

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

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

Der Kapselstatus von papillären Mikrokarzinomen der Schilddrüse ist mit dem
Risiko für Lymphknotenmetastasen assoziiert.

Dissertation

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

vorgelegt von

Aline Chanab

2014

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

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

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Cupisti

Korreferent: Prof. Dr. med. Schott

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Cupisti, K., Lehwald, N., Anlauf, M., Riemer, J., Werner, T.A., Krieg, A., Witte, J., Chanab, A., Baldus, S.E., Krausch, M., Raffel, A., Herdter, C., Schott, M., Knoefel, W.T., Feb 2014, Encapsulation status of papillary thyroid microcarcinomas is associated with the risk of lymph node metastases and tumor multifocality. *Hormone and Metabolic Research*, 46 (2):138-44 (52).

I. Abstrakt

Einleitung:

Das Therapiemanagement des papillären Mikrokarzinoms der Schilddrüse wird kontrovers diskutiert. Dies gilt insbesondere dann, wenn primär aufgrund benigner Schilddrüsenerkrankungen partielle Schilddrüsenresektionen durchgeführt wurden. Seit 2003 hat sich in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf die Strategie der standard-radikalen Verfahren wie der Hemithyreoidektomie oder Thyreoidektomie in der Therapie der Struma nodosa durchgesetzt. In dieser Studie wurde der Einfluss dieser Vorgehensweise auf die Therapie des papillären Mikrokarzinoms analysiert.

Patienten und Methoden:

Zwischen 10/1992 und 12/2010 wurden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 116 Patienten mit papillären Mikrokarzinomen operiert (87 weibliche, 29 männliche Patienten, medianes Alter 49 Jahre). 80 % der papillären Mikrokarzinome wurden in der postoperativen Histologie diagnostiziert.

Ergebnisse:

65 Patienten (56%) erhielten eine ein- oder zweizeitige Thyreoidektomie, eine *near total* Thyreoidektomie oder eine *Dunhill*-Operation, wohingegen bei 46 Patienten (44%) Schilddrüsenresektionen in geringerem Ausmaß durchgeführt wurden. 50 Patienten (43%) erhielten im Anschluss eine Radiojodtherapie. Lymphknotenmetastasen konnten bei 21 Patienten (18%) gefunden werden. Die univariante Analyse ergab vier Risikofaktoren, die signifikant mit dem Risiko für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen assoziiert waren ($p < 0,05$). Dazu zählten das männliche Geschlecht ($p = 0,0108$), das Alter ($p = 0,0145$), ein Alter < 50 Jahren ($p = 0,0352$) sowie das Fehlen einer den Tumor vollständig umgebenden Kapsel ($p = 0,0103$).

In der multivariaten Analyse konnte für das Geschlecht und den Kapselstatus des Tumors eine statistische Signifikanz gezeigt werden.

Diskussion:

1. Standard-radikale Operationen wie Thyreoidektomien oder Hemithyreoidektomien in der Therapie der benignen Knotenstruma vereinfachen die Behandlung von zufällig postoperativ entdeckten papillären Mikrokarzinomen.
2. Eine ablativ Radiojodtherapie weist Lymphknotenmetastasen selbst beim papillären Mikrokarzinom nach.
3. Die Indikation für eine aggressivere Vorgehensweise sollte abhängig von der Histologie des papillären Mikrokarzinoms gestellt werden. Bei nur partiell oder nicht gekapselten Mikrokarzinomen ist das Risiko für eine minimale Resterkrankung signifikant höher als bei vollständig gekapselten Tumoren. Die WHO-Klassifikation sollte um die pflichtmäßige Angabe des Kapselstatus ergänzt werden.

Abkürzungsverzeichnis

II. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ATA	American Thyroid Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
CI	Confidence Interval
d. h.	das heißt
Et al.	Et alii/alia
EvG	Elastica van Gieson
GBq	Gigabecquerel
HL-Test	Hosmer-Lemeshow-Test
HE	Hämatoxylin-Eosin
NII.	Nodi lymphatici
OR	Odds Ratio
pTNM	pathological Tumor-Node-Metastasis
R	Residual
s.	siehe
SAS	Statistical Analysis System
s.o.	siehe oben
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organisation

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kompartimenteinteilung nach Robbins	6
Abbildung 2: Kompartimenteinteilung der zervikomediastinalen Lymphknoten	7
Abbildung 3: Vor 2003 durchgeführte Schilddrüsenoperationen beim papillären Mikrokarzinom an der Universitätsklinik Düsseldorf	30
Abbildung 4: Ab 2003 durchgeführte Schilddrüsenoperationen beim papillären Mikrokarzinom an der Universitätsklinik Düsseldorf	31
Abbildung 5: vollständig gekapseltes papilläres Mikrokarzinom in HE - Färbung (50x).....	37
Abbildung 6: vollständig gekapseltes papilläres Mikrokarzinom in EvG - Färbung (50x)	37
Abbildung 7: unvollständig gekapseltes papilläres Mikrokarzinom in HE - Färbung (50x)	37
Abbildung 8: unvollständig gekapseltes papilläres Mikrokarzinom in HE - Färbung (100x)	37
Abbildung 9: nicht gekapseltes papilläres Mikrokarzinom in HE -Färbung (100 x)	37
Abbildung 10: nicht gekapseltes papilläres Mikrokarzinom in EvG -Färbung (100 x)	37
Abbildung 11: Verteilung der Tumorgröße bei Lymphknotenmetastasen	38

Tabellenverzeichnis

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der differenzierten Schilddrüsenkarzinome 1997.....	19
Tabelle 2: TNM-Klassifikation der differenzierten Schilddrüsenkarzinome 2002.....	20
Tabelle 3: TNM-Klassifikation der differenzierten Schilddrüsenkarzinome 2009.....	21
Tabelle 4: Endgültiges Operationsausmaß der zwischen 1990 und 2010 am Universitätsklinikum Düsseldorf operierten Patienten mit papillärem Mikrokarzinom.....	26
Tabelle 5: Verteilung der Tumorgößen auf das Patientenkollektiv	35
Tabelle 6: in der Literatur beschriebene Lymphknotenmetastasen beim papillären Mikrokarzinom	43

V. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Inzidenz des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	1
1.2 Das papilläre Mikrokarzinom	2
1.2.1 Histologie des papillären Mikrokarzinoms	3
1.3 Therapiestandards	4
1.3.1 Operationsverfahren an der Schilddrüse	4
1.3.2 Zervikale Lymphknotenentfernung	5
1.3.2.1 Einteilung der zervikalen Lymphknoten	5
1.3.2.2 Verfahren der Lymphknotenentfernung	8
1.3.3 Therapie der Struma nodosa	8
1.3.4 Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	10
1.3.5 Therapie des papillären Mikrokarzinoms	11
1.4 Fragestellung.....	12
1.4.1 Primäre Fragestellung	12
1.4.2 Sekundäre Fragestellung	13
2. Patienten und Methoden	14
2.1 Operative Vorgehensweise	14
2.2 Patienten	15
2.3 Studiendesign.....	15
2.4 Histopathologie.....	17

Inhaltsverzeichnis

2.4.1 Postoperative histologische Untersuchung.....	17
2.4.2 Änderung der TNM-Klassifikation	18
2.4.3 Zweite histologische Untersuchung	22
2.5 Statistische Auswertung	22
3. Ergebnisse	25
3.1 Analyse des Patientengutes	25
3.2 Operationsstrategien	26
3.2.1 Operationsverfahren im Gesamtüberblick	26
3.2.2 Operationsverfahren in Abhängigkeit von der Radikalität	27
3.2.2.1 Gruppe 1	27
3.2.2.2 Gruppe 2	28
3.2.3 Zeitabhängige Operationsverfahren	28
3.2.3.1 Operationsverfahren vor dem Jahr 2003	28
3.2.3.2 Operationsverfahren ab dem Jahr 2003	30
3.2.4 Lymphknotenresektionen	31
3.2.4.1 Funktionelle <i>neck dissection</i>	31
3.2.4.2 Zervikozentrale Lymphknotendissektion	32
3.2.4.3 Dignität der entfernten Lymphknoten.....	33
3.3 Ablative Radiojodtherapie.....	33
3.4 Tumore	34
3.4.1 Tumorgroße.....	34

Inhaltsverzeichnis

3.4.2 Multifokalität	35
3.4.3 R-Status	35
3.4.4 Kapselstatus	36
3.5 Lymphknotenmetastasen	38
3.5.1 Verteilung der Lymphknotenmetastasen	38
3.5.2 Zusammenhang zwischen Kapselstatus und Lymphknotenmetastasen	39
3.6 Fernmetastasen	39
3.7 Follow up	39
4. Statistik	41
4.1 Univariate Analyse	41
4.2 Multivariate Analyse	41
5. Diskussion	42
6. Zusammenfassung	46
7. Literaturverzeichnis	47

1. Einleitung

1.1 Inzidenz des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

In Deutschland steht das Schilddrüsenkarzinom bei Frauen an 14. und bei Männern an 19. Stelle der Häufigkeit maligner Tumoren (1). Schilddrüsenkarzinome gehören mit 0,7 % für das männliche Geschlecht bzw. 1,9 % für das weibliche Geschlecht an allen bösartigen Tumoren zu den selteneren Tumoren des Menschen (1). Pro Jahr erkranken nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts rund 5.900 Menschen an Schilddrüsenkrebs (1). Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms wird vom Robert-Koch-Institut für Deutschland mit 3,2 bei Männern und 7,5 bei Frauen pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben (1). Somit erkranken Frauen zwei- bis viermal häufiger an Schilddrüsenkrebs als Männer. Den überwiegenden Anteil der Gesamtzahl, die sich aus differenzierten, anaplastischen und C- Zell Karzinomen zusammensetzt, machen differenzierte Schilddrüsenkarzinome aus. Unter ihnen ist wiederum das papilläre Schilddrüsenkarzinom mit 50 % – 80 % am häufigsten (2). Die Inzidenz der differenzierten Schilddrüsenkarzinome ist in den letzten Jahrzehnten weltweit angestiegen (3). Dieser Anstieg ist vornehmlich darauf zurückzuführen, dass die Anzahl an diagnostizierten papillären Karzinomen der Schilddrüse deutlich zugenommen hat (4). Überwiegend (87%) handelt es sich hierbei um papilläre Karzinome mit einem Durchmesser von ≤ 2 cm (4), was sich durch eine Weiterentwicklung der diagnostischen Mittel, vornehmlich des Ultraschalls und der Punktionszytologie, erklären lässt.

Einen wesentlichen Anteil dieser für die Inzidenzzunahme des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms verantwortlichen Gruppe machen papilläre Mikrokarzinome aus (5). Ihre Inzidenz ist in den letzten 10 Jahren um 50 % gestiegen und schätzungsweise 30 bis 40 % aller papillären Schilddrüsenkarzinome sind Mikrokarzinome (6).

1.2 Das papilläre Mikrokarzinom

Unter papillären Mikrokarzinomen versteht man nach der Klassifikation der World-Health-Organisation (WHO) uni- oder multifokal auftretende papilläre Schilddrüsenkarzinome, deren Durchmesser 1 cm oder weniger betragen (7). Ihre Prognose bezüglich des Überlebens und der lokalen Rezidivfreiheit gilt als ausgezeichnet, weil sie selten klinisch manifest werden und ihre Prävalenz in Autopsiestudien mit bis zu 36 % in der Literatur angegeben wird (8).

In der Mehrheit der Fälle werden papilläre Mikrokarzinome als Zufallsbefund im Rahmen von Schilddrüsenoperationen entdeckt (9), nicht zuletzt weil sie üblicherweise klinisch inapparent verlaufen. Bei den jährlich etwa 110.000 durchgeführten Schilddrüsenoperationen sind Strumaoperationen bei benignen Schilddrüsenerkrankungen mit einer Anzahl von circa 90.000 führend (10), sodass papilläre Mikrokarzinome in der Regel bei Patienten entdeckt werden, die wegen einer Struma nodosa operiert wurden. Da papilläre Mikrokarzinome aufgrund ihrer kleinen Größe in der Schnellschnittdiagnostik leicht übersehen werden können, werden sie in der Regel erst durch die postoperative Histologie gesichert.

Die in den letzten Jahren zu verzeichnende Inzidenzzunahme des papillären Mikrokarzinoms ist einerseits durch gründlichere histopathologische Untersuchungen von chirurgisch entferntem Schilddrüsengewebe zu erklären, andererseits steigt auch die Anzahl an papillären Mikrokarzinomen, die durch verbesserte ultrahochauflösende Ultraschalluntersuchungen und Feinnadel-Aspirationszytologien entdeckt werden (11). Da die allgemeine Empfehlung zur Feinnadel-Aspirationsbiopsie regelhaft jedoch erst bei hypofunktionellen (kalten) Knoten mit einer Größe von > 1 cm gegeben ist (10), werden papilläre Mikrokarzinome üblicherweise nicht im Rahmen von Feinnadelpunktionen detektiert. Die Gewinnung von repräsentativem Material durch eine Feinnadelbiopsie stellt sich bei sehr kleinen Knoten schwieriger dar und stellt äußerst hohe Anforderungen an den Punkteur. Die Indikation zur Feinnadelpunktion wurde bisher bei sehr kleinen Raumforderungen zurückhaltend gestellt, auch weil derartig kleine Knoten, wenn sie denn tatsächlich maligne sind, überwiegend als prognostisch günstig eingestuft werden. Neuerdings wird jedoch empfohlen, selbst Knoten zwischen 5 mm und 10 mm zu punktieren, wenn diese

sonographisch hochgradig verdächtig sind oder ein deutlich erhöhtes individuelles Risiko besteht (12). Denn auch bei kleinen Knoten muss ein erhöhtes Malignitätsrisiko befürchtet werden, da diese Tumoren ein in der Literatur zunehmend beschriebenes hohes Potential zur Lymphknotenmetastasierung zeigen (13-21). Papilläre Mikrokarzinome können selbst, wenn auch in vergleichsweise selteneren Fällen, zu sichtbaren oder palpablen zervikalen Lymphadenopathien führen und müssen somit nicht immer Zufallsbefunde sein.

