddrüsenerkrankungen
 - Malignomerkrankungen

C) Präoperative Diagnostik:

- Präoperative Schilddrüsenparameter
- Bildgebende Diagnostik
 - Ultraschall der Schilddrüse
 - Jod-, Thallium-, Technetium-Szintigraphie (Anzahl und Lokalisation kalter Knoten)
 - Computer-Tomographie (CT)
 - Kernspin-Tomographie (MRT)
 - Positronenemissionstomographie (PET)
 - Röntgen-Thorax, Tracheazielaufnahme, Oesophagus-Breischluck
- Punktionszytologie
- Histologische Befunde durch Stanzzylierpunktion, Lymphknotenexstirpation, Fernmetastasenhistologie

D) Allgemeine Angaben zur Primäroperation:

- Indikation zur Operation (Zufallsbefund/Malignomverdacht/histologisch gesichertes Malignom)
- Ort der Primäroperation:

- Primär- oder Komplettierungsoperation in der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf für Patienten mit papillärem oder follikulärem Schilddrüsenkarzinom
 - Erst- und Komplettierungsoperationen in der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf
 - Erstoperation auswärts, aber Komplettierungsoperation in der Universitätsklinik Düsseldorf
- Rezidivoperation in der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf, Primäroperation in einer auswärtigen Klinik für Patienten mit papillärem oder follikulärem Schilddrüsenkarzinom

(Definitionen von Erstoperation, Primäroperation und Komplettierungsoperation wurden unter 2.1.2.1 dargestellt.)

- Beurteilung des Gesamtumfanges der Primäroperation
- Beurteilung der onkologischen Radikalität des Eingriffes (eingeschränkte, standardisierte und erweiterte Radikalität)

Der Umfang der Radikalität wurde nachfolgend definiert:

- **Eingeschränkte Radikalität:**
Absichtliches Erhalten oder nicht Nachresezieren eines unterschiedlich großen Schilddrüsenrestes bei angewandten ein- oder beidseitigen Resektionsverfahren, z.B. beidseitig subtotale Lobektomie, Hemithyreoidektomie und Hemithyreoidektomie mit kontralateraler Lobektomie (= <Tx).
- **Einzeitige Radikalität:**
Während einer Operation wird eine komplette Entfernung der Schilddrüse mit den zentralen Lymphknoten durchgeführt (totale Thyreoidektomie = Tx).
- **Zweizeitige Radikalität:**
Die totale Thyreoidektomie wird erst in mindestens zwei Operationen, jedoch innerhalb von 6 Monaten erreicht.
- **Erweiterte Radikalität:** (über die Leitlinien hinausgehende)
Die totale Thyreoidektomie wird um eine modifizierte (Erhaltung der A.carotis, V.jugularis, M.sternocleidomastoideus) systematische Lymphknotendissektion im lateralen Kompartiment ein- oder beidseitig erweitert (= Tx plus LKD, einseitig = e, beidseitig = b).
- Ein- oder Zweizeitigkeit der Primäroperation (siehe oben)

E) Spezielle Angaben zur Primäroperation:

- Ausmaß der Schilddrüsenoperation für jede Schilddrüsenseite
- Angaben zum Operationsverfahren
 - keine Schilddrüsenresektion
 - subtotale einseitige Schilddrüsenresektion
 - subtotale beidseitige Schilddrüsenresektion
 - Hemithyreoidektomie
 - Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der Gegenseite
 - Thyreoidektomie oder Restthyreoidektomie
- Ausmaß der Lymphknotenresektion
 - keine Resektion von Lymphknoten
 - Selektive Lymphknotenresektion

- Ipsilaterale Lymphknotendissektion
 - kontralaterale Lymphknotendissektion
 - bilaterale Lymphknotendissektion
- Lokalisation und Anzahl aller entnommenen Lymphknoten und Lokalisation und Anzahl der sich als maligne herausgestellten Lymphknoten
 - Operation von Fernmetastasen im Rahmen der Primäroperation und die Art (Lunge, Knochen, Gehirn oder andere)
- F) Frühpostoperative Komplikationen bei der Primäroperation:
- Intra- bzw. postoperative Komplikationen nach Primäroperation
 - vor der Primäroperation bereits bestehende Komplikation
 - Rekurrensparese unilateral
 - Rekurrensparese bilateral
 - Postoperative Hypokalzämie
 - Blutungen
 - Wundheilungsstörungen
 - Horner-Syndrom
 - Tracheostoma
 - Andere Komplikationen.
- G) Postoperative Nachsorge:
- Allgemeine postoperative Nachbehandlung nach Primäroperation

Datei II (Verlaufsdatenerfassung)

A) Aktuelle Patientendaten:

- Datum des letzten Nachsorgebefundes (Überleben ohne Rezidiv)
- Datum und Ursache des Todesereignisses (Todesdatum) (Zielgröße)
 - Tod durch Schilddrüsenkarzinom
 - Tod aufgrund anderen Grundleidens
- Datum des ersten Rezidives (Zielgröße)
- Erfassung des aktuellen pTNM – Status und des Differenzierungsgrades
- Lokalisation evtl. vorhandener Rezidive bzw. Fernmetastasen
- Aktuelle Untersuchungsbefunde wurden unterteilt in
 - klinischer Befund
 - sonographischer, szintigraphischer, radiologischer (CT, MRT) Befund
 - Laborparameter incl. Thyreoglobulin
(Alle Eingabeoptionen entsprachen denen der „Präoperativen Diagnostik“)
- Aktueller Tumor-Status („Tumorfreiheit“, „okkultes Resttumor“, makroskopischer Resttumor/Tumor gesichert“ und „keine Angaben“)

○ **Okkultes Resttumor**

Resttumorgewebe, das allein aufgrund eines erhöhten Serumthyreoglobulinspiegels ($\geq 5\text{ng/ml}$) bei unauffälligem Befund in den bildgebenden Verfahren, diagnostiziert wurde.

○ **Resttumor**

Resttumorgewebe oder Metastasen, die entweder in mindestens einem der bildgebenden Verfahren oder durch die Beschreibung einer R1/2-Resektion nachgewiesen wurden.

- Art und Umfang von postoperativer Nachbehandlung
 - Postoperative Radiojodtherapie
 - Hormon – Therapie
 - Bestrahlungstherapie
 - Andere (Chemo-Therapie, Roacutan-Therapie)

2.1.6. **Deskriptive Statistik und Auswertung**

Ausgewertet wurden die qualitativen Merkmale Geschlecht, dichotomisierendes Alter ($<45\text{Jahre}/\geq 45\text{Jahre}$), Tumorstadium (T1, T2, T3, T4), Lymphknotenmetastasen (N0, N1), Fernmetastasen (M0, M1), Ausmaß der Primäroperation ($<TX, TX, TX \text{ plus LKD}$), Rezidiv (ja/nein), Mortalität (ja/nein) und Auftreten multifokaler Tumorherde (Multifokalität ja/nein). Daneben wurde das Alter auch als quantitatives Merkmal analysiert.

Qualitative Daten wurden durch Häufigkeit und relative Häufigkeit präsentiert. Quantitative Variablen wurden als Median mit Quartilen und Spannweite (Range) sowie als Mittelwert angegeben. Die deskriptiven Daten wurden getrennt nach papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen dargestellt.

2.1.7. **Uni- und multivariate Analyse**

Die Parameter Geschlecht, Alter ($<45\text{Jahre}/\geq 45\text{Jahre}$), Tumorstadium (T1, T2, T3, T4), Lymphknotenmetastasen (N0, N1), Fernmetastasen (M0, M1), Ausmaß der Primäroperation ($<TX, TX, TX \text{ plus LKD}$) und Multifokalität (ja/nein) wurden als mögliche Prognosefaktoren für die „Zeit bis zum Eintreten des ersten Rezidives“ (ja/nein) oder für die „Zeit bis zum krankheitsspezifischen Tod“ (ja/nein) mittels Kaplan Meier Log Rank Test [171] analysiert. Das „Auftreten eines Rezidives“ (ja/nein) wurde als zusätzlicher Einflussfaktor in die Überlebenszeitanalyse eingebracht. Die Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Dabei diente die univariate Analyse nur der Identifizierung potentieller Prognosefaktoren, die in ihrer Unabhängigkeit jedoch weiter multivariat überprüft wurden.

Die multivariate Analyse erfolgte mit dem Cox-Modell (Cox proportional hazards model) [172]. In der Studie wurde der Einfluss multipler Prognosefaktoren auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ und die „Zeit bis zum krankheitsspezifischen Tod“ untersucht. Der Ein- und

Ausschluss der Parameter mit dem Cox-Modell erfolgte schrittweise und mit den Vorgaben des Programms SPSS [SPSS for windows, Release 10.05 (27.Nov.1999), Standard Version (expires 01.2.02)] (Einschluss: $p < 0,05$; Ausschluss: $p > 0,10$).

Geschätzt wurde für die in das Modell eingeschlossenen Parameter der Koeffizient β (positiv: Verschlechterung der Prognose; negativ: Verbesserung der Prognose), $\text{Exp } \beta$ (entspricht dem relativen Risiko bei Vorliegen des Faktors) und die Streuung (95%-Konfidenzintervall).

2.1.8. Angewandte histologische Einteilung:

Die Klassifikation der World Health Organization (WHO) für die Schilddrüsentumore ist allgemein verbindlich [4]. Danach werden folgende Tumortypen unterschieden:

<p>1. Epitheliale Tumoren</p> <p>1.1 Benigne</p> <p>1.1.1 Follikuläres Adenom</p> <p>1.1.2 Andere</p> <p>1.2 Maligne</p> <p>1.2.1 Follikuläres Karzinom</p> <p>1.2.2 Papilläres Karzinom</p> <p>1.2.3 Medulläres Karzinom (C-Zellkarzinom)</p> <p>1.2.4 Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom</p> <p>1.2.5 Andere</p>
<p>2. Nichtepitheliale Tumoren</p> <p>2.1 Maligne Lymphome</p> <p>2.2 Verschiedene Tumoren</p> <p>2.3 Metastasen in der Schilddrüse</p> <p>2.4 Nichtklassifizierbare Tumoren</p> <p>2.5 Tumorähnliche Läsionen</p>
<p>Anmerkung:</p> <p>1.2.1 Follikuläres Karzinom (ICD-O-8330/3). Histologische Variante: Oxyphiler Zelltyp (Onkozytäres Karzinom), Klarzelltyp. Ausbreitungsformen: Minimal invasiv (gekapselt), grob invasiv (nicht gekapselt).</p> <p>1.2.2 Papilläres Karzinom (ICD-O-8260/3). Histologische Varianten: Follikuläre Variante, onkozytäre Variante, diffus-sklerosierende Variante. Ausbreitungsformen: gekapselt und nicht gekapselt.</p>

Abb.2 :WHO – Klassifikation der Schilddrüsentumore

2.1.9. TNM – Klassifikation:

Die TNM-Klassifikation erfolgte nach den Richtlinien der UICC (International Union against Cancer) [8]:

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 1cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T2	Tumor mehr als 1cm, aber nicht mehr als 4cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T3	Tumor mehr als 4cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T4	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse
Anmerkung: Jede T-Kategorie kann weiter unterteilt werden in: a solitärer Tumor b multifokaler Tumor (der größte Tumor ist für die Klassifikation bestimmend)	
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in ipsilateralen Halslymphknoten
N1b	Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder in mediastinalen Lymphknoten
M	Fernmetastasen
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Abb.3: TNM – Klassifikation

2.1.10. Score – Klassifikationen

Die Kriterien der AMES, UICC und DeGroot Score-Systeme wurden auf die Daten der eigenen Patienten angewandt. Obwohl die Score-Systeme bisher nur für die Prognoseeinschätzung der zu erwartenden Überlebenszeit konzipiert und angewandt wurden, erfolgte in der vorliegenden Studie auch die Prognoseeinschätzung in bezug auf das Rezidiv mit den drei Score-Systemen.

2.1.10.1 AMES Score – Klassifikation [5]:

<p>Niedrigrisikopatienten: - alle jungen Patienten (Männer <40 J.; Frauen <50J.) - alle älteren Patienten a) mit intrathyreoidalem papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinom (T1 – T3) b) Primärtumor <5cm c) keine Fernmetastasierung</p>
<p>Hochrisikopatienten: - alle anderen Patienten</p>

Abb.4: AMES Score - Klassifikation

2.1.10.2. UICC Score – Klassifikation [8]:

Stadium	Alter<45 Jahre	Alter=>45 Jahre
I	jedes T, jedes N, M0	T1, N0, M0
II	jedes T, jedes N, M1	T2, N0, M0 T3, N0, M0
III		T4, N0, M0 jedes T, N1, M0
IV		jedes T, jedes N, M1

Abb.5: UICC Score - Klassifikation für papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome

2.1.10.3. DeGroot Score – Klassifikation [9]:

Klasse	Ausmaß der Erkrankung	Mortalitätsrisiko
1	Intrathyreoideales Wachstum (T1 – T3)	1
2	Halslymphknotenmetastasen	1
3	Extrathyreoideales Wachstum (T4)	5,8-fach erhöht
4	Fernmetastasen	47-fach erhöht

Abb. 6: Klassifikation der papillären Schilddrüsenkarzinome nach DeGroot

3. Ergebnisse

Von April 1986 bis Dezember 1998 wurden insgesamt 664 Patienten wegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf (UKD) operiert. Wegen unvollständiger Basisdaten oder einer lückenhaften Verlaufsbeobachtung schieden 56 Patienten aus der weiteren statistischen Beurteilung aus. 608 Patienten mit einem papillären oder follikulärem Schilddrüsenkarzinom erfüllten die Einschlusskriterien (2.1.1.) und wurden in die Auswertung der Verlaufsbeobachtungsstudie aufgenommen.

Im Median betrug die Nachbeobachtungszeit nach der Primäroperation für die papillären Schilddrüsenkarzinome 4,8 Jahre (Bereich 0,6 – 487,2 Monate) und für die follikulären Schilddrüsenkarzinome 5,3 Jahre (Bereich 0,72 – 300 Monate).

Bei 440 Patienten (72%) wurde histologisch ein papilläres und bei 168 Patienten (28%) ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom gesichert (Tab.1). Die Differenzierung erfolgte an kontrollierten histologischen Schnittpräparaten entsprechend der WHO-Klassifikation [4].

Histologie	N [Pat.]	% [Pat.]	Pat. (%)
Papilläres SD-CA	413	93,9	440 (72)
- onkozytär-papillär	18	4,0	
- papillär-follikulär	6	1,4	
- entdifferenziert papillär	3	0,7	
- gesamt	440	100,0	
Follikuläres SD-CA	128	76,2	168 (28)
- onkozytär-follikulär	32	19	
- onkozytär	8	4,8	
- gesamt	168	100,0	
Gesamtzahl	608		608 (100)

Tab.1: Histologie der 608 Studienpatienten mit papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom (SD-CA)

Nach dem Studienprotokoll erfolgte die Zuordnung der Patienten und die getrennte statistische Auswertung nach den Kriterien:

- a) Histologie (papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom)
- b) Ort der Operation (Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf (UKD), Primäroperation an einer auswärtigen Klinik) (Abb.1, Tab.2).

Patienten mit einer auswärts durchgeführten Primäroperation fanden Eingang in die Studie, wenn sie zwischen 1986 und 1998 wegen eines Rezidives an der hiesigen Institution (UKD) operiert wurden.

Ort der Operation	Papilläres SD-CA		Follikuläres SD-CA		Summe	
	N[Pat.]	%	N[Pat.]	%	N[Pat.]	%
Primär- oder Komplettierungsoperation UKD	346	79	105	63	451	74
auswärtige Primäroperation (Rezidivoperation UKD)	94	21	63	37	157	26
Summe	440	100	168	100	608	100

Tab.2: Zuordnung der Patienten nach Histologie und Ort der Operation, SD-CA - Schilddrüsenkarzinom

Das prozentuale Verhältnis zwischen papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom betrug bei den Primäroperationen (80% zu 20%), bei den Komplettierungsoperationen (**ca.** 70% zu 30%) und bei den auswärts durchgeführten Primäreingriffen (60% zu 40%).

3.1. Papilläres Schilddrüsenkarzinom

3.1.1. Basisdaten

Operationsindikation

Bei 346 Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom wurde die Indikation zur Primär- oder Komplettierungsoperation analysiert (Tab.3). Die Daten zur Indikation der auswärts durchgeführten Primäroperation konnten retrospektiv wegen mangelnder Dokumentation nicht mit ausreichender Vollständigkeit erhoben werden. Bei fast 29% der Patienten wurde das papilläre Schilddrüsenkarzinom erst als Zufallsbefund entdeckt. Die häufigste Indikation zur Primäroperation war der Malignomverdacht aufgrund von Auffälligkeiten der Schilddrüse wie isoliertem kalten Knoten, schnellem Knotenwachstum und auffälligem Palpationsbefund. Der verdächtige Lymphknoten der Halsregion bei der klinischen Untersuchung oder beim Ultraschall des Halses war der zweithäufigste Grund für die Indikationsstellung zur Operation.

Papilläres SD-CA	Primär- oder Komplettierungsoperation UKD	
	N [Pat.]	%
Zufallsbefund	99	28,6
Malignomverdacht Schilddrüse	109	31,5
Malignomverdacht Lymphknoten	77	22,3
Malignomverdacht Fernmetastase	3	0,9
Malignomverdacht Schilddrüse/Lymphknoten	33	9,5
Malignomverdacht Schilddrüse/Fernmetastase	1	0,3
Malignomverdacht Schilddrüse/Lymphknoten/ Fernmetastase	5	1,4
Keine Angabe	19	5,5
Gesamt	346	100

Tab.3: Indikationen zur Primär- oder Komplettierungsoperation beim papillären Schilddrüsenkarzinom

Präoperative Diagnostik

Die präoperative Diagnostik beim papillären Schilddrüsenkarzinom stützte sich bei der Erstoperation neben der klinischen Untersuchung auf den Ultraschall, die Schilddrüsenszintigraphie und die Punktionszytologie (Tab.4).

Papilläres SD-CA	Primär- oder Komplettierungsoperation UKD N = 346 Pat.		Auswärtige Primäroperation und Rezidivoperation UKD N = 94 Pat.		
	N [Pat.]	%	N [Pat.]	%	
Ultraschall	Verdacht	246	90	26	96
	Unauffällig	27	10	1	4
Durchführung	273	79	27	29	
Szintigraphie	Verdacht	162	83	16	94
	Unauffällig	34	17	1	6
Durchführung	196	57	17	18	
Zytologie	Verdacht	130	76	15	88
	Unauffällig	40	24	2	12
Durchführung	170	49	17	18	
CT					
Durchführung	44	13	2	2	
MRT					
Durchführung	10	3	2	2	
PET					
Durchführung	6	2	0		

Tab.4: Präoperative Diagnostik beim papillären Schilddrüsenkarzinom

- CT - Computertomographie
- MRT - Magnetresonanztomographie
- PET - Positronenemissionstomographie

Mit einer Durchführungshäufigkeit von 79% war der Ultraschall das am häufigsten angewandte diagnostische Verfahren vor einer Primär- oder Komplettierungsoperation beim papillären Schilddrüsenkarzinom. Bei Patienten mit einer auswärts durchgeführten Primäroperation erfolgte die Anwendung vor der Erstoperation nur bei 29%. Dabei erreichte der Ultraschall des Halses eine Sensitivität (Verdachtsbefund im Ultraschall) präoperativ von 90% und 96%. Bei weniger als der Hälfte der Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom (49% und 18%) war eine Punktionszytologie durchgeführt worden. Aufgrund des Zytologiebefundes gelang bei 76% und 88% der Patienten präoperativ der Nachweis eines papillären Schilddrüsenkarzinoms in der Gruppe der später histologisch gesicherten papillären Schilddrüsenkarzinome oder es bestand zumindest der Verdacht (Tab.4).

Demographische Daten

Geschlecht

Bei den 440 Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom betrug das Verhältnis zwischen Frauen und Männern 2:1. Betrachtet man die Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation so ergab sich ein Verhältnis von Frauen im Vergleich zu Männern von 2,2:1. Bei Patienten mit auswärts durchgeführtem Primäreingriff war das Verhältnis von Frauen gegenüber männlichen Patienten mit 1,4:1 signifikant niedriger (Tab.5) ($p=0,0367$).

Alter

Das Alter der Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom insgesamt betrug im Median 43 Jahre (30Jahre–55Jahre). Frauen waren bei der Primär- oder Komplettierungsoperation im Median ebenfalls 43 Jahre (31Jahre–54Jahre) alt, bei der auswärts durchgeführten Primäroperation zum Zeitpunkt der Erstoperation 42 Jahre (30Jahre–55Jahre) alt. Das Alter der Männer betrug zum Zeitpunkt der Erstoperation im Median 40 (28Jahre–55Jahre) und 50 Jahre (34Jahre–63Jahre). Hinsichtlich des Alters (<45Jahre, >=45Jahre) wurde bezüglich der zwei untersuchten Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,1301$) (Tab.5).

Tumordaten

Tumorstadium

Die Verteilung der Tumorstadien ist in Tabelle 5 dargestellt. Bei den Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation betrug der Anteil der T1- und T2-Tumore 62,7%. Bei den

auswärts durchgeführten Primäroperationen waren mit 47,8% die T3- und T4-Tumore führend. Zwischen beiden Gruppen bestand ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,0182).

Papilläres SD-CA	Primär- oder Kompletierungsope- ration UKD	auswärtige Primärope- ration und Rezidi- operation UKD	Gesamt		p-Wert χ^2 -Test
	N [Pat.]	N [Pat.]	N[Pat.]	(%)	
Geschlecht					
männl.	107	40	147	(33,4)	0,0367
weibl.	239	54	293	(66,6)	
Alter					
< 45Jahre	190	43	233	(53,0)	0,1301
>=45Jahre	156	51	207	(47,0)	
Tumor-Stadium					
T1	73	10	83	(18,9)	0,0182
T2	144	32	176	(40,0)	
T3	30	15	45	(10,2)	
T4	92	30	122	(27,7)	
k.A.	7	7	14	(3,2)	
Lymphknotenmetastasen					
N0	188	36	224	(50,9)	0,5166
N1	156	36	192	(43,6)	
k.A.	2	22	24	(5,5)	
Fernmetastasen					
M0	322	78	400	(90,9)	0,1734
M1	15	7	22	(5,0)	
k.A.	9	9	18	(4,1)	
Tumorherde					
unifokal	197	35	232	(52,7)	1,000
multifokal	124	21	145	(33,0)	
k.A.	25	38	63	(14,3)	
Maß der Primärope- ration					
<Tx	79	12	91	(20,7)	0,0001
Tx	121	68	189	(42,9)	
Tx+eLKD	109	8	117	(26,6)	
Tx+bLKD	37	5	42	(9,6)	
k.A.	0	1	1	(0,2)	
Rezidiv					
Ja	40	81	121	(27,5)	0,0001
Nein	306	13	319	(72,5)	
Tod					
wg.SD-ca	4	10	14	(3,2)	0,0001
lebend	342	84	426	(96,8)	

Tab.5: Basisdaten zum Zeitpunkt der Erstoperation: Demographische Daten, Tumordaten, Operation und Verlauf beim papillärem Schilddrüsenkarzinom

- k.A. - keine verfügbaren Angaben
- Tx - Thyreoidektomie
- eLKD - einseitige modifizierte Lymphknotendissektion
- bLKD - beidseitige modifizierte Lymphknotendissektion
- UKD - Universitätsklinik Düsseldorf

Lymphknotenstadium

Bei allen papillären Schilddrüsenkarzinomen der Studiengruppen betrug der Anteil von histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen bei der Primäroperation zusammen 43,6%. Der Anteil von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit auswärtiger Primäroperation unterschied sich jedoch nicht statistisch signifikant von der Gruppe der Primär- oder Komplettierungsoperationen ($p=0,5166$) (Tab.5).

Fernmetastasenstadium

Bei 5% der Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom wurden Fernmetastasen diagnostiziert (Tab.5). Von den 15 Patienten mit Fernmetastasen in der Gruppe der Primär- oder Komplettierungsoperation war das Vorhandensein von Fernmetastasen bereits bei 9 Patienten präoperativ bekannt. Zwischen den Gruppen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,1734$) (Tab.5).

Tumorherde (Multifokalität)

In 124 (39%) von 321 histologisch nachuntersuchten Präparaten bestätigte sich nach einer Primär- oder Komplettierungsoperation ein multifokales Wachstum des papillären Schilddrüsenkarzinoms. Wie Tabelle 5 zeigt, war der Anteil multifokaler Tumorherde bei Patienten mit einer auswärtigen Primäroperation im Vergleich zu Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p=1,000$).

Operation

Während 42% der Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation beim papillären Schilddrüsenkarzinom initial mittels Thyreoidektomie plus Lymphknotendisektion operiert wurden, erfolgte im Vergleich nur bei 14% der Patienten mit einer auswärtig durchgeführten Primäroperation und späterer Rezidivoperation eine Thyreoidektomie plus Lymphknotendisektion ($p=0,0001$) (Tab.5).

Verlauf

Morbidität

Die erhobenen Daten zu den unmittelbar frühpostoperativen Komplikationen werden in Tabelle 6 präsentiert. Während eine frühpostoperative Rekurrensparese bei 13,8% und bei

13,2% der eigenen Patienten mit einer Primäroperation nach ein- und zweizeitigem Vorgehen auftrat, betrug sie bei den auswärts durchgeführten Primäroperationen nach einzeitigem 9,7% und nach zweizeitigem Vorgehen 14,3%. Bei der Komplettierungsoperation stieg die frühpostoperative Rekurrensparese auf 25% und die frühpostoperative Hypokalzämie auf 28% an. Wundheilungsstörungen, Nachblutungen und das Horner-Syndrom waren Komplikationen von zahlenmäßig geringer Bedeutung.

Komplikationen	Primäroperation nur in UKD				Komplettierungsoperation UKD (zweizeitig)		Nur auswärtige Primäroperation			
	einzeitig N[Pat.] (%)		zweizeitig N[Pat.] (%)		N[Pat.] (%)		einzeitig N[Pat.] (%)		zweizeitig N[Pat.] (%)	
Rekurrensparese	22	13,8	12	13,2	24	25	6	9,7	4	14,3
Hypokalzämie	19	12	7	7,7	27	28	7	11,3	3	10,7
Horner-Syndrom	2	1,3	1	1,1	5	5,2	1	1,6	0	
Blutung	3	1,9	1	1,1	8	8,3	1	1,6	0	
Wundheilungsstörung	1	0,6	2	2,1	2	2,1	nicht bekannt			

Tab. 6: Frühpostoperative Komplikationen der papillären Schilddrüsenkarzinome

Rezidiv

Rezidive Papilläres SD-CA	Primär- oder Komplettierungsoperation UKD N [Pat.] (%)	Auswärtige Primäroperation und Rezidivoperation UKD N [Pat.] (%)
Ohne Rezidiv	306 (88)	13 (14)
Rezidiv gesamt	40 (12)	81 (86)
Lokalrezidiv	9 (23)	26 (32)
Lymphknotenrezidiv	26 (65)	63 (78)
Fernmetastasenrezidiv	12 (30)	11 (14)

Tab.7: Art des ersten Rezidives beim papillären Schilddrüsenkarzinom (Mehrfachnennung möglich)

Das erste Rezidiv beim papillären Schilddrüsenkarzinom trat bei 74% der Patienten innerhalb der ersten 4 Jahre nach der Primäroperation auf. Die Häufigkeit des ersten Rezidives beim papillären Schilddrüsenkarzinoms wird in den Tabellen 5 und 7 dargestellt. Dabei dominierten die Lymphknotenrezidive sowohl bei Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation (65%) als auch bei Patienten mit einer auswärts durchgeführten Primäroperation (78%) (Tab.7).

Mortalität

Bei allen Patienten, die wegen ihres papillären Schilddrüsenkarzinoms verstarben, trat das Ereignis Tod innerhalb der ersten 10 Jahre nach Diagnosestellung auf. Bei 69% der verstorbenen Patienten trat das Ereignis innerhalb der ersten 5 Jahre auf.

Pat.	Alter	Geschlecht	pT	PN	pM	Rezidiv	Herde	Operation	Radiojod
1	45	W	4	0	0	nein	sing.	<TX	Ja
2	64	M	4	1	0	ja	sing.	Tx+LKD	Ja
3	69	W	4	1	1	ja	X	Tx+LKD	Ja
4	83	W	4	1	1	nein	multi.	Tx+LKD	Ja

Tab.8: Einzeldarstellung der an einem papillären Schilddrüsenkarzinom Verstorbenen mit Primär- oder Komplettierungsoperation UKD; X – nicht bekannt

Betrachtet man die wenigen Verstorbenen mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation in einer Einzeldarstellung, so fällt auf, dass alle 4 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose 45 Jahre oder älter waren, das weibliche Geschlecht mit 3 Patientinnen von 4 überwog, alle 4 Patienten initial im Tumorstadium T4 operiert wurden und 3 von 4 Patienten bereits bei der Primäroperation Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Ein Überwiegen von initial vorhandenen Fernmetastasen, eingetretenen Rezidiven oder multifokalen (multi.) Tumorherden konnte nicht nachgewiesen werden. 3 von 4 Patienten wurden bei ihrer Primäroperation onkologisch radikal mittels Thyreoidektomie plus modifiziert lateraler Lymphknotendissektion operiert. Lediglich eine Patientin im Alter von 45 Jahren wurde primär eingeschränkt radikal operiert (Tab.8).

Betrachtet man die Daten der Verstorbenen mit einer auswärtigen Primäroperation zum Zeitpunkt der Diagnose, so zeigte sich außer bei der Alterszusammensetzung mit einer Dominanz der Patienten mit 45 Jahren und älter (9 von 10 Patienten) keine weitere Übereinstimmung im Vergleich zu Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation. In dieser Gruppe überwog das männliche Geschlecht mit 7:3. Ein T4-Tumorstadium wiesen initial nur 4 Patienten auf. Lymphknoten- und Fernmetastasen waren zwei- und einmal ausgeprägt, während ein Rezidiv bei 9 von 10 Patienten

(Besonderheit der Patientengruppe) vorlag. Die Standardtherapie in dieser Gruppe war die Thyreoidektomie bei 7 Patienten. Bei nur 2 Patienten erfolgte die Primäroperation mit erweiterter Radikalität. Ein Patient im Alter von 64 Jahren wurde eingeschränkt radikal operiert (Tab.9).

Pat.	Alter	Geschlecht	pT	PN	pM	Rezidiv	Herde	Operation	Radiojod
1	43	M	3	0	X	Ja	sing.	Tx	Ja
2	45	M	3	X	X	Ja	X	Tx	Ja
3	45	W	2	0	0	Ja	X	Tx	Ja
4	49	M	4	1	0	Ja	sing.	Tx	Ja
5	56	W	4	0	1	Ja	X	Tx	Ja
6	63	M	1	0	0	Ja	sing.	Tx	Ja
7	64	M	3	0	0	Nein	multi.	<Tx	X
8	66	M	4	1	0	Ja	sing.	Tx+LKD	Ja
9	69	M	2	0	0	Ja	X	Tx	Ja
10	69	W	4	X	0	Ja	multi.	Tx+LKD	Ja

Tab.9: Einzeldarstellung der an einem papillären Schilddrüsenkarzinom Verstorbenen mit auswärtiger Primäroperation; X – nicht bekannt

3.1.2. Prognose der Primär- oder Komplettierungsoperation

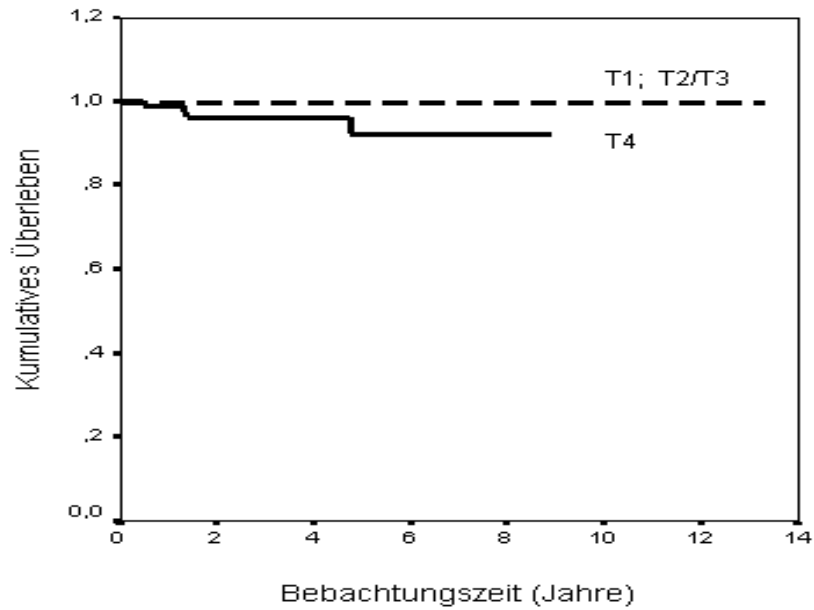
3.1.2.1. Univariate Analyse

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“

Bei der univariaten Analyse der Überlebenszeit nach Primär- oder Komplettierungsoperation ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für die Parameter Tumorstadium, Fernmetastasen, Alter und Rezidiv. Keine Unterschiede wurden für die Faktoren Geschlecht ($p=0,8769$), Lymphknotenmetastasen ($p=0,2161$), Tumorherde ($p=0,8498$) und Ausmaß der Primäroperation ($p=0,3379$) gefunden.