1.2.1 Histologie des papillären Mikrokarzinoms

Die WHO-Klassifikation führt das papilläre Mikrokarzinom als eigenständige morphologische Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms auf (7). Histologisch unterscheidet es sich mit Ausnahme der Größe jedoch nicht von anderen papillären Schilddrüsenkarzinomen.

Histologisch kennzeichnend für das papilläre Schilddrüsenkarzinom im Allgemeinen ist ein von den Follikelzellen ausgehender maligner Tumor mit papillärer Architektur (22). Charakteristisch sind Kernveränderungen, zu denen Milchglaskerne, dachziegelartiges Überlappen der Kerne sowie Kerneinkerbungen zählen (22). In Abhängigkeit von der morphologischen Variante sind diese Kernveränderungen quantitativ sowie qualitativ unterschiedlich ausgeprägt (23). Ein weiteres nicht zwingend erforderliches Kriterium ist der Nachweis von Psammomkörperchen, unter denen man konzentrisch geschichtete Verkalkungen im Stroma versteht (22).

Es existieren verschiedene histologische Subtypen des papillären Schilddrüsenkarzinoms. 50 % aller papillären Schilddrüsenkarzinome entsprechen dem konventionellen Typ (23). Weitere histologische Subtypen sind unter anderem die follikuläre, die kolumnärzellige, die großzellige, die diffus sklerosierende, die onkozytäre sowie die solide Variante (22). Die häufigsten Vertreter nach der klassischen Variante stellen die follikuläre und die großzellige Variante dar (23).

Auch in Bezug auf das Wachstumsmuster werden histologisch Unterscheidungen getroffen. Gemäß Rosai (24) unterscheidet man vollständig gekapselte, unvollständig gekapselte und nicht gekapselte Karzinome.

An Hand von verschiedenen Studien konnte die Vermutung gestellt werden, dass der Kapselstatus der papillären Mikrokarzinome ein wesentliches Merkmal für ihr Tumorverhalten darstellt (25, 26). Tumore, die von einer vollständig intakten Kapsel umgeben sind, scheinen durch einen indolenteren Verlauf gekennzeichnet zu sein als dies bei nicht gekapselten Tumoren der Fall ist (25).

1.3 Therapiestandards

1.3.1 Operationsverfahren an der Schilddrüse

- **Isthmusresektion**

Unter einer Isthmusresektion versteht man die alleinige Resektion des prätrachealen Schilddrüsengewebes.

- **Einseitige subtotale Schilddrüsenresektion**

Die einseitige subtotale Schilddrüsenresektion umfasst die Teilentfernung eines Schilddrüsenlappens mit einem verbleibenden Parenchymrest von 1-4 ml.

- **Hemithyreoidektomie**

Die Hemithyreoidektomie, auch als Lobektomie bezeichnet, umfasst die vollständige Resektion eines Schilddrüsenlappens inklusive des Schilddrüsenisthmus und des Lobus pyramidalis.

- **Beidseitige subtotale Schilddrüsenresektion**

Die beidseitige subtotale Resektion beinhaltet die Teilentfernung beider Schilddrüsenlappen mit einem beidseitigen Parenchymrest von jeweils 1-4 ml.

- **Dunhill-Operation**

Die *Dunhill*-Operation ist nach *Sir Thomas Dunhill* benannt, der diese Operation 1907 erstmalig durchführte. Das Verfahren kombiniert die Hemithyreoidektomie der einen Seite mit einer subtotalen Schilddrüsenresektion der kontralateralen Seite. Das verbleibende Schilddrüsengewebe am oberen Pol oder dorsal hat ein Volumen von 1-4 ml.

- **Near total Thyreoidektomie**

Die *near total* Thyreoidektomie beschreibt die Entfernung des fast gesamten Schilddrüsengewebes bis auf einen verbleibenden Schilddrüsenrest von weniger als 2 Gramm bzw. weniger als 1 ml.

- **(Totale) Thyreoidektomie**

Unter einer totalen Thyreoidektomie versteht man die vollständige Entfernung des gesamten Schilddrüsengewebes inklusive des Lobus pyramidalis und des Schilddrüsenisthmus.

1.3.2 Zervikale Lymphknotenentfernung

1.3.2.1 Einteilung der zervikalen Lymphknoten

Die zervikalen Lymphknoten werden nach *Robbins* in sechs Levels mit sechs Sublevels eingeteilt (s. Abb. 1) (27).

Das Level I umfasst die submentalen und die submandibulären Lymphknoten (Nll. submentales, Nll. submandibulares):

- Sublevel I a: submentale Lymphknoten
- Sublevel I b: submandibuläre Lymphknoten

Die Level II bis IV umfassen die Gruppe der tiefen seitlichen Lymphknoten entlang der V. jugularis interna:

Einleitung

- Level II: obere laterale Gruppe der Nll. cervicales profundi (kraniojuguläre Lymphknotengruppe):
 - II a: mediale kraniojuguläre Lymphknotengruppe
 - II b: laterale kraniojuguläre Lymphknotengruppe
- Level III: mittlere laterale Gruppe der Nll. cervicales profundi (mediojuguläre Lymphknotengruppe)
- Level IV: untere laterale Gruppe der Nll. cervicales profundi (kaudojuguläre Lymphknotengruppe)

Das Level V bilden die Nll. trigoni cervicales posteriores (Accessoriusgruppe des posterioren Halsdreiecks):

- V a: kraniales posteriores Halsdreieck
- V b: kaudales posteriores Halsdreieck

Das Level VI besteht aus den Nll. cervicales anteriores (vorderes zentrales Kompartiment, para- und retropharyngeale Lymphknotengruppe).

Das Level VII bezeichnet die anteriore mediastinale Lymphknotengruppe.

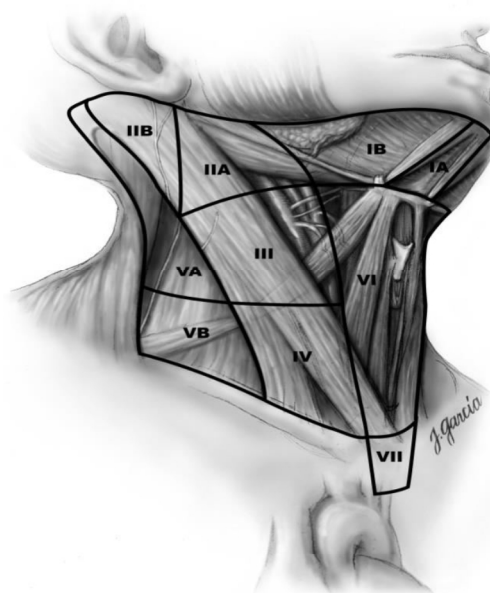


Abb. 1: Kompartimenteinteilung nach Robbins (28)

Einleitung

Eine alternative Einteilung teilt die zervikalen Lymphknoten in die Kompartimente 1 bis 4 ein (s. Abb. 2) (23).

Das Kompartiment 1 beinhaltet die zervikozentralen Lymphknoten:

- 1 a: rechtsseitiges zervikozentrales Kompartiment
- 1 b: linksseitiges zervikozentrales Kompartiment

Das Kompartiment 2 beinhaltet die rechtsseitigen zervikolateralen Lymphknoten.

Das Kompartiment 3 besteht aus den linksseitigen zervikolateralen Lymphknoten.

Das Kompartiment 4 enthält die mediastinalen Lymphknoten:

- 4 a: rechtsseitige mediastinale Lymphknoten
- 4 b: linksseitige mediastinale Lymphknoten

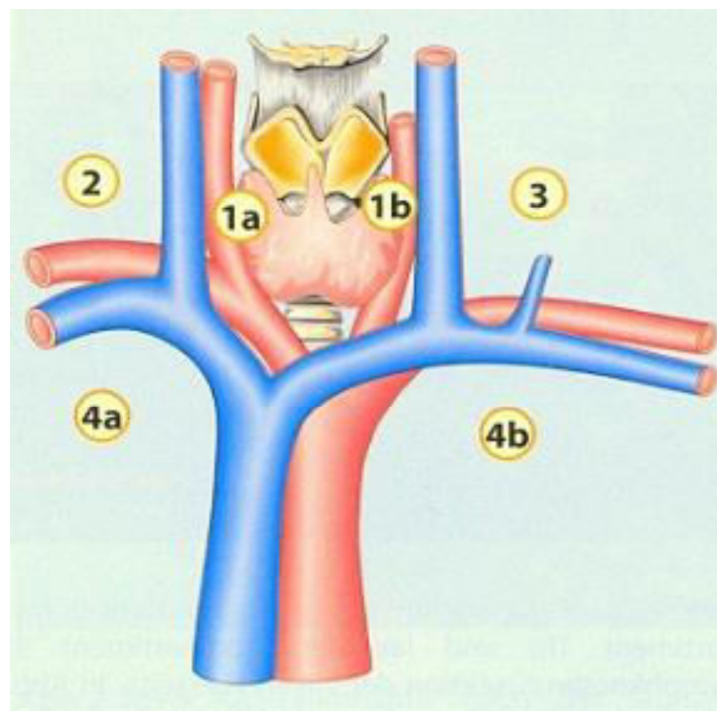


Abb. 2: Kompartimenteinteilung der zervikomediastinalen Lymphknoten (23)

1.3.2.2 Verfahren der zervikalen Lymphknotenentfernung

- **Radikale *neck dissection***

Eine radikale *neck dissection* beinhaltet die Entfernung aller zervikalen Lymphknoten einschließlich der Entfernung des M. sternocleidomastoideus, des M. sternohyoideus, des M. sternothyreoideus, und des M. omohyoideus sowie des N. accessorius und der V. jugularis interna. Die radikale *neck dissection* findet bei der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms keine standardmäßige Anwendung.

- **Modifiziert radikale *neck dissection***

Die modifiziert radikale *neck dissection* unterscheidet sich von der radikalen *neck dissection* durch die Erhaltung mindestens einer nichtlymphatischen Struktur wie des N. accessorius oder der V. jugularis interna.

- **Funktionelle *neck dissection***

Unter einer funktionellen *neck dissection* versteht man die Entfernung der zentralen und lateralen zervikalen Lymphknotenkompartimente unter Erhalt der Muskulatur, des N. accessorius sowie der V. jugularis interna.

- **Selektive *neck dissection***

Von einer selektiven *neck dissection* spricht man, wenn einer oder mehrere Lymphknotengruppen erhalten bleiben und einzelne Level ausgeräumt werden.

- **Zervikozentrale Lymphknotendisektion**

Die zervikozentralen Lymphknotendisektion umfasst die Entfernung des zentralen zervikalen Lymphknotenkompartimentes.

1.3.3 Therapie der Struma nodosa

Gemäß der AWMF-Leitlinien stehen verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung der Struma nodosa zur Verfügung. Je nach Größe, klinischer Symptomatik und Laborchemie (TSH) kann die Knotenstruma operativ,

Einleitung

radiojodtherapeutisch oder medikamentös therapiert werden. Bei symptomloser Struma nodosa ist ein abwartendes Verhalten unter Beobachtung indiziert.

Die Indikation zur chirurgischen Intervention ist zum einen dann gegeben, wenn die Struma sehr groß ist und/oder Kompressionserscheinungen vorliegen. Einen weiteren Anlass zur operativen Therapie der Struma nodosa stellt eine fokale bzw. multifokale Autonomie dar, die zu einer subklinischen oder manifesten Hyperthyreose geführt hat. Ein anderer Grund für eine chirurgische Vorgehensweise ist der Ausschluss maligner Veränderungen bei kalten Knoten. In Deutschland liegt die Relation von Eingriffen aufgrund maligner Erkrankungen zu denen bei benignen Erkrankungen der Schilddrüse bei 1:15 (10). Bei Knotenstrumen sind häufig mehrere Indikationen gleichzeitig gegeben (10).

Standardgemäß wird bei der operativen Therapie von malignitätsverdächtigen Knoten bei vorliegender Struma nodosa immer mindestens eine Hemithyreoidektomie aufgrund des Risikos eines erst postoperativ möglichen Karzinomnachweises durchgeführt. Dadurch wird die Gefahr von Komplikationen, die durch einen Zweiteingriff auf der ipsilateralen Seite erhöht wäre, minimiert.

Bei vollständig knotig durchsetztem Schilddrüsengewebe oder beim Vorkommen von multiplen Knoten in beiden Schilddrüsenlappen sollte gemäß AWMF-Leitlinie eine Thyreoidektomie oder *near total* Resektion angestrebt werden.

Bei bilateralen multinodulären Veränderungen hat sich in den letzten Jahren die Thyreoidektomie aufgrund hoher Rezidivraten von bis zu 40 % nach parenchymerhaltenden Resektionen (29, 30, 31) zunehmend etabliert. Das bis dahin bevorzugte Verfahren der morphologie- und funktionsgerechten Resektion kann im Einzelfall geprüft werden. Ein individuell angepasstes Resektionsverfahren nach Abwägung von krankheitsbedingtem und operativem Risiko steht einem Regeleingriff im Sinne der Thyreoidektomie bei Struma nodosa gegenüber.

In der 2008 erschienenen Studie von Lehwald et al. wird das von der Universitätsklinik Düsseldorf bevorzugte standard-radikale Verfahren in der Therapie der Struma nodosa im Vergleich zu funktionserhaltenden Verfahren analysiert (31).