Tumorstadium

Die Überlebenskurven in bezug auf das Tumorstadium sind in Abbildung 7 dargestellt. Dabei wurde für Patienten mit T1- und T2/3-Tumoren ein günstigerer Verlauf ermittelt als für T4-Tumore ($p=0,004$). Nach 5 Jahren betrug die Überlebensrate für Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation beim papillären Schilddrüsenkarzinom im Tumorstadium T1 und im intrakapsulären Stadium T2/T3 100% im Vergleich zu 92% im extrakapsulären Stadium T4.

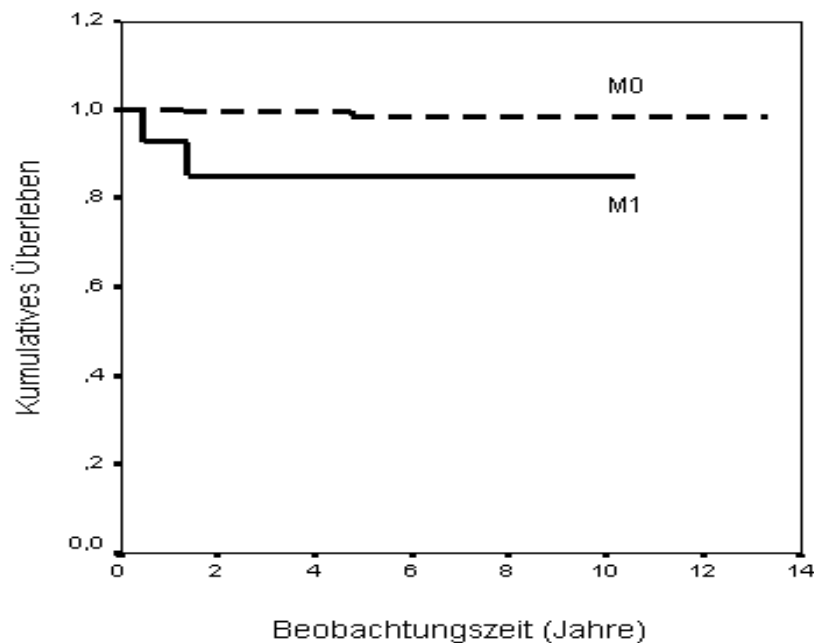


Anzahl unter Risiko:

T1	73	43	29	12	6	5	3
T2/T3	174	123	73	35	16	13	3
T4	92	63	34	11	2	0	0

Abb.7: Kumulatives Überleben beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf das Tumorstadium ($p=0,004$)

Fernmetastasen



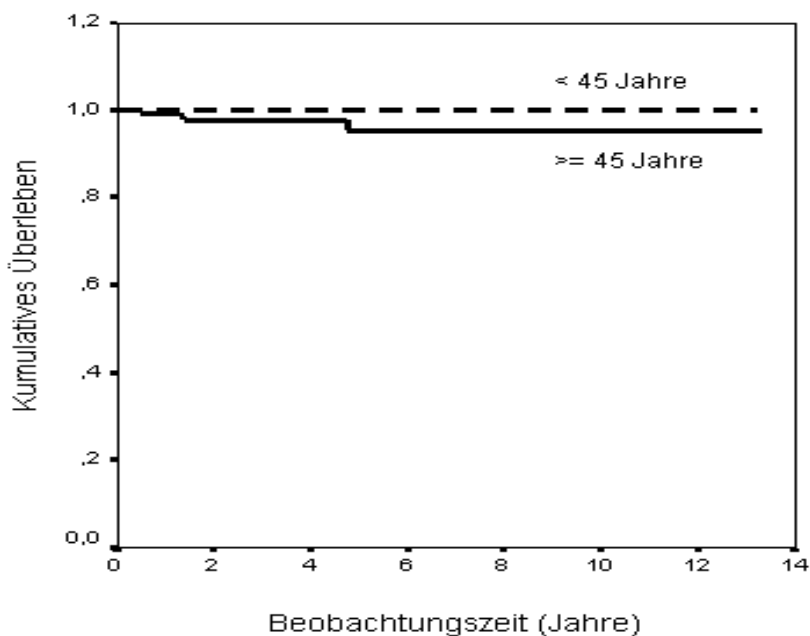
Anzahl unter Risiko:

M0	322	218	129	55	23	18	6
M1	15	10	6	3	1	1	0

Abb.8: Kumulatives Überleben beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die Fernmetastasen ($p<0,001$)

In Abbildung 8 werden die Überlebenskurven für Patienten mit und ohne Fernmetastasen präsentiert. Patienten mit Fernmetastasen hatten univariat eine schlechtere Prognose als Patienten ohne Fernmetastasen ($p < 0,001$). Nach 5 Jahren zeigte sich eine Überlebensrate bei Vorhandensein von Fernmetastasen von 85% gegenüber 98% ohne Fernmetastasen.

Alter



Anzahl unter Risiko:

< 45 Jahre	191	133	80	41	17	11	3
≥ 45 Jahre	155	102	59	19	8	8	3

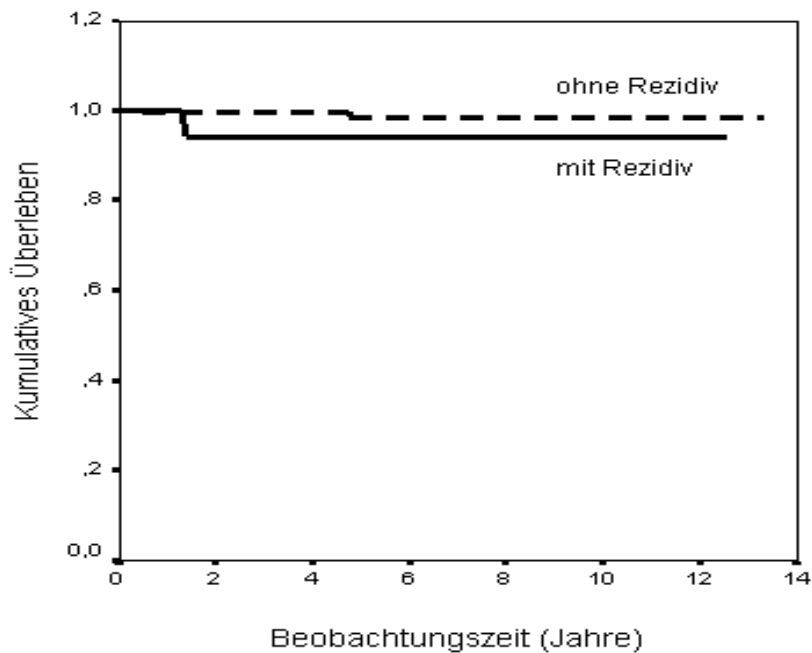
Abb.9: Kumulatives Überleben beim papillärem Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf das Alter ($p = 0,0237$)

Die Überlebenskurven für zwei Altersgruppen zeigt die Abbildung 9. Patienten in der Altersgruppe 45 Jahre und älter (≥ 45 Jahre) wiesen eine signifikant schlechtere Prognose auf als Patienten jünger als 45 Jahre (< 45 Jahre) ($p = 0,0237$). Während nach 5 Jahren noch alle Patienten im Alter von < 45 Jahren überlebt hatten, betrug die 5-Jahres-Überlebensrate bei älteren Patienten (≥ 45 Jahren) 95%.

Rezidiv

Der Einfluss des Rezidives wird aus der Überlebenskurve in Abbildung 10 ersichtlich. Nach einem Zeitintervall von 5 Jahren betrug die Überlebensrate für Patienten ohne Rezidiv 98%

im Vergleich zu 94% mit Rezidiv. Der Unterschied erwies sich statistisch als signifikant ($p=0,0298$).



Anzahl unter Risiko:							
ohne Rezidiv	306	207	117	48	18	16	4
mit Rezidiv	40	28	22	12	8	4	2

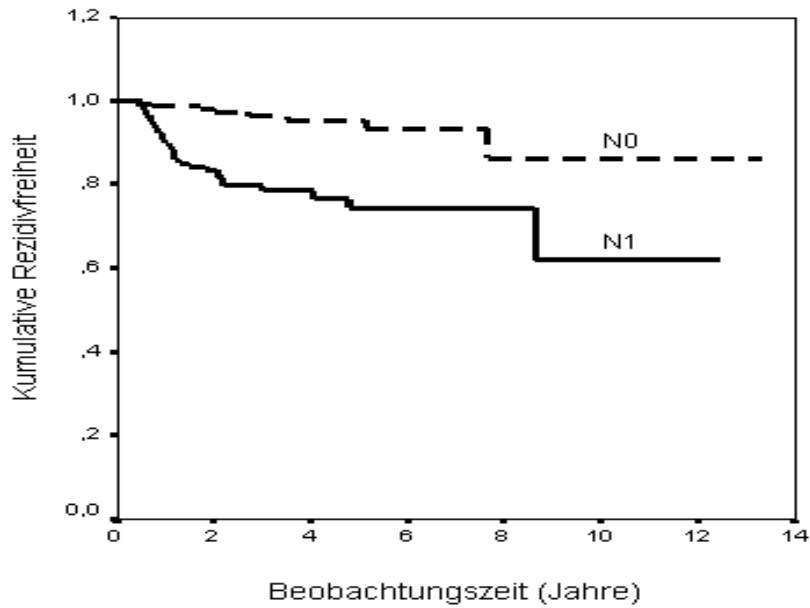
Abb.10: Kumulatives Überleben beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf das Rezidiv ($p=0,0298$)

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Lymphknotenmetastasen, Tumorherde und Ausmaß der Primäroperation waren für die Ausbildung eines Rezidives nach der Primäroperation prognostisch signifikant. Keinen Einfluss auf die Entstehung eines Rezidives hatten Alter ($p=0,65$), Geschlecht ($p=0,11$), Tumorstadium ($p=0,18$) und Fernmetastasen ($p=0,56$).

Lymphknotenmetastasen

Abbildung 11 verdeutlicht die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen für die Ausbildung eines Rezidives beim papillären Schilddrüsenkarzinom. Mit Lymphknotenmetastasen traten vermehrt Rezidive auf ($p<0,001$). Nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren wurde bei 26% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu 7% ohne Lymphknotenmetastasen ein Rezidiv nachgewiesen.

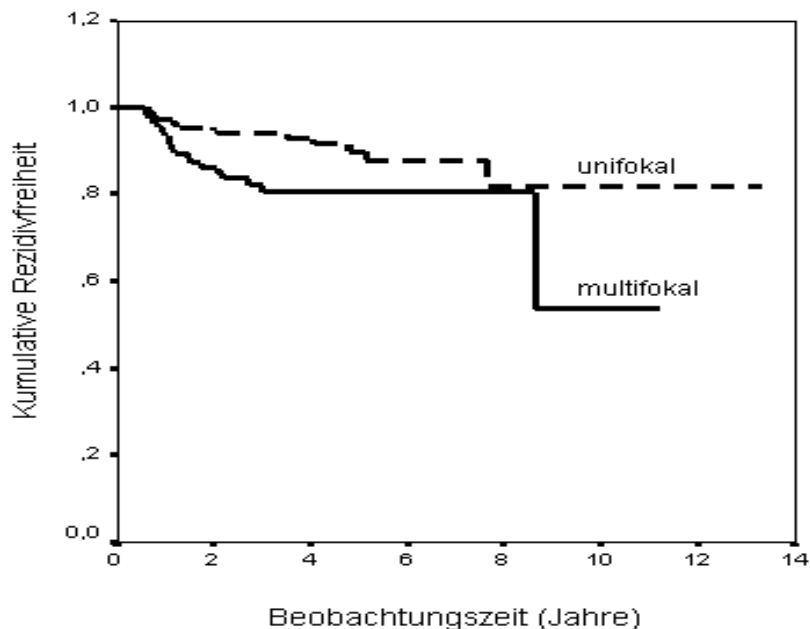


Anzahl unter Risiko:

N0	188	126	75	30	11	10	3
N1	156	94	45	18	6	4	1

Abb.11: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die Lymphknotenmetastasen ($p < 0,001$)

Tumorherde (Multifokalität)



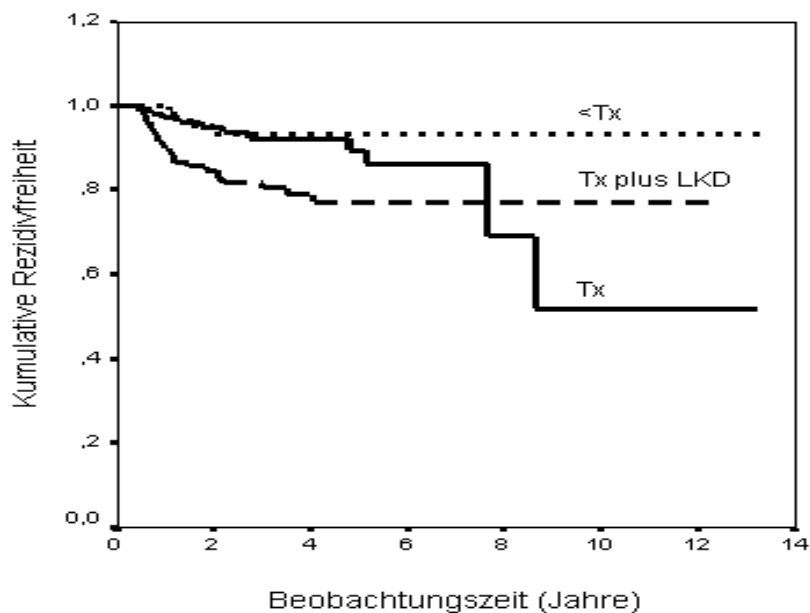
Anzahl unter Risiko:

unifokal	197	135	74	27	13	12	4
multifokal	124	72	39	17	3	2	0

Abb.12: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die Multifokalität ($p = 0,0115$)

Multifokal auftretende Tumorherde des papillären Schilddrüsenkarzinoms waren häufiger mit einem Rezidiv assoziiert (Abb.12) ($p=0,0115$). Im Zeitintervall von 5 Jahren bildeten 11% der Patienten mit unifokalem Tumorherd im Vergleich zu 20% bei multifokalem Wachstum ein Rezidiv aus.

Ausmaß der Primäroperation



Anzahl unter Risiko:

<Tx	79	52	34	17	7	6	1
Tx	121	78	41	13	4	3	2
Tx plus LKD	146	90	45	18	6	5	1

Abb.13: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf das Ausmaß der Operation ($p=0,0081$)

Den Einfluss des Ausmaßes der Primäroperation auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ zeigt Abbildung 13. Nach 5 Jahren trat bei 6% der Patienten nach einem eingeschränkt radikalen Eingriff (<Tx), bei 11% nach Thyreoidektomie (Tx) und bei 23% nach Thyreoidektomie plus modifizierter Lymphknotendissektion (Tx plus LKD) ein Rezidiv auf. Somit stellte sich bei Patienten mit <Tx und Tx die Häufigkeit der Rezidiventstehung günstiger dar als nach Tx plus LKD ($p=0,0081$). Nach 10 Jahren wurde eine Rezidivhäufigkeit nach <Tx von 6%, nach Tx von 48% und nach Tx plus LKD von 23% beobachtet.

3.1.2.2. Multivariate Analyse

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“

Die multivariate Analyse hebt die Bedeutung der Fernmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom als unabhängigen Prognosefaktor in bezug auf das Zielkriterium

„Überlebenszeit“ nach Primäroperation hervor. Bei Vorhandensein von Fernmetastasen bei Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation erhöhte sich das Risiko, am papillären Schilddrüsenkarzinom zu versterben, auf das 16-fache (Tab.10).

Prognosefaktoren Mortalität	p-Wert	Koeffizient β	Relatives Risiko Exp (β)	95% Konfidenzintervall für Relatives Risiko
M-Stadium M1 vs. M0	0,006	2,776	16,049	2,216 – 116,236

Tab.10: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation für die „Überlebenszeit“

Tumorstadium, Alter und Rezidiv zeigten keine Bedeutung mehr für die Überlebenszeit nach Durchführung der multivariaten Analyse. Sie waren somit keine unabhängigen Prognosefaktoren.

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Bei der multivariaten Analyse in bezug auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ nach Primäroperation waren allein die Lymphknotenmetastasen als unabhängige Prognosefaktoren für Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation eines papillären Schilddrüsenkarzinoms von Bedeutung (Tab.11). Patienten mit Lymphknotenmetastasen wiesen im Verhältnis zu Patienten ohne Lymphknotenmetastasen ein 4,7-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Rezidives auf.

Prognosefaktor Rezidiv	p-Wert	Koeffizient β	Relatives Risiko Exp (β)	95% Konfidenzintervall für Relatives Risiko
N-Stadium N1 vs. N0	<0,001	1,542	4,674	2,096 – 10,424

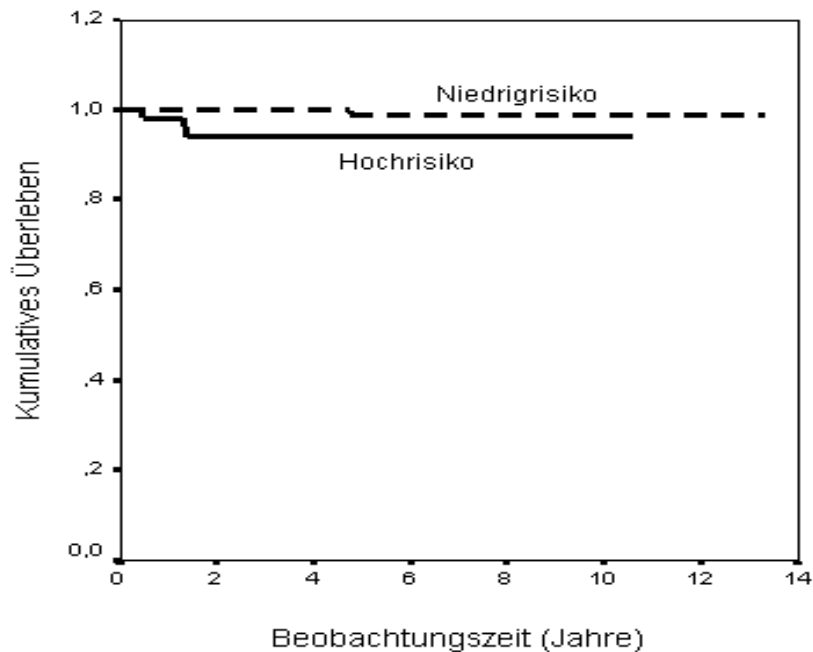
Tab.11: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Tumorherde und Ausmaß der Primäroperation waren bei der multivariaten Analyse keine statistisch signifikanten und unabhängigen Parameter mehr für die Ausbildung eines Rezidives.

3.1.2.3. Score - Systeme

Mortalität

AMES Score – System



Anzahl unter Risiko:

Niedrigrisiko	276	191	112	52	23	18	6
Hochrisiko	60	37	23	6	1	1	0

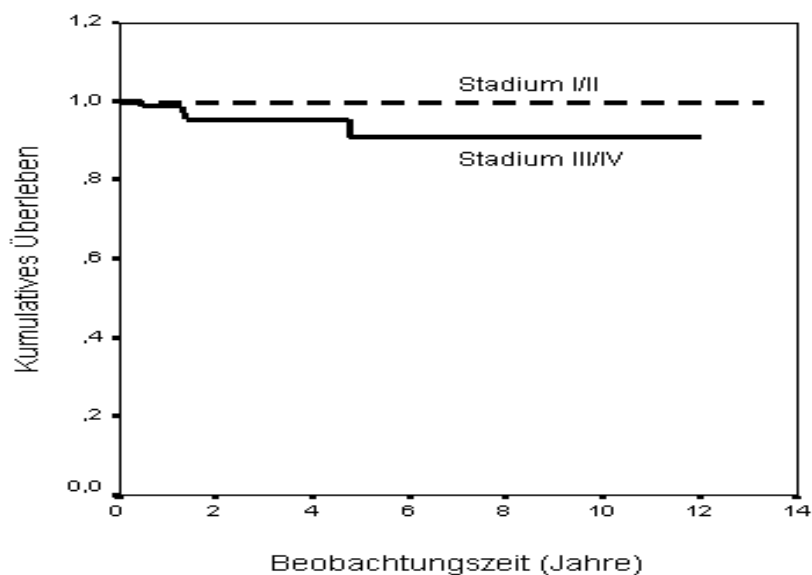
Abb.14: AMES - Score beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die „Überlebenszeit“ (p=0,0023)

Die Überlebenskurven der nach der AMES - Klassifikation eingeteilten Niedrig- und Hochrisikogruppen sind in Abbildung 14 für Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation beim papillären Schilddrüsenkarzinom dargestellt. Beide Risikogruppen waren statistisch signifikant unterschiedlich (p=0,0023). Die 5-Jahresüberlebensrate betrug für Niedrigrisikopatienten 98% und für Hochrisikopatienten 94%.

UICC – Klassifikation

Die Daten der eigenen Patienten wurden gemäß der UICC – Klassifikation in Stadien eingeteilt und aus Fallzahlgründen die Stadien I/II und die Stadien III/IV bei vergleichbarem Risiko sinnvoll zusammengefasst. Die Überlebenskurven beider Gruppen sind in Abbildung 15 dargestellt und waren statistisch signifikant unterschiedlich (p=0,0002). Während in den

Stadien I/II nach 5 Jahren alle Patienten überlebt hatten, betrug die Überlebensrate der Stadien III/IV 90% der Patienten.

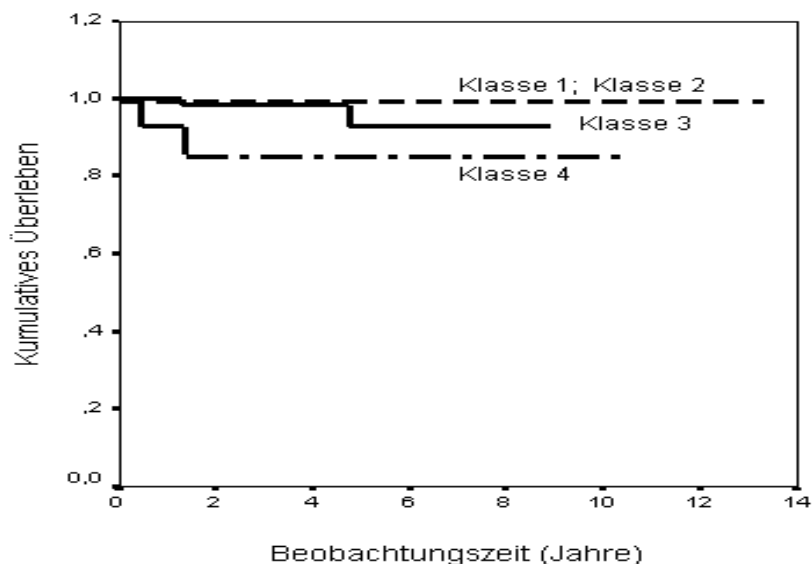


Anzahl unter Risiko:

Stadium I/II	259	180	106	49	20	15	5
Stadium III/IV	80	50	30	9	4	4	1

Abb.15: UICC - Stadien beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die „Überlebenszeit“ (p=0,0002)

DeGroot Score - System



Anzahl unter Risiko:

Klasse 1	151	103	62	30	15	12	3
Klasse 2	87	59	38	17	7	6	3
Klasse 3	77	52	28	8	1	0	0
Klasse 4	15	10	6	3	1	1	0

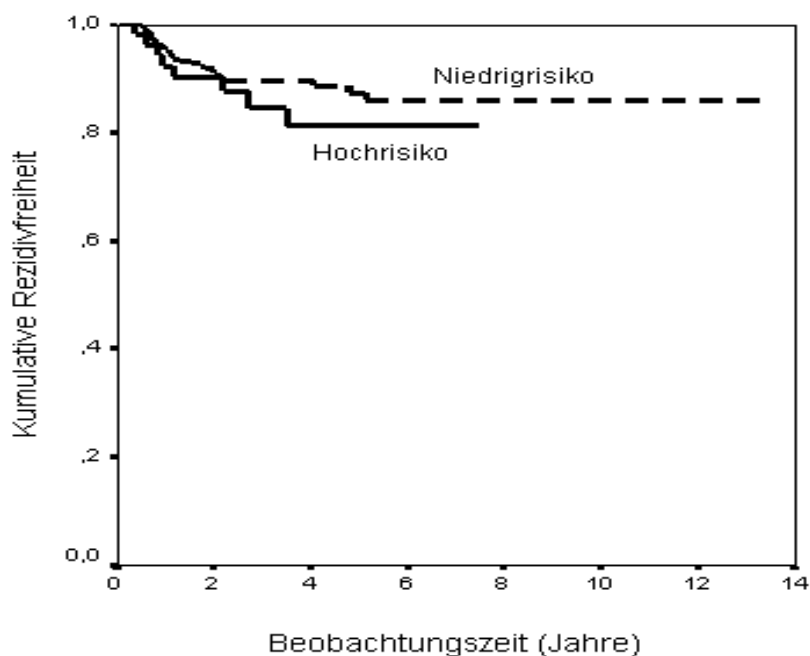
Abb.16: DeGroot - Klassen beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die „Überlebenszeit“ (p=0,0001)

Die Überlebenskurven der Patienten in den vier DeGroot - Klassen sind in Tabelle 16 dargestellt. Dabei zeigten die Klassen 1 - 3 in bezug auf die Überlebenszeit einen günstigeren Verlauf als die Klasse 4 ($p=0,0001$). Somit bestätigte sich die statistische Signifikanz der Fernmetastasen (Klasse 4) gegenüber den Klassen 1 – 3 ohne Fernmetastasen auch bei Anwendung des DeGroot Score - Systems für die Überlebensprognose beim papillären Schilddrüsenkarzinom. Im Zeitintervall von 5 Jahren überlebten in den Klassen 1 und 2 jeweils alle Patienten, während in der Klasse 3 die Überlebensrate der Patienten 93% und in der Klasse 4 85% betrug.

Rezidiv

AMES Score - System

Der Unterschied in der Rezidiventwicklung zwischen Niedrig- und Hochrisikopatienten wird in Abbildung 17 dargestellt. Das Risiko, ein Rezidiv auszubilden, erwies sich im Vergleich beider Risikogruppen als statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,3475$). Im Zeitintervall von 5 Jahren nach Primäroperation trat bei 13% der Patienten in der Niedrigrisikogruppe und bei 19% in der Hochrisikogruppe das erste Rezidiv auf.

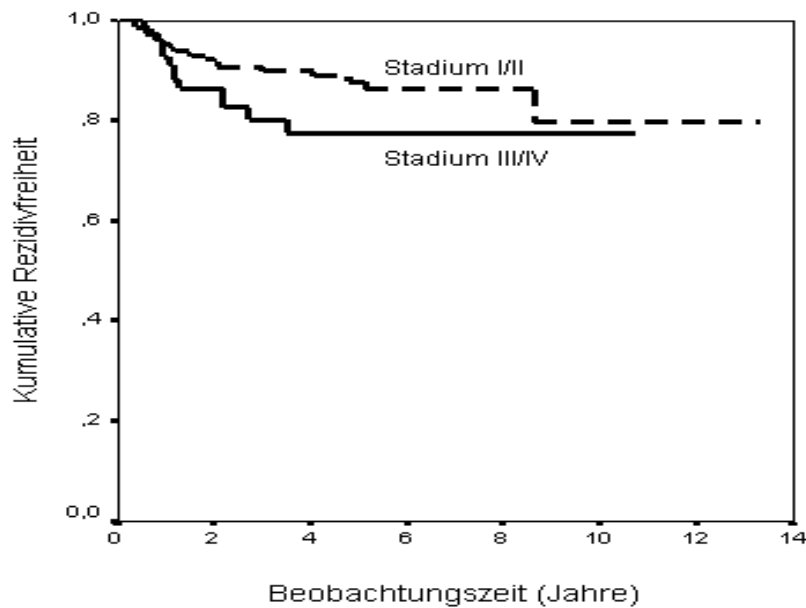


Anzahl unter Risiko:

Niedrigrisiko	276	177	96	41	16	14	4
Hochrisiko	60	37	21	5	0	0	0

Abb.17: AMES - Score beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ ($p=0,3475$)

UICC – Klassifikation



Anzahl unter Risiko:

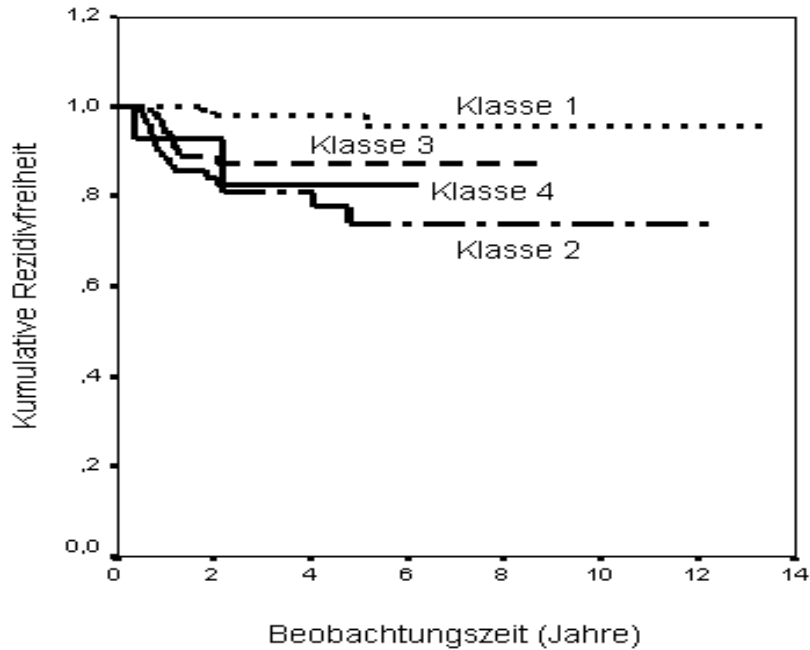
Stadium I/II	259	169	92	39	14	12	4
Stadium III/IV	80	47	25	7	2	2	0

Abb.18: UICC - Stadien beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ (p=0,0669)

Der zeitliche Verlauf bis zur Entstehung des ersten Rezidives in den Stadien I/II und III/IV nach UICC - Klassifikation wird in Tabelle 18 präsentiert. Im Vergleich der Stadien I/II und der Stadien III/IV zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in bezug auf die Ausbildung des ersten Rezidives (p=0,0669). Während nach 5 Jahren 13% der Patienten in den Gruppen I/II ein erstes Rezidiv aufwiesen, waren es in den Gruppen III/IV 23% der Patienten.

DeGroot Score - System

Die Zeit bis zum ersten Rezidiv ist für die vier Klassen nach dem DeGroot Score - System in Abbildung 19 dargestellt. Patienten mit Lymphknotenmetastasen (Klasse 2) wiesen gegenüber den Klassen 1, 3 und 4 signifikant häufiger Rezidive auf (p=0,0002). Obwohl nicht für die Prognoseeinschätzung in bezug auf das Rezidiv konzipiert, bestätigt das DeGroot Score - System doch die klinische Bedeutung der Lymphknotenmetastasen für die Ausbildung eines Rezidives nach Primär- oder Komplettierungsoperation eines papillären Schilddrüsenkarzinoms. Im Intervall von 5 Jahren wiesen in Klasse 1 2%, in Klasse 2 26%, in Klasse 3 13% und in Klasse 4 18% der Patienten ein erstes Rezidiv auf.