1.3.4 Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Der Regeleingriff beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom sieht eine Thyreoidektomie mit Entfernung der angrenzenden Lymphknoten beider medialer Kompartimente, dem sogenannten zervikozentralen Kompartiment (Level VI bzw. Kompartiment 1a/1b), vor (23). Das zentrale Kompartiment beinhaltet die perithyreoidalen, die präalaryngealen sowie die prätrachealen isthmusnahen Lymphknoten. Sind Lymphknoten im Bereich der lateralen Kompartimente (Level I-V bzw. Kompartiment 2 und 3) palpatorisch oder sonographisch verdächtig oder fallen intraoperativ auf, so erfolgt eine systematische ipsilaterale und gegebenenfalls auch kontralaterale Dissektion dieser Lymphknotengruppe im Sinne einer funktionellen *neck dissection* unter Erhaltung der Vena jugularis, des Nervus accessorius und des Musculus sternocleidomastoideus (23). Abhängig von der vorliegenden Situation müssen gegebenenfalls auch die anterioren mediastinalen Lymphknoten (Level VII bzw. Kompartiment 4a/4b) entfernt werden (23).

Im Anschluss an die Operation erfolgt eine ablativ Radiojodtherapie zur Eliminierung von eventuell noch postoperativ verbliebenem Restschilddrüsengewebe und zum Ausschluss beziehungsweise Nachweis von Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen. In der klinischen Routine wird diese mit Standardaktivitäten von Jod-131, die meist bei 7-8 Gigabecquerel (GBq) liegen, durchgeführt. Leitliniengemäß können individuell angepasst Aktivitätsmengen von 4 bis 11 GBq pro Radiojodtherapie appliziert werden, innerhalb derer von einer sehr geringen Toxizität ausgegangen werden kann (10).

Durch die Radiojodtherapie werden optimale Voraussetzungen zur Nachsorge, die Jod-131-Ganzkörperszintigraphien, sonographische Kontrollen und die Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels vorsieht, geschaffen. Desweiteren werden nicht selten regionäre Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen erst nach vollständiger Ablation des Restschilddrüsengewebes detektiert. Ein entscheidendes Argument für eine Radiojodtherapie liegt zudem in der Verbesserung der Rezidiv- und Morbiditätsrate.

Wenn ein operatives Vorgehen als primäre Therapieoption nicht möglich ist, wie dies zum Beispiel bei inoperablen Tumoren oder nicht vollständig operativ entfernbaren Tumoren der Fall ist, ist ebenfalls eine Indikation zur Radiojodtherapie gegeben. Auch können Lokalrezidive, Lymphknoten- oder Fernmetastasen mittels Radiojodtherapie behandelt werden. Aber auch hier sollte zunächst überprüft werden, ob eine Operation als Verfahren der Wahl durchführbar ist.

1.3.5 Therapie des papillären Mikrokarzinoms

Die etablierte Therapie der papillären Mikrokarzinome weicht aufgrund der überaus guten Prognose der papillären Mikrokarzinome und ihrer Inzidenz in Autopsiestudien, die in der Literatur mit 3 % bis 36 % angegeben wird (32), von der üblichen therapeutischen Vorgehensweise beim Schilddrüsenkarzinom ab.

Beim papillären Mikrokarzinom hat sich ein eingeschränktes operatives Vorgehen im Sinne einer Hemithyreoidektomie der betroffenen Seite oder des Verzichtes auf eine Reoperation nach subtotaler beidseitiger Resektion etabliert. Die Voraussetzung für diese Vorgehensweise ist, dass der Tumor vollständig entfernt wurde und keine Hinweise auf eine Lymphknotenmetastasierung oder Fernmetastasen vorliegen. Ein derartiges Vorgehen wird bei einem solitären, papillären Karzinom mit einem Durchmesser von 1 cm oder weniger (T1a) als onkologisch adäquat eingestuft. Die Entfernung der Lymphknoten beider medialer Kompartimente ist für die operative Therapie des papillären Mikrokarzinoms dementsprechend bisher auch nicht indiziert. Fallen aber intraoperativ vergrößerte Lymphknoten auf, werden diese entfernt.

Im Falle von präoperativ diagnostizierten Lymphknotenmetastasen wird das papilläre Mikrokarzinom mit einer zur Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms äquivalenten Therapie behandelt.

Eine anschließende Radiojodtherapie wird im Gegensatz zur standardisierten Vorgehensweise bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mit einem Durchmesser von > 1 cm ebenfalls nicht standardmäßig empfohlen und ist zudem

Einleitung

nicht effektiv durchführbar, wenn große Reste an Schilddrüsengewebe postoperativ verbleiben.

In der Therapie des papillären Mikrokarzinoms liegen jedoch keine gültigen Leitlinien vor, sodass keine einheitliche Vorgehensweise besteht. Immer mehr Kliniken propagieren ein radikaleres chirurgisches Vorgehen, da verschiedene Studien (5, 15, 16, 20) gezeigt haben, dass papilläre Mikrokarzinome entgegen der bisher vertretenden Meinung durchaus invasives Tumorverhalten zeigen.

1.4 Fragestellung

1.4.1 Primäre Studienfrage

Das Therapiemanagement des papillären Mikrokarzinoms wird zunehmend kontrovers diskutiert und seine Therapie ist bis heute umstritten (9). Da papilläre Mikrokarzinome in der Regel ein indolentes Verhalten zeigen und aufgrund ihrer exzellenten Prognose lehnen eine Vielzahl von Autoren eine totale Thyreoidektomie und / oder eine zervikale Lymphknotendissektion nach subtotaler Thyreoidektomie ab (11, 19, 33, 34).

Im Gegensatz dazu befürworten andere Autoren eine radikalere chirurgische Vorgehensweise (8, 16, 35, 36) in Anbetracht der Tatsache, dass papilläre Mikrokarzinome multifokal oder bilateral auftreten können und eine nicht zu verachtende Tendenz zur Lymphknotenmetastasierung zeigen. Diese Problematik wird auch in einem Review von Grodski und Delbridge (9) beschrieben. Diese Kontroverse findet zudem Ausdruck darin, dass für die Therapie des papillären Mikrokarzinoms aktuell keine gültigen Leitlinien vorliegen.

Da papilläre Mikrokarzinome in der Mehrheit postoperativ gesicherte Zufallsbefunde bei an Struma nodosa operierten Patienten darstellen, stellt sich die Frage, inwieweit das chirurgische Vorgehen bei derart gutartigen Schilddrüsenerkrankungen die Therapie des papillären Mikrokarzinoms beeinflusst. Die Strategie der Universitätsklinik Düsseldorf in der Therapie der Struma nodosa hat sich in den letzten acht Jahren verändert. Bis 2003 wurde der funktionserhaltenden Schilddrüsenresektion der Vorzug gegeben und totale

Thyreoidektomien wurden weitestgehend vermieden. Seit 2003 haben sich in der Uniklinik Düsseldorf radikalere chirurgische Verfahren durchgesetzt (31). Dies bedeutet im Einzelnen, dass bei einseitiger Struma nodosa Hemithyreoidektomien und bei beidseitiger Struma nodosa Thyreoidektomien standardmäßig durchgeführt werden. Ein derart radikaleres Vorgehen beeinflusst dementsprechend auch die Behandlungsmöglichkeiten von zufällig entdeckten papillären Mikrokarzinomen. In den Fällen, in denen eine Thyreoidektomie vorausgegangen ist, ist folglich kein Bedarf eines risikobehafteten Zweiteingriffes im Sinne einer komplettierenden Thyreoidektomie gegeben. Außerdem sind mit der Entfernung der gesamten Schilddrüse optimale Voraussetzungen geschaffen, um im Anschluss an die Operation eine Radiojodtherapie durchzuführen.

In dieser Studie werden die Auswirkungen eines derart radikaleren chirurgischen Ansatzes in der Therapie der benignen Knotenstruma auf die Behandlung der papillären Mikrokarzinome analysiert.

1.4.2 Sekundäre Studienfrage

Zusätzlich war es Ziel dieser Studie Subgruppen der papillären Mikrokarzinome zu identifizieren, die durch ein aggressiveres Verhalten gekennzeichnet sind.

Prognostische Faktoren für persistierendes oder rezidivierendes Tumorleiden sowie Lymphknotenmetastasen beim papillären Mikrokarzinom sind unklar. Diskutierte Faktoren sind unter anderem das Alter, das Geschlecht, die chirurgische Vorgehensweise, die Tumorgroße, die Multifokalität sowie die Histologie des Primärtumors.

2. Patienten und Methoden

2.1 Operative Vorgehensweise

Die operative Vorgehensweise bei benigner Struma nodosa hat sich an der Universitätsklinik Düsseldorf seit dem Jahr 2003 verändert.

Bis ins Jahr 2003 wurde an der Universitätsklinik Düsseldorf die Strategie, Patienten mit benigner Struma multinodosa funktionserhaltend mit einem Restvolumen > 4 ml zu operieren, verfolgt. Dies bedeutete, dass Thyreoidektomien weitestgehend vermieden wurden, um möglichst viel intaktes Schilddrüsengewebe mit ausreichender Hormonproduktion zu erhalten. „Individuell angepasste“ Resektionen stellten zum damaligen Zeitpunkt das bevorzugte Verfahren dar. Das Ausmaß der Resektion war von der Ausprägung der Struma nodosa abhängig. Bei einigen Patienten konnte das Restvolumen einer normalgroßen Schilddrüse belassen werden, wohingegen bei anderen Patienten radikalere chirurgische Resektionen notwendig waren (31).

Seit 2003 ist das Vorgehen in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf wie in vielen anderen deutschen Kliniken auf standardisierte radikalere Operationen ausgerichtet. Seitdem ist die Hemithyreoidektomie bei einseitiger Struma nodosa und die Thyreoidektomie bei beidseitiger Struma nodosa das Verfahren der Wahl geworden. Die sogenannte *Dunhill-Operation*, unter der man eine Hemithyreoidektomie auf der einen Seite und eine subtotale oder *near total* Resektion auf der kontralateralen Seite der Schilddrüse versteht, wurde sowohl vor als auch nach 2003 durchgeführt, wenn sich die Operation auf einer Schilddrüsenseite schwierig darstellte und eine erhöhte Gefahr der Verletzung des Nervus laryngeus recurrens gegeben war.

Für die Therapie des zufällig entdeckten papillären Mikrokarzinoms bedeutete der Wechsel der operativen Strategie, dass nach 2003 im Falle einer vorausgegangenen Hemithyreoidektomie in der Mehrheit der Fälle eine komplettierende Thyreoidektomie erfolgte. Alle nach 2003 zufällig entdeckten papillären Mikrokarzinome waren somit einer Radiojodtherapie zugänglich.

Patienten, bei denen ein papilläres Mikrokarzinom präoperativ durch eine Lymphknotenbiopsie oder -exstirpation diagnostiziert wurde, erhielten zu jedem

Zeitpunkt standardmäßig eine Thyreoidektomie mit zentrozervikaler Lymphknotendissektion oder funktioneller *neck dissection*.

Die bei einigen wenigen Patienten präoperativ durchgeführten Feinnadelpunktionen ergaben bis auf vereinzelte Fälle keine verwertbaren Ergebnisse und beeinflussten das operative Vorgehen meist nicht. Diese Patienten wurden mit dem zum jeweiligen Zeitpunkt etablierten chirurgischen Vorgehen therapiert. Nur bei eindeutigem Nachweis eines papillären Mikrokarzinoms in der Feinnadelpunktionszytologie wurden auch vor 2003 Thyreoidektomien durchgeführt.

2.2 Patienten

Gegenstand dieser Studie waren Patienten, die sich in der Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf zur operativen Therapie ihrer Schilddrüsenerkrankung eingefunden hatten und bei denen ein papilläres Mikrokarzinom der Schilddrüse diagnostiziert werden konnte. Zwischen November 1990 und Dezember 2010 wurden an der Universitätsklinik Düsseldorf 116 Patienten mit papillären Mikrokarzinomen identifiziert. Initial wurde die Mehrheit der Patienten aufgrund von benignen Schilddrüsenerkrankungen an der Schilddrüse operiert. In der Regel handelte es sich dabei um das Vorliegen einer Struma nodosa. Bei diesen Patienten wurde die Diagnose eines papillären Mikrokarzinoms im Rahmen der Schnellschnittdiagnostik oder, wie es zu einem wesentlich größeren Anteil der Fall war, durch die postoperative Histologie gestellt. Eine deutlich kleinere Patientengruppe fiel bereits durch vergrößerte Lymphknoten auf. Bei diesen Patienten wurde die Diagnose eines papillären Mikrokarzinoms durch eine präoperativ durchgeführte Lymphknotenbiopsie oder – exstirpation gestellt.

2.3 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv durch Auswertung der chirurgischen Krankenakten der Patienten, die an der Universitätsklinik Düsseldorf aufgrund eines papillären Mikrokarzinoms behandelt wurden. Weiteres Untersuchungsmaterial lieferten neben den Patientenakten die Unterlagen der

Patienten und Methoden

nuklearmedizinischen Klinik sowie der Klinik für Allgemeine Pathologie und Zytopathologie des Hauses. Zu den erhobenen Parametern zählten das Geschlecht des Patienten, das Alter bei der Erstdiagnose, präoperativ erhobene Befunde, die operative Therapie, Angaben zum Tumor und zur sonstigen Schilddrüsenpathologie sowie die Radiojodtherapie.

Zu den präoperativen Befunden, die für die Studie von Bedeutung waren, zählten:

- Ergebnisse einer eventuell durchgeführten Feinnadelpunktion
- Befunde von Lymphknotenbiopsien oder - exstirpationen

Die Angaben zur operativen Therapie beliefen sich auf:

- Datum und Ausmaß der ersten Operation
- Datum und Ausmaß von weiter folgenden Operationen
- endgültige operative Therapie

Zu den erfassten Angaben zum Tumor zählten:

- Tumorgroße
- Tumorseite
- TNM-Klassifikation
- genauer Lymphknotenstatus
- R-Status
- Multifokalität
- genaue Histologie des Primärtumors
- Kapselstatus

Bei der Auswertung der Radiojodtherapien berücksichtigt wurden:

- Anzahl der Radiojodtherapien

- Einzeldosen
- Gesamtdosis
- Befunde

Die Daten wurden in einer Excel- Tabelle zusammengetragen und ausgewertet.

Das Follow up sowie die Überlebensdaten wurden prospektiv durch die lokale Tumordokumentationsstelle an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erhoben.

2.4 Histopathologie

2.4.1 Postoperative histologische Untersuchung

Die histologische Begutachtung des bei der Operation entnommenen Schilddrüsengewebes erfolgte am Institut für Pathologie und Zytopathologie der Universitätsklinik Düsseldorf. Das Gewebe wurde nach Formalinfixierung zunächst zugeschnitten und dann in Paraffin eingebettet. Von den erstellten Paraffinblöcken wurden am Mikrotom 2 bis 5 µm große Schnitte angefertigt. Nachdem diese auf Glasobjektträger aufgezogen wurden, folgte die Färbung der Schnitte mit der Hämatoxylin & Eosin (HE) – Färbetechnik. Wenn ein papilläres Mikrokarzinom bei der Begutachtung der Schnitte entdeckt wurde, wurden von der maximalen Schnittfläche des jeweiligen Tumors Paraffinblöcke und Schnitte erstellt sowie das Schilddrüsengewebe vollständig eingebettet und histopathologisch untersucht. Die Klassifikation der Tumorausbreitung erfolgte nach den jeweils zum damaligen Zeitpunkt gültigen UICC-Regeln (vergleiche 2.4.2).

Das pTNM-System beschreibt dabei die Tumorausbreitung (T), das Ausmaß des Lymphknotenbefalls (N) und die Fernmetastasen (M). Als regionäre Lymphknoten werden die zervikalen und oberen mediastinalen Lymphknoten bezeichnet (siehe 2.4.2). Die bis 2002 übliche Kennzeichnung a / b zur Beschreibung von unifokalem oder multifokalem Wachstum wurde ab 2002 durch die Kennzeichnung m beim Vorkommen von multiplen Tumoren ersetzt (36-38). Im Falle der Multifokalität wurde lediglich der Durchmesser des größten Tumors für die statistische Auswertung berücksichtigt. Desweiteren erfolgte eine Beschreibung der R-Klassifikation sowie die genaue histologische Typisierung.

2.4.2 Änderung der TNM-Klassifikation

Auch aufgrund der Sonderstellung, die das papilläre Mikrokarzinom in der Therapie von malignen Schilddrüsenerkrankungen einnimmt, wurden in den letzten Jahren mehrfache Anpassungen der TNM-Klassifikation in Bezug auf die Tumorgroße vorgenommen (s. Tabelle 1; Tabelle 2; Tabelle 3). Während in der 5. Auflage von 1997 Tumoren mit einem Durchmesser $\leq 1\text{cm}$ als T1 und Tumoren mit einem Durchmesser zwischen 1 und 4 cm als T2 eingestuft wurden (37), wurden in den folgenden TNM-Klassifikationen von 2002 und 2009 Tumoren mit einem Durchmesser von bis zu 2 cm als T1 bezeichnet (38, 39). Die gültige TNM-Klassifikation von 2009 teilt darüber hinaus Tumoren mit einem Durchmesser $\leq 1\text{cm}$ in T1a und solche mit einem Durchmesser zwischen 1 und 2 cm in T1b ein (40). Ein papilläres Mikrokarzinom ist nach der aktuellen TNM-Klassifikation folglich ein T1a- Karzinom und wird somit von den anderen T1-Karzinomen abgegrenzt.

Im Laufe der Jahre sind ebenfalls Änderungen in der N-Kategorie vorgenommen worden. Während in der TNM-Klassifikation von 1997 uneingeschränkt ipsilaterale Lymphknotenmetastasen als N1a und bi- oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen als N1b bezeichnet wurden (37), erhalten in den Klassifikationen von 2002 und 2009 nur Lymphknotenmetastasen im Level VI die Bezeichnung N1a (38, 39). Sowohl ipsilaterale Lymphknotenmetastasen der Level I, II, III, IV und V als auch ipsilaterale, obere mediastinale Lymphknoten und bi- oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen werden in den Klassifikationen von 2002 und 2009 N1b klassifiziert (38, 39).

In der Folge sind die drei letzten TNM-Klassifikationen von 1997, 2002 und 2009 aufgeführt.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der differenzierten Schilddrüsenkarzinome 1997 (37)

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	≤ 1 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	> 1 cm und ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	> 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T4	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse
a/b	Jede T-Kategorie kann weiter unterteilt werden in a) Solitärer Tumor b) Multifokaler Tumor (der größte Tumorherd ist für die Klassifikation bestimmend)
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten
N1b	Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder in mediastinalen Halslymphknoten
pN0	Selektive <i>neck dissection</i> und histologische Untersuchung von 6 oder mehr Lymphknoten ohne Befund

Tabelle 2 : TNM-Klassifikation der differenzierten Schilddrüsenkarzinome 2002 (38)

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	≤ 2 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	> 2 cm und ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	> 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse, oder Tumor jeder Größe mit minimaler extrathyroidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den Musculus sternothyreoideus oder in das perithyreoidale Weichgewebe)
T4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subcutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, Nervus laryngeus recurrens
T4b	Tumor infiltrierte die prävertebrale Faszia, mediastinale Gefäße oder umschließt die Arteria carotis
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen prälaryngeal und Delphi-Lymphknoten)
N1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
pN0	Selektive Lymphknotendissektion und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten aber nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden.

Tabelle 3 : TNM-Klassifikation der differenzierten Schilddrüsenkarzinome 2009 (39)

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T1a	Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T1b	Tumor mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse, oder Tumor mit minimaler extrathyroidaler Ausbreitung (d.h. Ausbreitung in den Musculus sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichgewebe)
T4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subcutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, Nervus laryngeus recurrens
T4b	Tumor infiltriert die prävertebrale Faszia, mediastinale Gefäße oder umschließt die Arteria carotis
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen prälaryngeal und Delphi-Lymphknoten)
N1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen (Level I, II, III, IV und V) oder retropharyngealen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
pN0	Selektive Lymphknotendissektion und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten aber nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden.

Für alle aufgeführten TNM-Klassifikationen gültig:

MX	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

2.4.3 Zweite histologische Untersuchung

Für diese Studie haben Priv. Doz. Dr. med. M. Anlauf und Prof. S. E. Baldus, Institut für Pathologie der Universitätsklinik Düsseldorf, die in HE-Färbung vorliegenden Schnitte ein weiteres Mal unabhängig voneinander begutachtet. Den Pathologen war dabei die Krankengeschichte der Patienten nicht bekannt.

Ein wesentliches Kriterium bei dieser zweiten Befundung der papillären Mikrokarzinome stellte der Kapselstatus dar, zu dem in histologischen Befunden nicht standardgemäß Stellung bezogen werden muss und der aus diesem Grund auch in den Befunden unseres Patientenkollektivs lückenhaft festgehalten war. Gemäß Rosai (40) wurde der Kapselstatus in drei Kategorien eingeteilt.

Zu diesen Kategorien zählten:

- das Vorhandensein einer das papilläre Mikrokarzinom vollständig umgebenden, intakten kollagenen Kapsel (vollständige Kapsel)
- das Fehlen einer kollagenen Kapsel und/oder strahlenförmige Ausläufer des papillären Mikrokarzinoms mit Sklerose und Infiltration des angrenzenden Schilddrüsengewebes (keine Kapsel)
- eine partielle Kapsel mit Unterbrechung

Für das in den Ergebnissen angeführte Bildmaterial (s. Abb. 6 - 11) wurde zur besseren Darstellung des Kapselstatus eine Auswahl an repräsentativen Schnitten jeder Kategorie zusätzlich in der Elastica von Giesson - Färbung angefertigt.

2.5 Statistische Auswertung

Die Daten wurden aus EXCEL unter dem Betriebssystem Windows 2007 in eine SAS-Datenbank überführt. Die statistische Auswertung der 116 Patienten erfolgte mit SAS-PC 9.2 (SAS Institute, Cary, USA). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ definiert.

Zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Risikofaktoren für aggressives Verhalten von papillären Mikrokarzinomen wurden logistische Regressionsverfahren (SAS: PROC LOGISTIC) eingesetzt. Dabei stellte das

Auftreten von Lymphknotenmetastasen den zu beurteilenden Endpunkt dar. Die Einflüsse der Risikofaktoren wurden in Form von *Odds Ratios* ermittelt, die angeben, in welchem Maße der Risikofaktor die Wahrscheinlichkeit eines Patienten bestimmt, den Endpunkt zu erleben.

Die Vorgehensweise wurde in zwei Stufen unterteilt. Zunächst wurden aus einer vorgegebenen Anzahl von Einflussgrößen in Einzelanalysen (*univariat screening*) diejenigen gesucht, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Eintreten des Endpunktes zeigten. In einem zweiten Schritt wurden alle Variablen mit einem statistisch nachgewiesenen Einfluss (*Chi-Square-Test*) innerhalb eines Simultanmodelles (*multivariat screening*) untersucht und im Anschluss die *Odds Ratio* bestimmt.

Für die Beurteilung eines Risikofaktors waren folgende Kenngrößen relevant:

1. *Odds Ratio*:

Der Wert zeigt eine Zunahme ($OR > 1$) oder Abnahme des Risikos ($OR < 1$), wenn sich die Codierung der Risikovariablen um eine Einheit erhöht (z.B. bedeutet eine OR von 1.5 eine Risikozunahme um 50 %, eine OR von 0.6 eine Abnahme um 40 %).

2. *CI-*, *CI+*:

CI- und *CI+* zeigen die linke und rechte Grenze des 95%-Konfidenzintervalles für die *Odds Ratio* an.

3. *P-Wert*:

Der *p*- Wert zeigt an, ob die Einflussgröße einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Endpunktvariablen besitzt. *Odds Ratios* mit nicht signifikanten *p*-Werten sind für eine Beurteilung nicht relevant. Werte von $p < 0.05$ wurden als signifikant, Werte mit $0.05 < p < 0.10$ als Trend betrachtet.

4. c-Wert (Konkordanz-Index):

Dem c-Wert entspricht die Fläche unter der *Receiver – Operator –* Kurve des Modells und nimmt Werte zwischen 0.5 und 1 an. Je größer der c-Wert ist, umso besser beschreibt das Modell die Daten.

Eine Bewertung des c-Wertes kann anhand folgender Einteilung vorgenommen werden:

- 0.5 – 0.75: ausreichend
- 0.75 – 0.92: gut
- 0.92 – 0.97: sehr gut
- 0.97 – 1.00: exzellent

5. Hosmer-Lemeshow-Test:

Der *Hosmer-Lemeshow*-Test ist ein statistischer Test (HL-Test) zur Güte der Modellanpassung (*goodness of fit*).

Die Nullhypothese des Tests lautet:

Das Modell ist zur Beschreibung der Daten geeignet. Bei statistischer Signifikanz ist die Güte des Modelles zweifelhaft und die ermittelten Kenngrößen sind mit Vorsicht zu interpretieren.

Odds Ratios mit statistisch signifikantem P-Wert in den Simultan-Modellen waren sinnvoll interpretierbar, wenn deren c-Wert ausreichend hoch (etwa größer 0.65) und der HL-Test nicht signifikant ausfiel.

Die statistische Prüfung der Daten erfolgte durch Herrn Dr. Dieter Hafner (Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie).

3. Ergebnisse

3.1 Analyse des Patientengutes

Von den in dem Zeitraum von November 1990 bis Dezember 2010 behandelten 116 Patienten, bei denen ein papilläres Mikrokarzinom diagnostiziert werden konnte, waren 87 Patienten (75 %) weiblichen und 29 Patienten (25 %) männlichen Geschlechts. Entsprechend ergibt dies eine Ratio von 3:1. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 49 Jahre, wobei der jüngste Patient 12 Jahre alt und der älteste Patient 75 Jahre alt war. Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des Alters zeigten sich nur geringfügig. Der Altersdurchschnitt der Frauen lag bei 50 Jahren (Intervall 12 bis 75 Jahre), während der Altersdurchschnitt der Männer bei 49 Jahren lag (Intervall 29 bis 75 Jahre).

Bei 11 Patienten (9 %) wurde die Diagnose des papillären Mikrokarzinoms durch die Entfernung oder Biopsie eines klinisch apparenten Lymphknotens vor der primären Schilddrüsenoperation gestellt. Jeder dieser Patienten erhielt im Anschluss eine Thyreoidektomie mit zentrozervikaler Lymphknotendisektion oder funktioneller *neck dissection*.

Bei weiteren 10 Patienten (9 %) konnte die Diagnose intraoperativ durch eine Schnellschnittuntersuchung gestellt werden. Fünf dieser Patienten erhielten eine Thyreoidektomie, ein Patient eine Dunhill-Operation, zwei Patienten eine bilaterale subtotale Schilddrüsenresektion und zwei eine Hemithyreoidektomie.

In 2 Fällen (3 %) konnte durch eine präoperativ durchgeführte Feinnadelpunktion ein papilläres Mikrokarzinom nachgewiesen werden. Beide Patienten erhielten folglich eine Thyreoidektomie.

In der Mehrheit der Fälle (n = 93; 80 %) wurde das papilläre Mikrokarzinom durch die postoperative Histologie gesichert.