Anzahl unter Risiko:

Klasse 1	151	102	59	26	11	10	3
Klasse 2	87	51	28	10	4	4	1
Klasse 3	77	48	25	8	1	0	0
Klasse 4	15	10	6	2	0	0	0

Abb.19: DeGroot - Klassen beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ (p=0,0002)

3.1.3. Prognose der auswärtigen Primäroperation

3.1.3.1. Univariate Analyse

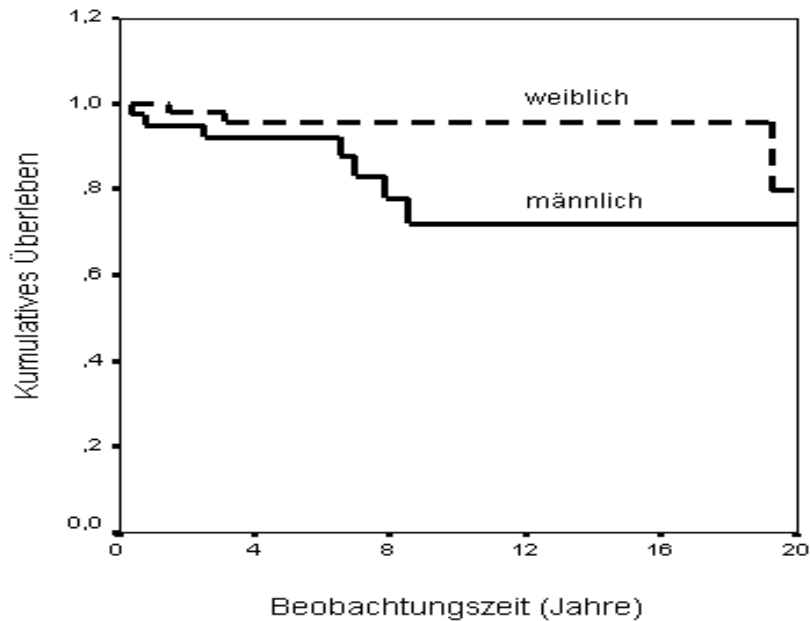
Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“

Bei der univariaten Analyse der Überlebenszeit nach auswärts durchgeführter Primäroperation wiesen die Faktoren Geschlecht und Alter beim papillären Schilddrüsenkarzinom statistisch signifikante Unterschiede auf. Hingegen konnte bei den Faktoren Tumorstadium (p=0,9003), Lymphknotenmetastasen (p=0,1226), Fernmetastasen (p=0,5209), Tumorherde (p=0,9655), Ausmaß der Primäroperation (p=0,5714) und Rezidiv (p=0,9016) kein Einfluss auf die Überlebenszeit von Patienten mit einer auswärts durchgeführten Primäroperation festgestellt werden.

Geschlecht

Männer starben im Vergleich zu Frauen nach einer auswärtigen Primäroperation häufiger am papillären Schilddrüsenkarzinom, wie Abbildung 20 zeigt. In der univariaten Analyse

wurde dies bestätigt ($p=0,048$). Nach 5 Jahren betrug die Überlebensrate bei Männern 92% gegenüber 96% bei Frauen.

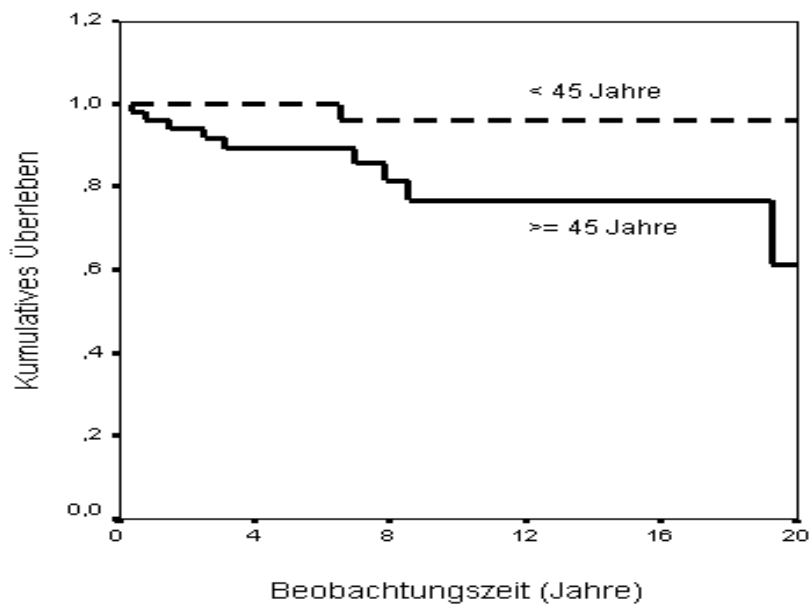


Anzahl unter Risiko:

weiblich	54	42	23	11	7	5
männlich	40	28	15	9	3	2

Abb.20: Kumulatives Überleben beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation in Bezug auf das Geschlecht ($p=0,048$)

Alter



Anzahl unter Risiko:

< 45 Jahre	43	35	19	11	4	2
≥ 45 Jahre	51	34	19	9	6	3

Abb.21: Kumulatives Überleben beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation in Bezug auf das Alter ($p=0,0186$)

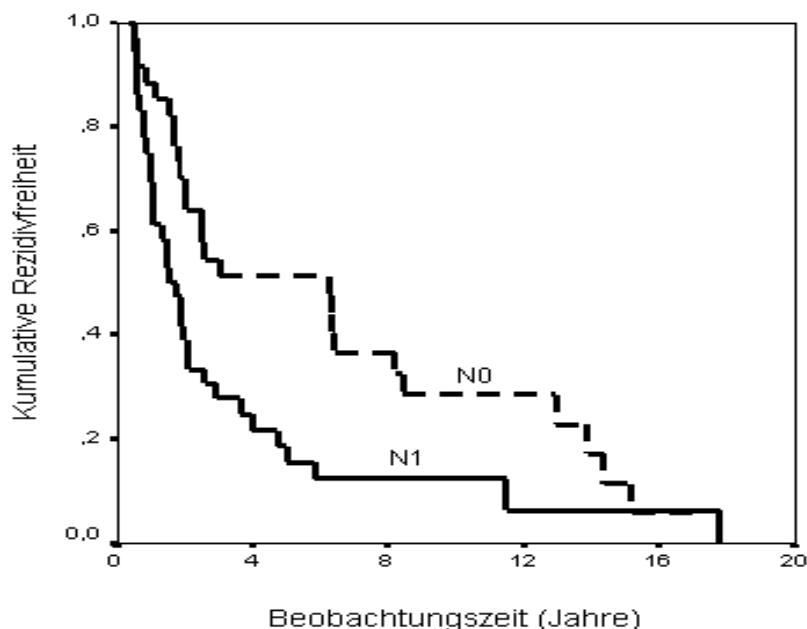
In Abbildung 21 werden die Überlebenskurven von Patienten in den Altersklassen jünger als 45 Jahre (<45 Jahre) und 45 Jahre und älter (≥ 45 Jahre) dargestellt. Im Alter von ≥ 45 Jahren verstarben statistisch signifikant mehr Patienten als im Alter von <45 Jahren ($p=0,0186$). Nach 5 Jahren betrug die Überlebensrate für Patienten im Alter von ≥ 45 Jahren 89% im Vergleich zu 96% für Patienten im Alter von <45 Jahren.

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Univariat erwiesen sich die Parameter Lymphknotenmetastasen, Alter und Ausmaß der Primäroperation als signifikante Prognosefaktoren für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ nach auswärtiger Primäroperation. Im Gegensatz hierzu waren Geschlecht ($p=0,0704$), Tumorstadium ($p=0,1049$), Fernmetastasen ($p=0,6854$) und Tumorherde ($p=0,2$) keine prognostisch relevanten Faktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ bei Patienten mit einer auswärts durchgeführten Primäroperation.

Lymphknotenmetastasen

Nach einem Zeitintervall von 5 Jahren wiesen 85% der Patienten bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen ein Rezidiv auf (Abb.22). Dies war statistisch signifikant häufiger als bei 49% der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen ($p=0,0121$).



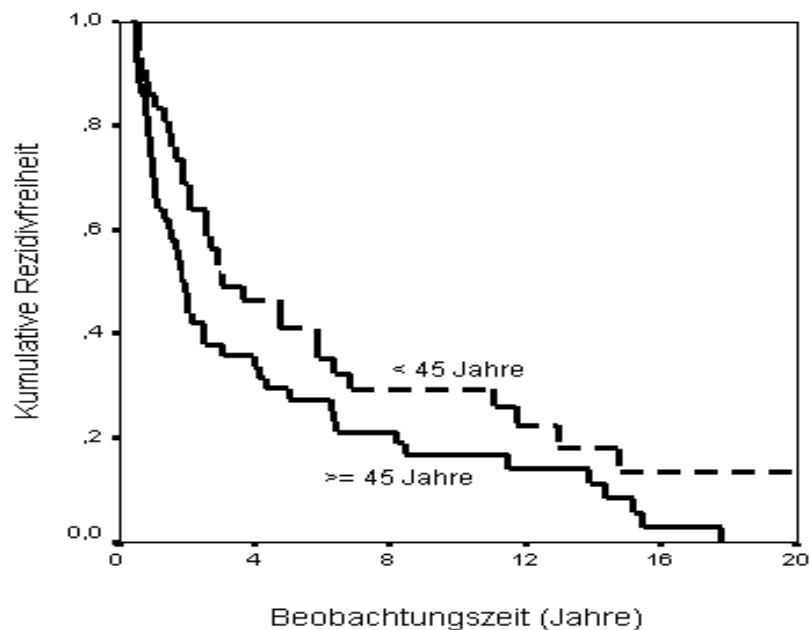
Anzahl unter Risiko:

N0	36	15	8	6	1	0
N1	36	8	4	1	1	0

Abb.22: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation in bezug auf die Lymphknotenmetastasen ($p=0,0121$)

Alter

Abbildung 23 zeigt die Rezidiventwicklung für Patienten im Alter von <45 Jahren und ≥ 45 Jahren beim papillären Schilddrüsenkarzinom. Im Zeitintervall von 5 Jahren war bei 73% der Patienten im Alter von 45 Jahren und älter (≥ 45 Jahre) sowie bei 59% der Patienten, die jünger als 45 Jahre waren, ein Rezidiv nachgewiesen worden. Bei der univariaten Analyse war dieser Unterschied statistisch signifikant ($p=0,0462$).



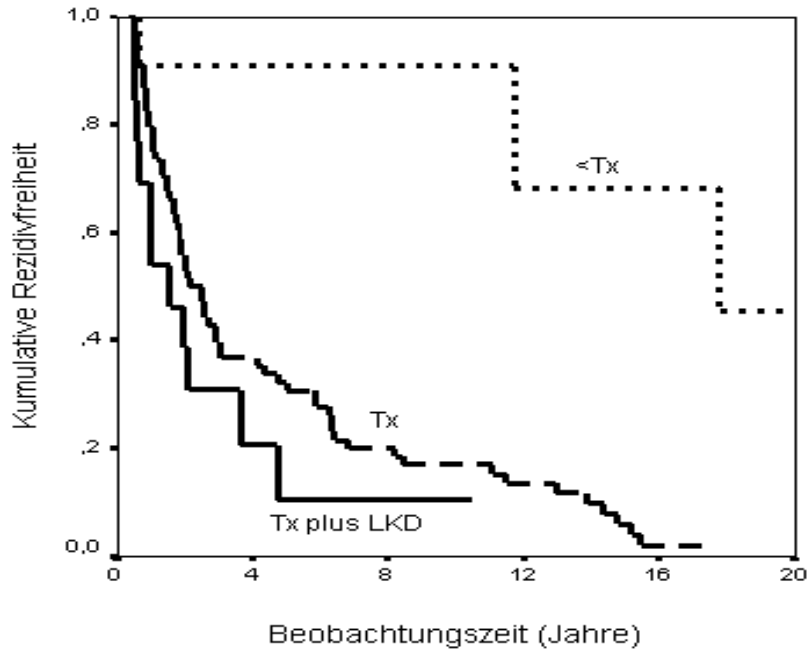
Anzahl unter Risiko:

< 45 Jahre	43	17	9	6	3	2
≥ 45 Jahre	51	17	10	5	1	0

Abb.23: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation in Bezug auf das Alter ($p=0,0462$)

Ausmaß der Primäroperation

Das Ausmaß der auswärts durchgeführten Primäroperation erwies sich in der univariaten Analyse als signifikanter Faktor für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ ($p=0,0003$). So traten bei Patienten mit eingeschränkt radikaler Operation ($<Tx$) im Vergleich zu Patienten mit Thyreoidektomie (Tx) oder Thyreoidektomie plus Lymphknotendissektion weniger Rezidive auf. Nach 5 Jahren konnte bei 9% der Patienten nach $<Tx$, bei 69% nach Tx und bei 90% der Patienten nach Thyreoidektomie plus Lymphknotendissektion ein Rezidiv nachgewiesen werden (Abb.24).



Anzahl unter Risiko:

<Tx	12	7	4	3	3	2
Tx	68	24	13	8	1	0
Tx plus LKD	13	2	1	0	0	0

Abb.24: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation in bezug auf das Ausmaß der Primäroperation ($p=0,0003$)

3.1.3.2. Multivariate Analyse

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“

Bei der multivariaten Analyse von Patienten mit einer auswärts durchgeführten Primäroperation bei papillärem Schilddrüsenkarzinom erwies sich das männliche Geschlecht in bezug auf das Zielkriterium Überlebenszeit nach der Primäroperation als einziger unabhängiger Prognosefaktor. Das Risiko, am papillären Schilddrüsenkarzinom zu sterben, war für Männer 7,4-fach erhöht (Tab.12). Im Gegensatz dazu war das Alter kein unabhängiger Prognosefaktor bei der multivariaten Analyse.

Prognosefaktoren Mortalität	p-Wert	Koeffizient β	Relatives Risiko Exp (β)	95% Konfidenzintervall für Relatives Risiko
Geschlecht männl. vs. weibl.	0,025	1,997	7,366	1,289 – 42,087

Tab.12: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation für die „Überlebenszeit“

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Die multivariate Analyse hebt die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen und des Ausmaßes der Primäroperation als unabhängige Prognosefaktoren für die Entstehung eines Rezidives nach Primäroperation bei Patienten mit einer auswärts durchgeführten Primäroperation hervor (Tab.13).

Prognosefaktoren Rezidiv		p-Wert	Koeffizient β	Relatives Risiko Exp (β)	95% Konfidenzintervall für Relatives Risiko
N-Stadium	N1 vs. N0	0,025	0,668	1,950	1,089 – 3,492
Prim.Op.	Tx** vs. <Tx *	0,025	2,273	9,705	1,322 – 71,256
	Tx+LKD*** vs. <Tx*	0,034	2,255	9,533	1,189 – 76,457

Tab.13: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

* <Tx = Schilddrüsenresektion

** Tx = Thyreoidektomie

*** Tx+LKD = Thyreoidektomie plus modifizierte Lymphknotendisektion

Lymphknotenmetastase

Bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bestand für Patienten nach auswärtiger Primäroperation ein fast doppelt so hohes Risiko, ein Rezidiv auszubilden, wie ohne Lymphknotenmetastasen (Tab.13).

Ausmaß der Primäroperation

Multivariat bestand für Patienten nach Thyreoidektomie und Thyreoidektomie plus Lymphknotendisektion bezogen auf die eingeschränkt radikale Operation (<Tx) jeweils ein 9,7- und 9,5-fach erhöhtes Risiko, im Verlauf ein Rezidiv auszubilden (Tab.13).

3.2. Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

3.2.1. Basisdaten

Operationsindikation

Bei 105 Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom wurde die Indikation zur Primär- oder Komplettierungsoperation analysiert (Tab.14). Die Daten zur Indikation der auswärts durchgeführten Primäroperationen konnten retrospektiv wegen mangelnder Dokumentation nicht mit ausreichender Vollständigkeit erhoben werden. Vorrangig wurde das follikuläre Schilddrüsenkarzinom als Zufallsbefund (36,2%) entdeckt. Zweithäufigster Anlass zur Primäroperation war der Malignomverdacht der Schilddrüse. Fernmetastasen waren bei 6 Patienten (5,7%) die dritthäufigste Ursache für die primäre Indikation zur Operation. Der verdächtige Lymphknoten allein spielte für die Indikation zur Operation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms keine Rolle.

Follikuläres SD-CA.	Primär- oder Komplettierungsoperation UKD	
	N [Pat.]	%
Zufallsbefund	38	36,2
Malignomverdacht Schilddrüse	36	34,3
Malignomverdacht Lymphknoten		
Malignomverdacht Fernmetastase	6	5,7
Malignomverdacht Schilddrüse/Lymphknoten	3	2,8
Malignomverdacht Schilddrüse/Fernmetastase	2	1,9
Malignomverdacht Schilddrüse/Lymphknoten/ Fernmetastase		
Nicht bekannt	20	19,1
Gesamt	105	100

Tab.14: Indikationen zur Primär- oder Komplettierungsoperation beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

Präoperative Diagnostik

Bei der Primärdiagnostik dominierte der Ultraschall. Die Durchführungshäufigkeit betrug vor einer Primär- oder Komplettierungsoperation beim follikulären Schilddrüsenkarzinom 80% und vor der Erstoperation bei Patienten mit auswärtiger Primäroperation vor der Erstoperation nur 30% (Tab.15). Dabei erreichte der Ultraschall eine Sensitivität (Verdachtsbefund im Ultraschall) von 91% und 90%. Die Punktionszytologie wurde, wie bei den papillären Schilddrüsenkarzinomen, nur bei weniger als der Hälfte der Patienten (42% und 11%) mit einer Sensitivität von 73 und 71% durchgeführt (Tab.15).

Follikuläres SD-CA	Primär- oder Komplettierungsoperation UKD N = 105 Pat.	Auswärtige Primäroperation und Rezidivoperation UKD N = 63 Pat.
	N [Pat.] %	N [Pat.] %
Ultraschall		
Verdacht	76 91	17 90
Unauffällig	8 10	2 11
Durchführung	84 80	19 30
Szintigraphie		
Verdacht	52 85	6
Unauffällig	9 15	
Durchführung	61 58	6 10
Zytologie		
Verdacht	32 73	5 71
Unauffällig	12 27	2 296
Durchführung	44 42	7 11
CT		
Durchführung	17 16	3 5
MRT		
Durchführung	6 6	0
PET		
Durchführung	1 1	0

Tab.15: Präoperative Diagnostik beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

- CT - Computertomographie
- MRT - Magnetresonanztomographie
- PET - Positronenemissionstomographie

Demographische Daten

Geschlecht

Beim follikulären Schilddrüsenkarzinom überwog ebenfalls das weibliche Geschlecht (67%) im Verhältnis zum männlichen Geschlecht mit 2:1. Die Geschlechtsverhältnisse betragen in den Untergruppen der Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation 2,9:1 und der Patienten mit einer auswärts durchgeführten Primäroperation 1,2:1 (Tab.16). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0.0108$).

Alter

Das Alter der Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom betrug im Median 56 Jahre (44Jahre–67Jahre). Frauen mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation waren im Median 54 Jahre (37Jahre–64Jahre) und Männer 56 Jahre (45Jahre–64Jahre) alt. Bei Frauen und Männern mit einer auswärtigen Primäroperation betrug das Alter beim Ersteingriff 62 Jahre (50Jahre–69Jahre) und bei den Männern 58 Jahre (49Jahre–65Jahre). Im Überblick zeigt Tabelle 16, dass 73,8% der Patienten mit einem follikulären

Schilddrüsenkarzinom 45 Jahre oder älter waren. Hinsichtlich des Alters (<45Jahre/=>45 Jahre) bestand zwischen den zwei untersuchten Gruppen keine statistische Signifikanz ($p=0,1465$).

Tumordaten

Tumorstadium

Die Verteilung der Tumorstadien beim follikulären Schilddrüsenkarzinom stellt Tabelle 16 dar. Der Anteil der T1- und T2-Tumore betrug bei Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation 55%, während 59% der Patienten mit einer auswärts durchgeführten Primäroperation einen T3- und T4-Tumor aufwiesen. In bezug auf das Tumorstadium bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen ($p=0,0105$).

Lymphknotenmetastasen

Insgesamt waren bei 15,5% der Patienten Lymphknotenmetastasen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms nachweisbar (Tab.16). Lymphknotenmetastasen traten bei 17,5% der Patienten mit einer auswärtigen Primäroperation im Vergleich zu 14,3% der Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation auf. Es bestand statistisch kein signifikanter Unterschied ($p=0,2545$).

Fernmetastasen

Beim follikulären Schilddrüsenkarzinom wiesen insgesamt 11,9% der Patienten Fernmetastasen auf (Tab.16). Zwischen den untersuchten Gruppen der Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation ergab sich im Vergleich zu den Patienten mit einer auswärtigen Primäroperation kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=1,0000$).

Tumorherde (Multifokalität)

In den histologisch nachuntersuchten Präparaten von Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation konnte bei 18,1% der Patienten ein multifokales Wachstum des follikulären Schilddrüsenkarzinoms nachgewiesen werden. Wie Tabelle 16 zeigt, wurde im Vergleich zu Patienten mit einer auswärts durchgeführten Primäroperation kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,1355$).

Operation

Einen Überblick über das Ausmaß der Primäroperation gibt Tabelle 16. Bei 51,4% der Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation erfolgte eine Thyreoidektomie

und bei 26,7% eine Thyreoidektomie plus Lymphknotendisektion. Die Thyreoidektomie war bei auswärts durchgeführter Primäroperation der dominierende Primäreingriff mit 71,4%. Eine Thyreoidektomie plus Lymphknotendisektion wurde nur bei 9,5% der Patienten durchgeführt. Statistisch ergab der Vergleich beider Patientengruppen in bezug auf das Ausmaß der Primäroperation einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,0123$).

Follikuläres SD-CA	Primär- oder Kom- plettierungsoperation UKD	auswärtige Primäroperation und Rezidiv- operation UKD	Gesamt		p-Wert χ^2 -Test
	N [Pat.]	N [Pat.]	N[Pat.]	(%)	
Geschlecht					
männl.	27	29	56	(33,3)	0,0108
weibl.	78	34	112	(66,7)	
Alter					
< 45Jahre	32	12	44	(26,2)	0,1465
>=45Jahre	73	51	124	(73,8)	
Tumor-Stadium					
T1	11	1	12	(7,1)	0,0105
T2	47	19	66	(39,2)	
T3	16	12	28	(16,7)	
T4	23	25	48	(28,6)	
k.A.	8	6	14	(8,3)	
Lymphknotenmetastasen					
N0	90	39	129	(76,8)	0,2545
N1	15	11	26	(15,5)	
k.A.	0	13	13	(7,7)	
Fernmetastasen					
M0	85	42	127	(75,6)	1,0000
M1	14	6	20	(11,9)	
k.A.	6	15	21	(12,5)	
Tumorherde					
unifokal	75	19	94	(55,9)	0,1355
multifokal	19	10	29	(17,3)	
k.A.	11	34	45	(26,8)	
Maß der Primäroperation					
<Tx	23	11	34	(20,3)	0,0123
Tx	54	45	99	(58,9)	
Tx+eLKD	17	4	21	(12,5)	
Tx+bLKD	11	2	13	(7,7)	
k.A.	0	1	1	(0,6)	
Rezidiv					
Ja	19	56	75	(44,6)	0,0001
Nein	86	7	93	(55,4)	
Tod					
wg.SD-ca	6	12	18	(10,7)	0,0096
lebend	99	51	150	(89,3)	

Tab.16: Basisdaten zum Zeitpunkt der Erstoperation: Demographische Daten, Tumordaten, Operation und Verlauf beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

- k.A. - keine verfügbaren Angaben
- Tx - Thyreoidektomie
- eLKD - einseitige modifizierte Lymphknotendisektion
- bLKD - beidseitige modifizierte Lymphknotendisektion
- UKD - Universitätsklinik Düsseldorf

Verlauf

Morbidität

Komplikationen	Primäroperation nur in UKD		Komplettierungs- operation UKD (zweizeitig)		Nur auswärtige Primäroperation	
	einzeitig N[Pat.] (%)	zweizeitig N[Pat.] (%)	N[Pat.]	(%)	einzeitig N[Pat.] (%)	zweizeitig N[Pat.] (%)
Rekurrensparese	2 7,1	4 12,1	10	23,3	6 16,2	5 22,7
Hypokalzämie	0	0	7	16,3	0	3 13,6
Horner-Syndrom	0	0	1	2,3	0	0
Blutung	1 3,6	0	1	2,3	1	2,7 0
Wundheilungsstörung	1 3,6	0	0		0	0

Tab. 17: Frühpostoperative Komplikationen der follikulären Schilddrüsenkarzinome

Die Daten zu den frühpostoperativen Komplikationen nach Operation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms sind in Tabelle 17 dargestellt. Die frühpostoperative Rekurrenspareseeraterate betrug bei den Primäreingriffen der eigenen Patienten einzeitig 7,1% und zweizeitig 12,1%. Bei den auswärtig durchgeführten Primäroperationen trat die Rekurrenspareseeraterate nach ein- oder zweizeitiger Operation frühpostoperativ bei 16,2% und 22,7% auf. Nach der Komplettierungsoperation stieg die frühpostoperative Rekurrenspareseeraterate auf 23% und die frühpostoperative Hypokalzämierate auf 16,3% an. Wundheilungsstörungen, Nachblutungen und Horner-Syndrom waren zahlenmäßige Einzelbeobachtungen.

Rezidiv

Das erste Rezidiv beim follikulären Schilddrüsenkarzinom trat bei 82% der Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Primäroperation auf.

Die Häufigkeit des ersten Rezidives beim follikulären Schilddrüsenkarzinom wird in den Tabellen 16 und 18 dargestellt. Das Lokalrezidiv dominierte sowohl bei Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation (58%) als auch bei Patienten mit einer auswärtigen Primäroperation (66%). Zwischen beiden Gruppen bestand ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,0001$).

Rezidive Follikuläres SD-CA	Primär- oder Komplettierungsoperation UKD N [Pat.] (%)	Auswärtige Primäroperation und Rezidivoperation UKD N [Pat.] (%)
Ohne Rezidiv	86(82)	7(11)
Rezidiv gesamt	19(18)	56(89)
Lokalrezidiv	11(58)	37(66)
Lymphknotenrezidiv	4(21)	26(46)
Fernmetastasenrezidiv	10(53)	18(32)

Tab.18: Art des ersten Rezidives beim follikulären Schilddrüsenkarzinom (Mehrfachnennung möglich)

Mortalität

Innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erstoperation traten alle krankheitsspezifischen Todesfälle der Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom auf. Nach 4 Jahren waren 78% der insgesamt verstorbenen Patienten bereits tot.

Pat.	Alter	Geschlecht	pT	pN	pM	Rezidiv	Herde	Operation	Radiojod
1	36	W	4	0	X	Ja	multi.	Tx+LKD	X
2	38	W	X	1	1	Ja	X	Tx	Ja
3	48	M	4	1	1	Nein	multi.	Tx+LKD	Ja
4	50	W	4	0	0	Ja	sing.	Tx	Ja
5	58	W	4	1	X	Ja	X	Tx+LKD	Ja
6	72	W	4	0	1	Nein	multi.	Tx	X

Tab.19: Einzeldarstellung der an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom Verstorbenen mit Primär- oder Komplettierungsoperation UKD; X – nicht bekannt

In der Einzeldarstellung der Verstorbenen mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom dominierten die Patienten, die 45 Jahre oder älter waren (4:2), die weiblichen Geschlechtes waren (5:1), die das Tumorstadium T4 (5 Patienten) aufwiesen, die ein Rezidiv hatten (4:2) und bei denen multifokale Tumorherde vorlagen (3 von 4 Patienten). Das Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen war lediglich bei der Hälfte der Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation

nachzuweisen. Bei allen 6 Patienten war eine Thyreoidektomie durchgeführt worden. Bei drei Patienten erfolgte zur Thyreoidektomie eine Lymphknotendissektion (Tab.19).

Pat.	Alter	Geschlecht	pT	pN	PM	Rezidiv	Herde	Operation	Radiojod
1	33	M	4	X	X	Ja	X	Tx	Ja
2	35	M	2	0	0	Ja	multi.	Tx	Ja
3	35	M	4	1	0	Ja	multi.	Tx+LKD	Ja
4	39	M	4	X	X	Ja	sing.	Tx	Ja
5	47	W	4	0	0	Ja	X	Tx	nein
6	51	M	2	X	X	Ja	sing.	Tx	Ja
7	57	W	3	0	0	Ja	sing.	Tx	Ja
8	58	M	4	0	0	Ja	X	Tx	Ja
9	61	W	4	X	0	Ja	X	Tx	Ja
10	62	W	3	0	0	Ja	X	Tx	Ja
11	75	W	4	X	1	Ja	X	<Tx	Ja
12	83	M	4	0	0	Ja	sing.	<Tx	Nein

Tab.20: Einzeldarstellung der an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom Verstorbenen mit auswärtiger Primäroperation; X – nicht bekannt

Innerhalb der Patienten mit einer auswärts durchgeführten Primäroperation beim follikulären Schilddrüsenkarzinom waren 4 der 12 Verstorbenen im Alter unter 45 Jahre. Während Patienten mit T4-Tumoren (8 von 12 Patienten) dominierten, verstarben mit 7:5 bemerkenswerterweise mehr Männer als Frauen am follikulären Schilddrüsenkarzinom. Der häufigste Eingriff war die Thyreoidektomie, die bei einem Patienten um eine Lymphknotendissektion erweitert wurde. Zwei Patienten wurden im Alter von 75 und 83 Jahren bei einem T4-Tumor eingeschränkt radikal operiert (Tab.20).

3.2.2. Prognose der Primär- oder Komplettierungsoperation

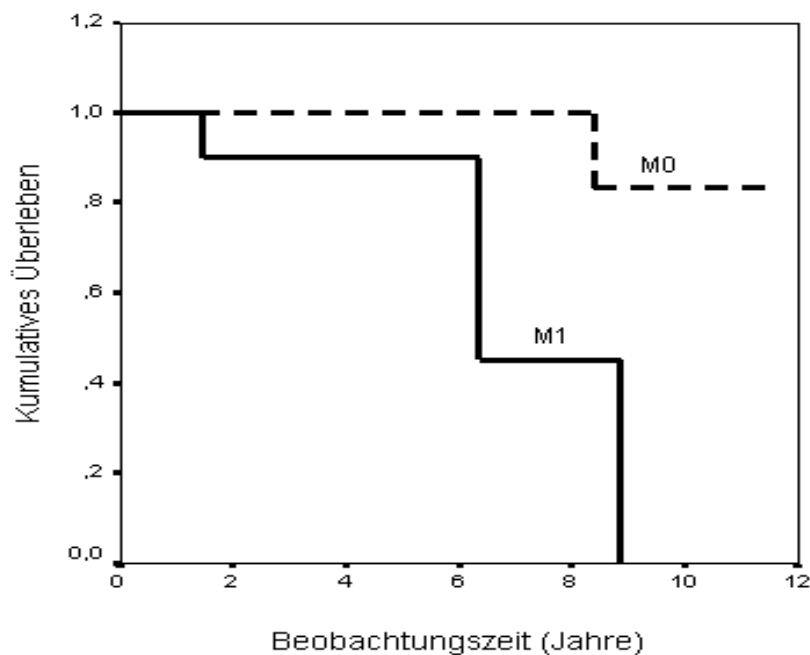
3.2.2.1. Univariate Analyse

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“

Bei der univariaten Analyse der Überlebenszeit nach Primär- oder Komplettierungsoperation ergaben sich für die Faktoren Fernmetastasen, Rezidiv, Tumorstadium, Lymphknotenmetastasen, Tumorherde und Ausmaß der Primäroperation statistisch signifikante Unterschiede. Andererseits waren die Parameter Alter ($p=0,8166$) und Geschlecht ($p=0,7269$) für die Überlebenszeit als Prognosefaktoren ohne Bedeutung.