3.2 Operationsstrategien

3.2.1 Operationsverfahren im Gesamtüberblick

Bei den 116 Patienten des Patientenkollektivs wurden zwischen den Jahren 1990 und 2003 verschiedene Operationsverfahren der Schilddrüsenchirurgie angewandt.

Unterschieden wurde zwischen einer (totalen) Thyreoidektomie, einer *near total* Thyreoidektomie, einer *Dunhill*-Operation, einer beidseitigen subtotalen Schilddrüsenresektion, einer beidseitigen „weniger als subtotalen“ Schilddrüsenresektion, einer Hemithyreoidektomie, einer einseitigen subtotalen Schilddrüsenresektion und einer Isthmusresektion. Die Verfahren wurden bereits in der Einleitung erläutert (1.3.1).

Insgesamt erhielten als endgültiges Operationsausmaß 35 Patienten eine einzeitige Thyreoidektomie, 20 Patienten eine zweizeitige Thyreoidektomie, 2 Patienten eine *near total* Thyreoidektomie, 19 Patienten eine *Dunhill*-Operation, 17 Patienten eine beidseitige subtotale Schilddrüsenresektion, 9 Patienten eine beidseitige „weniger als subtotale“ Schilddrüsenresektion, 8 Patienten eine Hemithyreoidektomie, 5 Patienten eine einseitige subtotale Resektion und 1 Patient eine Isthmusresektion (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Endgültiges Operationsausmaß der zwischen 1990 und 2010 am Universitätsklinikum Düsseldorf operierten Patienten mit papillärem Mikrokarzinom

Operationsverfahren	Patientenanzahl n	Prozentualer Anteil %
Einzeitige Thyreoidektomie	35	30
Zweizeitige Thyreoidektomie	20	17
<i>near total</i> Thyreoidektomie	2	2
<i>Dunhill</i> -Operation	19	16
Beidseitige subtotale Resektion	17	15
Beidseitige „weniger als subtotale“ Resektion	9	8
Hemithyreoidektomie	8	7
Einseitige subtotale Resektion	5	4
Isthmusresektion	1	1

3.2.2 Operationsverfahren in Abhängigkeit von der Radikalität

In Abhängigkeit von der Radikalität des chirurgischen Verfahrens wurde das Patientenkollektiv in 2 Gruppen eingeteilt.

Unter der Gruppe 1 wurden Patienten zusammengefasst, bei denen primär radikalere Operationsverfahren durchgeführt wurden.

Dazu zählten:

- totale Thyreoidektomie
- *near total* Schilddrüsenresektion
- *Dunhill*-Operation

Die Gruppe 2 umfasste Patienten mit primär weniger radikalen Schilddrüsenoperationen.

Zu diesen zählten:

- beidseitige subtotale Schilddrüsenresektion
- beidseitige „weniger als subtotale“ Schilddrüsenresektion
- Hemithyreoidektomie
- einseitige subtotale Schilddrüsenresektion
- Isthmusresektion

3.2.2.1 Gruppe 1

60 von 116 Patienten (52 %) erhielten primär entweder eine Thyreoidektomie (n = 35, 30 %), eine *near total* Thyreoidektomie (n = 3, 3 %) oder *Dunhill*-Operation (n = 22, 19 %).

56 dieser 60 Patienten (93 %) wurden kein weiteres Mal operiert.

3 Patienten mit vorausgegangener *Dunhill*-Operation und 1 Patient mit vorheriger *near total* Resektion (7 %) erhielten in einem Zweiteingriff eine Komplettierungsthyreoidektomie.

Ergebnisse

Bei den übrigen 21 Patienten mit vorausgegangener *Dunhill*-Operation (n = 19) oder *near total* Resektion (n = 2) wurde auf eine vervollständigende Rest-Thyreoidektomie verzichtet.

3.2.2.2 Gruppe 2

Bei 56 der 116 Patienten (48 %) wurden primär Operationen durchgeführt, deren Umfang geringer als eine Thyreoidektomie oder *Dunhill*-Operation war.

9 dieser 56 Patienten (16 %) erhielten beidseitige „weniger als subtotale“ Resektionen, 23 Patienten (41 %) beidseitige subtotale Schilddrüsenresektionen, 7 Patienten (13 %) einseitige subtotale Schilddrüsenresektionen, 14 Patienten (25 %) eine Hemithyreoidektomie und 3 Patienten Isthmusresektionen (5 %).

16 dieser 56 Patienten (29 %) erhielten nach der Diagnose eine komplettierende Thyreoidektomie, wohingegen bei 40 Patienten (71 %) auf einen Zweiteingriff verzichtet wurde.

Die Entscheidung für oder gegen einen Zweiteingriff war abhängig von dem Zeitpunkt, zu dem die Patienten operiert wurden.

Alle 61 Patienten (53 %) ohne Komplettierungsoperation (ergeben sich aus Gruppe 1 (n = 21) und 2 (n = 40): Patienten, deren endgültiges Operationsausmaß weniger als eine Thyreoidektomie betrug) wurden vor 2003 operiert.

3.2.3 Zeitabhängige Operationsverfahren

3.2.3.1 Operationsverfahren vor dem Jahr 2003

Vor dem Jahr 2003 wurden 90 Patienten (78 %) mit einem papillären Mikrokarzinom der Schilddrüse an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf operiert.

Bei 56 dieser 90 Patienten (62 %) wurden Operationen durchgeführt, deren endgültiges chirurgisches Ausmaß geringer als eine Thyreoidektomie war.

Im Einzelnen waren dies:

- 2 *near total* Schilddrüsenresektionen

Ergebnisse

- 14 *Dunhill*-Operationen
- 8 Hemithyreoidektomien
- 5 einseitige subtotale Schilddrüsenresektionen
- 17 beidseitige subtotale Schilddrüsenresektionen
- 9 beidseitige „weniger als subtotale“ Schilddrüsenresektionen
- 1 Isthmusresektion

18 der 90 Patienten (20 %) wurden vor 2003 primär thyreoidektomiert.

Eine primäre Thyreoidektomie erfolgte vor 2003 bei prä- oder intraoperativ gesichertem papillärem Mikrokarzinom.

Bei 10 dieser 18 primär thyreoidektomierten Patienten (56 %) wurde die Diagnose eines papillären Mikrokarzinoms präoperativ durch eine Lymphknotenbiopsie oder - exstirpation gestellt.

Bei 5 Patienten (28 %) konnte in der Schnellschnittuntersuchung ein papilläres Mikrokarzinom gefunden werden.

Bei den übrigen 3 Patienten (17 %) ergab eine präoperativ durchgeführte Feinnadelaspirationsbiopsie den Nachweis eines papillären Mikrokarzinoms.

16 weitere der 90 Patienten (18 %) erhielten in einem Zweiteingriff eine komplettierende Thyreoidektomie.

Gründe für einen Zweiteingriff im Sinne einer komplettierenden Thyreoidektomie vor 2003 waren:

- Multifokalität (63 %)
- der postoperative, histologische Nachweis von Metastasen in miterfassten Lymphknoten (6 %)
- Verdacht auf ein Rezidiv des papillären Mikrokarzinoms (6 %)
- gleichzeitiges Vorhandensein eines follikulären Karzinoms (19 %)
- postoperative Komplikationen im Sinne von Nachblutungen (6 %)

Ergebnisse

Die Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Verteilung der vor 2003 an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführten Operationen beim papillären Mikrokarzinom.

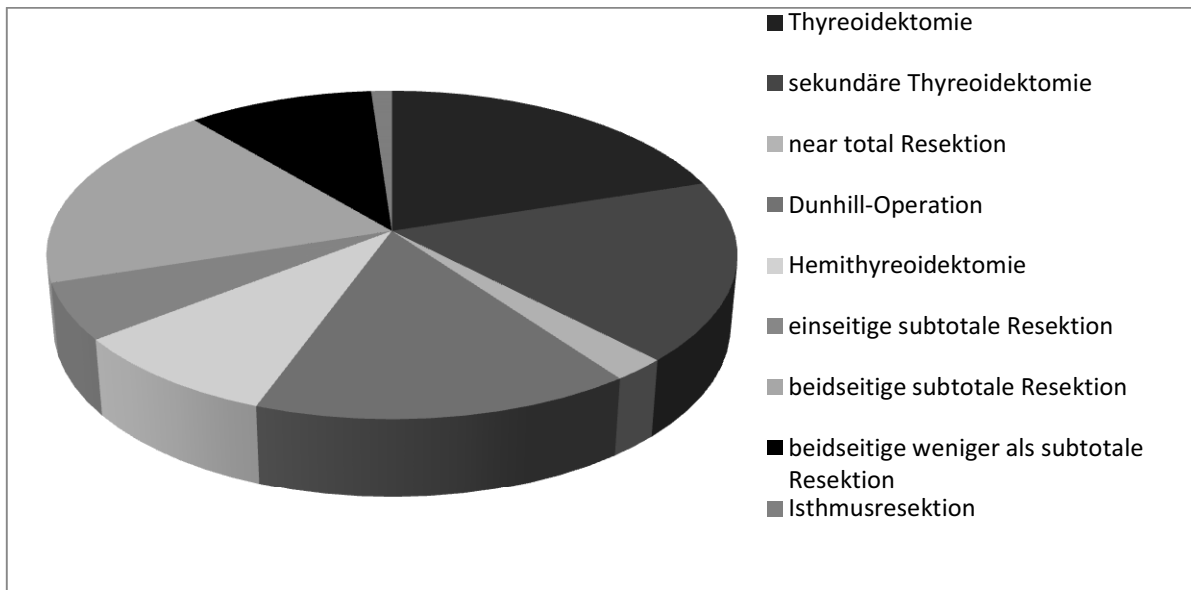


Abb. 3: vor 2003 durchgeführte Schilddrüsenoperationen beim papillären Mikrokarzinom an der Universitätsklinik Düsseldorf

3.2.3.2 Operationsverfahren ab dem Jahr 2003

Ab dem Jahr 2003 wurden 26 Patienten (22 %) mit papillärem Mikrokarzinom der Schilddrüse an der Universitätsklinik Düsseldorf operiert (s. Abb.4).

Seit 2003 wurden weitestgehend Operationen mit einem chirurgischen Ausmaß, das mindestens dem einer *Dunhill*-Operation entspricht, durchgeführt (n = 22, 85 %).

5 dieser 22 Patienten erhielten eine *Dunhill*-Operation (23 %), während 17 Patienten (77 %) initial thyreoidektomiert wurden.

Nur 4 der 26 Patienten (15 %) erhielten primär eine Operation, deren Ausmaß geringer als eine *Dunhill*-Operation war. Jeder von ihnen wurde in einem zweiten Eingriff restthyreoidektomiert.

Anlässe für eine vervollständigende Zweitoperation waren in diesen 4 Fällen je:

- ein postoperativer histologischer Nachweis von Lymphknotenmetastasen
- eine unvollständige Resektion des Tumors (R1)

Ergebnisse

- ein multifokales Wachstum
- eine primär auswärtige Operation

Diese 4 Patienten wurden alle im Jahre 2003 operiert.

Die angeführte Grafik zeigt die Verteilung der ab 2003 durchgeführten Operationsverfahren.

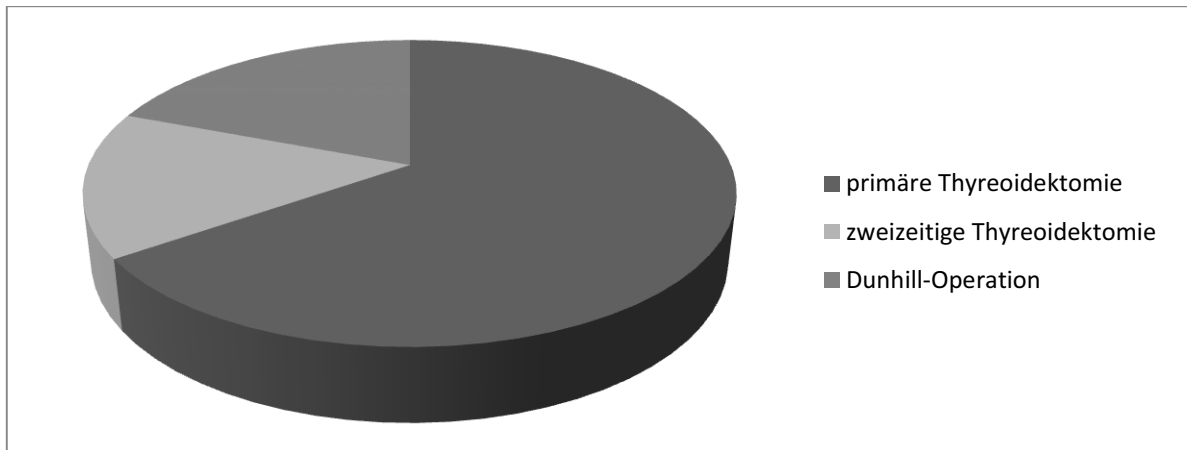


Abb. 4 : ab 2003 durchgeführte Schilddrüsenoperationen beim papillären Mikrokarzinom an der Universitätsklinik Düsseldorf

3.2.4 Lymphknotenresektionen

Bei 26 von 116 Patienten (23 %) wurden im Rahmen der operativen Therapie Lymphknoten entfernt. Dabei wurde entweder das Verfahren der zentrozervikalen Lymphknotendissektion oder das der funktionellen *neck dissection* angewandt.

3.2.4.1 Funktionelle *neck dissection*

Bei 22 von 26 Patienten mit Lymphknotenentfernungen (85 %) führten wir ein- oder zweizeitige Thyreoidektomien mit funktioneller *neck dissection* durch.

Bei 11 der 22 Patienten (50 %), die eine Thyreoidektomie mit funktioneller *neck dissection* erhielten, war die Diagnose von Lymphknotenmetastasen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms präoperativ durch die histologische Untersuchung verdächtiger Lymphknoten gestellt worden.

Bei 5 Patienten (23 %) wurde nach vorausgegangener Thyreoidektomie und Nachweis von jodspeichernden Lymphknoten in der Radiojodtherapie in einem weiteren chirurgischen Eingriff eine funktionelle *neck dissection* durchgeführt.

Ergebnisse

Ein Patient (5 %) erhielt nach der postoperativ histologisch gestellten Diagnose eines papillären Mikrokarzinoms mit miterfassten, befallenen Lymphknoten im Rahmen der Komplettierungsoperation eine funktionelle *neck dissection*.

5 Patienten (23 %) erhielten prophylaktisch eine funktionelle *neck dissection*:

- Einer dieser 5 Patienten erhielt eine Thyreoidektomie mit funktioneller *neck dissection* nach Diagnosestellung des papillären Mikrokarzinoms durch eine präoperative Feinnadelaspirationsbiopsie
- Bei 3 dieser Patienten wurde innerhalb der Schnellschnittuntersuchung die Diagnose eines papillären Mikrokarzinoms gestellt
- Ein Patient mit einem multifokalen, den gesamten Schilddrüsenlappen durchsetzenden papillären Mikrokarzinom erhielt bei einem Komplettierungseingriff eine prophylaktische *neck dissection*

3.2.4.2 Zervikozentrale Lymphknotendisektion

Eine zentrale Lymphknotendisektion wurde bei 4 von 26 Patienten mit chirurgischer Lymphknotenentfernung (15 %) vorgenommen.

Bei einem der 4 Patienten wurden Lymphknoten im Rahmen einer Komplettierungsoperation entfernt, da in der postoperativen Histologie des im ersten Eingriff entfernten Schilddrüsenmaterials miterfasste Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden.

Bei einem Patienten war der Anlass zur Restthyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphknotendisektion bei Verdacht einer Lymphknotenmetastase in der Radiojodtherapie gegeben.

Ein anderer Patient erhielt eine Thyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphknotendisektion bei in der Schnellschnittuntersuchung nachgewiesenem papillären Mikrokarzinom mit Beteiligung der zentralen Lymphknoten.

Eine Thyreoidektomie mit prophylaktischer zervikozentraler Lymphknotendisektion wurde bei einem Patienten nach präoperativer Diagnose des papillären Mikrokarzinoms durch eine Feinnadelpunktion durchgeführt.

3.2.4.3 Dignität der entfernten Lymphknoten

Insgesamt wurden bei 21 von 26 Patienten mit chirurgischer Lymphknotenentfernung (78 %) Lymphknotenmetastasen histologisch gesichert. Dabei konnte bei 2 von 6 Patienten mit einer prophylaktischen Lymphknotenentfernung (33 %) ein Befall von Lymphknoten nachgewiesen werden.

3.3 Ablative Radiojodtherapie

50 von 116 Patienten (43 %) wurden im Anschluss an die operative Versorgung mit mindestens einer Radiojodtherapie behandelt.

27 Patienten (54 %) erhielten eine Radiojodtherapie, 15 Patienten (30 %) 2 Radiojodtherapien, 5 Patienten (10 %) 3 Radiojodtherapien und 3 Patienten (6 %) sogar 4 Radiojodtherapien, woraus sich im Durchschnitt eine Anzahl von 1,63 Radiojodtherapien pro Patient ergibt.

Die therapeutische Einzeldosis lag je nach Patient zwischen mindestens 1,2 GBq und maximal 13,2 GBq. Die durchschnittlich errechnete Einzeldosis betrug 3,85 GBq. Die insgesamt applizierte Aktivität von ¹³¹Iod lag in einer Spanne von 1,9 GBq bis 34,3 GBq mit einer Durchschnitts-Gesamtaktivität von 6,7 GBq.

Die Indikation zur Radiojodtherapie wurde dabei zeitabhängig gestellt.

Vor dem Jahre 2003 bekamen 30 von 90 Patienten (33 %) eine Radiojodtherapie, nach 2003 war die Indikation zur Radiojodtherapie bei 20 von 26 Patienten (77 %) gegeben. Diese Verteilung lässt sich auf das vor 2003 und ab 2003 etablierte chirurgische Verfahren der Wahl bei der Therapie des papillären Mikrokarzinoms zurückführen.

Die Mehrheit der radiojodtherapierten Patienten (n = 47, 94 %) waren zuvor thyreoidektomiert worden.

Bei 2 Patienten (4 %), die eine Radiojodtherapie erhielten, war zuvor eine beidseitige subtotale Thyreoidektomie durchgeführt worden.

Ein Patient (2 %) hatte vor der Radiojodtherapie eine *Dunhill*-Operation erhalten.

Ergebnisse

Die weniger radikal als mit einer Thyreoidektomie operierten 3 Patienten bedurften jedoch nicht einer höheren Anzahl von Radiojodtherapien. Sie erhielten eine Radiojodtherapie.

Bei 37 der 50 radiojodtherapierten Patienten (74 %) konnte ein unspezifischer Nachweis von Schilddrüsenrestgewebe festgestellt werden. Diese Patienten sind bis heute tumorfrei.

Bei 13 Patienten (26%) konnte durch eine im Anschluss an die Operation durchgeführte Radiojodtherapie der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen bei bis dato unbekanntem Lymphknotenbefall ($n = 6$) oder auf verbliebene Lymphknotenmetastasen bei zum Zeitpunkt der Radiojodtherapie bekanntem N1-Status ($n = 7$) geäußert werden.

Wiederum 12 dieser 13 Patienten (92 %) mit in der Radiojodtherapie nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen wurden einer weiteren chirurgischen Maßnahme im Sinne einer funktionellen *neck dissection* ($n = 5$) bei bis dahin unentdeckten Lymphknotenmetastasen oder im Sinne einer *re - neck dissection* ($n = 6$) bei Auftreten von verbliebenen Lymphknotenmetastasen zugeführt. Ein Patient mit zuvor subtotaler Resektion und unbekanntem Lymphknotenstatus erhielt in einem Zweiteingriff eine komplettierende Restthyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphknotendisektion.

In jedem dieser Fälle bestätigte sich der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen. Ein Patient, der nach einer Thyreoidektomie mit modifizierter *neck dissection* in der Radiojodtherapie eine verbliebene Lymphknotenmetastase zeigte, wurde kein weiteres Mal operiert, erhielt stattdessen jedoch eine zusätzliche Radiojodtherapie.

3.4 Tumoren

3.4.1 Tumorgröße

Die Tumorgröße reichte von 0.1 cm bis 1 cm (s. Tab. 5). Im Mittel maßen die Tumoren 0.54 cm. Der Median betrug 0,5 cm. 47 % ($n = 55$) der Patienten hatten Tumoren, die größer als 0,5 cm waren. Die genaue Verteilung lässt sich an der folgenden Tabelle ablesen.

Tabelle 5 : Verteilung der Tumorgrößen auf das Patientenkollektiv

Tumorgröße in cm	Patientenanzahl n	Patientenanzahl in Prozent %
0,1	10	9
0,2	9	8
0,3	15	13
0,4	15	13
0,5	12	10
0,6	10	9
0,7	14	12
0,8	12	10
0,9	7	6
1	12	10

3.4.2 Multifokalität

Bei 36 Patienten (31 %) konnte multifokales Wachstum nachgewiesen werden. 10 Patienten (9%) zeigten dabei bilaterales Auftreten von Tumoren.

Wie oben bereits erwähnt, wurde bei 56 Patienten nach einer primären funktionserhaltenden Operation (n = 37) oder *Dunhill*-Operation (n = 19) kein weiterer chirurgischer Eingriff unternommen. Es ist jedoch möglich, dass vor allem bei Erhalt eines großen Schilddrüsenvolumens weitere Tumore im verbliebenen Restschilddrüsengewebe vorhanden waren.

3.4.3 R-Status

Bei 15 Patienten (13 %) besaß der Tumor eine sehr enge Nachbarschaft zum Resektionsrand und war nicht eindeutig vollständig entfernt worden. Zwei dieser Patienten wurden ein weiteres Mal operiert. Verbliebene Tumorzellen konnten hingegen in beiden Fällen nicht gefunden werden.

3.4.4 Kapselstatus

36 von 116 papillären Mikrokarzinomen (31%) waren von einer vollständig intakten Kapsel umgeben, wohingegen 66 (57%) keine Kapsel hatten und 14 (12 %) eine partielle Kapsel aufwiesen.

In dieser Analyse konnten innerhalb dieser Subgruppen Unterschiede in dem biologischen Verhalten von papillären Mikrokarzinomen nachgewiesen werden.

Multifokales Wachstum zeigten 26 von 66 ungekapselten Tumoren (39 %) und 6 von 14 partiell gekapselten Tumoren (43 %), wohingegen nur 4 von 36 vollständig gekapselten Tumoren (11 %) multifokal auftraten.

Lymphknotenmetastasen traten zu einem signifikant höheren Anteil bei Tumoren auf, die entweder keine oder nur eine partielle Kapsel aufwiesen (genaue Verteilung siehe 3.5.2).

Die Abbildungen 6 bis 11 zeigen histologische Schnitte aus dem Patientenkollektiv zur Einteilung des Kapselstatus beim papillären Mikrokarzinom.

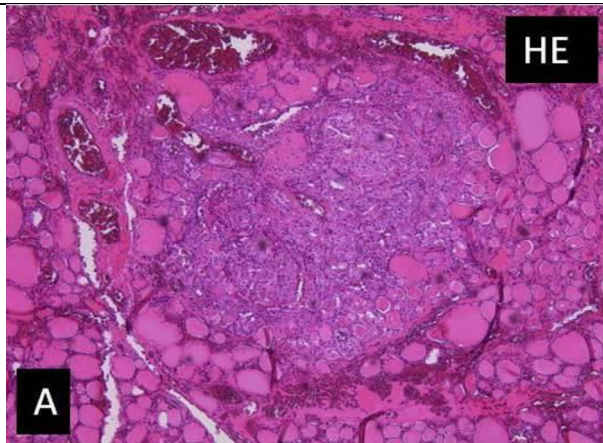


Abb. 5. : vollständig gekapseltes papilläres Mikrokarzinom in HE-Färbung (50 x)

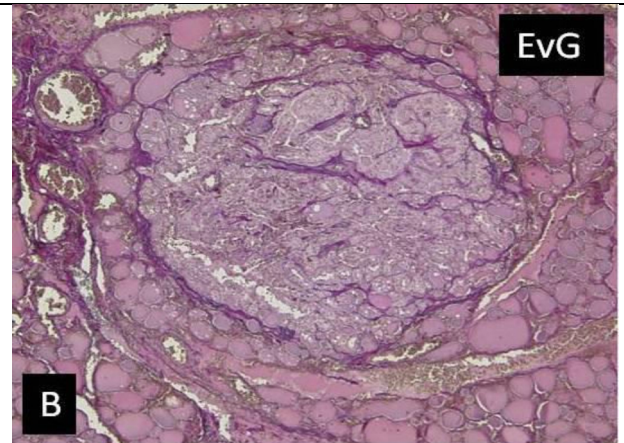


Abb. 6. : vollständig gekapseltes papilläres Mikrokarzinom in EvG-Färbung (50 x)

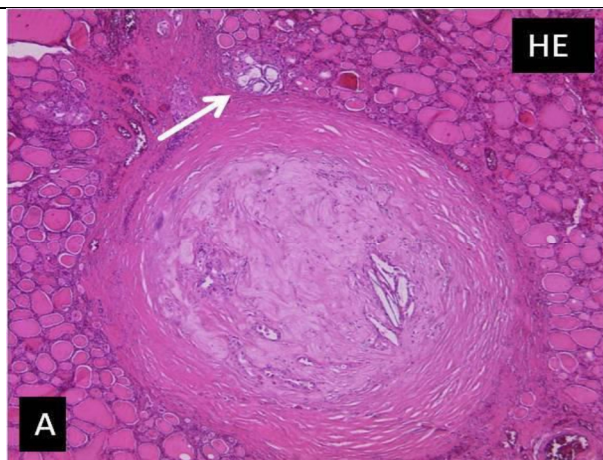


Abb. 7: unvollständig gekapseltes papilläres Mikrokarzinom in HE - Färbung (50x). Der Pfeil zeigt auf den Kapseldurchbruch.

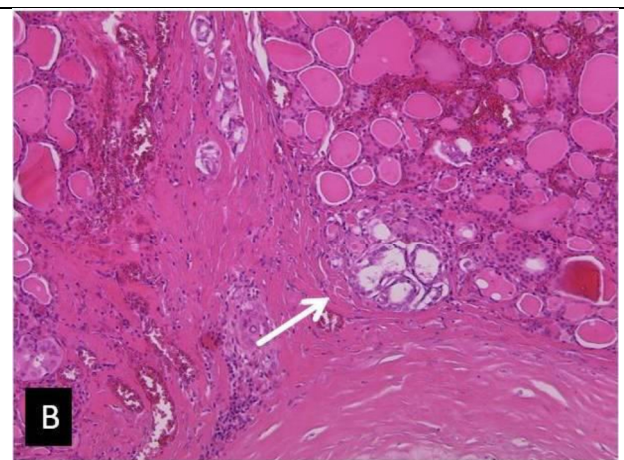


Abb. 8: unvollständig gekapseltes papilläres Mikrokarzinom in HE - Färbung (100x). Der Pfeil zeigt auf den Kapseldurchbruch.