Fernmetastasen

Die prognostische Bedeutung der Fernmetastasen konnte für Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation nachgewiesen werden ($p=0,0007$). So betrug die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Fernmetastasen 90% im Vergleich zu einer 100%-igen Überlebensrate ohne Fernmetastasen. Nach 10 Jahren hatte keiner der Patienten mit Fernmetastasen überlebt, während die Überlebensrate der Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Fernmetastasen 83% betrug (Abb.25).

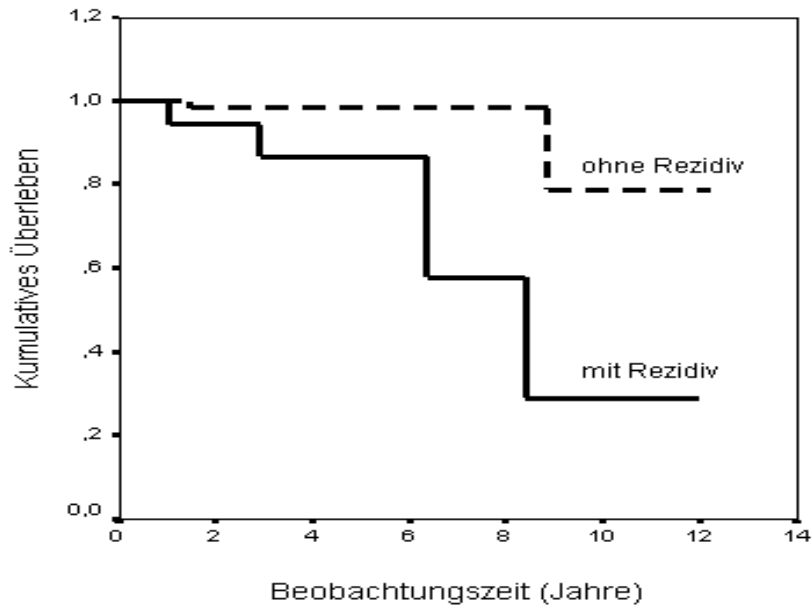


Anzahl unter Risiko:							
M0	85	55	36	13	7	4	2
M1	14	6	3	2	1	0	0

Abb.25: Kumulatives Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die Fernmetastasen ($p=0,0007$)

Rezidiv

Die Überlebenskurven für Patienten mit und ohne Rezidiv sind in Abbildung 26 dargestellt. Zwischen beiden Gruppen zeigte sich für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom ein statistisch signifikanter Unterschied in bezug auf die Überlebenszeit nach Primär- oder Komplettierungsoperation ($p=0,0074$). Nach 5 Jahren betrug die Überlebensrate bei Patienten mit einem Rezidiv 86% und ohne ein Rezidiv 98%, nach 10 Jahren 28% und 78%.

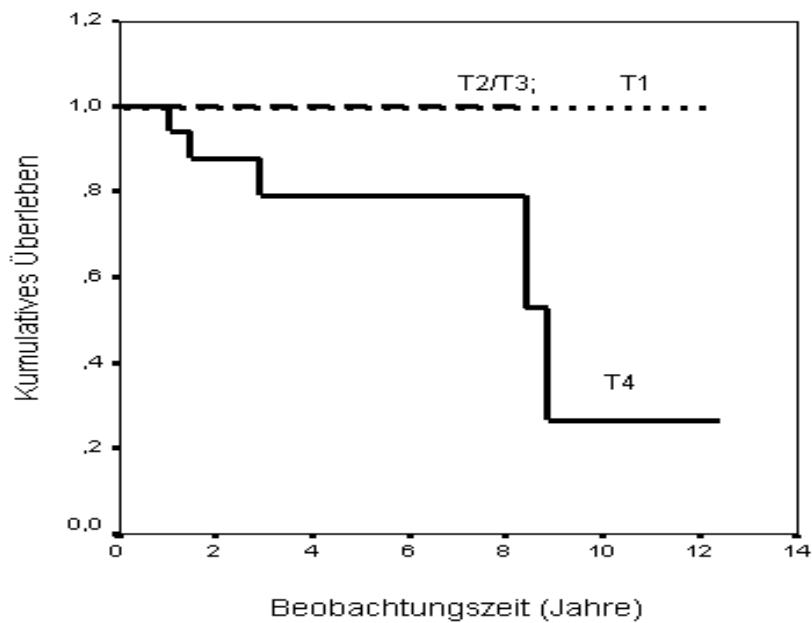


Anzahl unter Risiko:

ohne Rezidiv	86	54	34	13	6	3	1
mit Rezidiv	19	13	8	3	2	14	1

Abb.26: Kumulatives Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf das Rezidiv ($p=0,0074$)

Tumorstadium



Anzahl unter Risiko:

T1	11	7	5	4	3	3	1
T2/T3	63	43	24	6	1	0	0
T4	23	11	9	4	3	1	1

Abb.27: Kumulatives Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf das Tumorstadium ($p=0,0017$)

Im Vergleich der Tumorstadien T4 vs. T1/T2/T3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,0017$). Die Überlebenskurven der Tumorstadien beim follikulären Schilddrüsenkarzinom verdeutlichen in Abbildung 27 die unterschiedliche Prognose der Patienten. Während nach 5 Jahren alle Patienten im Tumorstadium T1, T2 oder T3 überlebt hatten, betrug die Überlebensrate bei T4-Tumoren 79%.

Lymphknotenmetastasen

Wie Abbildung 28 zeigt, erwiesen sich Lymphknotenmetastasen univariat bei Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation im Hinblick auf die Überlebenszeit als statistisch signifikanter Prognosefaktor ($p=0,0001$). Während nach 5 Jahren 98% der Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Lymphknotenmetastasen überlebt hatten, betrug die Überlebensrate nach 10 Jahren 70%. Bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen überlebten nach 5 Jahren 76% und innerhalb von 10 Jahren waren alle Patienten verstorben.

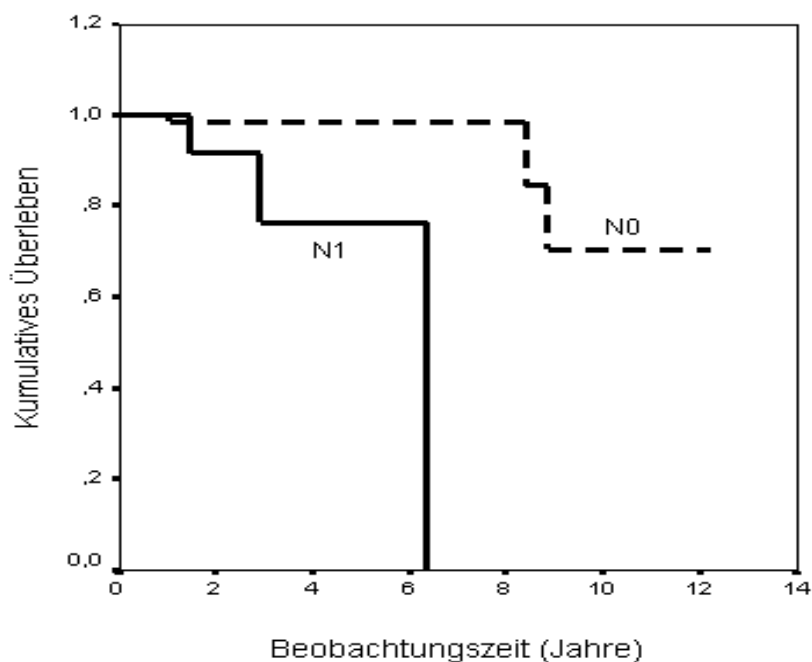
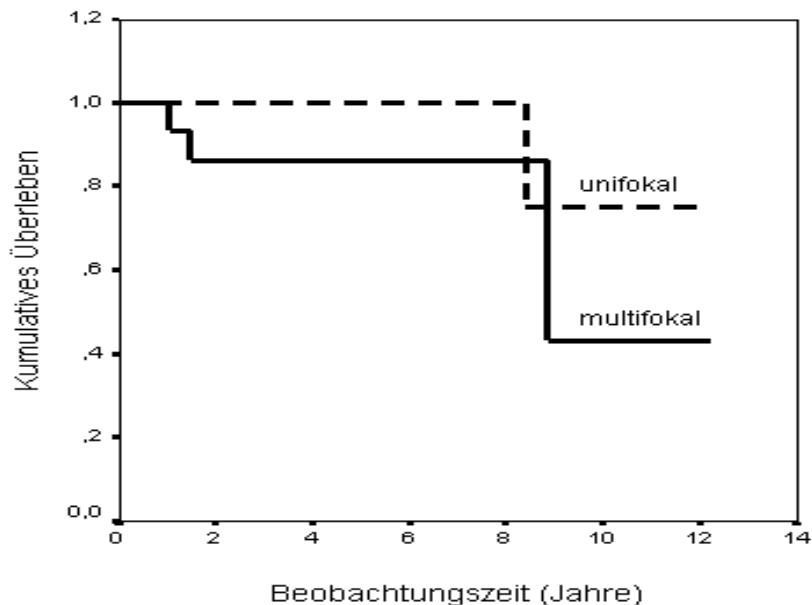


Abb.28: Kumulatives Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die Lymphknotenmetastasen ($p=0,0001$)

Tumorherde

Multifokale Tumorherde erwiesen sich als Prognosefaktor für die Überlebenszeit ($p=0,0367$). Abbildung 29 zeigt die unterschiedlichen Überlebenskurven. Während bei unifokalem Tumorwachstum nach 5 Jahren alle Patient überlebt hatten, waren es 86% mit multifokalen Tumorherden. Nach 10 Jahren betrug die Überlebensrate bei uni- und multifokalen Tumorherden 75% und 43%.



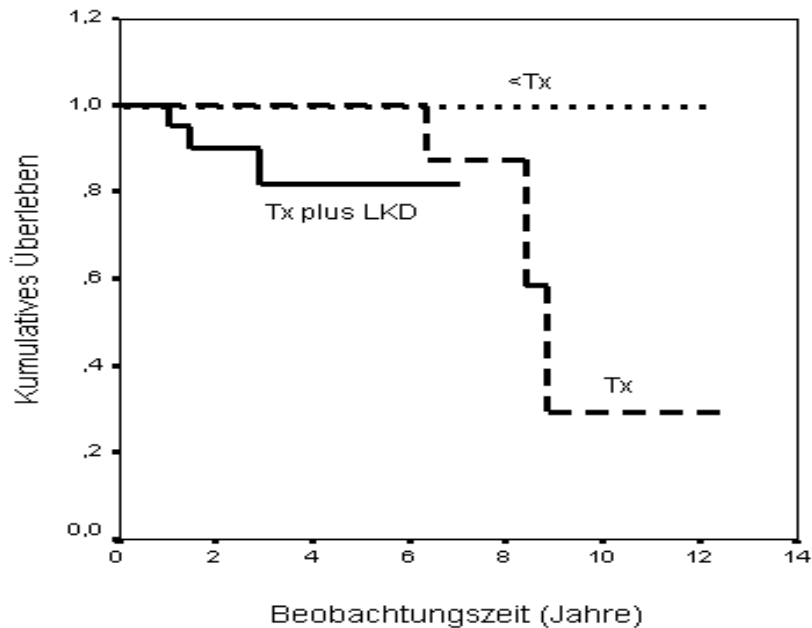
Anzahl unter Risiko:

unifokal	75	49	32	12	5	3	1
multifokal	19	10	6	2	2	1	1

Abb.29: Kumulatives Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf die Multifokalität ($p=0,0367$)

Ausmaß der Primäroperation

Die Überlebenskurven in Abbildung 30 zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen eingeschränkt radikaler Operation (<Tx) sowie Thyreoidektomie (Tx) und Thyreoidektomie plus Lymphknotendisektion (Tx plus LKD) ($p=0,0048$). Im Zeitintervall von 10 Jahren überlebten nach <Tx alle Patient mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom nach Primär- oder Komplettierungsoperation. Während nach 5 Jahren noch alle Patienten mit Thyreoidektomie überlebt hatten, betrug die Überlebensrate nach 10 Jahren 29%. Nach Thyreoidektomie plus Lymphknotendisektion überlebten 81% der Patienten im Zeitintervall von 5 Jahren.



Anzahl unter Risiko:

<Tx	23	18	10	5	4	3	1
Tx	54	35	25	10	4	1	1
Tx plus LKD	28	14	7	1	0	0	0

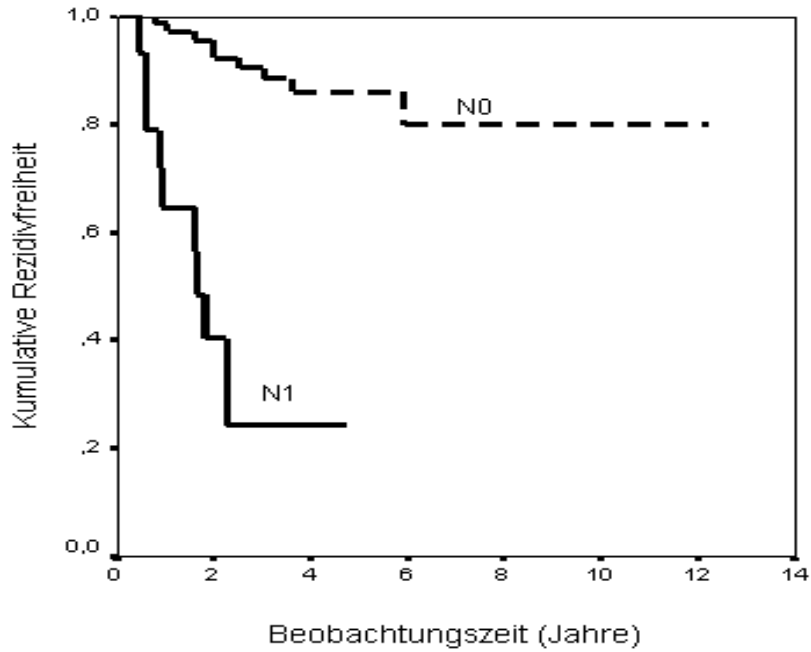
Abb.30: Kumulatives Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf das Ausmaß der Primäroperation (p=0,0048)

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Betrachtet man hingegen das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ nach Primär- oder Komplettierungsoperation, so waren bei der univariaten Analyse die Parameter Lymphknoten-, Fernmetastasen, Tumorstadium, Ausmaß der Primäroperation und Geschlecht statistisch signifikante Prognosefaktoren. Das Alter der Patienten (p=0,8625) erwies sich beim follikulären Schilddrüsenkarzinom nicht als statistisch signifikanter Faktor.

Lymphknotenmetastasen

Die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen für die Ausbildung eines Rezidives beim follikulären Schilddrüsenkarzinom verdeutlicht Abbildung 31. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen erwies sich als statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ (p<0,001). Betrachtet man das Zeitintervall 5 Jahre, so betrug die Rezidivrate bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen 76% im Vergleich zu 14% ohne Lymphknotenmetastasen.

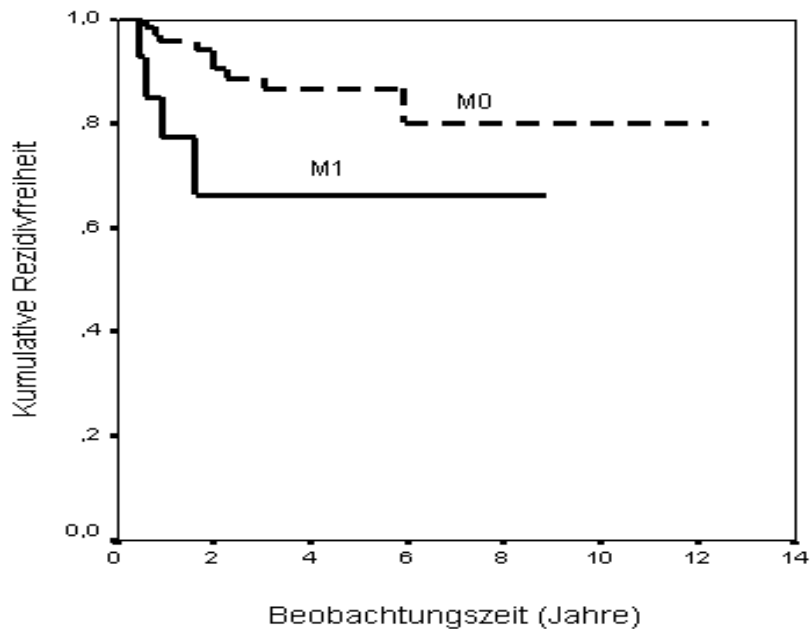


Anzahl unter Risiko:

N0	90	56	34	13	6	3	1
N1	15	5	1	0	0	0	0

Abb.31: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die Lymphknotenmetastasen ($p < 0,001$)

Fernmetastasen



Anzahl unter Risiko:

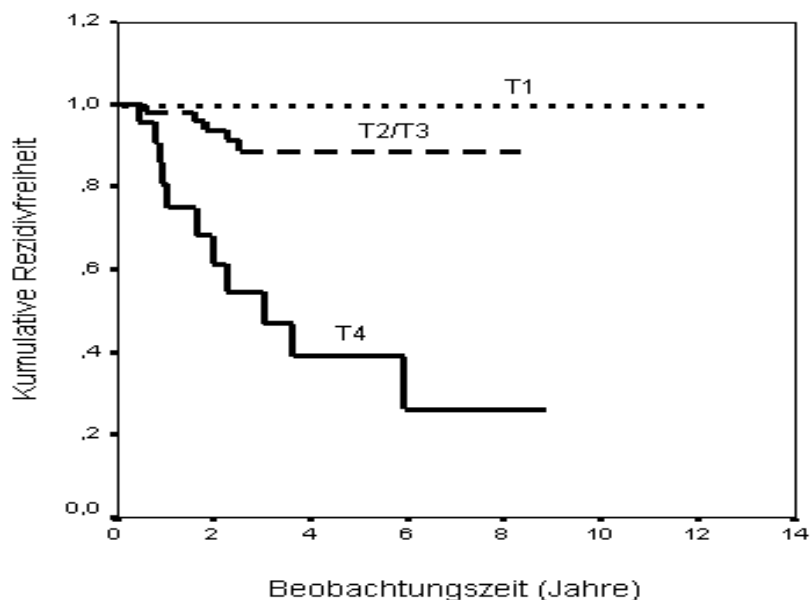
M0	85	53	33	12	5	3	1
M1	14	5	2	1	1	0	0

Abb.32: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die Fernmetastasen ($p = 0,0276$)

Den Einfluss der Fernmetastasen auf die Entstehung des ersten Rezidives spiegeln die Verlaufskurven in Abbildung 32 wieder. Bei der univariaten Analyse erwiesen sich Fernmetastasen als statistisch signifikant ($p=0,0276$). In einem Zeitintervall von 5 Jahren konnte bei 14% der Patienten ohne Fernmetastasen im Vergleich zu 34% mit Fernmetastasen ein Rezidiv nachgewiesen werden.

Tumorstadium

Bei der univariaten Analyse wiesen die Tumorstadien einen statistisch signifikanten Unterschied für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ auf ($p<0,001$). Abbildung 33 zeigt, dass 5 Jahre nach der Primär- oder Komplettierungsoperation alle Patienten mit einem T1- Tumor rezidivfrei waren, während bei 12% der Patienten mit einem T2- oder T3-Tumor sowie bei 61% der Patienten mit einem T4-Tumor ein erstes Rezidiv aufgetreten war.



Anzahl unter Risiko:

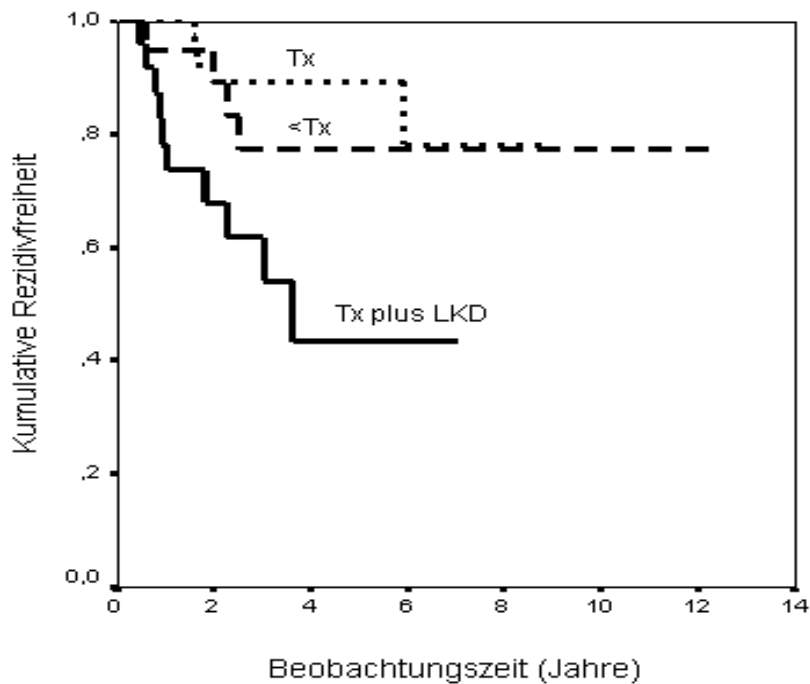
T1	11	7	5	4	3	3	1
T2/T3	63	41	23	6	1	0	0
T4	23	9	5	2	1	0	0

Abb.33: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf das Tumorstadium ($p<0,001$)

Ausmaß der Primäroperation

In Abbildung 34 ist die Abhängigkeit des Auftretens des ersten Rezidives vom Ausmaß der Primäroperation dargestellt. Patienten nach Thyreoidektomie plus Lymphknotendissektion (Tx plus LKD) entwickelten statistisch signifikant mehr Rezidive als Patienten nach Thyreoidektomie (Tx) oder eingeschränkt radikalem Vorgehen (<Tx) ($p=0,0013$). Im

Zeitintervall von 5 Jahren nach der Primär- oder Komplettierungsoperation hatten zwar 23% der Patienten nach <Tx und 11% der Patienten nach Tx ein erstes Rezidiv ausgebildet, während nach Thyreoidektomie plus Lymphknotendissektion bei 57% der Patienten ein Rezidiv nachweisbar war.

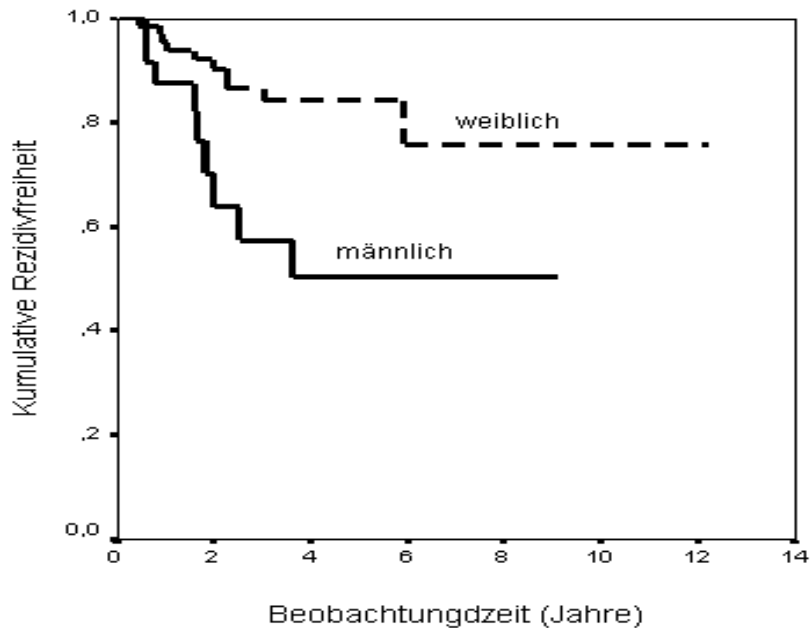


Anzahl unter Risiko:							
<Tx	23	17	8	5	4	3	1
Tx	54	32	23	7	2	0	0
Tx plus LKD	28	12	4	1	0	0	0

Abb.34: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf das Ausmaß der Primäroperation ($p=0,0013$)

Geschlecht

Männer mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom entwickelten gegenüber Frauen statistisch signifikant häufiger ein Rezidiv ($p=0,0084$). Abbildung 35 verdeutlicht den Unterschied zwischen dem Auftreten des ersten Rezidives beim männlichen und weiblichen Geschlecht. Während nach 5 Jahren 50% der Männer ein erstes Rezidiv aufwiesen, waren es im Vergleich 16% der Frauen.



Anzahl unter Risiko:

weiblich	78	50	28	9	5	3	1
männlich	27	11	7	4	1	0	0

Abb.35: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf das Geschlecht ($p=0,0084$)

3.2.2.2. Multivariate Analyse

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“

Die multivariate Analyse für das Zielkriterium „Überlebenszeit“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom konnte aufgrund der geringen Anzahl Verstorbener (Zielkriterium) aus methodischen Gründen nicht durchgeführt werden.

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Die multivariate Analyse bei Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation beim follikulären Schilddrüsenkarzinom unterstrich die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen ($p=0,007$), des Tumorstadiums T4 ($p=0,009$) und des Ausmaßes der Primäroperation ($p=0,016$) als unabhängige Prognosefaktoren für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ nach der Primäroperation. Bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen stieg das Risiko, ein erstes Rezidiv auszubilden, im Vergleich zu Patienten ohne Lymphknotenmetastasen um das 8,6-fache. Patienten mit extrathyreoidaler Ausdehnung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms (T4) entwickelten im Vergleich zu Patienten mit intrathyreoidaler Tumorausdehnung (T1-T3) mit einem 19,7-fach erhöhten Risiko ein Rezidiv. Auch das Ausmaß der Primäroperation hatte für die Rezidiventwicklung eine Bedeutung. Trotz

Thyreoidektomie plus Lymphknotendisektion war das Risiko dieser Patienten, ein Rezidiv auszubilden, gegenüber der Thyreoidektomie (TX) 8,7-fach erhöht (Tab.21).

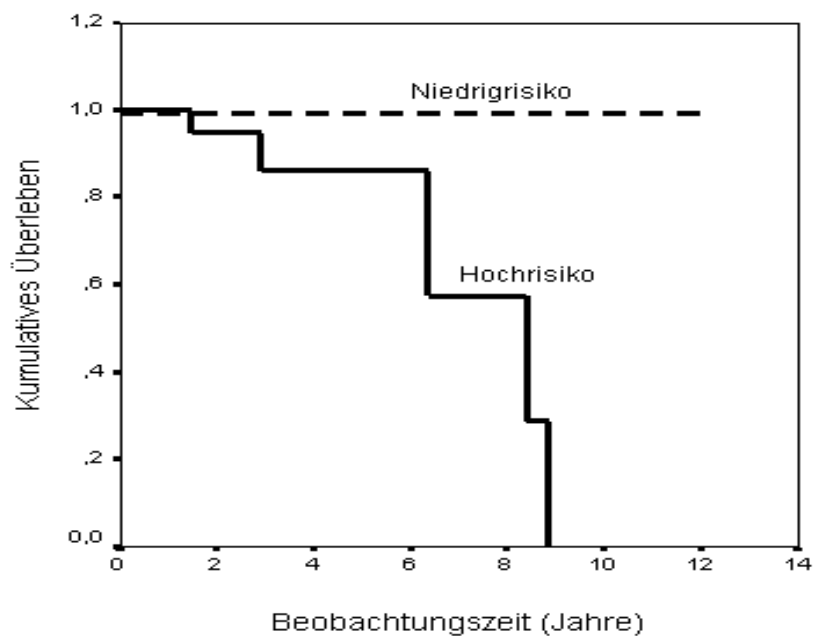
Prognosefaktoren Rezidiv		p-Wert	Koeffizient β	Relatives Risiko Exp (β)	95% Konfidenzintervall für Relatives Risiko
T-Stadium	T4 vs.T1+T2/T3	0,009	2,980	19,687	2,089 - 185,539
N-Stadium	N1 vs. N0	0,007	2,152	8,599	1,783 - 41,474
Prim.Op.	Tx+LKD* vs. Tx	0,016	2,159	8,661	1,493 - 50,246

Tab.21: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“
*Tx+LKD = Thyreoidektomie plus modifizierte Lymphknotendisektion

3.2.2.3. Score - Systeme

Mortalität

AMES Score – System



Anzahl unter Risiko:

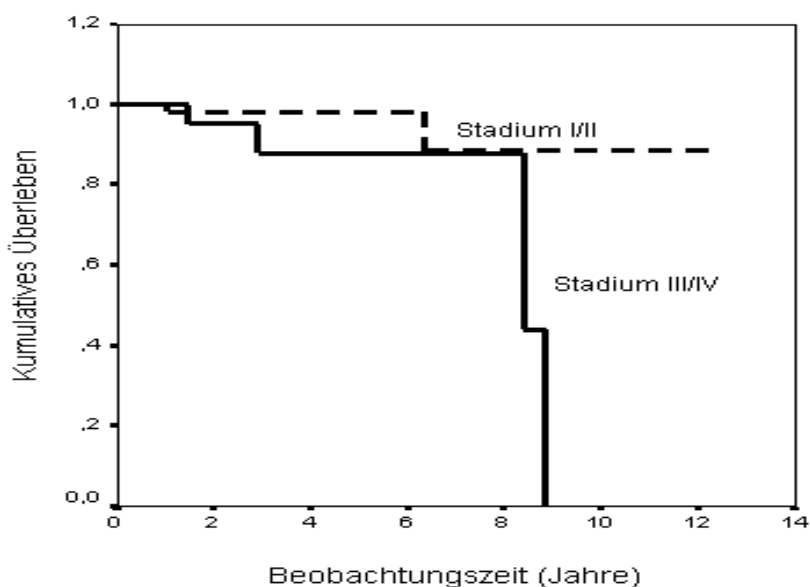
Niedrigrisiko	70	48	31	12	5	4	2
Hochrisiko	27	13	8	3	2	0	0

Abb.36: AMES - Score beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die „Überlebenszeit“ (p=0,0001)

In Abbildung 36 sind die unterschiedlichen Überlebenskurven zwischen den Niedrig- und Hochrisikopatienten nach der AMES - Klassifikation beim follikulären Schilddrüsenkarzinom dargestellt. Zwischen beiden Risikogruppen bestand ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,0001$). Innerhalb eines 5 Jahresintervalls überlebten alle Patienten der Niedrigrisikogruppe, während die Überlebensrate in der Hochrisikogruppe 86% betrug. Nach 9 Jahren lebte von den Hochrisikopatienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom keiner mehr.

UICC – Klassifikation

Abbildung 37 zeigt die Überlebenskurven der Stadien I/II und III/IV nach UICC - Klassifikation. Zwischen den Stadien I/II und III/IV bestand ein signifikanter Unterschied ($p=0,0185$). Während nach 5 Jahren 98% der Patienten im Stadium I/II überlebt hatten, waren es im Stadium III/IV 87%. Nach 9 Jahren lebte keiner der Patienten im Stadium III/IV mehr.



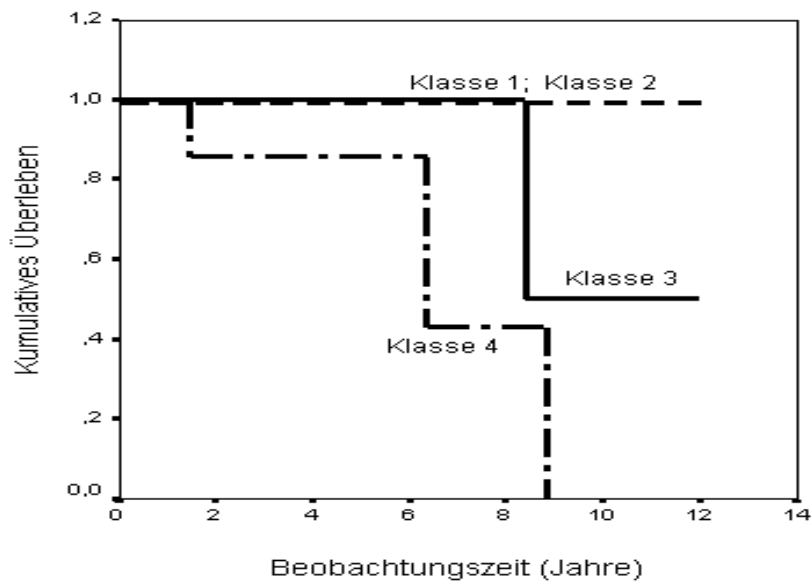
Anzahl unter Risiko:	0	2	4	6	8	10	12
Stadium I/II	70	47	32	12	5	4	2
Stadium III/IV	28	16	7	2	2	0	0

Abb.37: UICC - Stadien beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Kompletierungsoperation in bezug auf die „Überlebenszeit“ ($p=0,0185$)

DeGroot Score - System

In Abbildung 38 die Überlebenskurven der Klassen 1-4 nach DeGroot dargestellt. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der untersuchten Klassen ($p=0,0085$). Im Zeitintervall von 5 Jahren lebten bei vorhandenen Fernmetastasen (Klasse 4) noch 86% der Patienten, während im Vergleich in den Klassen

1–3 alle Patienten überlebt hatten. Kein Patient in Klasse 4 (Fernmetastasen) überlebte nach 9 Jahren.



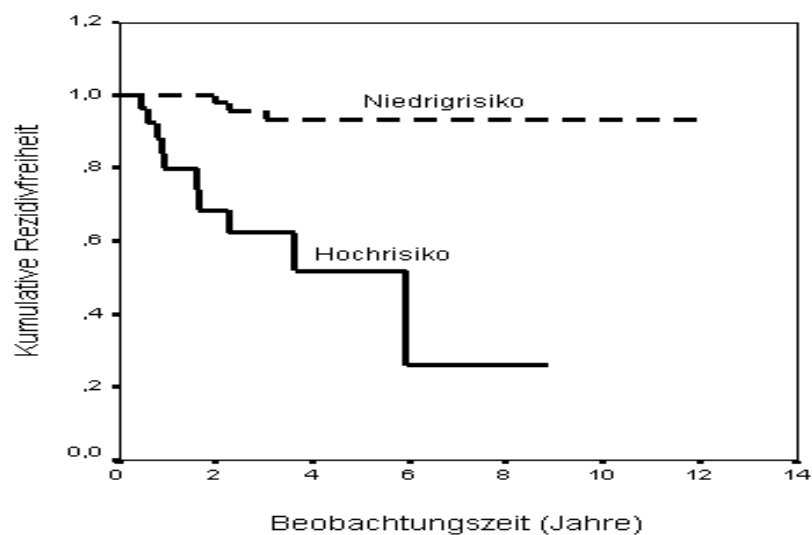
Anzahl unter Risiko:

Klasse 1	64	42	28	10	4	3	1
Klasse 2	3	3	0	0	0	0	0
Klasse 3	14	8	7	3	2	1	1
Klasse 4	10	4	2	2	1	0	0

Abb.38: DeGroot - Klassen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die „Überlebenszeit“ (p=0,0085)

Rezidiv

AMES Score – System



Anzahl unter Risiko:

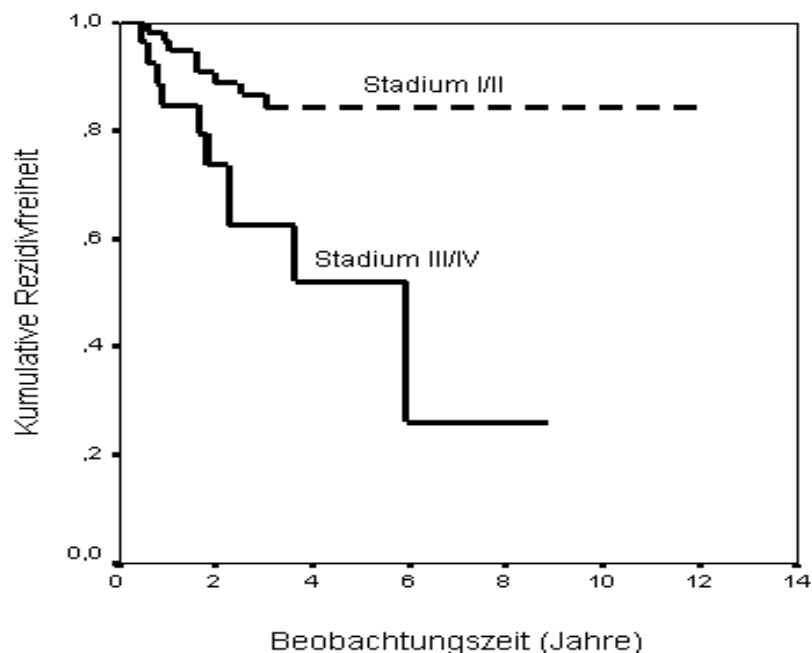
Niedrigrisiko	70	47	29	11	4	3	1
Hochrisiko	27	11	5	1	1	0	0

Tab.39: AMES - Score beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ (p=0,0001)

Der zeitliche Verlauf bis zur Ausbildung eines ersten Rezidives war zwischen der Niedrig- und Hochrisikogruppe statistisch signifikant unterschiedlich ($p=0,0001$). Die Verlaufskurven sind in Abbildung 39 dargestellt. Während in der Niedrigrisikogruppe innerhalb der ersten 5 Jahre bei 7% der Patienten ein Rezidiv nachgewiesen werden konnte, bildeten in der Hochrisikogruppe 48% der Patienten ein Rezidiv aus.

UICC – Klassifikation

Abbildung 40 zeigt die Rezidiventwicklung der Stadien I/II und der Stadien III/IV nach der UICC - Klassifikation. Der Unterschied zwischen beiden Risikogruppen war statistisch signifikant ($p=0,0019$). Nach 5 Jahren war bei 6% der Patienten im Stadium I/II ein Rezidiv aufgetreten, in den Stadien III/IV waren es 48%.



Anzahl unter Risiko:

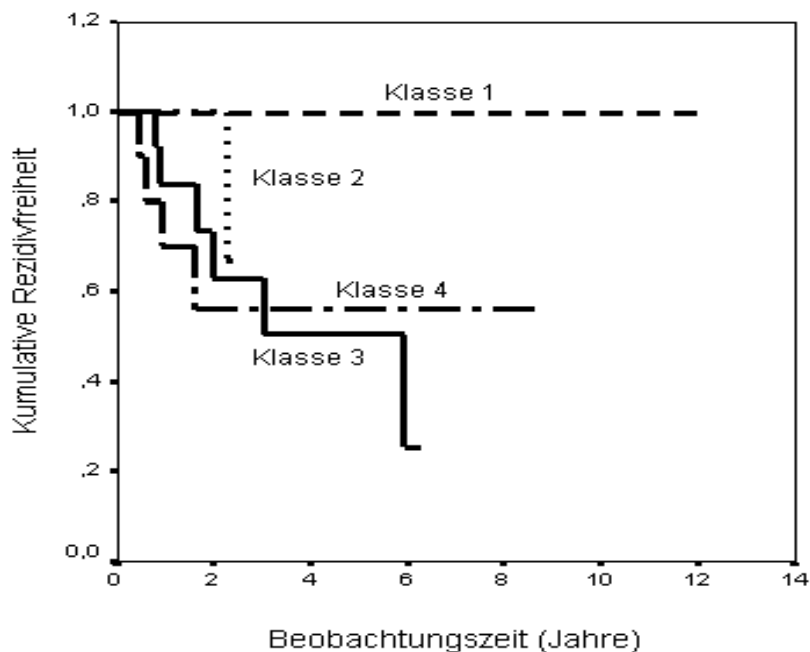
Stadium I/II	70	44	28	10	4	3	1
Stadium III/IV	28	13	5	1	1	0	0

Abb.40: UICC - Stadien beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Kompletierungsoperation in bezug auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ ($p=0,0019$)

DeGroot Score - System

In Abbildung 41 wird der zeitliche Verlauf bis zur Entstehung des ersten Rezidives in den Klassen 1-4 nach DeGroot dargestellt. Zwischen den Klassen bestätigte sich ein signifikanter Unterschied für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidives“ ($p<0,001$).

Innerhalb eines Zeitintervalls von 5 Jahren hatte kein Patient in Klasse 1, 33% in Klasse 2, 50% in Klasse 3 und 44% in Klasse 4 ein Rezidiv ausgebildet.



Anzahl unter Risiko:

Klasse 1	64	42	28	10	4	3	1
Klasse 2	3	3	0	0	0	0	0
Klasse 3	14	6	4	1	0	0	0
Klasse 4	10	3	1	1	1	0	0

Abb.41: DeGroot - Klassen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in bezug auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ ($p < 0,001$)

3.2.3. Prognose der auswärtigen Primäroperation

3.2.3.1. Univariate Analyse

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“

Bei der univariaten Analyse der Überlebenszeit wurde für keinen der untersuchten Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt: Tumorstadium ($p=0,3322$), Lymphknotenmetastasen ($p=0,8393$), Fernmetastasen ($p=0,7051$), Tumorherde ($p=0,8696$), Alter ($p=0,4444$), Geschlecht ($p=0,2636$), Ausmaß der Primäroperation ($p=0,9098$) und Rezidiv ($p=0,2713$).

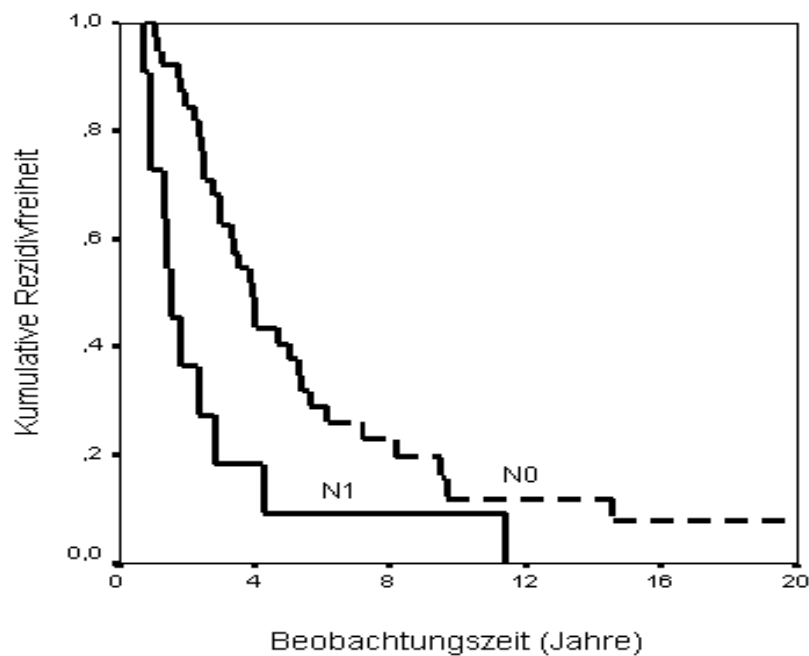
Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Ein Einfluss auf die Entwicklung des ersten Rezidives nach auswärtiger Primäroperation konnte nur für die Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Andere Parameter wie

Alter ($p=0,0595$), Geschlecht ($p=0,3441$), Tumorstadium ($p=0,2955$), Fernmetastasen ($p=0,1034$), Tumorherde ($p=0,7102$) und Ausmaß der Primäroperation ($p=0,3444$) waren nicht signifikant.

Prognosefaktor Lymphknotenmetastase

Abbildung 42 verdeutlicht die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom nach auswärtiger Primäroperation. Mit Lymphknotenmetastasen traten statistisch signifikant vermehrt Rezidive auf ($p=0,0052$). Im Zeitintervall von 5 Jahren traten bei 62% der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu 91% mit Lymphknotenmetastasen Rezidive auf.



Anzahl unter Risiko:

N0	39	18	7	3	2	1
N1	11	2	1	0	0	0

Abb.42: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation in bezug auf die Lymphknotenmetastasen ($p=0,0052$)

3.2.3.2. Multivariate Analyse

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Überlebenszeit“

Eine multivariate Analyse wurde nicht durchgeführt, da in der univariaten Analyse der Überlebenszeit beim follikulären Schilddrüsenkarzinom für keinen der untersuchten Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte .

Prognosefaktoren für das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Die multivariate Analyse in bezug das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ nach auswärtiger Primäroperation unterstreicht die statistisch signifikante Bedeutung der Lymphknotenmetastasen ($p=0,007$) als alleinigem unabhängigen Prognosefaktor. Das Risiko von Patienten mit einer auswärtigen Primäroperation, beim follikulären Schilddrüsenkarzinom ein Rezidiv zu entwickeln, war bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Primäroperation um das 2,6-fache im Vergleich zu Patienten ohne Lymphknotenmetastasen erhöht (Tab.22).

Prognosefaktoren Rezidiv		p-Wert	Koeffizient β	Relatives Risiko Exp (β)	95% Konfidenzintervall für Relatives Risiko
N-Stadium	N1 vs. N0	0,007	0,962	2,618	1,301 – 5,268

Tab.22: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation für „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

4. Diskussion

Absicht und Ziel der vorliegenden Patientenstudie war es, für eine homogene Patientengruppe mit Primär- oder Komplettierungsoperation, Prognosefaktoren der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome getrennt nach den Zielgrößen „Überlebenszeit“ und „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ zu analysieren. Die Verlaufsbeobachtung dieser Patienten, die zwischen 1986 und 1998 operiert worden waren, erfolgte p r o s p e k t i v. Die Homogenität der Patientengruppe besteht dabei in der über Jahre gleichgebliebenen Behandlungsstrategie der Primär- oder Komplettierungsoperation von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Ebenso wurden Patienten mit retrospektiver Datenerfassung in die Studie aufgenommen, bei denen a u s w ä r t s eine Primäroperation durchgeführt worden war und die wegen einer Rezidivoperation zwischen 1986 und 1998 an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden. Diese Patientengruppe erwies sich seitens der Operationsstrategie als heterogen und aufgrund des Einschlusskriteriums „Rezidiv“ bereits stark selektiert. Daher sind die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse bei diesen Patienten mit einer auswärts durchgeführten Primäroperation kritischer zu beurteilen und zu interpretieren.

Bei den uni- und multivariaten Analysen der Prognosefaktoren fanden insbesondere die zeitlichen Verläufe für das Auftreten des krankheitsspezifischen Todes und des ersten Rezidives Beachtung.

Gemeinsam ist allen vorliegenden Studien, die sich mit Prognosefaktoren der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome befassen, dass sie als bedeutsame Schwäche auf der retrospektiven Basisdatenerhebung und auf der nicht prospektiv durchgeführten Zuordnung der einbezogenen Patienten basieren. Dies führte zu dem bekannten Problem einer mangelnden oder teils unvollständigen Datenerfassung bei der retrospektiven Patientenrekrutierung. Jedoch wiesen mehrere Autoren darauf hin, dass prospektiv randomisierte Studien aufgrund der geringen Inzidenz von papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen und der notwendigerweise langen Patientenrekrutierung und Datenerfassung nicht praktikabel sind [173, 174]. Bei der geringen Ausprägung von Mortalität und Rezidiv bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist eine zu lange Nachbeobachtungszeit notwendig, um statistisch eindeutig auswertbare Verlaufsbeobachtungsdaten zu erlangen. Dies bereitet allein schon zeittechnisch unüberwindbare Schwierigkeiten [173, 174].

Zusätzlich trat wie bei allen pro- und retrospektiven Studien mit langer Nachbeobachtungszeit das Problem einer Anzahl von Patientendatenverlusten auf („Lost to follow-up“).

Bei der Auswertung und dem Vergleich der Prognosefaktoren fiel eine mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien auf. Dies hat seinen Grund in der Auswahl der Patientenkollektive mit teils unterschiedlichen, mitunter vorselektierten Patientengruppen, der unterschiedlichen Länge der Verlaufsbeobachtung (Follow-up), der mangelnden Trennung zwischen papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen, der unterschiedlich durchgeführten statistischen Auswertung mit teils nur univariater, teils multivariater Analyse sowie der Unterschiedlichkeit der untersuchten Prognosefaktoren [175].

Insbesondere in den USA wurden Prognosefaktoren anhand eines großen, von papillären Schilddrüsenkarzinomen dominierten Patientenkollektives analysiert. Aufgrund nur kleiner Patientenzahlen mit follikulären Schilddrüsenkarzinomen wurden die Ergebnisse der papillären Schilddrüsenkarzinome entweder nur unkritisch übertragen oder papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome wurden direkt zusammen ausgewertet [15, 40, 176, 177]. In der Studie der European Organisation for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.) erfolgte die Analyse von papillären, follikulären, medullären sowie anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen aus mehreren Zentren mit teils sehr kleinen Einzelzahlen und unterschiedlichen operativen Standards [7].

Besonderheiten bei der Interpretation älterer Studien ergeben sich auch durch die inzwischen frühere Diagnose der papillären Schilddrüsenkarzinome, so dass z.B. dem T-Stadium als Prognosefaktor eine statistisch veränderte Bedeutung aufgrund der sich im Vergleich zu früher geänderten Schweregrade zukommt. So sank die Anzahl der fortgeschrittenen, entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinome deutlich, was Einfluss auf die Überlebensprognose von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen hatte. Die Charakterisierung des Alters erfuhr eine Veränderung, da Patienten bei der Erstdiagnose aufgrund des demographischen Faktors heute deutlich älter sind [178].

In vorliegenden Studien wurden Patienten mit verschiedenen langen Nachbeobachtungszeiten analysiert. Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse in der Analyse der Prognosefaktoren führte dies häufig zu kontroversen Diskussion über die Bedeutung und die notwendige Länge des Follow-up.

Das Risiko, ein Rezidiv des papillären Schilddrüsenkarzinoms zu entwickeln, ist nach Literaturangaben innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Primäroperation am größten [179]. Dies trifft für alle differenzierten Schilddrüsenkarzinome zu [40, 180, 181]. Christensen [28] berichtete bei einer Anzahl von 90 Patienten, dass alle Rezidive mit Ausnahme eines Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Erstbehandlung auftraten. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Studien gilt die Empfehlung, unabhängig von der jeweiligen

Risikoeinschätzung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, Nachsorgeuntersuchungen konsequent innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms durchzuführen [180, 181].

Die Analyse der eigenen Patienten konnte für papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome getrennt bestätigen, dass 74% aller beobachteten Rezidive beim papillären Schilddrüsenkarzinom innerhalb der ersten 4 Jahre und 82% aller beobachteten Rezidive beim follikulären Schilddrüsenkarzinom innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung auftraten.

Andere Arbeitsgruppen berichteten über eine erhöhte Mortalität bezogen auf die Gesamtsterberate beim follikulären [182] und anderen differenzierten [183, 184] Schilddrüsenkarzinomen innerhalb der ersten 3-5 Jahre nach Diagnosestellung. Bei Christensen [28] war die Gesamtmortalität bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen allein auf die ersten 6 Jahre nach Primärtherapie beschränkt. Insgesamt zeigten mehrere Studien, dass die Anzahl der Patienten, die an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom verstarb, innerhalb der ersten 10 Jahre am höchsten war [9, 35, 40, 185-188]. Die eigenen Ergebnisse bestätigten in ähnlicher Weise, dass bei allen Patienten, die an einem papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinom verstarben, der Tod innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erstbehandlung eintrat.

Dennoch gab es auch Rezidive und in einigen Studien auch Todesfälle jenseits der 5 und 10 Jahresgrenze. Diese traten noch Jahrzehnte nach der Primäroperation auf. Daher leitet sich die allgemein akzeptierte Empfehlung dieser Arbeitsgruppen ab, eine Nachbeobachtungszeit der Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom von 15-25 Jahren, d.h. lebenslang, zu fordern [189-191].

Bei Beobachtungszeiträumen von mehr als 15 Jahren traten zunehmend Probleme eines sich verändernden Patientenkollektives in bezug auf die prozentuale Alters-, Geschlechts- und TNM - Verteilung sowie die Änderung der Therapiestrategie auf. So war bei der statistischen Auswertung dieser Studien die gleichbleibende Behandlungsstrategie von Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom als Voraussetzung einer guten Beurteilbarkeit nicht mehr gewährleistet.

Die meisten retrospektiven Studien bezogen die Analyse der Prognosefaktoren nur auf den schilddrüsenkarzinomspezifischen Tod (Mortalität, Überlebenszeit). Dem Rezidiv wurde nur eine geringe Bedeutung für die Langzeitprognose der Patienten zuteil. Diese Einschätzung stützte sich auf die Beobachtung, dass Kinder und junge Erwachsene (Niedrigrisikopatienten) trotz Ausbildung von Rezidiven insgesamt ein unbeeinträchtigtes Überleben zeigten [63]. Daneben galten Rezidive als chirurgisch beherrschbar und für die Mortalität prognostisch nicht relevant [50]. Getrennte statistische Analysen zur

Prognoseeinschätzung des Rezidives und der Mortalität zeigten jedoch, dass die Prognosefaktoren in bezug auf die Mortalität und das Rezidiv grundsätzlich verschieden sind [192].

Weitere Gründe für die deutliche Bewertungsdiskrepanz der relevanten Prognosefaktoren lagen in der Wahl unterschiedlicher statistischer Auswertungsverfahren, wie Metaanalyse sowie den teils nur univariat, teils multivariat durchgeführten Analysen.

Eine Beurteilung der statistisch signifikanten Prognosefaktoren allein aufgrund einer univariaten Analyse war ebenfalls nicht verwertbar, da sie der gegenseitigen Abhängigkeit und Bedingtheit der geprüften Parameter nicht Rechnung trägt und somit die gegenseitigen Beeinflussungen der potentiellen Prognosefaktoren außer Acht lässt. Die über Jahre standardisiert durchgeführte Operationsstrategie, Radiojodtherapie, medikamentöse Suppressionstherapie und einheitliche Nachbeobachtung als Voraussetzung für eine multivariate Analyse war in den unterschiedlichen Studien nicht immer gewährleistet und nachvollziehbar.

In der vorliegenden eigenen Untersuchung wurden nur unabhängige Prognosefaktoren mit Ergebnissen anderer Studien und Score-Systemen aus der Literatur verglichen und kritisch diskutiert.

Unabhängige Prognosefaktoren für die Überlebenszeit

Die „Fernmetastasen“ des papillären Schilddrüsenkarzinoms waren bei der multivariaten Analyse nach Primär- oder Komplettierungsoperation der unabhängige Prognosefaktor für die Überlebenszeit. Bei den selektierten Patienten, die wegen ihres papillären Schilddrüsenkarzinoms in einer auswärtigen Klinik primär operiert worden waren und jetzt wegen eines Rezidiveinrisses mit retrospektiven Daten für die Primäroperation und die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ in die Studie aufgenommen wurden, war das männliche Geschlecht der unabhängige Prognosefaktor in bezug auf die Überlebenszeit.

Da eine multivariate Analyse für das Zielkriterium „Überlebenszeit“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom aufgrund der geringen Anzahl Verstorbener und aus methodischen Gründen nicht durchgeführt werden konnte, konnten unabhängige Prognosefaktoren nicht ermittelt werden. In der Gruppe der Patienten mit auswärts durchgeführter Primäroperation bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom war schon bei der univariaten Analyse keiner der untersuchten Parameter in bezug auf die Überlebenszeit statistisch signifikant.

Die univariat als signifikant analysierten Prognosefaktoren Tumorstadium, Lymphknotenmetastasen, Tumorherde, Alter, Ausmaß der Primäroperation und Rezidiv waren bei der multivariaten Analyse statistisch nicht signifikant. Sie sind daher keine unabhängigen Prognosefaktoren.

Fernmetastasen

Papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome sind charakterisiert durch ihre insgesamt hervorragende Überlebensaussicht. Beim Auftreten von Fernmetastasen ändert sich ihre Prognose in bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit jedoch entscheidend [7, 26, 27, 36, 40, 193-197]. So bestimmen die Fernmetastasen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom entscheidend die Überlebenszeit. Die 10-Jahres-Überlebensrate der differenzierten Schilddrüsenkarzinome sank nach Literaturangaben bei Vorhandensein von Fernmetastasen auf 58% [38].

Die 5- und 10-Jahresüberlebensrate der eigenen Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom nach Primär- oder Komplettierungsoperation betrug jeweils 98% ohne Fernmetastasen und jeweils 85% bei Vorhandensein von Fernmetastasen ($p < 0,0001$).

Die eigenen Erfahrungen, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit Fernmetastasen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms innerhalb der ersten Jahre nach Diagnosestellung verstarben, wurde in Literaturangaben bestätigt [38, 198]. Nur wenige Autoren sahen in den Fernmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom keinen unabhängigen Prognosefaktor in bezug auf die Überlebenszeit [36, 192]. Als Begründung hierfür wurde das nur gelegentliche Auftreten von Fernmetastasen bei jungen Patienten mit einer guten Prognose und die spezifische Behandlungsmöglichkeit mit einer Radiojod-Therapie angeführt [36].

Die eigene multivariate Analyse konnte nachweisen, dass Fernmetastasen der bedeutendste unabhängige Prognosefaktor für den krankheitsspezifischen Tod beim papillären Schilddrüsenkarzinom sind ($p = 0,006$). Dieses Ergebnis findet breite Bestätigung durch andere Arbeitsgruppen, die ebenfalls die Bedeutung der Fernmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom in bezug auf die Mortalität betonen [9, 16, 34, 38, 198, 199]. Das Risiko, wegen vorhandener Fernmetastasen am papillären Schilddrüsenkarzinom (Klasse 4 nach DeGroot) zu versterben, wurde als 47-fach erhöht angegeben [9].

Eine Vielzahl von Studien wies beim follikulären Schilddrüsenkarzinom auf die Bedeutung der Fernmetastasen als Prognosefaktor in bezug auf die Mortalität hin [27, 36, 200, 201]. Während die 5-Jahres-Überlebensrate des follikulären Schilddrüsenkarzinoms bis 89% [27, 202-204] und nach 10 Jahren von 75 bis 80% [27] angegeben wurde, sank die 10- und 15-Jahresüberlebensrate des follikulären Schilddrüsenkarzinoms bei vorhandenen Lungenmetastasen auf 28,9% und 11,4% [205]. Viele Arbeitsgruppen bestätigten in multivariaten Analysen die Bedeutung der Fernmetastasen als unabhängigen

Prognosefaktor beim follikulären Schilddrüsenkarzinom [7, 26, 27, 36, 54, 165, 182, 206-210].

Auch bei den eigenen Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom nach Primär- oder Komplettierungsoperation spiegelte sich klinisch die Bedeutung der Fernmetastasen wieder. Während die 5- und 10-Jahresüberlebensrate ohne Fernmetastasen 100% und 83% betrug, lebten mit Fernmetastasen nach 5 Jahren zwar noch 90% der Patienten, jedoch nach 9 Jahren waren alle nachbeobachteten Patienten verstorben. Auch in der univariaten Analyse erwiesen sich die Fernmetastasen des follikulären Schilddrüsenkarzinoms als ein Prognosefaktor für den krankheitsspezifischen Tod ($p=0,0007$). Van Heerden sah in den Fernmetastasen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom sogar den einzigen, multivariat signifikanten Prognosefaktor in bezug auf die Mortalität [211].

Geschlecht

Die klinische Beobachtung, dass papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome 2-3 mal häufiger (Spanne: 2,1:1 bis 2,8:1) bei Frauen als bei Männern diagnostiziert wurden [36, 61, 212-215], stimmte mit den eigenen klinischen Ergebnissen überein. Es überrascht jedoch, dass die Häufigkeit der klinisch nicht in Erscheinung tretenden Mikrokarzinome der Schilddrüse nach Sektionsstatistiken bei beiden Geschlechtern gleich war [216].

Einzelne Arbeitsgruppen wiesen darauf hin, dass hormonabhängige Faktoren bei Frauen für die Entwicklung klinisch relevanter Schilddrüsenkarzinome eine Rolle spielen [217, 218]. Als Ursache wurde die enge strukturelle Verwandtschaft zwischen schilddrüsenstimulierendem Hormon (TSH) und Choriongonadotropin diskutiert, welches in Wechselwirkung zu einer Stimulation der TSH-Rezeptoren führen kann [219]. Die Analyse für das Risiko, ein papilläres Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln, ergab bei 410 untersuchten Frauen als relevante, statistisch signifikante Faktoren die Tatsache der Schwangerschaft, eine Stillzeit jeweils innerhalb der letzten 5 Jahre und die Häufigkeit der Schwangerschaft [220].

Ob das Geschlecht jedoch überhaupt als Prognosefaktor für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom zu gelten hat, wurde kontrovers diskutiert. So konnten einige Arbeitsgruppen [21, 32, 42, 184, 221, 222] keinen Einfluss des Prognosefaktors „Geschlecht“ auf das Überleben von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nachweisen.

Für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom wurde in multivariaten Analysen keine statistisch signifikante Bedeutung des Geschlechts als unabhängiger Prognosefaktor in bezug auf die Überlebenszeit [165, 211, 215] und ebenso wenig für das Rezidiv nachgewiesen [165]. Hierin bestand Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen, die bereits schon univariat statistisch nicht signifikant waren.

Beim papillären Schilddrüsenkarzinom hingegen wiesen Männer in einigen Studien eine schlechtere Überlebensprognose [50, 223] im Vergleich zu Frauen auf [224, 225]. Übereinstimmend beschrieben andere Autoren den Parameter „Geschlecht“ als einen bedeutenden Prognosefaktor des papillären Schilddrüsenkarzinoms [7, 16, 50, 189, 223, 225, 226]. Bereits einschränkend wiesen jedoch multivariate Analysen nach, dass Männer zwar ein 50% höheres Mortalitätsrisiko als Frauen hatten, jedoch die absolute Differenz in bezug auf das Überleben zwischen Männern und Frauen so gering war, so dass sich hieraus für das männliche Geschlecht keine Bedeutung als Prognosefaktor ableiten ließ [227]. Andere Arbeitsgruppen relativierten weiter die Bedeutung des männlichen Geschlechtes als Prognosefaktor, da er von 9 untersuchten Prognosefaktoren nur in der univariaten Analyse an siebenter Stelle rangierte und multivariat nicht statistisch signifikant war [36]. So konnte auch in weiteren multivariaten Analysen nachgewiesen werden, dass das Geschlecht nur ein unbedeutender und schwacher Prognosefaktor in bezug auf die Mortalität war [1, 186, 228, 229]. Meybier [230] wies keinen Unterschied mehr in der Überlebenszeit zwischen Männer und Frauen nach.

So scheinbar diskrepanz wie in der Literatur stellen sich auch die statistischen Ergebnisse der eigenen Analyse beim papillären Schilddrüsenkarzinom dar. Männer wiesen gegenüber Frauen in der Gruppe der Primär- oder Komplettierungsoperationen (Männer:Frauen 1:2,2) kein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf. Lediglich in der stark selektierten Gruppe der Patienten, die wegen ihrer Rezidivoperation in die Studie aufgenommen worden waren, ergab die Auswertung der Daten in dieser Gruppe eine relative Häufung der Männer im Vergleich zu den Frauen (1:1,2), was die Vermutung einer erhöhten Rezidivneigung der Männer aufkommen lässt. Die multivariate Analyse konnte bei dieser Selektion einen statistisch signifikanten Einfluss des männlichen Geschlechts in bezug auf die Mortalität nachweisen.

Dennoch kann aufgrund dieser Einzelbeobachtung in einem hochselektierten Patientenkollektiv nicht verallgemeinert oder gar bestätigt werden, dass das männliche Geschlecht als unabhängiger Prognosefaktor anzusehen ist. Diese Auffassung bestätigte sich auch allgemein in der Literatur. So findet das Geschlecht weder Aufnahme als Prognosefaktor in die AJCC (American Joint Committee on Cancer) , noch in die AGES oder AMES , UICC oder DeGroot Score - Systeme.

Unabhängige Prognosefaktoren für die Zeit bis zum ersten Rezidiv

Die Lymphknotenmetastasen waren für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ der entscheidende unabhängige Prognosefaktor des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Zusätzlich erwies sich bei primär auswärts operierten Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom das Ausmaß der Primäroperation als unabhängiger Prognosefaktor. Neben den Lymphknotenmetastasen waren das Tumorstadium T4 sowie das Ausmaß der Primäroperation in der multivariaten Analyse signifikante Prognosefaktoren für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom.

Univariat signifikante Prognosefaktoren wie Geschlecht, Alter, Fernmetastasen und Tumorherde erwiesen sich in der multivariaten Analyse nicht als signifikant, so dass ihnen keine unabhängige prognostische Bedeutung zukommt.

Lymphknotenmetastasen

Die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen als Prognosefaktor für die Zeit bis zum ersten Rezidiv wurde beim papillären und insbesondere beim follikulären Schilddrüsenkarzinom in der Literatur immer wieder kontrovers diskutiert. Trotz intensiver Auseinandersetzung wurde bisher kein Konsens gefunden und somit resultierten hieraus auch die unterschiedlichen Standpunkte zum Ausmaß der Primäroperation mit und ohne Lymphknotendisektion.

Lymphknotenmetastasen wiesen auf eine fortgeschrittene Tumorkrankheit hin und waren mit dem häufigeren Auftreten regionärer Rezidive verbunden [9, 36, 187, 231, 232]. So wie in der Literatur [43, 199] konnte auch bei den eigenen Patienten eine Zunahme primär vorhandener Lymphknotenmetastasen bei höherem Tumorstadium nachgewiesen werden [233, 234]. Aufgrund der beobachteten lokalen Metastasierung der papillären Schilddrüsenkarzinome verwunderte es nicht, dass die Inzidenz der Lymphknotenmetastasen im fortgeschrittenen Tumorstadium zwischen 51% und 96% zentral, peri- und prätracheal [235-238] angegeben wurde. Dabei breiten sich die Lymphknotenmetastasen über paratracheal und ipsilaterale zu den kontralateralen Lymphknoten aus [1, 238-240], führten zu Rezidiven der Gegenseite und stellten sich univariat als statistisch signifikanter Risikofaktor heraus [114]. Welche prognostische Bedeutung die Lymphknotenmetastasenrezidive der Gegenseite jedoch wirklich haben, bleibt weiterhin unklar [114]. Die Meinung, dass die kontralateral auftretenden Lymphknotenmetastasen einen statistisch signifikanten Prognosefaktor in bezug auf die

Mortalität und die Ausbildung von Fernmetastasen darstellen [241], wurde von anderen Arbeitsgruppen bestritten [9, 34, 64].

Nach DeGroot [9] war die Rezidivhäufigkeit des papillären Schilddrüsenkarzinoms bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen nur in den ersten 15 Jahren deutlich erhöht. Hiernach glich sich das Risiko dem von Patienten ohne Lymphknotenmetastasen an. Andererseits belegten eine Reihe von Studien, dass Patienten mit Lymphknotenmetastasen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms bleibend eine statistisch signifikant höhere Rezidivrate gegenüber Patienten ohne Lymphknotenmetastasen aufweisen [34, 36, 40, 64, 177, 189, 192, 242-244]. In Übereinstimmung mit der Literatur bestätigte die eigene multivariate Analyse den Einfluss der Lymphknotenmetastasen auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv als statistisch signifikant ($p < 0,005$). Somit waren die Lymphknotenmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom der bedeutendste, unabhängige Prognosefaktor für das Rezidiv.

Obwohl in der Literatur diskrepante Ergebnisse zur Bedeutung der Lymphknotenmetastasen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom vorliegen, waren nach der eigenen multivariaten Analyse die Lymphknotenmetastasen neben dem primären Tumorstadium ($p = 0,009$) und dem Ausmaß der Primäroperation der entscheidende unabhängige Prognosefaktor ($p = 0,007$) für die Zeit bis zum ersten Rezidiv. In verschiedenen Studien wurde bestätigt, dass das Rezidiv vom Prognosefaktor Lymphknotenmetastase abhängt [9, 189, 230, 245]. Andere Studien sehen im Gegensatz dazu in den Lymphknotenmetastasen keinen unabhängigen Prognosefaktor für die Rezidiventstehung beim follikulären Schilddrüsenkarzinom [27, 30, 31, 168].

Tumorstadium

Die Bedeutung des Tumorstadiums als Prognosefaktor des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wird in der Literatur allgemein hervorgehoben [9, 34, 36, 242, 246, 247]. Somit sahen einige Arbeitsgruppen weniger die Tumorgröße (T4) als die Infiltration in die Umgebung (extrakapsuläres oder extratyreoidales Wachstum) als den ausschlaggebenden prognostischen Faktor an [26, 27, 36]. Von anderen Studiengruppen wurde sowohl die Tumorgröße als auch das extrakapsuläre Wachstum als unabhängige Prognosefaktoren gewertet [7, 25, 176, 183, 186, 195].

Gemsenjäger [54] wies anhand klinischer Daten nach, dass gerade die grobe Invasivität im Vergleich zur minimalen Invasivität beim follikulären Schilddrüsenkarzinom zu einer deutlichen Abnahme der rezidivfreien Überlebensrate von 96% auf 78% führte. Andere

Autoren schreiben dem T4-Stadium beim follikulären Schilddrüsenkarzinom keine prognostische Bedeutung in bezug auf das Rezidiv zu, da die Patienten entweder niemals tumorfrei bzw. ohne Fernmetastasen gewesen seien oder die adjuvante Therapie Lokalrezidive verhindert habe [36]. Zwar wurde bei einer univariaten Analyse [209] über die Bedeutung des Tumorstadiums T4 als Prognosefaktor für das Rezidiv des follikulären Schilddrüsenkarzinoms positiv berichtet, jedoch konnten andere Arbeitsgruppen dies wiederum weder univariat [165, 211] noch multivariat [36] bestätigen.

Im Gegensatz hierzu war nach der eigenen statistischen Auswertungen das Tumorstadium T4 in der multivariaten Analyse ein unabhängiger Prognosefaktor in bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidives beim follikulären Schilddrüsenkarzinom.

Score - Systeme

Verschiedene Score - Systeme mit unterschiedlichen Prognosefaktoren kamen zum klinischen Einsatz, um Patienten in Gruppen mit einem niedrigen und hohen krankheitsspezifischen Mortalitätsrisiko einteilen zu können [1, 5-7, 9, 21, 25, 226, 248-251, 253]. Dem Rezidiv wurde als Prognosefaktor des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms dabei keine Beachtung geschenkt, da es allgemein als chirurgisch beherrschbar gilt [250].

Da aufgrund der angewandten Score - Systeme wichtige klinische Entscheidungen in bezug auf eine Komplettierungsoperation bei Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom getroffen werden, wurden in der vorliegenden Arbeit die altersabhängigen Score - Systeme nach AMES [6] und der UICC - Klassifikationen [8] sowie das altersunabhängige Score - System nach DeGroot [9] klinisch geprüft. Allgemein galten Score-Systeme, die das Alter nicht berücksichtigen, als weniger gut geeignet [1, 9], das Überlebensrisiko von Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom einzuschätzen.

Obwohl ursprünglich nur in bezug auf die Prognosebeurteilung für die Überlebenszeit konzipiert, erfolgte in dieser klinischen Studie die Überprüfung der Einsatzfähigkeit der Score-Systeme mit den Daten der eigenen Patienten auch in bezug auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv.

Mit den AMES - Kriterien [6] konnten nach Literaturangaben 82,1% der Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom in die Niedrigrisikogruppe eingeteilt werden und wiesen eine Mortalität von 0,4% auf. Der Hochrisikogruppe wurden 17,9% der Patienten mit einer Mortalität von 5% zugeordnet.

Bei der Prüfung des Score - Systems mit Daten der eigenen Studie bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Niedrig- und Hochrisikopatienten für die Prognose, am papillären ($p=0,0023$) oder follikulären ($p=0,0001$) Schilddrüsenkarzinom zu versterben.

Für das Risiko „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ zeigte die statistische Analyse mit dem AMES Score - System nur für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom einen signifikanten Unterschied für die Rezidiventstehung zwischen den Risikogruppen ($p=0,0001$), nicht jedoch für das papilläre Schilddrüsenkarzinom ($p=0,3475$). Somit war die Übertragung der AMES - Kriterien zur Einschätzung des Rezidivrisikos beim follikulären Schilddrüsenkarzinom nicht unkritisch möglich und bedarf der Korrelation zu klinischen Daten.

Kritisch wurde dazu in der Literatur angemerkt, dass das AMES Score - System trotz seiner Attraktivität für die ganze Breite der Schilddrüsenkarzinome mit follikulärem Ursprung ungeeignet sei [233] In gleicher Weise wurde in der klinischen Anwendung von Davis [252] kritisiert, dass das AMES Score-System Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom nur unzureichend in die Hoch - oder Niedrigrisikogruppen einteilen kann.

Das UICC Score-System, basierend auf der altersabhängigen TNM - Klassifikation, war initial breit konzipiert worden, um neben den papillären und follikulären auch die medullären Schilddrüsenkarzinome für das Risiko Tod erfassen zu können. Die Analyse der eigenen Patientendaten nach den Kriterien der UICC - Klassifikation ergab für das Zielkriterium „Überlebenszeit“ im Vergleich der Stadien I/II (intrathyreoidal) gegenüber den Stadien III/IV (extrathyreoidal) sowohl für das papilläre ($p=0,0002$) als auch für das follikuläre ($p=0,0185$) Schilddrüsenkarzinom statistisch signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen.

Obwohl allgemein und breit akzeptiert, sind nur wenige klinische Daten zum praktischen Nutzen der UICC - Klassifikation publiziert worden [25, 180, 187]. So hatte das UICC Score - System wie auch die anderen Score - Systeme in seiner Anwendung Grenzen. Zwar konnten grundsätzlich Gruppen von Patienten mit einem niedrigeren (I/II) und höheren (III/IV) Risiko in bezug auf das Mortalitätsrisiko beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom unterschieden werden, jedoch gab es auch Todesfälle in der Gruppe der Niedrigrisikopatienten, deren Risiko bei Anwendung des Score - Systems nicht erkannt worden waren. In früheren Arbeiten über die UICC - Klassifikation konnten diese Patienten im Stadium I und II nicht sicher identifiziert und ihre Prognose nicht richtig abgeschätzt werden [40, 187]. Andererseits konnte DeGroot [246] im Vergleich unterschiedlicher Score - Systeme (EORTC, AGES, AMES und UICC) zeigen, dass zur Risikoeinschätzung von Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom das UICC Score - System von den untersuchten das in der klinischen Anwendung zufriedenstellendste sei.

Betrachtet man die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ als Zielgröße, so bestand mit der UICC - Klassifikation lediglich für die follikulären Schilddrüsenkarzinome ein dem Rezidivrisiko entsprechender statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,0019$). Wie beim AMES Score - System war das Rezidivrisiko auch nach der UICC - Prognosefaktoren beim papillären

Schilddrüsenkarzinom im Vergleich der Patientengruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,0669$). Somit ergaben sich die gleichen Einschränkungen für den klinischen Gebrauch des UICC Score - Systems für differenzierte Schilddrüsenkarzinome wie beim AMES Score - System.

Die statistische Analyse der eigenen Patientendaten mittels DeGroot - Klassifikation als Vertreter der altersunabhängigen Score - Systeme demonstrierte beim papillären Schilddrüsenkarzinom einen signifikanten Unterschied der Klassen 1-4 in bezug auf die Überlebenszeit ($p=0,0001$) und die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ ($p=0,0002$). Nach 5 Jahren hatten 26% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen ein Rezidiv ausgebildet, während es in den Klassen 1 (eins) 2%, in drei 13% und in vier 18% waren. Patienten mit Fernmetastasen (Klasse 4:15%) wiesen nach 5 Jahren das höchste Risiko gegenüber den Klassen 1 (eins) mit 0%, zwei mit 0% und drei mit 7% auf, am papillären Schilddrüsenkarzinom zu versterben.

Beim follikulären Schilddrüsenkarzinom zeigten nach 5 Jahren das T4-Tumorstadium (Klasse 3: 50%), Fern- (Klasse 4: 44%) und Lymphknotenmetastasen (Klasse 2: 34%) das höchste Risiko für das Rezidiv ($p<0,001$) und die Fernmetastasen (Klasse 4:15%) allein das höchste Risiko, am follikulären Schilddrüsenkarzinom zu versterben ($p=0,0085$).

Im Vergleich der eigenen multivariaten Studienergebnisse für die Prognosefaktoren der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome mit den Daten der Score - Systeme ergaben sich in bezug auf die Überlebenszeit und die Zeit bis zum ersten Rezidiv die meisten Übereinstimmungen mit der Klassifikation nach DeGroot. Bei begrenzter Einsetzbarkeit auch anderer Score-Systeme [10, 252] und Problemen in der individuellen Beurteilung einzelner Patienten zeigte sich in der klinischen Anwendung das DeGroot Score-System für die eigenen Patienten am besten geeignet und anwendbar.

Primäroperation

Für die Festlegung der Operationsstrategie ist die präoperative Risikoeinschätzung einer Schilddrüsenerkrankungen hinsichtlich ihrer Malignitätswahrscheinlichkeit von entscheidender Bedeutung. Da Schilddrüsenkarzinome heute in einem früheren Stadium diagnostiziert werden [178], traten Spätsymptome kaum noch klinisch in Erscheinung. Daher wunderte es nicht, dass 29% der papillären und 36% der follikulären Schilddrüsenkarzinome erst als Zufallsbefund im Rahmen einer Operation entdeckt wurden. Dies führte nicht selten bei der Erstoperation zu einer nach onkologischen Ansprüchen nicht ausreichend radikalen Resektion, so dass unter Zuhilfenahme der Prognosefaktoren für

differenzierte Schilddrüsenkarzinome die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Nachoperation (Komplettierungsoperation) getroffen werden musste.

Auch in Strumaendemiegebieten basierte der Malignomverdacht in den häufigsten Fällen, wie auch die eigenen Daten gezeigt haben, auf einem verdächtigen Schilddrüsenknoten [60]. In ausreichend jodversorgten Gebieten, wie den USA, stützte sich der Verdacht insbesondere beim papillären Schilddrüsenkarzinom sogar in bis zu 71% auf einen vorhandenen Solitärknoten [242].

Als sensitivstes und kostengünstigstes diagnostisches Verfahren ist der Einsatz einer gezielten Ultraschalldiagnostik und der diagnostisch sicherere Umgang mit der Punktionszytologie zu fordern, um eine Verbesserung der präoperativen Diagnostik von papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen zu erreichen [253, 254]. Zwar nahm die Häufigkeit der Anwendung des Ultraschalls von 58% auf 80% im Vergleich zu einer früheren Umfrage zu [5], jedoch wurde eine verbesserte Akzeptanz der präoperativen Punktionszytologie im Vergleich zu Voruntersuchungen nicht erreicht [61, 62]. Trotz Angaben einer hohen Sensitivität von 74-93% und Spezifität von ca. 95% [255] mit deutlichen verfahrenstechnischen Verbesserungen in Spezialzentren [67] blieben die Ergebnisse der Punktionszytologie in der praktischen Anwendung (Sensitivität 73-76%, in besonders selektierten Patientengruppen bis 88%) deutlich hinter den Erwartungen zurück. Somit wurde aufgrund des geringen Einsatzes der Punktionszytologie und der in breiter Anwendung nicht erreichten Sensitivität ein wichtiges Verfahren zur präoperativen Diagnose eines papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinoms in unverantwortlicher Weise weiterhin nicht genutzt.

Bei unklarer Beurteilung der Dignität in der präoperativen Punktionszytologie oder klinischem Verdacht mit einer prä- und intraoperativen Unsicherheit ist als Operationsstrategie eine komplette Entfernung der knotentragenden Schilddrüsenhälfte (Hemithyreoidektomie) obligat und eine schnellstmögliche histologische Untersuchung durch eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik oder Schnelleinbettung zu fordern [48, 64]. Dieses Vorgehen trug neben der definitiven histologischen Abklärung mit Beurteilung des umgebenden Gewebes am besten zu einer Risikominimierung der postoperativen Morbidität im Falle einer notwendigen Nachoperation bei [256, 257].

Bei bekannter Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms basieren die Therapieempfehlungen trotz Kenntnis der Prognosefaktoren weitestgehend auf individuellen Behandlungserfahrungen [1, 27, 40, 209, 211, 256, 258, 259]. Somit verwundert es nicht,

dass eine den Prognosefaktoren angepasste Therapie heute zwar allgemein anerkannt wird [17, 34, 40, 50, 184, 256, 257, 260-262], jedoch in der klinischen Anwendung das notwendige Ausmaß und die damit verbundene onkologische Radikalität der Primäroperation beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom außerhalb von Spezialzentren nicht umgesetzt und erreicht wird.

Daneben gibt es unter den „Spezialisten“ sowohl Befürworter der Thyreoidektomie als Primäroperation [260-266] als auch Befürworter eines eingeschränkt radikalen Vorgehens, welches einem Eingriff weniger als einer Thyreoidektomie entspricht [17, 30, 31, 34, 50, 174, 267, 268].

Standardtherapie: Thyreoidektomie mit Entfernung zentraler Lymphknoten

Das angestrebte Ziel der Operation des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms basiert auch bei Niedrigrisikopatienten auf der Vermeidung von Rezidiven. Der onkologisch radikal durchgeführten Primäroperation wurde dabei die prognostische Bedeutung der Verlängerung des rezidivfreien Überlebens zugeschrieben [257, 259, 265].

Gegner der Thyreoidektomie argumentierten, dass aufgrund der geringen Inzidenz von Rezidiven eine erhöhte Mortalität nicht zu erwarten sei und eine Erhöhung der Überlebensrate beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom durch ein radikaleres Vorgehen ebenfalls nicht bewiesen sei [260, 266]. Somit bezweifelten viele Autoren einfach die Notwendigkeit der Thyreoidektomie auch bei ausgedehnten Tumoren oder bei beidseitiger Ausdehnung [5, 17].

Obwohl differenzierte Schilddrüsenkarzinome bei einseitigen Befunden trotz Kapsel- und Gefäßinvasion eine insgesamt gute Prognose zeigen [34, 50, 184], ist die Rezidivhäufigkeit bei Patienten in der Niedrig- und Hochrisikogruppe im Vergleich zwischen einseitiger und beidseitiger Primäroperation signifikant um das 2,5fache erhöht [5, 256, 269]. Beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom werden bei einer Nachbeobachtungszeit von 30 Jahren nach „subtotaler“ Schilddrüsenresektion Rezidivraten von 40% angegeben, die gegenüber 26% nach „totaler“ oder „fast totaler“ Schilddrüsenresektion statistisch signifikant erhöht sind ($p < 0,002$) [175]. Unter der klar festgelegten Operationsstrategie in der Gruppe der eigenen Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation betrug die Rezidivhäufigkeit nach der Primäroperation beim papillären Schilddrüsenkarzinom 12% mit einem Anteil von 65% Lymphknotenrezidiven und beim follikulären Schilddrüsenkarzinom 18%, von denen 58% ein Lokalrezidiv und 53% eine Fernmetastase aufwiesen.

In der Literatur wurde der Einfluss des Rezidives eher unterbewertet [5], wenn man bedenkt, dass 40-50% der verstorbenen Patienten wegen ihres zentralen oder ihres Lymphknotenrezidives starben [40, 181].

Wie die Daten der eigenen Patienten in der multivariaten Analyse zeigten, entschieden die Lymphknotenmetastasen und das Tumorstadium über das Rezidiv beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Dabei stieg die Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen mit zunehmendem Tumorstadium an [233, 234]. Die Inzidenz der zentralen, peri- und prätrachealen Lymphknotenmetastasen wurde beim papillären Schilddrüsenkarzinom in Studien mit 51% bis 96% angegeben [235-238].

Ebenso bestätigte sich ein signifikant erhöhtes Mortalitäts- und Rezidivrisiko, wenn trotz zunehmenden Tumorstadiums beim papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinom ab dem Tumorstadium T2 die Radikalität der Operation eingeschränkt blieb [9] und nicht dem Tumorstadium angepasst wurde.

Das Risiko, am differenzierten Schilddrüsenkarzinom zu versterben, zeigte sich um das 2,2-fache nach weniger ausgedehnter Primäroperation (Hemithyreoidektomie, bds. subtotale Resektion) gegenüber der totalen oder nahezu totalen Thyreoidektomie erhöht [256] und hatte einen signifikanten Einfluss auf die Sterberate im Vergleich von 9% zu 6% ($p=0,02$) [175]. Mazzaferri [259] berichtete über eine 10-Jahresmortalität nach totaler Thyreoidektomie von 0,6% und nach subtotaler Thyreoidektomie von 1,5%. Während die Mortalität bei Patienten mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation beim papillären Schilddrüsenkarzinom krankheitsbedingt 1,1% betrug, starben 6 von 105 Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom (5,7%) nach der Primär- oder Komplettierungsoperation im späteren Verlauf. DeGroot [209] berichtete über eine Mortalität beim papillären von 8,2% und beim follikulären Schilddrüsenkarzinom von 12,5%. Wu [256] gab die Mortalität bei 1224 differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mit 9% an.

Bei inkompletter Primäroperation mit Persistenz der Erkrankung war die Prognose schlechter und konnte auch bei Patienten trotz initial niedrigem Risiko zum Tode führen [256].

Somit besteht das Ziel der Primäroperation darin, eine ausreichende onkologische Radikalität zu erreichen, ohne dabei eine erhöhte postoperative Morbidität in Kauf zu nehmen. Gegner der Thyreoidektomie argumentierten, dass bei einem primär radikalen Vorgehen die postoperative Morbidität in ungerechtfertigtem Maße ansteige [34, 50, 256, 270, 271]. So wurde nach Thyreoidektomie von Rekurrenspareseraten bis zu 11% [30, 266] und von postoperativen Hypoparathyreoidismusraten bis zu 29% berichtet [30, 174, 177, 267, 272].

Gerade im eigenen Patientengut zeigte sich jedoch, dass sowohl die frühpostoperative Rekurrenspareserate als auch die Rate des frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus bei

Patienten mit auswärtig eingeschränkt durchgeführter Erstoperation und dann auswärtig zweizeitig erfolgter Komplettierungsoperation deutlich erhöht waren (23%). Insbesondere erwies sich die Komplettierungsoperation beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zur Primäroperation als der Risikoeingriff mit einer Verdoppelung der frühpostoperativen Morbidität (Rekurrensparese rate bis 25%; Hypoparathyreoidismusrate bis 28%).

Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass nicht das Operationsausmaß der Thyreoidektomie bei der Primäroperation selbst, sondern die onkologisch notwendige Vervollständigung der Erstoperation und die damit verbundene Zweit- oder Komplettierungsoperation sowie eine ggf. notwendige Rezidivoperation entscheidend für die postoperative Morbidität nach Schilddrüsenoperationen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom waren.

Aufgrund der eigenen Untersuchungen und den als statistisch signifikant nachgewiesenen Prognosefaktoren „Lymphknotenmetastasen“ und „Tumorstadium“ ist als Standardtherapie die Thyreoidektomie mit Entfernung der zentralen Lymphknoten sowohl zur Vermeidung von lokoregionären Rezidiven als auch zur Verbesserung der Überlebensrate beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, wie in der Literatur [20] beschrieben, zu fordern. Auch eine exakte Einordnung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome in die pTNM-Klassifikation ist erst durch die Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion möglich [196, 260, 266].

Bei Durchführung der Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion werden Komplettierungs- und Rezidivoperationen vermieden [1, 177, 260, 273, 274], die nach initial eingeschränkt radikalen Primäroperationen nicht selten notwendig waren, um das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko bei vorhandenen Prognosefaktoren zu senken.

Erweiterte Radikalität

Das Ausmaß und die Notwendigkeit einer Lymphknotendisektion wurden in der Literatur immer wieder kontrovers diskutiert. Dabei war allgemein bekannt, dass die Rezidive bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen bevorzugt bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N1) und bei invasivem Wachstum (T4) der Schilddrüsenkarzinome auftraten [25, 40, 64, 264, 275, 276]. Insbesondere nach eingeschränkt radikalen Primäroperationen stieg die Rezidivrate deutlich an [25, 246, 277]. So entwickelten sich, wie auch die eigenen Daten zeigen konnten, bei den papillären Schilddrüsenkarzinomen häufiger zentrale Lymphknotenrezidive und bei den follikulären Schilddrüsenkarzinomen Fernmetastasen [1, 31, 50].

Das Ergebnis der eigenen statistischen Analyse zeigte überraschend, dass im Vergleich zur Thyreoidektomie die Rezidivrate bei Patienten nach Thyreoidektomie plus Lymphknotendissektion als Primär- oder Komplettierungsoperation beim follikulären Schilddrüsenkarzinom statistisch signifikant erhöht war.

Als unabhängiger Prognosefaktor (multivariat) des follikulären Schilddrüsenkarzinoms, neben dem T4-Stadium und der Lymphknotenmetastase (N1), schien die Thyreoidektomie plus Lymphknotendissektion bei fortgeschrittenem oder generalisiertem Tumorstadium nicht mehr ausreichend onkologisch radikal zu sein, um ein Rezidiv zu verhindern. Rossi [243] berichtete in Übereinstimmung, dass alle Patienten, die nach einem Rezidiv des Schilddrüsenkarzinoms verstorbenen waren, primär bereits ein ausgedehntes, irresektables Schilddrüsenkarzinom oder Fernmetastasen aufwiesen hätten. Daher sei trotz einer onkologisch radikalen Primäroperation der Tod nicht abwendbar gewesen. 25% der Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom hätten niemals einen karzinomfreien Status erreicht [196].

Beim papillären Schilddrüsenkarzinom hatte nach einer Primär- oder Komplettierungsoperation das Operationsausmaß keine Bedeutung für die Ausbildung eines Rezidives, anders als die Lymphknotenmetastase (N1).

Hingegen war das Operationsausmaß der auswärts durchgeführten Primäroperation neben den Lymphknotenmetastasen ein unabhängiger Prognosefaktor des papillären Schilddrüsenkarzinoms. In dieser hochselektierten Gruppe mit dem erneuten Aufnahmegrund eines Rezidives waren bei der Primäroperation bereits mehr Patienten im fortgeschrittenen Karzinomstadium mittels Thyreoidektomie behandelt worden, obwohl eine Thyreoidektomie plus Lymphknotendissektion indiziert gewesen wäre. So erklärt sich, warum in dieser Patientengruppe sowohl die Thyreoidektomie als auch die Thyreoidektomie plus Lymphknotendissektion bei schon fortgeschrittenen Tumorstadien (Selektion über das Rezidiv) gegen über der eingeschränkt radikalen Operation (<Tx) ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko zeigten.

In der Gruppe der Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom nach Primär- oder Komplettierungsoperation deutet die Überlebenskurve nach Thyreoidektomie plus Lymphknotendissektion im Vergleich an, dass langfristig die Patienten in bezug auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv möglicherweise von dem radikaleren Eingriff profitieren. Dies konnte multivariat jedoch nicht statistisch belegt werden.

Auf die Überlebenszeit hatte der Prognosefaktor „Ausmaß der Primäroperation“ keinen Einfluss.

Gerade in Europa und Japan besteht die Bestrebung zur Thyreoidektomie plus Lymphknotendisektion beim papillären Schilddrüsenkarzinom >1cm [278]. In den USA wurde jedoch ein eher konservatives und weniger radikal resezierendes Vorgehen propagiert und praktiziert [278].

Da bei zunehmender Tumorgöße auch vermehrt Lymphknotenmetastasen im zervikolateralen Kompartiment zu finden waren [43, 245], stellte sich bei der Indikation zur Lymphknotendisektion die Frage nach dem Ausmaß der Lymphknotenentfernung.

Mazzaferri [1] konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied in bezug auf das Rezidiv und die Mortalität zwischen einfacher Exzision der palpablen Lymphknoten sowie systematisch modifizierter oder radikaler Halslymphknotendisektion nachweisen. Dabei war die Mortalität mit 1,7% nach Exstirpation von Lymphknoten höher als mit 0,7% nach einer systematischen Lymphknotendisektion.

Operationstechnisch reichten die Empfehlungen von der selektiven Entfernung makroskopisch veränderter Lymphknoten [34, 191] über die modifizierte Halslymphknotendisektion [64] bis hin zur prophylaktischen Lymphknotendisektion [238, 245, 279]. Frankenthaler [280] empfahl bei Patienten, die jünger als 20 Jahre alt sind, generell eine modifiziert radikale Lymphknotendisektion, da bei Jugendlichen schon primär bis zu 60% Lymphknotenmetastasen vorhanden waren. Aufgrund der erhöhten Rezidivrate bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen, wies McHenry den Nutzen eines routinemäßigen Lymphknotensamplings und im Falle der histologischen Bestätigung von Lymphknotenmetastasen einer modifiziert radikalen Halsdissektion nach [64]. Andere Autoren propagieren, wie bei den medullären Schilddrüsenkarzinomen, eine kompartmentorientierte Mikrodissektion [238].

Nach statistischer Auswertung der eigenen Patientendaten waren die Lymphknotenmetastasen beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom der entscheidende unabhängige Prognosefaktor in bezug auf das Rezidiv. Patienten profitierten von der lateralen Lymphknotendisektion jedoch nur, wenn eine intrathyreoideal umschriebene, nicht generalisierte Erkrankung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms vorlag. Für die Überlebenszeit waren die Lymphknotenmetastasen weder in der eigenen Metaanalyse noch in der multivariaten Analyse relevante Prognosefaktoren.

Hieraus ergibt sich als eigene Strategie die Indikation zur modifiziert radikalen, lateralen Lymphknotendisektion bei den Tumorstadien T3 und T4 der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome oder bei präoperativ dargestellten sowie intraoperativ getasteten Lymphknotenmetastasen. Bei T4-Schilddrüsenkarzinomen wurde eine beidseitige Lymphknotendisektion insbesondere zur Vermeidung frühzeitiger Lokalrezidive, jedoch

immer mit kurativem Therapieansatz, durchgeführt und gilt mittlerweile als obligat. Ein statistischer Vorteil für die Überlebenszeit konnte jedoch bei einer Generalisation der differenzierten Schilddrüsenkarzinome mit Fernmetastasen und ausgedehnter extrathyreoidealer Infiltration nicht festgestellt werden. Die mediastinale Lymphknotendissektion erfolgte nur bei histologischem Nachweis einer Lymphknotenmetastase im Grenzlymphknoten zum Mediastinum. Damit übersteigt die Radikalität der eigenen Strategie der Lymphknotendissektion die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie [144].

Fernmetastasen sind nach den eigenen statistischen Analysen der entscheidende und unabhängige Prognosefaktor für die Überlebensprognose beim papillären Schilddrüsenkarzinom und in Übereinstimmung mit der Literatur auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom.

Therapieansätze bei vorhandenen Fernmetastasen bleiben palliativ, so dass die Patienten an ihrer respiratorischen Insuffizienz, der Kompression großer Gefäße oder den Hirnmetastasen verstarben [202, 281-283]. Dabei ist die Lokalisation der Fernmetastasen für die Prognose durchaus von Bedeutung. Lungenmetastasen wurde aufgrund ihrer Behandlungsmöglichkeit mit einer Radiojodtherapie und Knochenmetastasen wegen ihrer lokalen Operabilität eine günstigere Prognose als Fernmetastasen der Pleura, des Gehirns, der Leber und des Perikards zugeschrieben. Sie blieben oft über Jahre in ihrer Größe gleich und zeigten keine Symptome. Bei alleiniger Radiojodtherapie wurde den Knochenmetastasen jedoch eine schlechtere Prognose als den Lungenmetastasen zugeschrieben, da nur 60% eine Radiojodaufnahme im Knochen zeigten und weniger als 5% in eine komplette Remission gebracht werden konnten [284, 285].

Trotz dieser Vorteile bzgl. Lokalisation und Behandlungsmodalität bleibt die Meinung zur Behandlung der Fernmetastasen beim papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinom diskrepant [40]. Einige Autoren befürworteten die Radiojodtherapie [286, 287], während andere in ihr keinen Nutzen sehen [289]. Unbestritten ist jedoch, dass radiojodspeichernde Metastasen eine bessere Prognose haben als die nicht speichernden [289]. Dies gilt insbesondere für Lungenmetastasen, bei denen Kinder eine Sonderstellung einnehmen, da bei ihnen Lungenmetastasen in der Häufigkeit von 6-20% übermäßig häufig auftreten [198, 290]. Die Kombination von mikronodulären Lungenmetastasen im Thoraxbild und einer Radiojodspeicherung, die bei ca. 1/3 der Jugendlichen mit Lungenmetastasen vorlag [285], verbessert die Prognose deutlich [1, 40, 177, 285, 289].

Ansonsten war die Prognose für differenzierte Schilddrüsenkarzinome im Erwachsenenalter mit nicht jodspeichernden Fernmetastasen schlecht [286, 287]. Dennoch führen wir aufgrund von subjektiven Beschwerden beim Nachweis von Fernmetastasen eine operative Entfernung der isolierten Tumorabsiedlungen des Knochens, des Gehirns und selten der Lunge durch. Zwar konnte die Prognose des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms durch die Operation nicht wesentlich verbessert werden, jedoch steigerte die Operation bei teils langen Krankheitsverläufen der Patienten, insbesondere beim follikulären Schilddrüsenkarzinom, die Lebensqualität durch die zumindest temporäre Beseitigung der Symptome [27, 36, 291]. Radiojodspeichernde, insbesondere disseminierte Lungenmetastasen wurden bevorzugt mit einer ^{131}I -Therapie behandelt.

Eingeschränkte Radikalität

Ebenso wie die Indikation zur erweiterten Radikalität wurde auch die Indikation zur eingeschränkten Radikalität des Primäreingriffes kontrovers diskutiert. Die papillären und follikulären Mikrokarzinome mit einem Durchmesser von $<1\text{cm}$ nahmen dabei eine Sonderstellung in bezug auf Prognose, Langzeitverlauf und Radikalität der Primäroperation ein. In einer Analyse der Mayoklinik verstarben 4 (2,2%) von insgesamt 182 Patienten mit einem papillären Mikrokarzinom ($<1\text{cm}$) [34]. In anderen Studien mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen wurde beim Mikrokarzinom oder T1-Tumor ($<1\text{cm}$) über keinen Todesfall berichtet [1, 170, 277].

Dennoch treten immer wieder Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und Todesfällen bei differenzierten Mikrokarzinomen auf. So konnten in Autopsiestudien bei 16% der papillären Mikrokarzinome der Schilddrüse bereits Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Bei wenigen T1-Karzinomen bestanden bereits klinisch vergrößerte Lymphknoten oder die Patienten verstarben unmittelbar an der Erkrankung [292].

Die schlechte Prognose von follikulären Schilddrüsenmikrokarzinomen wird mit dem hohen Anteil von Fernmetastasen insbesondere des Knochens, speziell in der Wirbelsäule, ohne einen palpablen Primärtumor in der Schilddrüse erklärt [291]. Mikrokarzinome der Schilddrüse ($<1\text{cm}$) metastasierten nicht selten in die paratrachealen Lymphknoten, weniger häufig in die jugulären Lymphknoten [293, 394].

Bei den eigenen Patienten, bei denen ein Mikrokarzinom (T1) der Schilddrüse diagnostiziert und operiert worden war, verstarb weder ein Patient mit einem papillären noch mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom. Rezidive wurden trotz primär eingeschränkter Radikalität des Operationsausmaßes bei Vorliegen eines T1N0 Schilddrüsenkarzinoms nicht beobachtet. Lediglich bei primär vorhandenen Lymphknotenmetastasen oder Vorliegen von

Fernmetastasen traten trotz primär radikaler Operation mit Thyreoidektomie plus Lymphknotendissektion Rezidive auf (6,3%).

Somit war bei eindeutigem Ausschluss von Lymphknoten- oder Fernmetastasen und unter strenger Indikationsstellung für Mikrokarzinome die eingeschränkt radikale der primär onkologisch radikaleren Operation gleichwertig.

In Übereinstimmung mit der Literatur zeigten die eigenen Ergebnisse, dass die Prognose der papillären und follikulären Mikrokarzinome, die häufig als Zufallsbefunde entdeckt werden, nicht allein durch die Tumorgröße (T1), sondern insbesondere durch das Vorliegen unabhängiger Prognosefaktoren, wie Lymphknoten- und Fernmetastasen, bestimmt wurde. Somit hat sich die onkologische Radikalität des Primäreingriffes an allen aktuell diagnostizierten Prognosefaktoren zu orientieren.

Nachsorge

In verschiedenen Arbeitsgruppen wurden unter Berücksichtigung unterschiedlicher Prognosefaktoren Nachbehandlungsstrategien entwickelt und definiert [1, 7, 34, 259]. Dabei zeigten sich signifikant weniger Rezidive bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (>1,5cm) nach einer Radiojodtherapie mit suppressiver T4-Medikation gegenüber Patienten mit alleiniger suppressiver T4-Medikation. Dies war der Fall ungeachtet der Tatsache, dass die Patienten mit der Radiojodtherapie sogar ungünstigere Prognosefaktoren aufwiesen [1, 295].

DeGroot [9, 246] berichtete, dass nach Radiojodtherapie unabhängig vom Ausmaß der Operation signifikant weniger Rezidive auftraten. So ergab sich die Empfehlung, eine Radiojodtherapie beim papillären Schilddrüsenkarzinom auch nach eingeschränkt radikaler Operation durchzuführen. Andere Autoren sahen keine Prognoseverbesserung durch eine Radiojodtherapie bei postoperativ verbliebenen Schilddrüsenresten [12, 25, 167].

Heute wird allgemein anerkannt, dass erst die Thyreoidektomie eine effektive postoperative Nachsorge mit Ultraschall, Szintigraphie und Thyreoglobulinkontrolle ermöglicht, was zu einer früheren Entdeckung von Schilddrüsenkarzinomrezidiven beiträgt [1, 257, 287]. Auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom gilt die Empfehlung zur Thyreoidektomie vor einer postoperativen Radiojodtherapie [12, 296].

5. Zusammenfassung

Die malignen Schilddrüsentumore zählen mit einem Anteil von 0,5%-1% aller diagnostizierten Karzinome zu den eher seltenen bösartigen Erkrankungen. 80-90% der Schilddrüsenkarzinome haben ihren Ursprung in den Thyreozyten und entwickeln sich als papilläre oder follikuläre Schilddrüsenkarzinome. Aufgrund ihres biologischen Verhaltens und der zusätzlichen Verfügbarkeit eines multimodalen Regimes für eine kurative Therapie besitzen differenzierte Schilddrüsenkarzinome eine ausgezeichnete Prognose.

Die prognosebestimmenden Faktoren und das Ausmaß der onkologisch ausreichend radikalen Primäroperation werden dennoch kontrovers diskutiert. Diese Situation rührt nicht zuletzt daher, dass trotz der Einstufung von Patienten in eine Niedrigrisikogruppe individuell Rezidive und Todesfälle auftreten. Dabei wird vor allem dem Rezidiv in der Literatur eine eher geringe Bedeutung zugeschrieben.

In einer prospektiven Verlaufsbeobachtungsstudie ergänzt durch retrospektive Datenerfassung erfüllten 608 Patienten, die zwischen 1986 und 1998 wegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf operiert wurden, die Einschlusskriterien. Die Dokumentation erfolgte standardisiert und computergestützt getrennt nach papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen. Neben den Daten einer homogenen Patientengruppe mit einer über die Jahre gleichgebliebenen Behandlungsstrategie in Form der Primär- oder Komplettierungsoperation wurden getrennt die Daten einer heterogenen Patientengruppe nach auswärts durchgeführter Primäroperation unterschiedlichen Ausmaßes analysiert. Ihr Aufnahmegrund in die Verlaufsbeobachtungsstudie war ein erneuter Rezidiveingriff an der hiesigen Institution. Die Auswertung erfolgte in bezug auf die „Überlebenszeit“ und die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“. Als potentielle Prognosefaktoren wurden das Tumorstadium (T4), die Lymphknoten- (N1) und die Fernmetastasen (M1), die Multifokalität, das Alter, das Geschlecht sowie das Ausmaß der Primäroperation univariat mittels Kaplan Meier Log Rank Test und multivariat mittels Cox Regression untersucht. Die ermittelten Verlaufsdaten wurden für die statistische Bewertung der Score - Systeme AMES, UICC und DeGroot herangezogen und nach Kaplan Meier Log Rank Test univariat ausgewertet.

Das Ziel der Studie bestand in der Überprüfung der chirurgischen Behandlungsstrategien und der etablierten Radikalitätsprinzipien unter Berücksichtigung prognoserelevanter Parameter für papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome.

Fernmetastasen sind in Übereinstimmung mit der Literatur und der eigenen multivariaten Analyse der bedeutendste unabhängige Prognosefaktor in bezug auf die Überlebenszeit des papillären Schilddrüsenkarzinoms. Bei der univariaten Analyse deutete sich dieser Einfluss auch für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom an. Bei einer jedoch zu geringen Anzahl Verstorbener (Zielkriterium) konnte aus methodischen Gründen eine multivariate Analyse nicht durchgeführt werden. Letztendlich konnte die Bedeutung der Fernmetastasen in bezug auf die Überlebensprognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms nur aufgrund von Literaturangaben bestätigt werden.

Lymphknotenmetastasen und Tumorstadium entscheiden über die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. In der eigenen multivariaten Analyse konnte in Übereinstimmung mit der Literatur die herausragende Bedeutung der Lymphknotenmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom als einzigem und beim follikulären Schilddrüsenkarzinom gemeinsam mit dem Tumorstadium als ausschlaggebenden Prognosefaktor nachgewiesen werden.

Zusätzlich zeigte die multivariate Analyse in bezug auf das Ausmaß der Primäroperation beim follikulären Schilddrüsenkarzinom, dass die onkologisch radikal durchgeführte Operation einer Thyreoidektomie plus Lymphknotendissektion des lateralen Kompartments bei fortgeschrittenem Tumorstadium und Lymphknotenmetastasen, d.h. bei einer Generalisation der Erkrankung, ein Rezidiv nicht verhindern kann.

Verschiedene Score - Systeme wurden mit unterschiedlichen Prognosefaktoren evaluiert, um Patienten in Gruppen mit niedrigem und hohem krankheitsspezifischen Mortalitätsrisiko einteilen zu können. Die Score - Systeme AMES, UICC und nach DeGroot wurden unter Zuhilfenahme der eigenen Patientendaten in bezug auf die Überlebenszeit und die Zeit bis zum ersten Rezidiv mittels Kaplan Meier Log Rank Test untersucht.

Nach dem AMES Score - System gelang eine Einteilung der Patienten in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe in bezug auf die Mortalität papillärer ($p=0,0023$) und follikulärer ($p=0,0001$) Schilddrüsenkarzinome.

In der Niedrigrisikogruppe der UICC - Stadien I/II zeigten sich im Vergleich zu den UICC - Stadien III/IV statistisch signifikante Unterschiede jeweils in bezug auf die Überlebenszeit für das papilläre ($p=0,0002$) und follikuläre ($p=0,0185$) Schilddrüsenkarzinom.

Nach DeGroot bestand das höchste Risiko, am papillären ($p=0,0001$) und follikulären ($p=0,0085$) Schilddrüsenkarzinom zu versterben, wenn Fernmetastasen nachgewiesen waren.

Bei der Risikoeinschätzung der „Zeit bis zum ersten Rezidiv“, für die die Score - Systeme eigentlich nicht bestimmt waren, zeigten die DeGroot - Klassen statistisch signifikante Unterschiede für das papilläre ($p=0,0002$) und follikuläre ($p=0,0001$) Schilddrüsenkarzinom.

Für die Festlegung einer onkologisch radikalen Operationsstrategie war die präoperative Risikoeinschätzung hinsichtlich der Malignitätswahrscheinlichkeit von entscheidender Bedeutung.

Aufgrund der hohen Operationsfrequenz von Schilddrüsenerkrankungen in Strumaendemiegebieten und den kaum noch in Erscheinung tretenden Spätsymptomen von Schilddrüsenkarzinomen verwunderte es nicht, dass 29% der papillären und 36% der follikulären Schilddrüsenkarzinome als Zufallsbefunde entdeckt wurden. Dies stellte für den Patienten meist eine schlechte Ausgangsbedingung dar, weil die Erstoperation zu einer aus onkologischer Sicht meist nicht ausreichend radikalen Operation führte. Hier bestand die Notwendigkeit unter Zuhilfenahme der entsprechenden Prognosefaktoren für das papilläre oder follikuläre Schilddrüsenkarzinom die Operation unter onkologisch kurativen Gesichtspunkten zu komplettieren. Der Zufallsbefund war schicksalhaft und trat in Spezialzentren gleichermaßen auf.

Nicht selten entsprach der Zufallsbefund einem papillären oder follikulären Mikrokarzinom T1. Bei den eigenen Patienten verstarb weder ein Patient mit einem papillären oder follikulären Mikrokarzinom der Schilddrüse, noch bildeten die Patienten ein Rezidiv beim Stadium T1N0 aus. In Autopsiestudien wiesen 16% der Mikrokarzinome der Schilddrüse bereits Lymphknotenmetastasen auf, was die überraschenden Berichte von Todesfällen bei differenzierten Mikrokarzinomen erklärt. Beim follikulären Schilddrüsenkarzinom zeigte sich ein großer Anteil von Knochenmetastasen, ohne einen palpablen Primärtumor in der Schilddrüse zu finden. Daher musste die Indikation zur eingeschränkt radikalen Primäroperation streng gestellt werden, da die Prognose der differenzierten Mikrokarzinome nicht allein von der Tumorgröße T1, sondern auch durch das Vorliegen unabhängiger Prognosefaktoren, wie Lymphknoten- und Fernmetastasen, bestimmt wird.

Wie die eigene Untersuchung nachweisen konnte, wurde in unverantwortlicher Weise die ultraschallgesteuerte Punktionszytologie sträflich vernachlässigt. Auch in Strumaendemiegebieten war dem auffälligen Schilddrüsenknoten in einer multinodösen Struma und dem kalten Einzelknoten in gleicher Weise besondere Beachtung zu schenken. Einen Karzinomverdacht präoperativ nicht abzuklären, bedeutet, eine onkologisch radikale Operation erst zweizeitig oder verzögert einzuleiten.

Daher stellt schon der Malignomverdacht hohe Ansprüche an die einzuleitende Diagnostik und die einzuschlagende Operationsstrategie. Dementsprechend ist nur bei Kenntnis dieses Vorgehens eine Operation außerhalb von Zentren bei Malignomverdacht zu rechtfertigen.

Gelang es trotz Punktionszytologie nicht, ein Schilddrüsenkarzinom sicher zu diagnostizieren, so bestand der Malignomverdacht weiter und zur Klärung der Histologie wurde eine Hemithyreoidektomie der knotentragenden Schilddrüsenseite mit Entfernung der zentralen Lymphknoten durchgeführt. Hierdurch gelang die Gewinnung einer definitiven Histologie mit Beurteilung des umgebenden Gewebes durch eine Schnellschnittuntersuchung oder Schnelleinbettung.

Bei histologisch gesicherter Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist die Standardtherapie die Thyreoidektomie mit Entfernung der zentralen Lymphknoten. Entsprechend den Prognosefaktoren Lymphknotenmetastasen beim papillären und Tumorstadium und Lymphknotenmetastasen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom in bezug auf das Rezidiv zeigte sich in der Literatur, dass das onkologisch radikale Vorgehen der Thyreoidektomie im Verlauf zu signifikant weniger Rezidiven führte als die eingeschränkt radikale Vorgehensweise. Mit zunehmendem Tumorstadium traten vermehrt zentrale Lymphknotenmetastasen auf, die die Thyreoidektomie mit Entfernung der zentralen Lymphknoten ab dem Tumorstadium T2, nicht zuletzt zur kompletten Erfassung des TNM - Stadiums, notwendig macht.

Dabei zeigten die eigenen Untersuchungen, dass nicht die frühpostoperative Morbidität nach Thyreoidektomie in ungerechtfertigtem Maße anstieg, sondern die Komplettierungsoperation beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zur onkologisch gleich radikal durchgeführten Primäroperation ein Risikoeingriff mit einer Verdoppelung der frühpostoperativen Morbidität war (Rekurrenzparese rate bis 25%, Hypoparathyreoidismusrate bis 28%).

Bei zunehmender Tumorgöße zeigten sich Lymphknotenmetastasen auch vermehrt im zervikolateralen Kompartiment. Da die Rezidive beim papillären Schilddrüsenkarzinom vermehrt in Lymphknoten auftraten, während sich die Rezidive beim follikulären Schilddrüsenkarzinom gleichermaßen als lokoregionäre oder Fernmetastasen manifestierten, war eine Erweiterung der onkologischen Radikalität auch über das Maß der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie hinaus sinnvoll. Als Strategie ist die Indikation zur Thyreoidektomie plus modifiziert radikaler, lateraler Lymphknotendissektion bei den Tumorstadien T3 und T4 der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome oder bei prä- oder intraoperativ verdächtigen und bestätigten Lymphknotenmetastasen zu fordern. Im Stadium T4 ist die Lymphknotendissektion zur Vermeidung von Lokalrezidiven obligat auf beide Halsseiten auszudehnen. Jedoch zeigten die eigenen statistischen Analysen auch,

dass beim Vorliegen eines fortgeschrittenen Karzinomstadiums (T4N1M1) die Erweiterung der onkologischen Radikalität der Primäroperation häufig das Rezidiv nicht verhindern konnte.

Fernmetastasen sind nach der eigenen statistischen Analyse der entscheidende und unabhängige Prognosefaktor für die Überlebensprognose beim papillären und nach den klinischen Daten und den Literaturangaben auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom. Therapieansätze bei synchronen Fernmetastasen bleiben palliativ. Radiojodspeichernde, insbesondere disseminierte Lungenmetastasen wurden bevorzugt mit einer ¹³¹I-Therapie behandelt. Obwohl ein Vorteil für die Überlebenszeit der Patienten nicht nachgewiesen war, erfolgte eine operative Entfernung isolierter Fernmetastasen des Knochens, des Gehirns und selten der Lunge. Durch die zumindest temporäre Beseitigung der Symptome konnte bei den teils langen Krankheitsverläufen der differenzierten Schilddrüsenkarzinome eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden.

Die Operation von Patienten mit Verdacht auf Vorliegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wird außerhalb von Zentren noch immer mit unzureichender Konsequenz ausgeführt. Das hoch sensitive und spezifische diagnostische Verfahren der ultraschallgesteuerten Punktionszytologie zur präoperativen Abklärung des Malignomverdachts wird oftmals vernachlässigt. Hier besteht die Forderung nach einer verbesserten präoperativen Diagnostik, um mehr Sicherheit für die Planung der primären operativen Radikalität zu erreichen.

Das Eingriffsausmaß im ersten Schritt bei Verdacht auf ein papilläres oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom besteht in der Hemithyreoidektomie der verdächtigen Seite mit Schnellschnittdiagnostik. Dadurch werden auf der selben Seite Komplettierungseingriffe mit einer erhöhten Morbidität konsequent vermieden.

Aufgrund der Bedeutung der Lymphknotenmetastasen und des Tumorstadiums für das Rezidiv eines papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist prinzipiell die Thyreoidektomie mit Entfernung der zentralen Lymphknoten die Standardtherapie. Sie vermeidet Zweit- und Komplettierungseingriffe.

Nur unter einer strengen Indikationsstellung kann bei den papillären und follikulären Mikrokarzinomen der Schilddrüse (T1), die häufig Zufallsbefunde darstellen, ein eingeschränkt radikales Verfahren gewählt werden. Dabei stellen in seltenen Fällen prognoserelevante Parameter, wie Lymphknoten- oder Fernmetastasen, eine Kontraindikation dar.

In den Tumorstadien T3 und T4 der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome oder bei prä- oder intraoperativ verdächtigen und bestätigten Lymphknotenmetastasen ist die Thyreoidektomie um eine laterale, modifiziert radikale Lymphknotendissektion zu erweitern.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Mazzaferri E, Jhiang S. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418-428
- 2 Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ et al.. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog* 1993; 4:25-52
- 3 Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) scientific publications No.120, 1992 (vol 6)
- 4 Hedinger CE. Histological typing of thyroid tumours. In: Hedinger CE, 2nd ed. International histological classification of tumours. Berlin: Springer-Verlag, 1988; 11:22-23
- 5 Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104:947-953
- 6 Hay ID, Grant CS, Taylor WF, et al.. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma:a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102:1088-1095
- 7 Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke M. A prognostic index for thyroid carcinoma: a study of the E.O.R.T.C thyroid cancer cooperative group. *Eur J Cancer* 1979; 15:1033-1041
- 8 Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (ed.). TNM classification of malignant tumors. International Union against Cancer (UICC). Berlin, Springer Verlag 1993 und UICC (1997) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Aufl., Wittekind CH, Wagner G (Hrsg.).Springer Verlag, Berlin
- 9 DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:414-424
- 10 Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114:1050-1058
- 11 Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1993; 72:2680-2686
- 12 Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, McDougall IR, Ain KV, Dorfman SG. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156:2165-2172

- 13 Hay ID, Feld S, Garcia M. American Association of Clinical Endocrinologists: clinical practice guidelines for the management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 1997; 3:60-71
- 14 Shaha AR, Byers RM, Terz JJ. Thyroid cancer surgical practice guidelines: scope and format of guidelines. *Oncology* 1997; 11:1228
- 15 Cady B, Rossi R, Siverman M, Wool M. Further evidence of the validity of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1985; 98:1171-1178
- 16 Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castangnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985; 55:805-828
- 17 Crile G, Antunez AR, Esselstyn CB, Hawk WA, Skillern PG. The advantages of subtotal thyroidectomy and suppression of TSH in the primary treatment of papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1985; 55:2691-
- 18 Clark OH, Levin K, Zeng QH, Greenspan FS, Siperstein AE. Thyroid cancer: the case for total thyroidectomy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:305-
- 19 Wegelin C. Schilddrüse. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histopathologie*. Hrsg. Henke F, Lubarsch O. Springer Verlag 1926; Band 8:1
- 20 Walthard B. Der Gestaltwandel der Struma maligna mit Bezug auf die Jodprophylaxe des Kropfes. *Schweiz Med Wschr* 1963; 93:809-814
- 21 Woolner LB, Bearhs OH, Blach BM, McConahey WM, Keating FR jr. Classification and prognosis of thyroid carcinoma: A study of 885 cases observed in a thirty-year period. *Am J Surg* 1961; 102:354-387
- 22 Warren S, Meissner WA. Tumors of the thyroid gland. In: *Atlas of tumor pathology*. 2nd series, fascicle 14. Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1953; 4:1-135
- 23 Hedinger C, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. In: *International histological classification of tumours*. Genf WHO 1974; 11
- 24 Galanti MR, Sparen P, Karlsson A, Grimelius L, Ekbohm A. Is residence in areas of endemic goiter a risk factor for thyroid cancer? *Int J Cancer* 1995; 61:615-621
- 25 Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:545-576
- 26 Schelfhout LJD, Creutzberg CL, Hamming JF, Fleuren GJ, Smeenk D, Hermans J, van de Velde CJH, Goslings BM. Multivariate analysis of survival in differentiated thyroid cancer. The prognostic significance of the age factor. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:331-337
- 27 Böttger T, Klupp J, Sorger K, Junginger T. Prognostisch relevante Faktoren beim follikulären Schilddrüsenkarzinom. *Langenbecks Arch Chir* 1990; 375:266-271
- 28 Christensen SB, Ljungberg O, Tibblin S. Surgical treatment of thyroid carcinoma in a defined population: 1960 to 1977. *Am J Surg* 1983; 146:349-354

- 29 Kerr DJ, Burt AD, Boyle P, MacFarlane GJ, Storer AM, Brewin TB. Prognostic factors in thyroid tumours. *Br J Cancer* 1986; 54:475-482
- 30 Farrar WB, Cooperman M, James AJ. Surgical management of papillary and follicular thyroid. *Ann Surg* 1980; 192:701-704
- 31 Starnes HF, Brooks DC, Pinkus GS Brooks JR. Surgery for thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55:1376-1381
- 32 Brooks JR, Starnes HF, Brooks DC, Pelkey JN. Surgical therapy for thyroid carcinoma: A review of 1249 solitary thyroid nodules. *Surgery* 1988; 104:949-946
- 33 Harwood, J., Clark, O., Dunphy, J.E.: Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1978; 136:107-110
- 34 McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestation, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin. Proc.* 1986; 61:978-996
- 35 Moreno-Egea A, Rodriguez-Gonzalez JM, Sola-Perez J, Soria-Cogollos T, Parrilla-Paricio P. Multivariate analysis of histopathological features as prognostic factors in patients with papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1995; 82:1092-1094
- 36 Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1578 patients. *Am J Med* 1987; 83:479-488
- 37 Tscholl-Ducommun J, Hedinger CE. Papillary thyroid carcinomas: morphology and prognosis. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1982; 396:19-39
- 38 Mizukami Y, Noguchi M, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Otake S, Nakamura S, Matsubara F. Papillary thyroid carcinoma in Kanazawa, Japan: prognostic significance of histological subtypes. *Histopathology* 1992; 20:243-250
- 39 Gorlin JB, Sallan SE. Thyroid cancer in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:649 -662
- 40 Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PPB. Pathological Tumor-Node-Metastasis (pTNM) staging for papillary an follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3553-3562
- 41 Harada T, Shimaoka K, Yakumaru K, Taniguchi T, Ito K. Prognosis of thyroid carcinoma. *Int Adv Surg Oncol* 1981; 4:83-110
- 42 Hirabayashi RN, Lindsay S. Carcinoma of the thyroid gland: a statistical study of 390 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1596-1610
- 43 Dralle H, Gimm O. Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 1996; 67:788-806
- 44 Arganini M, Behar R, Wu TC Straus F, McCormick M, DeGroot LJ, Kaplan EL. Hürthle cell tumors: A twenty-five-year experience. *Surgery* 1986; 100:1108-1114

- 45 Askanazy M. Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des M. basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. Dtsch Arch F Klin Med 1898; 61:118-186
- 46 Hurthle K. Beiträge zur Kenntnis des Sekretionsvorganges in der Schilddrüse. Arch F D Ges Physiol 1894; 56:1-44
- 47 Lindahl F. Papillary thyroid carcinoma in Denmark, 1943 – 1968. Cancer 1975; 36:540-552
- 48 Zedenius J, Auer G, Bäckdahl M, Falkmer U, Grimelius L, Lundell G, Wallin G. Follicular tumours of the thyroid gland: diagnosis, clinical aspects and nuclear DNA analysis. World J Surg 1992; 16:589-594
- 49 American Cancer Society. Facts and figures 1998. www.cancer.ca.gov.
- 50 Cady B., Sedgwick CE, Meissner WA, Bookwalter JR, Romagosa V, Werber J. Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. Ann Surg 1976;184:541-552
- 51 Staunton MD, Bourné H. Thyroid cancer in the 1980s – A decade of change. Ann Academy of Medicine 1993; 22:613-616
- 52 Lin J-D, Chao T-C, Sun J-H, Ho C. Trends in the clinical characteristics of patients with papillary thyroid carcinoma in Taiwan. Oncology 2000; 58:280-285
- 53 Noguchi S, Murakami N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. Surg Clin North Am 1987; 67:251-261
- 54 Gemenjäger E, Heitz PU, Seifert B, Martina B, Schweizer I. Differentiated thyroid carcinoma. Swiss Med WKLY 2001; 131:157-163
- 55 Franceschi S, Talamini R, Fassina A, et al.. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. Tumori 1990; 76:331-338
- 56 Franceschi S. Iodine intake and thyroid carcinoma – a potential risk factor. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998; 106:38-44
- 57 Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, et al.. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. Thyroid 1997; 7:733-741
- 58 Krisch K, Depisch D, Jakesz R, Keminger K, Kokoschka R. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom. Wiener klein. Wochenschrift 1980; 92/4:113-118
- 59 Heitz PU, Moser HR, Staub JJ. Thyroid cancer: A study of 573 thyroid tumors and 161 autopsy cases observed over a thirty-year period. Cancer 1976; 37:2329-2337
- 60 Reinwein D, Benker G, Windeck R, Eigler FW, Leder L-D, Mlynek M-L, Creutzig H, Reiners C. Erstsymptome bei Schilddrüsenmalignomen: Einfluß von Alter und Geschlecht in einem Jodmangelgebiet. Erfahrungen an 1116 Patienten. Dtsch Med Wschr 1989; 114:775-782

- 61 Emerick GT, Duh Q-Y, Siperstein, AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993; 72:3287-3895
- 62 Goretzki PE, Frilling A, Ohmann C, Wins L, Grussendorf M, Röher HD. Unterschiedliche Strategien in Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. *Chirurg* 1989; 60:398-402
- 63 Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, McConahey WM. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: Long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 1988; 104:1157-1166
- 64 McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y. Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer. *Am J Surg* 1993; 166:353-356
- 65 Shemen LJ, Chess Q. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of follicular variant of papillary thyroid cancer: therapeutic implications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119:600-602
- 66 Becouarn G, Duquesne M, Saint-Andrè JP, Bigorgne JC, Arnaud JP, Ronceray J. Bedeutung von Zytoskopie und Schnellschnittdiagnostik in der Schilddrüsenchirurgie. *Akt Chir* 1997; 32:23-30
- 67 De Micco C, Vassko V, Henry J-F. The value of thyroid peroxidase immunohistochemistry for preoperative fine-needle aspiration diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid cancer. *Surgery* 1999; 126:1200-1204
- 68 Fusco A, Grieco M, Santoro M, et al.. A new oncogene in human thyroid papillary thyroid carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature* 1987; 328:170-172
- 69 Donghi R, Sozzi G, Pierotti MA, et al.. The oncogene associated with human papillary thyroid carcinoma (PTC) is assigned to chromosome 10q11-q12 in the same region as multiple endocrine neoplasia type 2° (MEN2A). *Oncogene* 1989; 4:521-523
- 70 Grieco M, Santoro M, Berlingieri M, et al.. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human papillary carcinomas. *Cell* 1990; 60:557-563
- 71 Takahashi M, Ritz, J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, Ret, by DNA rearrangement. *Cell* 1985; 42:581-588
- 72 Ishizaka Y, Ochiai M, Tahira T, Sugimura T, Nagao M. Activation of the Ret-II oncogene without a sequence encoding a trans-membrane domain and transforming activity of two Ret-II oncogene products differing in carboxy-termini due to alternative splicing. *Oncogene* 1989; 4 789-794
- 73 Sozzi G, Pierotti MA, Miozzo M, Donghi R, Radice P, DeBenedetti V, Grieco M, Santoro M, Fusco A, Vecchio G, Mathew CGP, Ponder BAJ, Spurr NK, Della Porta G.

- Refined localization to contiguous regions on chromosome 10q of the two genes (H4 and Ret) that form the oncogenic sequence PTC. *Oncogene* 1991; 6:339-342
- 74 Pierotti MA, Santoro M, Jenkins RB, Sozzi G, Bongarzone I, Grieco M, Monzini N, Miozzo M, Hermann MA, Fusco A, Hay ID, Della Porta G, Vecchio G. Characterization of an inversion on the long arm of chromosome 10 juxtaposes D10S170 and ret and creating the oncogenic sequence Ret/PTC. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1992; 89:1616-1620
- 75 Jhiang SM, Smanik PA, Mazzaferri EL. Development of single step duplex RT-PCR detecting different forms of Ret activation and identification of a third form of in vivo Ret activation in human papillary thyroid carcinoma. *Cancer Letters* 1994; 78:69-76
- 76 Bongarzone I, Monzini N, Borrello MG, Carcano C, Ferraresi G, Arighi E, Mondellini P, Della Porta G, Pierotti MA. Molecular characterisation of a thyroid tumor-specific transforming sequence formed by the fusion of Ret tyrosine kinase and the regulatory subunit R1 alpha of cyclic AMP-dependent protein kinase. *A Molecular Cell Biology* 1993; 13:358-366
- 77 Bongarzone I, Fugazzola L, Vigneri P, Mariani L, Mondellini P, Pacini F, Basolo F, Pinchera A, Pilotti S, Pierotti MA. Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes Ret and NTRK1 in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2006-2009
- 78 Bounacer A, Wicker R, Caillou B, Cailleux AF, Sarasin A, Schlumberger M, Suarez HG. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene* 1997; 15:1263-1273
- 79 Goretzki PE, Schulte KM. Bedeutung von Onkogenen in der Entstehung und Prognose von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. *Internist* 1998; 39:584-587
- 80 Klugbauer S, Lengfelder E, Demidchik EP, Rabes HM. High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumors of children from Belarus after Chernobyl reactor accident. *Oncogene* 1995; 11:2459-2467
- 81 Ito T, Seyama T, Iwamoto KS, et al.. In vitro irradiation is able to cause RET oncogene Rearrangement. *Cancer Res* 1993; 53:2940-2943
- 82 Tallini G, Santoro M, Helie M, et al.. RET/PTC oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes. *Clin Cancer Res* 1998; 4:287-294
- 83 Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4116-4122
- 84 Viglietto G, Chiappetta G, Martinez-Tello FJ, et al. RET/PTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis. *Oncogene* 1995; 11:1207-1210

- 85 Said S, Schlumberger M, Suarez HG. Oncogenes and anti-oncogenes in human epithelial thyroid tumors. *J Endocrinol Invest* 1994; 17:371-379
- 86 Thomas GA, Bunnell H, Cook HA, Williams ED, Nerovnya A, Cherstvoy ED, Tronko ND, Bogdanova TI, Chiappetta G, Viglietto G, Pentimalli F, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Vecchio G. High prevalence of RET/PTC rearrangements in Ukrainian and Belarussian post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: a strong correlation between RET/PTC3 and the solid-follicular variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4232-4238
- 87 Mizuno T, Kyoizumi S, Suzuki T, Iwamoto KS, Seyama T. Continued expression of a tissue specific activated oncogene in the early steps of radiation-induced human thyroid carcinogenesis. *Oncogene* 1997; 15:1455-1460
- 88 Santoro M, Carlomagno F, Hay IH, et al.. Ret oncogene activation in human thyroid neoplasm is restricted to the papillary cancer subtype. *J Clin Invest* 1992; 89:1517-1522
- 89 Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, Basolo F, Demidchik EP, Miccoli P, Pinchera A, Pacini F. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3211-3216
- 90 Ishizaka Y, Kobayashi S, Ushijima T, Hirohashi S, Sugimura T. Detection of ret TPC/PTC transcripts in thyroid adenomas and adenomatous goiter by an RT-PCR method. *Oncogene* 1991; 6:1667-1672
- 91 Birnbaumer L. G proteins in signal transduction. *Annual Rev Pharmacol Toxicol* 1990; 30:675
- 92 Simon MI, Strathmann MP, Gautman N. Diversity of G proteins in signal transduction. *Science* 1991; 252:802
- 93 Bourne HR, Sanders DA, McCormick F. The GTPase super family: A conserved switch for diverse cell functions. *Nature* 1990; 348:125
- 94 Lyons J, Landis CA, Harsh G, Vallar L, Grünewald K, Feichtinger H, Duh QY, Clark OH, Kawasaki E, Bourne HR, McCormick F. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science* 1990; 249:655
- 95 Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Williams ED, Goyns M, Stinger B, Wynford-Thomas D. High frequency of RAS oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. *Oncogene* 1989; 4:159
- 96 Suarez HG, du Villard JA, Caillou B, Schlumberger M, Tubiana M, Parmentier C, Monier R. Detection of activated RAS oncogenes in human thyroid carcinomas. *Oncogene* 1988; 2:403
- 97 Namba H, Gutman RA, Matsuo K, Alvarez A, Fagin JA. H-ras protooncogene mutations in human thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:223

- 98 McCormick F. Activators and effectors of ras p21 proteins. *Curr Opin Genet Dev* 1994; 4:71
- 99 Wright PA, Williams ED, Lemoine NR, Wynford-Thomas D. Radiation-associated and spontaneous human thyroid carcinomas show a different pattern of ras oncogene mutation. *Oncogene* 1991; 6:471-473
- 100 Krenzel U, Schlichting I, Scherer A, Schumann R, Frech M, John J, Kabsch W, Pai EF, Wittinghofer A. Three dimensional structures of H-ras p21 mutants: molecular basis for their inability to function as signal switch molecules. *Cell* 1990; 62:539-548
- 101 Bond J, Dawson T, Lemoine N, Wynford-Thomas D. Effect of semi growth factors and phorbol ester on growth and survival of human thyroid epithelial cells expressing mutant ras. *Mol Carcinog* 1992; 5:129-135
- 102 Ezzat S, Zheng L, Kolenda J, Safarian A, Freeman JL, Asa SL. Prevalence of activating ras mutations in morphologically characterised thyroid nodules. *Thyroid* 1996; 6:409
- 103 Challeton C, Bounacer A, Du Villard JA, Caillou B, De Vathaire F, Monier R, Schlumberger M, Suarez HG. Pattern of ras and gsp oncogene mutations in radiation-associated human thyroid tumors. *Oncogene* 1995;11:601-603
- 104 Shi YF, Zou MJ, Schmidt H, Juhasz F, Stenszky V, Robb D, Farid NR. High rates of ras codon 61 mutation in thyroid tumours in an iodine-deficient area. *Cancer Res* 1991; 51:2690-2693
- 105 Goretzki PE, Lyons J, Stacy-Phipps S, Rosenau W, Demeure M, Clark OH, McCormick F, Röher HD, Bourne HR. Mutational activation of RAS and GSP oncogenes in differentiated thyroid cancer and their biological implications. *World J Surg* 1992; 16:576-582
- 106 Basolo F, Pinchera A, Fugazzola L, et al.. Expression of p21 ras protein as a prognostic factor in papillary thyroid cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A:171
- 107 Spambalg D, Sharifi N, Elisei R, Gross JL, Medeiros Neto G, Fagin JA. Structural studies of the thyrotropin receptor and Gs alpha in human thyroid cancers: low prevalence of mutations predicts infrequent involvement in malignant transformation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 249:655
- 108 Tonacchera M, Vitti P, Agretti P, Giulianetti B, Mazzi B, Cavaliere R, Ceccarini G, Fiore E, Viacava P, Naccarato A, Pinchera A, Chiovato L. Activating thyrotropin receptor mutations in histologically heterogeneous hyperfunctioning nodules of multinodular goiter. *Thyroid* 1998; 8:559
- 109 Suarez HG, du Villard JA, Caillou B, Schlumberger M, Tubiana M, Parmentier C, Monier R. Gsp mutations in human thyroid tumours. *Oncogene* 1991; 6:667

- 110 Gorelov VN, Röher HD, Goretzki PE. A method to increase the sensitivity of mutation specific oligonucleotide hybridization using asymmetric polymerase chain reaction (PCR). *Biochem Biophys Res Comm* 1994; 200:365-369
- 111 Matsuo K, Friedman E, Gejman PV, Fagin JA. The thyrotropin receptor (TSH-R) is not an oncogene for thyroid tumors: structural studies of the TSH-R and the alpha-subunit of Gs in human thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1446
- 112 Arturi F, Capula C, Chiefari E, Filetti S, Russo D. Thyroid hyperfunctioning adenomas with and without GSP/TSH receptor mutations show similar clinical features. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106:234
- 113 Gorelov VN, Dumon K, Barteneva NS, Palm D, Röher HD, Goretzki PE. Overexpression of Gs alpha subunit in thyroid tumors bearing a mutated Gs alpha gene. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121:219-224
- 114 Gorelov VN, Gyenes M, Naser F, Röher HD, Goretzki PE. Distribution of Gs-alpha activating mutations in human thyroid tumors measured by subcloning. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122:453-457
- 115 Di Renzo MF, Olivero M, Ferro S: Overexpression of the c-MET/HGF receptor gene in human thyroid carcinomas. *Oncogene* 1992; 7:2549-2553
- 116 Di Renzo MF, Narsimhan RP, Olivero M, Bretti S, Giordano S, Medico E, Gaglia P, Zara P, Comoglio PM: Expression of the Met/HGF receptor in normal and neoplastic human tissues. *Oncogene* 1991; 6:1997-2003
- 117 Di Renzo MF, Olivero M, Serini G et al.: Overexpression of the c-MET/HGF receptor in human thyroid carcinomas derived from the follicular epithelium. *J Endocrinol Invest* 1995; 18:134-139
- 118 Belfiore A, Gamgemi P, Santomocito MG: Prognostic value of c-MET expression in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1995;
- 119 Belfiore A, Costantino A, Gamgemi P et al.: Low/absent Met/HGF-R expression in papillary thyroid carcinomas: a prognostic factor for distant metastasis. *J Endocrinol Invest* 1996; 19:57
- 120 Eccles N, Ivan M, Wynford-Thomas D: Mitogenic stimulation of normal and oncogene-transformed human thyroid epithelial cells by hepatocyte growth factor. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 117:247-251
- 121 Schulte KM, Kostarz L, Goretzki, PE, Röher HD: Hepatocyte growth factor (HGF) is not mitogenic for human thyroid cells in primary culture. *J Endocrinol Invest* 1996; 19:25
- 122 Lemoine NR, Hughes CM, Gullick WJ, et al.: Abnormalities of the EGF receptor system in human thyroid neoplasia. *Int J Cancer* 1991; 49:558
- 123 Haugen BR, Akslen LA, Varhaug JE, et al.: Expression of c-erbB-2 protein in papillary thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 1992; 65:832

- 124 Duh QY, Gum ET, Gerend PL, Raper SE, Clark OH: Epidermal growth factor receptors in normal and neoplastic thyroid tissue. *Surgery* 1985; 98:1000
- 125 Simon D, Goretzki PE, Röher HD: The significance of c-neu und p53 in endocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 1993; 2:69-75
- 126 Auguste LJ, Masood S, Westerband A, et al.: Oncogene expression in follicular neoplasms of the thyroid. *Am J Surg* 1992; 164:592
- 127 Siperstein AE, Zeng QH, Gum ET, et al.: Adenylate cyclase activity as a predictor of thyroid tumor aggressiveness. *World J Surg* 1988; 12:528
- 128 Duh QY, Siperstein AE, Miller RA, et al.: Epidermal growth factor receptors and adenylate cyclase activity in human thyroid tissues. *World J Surg* 1990; 14:410
- 129 Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC: Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1992; 54:4855
- 130 Simon D, Goretzki PE, Gorelev V, Ebling B, Reishaus E, Lyons J, Haubruck H, Röher HD: Significance of p53 in Human Thyroid Tumors. *World J Surg* 1994; 18:535-541
- 131 Fagin FA, Matsuo K, Karmakar A, Chen DL, Tang SH, Koeffler HP: High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1993; 91:179-184
- 132 Ito T, Seyama T, Mizuno T, Tsuyama N, Hayashi T, Hayashi Y, Dohi K, Nakamura N, Akiyama M: Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Res* 1992; 52:1369
- 133 Donghi R, Longoni A, Pilotti S, Michieli P, Della PG, Pierotti MA: Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland. *J Clin Invest* 1993; 91:1753
- 134 Herrmann M, Baunoch DA, Maliarik M, et al.: p53 gene alterations in differentiated thyroid cancer. *Oncol Rep* 1995; 2:741
- 135 Wright PA, Lemoine NR, Goretzki PE, et al. : Mutation of the p53 gene in differentiated human thyroid carcinoma cell line, but not in primary thyroid tumours. *Oncogene* 1991; 6: 693-697
- 136 Goretzki PE, Gorelov VN, Dotzenrath C, Witte J, Röher HD. A frequent mutation/polymorphism in tumor suppressor gene INK 4B (MTS2) in papillary and mdullary thyroid cancer. *Surgery* 1996; 120:1081-1088
- 137 Schulte KM, Staudt S, Niederacher D, Röher HD, Goretzki PE. Loss of heterozygoty for MTS2 (p15) is rare in human thyroid malignancy. *Thyroid* 1997; 7:682
- 138 Aogi K, Kitahara K, Buley I, et al.: Telomerase activity in lesions of the thyroid: application to diagnosis of clinical samples including fine-needle aspirates. *Clin Cancer Res* 1998; 4:1965-1970

- 139 Umbricht CB, Saji M, Westra WH, et al.: Telomerase activity: a marker to distinguish follicular thyroid adenoma from carcinoma. *Cancer Res* 1997; 57:2144
- 140 Brousset P, Chaouche N, Leprat F, et al.: Telomerase activity in human thyroid carcinomas originated from the follicular cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4214
- 141 Haugen BR, Nawaz S, Markham N, et al.: Telomerase activity in benign and malignant thyroid tumors. *Thyroid* 1997; 7:337
- 142 Walgenbach, S, Junginger T. Beeinflusst der Zeitpunkt der Restthyreoidektomie die Prognose differenzierter Schilddrüsenkarzinome? *Zentralbl Chir* 2002; 127:435-438
- 143 Witte J, Goretzki PE, Röher HD. Chirurgie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome. *Onkologe* 1997; 3:22-27
- 144 Junginger Th. (Hrsg.). Leitlinien der Therapie maligner Schilddrüsentumoren. In: Grundlagen der Chirurgie. Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. 1996;3 G70:1-8
- 145 Röher HD, Simon D, Witte J, Goretzki PE. Principals of limited or radical surgery for differentiated thyroid cancer. *Thyroidol Clin Exp* 1993; 5:93-96
- 146 Goretzki PE, Simon D, Frilling A, Witte J, Reiners C, Grussendorf M, Horster FA, Röher HD. Surgical reintervention for differentiated thyroid cancer. *Br J Surg* 1993; 80:1009-1012
- 147 Schmidt KJ. Tumoren der Schilddrüse. In: Meng W (Hrsg Schilddrüsenerkrankungen. 1992; 3.Aufl. Fischer, Jena Stuttgart:288-316
- 148 Hübner M, Reiners C. Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111:1732-1734
- 149 Georgi P. Diagnose und Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Röntgenbl* 1989; 42:51-53
- 150 Reiners C, Börner W. Ein differenziertes Nachsorgeprogramm für das Schilddrüsenkarzinom. *Med Klin* 1982; 77:515-519
- 151 Reinwein D. Schilddrüsenmalignom. In: Reinwein D, Benker G (Hrsg.) Klinische Endokrinologie und Diabetologie. 1992; 2 Schattauer, Stuttgart New York:139-149
- 152 Börner, Schmidt, Ross DS. Long-term management of differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:719-739
- 153 Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3640-3645
- 154 Jaffiol C, Daures JP, Nsakala N, Guerenova J, Baldet L, Pujol P, Vannerau D, Bringer J. Long term follow up of medical treatment of differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris)* 1995; 56:119-126

- 155 Reiners C, Farahati J. Postoperative Radioiodtherapie. In: Endokrine Chirurgie, M.Rothmund (Ed.) Springer Heidelberg-New York 2000: 158-166
- 156 Georgi P, Emrich D, Heidenreich P, Moser E, Reiners C, Schicha H. Radiojodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin. Nuklearmedizin 1999; 38:221-223
- 157 Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75:714-720
- 158 Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Girelli ME, Busnardo B: Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. J Nucl Med 1993; 34:1626-1631
- 159 Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996; 37:598-605
- 160 McCarty TM, Kuhn JA, Williams WL Jr, Ellenhorn JD, O'Brien JC, Preskitt JT, Liebermann ZH, Stephens J, Odom-Maryon T, Clarke KG, Wagman LD. Surgical management of thyroid cancer invading the airway. Ann Surg Oncol 1997; 4:403-408
- 161 Reiners C, Stuschke M. Schilddrüse. In: Scherer E, Sack H (Hrsg.). Strahlentherapie– Radiologische Onkologie. 4.Auflage, Springer Berlin Heidelberg New York, 1996:401-423
- 162 Sack H, Thesen N. Bestrahlungsplanung. Thieme, Stuttgart New York, 1998; 2:122-126
- 163 Leisner B, Degelmann G, Dirr W: Behandlungsergebnisse bei Struma maligna 1960-1980. Dtsch Med Wochenschr 1982; 107:1702-1707
- 164 Tubiana M, Hadda E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. Cancer 1985; 55:2062-2071
- 165 Müller-Gärtner H-W, Brazac HT, Rehpenning W. Prognostic indices for tumor relapse and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. Cancer 1991; 67:1903-1911
- 166 Philips P, Hanzen C, Andry G, Van Houtte P, Frühling J. Postoperative irradiation for thyroid cancer. Eur J Surg Oncol 1993; 19:399-404
- 167 Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14:1063-1075

- 168 Farahati J, Reiners C, Stüben M, Müller SP, Stüben G, Sauerwein W, Sack H. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996; 77:172-180
- 169 Witte J, Schlotmann U, Simon D, Dotzenrath C, Ohmann C, Goretzki PE. Bedeutung der Lymphknotenmetastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome und C-Zell Karzinome für deren Prognose – eine Metaanalyse. *Zentralbl Chir* 1997; 122:259-265
- 170 Witte J, Dieken J, Papathanassiou D, Röher HD. Bedeutung der Lymphknoten- und Fernmetastasen für das Ausmaß der chirurgischen Therapie von papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen. *Visceralchirurgie* 2002; 37:404-409
- 171 Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-481
- 172 Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 34:187-220
- 173 Cunningham MP, Duda RB, Recant W, Chmiel JS, Sylvester J, Fremgen A. Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1990; 160: 344-347
- 174 Vickery AL, Wang CA, Walker AM. Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1987; 60:2587
- 175 Hay ID. Prognostic factors in thyroid carcinoma. *Thyroid today* 1989; 12:1-9
- 176 Shah JP, Lorre TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992; 164:658-661
- 177 Samaan NA, Mageshwari YK, Nadal S et al. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:1131-1138
- 178 Yamashita H, Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, Toda M, Nakayama I. Changing trends and prognoses for patients with papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 1998; 133:1058-1065
- 179 Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: Is Extent of surgical resection important? *Surgery* 1988; 104:954-962
- 180 Kukkonen ST, Haapiainen RK, Franssila KO, Sivula AH. 1990 Papillary thyroid carcinoma: the new, age related TNM classification system in a retrospective analysis of 199 patients. *World J Surg.* 1990; 14:837-842
- 181 Gagel RF, Goepfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *Cancer J Clin.* 1996; 46:261-283
- 182 Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factor in follicular thyroid carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1986; 10(4):246-255
- 183 Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Wool MS, Salzmann FA, Werber J. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1979; 43:810-820

- 184 Franssila K. Prognosis in thyroid carcinoma. *Cancer* 1975; 36:1138-1146
- 185 Thompson NW, Vinick AI, et al. *Endocrine surgery update*. New York: Grune and Stratton, 1983:71-84
- 186 Rossi RL, Nieroda C, Cady B, Wool MS. Malignancies of the thyroid gland: the Lahey Clinic experience. *Surg Clin North Am* 1985; 65: 211-230
- 187 Salvesen H, Njolstad PR, Akslen LA, Albrektsen G, Soreide O, Varhaug JE. Papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the p-TNM staging system. *Eur J Surg* 1992; 158:583-589
- 188 Segal K, Friedental R, Lubin E, Shvero J, Sulkes J, Feinmesser R. Papillary carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113:356-363
- 189 Tubiana M, Schlumberger M, Rougier Ph, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli J-P, Parmentier C. Long-Term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55:794-804
- 190 Harness JK, McLeod MK, Thompson NW, Noble WC, Burney RE. Deaths due to differentiated thyroid cancer: a 46-year perspective. *World J. Surg.* 1988; 12:623-629
- 191 Cady B. Surgery of thyroid cancer. *World J Surg* 1981; 5:3-14
- 192 Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE. Prognostic importance of various clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer* 1993; 29A:44-51
- 193 Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg* 1997; 174:474-476
- 194 Jensen MH, Davis RK, Derrick L. Thyroid cancer: a computer-assisted record of 5287 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102:51-65
- 195 Staunton MD, Bourne H. Malignant thyroid tumours 1932 to 1972: the outcome in 492 patients. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18:469-474
- 196 Hamming JF, van de Velde CJH, Goslings BM, Schelfhout LJDM, Fleuren GJ, Hermans J, Zwaveling A. Prognosis and morbidity after total thyroidectomy for papillary, follicular and medullary thyroid cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1317-1323
- 197 Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15:2067-2075
- 198 Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988; 61:1-6
- 199 Scheumann GFW, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994; 18:559-568

- 200 Schröder S, Baisch H, Rehpenning W, Müller-Gärtner H.-W., Schulz-Bischof K, Sablotny B, Meiners I, Böcker W, Schreiber HW. Morphologie und Prognose des folliculären Schilddrüsencarcinoms – Eine klinisch-pathologische und DNS-cytometrische Untersuchung an 95 Tumoren. *Langenbecks Arch Chir* 1987; 370:3-24
- 201 Young RL, Mazzaferri EL, Rahe AJ, Dorfman SG. Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med* 1980; 21:733-737
- 202 Tollefsen SHR, DeCosse JJ, Hutter RVP. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinical and pathological study of 70 fatal cases. *Cancer* 1964; 17:1035-1044
- 203 Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338:297-306
- 204 Hundahl SA, Flemming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53.856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998; 83:2638-2648
- 205 Nemeč J, Zamrazil V, Pohunkova D, et al. Radioiodine treatment of pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer: Results and prognostic factors. *Nuklearmedizin* 1979; 18:86-90
- 206 Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1990; 66:11-22
- 207 Farahati J, Mörtl M, Reiners C. Die Bedeutung des Lymphknotenstatus beim papillären und folliculären Schilddrüsenkarzinom für den Nuklearmediziner. *Zentralbl Chir* 2000; 125:830-834
- 208 Sanders LE, Siverman M. Follicular and Hürthle cell carcinoma : Predicting outcome and directing therapy. *Surgery* 1998; 124:967-974
- 209 DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2946-2953
- 210 Ladurner D, Hofstädter F. Zur Prognose des folliculären Schilddrüsencarcinoms im Tiroler Strumaendemiegebiet. *Langenbecks Arch Chir* 1983; 360:267-277
- 211 Van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: A nonthreatening malignancy. *Surgery* 1992; 112:1130-1138
- 212 Henderson BE, Ross RK, Pike MC et al. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982; 42:3232-3239
- 213 Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Eckhauser FE, Lloyd RV. Follicular carcinoma of the thyroid gland: trends and treatment. *Surgery* 1984; 96:972-980
- 214 Crile G Jr, Pontius KI, Hawk WA. Factors influencing the survival of patients with follicular carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gyn Obstet* 1985; 160:409-413

- 215 Schmidt RJ, Wang CA. Encapsulated follicular carcinoma of the thyroid: diagnosis, treatment and results. *Surgery* 1986; 100:1068-1076
- 216 Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, et al. Occult carcinoma of the thyroid : a systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 1993; 71:4022-4031
- 217 Galanti MR, Lambe M, Ekblom A et al. Parity and risk of thyroid cancer: a nested case-control study of a nationwide Swedish cohort. *Cancer Causes Control* 1995; 6:37-44
- 218 Galanti MR, Hansson L, Lund E, et al. Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:425-431
- 219 Kennedy RL, Darne J. The role of hCG in regulation of the thyroid gland in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:298-307
- 220 Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *Am J Epidemiol* 2000, 151:765-772
- 221 Halnan KE. Age and sex in thyroid cancer. *Cancer* 1966; 19:1534
- 222 Beaugie J M, Brown C L, Doniach I. Primary malignant tumours of the thyroid. *Br J Surg* 1976; 63:173-181
- 223 Campbell D J, Sage R H. Thyroid carcinoma – 20 years experience in a general hospital. *Br J Surg* 1975; 62:207-214
- 224 Doll R. In: Hedinger CE (ed) *Thyroid cancer*. London, Heinemann 1969: 309 (UICC Monograph)
- 225 Staunton MD, Skeet RG. Thyroid cancer: prognosis in 469 patients. *Br J Surg* 1979; 66:643-647
- 226 Woolner LB. Thyroid carcinoma: pathologic classification with data on prognosis. *Semin Nucl Med* 1971; 1:481-502
- 227 Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15698 cases from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997; 79:564-573
- 228 Rossi R, Cady B, Silverman ML, Wool MS, ReMine SG, Hodge MB, Salzman FA. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1986; 10:612-622
- 229 Rossi R, Cady B, Silverman ML, et al. Surgically incurable well-differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors and results of therapy. *Arch Surg* 1988; 123:569-574
- 230 Meybier H, Herfarth C, Wahl RA, Abel U, Tschaharghane C. Retrospektive klinische Studien als Basis für die Therapiewahl beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 1983; 54:203-210

- 231 Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck* 1996; 18:127-132
- 232 Clark OH. Predictors of thyroid tumor aggressiveness. *West J Med* 1996; 165:131-138
- 233 Simon D, Goretzki PE, Witte J, Röher HD. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1996; 20:860-866
- 234 Witte J, Goretzki PE, Dieken J, Simon D, Röher HD. Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26:1017-1022
- 235 Franzell E, Foote F. Papillary cancer of the thyroid: a review of 25 years of experience. *Cancer* 1958; 11:895-922
- 236 Cody HS, Shah JP. Locally invasive, well-differentiated thyroid cancer. 22 years experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Am J Surg* 1981; 142:480-483
- 237 Mizuno S, Funahashi H, Sugiura H, Imai T, Takeuchi M, Sato Y, Takagi H. Study on extensive lymph node dissection: metastatic lymph nodes in papillary carcinoma of the thyroid. *J Jpn Surg Soc* 1986; 87:883-888
- 238 Tisell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G, Fjalling M, Jansson S, Wingren U. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996; 20:854-859
- 239 Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85:252-254
- 240 Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998; 133:288-292
- 241 Ohshima A, Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Toda M, Koike E, Takatu K, Yamashita H. Indications for bilateral modified radical neck dissection in patients with papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Surg* 2000; 135:1194-1198
- 242 Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981; 70:511-518
- 243 Rossi RL, Cady B, Siverman ML, Wool MS, Horner TA. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1986; 10:612-622
- 244 Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Pasiaka JL, Fukuuchi A. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World J Surg.* 1992; 16:547-554
- 245 Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Suzuki A, Manabe Y. Modified neck-dissection for patients with nonadvanced, differentiated carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1988; 12:825-829
- 246 DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg* 1994; 18:123-130

- 247 Grant CS, Hay ID. Local recurrence of papillary thyroid carcinoma after unilateral or bilateral thyroidectomy. *Klin Wochenschr* 1988;342-346
- 248 Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998; 83:2638-2648
- 249 Cady B. Our AMES is true: How an old concept still hits the mark: or, risk group assignment points the arrow to rational therapy selection in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1997; 174:462-468
- 250 Cady B. Beyond risk-groups. A new look at differentiated thyroid cancer. *Surgery* 1998; 124:947-957
- 251 Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118:1131-1138
- 252 Davis NL, Bugis SP, McGregor GI, Germann E. An evaluation of prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer. *Am J Surg* 1995; 170:476
- 253 Van Herle AJ. The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982; 96:221
- 254 Rojeski T, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985; 313:428
- 255 Teuscher J, Ehrenguber H, Ballmer F. Über die präoperative Voraussage der Dignität von Strumen. *Chirurg* 1986; 57:155
- 256 Wu HS, Young MT, Ituarte PH, D'Avanzo A, Duh QY, Greenspan FS, Loh KC, Clark OH. Death from thyroid cancer of follicular cell origin. *J Am Coll Surg* 2000; 191:600-606
- 257 Schlumberger M, Travagli JP, Fragu P, Gardet P, Lumbroso J, Parmentier C. Follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma: Experience at Institut Gustave-Roussy, Villejuif. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988, 24:345-350
- 258 Martins RG, Caplan HR, Lamber PJ, Rooney B. Management of Thyroid cancer of follicular cell origin: Gundersen/Lutheran Medical Center, 1969-1995. *J Am Coll Surg* 1997; 185:388-397
- 259 Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9:421-427
- 260 Clark, O.H.: Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1982; 196:361-370
- 261 Thompson NW, Olsen WR, Hoffmann GL. The continuing development of the technique of thyroidectomy. *Surgery* 1973; 73:913-927
- 262 Reeve TS, Delbridge L, Crummer P. Total thyroidectomy in the management of differentiated thyroid cancer: a review of 258 cases. *Aust* 56:829-833

- 263 Harness JK, Fung I, Thompson NW, Burney RF, McLeod MK. Total thyroidectomy: complications and technique. *World J Surg* 1986; 10:781-786
- 264 Lennquist S. Surgical strategy in thyroid carcinoma: a clinical review. *Acta Chir Scand* 1986; 152:321-338
- 265 Block MA. Management of carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1977; 185: 133-144
- 266 Attie JN, Moskowitz GW, Margouleff D, Levy LM. Feasibility of total thyroidectomy in the treatment of thyroid carcinoma. Postoperative radioactive iodine evaluation of 140 cases. *Am J Surg* 1979; 138:555-560
- 267 Schroder DM, Chambors A, France CJ. Operative strategy for thyroid cancer. Is total thyroidectomy worth the price? *Cancer* 1986; 58:2320-2328
- 268 Beahrs OH. Surgical treatment for thyroid cancer. *Br J Surg* 1984; 71:976-979
- 269 Grant, C.S., Hay, I.D., Gough, I.R., Bergstralh, E.F., Goellner, J.R., McConahey W.M.: Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery* 1988; 104:954-962
- 270 Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. *World J Surg.* 1994; 18:552-557
- 271 Waneo HJ, Andrews W, Kaiser DL. Thyroid cancer: some basic considerations. *Ca Cancer J Clin* 1983; 33:87-97
- 272 Tollefsen HR, Shah JP, Huvos AG. Follicular carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 126; 1973:523-529
- 273 Perzik S. The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease. *Am J Surg* 1976; 132:480-483
- 274 Thompson NW Total thyroidectomy in the treatment of thyroid carcinoma. In Thompson NW, Vinic AI, eds.. *Endocrine Surgery Update*. New York, NY:Grune & Stratton Inc.; 1983:71-84
- 275 Gemenjäger E, Heitz PU, Martina B, Schweitzer I. Therapiekonzept bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom. *Praxis* 2000; 89:1179-1197
- 276 Paloyan E, et al. Guidelines for the use of radio-iodine, thyroid hormone, and treatment of metastatic disease in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7:665-680
- 277 Segal K, Raveh E, Lubin E, Abraham A, Shvero J, Feinmesser R. Well-differentiated thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol.* 1996;17:401-406
- 278 Moley JF, Wells SA. Compartment-mediated dissection for papillary thyroid cancer. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384:9-15
- 279 Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Toda M, Kawamoto H. Papillary thyroid carcinoma: modified radical neck dissection improves prognosis. *Arch Surg* 1998; 133:276-280

- 280 Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, Goepfert H. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990; 160:341-343
- 281 Silverberg SG, Hutter RVP, Foote FW, et al.. Fatal carcinoma of the thyroid . Histology, metastases and causes of death. *Cancer* 70; 25:792-802
- 282 Smith SA, Hay ID, Goellner JR, Ryan JJ, McConahey WM. Mortality from papillary thyroid carcinoma. A case-control study of 56 lethal cases. *Cancer* 1988; 62:1381-1388
- 283 Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, et al.. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4043-4049
- 284 Casara D, Rubello D, Saladini G, Gallo V, Masarotto G, Busnardo B. Distant metastases in differentiated thyroid cancer: Long-term results of radioiodine treatment and statistical analysis of prognostic factors in 214 patients. *Tumori* 1991; 77:432-436
- 285 Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, et al.. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:960
- 286 Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, et al.. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate Analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:501-508
- 287 Harness JK, Thompson NW, Sisson JC. Differentiated thyroid carcinomas. Treatment of distant metastases. *Arch Surg* 1974; 108:410-419
- 288 Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A. Survival time and cure in papillary and follicular carcinoma with distant metastases: Statistics following University of Michigan Therapy. *J Nucl Med* 1982; 23:561-568
- 289 Crile G Jr. Changing end results in patients with papillary carcinoma of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 132:460-468
- 290 Massin J-P, Savoie J-C, Garnier H, Guiraudon G, Leger FA, Bacourt F. Pulmonary Metastases in differentiated thyroid cancer. Study of 58 cases with implication for the priary tumor treatment. *Cancer* 1984; 53:982-992
- 291 Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, Samaan NA, Frankenthaler RA, Goepfert H, Cangir A, Haynie TP. Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1993; 71:1348-1352
- 292 DeGroot LJ. Radiation-associated thyroid carcinoma. Orlando 1977; FL. Grune&Stratton 1977:137
- 293 Yamashita H, Noguchi S. Murakami N, Mochizuki Y, Nakayama I. Prognosis of minute carcinoma of thyroid. Follow-up study of 49 patients. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36:1469-1475

- 294 Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, et al. Small carcinomas of the thyroid: a long-term follow-up of 867 patients. *Arch Surg* 1996; 131:187-191
- 295 Mazzaferri EL. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Oncol* 1987; 14:315-332
- 296 Tezelman S, Clark OH. Current management of thyroid cancer. *Adv Surg* 1995; 28:191-221