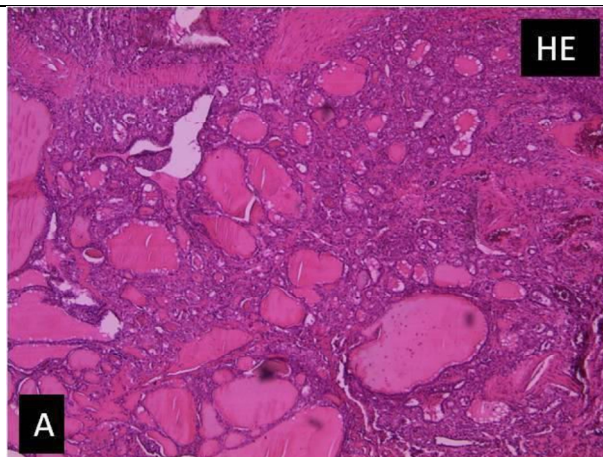


Abb. 9: nicht gekapseltes papilläres Mikrokarzinom in HE-Färbung (100x)

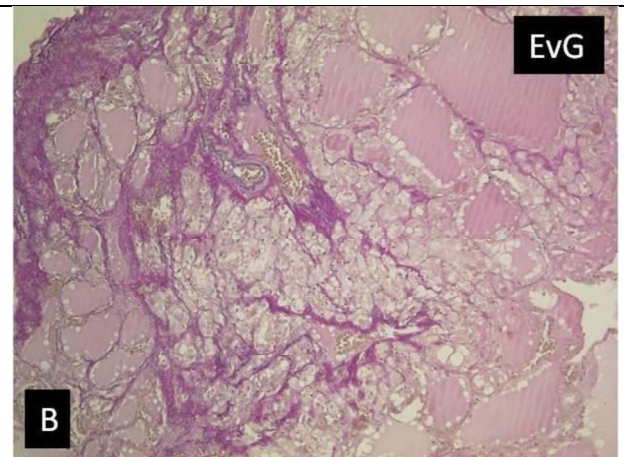


Abb. 10: nicht gekapseltes papilläres Mikrokarzinom in EvG-Färbung (100x)

3.5 Lymphknotenmetastasen

3.5.1 Verteilung von Lymphknotenmetastasen im Patientenkollektiv

Bei immerhin 21 von 116 Patienten mit papillärem Mikrokarzinom (18 %) konnten zervikale Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden, einen Patienten mit eingeschlossen, bei dem Lymphknotenmetastasen erst in der Radiojodtherapie sichtbar wurden, der jedoch keine Reoperation erhielt, sondern mit einer zweiten Radiojodtherapie behandelt wurde. Alle anderen Patienten wurden ein weiteres Mal operiert, die Lymphknotenmetastasen chirurgisch entfernt und histologisch gesichert.

7 der 21 Patienten (33 %) wiesen im zentralen Kompartiment (Level VI) Lymphknotenmetastasen auf (N1a). Bei 14 dieser 21 Patienten (67 %) traten die Lymphknotenmetastasen außerhalb des zentralen Kompartiments bi- oder kontralateral auf. Somit wurden sie nach der aktuellen Klassifikation von 2009 N1b klassifiziert.

Die Größe der papillären Mikrokarzinome mit Lymphknotenmetastasen lag zwischen 0.2 cm und 1 cm, im Median maßen die Tumore 0.6 cm (s. Abb. 12).

8 von 21 dieser Tumoren (38 %) zeigten multifokales Wachstum.

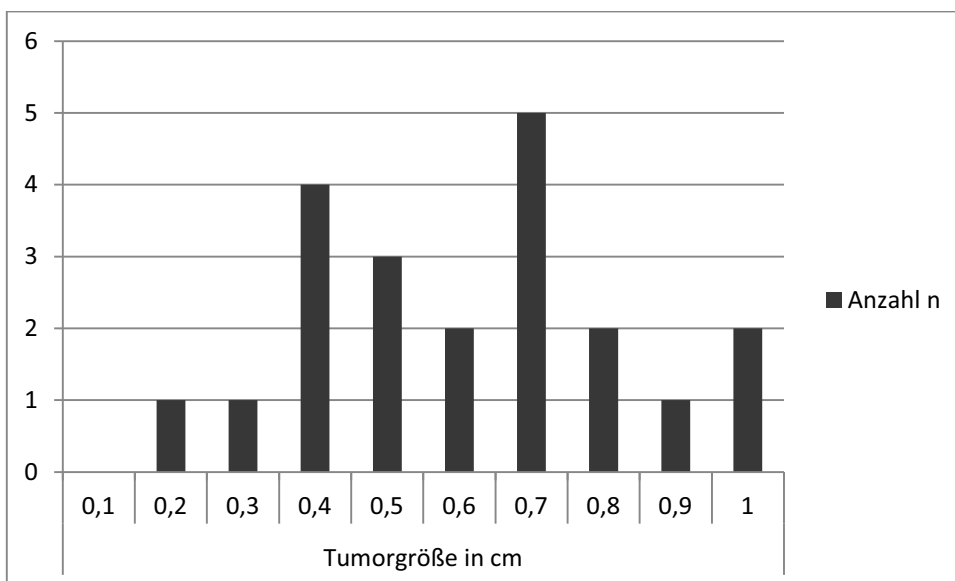


Abb. 11 :Verteilung der Tumorgröße bei Lymphknotenmetastasen

Ergebnisse

Es muss jedoch bedacht werden, dass regelhaft keine Lymphknoten bei primär aufgrund von einer Struma nodosa durchgeführten Operationen entfernt werden.

Bei einer Vielzahl von Patienten (n = 85, 73 %) mit postoperativ diagnostiziertem papillären Mikrokarzinom wurden keine Lymphknoten entfernt. Somit kann bei dieser Gruppe keine Aussage über das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen getroffen werden. Es ist durchaus möglich, dass diese Patienten unentdeckte Lymphknotenmetastasen beherbergen. Dies gilt vor allem für nicht sichtbare Mikrometastasen in Lymphknoten und für Patienten, die im Anschluss an die primäre operative Therapie keine Komplettierungsoperation mit zervikozentraler Lymphknotendisektion beziehungsweise funktioneller *neck dissection* und / oder Radiojodtherapie erhalten haben.

3.5.2 Zusammenhang zwischen Kapselstatus und Lymphknotenmetastasen

Von den 36 vollständig gekapselten Tumoren verursachte lediglich einer Lymphknotenmetastasen (3%), im Gegensatz dazu wurden Lymphknotenmetastasen bei 17 von 66 nicht gekapselten Tumoren (26 %) gefunden. Bei den 14 teilweise gekapselten papillären Mikrokarzinomen traten Lymphknotenmetastasen in 3 Fällen (21 %) auf.

3.6 Fernmetastasen

Ein Patient (<1 %) mit papillärem Mikrokarzinom erkrankte an Fernmetastasen. Diese waren in der Schädelbasis lokalisiert. Der Patient litt ursprünglich an einem 0,5 cm im Durchmesser messenden, unifokalen Tumor, der bereits lymphogen metastasiert hatte. Im weiteren Krankheitsverlauf traten zunächst ein Lymphknotenrezidiv und wenige Zeit später ein lokoregionäres Rezidiv auf. Der Patient starb an seinem Tumorleiden.

3.7 Follow up

109 der 116 Patienten leben bis zum heutigen Tag und sind rezidivfrei.

7 Patienten sind in der Zeit der Datenerhebung gestorben, wobei 6 von ihnen nicht an den Folgen des papillären Mikrokarzinoms gestorben sind.

Ergebnisse

Ein Patient starb jedoch aufgrund von Fernmetastasen und lokalem invasiven Tumorwachstum des papillären Mikrokarzinoms (s. o.).

4. Statistik

4.1 Univariate Analyse

Die univariate Analyse konnte vier Risikofaktoren detektieren, die signifikant mit dem Risiko des Auftretens von Lymphknotenmetastasen assoziiert sind ($p < 0.05$):

- das männliche Geschlecht ($p = 0.0108$)
- das Alter ($p = 0.0145$)
- ein Alter unter 50 Jahren ($p = 0.0352$)
- der Kapselstatus ($p = 0.0103$)

Die Tumorgroße ($p = 0.2255$), das Vorkommen von multiplen Tumoren ($p = 0.4411$) sowie der R-Status ($p = 0.6092$) zeigten in unserer Studie keine statistische Signifikanz.

4.2 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse konnte für das Geschlecht ($p = 0.0330$, OR = 3.34, CI: (1.10, 10.11)) eine statistische Signifikanz gezeigt werden, wobei für das männliche Geschlecht im Vergleich zum weiblichen Geschlecht ein um 234 % erhöhtes Risiko bestand, an Lymphknotenmetastasen zu erkranken.

Das Vorhandensein einer vollständigen Kapsel ($p = 0.0330$, OR = 0.39, CI: (0.16, 0.82)) war mit einer Risikoreduktion von 61 % im Vergleich zum Fehlen einer Kapsel oder zu einer nur unvollständigen Kapsel verbunden. Die teilweise gekapselten Tumoren zeigen wiederum im Vergleich zu den nicht gekapselten Tumoren ein geringeres Auftreten von Lymphknotenmetastasen.

Die Altersgruppen (< 50 Jahre, > 50 Jahre) waren in der multivariaten Analyse statistisch nicht signifikant ($p = 0.0639$) assoziiert mit dem Vorkommen von Lymphknotenmetastasen. Das Ergebnis könnte lediglich als ein Trend interpretiert werden.

Auch bezüglich der Tumorgroße, der Multifokalität und des R-Status konnte in der multivariaten Analyse kein statistischer Zusammenhang mit Lymphknotenmetastasen gefunden werden.

5. Diskussion

Die Prinzipien der onkologischen Chirurgie von soliden Tumoren erfordern die möglichst vollständige Entfernung des Tumorgewebes und lokaler Lymphknoten sowie die konsequente Anwendung einer zusätzlichen anschließenden Therapie. Bei papillären Schilddrüsenkarzinomen bedeutet dies gemäß der ATA-Leitlinien 2009 (41) eine totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion auf der Tumorseite und eine anschließende Radiojodtherapie.

Papilläre Mikrokarzinome scheinen eine Ausnahme bei diesem standardgemäßen Vorgehen darzustellen.

Trotz präoperativ durchgeführter hochauflösender Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse werden papilläre Mikrokarzinome, also Karzinome mit einem Durchmesser von 1 cm oder weniger, meistens nicht präoperativ erfasst, sondern in der Regel erst im Rahmen der postoperativen Histologie diagnostiziert. In dieser Studie war dies bei 80 % der Fall. In der Mehrheit der Fälle wurde primär eine Schilddrüsenresektion aufgrund anderer benigner Schilddrüsenerkrankungen durchgeführt. Dementsprechend bestand diesbezüglich kein Grund, den onkologischen Therapieprinzipien zu folgen. Bei 35 % unserer Patienten umfasste das endgültige chirurgische Ausmaß weniger als eine *Dunhill*-Operation.

Viele Patienten haben daher immer noch große verbliebene Schilddrüsenreste, sodass eine anschließende Radiojodtherapie unmöglich und auch der Lymphknotenstatus bei diesen Patienten unklar bleibt.

Genau diese Situation stellt ein therapeutisches Dilemma dar:

Einerseits behält eine nicht unbeachtliche Anzahl von Patienten mit papillären Mikrokarzinomen eine minimale Resterkrankung.

Für Patienten, die keine Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion und anschließender Radiojodtherapie erhalten haben, besteht das Risiko, dass unerkannte Lymphknotenmetastasen im Körper verblieben sein können. Dass Lymphknotenmetastasen beim papillären Mikrokarzinom der Schilddrüse keine Seltenheit sind, konnte in einigen Studien gezeigt werden. Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen wird in der Literatur mit 16 % bis zu 68% (s. Tabelle 6) angegeben (13-21). In dieser Studie hatten 18 % aller Patienten einen Lymphknotenbefall.

Diskussion

Tabelle 6:

in der Literatur beschriebene Lymphknotenmetastasen beim papillären Mikrokarzinom

Autor	Lymphknotenmetastasen
Vorländer et al.	16 %
Choi et al.	18 %
Cupisti et al.	18 %
Pellegriti et al.	24,6 %
Chow et al.	28,6 %
Hay et al.	30 %
Kim et al.	46 %
Ito et al.	50,5 %
Wada et al.	64,1 %
Noguchi et al.	67,6 %

Auch können beim papillären Mikrokarzinom lokale Rezidive noch bis zu 30 Jahre später auftreten (33), sodass eine lebenslange Nachsorge sinnvoll erscheint.

Andererseits scheint jedoch eine verbleibende minimale Resterkrankung keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben dieser Patienten zu nehmen (17, 42).

Selbst der sichere Nachweis eines lokalen Lymphknotenbefalls stellt nicht zwingend einen prognostischen Faktor dar (20). Der Nutzen der prophylaktischen Lymphknotenentfernung bei Patienten mit klinisch inapparenten Lymphknoten bleibt umstritten (20, 34, 41, 43-45), da ein regionaler Lymphknotenbefall zwar die Rate an lokalen Rezidiven erhöhen könnte, aber letztendlich nicht das Überleben beeinflusst (46, 47).

Dennoch wurde in einer kürzlich erschienenen großen Längsschnittstudie eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen beobachtet (48) und Yu et al. zeigten in einer Studie, die 18445 Fälle einschloss, dass Lymphknotenmetastasen ein signifikanter Risikofaktor für das Gesamtüberleben darstellen (5). Dennoch starben in dieser Studie nur 49

Diskussion

Patienten an einem papillären Mikrokarzinom und auch die krankheitsspezifische 15- Jahres-Überlebensrate lag bei 99.4 %.

Darüber hinaus ist das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen mit einem erhöhten Risiko von lokalen Rezidiven und Fernmetastasen assoziiert (21, 44).

Der Nutzen einer anschließenden Radiojodtherapie in der Therapie des papillären Mikrokarzinoms ist des Weiteren völlig unklar (49).

Abhängig von der philosophischen Sicht auf das Arzt-Patienten-Verhältnis reichen die Empfehlungen von einer Nachsorge ohne jegliche weitere Behandlung bis hin zu einer totalen Thyreoidektomie mit nachfolgender Radiojodtherapie (9).

Gründe, die ein aggressiveres Vorgehen bei der Therapie des papillären Mikrokarzinoms rechtfertigen, sind unklare Absetzungsränder, Multifokalität und der Nachweis eines Lymphknotenbefalls (9), obwohl in dieser Studie die ersten beiden Parameter keinen signifikanten prognostischen Aussagewert hatten. In dieser Studie wurden bei 31 % der Patienten multiple papilläre Mikrokarzinome diagnostiziert, bei 18 % wurden Lymphknotenmetastasen und bei 13 % unklare Resektionsränder histologisch beschrieben.

In einer kürzlich erschienenen Studie von Niemeier et al. (50) wurden eine vorliegende BRAF-Mutation und weitere histopathologische Merkmale zur Risikostratifizierung herangezogen.

Das Jahr 2003 brachte in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Universität Düsseldorf einen Wechsel in der Strategie der chirurgischen Therapie der Struma nodosa. Indirekt wurde dadurch auch die Therapie des papillären Mikrokarzinoms beeinflusst. Seit diesem Zeitpunkt werden in der Universitätsklinik Düsseldorf fast ausschließlich entweder Thyreoidektomien oder Hemithyreoidektomien der betroffenen Seite durchgeführt. Demzufolge ist im Falle eines postoperativ entdeckten papillären Mikrokarzinoms vor einer folgenden Radiojodtherapie kein komplikationsbehafteter Zweiteingriff erforderlich beziehungsweise ist nach vorausgegangener Hemithyreoidektomie eine Entfernung des anderen Schilddrüsenlappens möglich, ohne dabei ein erhöhtes Komplikationsrisiko einzugehen.

In der Studie wurden durch Radiojodtherapie bei 13 von 49 Patienten (26 %) Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, die sonst unentdeckt geblieben wären.

Diskussion

Diese wurden bei den 12 Patienten, die ein weiteres Mal operiert wurden, auch histologisch gesichert.

Diese Studie liefert keinen Beweis, dass ein radikaleres chirurgisches Vorgehen die Lebenserwartung oder zumindest das rezidivfreie Intervall beeinflusst. Dennoch wird ein radikaleres Vorgehen hinter dem Aspekt, dass vor allem lokale Lymphknotenrezidive im zentrozervikalen Kompartiment schwieriger zu operieren sind und ihnen durch eine frühe Radiojodtherapie vorgebeugt werden kann, als gerechtfertigt angesehen. In einer aktuellen Studie von Schmidt et al. (51) wurde gezeigt, dass eine Radiojodtherapie bei kleinen Lymphknotenmetastasen effektiver ist als bei großen Lymphknotenmetastasen.

Das Ziel dieser Studie war es, Subgruppen der papillären Mikrokarzinome zu identifizieren, die durch ein aggressiveres Verhalten gekennzeichnet sind.

Die multivariante Analyse der möglichen prädiktiven Faktoren, zu denen das Geschlecht, das Alter zum Diagnosezeitpunkt, die Tumorgroße, das Vorkommen von multiplen Tumoren, unklare Resektionsränder und der Kapselstatus zählten, hat gezeigt, dass der stärkste Risikofaktor für die Entstehung von Lymphknotenmetastasen im Fehlen einer Kapsel bestand. Obwohl dieser Zusammenhang zu erwarten wäre, wurde diese Korrelation bisher nicht in der Literatur beschrieben (25, 26).

In der WHO-Klassifikation für papilläre Karzinome der Schilddrüse wird bislang keine Unterscheidung zwischen gekapselten, partiell gekapselten und nicht gekapselten Tumoren vorgenommen. Um diesen Risikofaktor nicht zu vernachlässigen, wäre eine Modifizierung der WHO-Klassifikation erstrebenswert.

6. Zusammenfassung

Das Konzept der Universitätsklinik Düsseldorf, bei benigner Knotenstruma standardgemäß radikale Operationen wie Thyreoidektomien oder bei einseitigem Befall Hemithyreoidektomien durchzuführen, vereinfacht die Therapie von postoperativ zufällig entdeckten papillären Mikrokarzinomen. Im Falle einer vorausgegangenen Hemithyreoidektomie kann eine Komplettierungsoperation ohne erhöhtes Komplikationsrisiko durchgeführt werden. Nach vorausgegangener Thyreoidektomie ergibt sich die Möglichkeit einer anschließenden Radiojodtherapie mit größtmöglichem Effekt. Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen wird eine Radiojodtherapie standardgemäß angeschlossen. Aber auch im Falle eines nicht oder nur partiell gekapselten papillären Mikrokarzinoms mit negativem Lymphknotenstatus, einer, wie in dieser Studie gezeigt werden konnte, unvorteilhaften Histologie, sollte eine anschließende Radiojodtherapie in Erwägung gezogen werden.

Selbst papilläre Mikrokarzinome können, so wie in dieser und anderen Studien gezeigt werden konnte, Lymphknotenmetastasen verursachen. In dieser Studie wurden auch bisweilen unentdeckte Lymphknotenmetastasen durch eine sich der Operation anschließenden Radiojodtherapie zuverlässig gefunden.

Die Indikation für ein aggressiveres Vorgehen bei der Behandlung von papillären Mikrokarzinomen sollte abhängig von der Histologie des papillären Mikrokarzinoms gestellt werden. Partielle gekapselte oder nicht gekapselte papilläre Mikrokarzinome weisen ein signifikant höheres Risiko für eine minimale Resterkrankung auf als gekapselte Tumoren. Diese Art der Risikostratifizierung kann leicht reproduziert werden. Deshalb sollte die WHO-Klassifikation um die pflichtmäßige Angabe des Kapselstatus ergänzt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2007/2008, 8. Ausgabe, 2012. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.; S. 12, 100.
2. Böcker, W., Denk, H., Heitz, P., Moch, H., Höfler, G., Kreipe, H. Pathologie. 5. Auflage, Elsevier; S. 315.
3. Chen AY., Jemal A., Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. Cancer 2009; 115(16):3801–7.
4. Davies L., Ouellette M., Hunter M., Welch HG. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? Laryngoscope 2010; 120(12):2446–51.
5. Yu X., Wan Y., Sippel RS., Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated?: An analysis of 18,445 cases. Annals of surgery 2011 Oct; 254(4):653-60.
6. Mazeh H., Chen H. Advances in surgical therapy for thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol 2011; 7(10):581–8.
7. DeLellis RA., Lloyd RV., Heitz PU., Eng C. Pathology & Genetics: Tumours of Endocrine Organs (WHO Classification of Tumours); International Agency for Research on Cancer, 2004.pp 58,64.
8. Sakorafas GH., Giotakis J., Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. Cancer Treat. Rev 2005; 31(6):423–38.
9. Grodski S., Delbridge L. An update on papillary microcarcinoma. Curr Opin Oncol 2009; 21(1):1–4.
10. Dralle H. Schilddrüse 2009. Qualitätsstandards in der Schilddrüsenmedizin. Henning – Symposium. Lehmanns media; S. 42, 45-46, 146.
11. Pelizzo MR., Boschin IM., Toniato A., Pagetta C., Piotto A., Bernante P. et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. Nucl Med Commun 2004; 25(6):547–52.

12. Mazzaferri EL, Sipos J. Should all patients with subcentimeter thyroid nodules undergo fine-needle aspiration biopsy and preoperative neck ultrasonography to define the extend of tumor invasion? *Thyroid*. 2008 Jun; 18(6):597-602.
13. Vorländer C., Lienenlücke RH., Wahl RA. Lymphknotendisektion beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 2008; 79(6):564–70.
14. Choi S., Kim T., Lee J., Shong Y., Cho K., Ryu J. et al. Is routine central neck dissection necessary for the treatment of papillary thyroid microcarcinoma? *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008; 1(1):41–5.
15. Pellegriti G., Scollo C., Lumera G., Regalbuto C., Vigneri R., Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004; 89(8):3713–20.
16. Chow S., Law SCK., Chan JKC., Au S., Yau S., Lau W. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003; 98(1):31–40.
17. Hay ID., Hutchinson ME., Gonzalez-Losada T., McIver B., Reinalda ME., Grant CS. et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008; 144(6):980-7; discussion 987-8.
18. Kim TY., Hong SJ., Kim JM., Gu Kim W., Gong G., Ryu JS. et al. Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Cancer* 2008 Oct 14;8:296.
19. Ito Y., Uruno T., Nakano K., Takamura Y., Miya A., Kobayashi K. et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13(4):381-7.
20. Wada N., Duh Q., Sugino K., Iwasaki H., Kameyama K., Mimura T. et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann. Surg* 2003; 237(3):399–407.
21. Noguchi S., Murakami N., Yamashita H., Toda M., Kawamoto H. Papillary thyroid carcinoma: modified radical neck dissection improves prognosis. *Arch Surg* 1998; 133(3):276–80.

22. Siewert J., Rothmund M., Schumpelick V. Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie, Band 1 (Rothmund, M.). 2. Auflage, Springer 2007; S. 123-124.
23. Reiners C., Allolio B. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. 3rd ed. Bremen, UNI-MED-Verl; 2010. (UNI-MED SCIENCE); S. 22, 53.
24. Rosai J. The encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: back to the drawing board. *Endocr Pathol* 2010; 21(1):7–11.
25. Carcangiu ML., Zampi G., Pupi A., Castagnoli A., Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985; 55(4):805–28.
26. Bai Y., Kakudo K., Li Y., Liu Z., Ozaki T., Ito Y. et al. Subclassification of non-solid-type papillary thyroid carcinoma identification of high-risk group in common type. *Cancer Sci* 2008; 99(10):1908–15.
27. Robbins KT., Clayman G., Levine PA., Medina J., Sessions R., Shaha A., Som P., Wolf GT. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002 Jul;128(7): 751-8.
28. Carty SE., Cooper DS., Doherty GM., Duh QY., Kloos RT., Mandel SJ., Randolph GW., Stack BC Jr, Steward DL., Terris DJ., Thompson GB., Tufano RP., Tuttle RM., Udelsman R., Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009 Nov; 19(11) :1153-8.
29. Moalem J., Suh I., Duh QY. Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: an evidence-based review of the literature. *World journal of surgery* 07.2008; 32(7):1301-12.
30. Agarwal G., Aggarwal V. Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. *World journal of surgery* 2008 Jul; 32(7):1313-24.
31. Lehwald N., Cupisti K., Willenberg HS., Schott M., Krausch M., Raffel A. et al. Standard-radical vs. function-preserving surgery of benign nodular goiter: a sonographic and biochemical 10-year follow-up study. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394(2):279–83.

32. Nasir A., Chaudhry AZ., Gillespie J., Kaiser HE. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and prognostic review. *In Vivo*; 14(2):367–76.
33. Noguchi S., Yamashita H., Uchino S., Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World journal of surgery* 2008; 32(5):747-53.
34. Monchik JM., Simon CJ., Caragacianu DL., Thomay AA., Tsai V., Cohen J. et al. Does failure to perform prophylactic level VI node dissection leave persistent disease detectable by ultrasonography in patients with low-risk papillary carcinoma of the thyroid? *Surgery* 2009; 146(6):1182–7.
35. Küçük N., Tari P., Tokmak E., Aras G. Treatment for microcarcinoma of the thyroid – clinical experience. *Clinical Nuclear Medicine* 2007 Apr; 32(4): 279-81.
36. Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3710-2.
37. Sobin L. H., Wittekind Ch. *TNM Classification of Malignant Tumours, UICC fifth edition.* pp. 47-49.
38. Wittekind Ch., Meyer H. J., Bootz F. *TNM Klassifikation maligner Tumoren. UICC. Springer Verlag DE 2005, 6. Auflage. S. 49-51.*
39. Wittekind Ch., Meyer J. *TNM Klassifikation maligner Tumoren. UICC. Wiley-VCH Verlag 2010, 7. Auflage. S. 55-57.*
40. Rosai J., Ackerman LV. *Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. Edinburgh: Mosby; 2004.p 536.*
41. Cooper DS., Doherty GM., Haugen BR., Hauger BR., Kloos RT., Lee SL. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11):1167–214.
42. DeGroot LJ., Kaplan EL., McCormick M., Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1990; 71(2):414–24.
43. Rosenbaum MA., McHenry CR. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 2009; 135(11):1092–7.

44. Cranshaw IM., Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? *Surg Oncol* 2008; 17(3):253–8.
45. Mazzaferri E., Doherty G., Steward D. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19(7):683–9.
46. 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*; 18(2):127–32.
47. Cady B., Sedgwick CE., Meissner WA., Wool MS., Salzman FA., Werber J. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1979; 43(3):810–20.
48. Lundgren CI., Hall P., Dickman PW., Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer* 2006; 106(3):524–31.
49. Sawka AM., Brierley JD., Tsang RW., Thabane L., Rotstein L., Gafni A. et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am* 2008; 37(2):457-80, x.
50. Niemeier LA., Kuffner Akatsu H., Song C., Carty SE., Hodak SP., Yip L. et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer* 2012 Apr; 118(8):2069-77.
51. Schmidt D., Szikszai A., Linke R., Bautz W., Kuwert T. Impact of 131I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *J Nucl Med* 2009; 50(1):18–23.
52. Cupisti, K., Lehwald, N., Anlauf, M., Riemer, J., Werner, TA., Krieg A., Witte, J., Chanab, A. et al. Encapsulation status of papillary thyroid microcarcinomas is associated with the risk of lymph node metastases and tumor multifocality. *Hormone and Metabolic Research* 2014 Feb; 46 (2):138-44.

Eidesstattliche Versicherung

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

.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift