

Aus der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. W. T. Knoefel

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

ehemals

Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie

Direktor: em. Prof. Dr. med. H. D. Röher

**Bedeutung der Lymphknotenmetastasen
für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Jan Dieken

2005

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

gez: Prof. Dr. Nürnberg

Dekan

Referent: Priv. Doz. Dr. Witte

Korreferent: Priv. Doz. Dr. Schott

Inhaltsverzeichnis

Seite

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Einführung	1
1.2	Einteilung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome	2
1.3	Besonderheiten des follikulären Schilddrüsenkarzinoms	2
1.4	Therapie des Schilddrüsenkarzinoms	4
1.4.1	Malignomverdacht	4
1.4.2	Standardoperation: Thyreoidektomie (Tx)	5
1.4.3	Eingeschränkte Radikalität (<Tx)	6
1.4.4	Erweiterte Radikalität (Tx+LKD)	6
1.4.5	Rezidivoperation	7
1.4.6	Nachsorge	7
1.4.7	Radiojoddiagnostik und Radiojodtherapie	8
1.4.8	Postoperative Hormontherapie	9
1.4.9	Tumormarker Thyreoglobulin (Tg)	9
1.4.10	Bildgebung	9
1.4.11	Strahlentherapie	10
1.5	Problemdarstellung und Zielsetzung	10
2	Patienten und Methode	12
2.1	Allgemeines	12
2.2	Ziel der Studie	12
2.3	Einschlusskriterien	13
2.4	Ausschlusskriterien	14
2.5	Analysegruppen	15
2.6	Datenerfassung / Dokumentation	15
2.7	Beobachtungsparameter	16
2.7.1	Datei P	16
2.7.2	Datei 1 (Basisdatenerfassung)	16
2.7.3	Datei 2 (Verlaufsdatenerfassung)	21
2.8	Deskriptive Statistik und Auswertung	22
2.9	Uni- und multivariate Analyse	23
2.10	Histologische Einteilung	24

2.11	TNM – Klassifikation	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Basisdaten	27
3.2	Prognose des Primär- oder Komplettierungseingriffs an der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf	37
3.2.1	Univariate Analyse: Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“	37
3.2.2	Univariate Analyse: Zielkriterium „Überlebenszeit“	41
3.2.3	Multivariate Analyse: Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“	47
3.2.4	Multivariate Analyse: Zielkriterium „Überlebenszeit“	48
3.3	Prognose der auswärtigen Primäroperation	49
3.3.1	Univariate Analyse: Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“	49
3.3.2	Univariate Analyse: Zielkriterium „Überlebenszeit“	50
3.3.3	Multivariate Analyse: Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“	50
3.3.4	Multivariate Analyse: Zielkriterium „Überlebenszeit“	51
4	Diskussion	52
5	Zusammenfassung	67
6	Literaturverzeichnis	70
7	Lebenslauf	78
	Abstract	

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Mit einem Anteil von nur 0,5-1 % aller bösartigen soliden Tumore des Menschen stellen Schilddrüsenkarzinome eine relativ seltene Geschwulstart dar [1-3]. Die durchschnittliche Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome beträgt in Dänemark und Schweden vier Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei Frauen 2- bis 3-mal häufiger betroffen sind als Männer [1-4]. Diese Ergebnisse lassen sich auf unsere Region übertragen.

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom, das laut WHO [5] zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen gezählt wird, ist in seiner Häufigkeit abhängig von dem Jodangebot einer Region und beträgt bis zu 45 %. In Jodmangelgebieten treten follikuläre Karzinome häufiger auf als in jodreichen Gebieten [6].

Die Gesamtüberlebensrate beträgt für follikuläre Schilddrüsenkarzinome nach 10 Jahren etwa 67 % [7]. Betrachtet man das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln oder an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom zu versterben, so kann dieses jedoch im Einzelfall – orientiert am individuellen Ausgangsbefund, Tumorstadium und Krankheitsverlauf – sehr unterschiedlich ausgeprägt sein.

Da die Inzidenz des follikulären Schilddrüsenkarzinoms jedoch niedrig ist, gibt es nur wenige Arbeiten, die sich mit den prognostisch relevanten Faktoren dieses speziellen Karzinomtyps auseinandersetzen – ganz im Gegensatz zum papillären Schilddrüsenkarzinom, für das bereits anhand einer großen Anzahl von Studien Prognosefaktoren herausgearbeitet und etabliert wurden. Zusätzlich präsentiert sich die Datenlage beim follikulären Schilddrüsenkarzinom häufig widersprüchlich, sodass eine kontroverse Diskussion der Prognosefaktoren bis heute geführt wird [8-10]. Unklarheit besteht vor allem über den prognostischen Stellenwert initialer Lymphknotenmetastasen (N) und das Ausmaß der Primäroperation, insbesondere der Notwendigkeit der primär modifiziert durchzuführenden lateralen Lymphknotendissektion.

Aufgabe dieser prospektiven Verlaufsbeobachtung ist es daher, anhand eines umfangreichen homogenen Patientenkollektivs der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf allgemeine Prognosefaktoren für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv und den krankheitsspezifischen Tod zu erarbeiten. Welche prognostische Bedeutung dabei den Lymphknotenmetastasen zu-

kommt und wann ein Patient von einer primären modifizierten Lymphknotendissektion profitiert, soll diskutiert werden.

1.2 Einteilung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom gehört – wie auch das papilläre Schilddrüsenkarzinom – gemäß der WHO-Tumorklassifikation zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen [5]. Dabei basiert die heute allgemein anerkannte WHO-Klassifikation auf histologischen, biochemischen und immunhistochemischen Untersuchungen.

Ihren Ursprung haben follikuläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome im Follikel-epithel der Schilddrüse und stammen entstehungstopographisch vom Mesoderm ab. Damit unterscheiden sie sich von dem ektodermalen Schilddrüsenkarzinom, das sich von den parafollikulären, Calcitonin-produzierenden C-Zellen (medulläres Schilddrüsenkarzinom) ableitet.

Das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom (oxyphiles oder eosinophiles Karzinom, Hürthle-Zell-Tumor) wird zu den follikulären Karzinomen gezählt. Schilddrüsenkarzinome mit gemischt papillär-follikulären Anteilen werden in die Gruppe der papillären Schilddrüsenkarzinome eingeordnet [5].

1.3 Besonderheiten des follikulären Schilddrüsenkarzinoms

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom ist definitionsgemäß ein maligner epithelialer Tumor mit follikulärer Differenzierung und ohne papilläre Anteile [11]. Epidemiologisch treten follikuläre Karzinome in einer vorbestehenden Knotenstruma, d.h. in Jodmangelgebieten, wesentlich häufiger auf als in der nichtvergrößerten Schilddrüse. Die Frau ist häufiger vom Karzinom betroffen als der Mann. Im Allgemeinen tritt das follikuläre Schilddrüsenkarzinom ab dem 50. Lebensjahr auf. Nur sehr selten kommt der Tumor schon bei Kindern und Jugendlichen vor dem 18. Lebensjahr vor.

Morphologisch besitzt das follikuläre Schilddrüsenkarzinom meist eine bindegewebige Kapsel und zeigt ein überwiegend solides Wachstum. Mikroskopisch sind unterschiedlich große Follikel mit Zellen erkennbar, die dem Phänotyp der Follikel-epithelzellen ähnlich sind. Das Knotenzentrum ist oft fibrosiert und enthält Reste von Blutungen (Hämosiderin). Die Unterscheidung zwischen follikulärem Schilddrüsenkarzi-

nom und follikulärem Adenom ist oftmals schwierig, da zytologische Malignitätskriterien wie Mitosen, Zell- und Kernpolymorphien häufig nicht sicher erfasst werden können oder sogar fehlen. Als entscheidende Kriterien der Malignität gelten Kapseldurchbrüche mit Infiltration in das umgebende Gewebe sowie Gefäßeinbrüche. Follikuläre Karzinome können teilweise oder ganz aus Onkozyten (Epithelzellen mit hypertrophierten und hyperplastischen Mitochondrien) oder selten aus so genannten hellen Zellen (mit Glykogen im Zytoplasma) bestehen. Das Fehlen papillärer Strukturen in der Histologie sowie das Fehlen von Milchglaszellkernen unterscheiden das follikuläre Schilddrüsenkarzinom vom papillären Schilddrüsenkarzinom. Follikuläre Schilddrüsenkarzinome haben eine Vielzahl von Eigenschaften der differenzierten Schilddrüsenzellen beibehalten. Geblieben sind den follikulären Schilddrüsenkarzinomen die Fähigkeit zur Jodaufnahme, die Produktion von Schilddrüsenhormonen und die Thyreoglobulinsynthese. Im Gegensatz dazu hat das onkozytäre Karzinom die Speicherfähigkeit für Jod weitestgehend verloren, produziert aber weiterhin Thyreoglobulin [11].

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert vorrangig hämatogen in Lunge und Skelett. Dieser bevorzugte Metastasierungsweg wird vor allem für die ungünstigere Gesamtprognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms gegenüber dem primär lymphogen metastasierenden papillären Schilddrüsenkarzinom verantwortlich gemacht [12, 13]. Bei 10-30 % der Patienten mit follikulärem Karzinom zeigen sich Fernmetastasen [14-19], die zur Hälfte erst metachron auftreten [17, 20]. Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen ist beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit 5-15 % im Vergleich zum papillären Schilddrüsenkarzinom (60-90 %) wesentlich niedriger [13, 21, 22].

Die mittlere 5- und 10- Jahresüberlebensrate des follikulären Karzinoms beträgt ohne das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen 93 % und 78 %. Mit Lymphknotenmetastasierung reduziert sich die 5- und 10-Jahresüberlebensrate des follikulären Karzinoms auf 60 % und 53,5 % [7].

Es gilt als gesichert, dass bei gleicher Inzidenz an Schilddrüsenkarzinomen die prozentuale Verteilung papillärer und follikulärer Differenzierung abhängig ist von der jeweiligen Jodversorgung der einzelnen Gebiete. So treten follikuläre Schilddrüsenkarzinome in Jodmangelgebieten häufiger auf als in jodreichen Regionen [6]. In Ländern wie den USA und Japan, in denen eine gute Jodversorgung besteht (> 240

µg/Tag Jodidzufuhr), dominieren papilläre Schilddrüsenkarzinome (68-73 % der Erkrankungen) gegenüber follikulären Schilddrüsenkarzinomen, deren Anteil nur etwa 16-17 % beträgt.

In Deutschland und Indien dagegen, Ländern, in denen eine Jodmangelversorgung und damit eine endemische Häufung der Strumaerkrankung besteht, wird das follikuläre Schilddrüsenkarzinom häufiger, nämlich in 25-45 % der Fälle, beobachtet. Der Anteil papillärer Schilddrüsenkarzinome beträgt hier nur noch 29-49 %. Die Schweiz als Jodmangelendemiegebiet nimmt aufgrund ihres Programms zur Jodierung der Nahrung und des Trinkwassers (mittlere Jodversorgung von 80-120 µg/Tag) eine Mittelstellung ein. Anhand von Verlaufserhebungen vor und nach Einführung der Jodprophylaxe konnten eine Abnahme des prozentualen Anteils follikulärer (27 %) und eine Zunahme der papillären (53 %) Schilddrüsenkarzinome belegt werden [2, 23-26].

1.4 Therapie der Schilddrüsenkarzinome an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf (1986-1998)

In den 12 Jahren, in denen die Patienten im Rahmen unserer Studie von April 1986 bis Dezember 1998 wegen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms behandelt wurden, hat sich das operative Vorgehen an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf aufgrund guter Behandlungserfolge nicht verändert.

1.4.1 Malignomverdacht

Das Auftreten eines meist unifokalen, derben, nicht verschieblichen Knotens in einer Struma, der in der Sonographie hypodens bzw. echoarm erscheint und in der Szintigraphie eine verminderte Speicherfähigkeit (kalter Knoten) für Technetium oder Jod aufweist, führt zu dem erhöhten Verdacht der Malignität. Der malignomverdächtige Schilddrüsenknoten sollte durch eine sonographisch gezielt gewonnene Punktionszytologie vor der Operation näher untersucht werden. Dadurch kann sich der Karzinomverdacht gegebenenfalls bestätigen und sich die Operationsplanung konkret verändern.

Ist präoperativ eine punktionszytologische Klärung der genauen Dignität nicht möglich, sollte auf der betroffenen Schilddrüsenseite primär die Hemithyreoidektomie unter Einschluss der Isthmusregion mit einer Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden. Dies gilt in besonderem Maße für die Diagnose „follikuläre Neoplasie“, da die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen follikulärem Karzinom und follikulärem Adenom weiterhin ein Problem darstellt [27]. Die Hemithyreoidektomie schafft auf der operierten Seite definitive, dem Anspruch nach lokaler Radikalität genügende Verhältnisse, auch im Falle einer nicht aussagekräftigen Schnellschnittdiagnostik.

Ist nach histologischer Diagnose eines Karzinoms eine Komplettierungsoperation zur Vervollständigung der notwendigen Operationsradikalität indiziert, so sollte diese innerhalb von sieben Tagen durchgeführt werden. Diese Komplettierungsoperation beschränkt sich dann ausschließlich auf die zuvor noch unversehrt gebliebene kontralaterale Seite [28]. Dieses operative Vorgehen vermeidet eine ipsilaterale Reintervention, die – bedingt durch eine erhöhte Verletzungsgefahr des Nervus recurrens und der Nebenschilddrüsen – mit einer um ein Vielfaches gesteigerten Morbidität einhergeht [4, 29].

1.4.2 Standardoperation: Thyreoidektomie (Tx)

Als Standardeingriff beim follikulären Schilddrüsenkarzinom gilt die Thyreoidektomie [30-32] mit Entfernung der zentralen Lymphknoten, die sich parathyreoidal, paratracheal und paralaryngeal im so genannten zentralen Kompartiment [13], befinden.

Die Primäroperation wird in einer einzeitigen Sitzung durchgeführt, sofern es bereits prä- oder intraoperativ durch Punktionszytologie, Stanzbiopsie oder Schnellschnitt möglich ist die eindeutige Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms zu stellen.

Kommt es jedoch erst postoperativ durch histologische Aufarbeitung des Präparats zur Diagnose eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms, so kann je nach Beurteilung des Tumorstadiums und der Prognosefaktoren die Indikation zu einer Komplettierungsoperation gestellt werden, mit dem Ziel die Thyreoidektomie zu vervollständigen (zweizeitige Thyreoidektomie).

Alle Operationen, die innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten nach dem Ersteingriff durchgeführt werden und der Vervollständigung der Primäroperation dienen,

wurden von uns als Komplettierungsoperation gewertet. Alle nach dieser Zeit entdeckten lokoregionären Tumormassen oder Lymphknotenmetastasen galten als Rezidiv.

1.4.3 Eingeschränkte Radikalität (< Tx)

Wird bei Resektionsverfahren an der Schilddrüse bewusst ein unterschiedlich großer Parenchymrest erhalten, wie z. B. bei der subtotalen Lobektomie oder der Hemithyreoidektomie, so wird dies als eingeschränkt radikal bezeichnet.

Unter den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen bildete das solitäre, meist als Zufallsbefund entdeckte papilläre Schilddrüsenkarzinom im Stadium pT1 (≤ 1 cm) bisher eine Ausnahme vom beschriebenen Vorgehen der Thyreoidektomie als Regelingriff, insbesondere wenn es gekapselt ist und der Patient jünger als 45 Jahre alt ist. Bei diesem Befund reicht in der Regel eine Hemithyreoidektomie oder auch eine subtotale Resektion der betroffenen Seite mit kompletter und sicherer Entfernung des Schilddrüsenkarzinoms aus [4].

1.4.4 Erweiterte Radikalität (Tx + LKD)

Zeigen sich bereits präoperativ durch Palpieren oder bildgebende Diagnostik (Sonographie, Szintigraphie) sowie intraoperativ auffällige Lymphknoten an der Gefäßscheide, dem so genannten lateralen Kompartiment, so erfolgt zusätzlich eine ipsilaterale oder seltener eine kontralaterale modifiziert radikale Lymphknotendissektion (LKD, modifizierte „neck-dissektion“). Unter Erhaltung des Musculus sternocleidomastoideus, der Arteria carotis, der Vena jugularis interna sowie des Nervus vagus wird hierbei systematisch das Binde- und Lymphgewebe entlang der Gefäß-Nervenscheide entfernt. Unabhängig vom Lymphknotenstatus wird an der Universitätsklinik Düsseldorf zusätzlich zur Thyreoidektomie eine modifizierte Lymphknotendissektion in den Stadien T3 und T4 durchgeführt.

Eine Ausdehnung der Lymphknotendissektion auf mediastinale Lymphknoten setzt deren Nachweis oder einen bei der zervikalen Lymphknotendissektion histologisch gesichert befallenen mediastinalen Grenzlymphknoten voraus. Diese im Rahmen der

Primäroperation erweiterte mediastinale Lymphknotendissektion ist eher selten notwendig [4].

1.4.5 Rezidivoperation

Die primäre Therapie eines Rezidivs ist eine erneute kurative Tumorentfernung oder zumindest eine Tumorverkleinerung mit dem Ziel die Prognose positiv zu beeinflussen, eine Verlängerung der Rezidivfreiheit zu erreichen oder adjuvante Therapieverfahren in ihrer Wirkung zu unterstützen [33].

Im Falle eines Lokalrezidivs (Schilddrüsenbett), lokoregionärer Lymphknotenmetastasen oder solitärer Knochen- und Hirnmetastasen wird therapeutisch eine primär chirurgische Entfernung angestrebt [4, 29]. Lungenmetastasen dagegen werden primär mit einer Radiojodtherapie behandelt [34, 35].

1.4.6 Nachsorge

Regelmäßige Nachuntersuchungen und Behandlungen schließen sich zunächst halbjährlich dem operativen Eingriff an. Neben der klinischen Untersuchung wird insbesondere auf eine suppressive Schilddrüsenmedikation und die Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels im Serum geachtet. Im Rahmen der Lokalisationsdiagnostik kommen vorrangig Ultraschall und Radiojodszintigraphie zum Einsatz. Aufgrund der Möglichkeit der Entdifferenzierung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms sind bei Nichtanreicherung innerhalb der Jod131-Szintigraphie und im Falle eines fragwürdigen Tumorrezidivs weitere bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT), Kernspintomographie (MRT), Thalliumszintigraphie oder Positronenemissionstomographie (PET) heranzuziehen [36, 37]. Entwickelt der Patient innerhalb von fünf Jahren kein Tumorrezidiv, können die Nachuntersuchungen im Abstand von einem Jahr erfolgen. Diese Untersuchungen sollten jedoch lebenslang durchgeführt werden, da es auch nach langen Beobachtungszeiträumen zu Rezidiven und Fernmetastasen kommen kann [4].

1.4.7 Radiojoddiagnostik und Radiojodtherapie

Diese besondere Form der Strahlentherapie kommt nur für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom in Betracht, da hier die Fähigkeit zur Jodaufnahme und Speicherung erhalten geblieben ist. Jedem Eingriff mit kompletter Thyreoidektomie (Tx) bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom folgt zunächst eine Radiojoddiagnostik, der sich wiederum je nach Befund eine Radiojodtherapie anschließen kann. Sowohl die Indikation als auch die Durchführung einer Radiojodtherapie orientiert sich an den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [38].

Aufgrund der Fähigkeit der Jodspeicherung ist bei erhaltenem Restschilddrüsen- oder Tumorgewebe die postoperative nuklearmedizinische Restthyreoidektomie durch Applikation von Radiojod möglich. Im Falle einer eingeschränkten Operationsradikalität, also einer inkompletten Thyreoidektomie (< Tx) oder beim Vorliegen eines größeren Lokalrezidivs wird auf die Radiojodtherapie verzichtet, da diese beim Zurücklassen großer Schilddrüsenreste keine Effizienz besitzt. Hier empfiehlt sich zunächst die Durchführung einer Komplettierungs- oder Rezidivoperation.

Die Radiojoddiagnostik ermöglicht den Nachweis bisher unentdeckter Lymphknoten- oder Fernmetastasen, die mittels Radiojodtherapie kurativ oder palliativ therapiert werden können. Lungenmetastasen werden primär mittels Radiojodtherapie behandelt [34, 35]. Dagegen wird bei Knochen- und Hirnmetastasen eine primär chirurgische Entfernung angestrebt [4, 29].

Voraussetzung für eine erfolgreiche Radiojodtherapie ist der Zustand der Hypothyreose (TSH-Werte > 30 mU/l). Dieser Zustand wird vier bis sechs Wochen nach möglichst vollständiger Entfernung des Schilddrüsengewebes erreicht. Unmittelbar postoperativ muss auf die Einnahme jodhaltiger Medikamente sowie auf die Gabe von Schilddrüsenhormonen und jodhaltigen Kontrastmitteln verzichtet werden. Zur Entfernung von Restschilddrüsengewebe werden je nach Jod-Uptake Dosen von 1-3 GBq I131 verabreicht, bei Fernmetastasen meist 7-10 GBq I131.

Anhand großer Patientenkollektive konnte in mehreren Studien eine Senkung sowohl der Rezidivhäufigkeit als auch der Sterberate nach adjuvanter Radiojodtherapie gezeigt werden. Der Nutzen einer Radiojodtherapie wurde bisher allerdings nur für Risikopatienten mit R1-Resektion, Lymphknoten- und Fernmetastasen nachgewiesen [1, 34, 35, 39].

1.4.8 Postoperative Hormontherapie

Da es aufgrund von TSH-Stimulation zu einer Anregung des Tumorwachstums kommen kann [11], ist nach Thyreoidektomie und Radiojodtherapie auf eine suppressive Schilddrüsenhormonmedikation nach Messung des TSH-Spiegels im Serum zu achten. Dabei sollte das TSH $< 0,1$ mU/l betragen, bei ansonsten hochnormalen fT3- und fT4-Werten. Hierzu werden durchschnittlich Levothyroxinwerte zwischen 175 und 200 µg/Tag benötigt [4].

1.4.9 Tumormarker Thyreoglobulin (Tg)

Im Rahmen der Tumornachsorge wird das Prohormon der Follikelzellen (Thyreoglobulin) im Serum bestimmt und die Höhe der Serumwerte in ihrem Verlauf dokumentiert. Nach erfolgter Thyreoidektomie und Radiojodtherapie sollte das Thyreoglobulin im Serum nicht mehr nachweisbar sein. Ein Wiederauftreten und erhöhte Werte ($> 3-5$ ng/ml) weisen auf eine Persistenz des Karzinoms oder auf ein Tumorrezidiv hin [4, 29]. In 5-15 % der Fälle kann die Aussagekraft der Thyreoglobulin-Bestimmung bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom durch endogene Antikörper vermindert sein [36].

1.4.10 Bildgebung

Die Lokalisationsdiagnostik eines lokoregionalen Rezidivs oder zervikaler Lymphknotenmetastasen besteht in der routinemäßigen Durchführung einer Ultraschalluntersuchung. Zum Einsatz einer Jod131-Szintigraphie oder anderer bildgebender Verfahren (Röntgen-Thorax, CT, MRT, PET) kommt es nur im Rahmen gezielter Fragestellungen. In der Regel wird vier Wochen nach der Primäroperation eine Jod131-Ganzkörperszintigraphie durchgeführt; weitere Kontrollen erfolgen bis zur kompletten Elimination von Restschilddrüsengewebe nach sechs Monaten und nach einem Jahr. Wird aufgrund steigender Thyreoglobulinwerte der Verdacht eines Tumorrezidivs ge-

stellt, kommt es erneut zum Einsatz einer szintigraphischen Ganzkörperuntersuchung [40, 41].

1.4.11 Strahlentherapie

Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom wird die Indikation zur perkutanen Strahlentherapie kontrovers diskutiert. Gehören Thyreoidektomie, Radiojodtherapie und suppressive Schilddrüsenhormontherapie zu den etablierten Verfahren, so bleibt der Vorteil einer perkutanen Strahlentherapie umstritten. Bei lokal fortgeschrittenem und makroskopisch inkomplett zu operierendem Primär- oder Rezivkarzinom der Schilddrüse kann bei fehlender Jodspeicherfähigkeit des Tumorgewebes die Strahlentherapie von lokalem Nutzen sein [42-44].

Aufgrund fehlender eindeutig belegender Ergebnisse durch prospektive Studien bleibt der Nutzen einer perkutanen Strahlentherapie bei extrathyreoidaler Ausdehnung des Tumors (T4) hinsichtlich einer verlängerten Überlebenszeit fraglich [16, 45-47].

1.5 Problemdarstellung und Zielsetzung

Aufgrund der seltenen Inzidenz und der relativ guten Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms gibt es bisher nur wenige Studien, die sich mit den Risiko- und Prognosefaktoren dieses Tumortyps in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv und das Überleben auseinandersetzen. Insbesondere die Bedeutung der initialen Lymphknotenmetastasierung wurde bisher kaum oder widersprüchlich dargestellt. Während in den meisten Studien übereinstimmend eine prognostische Relevanz der extrathyreoidalen Tumorausdehnung (T4) und Fernmetastasen (M) dargestellt wird, divergieren die Angaben, die über Lymphknotenmetastasen (N), das Alter und die Primäroperation gemacht werden. Hieraus haben sich unterschiedliche Standpunkte in Bezug auf die Notwendigkeit des Ausmaßes der chirurgischen Therapie insbesondere der Lymphknotendissektion im Rahmen der Primäroperation entwickelt.

Ziel unserer Studie ist es daher, in einer Verlaufsbeobachtung mit prospektiver Nachbeobachtung anhand eines homogenen Patientenkollektivs mit gleichbleibender Behandlungsstrategie die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen und anderer Prognosefaktoren in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv und den krankheits-spezifischen Tod der Patienten zu untersuchen.

2 Patienten und Methode

2.1 Allgemeines

In die Verlaufsbeobachtungsstudie wurden alle Patienten aufgenommen, die in dem Zeitraum von April 1986 bis Dezember 1998 aufgrund eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms an der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf (UKD) operiert wurden und die Einschlusskriterien erfüllten. Die Datenerfassung erfolgte in der Regel prospektiv mit nur geringer Aufnahme retrospektiver Basisdaten.

Die Patienten erhielten an der UKD entweder eine Primär- oder Komplettierungsoperation oder nach auswärts durchgeführter Primäroperation eine Rezidivoperation. Bei allen Primär- oder Komplettierungsoperationen wurde nach derselben unverändert einheitlichen Behandlungsstrategie verfahren (s. 1.4).

Bei allen auswärts primär operierten Patienten, die erst aufgrund eines Rezidivs an die UKD überwiesen wurden, darf von einer nicht einheitlichen Behandlungsstrategie ausgegangen werden. Die Basisdaten dieser Patienten wurden bezüglich der auswärts durchgeführten Primäroperation zunächst retrospektiv und ab dem Therapiebeginn in der UKD prospektiv erhoben.

2.2 Ziel der Studie

Die Ziele der Studie wurden wie folgt definiert:

- In einer prospektiven Verlaufsbeobachtung sollten mittels uni- und multivariater Analyse Prognosefaktoren für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom in Bezug auf die „Überlebenszeit“ (auch Mortalität oder krankheitsspezifischer Tod genannt) und die Zeit bis zum „ersten Rezidiv“ (Rezidiv) untersucht werden. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Bedeutung der initialen Lymphknotenmetastasierung gelegt werden.
- Ausgehend von den Prognosefaktoren sollte das leitlinienkonforme chirurgische Therapiekonzept für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom kritisch diskutiert werden [48].

2.3 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der Studie wurden wie folgt definiert:

- **Patientenkollektiv:**

Alle Patienten, die von April 1986 bis einschließlich Dezember 1998 wegen eines histologisch gesicherten follikulären Schilddrüsenkarzinoms an der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf operiert wurden, fanden Aufnahme in dieser Studie.

- **Histologie:**

Alle histologischen Präparate des Primärtumors und des Rezidivs wurden im hiesigen Institut für Pathologie der Universität Düsseldorf anhand der WHO-Kriterien evaluiert [5]:

Als ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom wurden alle Tumoren gewertet, die als histologische Varianten eine rein follikuläre, eine gemischt follikulär-onkozytäre und eine rein onkozytäre Gewebsdifferenzierung zeigten (s. 2.10).

Die pathologische Stadieneinteilung der follikulären Schilddrüsenkarzinome erfolgte nach der alten TNM-Klassifikation – gültig bis zum 31.12.2002 – [49] mit Ergänzung aufgrund der klinischen Beurteilung (s. 2.11).

- **Ort der Operation:**

Gruppe A: Primär- oder Komplettierungseingriff an der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf.

Gruppe B: Komplette Primäroperation an einer auswärtigen Chirurgischen Klinik mit späterer Überweisung des Patienten an die UKD aufgrund eines Rezidivs bzw. Rezidivverdachts.

- **Art der Operation:**

Dokumentation der Operationsart nach folgenden Untergruppen:

Erstoperation:

Die Operation, bei der histologisch die Diagnose eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms gestellt werden konnte. Dies gilt auch bei der zufälligen Entdeckung des Karzinoms, z. B. im Rahmen einer Strumaresektion ohne vorherigen Verdacht auf ein Malignom.

Komplettierungsoperation:

Alle Operationen, die innerhalb eines Zeitraums 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 follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Dabei kann dieses Ziel durch eine ein- oder mehrzeitige Operation innerhalb von sechs Monaten nach Diagnosestellung des Schilddrüsenkarzinoms erreicht werden.

Rezidivoperation:

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

- Daten:

Ausreichende Vollständigkeit der Daten bis zum ersten Rezidiv oder krankheitsspezifischen Tod.

Verlaufsbeobachtung der überlebenden oder rezidivfreien Patienten für mindestens ein Jahr nach dokumentierter Erstoperation eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms.

2.4 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien der Studie wurden wie folgt definiert:

- Fehlende oder nicht dokumentierte Basisdaten, wie z. B. Histologie, Tumorstadium oder 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 Rezidivs.

2.5 Analysegruppen

Für die Analyse der erhobenen Daten wurden die Patienten in Abhängigkeit des Orts ihrer Primäroperation zwei Gruppen zugeordnet, die im Weiteren als Gruppe A und B bezeichnet werden. Beide Gruppen wurden getrennt voneinander statistisch ausgewertet.

- Gruppe A:
Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf (UKD).
- Gruppe B:
Primäroperation komplett an einer auswärtigen Klinik.

2.6 Datenerfassung / Dokumentation

Die Erfassung der zu dokumentierenden Daten erfolgte computergestützt mittels einer Excel-Datei. Die Datendokumentation wurde standardisiert und anonymisiert. Hierzu wurde eine separate Verweisliste von persönlichen Daten mit einer Personenidentifikationsnummer (PID) erstellt.

Von Beginn der Patientenbehandlung in der Universitätsklinik Düsseldorf (UKD) an wurden alle Verlaufsdaten prospektiv über Mitteilung des weiterbehandelnden Arztes oder über eigene Erhebungsbögen erfasst. Nur die Basisdaten derjenigen Patienten, die nach auswärtig durchgeführter Primäroperation aufgrund eines Rezivverdachts Aufnahme in diese Studie an der UKD fanden, wurden retrospektiv erhoben.

2.7 Beobachtungsparameter

Die zu erhebenden Patientendaten mit ihren Basis- und Verlaufsparemtern (Beobachtungsparameter) wurden insgesamt in drei Datenbanken erfasst. In der **Datei P** wurden die personengebundenen Daten aller Patienten registriert. Die anonymisierte **Datei 1** enthielt die Daten zur Primär- und/oder Komplettierungsoperation. In der ebenfalls anonymisierten **Datei 2** wurden alle Daten der Patienten bezüglich ihres aktuellen Tumorstatus, des ersten Rezidivs und des Todes aufgenommen.

2.7.1 Datei P (getrennte Verwaltung)

In dieser Datei galt es, persönliche Daten festzuhalten, zu denen Vor- und Familienname, evtl. vorhandene Titel der Patienten, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse, Archivnummer der Krankenakte und die Kontaktadresse des weiterbehandelnden Arztes gezählt wurden. Jedem Patienten wurde zur Anonymisierung eine Patientenidentifikationsnummer (PID) zugeordnet.

2.7.2 Datei 1 (Basisdatenerfassung)

a) Patientenstammdaten

- Patientenidentifikationsnummer (PID)
- pTNMG-Klassifikation
- Tumorstadium
- multifokales oder singuläres Tumorwachstum
- gekapselter oder nicht gekapselter Tumor
- genaue Tumorlokalisation
- Resektion (R0/R1)

b) Klinisch-anamnestischer Malignomverdacht

Konnte anhand von klinisch-anamnestischen Befunden ein Malignomverdacht erhoben werden, so wurde dieser folgenden Oberbegriffen zugeordnet:

- „tastbare Schilddrüsenknoten“
- „tastbare Lymphknoten“
- „Symptomatik der Klinik“ (Heiserkeit, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Globusgefühl, Atemnot, Stridor, keine Schilddrüsen-schluckverschieblichkeit)
- „Malignomverdacht aufgrund von Fernmetastasen“ mit Lokalisation

Als Malignomverdacht galt ein ausdrücklich in den Vorbefunden beschriebener Hinweis. Es standen die folgenden möglichen Eingabeoptionen zur Verfügung: „Malignomverdacht ja“, „kein Malignomverdacht“ und „keine Angaben“, kodiert durch die Zahlenwerte „1“, „2“ und „99“.

In der Familien- und Eigenanamnese wurde nach malignen Tumoren aller Art und nicht-malignen Schilddrüsenerkrankungen gefragt.

c) Präoperative Diagnostik

Die präoperative Diagnostik wurde in drei Unterpunkte unterteilt: „apparativ-bildgebend“, „morphologisch“ und „klinisch-funktionell“. Als mögliche Eingabeoptionen standen wiederum „ja“, „nein“ und „keine Angaben“, kodiert durch die Zahlenwerte „1“, „2“ und „99“, zur Verfügung.

Der apparativ-bildgebende Teil enthielt folgende Untersuchungsmethoden:

- Sonographie
- Szintigraphie
- Computer-Tomographie (CT)
- Kernspin-Tomographie (MRT)
- Positronenemissions-Tomographie (PET)
- Röntgen-Thorax

Der morphologischen Beschreibung dienten folgende Befunde:

- Zytologie (Punktionszytologie)
- Histologie (Lymphknoten-Probeexzision oder Fernmetastasenhistologie)

Klinisch-funktionellen Angaben bezogen sich auf die Schilddrüsenfunktionslage.

d) Allgemeine Angaben zur Primäroperation

Zunächst wurde dokumentiert, wie es zur Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms kam bzw. auf welchem Wege die Indikation zur Primäroperation gestellt wurde:

- Zufallsbefund ohne vorherigen Verdacht auf ein Malignom, wie er z. B. nach Resektion einer Struma benigna zustande kommen kann
- Malignomverdacht
- zytologisch/histologisch gesichertes Tumorgewebe

Des Weiteren wurden Ort, Datum und Ausmaß der einzelnen operativen Eingriffe (Primäroperation und evtl. Komplettierungsoperationen) dokumentiert.

Es wurde zusammengefaßt, aus wie vielen operativen Eingriffen die Primäroperation mit ihren evtl. Komplettierungsoperationen bestand und mit welcher Radikalität insgesamt vorgegangen wurde. Der Umfang der Radikalität wurde wie folgt definiert:

Eingeschränkte Radikalität:

Absichtliches Erhalten oder nicht Nachresezieren eines unterschiedlich großen Schilddrüsenrests bei angewandten ein- oder beidseitigen Resektionsverfahren, z. B. beidseitige subtotale Lobektomie, Hemithyreoidektomie und Hemithyreoidektomie mit kontralateraler Lobektomie ($\leq \text{Tx}$).

Standardisierte Radikalität:

Komplette Entfernung der Schilddrüse, inkl. der zentralen Lymphknoten (= **Tx**).

Erweiterte Radikalität (über die Leitlinien hinausgehend):

Die totale Thyreoidektomie wird um eine modifiziert systematische Lymphknotendis-
sektion (Erhaltung der A. carotis, V. jugularis, N. vagus, M. sternocleidomastoideus)
im lateralen Kompartiment ein- oder beidseitig erweitert
(= **Tx + LKD**, einseitig = **e**, beidseitig = **b**).

Einzeitigkeit der Primäroperation:

Die Primäroperation bestand ausschließlich aus einem operativen Eingriff.

Zweizeitigkeit der Primäroperation:

Die Primäroperation bestand aus mindestens zwei operativen Eingriffen, die nicht
länger als sechs Monate auseinander lagen.

e) Spezielle Angaben zur Primäroperation

Das Ausmaß der Schilddrüsenoperation wurde für jede Schilddrüsenseite separat
festgehalten. Spezielle Angaben zum Operationsverfahren konnten wie folgt doku-
mentiert werden:

- keine Schilddrüsenresektion
- subtotale einseitige Schilddrüsenresektion
- subtotale beidseitige Schilddrüsenresektion
- Hemithyreoidektomie
- Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der Gegenseite
- Thyreoidektomie oder Restthyreoidektomie

Des Weiteren wurde speziell nach der operativen Vorgehensweise in Bezug auf
Lymphknoten und Fernmetastasen gefragt.

Die operative Lymphknotenresektion bestand aus:

- Keiner Resektion von Lymphknoten
- Selektiver Lymphknotenresektion
- Ipsilateraler Lymphknotendisektion
- Kontralateraler Lymphknotendisektion
- Bilateraler Lymphknotendisektion

Es wurden sowohl Lokalisation und Anzahl aller entnommenen Lymphknoten beschrieben als auch Lokalisation und Anzahl derjenigen Lymphknoten, deren Befund sich als maligne herausstellte.

- Operative Entfernung von Fernmetastasen im Rahmen der Primäroperation und wenn ja, welche (Lunge, Knochen, Gehirn, andere)

f) Frühpostoperative Komplikationen bei der Primäroperation

Hier wurden die prä-, intra- bzw. postoperativen Komplikationen erfasst, wobei die Primäroperation mit ihren evtl. Komplettierungsoperationen als Ganzes betrachtet und somit die Komplikationen nicht für jeden einzelnen operativen Eingriff genannt wurden. Die Eingabeoptionen bestanden in der üblichen Weise aus „ja“, „nein“ und „keine Angaben“.

Bei den vorgegebenen Komplikationsmöglichkeiten handelte es sich um:

- N. recurrens-Parese unilateral
- N. recurrens-Parese bilateral
- Hypoparathyreoidismus
- Blutungen
- Wundheilungsstörungen
- Horner-Syndrom
- Andere Komplikationen

g) Postoperative Nachsorge

Allgemeine postoperative Nachbehandlung nach Primäroperation:

- Klinische Nachsorge, die in der Regel eine TSH-suppressive Schilddrüsenhormonsubstitution beinhaltet
- Therapeutische Anwendung von radioaktivem Jod
- Postoperative externe Strahlentherapie
- Adjuvante Chemotherapie
- Postoperative Therapie mit Roacutane

Die Eingaben erfolgten wie gewohnt mit „ja“, „nein“ und „keine Angaben“. In einem zusätzlichen Freitextfeld konnten die Verfahren der Nachsorge bzgl. Anzahl und Dosierung weiter spezifiziert werden.

2.7.3 Datei 2 (Verlaufsdatenerfassung)

Hier wurde zunächst das Datum des letzten Nachsorgebefundes festgehalten. Im Falle des Versterbens des Patienten wurde sein Todesdatum (Zielgröße) angegeben. Zur näheren Beschreibung der Todesursache standen folgende Eingabeoptionen zur Verfügung:

- Patient verstarb an den Folgen seines Schilddrüsenkarzinoms
- Patient verstarb aufgrund eines anderen Grundleidens

Im Weiteren wurde danach gefragt, ob es in der Zeit nach der Primäroperation bis zum letzten Nachsorgebefund zu Rezidiven oder neu aufgetretenen Metastasen gekommen ist. Kam es zur Bildung eines Rezidivs oder zu Metastasen, wurde festgehalten, um welche es sich dabei handelte und wie viele Rezidivoperationen bei dem Patienten durchgeführt worden waren.

Dokumentiert wurden insbesondere das Datum des ersten Rezidives (Zielgröße) und dessen genaue Lokalisation.

Zusätzlich wurde nach dem aktuellem TNMG-Stadium gefragt.

Aktuelle Untersuchungsbefunde wurden unterteilt in:

- Klinische Befunde
- Sonographische, szintigraphische, radiologische Befunde
- Laborparameter der Klinischen Chemie (inkl. Thyreoglobulin)

Alle Eingabeoptionen entsprachen denen der „Präoperativen Diagnostik“.

Der aktuelle Tumor-Status wurde durch folgende Punkte beschrieben:

- Tumorfreiheit: kein Verdacht oder Nachweis eines Rezidivs, Thyreoglobulin < 5 ng/ml

- Okkulter Resttumor: Resttumorgewebe, das allein aufgrund eines erhöhten Serumthyreoglobulinspiegels ($\geq 5\text{ng/ml}$) bei unauffälligem Befund in den bildgebenden Verfahren diagnostiziert wurde
- Resttumor bzw. Tumor gesichert: Resttumorgewebe oder Metastasen, die entweder in mindestens einem der bildgebenden Verfahren oder durch die Beschreibung einer R1/R2-Resektion nachgewiesen wurden
- keine Angaben

Abschließend erfolgte die Zusammenfassung der allgemeinen postoperativen Nachbehandlung nach der Primäroperation wie oben beschrieben.

2.8 Deskriptive Statistik und Auswertung

Folgende Merkmale wurden ausgewertet:

- Geschlecht
- dichotomisiertes Alter (< 45 Jahre / ≥ 45 Jahre)
- Tumorgröße (T1, T2, T3, T4)
- Lymphknotenmetastasen (N0, N1)
- Fernmetastasen (M0, M1)
- Ausmaß der Primäroperation ($< \text{Tx}$, Tx, Tx plus LKD)
- Rezidiv (ja/nein)
- Mortalität (ja/nein)
- Auftreten multifokaler Tumorherde (Multifokalität ja/nein)

Die qualitativen Variablen wurden durch Häufigkeit und relative Häufigkeit dargestellt. Quantitative Daten wurden als Median mit Quartilen und Spannweite (Range) sowie als Mittelwert präsentiert.

2.9 Uni- und multivariate Analyse, Chi-Quadrat-Test

Mittels des Kaplan Meier Log Rank Tests [50] galt es, die Parameter Geschlecht, Alter (< 45 Jahre / \geq 45 Jahre), Tumorgröße (T1, T2, T3, T4), Lymphknotenmetastasen (N0, N1), Fernmetastasen (M0, M1), Ausmaß der Primäroperation (< Tx, Tx, Tx plus LKD) und Multifokalität (ja/nein) als mögliche Prognosefaktoren für die „Zeit bis zum Eintreten des ersten Rezidivs“ (ja/nein) oder für die „Zeit bis zum krankheitsspezifischen Tod“ (ja/nein) zu analysieren. In die Überlebenszeitanalyse wurde das „Auf-treten eines Rezidivs“ (ja/nein) als zusätzlicher Einflussfaktor eingebracht. Dabei wurden p-Werte, die kleiner als 0,05 waren, als signifikant gewertet.

Potentielle Prognosefaktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant darstellten, wurden anschließend multivariat auf ihre Unabhängigkeit hin überprüft.

Die multivariate Analyse erfolgte mit dem Cox-Modell (Cox proportional hazards model) [51]. 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 Programmes SPSS [SPSS for Windows, Release 10.05 (27.Nov.1999), Standard Version (expires 01.2.02)] (Einschluss: $p < 0,05$; Ausschluß: $p > 0,10$).

Für die in das Modell eingeschlossenen Parameter wurden 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) geschätzt.

Um festzustellen, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Untersuchungsgruppen gibt, wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Auch hier wurde der p-Wert, wenn er kleiner als 0,05 war, als signifikant gewertet [52].

2.10 Histologische Einteilung

Die Klassifikation der World Health Organisation (WHO) für Schilddrüsentumore ist allgemein verbindlich [5]. Danach werden folgende Tumortypen unterschieden:

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

Abb. 1: WHO – Klassifikation der Schilddrüsentumore

2.11 TNM – Klassifikation

Die TNM – Klassifikation erfolgt nach den Richtlinien der International Union against Cancer (UICC) – Gültigkeit bis 31.12.2002 [49]:

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 Knoten 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.2: TNM – Klassifikation – Gültigkeit bis 31.12.2002

3 Ergebnisse

Das Krankengut der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf (UKD) beinhaltet insgesamt 174 Patienten, die in dem Zeitraum von April 1986 bis Dezember 1998 aufgrund eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms operiert wurden.

Sechs dieser Patienten erfüllten wegen unvollständiger Datenlage nicht die Einschlusskriterien (s. 2.3) und fielen somit aus der weiteren statistischen Bearbeitung heraus. Die restlichen 168 Patienten konnten in die Analyse dieser Verlaufsbeobachtungsstudie aufgenommen werden.

Die Nachbeobachtungszeit der 168 Patienten nach der Primäroperation betrug im Median 5,3 Jahre.

Bei 128 Patienten (76,2 %) wurde histologisch eine rein follikuläre Gewebedifferenzierung beschrieben. Die histologische Variante einer gemischt follikulär-onkozytären Differenzierung zeigte sich bei 32 Patienten (19 %), ein onkozytäres Karzinom bei acht Patienten (4,8 %). Alle histologischen Präparate wurden an dem hiesigen Institut für Pathologie der Universität Düsseldorf anhand der WHO-Kriterien evaluiert [5].

Histologie	Primär- oder Komplettierungsoperation UKD		Auswärtige Primäroperation		Σ	
	N [Pat.]	% [Pat.]	N [Pat.]	% [Pat.]	N [Pat.]	% [Pat.]
Follikulär	81	77,1	47	74,6	128	76,2
Onkoz.-foll.	21	20	11	17,5	32	19
Onkozytär	3	2,9	5	7,9	8	4,8
Σ	105	100	63	100	168	100

Tab.1: Histologische Varianten des follikulären Schilddrüsenkarzinoms nach WHO

Die Zuordnung der Patienten erfolgte entsprechend der späteren Auswertung nach dem Kriterium „Ort der Primäroperation“ (Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf vs. komplette Primäroperation an einer auswärtigen Klinik) [Tab.2].

Die Gruppe mit auswärts durchgeführter Primäroperation wurde aus Patienten gebildet, die von April 1986 bis Dezember 1998 aufgrund des Rezidivs eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms oder bei Rezidivverdacht in der Universitätsklinik Düsseldorf (UKD) operiert wurden. Insgesamt wurde bei 62,5 % der Patienten eine Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD durchgeführt. 37,5 % der Primäroperationen waren komplett auswärts durchgeführt worden.

Ort der Primäroperation	N [Pat.]	% [Pat.]
Primäroperation komplett an UKD	62	36,9
Primäreingriff auswärts + Komplettierungsoperation an UKD	43	25,6
Komplett auswärtige Primäroperation	63	37,5
Σ	168	100

Tab. 2: Zuordnung der Patienten nach Ort der Primäroperation
UKD = Chirurgische Universitätsklinik Düsseldorf

3.1 Basisdaten

Art der Diagnosefindung bzw. Operationsindikation

Analysiert wurde die Indikation zur Primäroperation anhand der 105 Patienten, deren Primär- oder Komplettierungseingriff an der Universitätsklinik Düsseldorf (UKD) durchgeführt worden war. Dabei wurde in mehr als einem Drittel der Fälle (36,2 %) ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom als Zufallsbefund entdeckt. Am zweithäufigsten (33,3 %) wurde die Operationsindikation aufgrund eines Malignomverdachtes der Schilddrüse gestellt. Der Malignomverdacht bestand aufgrund klinisch-anamnestischer, klinisch-funktioneller oder apparativ-bildgebender Befunde. Ein im

Voraus zytologisch/histologisch gesichertes Malignom war nur bei 30,5 % der Patienten die Indikation zur Erstoperation. In dieser Gruppe wurde bei sieben Patienten (6,7 %) alleine durch die Histologie von Fernmetastasen das follikuläre Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert [Tab.3].

Malignomverdächtige tastbare Lymphknoten zeigten sich primär nur bei 3,8 % der Patienten und spielten somit für die Indikation zur Operation des follikulären Schilddrüsenkarzinoms keine Rolle [Tab.4].

Primär- oder Komplettierungsoperation UKD		
	N [Pat.]	% [Pat.]
Zufallsdiagnose	38	36,2
Malignomverdacht	35	33,3
Histol. / zytologisch gesichert	32	30,5
Σ	105	100

Tab.3: Art der Diagnosefindung bzw. Operationsindikation

Bei den Patienten mit auswärts durchgeführter Primäroperation erfolgte wegen der Unvollständigkeit der Daten zur Operationsindikation keine Auswertung.

Primär- oder Komplettierungsoperation UKD (N = 105 Pat.)		
Malignomverdacht	N [Pat.]	% [Pat]
Tastbare Schilddrüsenknoten		
Ja	63	60
Nein	22	21
Nicht bekannt	20	19
Tastbare Lymphknoten		
Ja	4	3,8
Nein	83	79
Nicht bekannt	18	17,1
Malig. Verdacht durch Fernmetastasen		
Ja	9*	8,6
Nein	75	71,4
Nicht bekannt	21	20

Tab.4: Präoperativer Schilddrüsen-Malignomverdacht
(*: 6 x Skelettmetastasen, 2 x Lungenmetastasen, 1 x Hautmetastase)

Präoperative Diagnostik

Die Sonographie als nicht-invasives Verfahren wurde mit einer Häufigkeit von 80 % vor Primär- oder Komplettierungsoperationen an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt. Ihre Sensitivität (Verdachtsbefund in der Sonographie) betrug 91 %. Eine Punktionszytologie erfolgte bei weniger als der Hälfte der Patienten (42 %). Wurde sie angewandt, bestätigte sich der Verdacht eines follikuläres Schilddrüsenkarzinoms am späteren histologischen Präparat (Sensitivität) bei 73 % [Tab.5].

Bei auswärts durchgeführter Primäroperation erwies sich die Datenlage als inkomplett.

Primär- oder Komplettierungsoperation UKD (N = 105 Pat.)		
Präoperative Diagnostik	N [Pat.]	% [Pat.]
Sonographie		
Durchführung	84	80
Malig. Verdacht	76 / 84	91
Unauffällig	8 / 84	10
Szintigraphie		
Durchführung	61	58
Malig. Verdacht	52 / 61	85
Unauffällig	9 / 61	15
Zytologie		
Durchführung	44	42
Malig. Verdacht	32 / 44	73
Unauffällig	12 / 44	27
CT		
Durchführung	17	16
MRT		
Durchführung	6	6
PET		
Durchführung	1	1

Tab.5: Präoperative Diagnostik beim follikulären Schilddrüsenkarzinom
 CT = Computertomographie
 MRT = Magnetresonanztomographie
 PET = Positronenemissionstomographie

Demographische Daten:

Geschlecht

Bei insgesamt 168 Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom betrug das Verhältnis zwischen Frauen und Männern 2:1. In der Patientengruppe, deren Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt worden war, ergab das Verhältnis Frauen zu Männern 2,9:1 – bei auswärtiger Primäroperation 1,2:1. Der Unterschied zwischen den beiden Patientenuntergruppen war statistisch signifikant ($p=0,0108$) [Tab.6].

Alter

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das Alter der Patienten im Median 56 Jahre (44-67 Jahre). 73,8 % aller Patienten waren 45 Jahre oder älter. In der Patientengruppe mit einer Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf waren Frauen im Median 54 Jahre (37-64 Jahre) und Männer 56 Jahre (45-64 Jahre) alt.

Bei auswärts durchgeführter Primäroperation wiesen die Frauen im Median ein Alter von 62 Jahren auf (50-69 Jahre), die Männer ein Alter von 58 Jahren (49-65 Jahre). Statistisch bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Alter (< 45 Jahre / ≥ 45 Jahre) der beiden Patientengruppen ($p=0,1465$) [Tab.6].

T - Tumorgrösse

Die Mehrheit der Patienten (55,3 %) mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf hatte histologisch gesichert einen T1 oder T2 Tumor. Demgegenüber wiesen die meisten Patienten mit auswärtiger Primäroperation (58,7 %) eine Zugehörigkeit zu T3 und T4 Tumoren auf. Die genaue Verteilung der Tumorstadien ist in Tab.6 dargestellt. Statistisch bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich der T-Verteilung ($p=0,0105$).

Follikuläres SD-CA	Primär- oder Komplettierungs OP UKD N = 105		Auswärtige Primäroperation N = 63		Gesamt N = 168		p-Wert χ^2 -Test
	N [Pat.]	% [Pat.]	N [Pat.]	% [Pat.]	N [Pat.]	% [Pat.]	
Geschlecht							
Männlich	27	25,7	29	46	56	33,3	0,0108
Weiblich	78	74,3	34	54	112	66,7	
Alter							
< 45	32	30,5	12	19	44	26,2	0,1465
≥ 45	73	69,5	51	91	124	73,8	
T-Stadium							
T1	11	10,5	1	1,6	12	7,1	0,0105
T2	47	44,8	19	30,2	66	39,3	
T3	16	15,2	12	19	28	16,7	
T4	23	21,9	25	39,7	48	28,6	
Tx	8	7,6	6	9,5	14	8,3	
N-Stadium							
N0	90	85,8	39	62	129	76,8	0,2545
N1	15	14,2	11	17,5	26	15,5	
Nx	0	0	13	20,6	13	7,7	
M-Stadium							
M0	85	81	42	66,7	127	75,6	1,0000
M1	14	13,3	6	9,5	20	11,9	
Mx	6	5,7	15	23,8	21	12,5	
Tumorherde							
Unifokal	75	71,4	19	30,2	94	55,9	0,1355
Multifokal	19	18,1	10	15,9	29	17,3	
K. A.	11	10,5	34	54	45	26,8	
Primäroperation							
< Tx	23	21,9	11	17,5	34	20,3	0,0123
Tx	54	51,4	45	71,4	99	58,9	
Tx + eLND	17	16,2	4	6,3	21	12,5	
Tx + bLND	11	10,5	2	3,2	13	7,7	
K. A.	0	0	1	1,6	1	0,6	
Rezidiv							
Ja	19	18,1	56	88,9	75	44,6	0,0001
Nein	86	81,9	7	11,1	93	55,4	
Tod wg. SD-CA							
Ja	6	5,7	12	19	18	10,7	0,0096
Nein	99	94,3	51	81	150	89,3	

Tab.6: Basisdaten zum Zeitpunkt der Primäroperation und Verlauf

K. A. - keine verfügbaren Angaben
Tx - Thyreoidektomie
eLND - einseitige modifizierte Lymphknotendissektion
bLND - beidseitige modifizierte Lymphknotendissektion
UKD - Universitätsklinik Düsseldorf

N - Lymphknotenmetastasen

Von den 168 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wiesen 15,5 % zum Zeitpunkt der Primäroperation Lymphknotenmetastasen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms auf. Von den Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf konnten 14,3 % dem Lymphknotenstadium N1 zugeordnet werden, bei auswärtiger Primäroperation waren es 17,5 %. Der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,2545$) [Tab.6].

M - Fernmetastasen

Insgesamt waren bei 13,3 % der Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Fernmetastasen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms nachweisbar, bei auswärtiger Primäroperation waren es 9,5 %. Die jeweiligen Patientengruppen unterschieden sich bezüglich des Anteils an Fernmetastasen statistisch nicht signifikant voneinander ($p=1,0000$). Die Lokalisation und die Häufigkeit der Fernmetastasen sind in Tab.6 und Tab.7 dargestellt.

	Primär- oder Komplettierungs OP UKD		Auswärtige Primäroperation		Gesamt	
	N [Pat.]	% [Pat.]	N [Pat.]	% [Pat.]	N [Pat.]	% [Pat.]
Lungen- Metastasen	5	35,7	3	50	8	40
Skelett- Metastasen	6	42,9	3	50	9	45
Lung.+Skel. Metastasen	1	7,1	0	0	1	5
Weichteil- Metastasen	2	14,3	0	0	2	10
Σ	14	100	6	100	20	100

Tab.7: Lokalisation und Häufigkeit der Fernmetastasen bei Primäroperation (M1)

Tumorherde (Multifokalität)

Ein multifokales Tumorwachstum wurde bei 18,1 % der Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf anhand der histologischen Präparate diagnostiziert. Bei auswärtiger Primäroperation wiesen 15,9 % der Patienten eine Multifokalität des Wachstums auf. Es bestand statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,1355$) [Tab.6].

Ausmaß der Primäroperation

Bei 71,4 % der Patienten mit auswärtiger Primäroperation war eine alleinige Thyreoidektomie, bei 9,5 % zusätzlich eine Lymphknotendisektion durchgeführt worden. Erfolgte die Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf, so erfolgte bei 26,7 % der Patienten eine Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion, eine Thyreoidektomie ohne Lymphknotendisektion entsprechend seltener (51,4 %). Der Unterschied im Ausmaß der Primäroperation zwischen beiden Patientengruppen war statistisch signifikant ($p=0,0123$). Eine genauere Darstellung des Operationsausmaßes zeigt Tab.6.

Morbidität

Eine frühpostoperative Parese des Nervus laryngeus recurrens wiesen 7 % der Patienten nach einer einseitigen Primäroperation an der Universitätsklinik Düsseldorf auf. Wurde zusätzlich zur Erstoperation eine Komplettierungsoperation an der UKD durchgeführt, stieg die frühpostoperative Pareserate des Nervus recurrens auf 12 % an. Bei komplett auswärtiger Primärooperation zeigten 16% der Patienten nach einem einseitigen und 23 % nach einem zweiseitigen Eingriff eine frühpostoperative Rekurrensparese. Ebenso kam es in 23 % der Fälle bei auswärtig durchgeführtem Ersteintritt und anschließender Komplettierungsoperation an der UKD zu einer frühpostoperativen Parese des Nervus laryngeus recurrens. Die frühpostoperative Hypokalzämierate dieser Patientengruppe betrug 16 %.

Weitere Komplikationen wie das Auftreten eines Horner Syndroms, Blutungs- oder Wundheilungsstörungen traten verhältnismäßig selten auf. Eine genaue Darstellung der frühpostoperativen Komplikationen zeigt Tab.8.

	Primäroperation nur UKD				Ersteingriff auswärts, Komplettier.-Operation UKD		Primäroperation nur auswärts			
	einzeitig		zweizeitig		zweizeitig		einzeitig		zweizeitig	
	N[Pat.]	%[Pat.]	N[Pat.]	%[Pat.]	N[Pat.]	%[Pat.]	N[Pat.]	%[Pat.]	N[Pat.]	%[Pat.]
Rek.P.	2	7,1	4	12,1	10	23,3	6	16,2	5	22,7
Hypok.	0	0	0	0	7	16,3	0	0	3	13,6
Horner	0	0	0	0	1	2,3	0	0	0	0
Blutung	1	3,6	0	0	1	2,3	1	2,7	0	0
Whs.	1	3,6	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab.8: Frühpostoperative Komplikationen nach Primäroperation

Rek.P. = Rekurrensparese Hypok. = Hypokalzämie
Horner = Horner Syndrom Whs. = Wundheilungsstörung

Rezidiv

Insgesamt wurden bei 44,6 % der Patienten ein oder mehrere Rezidive eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms diagnostiziert. Dabei trat das erste Rezidiv bei 82 % der Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Primäroperation auf. In beiden Untersuchungsgruppen, sowohl bei den Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation als auch bei den Patienten mit auswärtiger Primäroperation, dominierte das Lokalrezidiv mit 57,9 % bzw. 66,1 %. Es folgten im Gesamtkollektiv mit abnehmender Häufigkeit Lymphknotenrezidiv sowie Lungen- und Skelettmetastasen. Eine genaue Darstellung der Daten zeigt Tabelle 9. Bezogen auf die Häufigkeit des ersten Rezidivs bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen ($p=0,0001$).

Mortalität

Insgesamt starben von den 168 Patienten des Gesamtkollektivs 10,7 % innerhalb von zehn Jahren an den Folgen ihres follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Bereits nach vier Jahren waren 78 % aller krankheitsspezifischen Todesfälle eingetreten. Der Altersmittelwert der Verstorbenen lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 50,33 Jahren in der Gruppe mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD und bei 53 Jahren in der Gruppe mit auswärts durchgeführter Primäroperation. Beim Vergleich der Altersmittelwerte der Verstorbenen mit denen der Überlebenden zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied [Tab.10].

Erstes Rezidiv	Primär- oder Komplettierungs OP UKD		Auswärtige Primäroperation		Gesamt	
	N [Pat.]	% [Pat.]	N [Pat.]	% [Pat.]	N [Pat.]	% [Pat.]
Lokalrezidiv	11 / 19	57,9	37 / 56	66,1	48 / 75	64
Lymphknoten-Rezidiv	4 / 19	21,1	26 / 56	46,4	30 / 75	40
Lungenmetastasen-Rezidiv	8 / 19	42,1	13 / 56	23,2	21 / 75	28
Skelettmetastasen-Rezidiv	2 / 19	10,5	5 / 56	8,9	7 / 75	9,3
Fernmetastasen-Rezidiv allgemein	10 / 19	52,6	18 / 56	32,1	28 / 75	37,3

Tab.9: Art des ersten Rezidives, das ein Patient nach Primäroperation entwickelte (Mehrfachnennung möglich)

	Primär- oder Komplettierungs OP UKD		Auswärtige Primäroperation	
	N [Pat.]	Alter [in Jahren]	N [Pat.]	Alter [in Jahren]
Überlebende	99	52,21	51	58,18
Verstorbene	6	50,33	12	53
Signifikanz	n.s. p=0,780		n.s. p=0,236	

Tab.10: Altersmittelwerte (Zeitpunkt der Erstdiagnose) für Überlebende und an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom Verstorbene

Die Einzeldarstellung der an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom Verstorbenen mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf zeigt Folgendes auf: Es dominieren die Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 45 Jahre oder älter (4:2) waren und weiblichen Geschlechts sind (5:1). Die meisten Patienten wiesen bereits bei ihrer Primäroperation einen T4-Tumor auf (5:1), zeigten eine multifokale Ausprägung des Tumors auf (3 von 4 Patienten) und entwickelten im Krankheitsverlauf ein Rezidiv (4:2). Lediglich bei der Hälfte der Patienten war eine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Primäroperation bekannt. Alle sechs Patienten erhielten eine Thyreodektomie, drei von ihnen zusätzlich eine ein- oder beidseitige Lymphknotendissektion [Tab.11].

Primär- oder Komplettierungsoperation UKD									
Pat.	Alter	Sex	pT	pN	pM	Rezidiv	Herde	Op.	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. 11: Einzeldarstellung der an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom **Verstorbenen** mit Primäroperation an der Universitätsklinik Düsseldorf (UKD).
x = nicht bekannt

In der Einzeldarstellung der an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom verstorbenen 12 Patienten mit auswärtiger Primäroperation dominieren ebenfalls die Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 45 Jahre oder älter waren (8:4) und die einen T4-Tumor hatten (8:4). Anders als in der Untersuchungsgruppe mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD starben mehr Männer als Frauen (7:5) an dem Schilddrüsenkarzinom. Die Thyreoidektomie war auch in dieser Gruppe der am häufigsten durchgeführte operative Eingriff, der jedoch nur bei einem Patienten durch eine Lymphknotendissektion erweitert wurde. Bei zwei weiteren T4- Patienten im Alter von 75 und 83 Jahren wurde primär nur eingeschränkt radikal mit palliativem Charakter operiert [Tab.12].

Auswärtige Primäroperation									
Pat.	Alter	Sex	pT	pN	pM	Rezidiv	Herde	Op.	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. 12: Einzeldarstellung der an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom **Verstorbenen** mit auswärtiger Primäroperation.
x = nicht bekannt

3.2 Prognose des Primär- oder Komplettierungseingriffs an der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf (UKD)

3.2.1 Univariate Analyse: Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

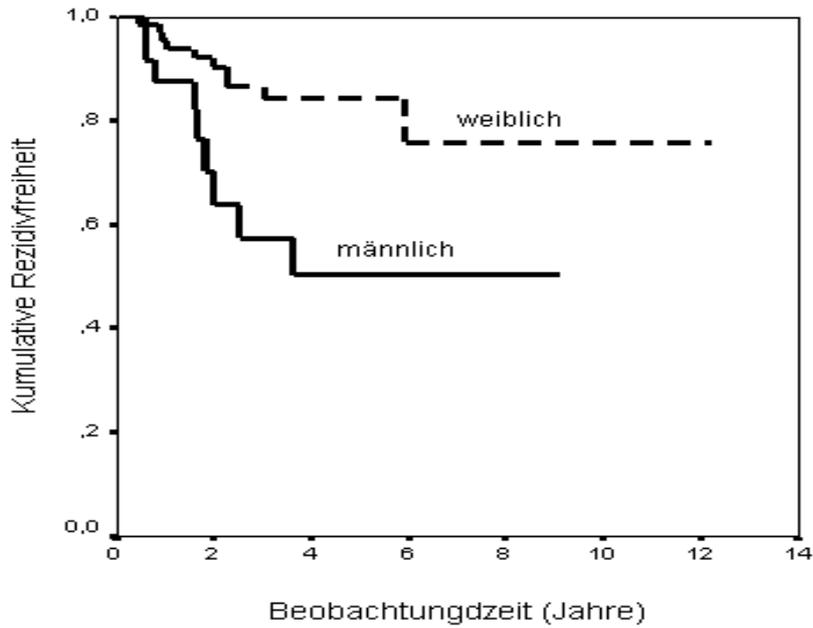
In der Gruppe der Patienten, deren Primär- oder Komplettierungsoperation an der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf durchgeführt wurde, ergab die univariate Analyse in Bezug auf das Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ eine statistisch signifikante Bedeutung für die Prognosefaktoren Geschlecht, T-Stadium (Tumorgröße), N-Stadium (Lymphknotenmetastasen), M-Stadium (Fernmetastasen) und das Ausmaß der Primäroperation. Keine statistisch signifikante Bedeutung konnte dagegen für das Alter (< 45/≥ 45) zum Zeitpunkt der Primäroperation und Tumorherde (Uni-/Multifokalität) nachgewiesen werden.

Geschlecht

Das Geschlecht stellte in der univariaten Analyse bei Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD einen Prognosefaktor bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs dar. Männer entwickelten statistisch signifikant häufiger ein Rezidiv eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms als Frauen ($p=0,0084$). Nach fünf Jahren Beobachtungszeit wiesen nur 16 % der Frauen gegenüber 50 % der Männer ein erstes Rezidiv auf [Abb.1].

T-Stadium (Tumorgröße)

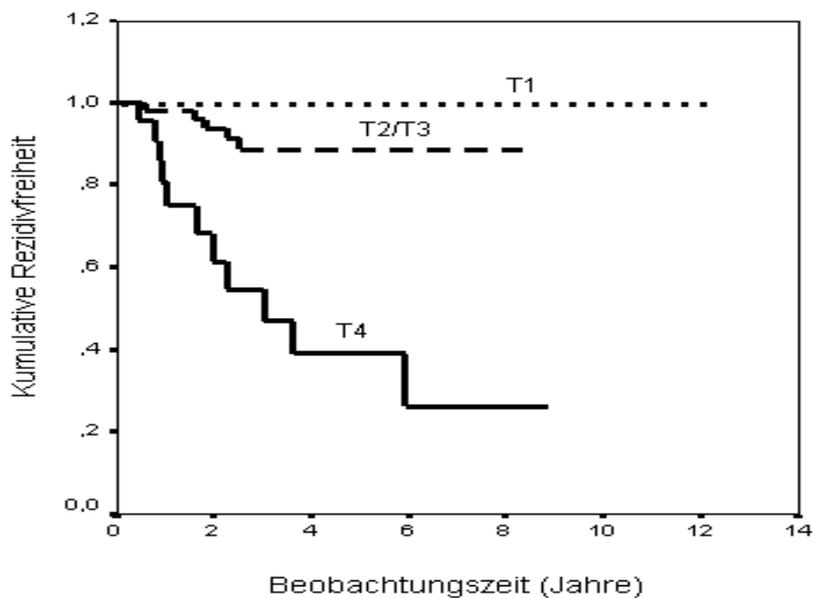
Die Abb.2 stellt die Bedeutung der Tumorstadien (T1 vs. T2/3 vs. T4) in Bezug auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ dar, deren Verlauf in der univariaten Analyse statistisch signifikante Unterschiede aufwies ($p=0,0038$). Alle Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD und einem T1-Tumor waren nach fünf Jahren Beobachtungszeit ohne Rezidiv ihres follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Patienten, die dagegen einen T2 oder T3 Tumor hatten, zeigten nach fünf Jahren in 12 % und bei einem primären T4 Tumor in 61 % die Entwicklung eines ersten Rezidivs.



Anzahl unter Risiko:

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

Abb.1: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD in Bezug auf das **Geschlecht** ($p=0,0084$)



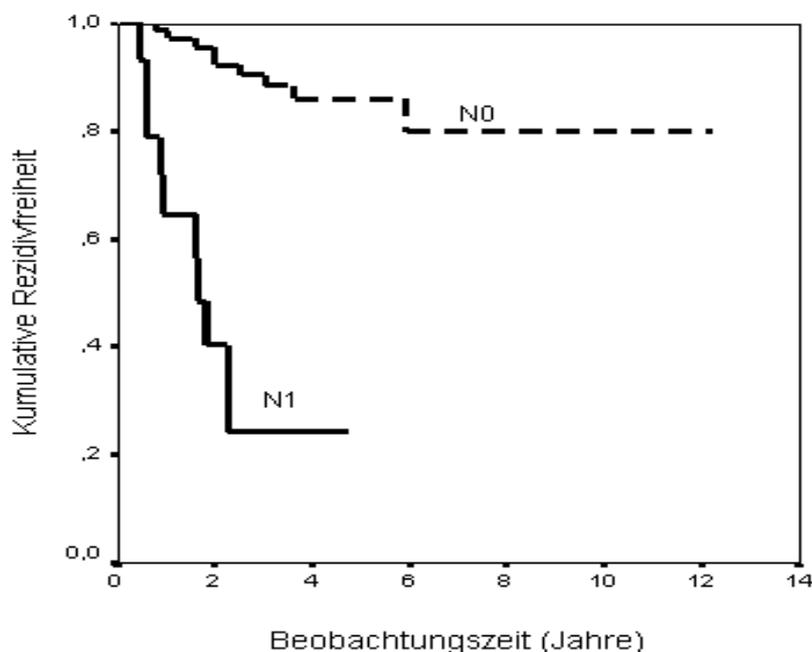
Anzahl unter Risiko:

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.2: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation in Bezug auf das **T-Tumorstadium** ($p=0,0038$)

N-Stadium (Lymphknotenmetastasen)

Für Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD und mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Primäroperation wurde in der univariaten Analyse ein ungünstigerer Verlauf ermittelt als beim Nicht-Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ($p < 0,001$). Nach einer Beobachtungszeit von fünf Jahren entwickelten Patienten mit Lymphknotenmetastasen in 76 % ein erstes Rezidiv des follikulären Schilddrüsenkarzinoms, ohne Lymphknotenmetastasierung dagegen in nur 14 % [Abb.3].



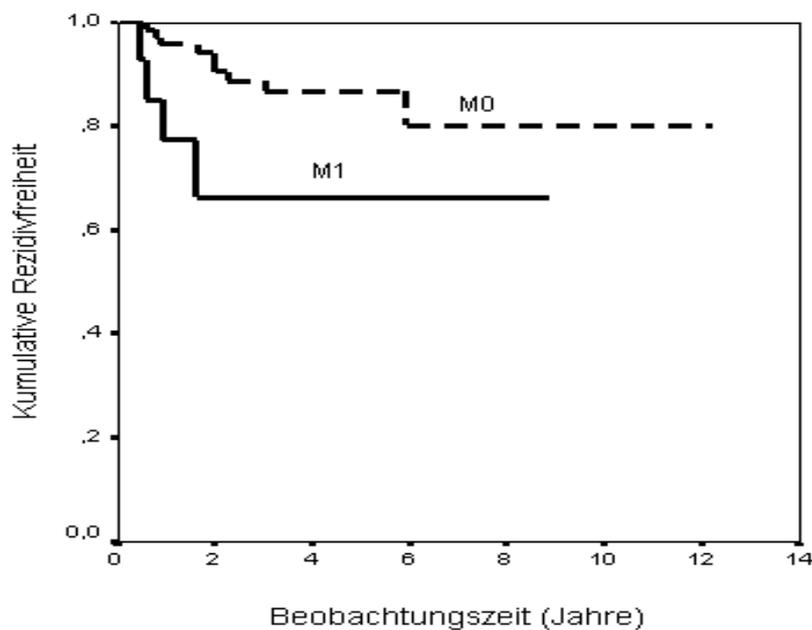
Anzahl unter Risiko:							
N0	90	56	34	13	6	3	1
N1	15	5	1	0	0	0	0

Abb.3: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD in Bezug auf die **Lymphknotenmetastasen** ($p < 0,001$)

M-Stadium (Fernmetastasen)

Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Primäroperation stellen in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Faktor bezogen auf das Auftreten des ersten Rezidivs dar ($p=0,0276$). Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD und Fernmetastasen wiesen nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jah-

ren eine Rezidivrate (erstes Rezidiv) von 34 % gegenüber nur 14 % ohne Fernmetastasierung auf. Die Bedeutung der Fernmetastasen und ihre Verlaufskurven gibt Abb.4 wieder.

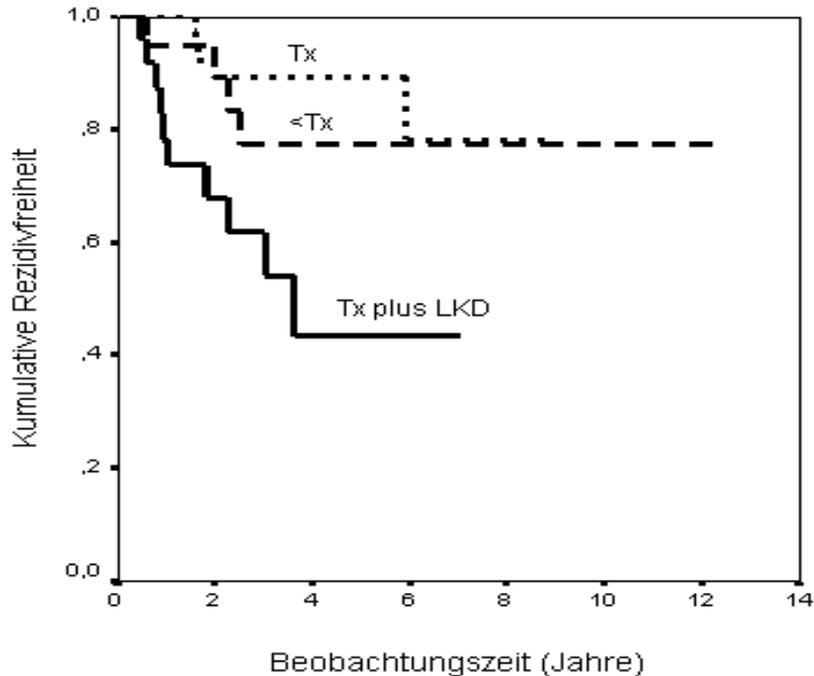


Anzahl unter Risiko:		0	2	4	6	8	10	12
M0	85	53	33	12	5	3	1	
M1	14	5	2	1	1	0	0	

Abb.4: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD in Bezug auf die **Fernmetastasen** ($p=0,0276$)

Ausmaß der Primäroperation

Das Ausmaß der Primäroperation war in der univariaten Analyse bei Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD prognostisch bedeutend für die Entstehung des ersten Rezidivs. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied der Verlaufskurven zwischen eingeschränkt radikaler Operation (< Tx), Thyreoidektomie (Tx) und Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion (Tx plus LKD) ($p=0,0013$). Nach einem Zeitraum von fünf Jahren hatten 57 % der Patienten mit Thyreoidektomie und Lymphknotendissektion ein erstes Rezidiv entwickelt, während nach Durchführung einer eingeschränkt radikalen Operation 23 % und nach alleiniger Thyreoidektomie nur 11 % der Patienten ein erstes Rezidiv aufwiesen. Die Verlaufskurven sind in Abb.5 dargestellt.



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.5: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD in Bezug auf das **Ausmaß der Primäroperation** ($p=0,0013$)

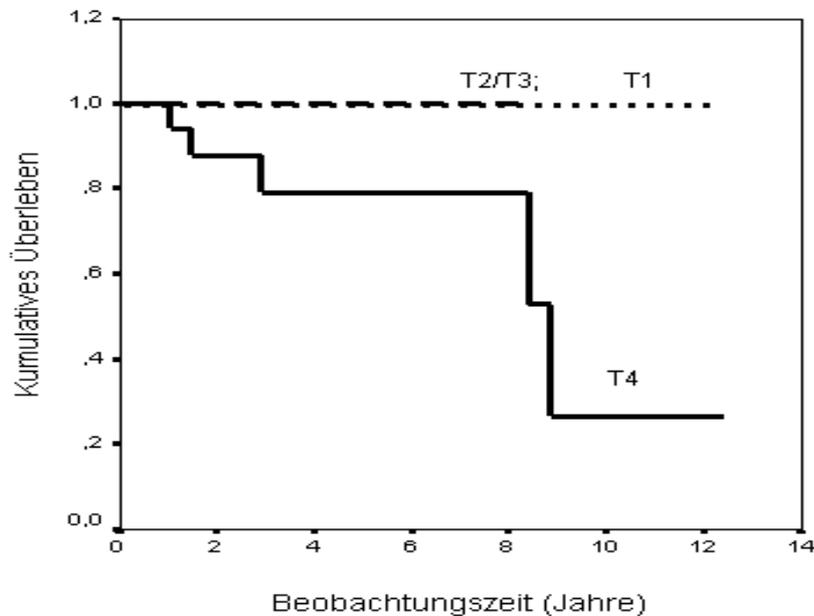
3.2.2 Univariate Analyse: Zielkriterium „Überlebenszeit“

In der Gruppe der Patienten, deren Primär- oder Komplettierungsoperation an der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf durchgeführt wurde, ergab die univariate Analyse der „Überlebenszeit“ (krankheitsspezifischer Tod) eine statistisch signifikante Bedeutung für die Prognosefaktoren T-Stadium (Tumorgröße), N-Stadium (Lymphknotenmetastasen), M-Stadium (Fernmetastasen), Tumorherde, Ausmaß der Primäroperation und das Rezidiv. Keine statistisch signifikante Bedeutung konnte dagegen für das Alter ($< 45/\geq 45$) zum Zeitpunkt der Primäroperation und für das Geschlecht nachgewiesen werden.

T-Stadium (Tumorgröße)

Der T4 Tumor vs. T1/T2/T3 zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf den krankheitsspezifischen Tod der Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzi-

nom ($p=0,0017$). Nach fünf Jahren betrug die Überlebensrate aller Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD und T1, T2 und T3 Tumoren 100 % während sie beim extrakapsulären T4 Tumor bei nur 79 % lag. Die Überlebenskurven in Bezug auf das T Stadium sind in Abb.6 dargestellt.



Anzahl unter Risiko:

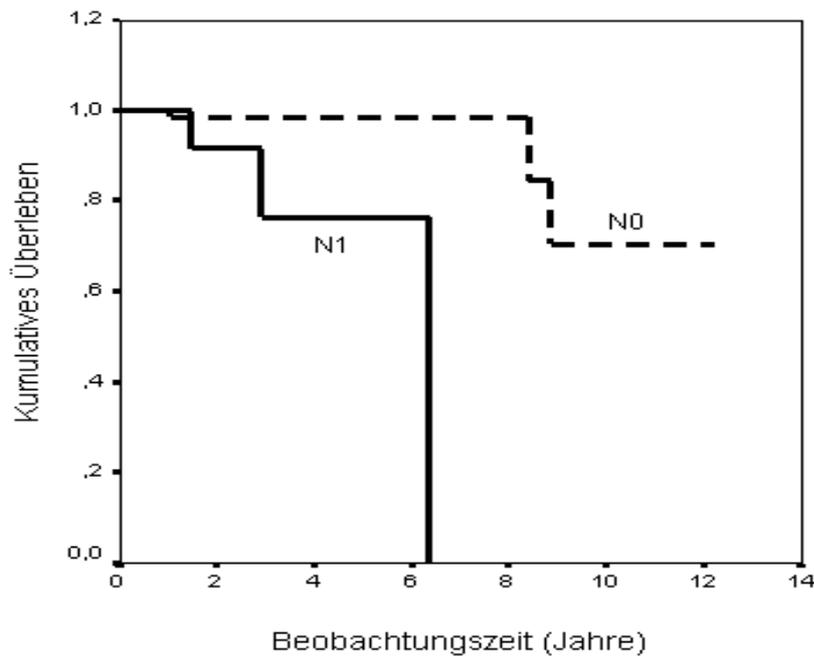
T1	11	7	5	4	3	3	1
T2/T3	63	43	24	6	1	0	0
T4	23	11	9	4	3	1	1

Abb.6: Kumulatives Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD in Bezug auf das **T-Tumorstadium** ($p=0,0017$)

N-Stadium (Lymphknotenmetastasen)

Für Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD und mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Primäroperation wurde in der univariaten Analyse ein ungünstigerer Verlauf ermittelt als bei Nicht-Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ($p=0,0001$). Nach einer Beobachtungszeit von fünf Jahren überlebten 76 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms, innerhalb von zehn Jahren waren jedoch alle Patienten verstorben. Dagegen zeigten Patienten ohne Lymphknotenmetastasierung nach fünf Jahren eine

Überlebensrate von 98 %, nach zehn Jahren betrug diese immerhin noch 70 %. Die Überlebenskurven werden in Abb.7 gezeigt.

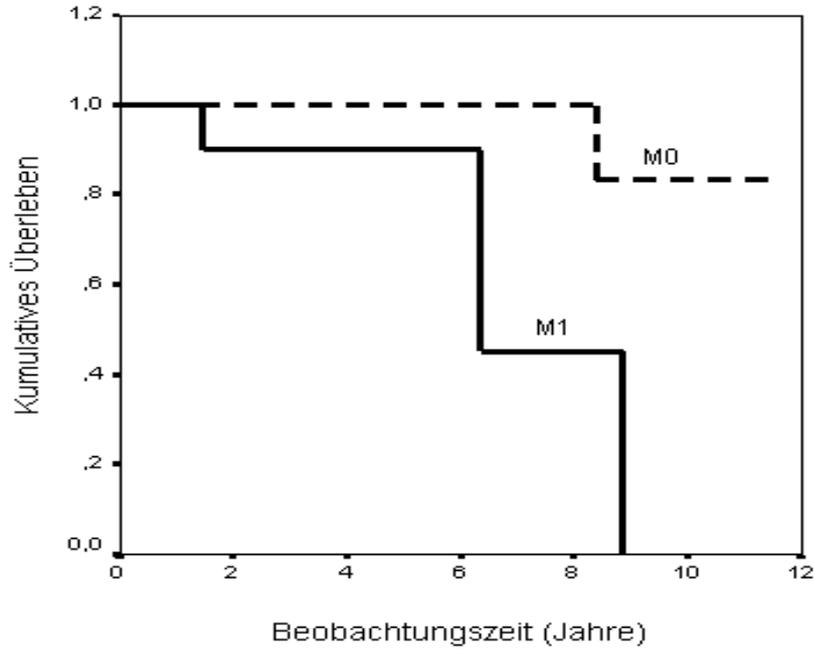


Anzahl unter Risiko:							
N0	90	59	40	15	8	4	2
N1	15	8	2	1	0	0	0

Abb.7: Kumulatives Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD in Bezug auf die **Lymphknotenmetastasen** ($p=0,0001$)

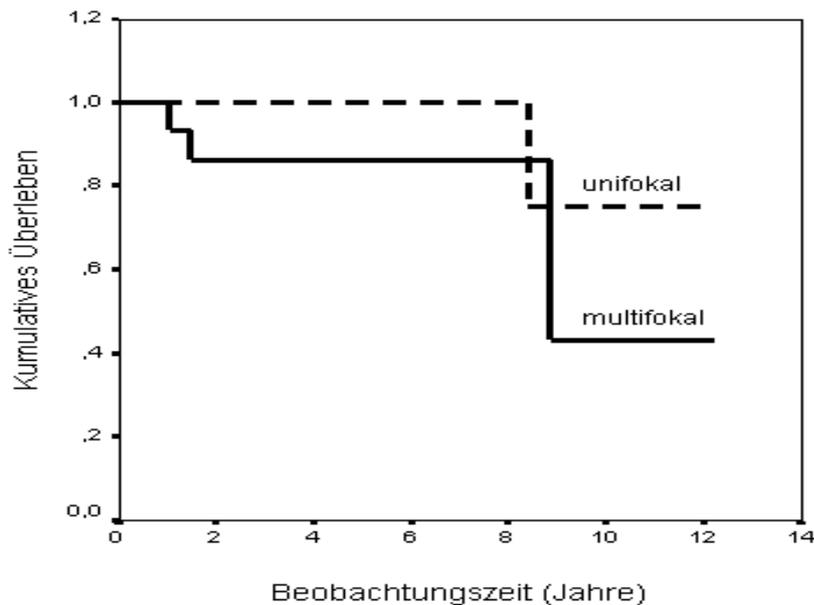
M-Stadium (Fernmetastasen)

Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD und Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Primäroperation zeigten in der univariaten Analyse eine schlechtere Prognose als Patienten ohne Fernmetastasen ($p=0,0007$). Innerhalb von zehn Jahren waren alle Patienten mit Fernmetastasen verstorben, während ihre Überlebensrate nach fünf Jahren noch 90 % betrug. Ohne Fernmetastasierung betrug die Überlebensrate nach fünf Jahren 100 % und nach zehn Jahren 83 %. Die Überlebenskurven werden in Abb.8 dargestellt.



Anzahl unter Risiko:		0	2	4	6	8	10	12
M0		85	55	36	13	7	4	2
M1		14	6	3	2	1	0	0

Abb.8: Kumulatives Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD in Bezug auf die **Fernmetastasen** ($p=0,0007$)



Anzahl unter Risiko:		0	2	4	6	8	10	12
unifokal		75	49	32	12	5	3	1
multifokal		19	10	6	2	2	1	1

Abb.9: Kumulatives Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD in Bezug auf die **Multifokalität** ($p=0,0367$)

Tumorherde

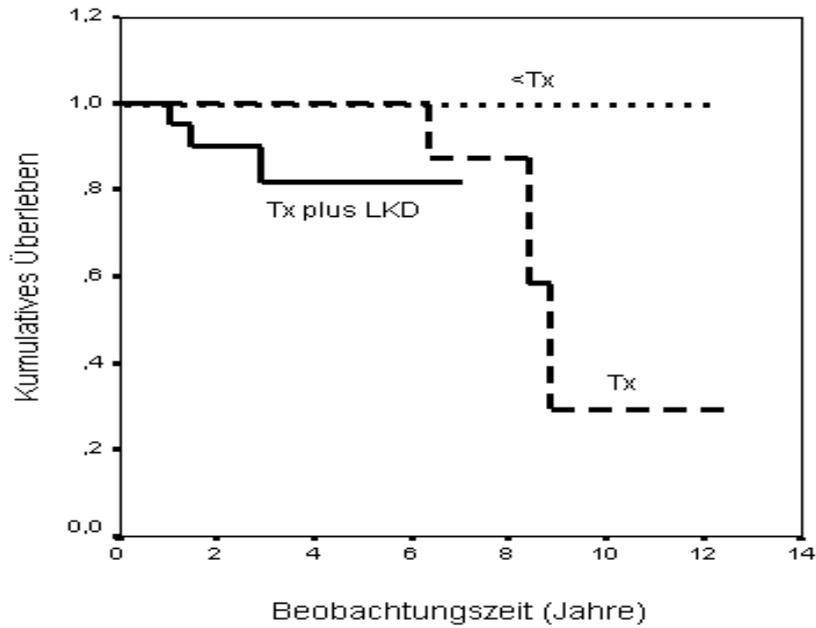
Das multifokale Wachstum eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms erwies sich bei den Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD in der univariaten Analyse als ein statistisch signifikanter Prognosefaktor bezüglich des Überlebens ($p=0,0367$). Nach fünf Jahren wiesen Patienten mit einem multifokalem Tumorwachstum eine Überlebensrate von 86 % auf, nach zehn Jahren betrug diese 43 %. Bei unifokalem Tumorwachstum dagegen lag die Überlebensrate nach fünf Jahren bei 100 % und nach zehn Jahren bei 75 %. Die Überlebenskurven werden in Abb.9 dargestellt.

Ausmaß der Primäroperation

Das Ausmaß der Primäroperation war in der univariaten Analyse bei Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD von prognostischer Bedeutung in Bezug auf die Mortalität. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied der Überlebenskurven zwischen „eingeschränkt radikaler Operation“ (< Tx), „Thyreoidektomie“ (Tx) und „Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion“ (Tx plus LKD) ($p=0,0048$). Alle Patienten, die < Tx operiert worden waren, lebten noch nach zehn Jahren. Nach durchgeführter Thyreoidektomie und einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren wiesen die Patienten ebenfalls eine Überlebensrate von 100 % auf, nach zehn Jahren lag diese jedoch nur noch bei 29 %. Wurde eine Tx plus LKD durchgeführt, lag die Überlebensrate der Patienten nach fünf Jahren bei 81 %. Die Überlebenskurven werden in Abb.10 dargestellt.

Rezidiv

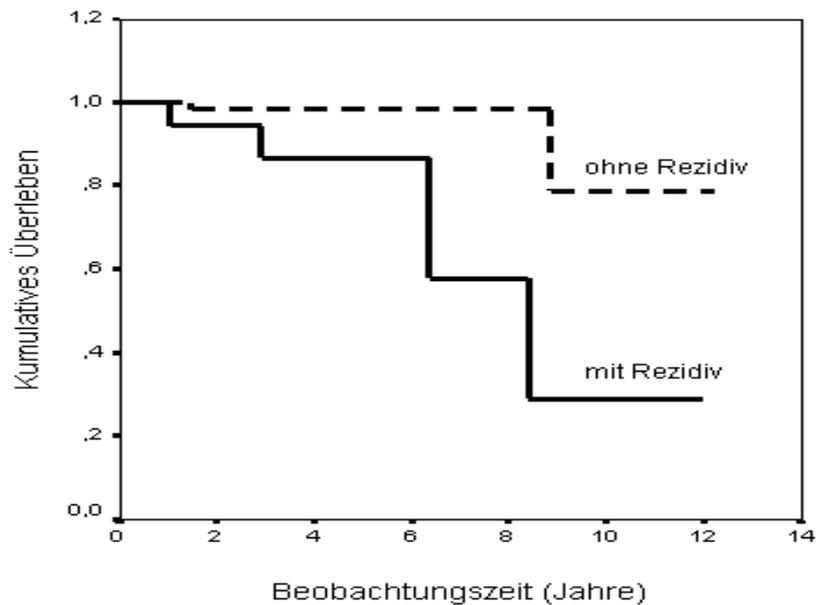
Die Entwicklung eines Rezidivs beim follikulären Schilddrüsenkarzinoms erwies sich in der univariaten Analyse in Bezug auf das Überleben bei Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD als ein statistisch signifikanter Prognosefaktor ($p=0,0074$). Patienten mit Rezidiv eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 86 %, nach zehn Jahren betrug diese 28 %. Ohne



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.10: Kumulatives Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD in Bezug auf das **Ausmaß der Primäroperation** ($p=0,0048$)



Anzahl unter Risiko:

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

Abb.11: Kumulatives Überleben beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD in Bezug auf das **Rezidiv** ($p=0,0074$)

die Entwicklung eines Rezidivs lag die Überlebensrate nach fünf Jahren bei 98 % und nach zehn Jahren bei 78 %. Die Überlebenskurven werden in Abb.11 dargestellt.

3.2.3 Multivariate Analyse: Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Bei Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf sind die Lymphknotenmetastasierung ($p=0,007$) und der extrathyreoidale T4 Tumor zum Zeitpunkt der Primäroperation ($p=0,009$) sowie das Ausmaß der Primäroperation ($p=0,016$) **unabhängige Prognosefaktoren** für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom in der multivariaten Analyse mit dem Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“.

Die primäre, bereits bei Erstdiagnose vorhandene Lymphknotenmetastasierung (N1 vs. N0) geht mit einem 8,6-fach erhöhten Risiko einher, ein Rezidiv des follikulären Schilddrüsenkarzinoms auszubilden.

Besitzt das follikuläre Schilddrüsenkarzinom bereits bei der Primäroperation eine extrathyreoidale Ausdehnung (T4 vs. T1+T2/3), so ist das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln um das 19,7-fache gesteigert. Trotz des ausgedehnteren chirurgischen Vorgehens im Rahmen der Primäroperation ging die Thyreoidektomie mit ein- oder beidseitiger modifizierter Lymphknotendissektion gegenüber der einfachen Thyreoidektomie mit einem 8,7-fach erhöhten Risiko einher, ein Rezidiv des follikulären Schilddrüsenkarzinoms zu entwickeln [Tab.13].

Primär- oder Komplettierungsoperation UKD				
Prognosefaktoren (Erstes Rezidiv)	p-Wert	Koeffizient β	Relatives Risiko Exp (β)	95 % Konfidenz- intervall für Relatives Risiko
pT-Stadium (T4 vs. T1+T2/T3)	0,009	2,980	19,687	2,089 – 185,539
pN-Stadium (N1 vs. N0)	0,007	2,152	8,599	1,783 – 41,474
Primär Op (Tx+LKD vs. Tx)	0,016	2,159	8,661	1,493 – 50,246

Tab.13: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren beim follikulären Schilddrüsenkarzinom von Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Tx - Thyreoidektomie

LKD - ein- oder beidseitige modifizierte Lymphknotendissektion

UKD - Universitätsklinik Düsseldorf

3.2.4 Multivariate Analyse: Zielkriterium „Überlebenszeit“

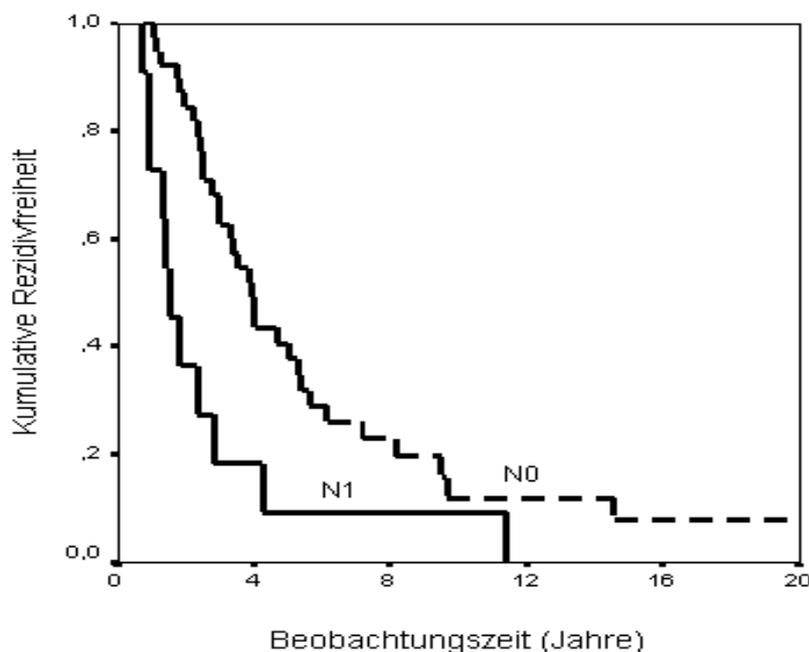
Aufgrund der geringen Anzahl Verstorbener war es aus methodischen Gründen nicht möglich, eine multivariate Analyse der Prognosefaktoren in Bezug auf die Überlebenszeit für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom durchzuführen.

3.3 Prognose der auswärtigen Primäroperation

3.3.1 Univariate Analyse: Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Nur die statistisch signifikante Bedeutung der Lymphknotenmetastasierung (N1) zum Zeitpunkt der Primäroperation und ihr Einfluss auf die Entwicklung eines späteren Rezidivs konnte in der univariaten Analyse bei Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom und auswärtiger Primäroperation dargestellt werden [Abb. 12].

Alle weiteren Prognosefaktoren wie Geschlecht ($p=0,3441$), Alter ($p=0,0595$), T-Stadium ($p=0,2955$), M-Stadium ($p=0,1034$), Ausmaß der Primäroperation ($p=0,3444$) und Tumorherde ($p=0,7102$) waren ohne statistisch signifikante Relevanz.



Anzahl unter Risiko:

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

Abb.12: „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit auswärtiger Primäroperation in Bezug auf die **Lymphknotenmetastasen** ($p=0,0052$)

N-Stadium (Lymphknotenmetastasen)

Patienten mit auswärtiger Primäroperation entwickelten häufiger ein Rezidiv eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms, wenn bereits zum Zeitpunkt der Primäroperation

Lymphknotenmetastasen vorhanden waren. Dieser Unterschied war in der univariaten Analyse statistisch signifikant ($p=0,0052$). Nach fünf Jahren Beobachtungszeit betrug die Rezidivrate (Erstes Rezidiv) nach primärer Lymphknotenmetastasierung 91 %. Im Gegensatz dazu betrug die Rezidivrate nur 62 % wenn keine primären Lymphknotenmetastasen vorhanden waren [Abb. 12].

3.3.2 Univariate Analyse: Zielkriterium „Überlebenszeit“

Bei Patienten mit auswärts durchgeführter Primäroperation erbrachte die univariate Analyse der Prognosefaktoren in Bezug auf die Überlebenszeit keine statistisch signifikanten Unterschiede: Geschlecht ($p=0,2636$), Alter ($p=0,4444$), T-Stadium ($p=0,3322$), N-Stadium ($p=0,8393$), M-Stadium ($p=0,7051$), Tumorherde ($p=0,8696$), Rezidiv ($p=0,2713$), Ausmaß der Primäroperation ($p=0,9098$).

3.3.3 Multivariate Analyse: Zielkriterium „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

Lymphknotenmetastasen gehen aus der multivariaten Analyse als alleiniger **unabhängiger Prognosefaktor** für die Entwicklung eines Rezidivs eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms hervor ($p=0,007$). War bei Patienten mit auswärtiger Primäroperation bereits zum Zeitpunkt der Primäroperation eine Lymphknotenmetastasierung vorhanden, so war das Risiko ein Rezidiv des follikulären Schilddrüsenkarzinoms zu entwickeln 2,6-fach höher als bei Patienten ohne primären Lymphknotenbefall [Tab.14].

Auswärtige Primäroperation				
Prognosefaktor (Erstes 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.14: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren beim follikulären Schilddrüsenkarzinom von Patienten auswärtiger Primäroperation für die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“

3.3.4 Multivariate Analyse: Zielkriterium „Überlebenszeit“

Die multivariate Analyse von Prognosefaktoren und ihrer Bedeutung hinsichtlich der Überlebenszeit von Patienten mit auswärtiger Primäroperation war nicht möglich, da die univariate Analyse zuvor keine Prognosefaktoren mit statistisch signifikanter Relevanz nachweisen konnte.

4 Diskussion

Nur wenige Studien haben sich bisher mit Prognosefaktoren speziell für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom beschäftigt. Die verschiedenen Arbeitsgruppen kommen dabei teilweise zu unterschiedlichen Einschätzungen, was die prognostische Gewichtung der verschiedenen Prognosefaktoren betrifft. Insbesondere die Rolle der Lymphknotenmetastasen wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

Dies liegt unter anderem an der geringen Inzidenz des follikulären Schilddrüsenkarzinoms, der seltenen Lymphknotenmetastasierung und der Notwendigkeit einer ausreichend langen Nachbeobachtungszeit (Follow up) der Patienten bis zum Eintreten der Zielkriterien „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ und „krankheitsspezifischer Tod“.

Übereinstimmend mit der Literatur zeigt sich, dass das Risiko, ein Rezidiv [53-55] eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms zu entwickeln oder an den Folgen zu versterben [56], in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung am größten ist. Dies bestätigte sich durch die Daten des eigenen Krankengutes, in dem 82 % aller Erst-Rezidive eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms bereits innerhalb der ersten fünf Jahre nach Primäroperation aufgetreten und 78 % der insgesamt verstorbenen Patienten bereits nach vier Jahren tot waren. Alle krankheitsspezifisch Verstorbenen waren innerhalb des Zeitintervalls von 10 Jahren verstorben.

Auch andere Autoren beschreiben in mehreren Studien eine erhöhte Mortalitätsrate für die ersten 10 Jahre nach Primäroperation [14, 16-19, 57-62].

Ein Teil der Rezidive trat jedoch erst nach fünf oder sogar zehn Jahren auf und auch nach über 20 Jahren kann das Tumorleiden zum Tode führen [63, 64]. Aufgrund dieser Beobachtung sind einige Autoren der Meinung, dass zur Beurteilung der für die Prognose relevanten Faktoren eine Nachbeobachtungszeit von mindestens zehn Jahren notwendig sei, andere fordern sogar einen Nachbeobachtungszeitraum von 15 bis 25 Jahren [65, 66].

Die Dauer der Nachbeobachtungszeiten vorhandener Studien weist jedoch erhebliche Unterschiede auf. Inwiefern diese Tatsache mit der unterschiedlichen Einschätzung von Prognosefaktoren beim follikulären Schilddrüsenkarzinom durch die ver-

schiedenen Arbeitsgruppen ursächlich zusammenhängt, ist häufig Inhalt kontroverser Diskussionen.

Sehr lange Beobachtungszeiträume einer Studie beinhalten ihrerseits wiederum die Gefahr, dass sich potentielle Prognosefaktoren wie Alter, Geschlecht, Tumorgroße, Lymphknoten- und Fernmetastasen im Verlauf der Zeit in ihrer Häufigkeit verändern und unterschiedliche Therapieregime angewandt wurden. Dies kann eine zunehmende Inhomogenität des Patientenguts zur Folge haben. Zusätzlich traten in Studien mit sehr langem Follow-up das Problem des ungewollten vorzeitigen Abbruchs der Verlaufsdatenerhebung von Patienten in den Vordergrund, die somit der Gesamtstudie verloren gehen („Lost to follow-up“).

Um für unsere Studie ein Höchstmaß an Homogenität des Patientenguts zu gewährleisten war es notwendig, das Gesamtkollektiv aller Patienten, die in den Jahren von April 1986 bis Dezember 1998 an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf (UKD) wegen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms behandelt wurden, nach dem Ort ihrer Primär- oder Komplettierungsoperation zu trennen und gesondert voneinander zu analysieren.

Da sich die operative Strategie in diesem Zeitraum an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf nicht verändert hat, erfolgte bei allen Patienten, deren Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD durchgeführt wurde, eine therapeutisch vergleichbare Therapie. Bei der auswärts durchgeführten Primäroperation muss dagegen von einer nicht einheitlichen Behandlungsstrategie ausgegangen werden. Zudem waren diese Patienten, die erst aufgrund eines Rezidivs eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms in das Patientenkollektiv der Universitätsklinik Düsseldorf aufgenommen worden waren, ein vorselektioniertes Patientenkollektiv mit vermehrter Korrelation zu den entsprechenden negativen Prognosefaktoren.

Daraus folgt, dass die Analyse der prognostisch relevanten Faktoren in der Patientengruppe mit auswärtiger Primäroperation besonders kritisch betrachtet werden muss. In den meisten publizierten Studien wurde diese Trennung des Patientengutes nicht durchgeführt [14, 16, 18, 19, 58, 62, 67].

Im Gegensatz zu den Daten der Patientengruppe mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf wurde in anderen Studien, die sich mit der Ermittlung von Prognosefaktoren follikulärer Schilddrüsenkarzinome beschäftigen, die Datenerhebung meist retrospektiv durchgeführt. Sie unterliegen damit häufig

der allgemeinen Problematik einer retrospektiven Patientenrekrutierung, erforderliche Daten in ausreichender Qualität und Vollständigkeit zu erfassen [17-20, 62, 68].

Neben der Kritik an retrospektiven Studien ist jedoch zu bedenken, dass für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom generell wie auch für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom Studien mit einer prospektiv randomisierten Zuordnung der Daten im Grunde kaum durchführbar sind, da die geringe Inzidenz, die gute Prognose und die Länge der Nachbeobachtungszeit bis zu einer möglichen Rezidiventwicklung oder bis zum krankheitsspezifischen Tod nahezu unüberwindliche zeitliche Hindernisse darstellen [69, 70].

Die Ergebnisse aller Arbeitsgruppen zu diesem Thema lassen sich nur schlecht miteinander vergleichen. Neben unterschiedlichen Patientenkollektiven und Verlaufsbeobachtungszeiten der Studien liegt ein weiterer Grund in den verschiedenen statistischen Auswertungsverfahren, wie z. B. Metaanalyse sowie uni- oder multivariate Analysen. So bleibt die gegenseitige Beeinflussung der Prognosefaktoren, deren Signifikanz in den meisten Studien ausschließlich anhand univariater Analysen dargestellt wird, häufig unberücksichtigt. Erst nach Durchführung der multivariaten Analyse stellt sich die Unabhängigkeit eines Prognosefaktors dar. Geringe Patientenzahlen und die relative Seltenheit des Eintritts der Zielkriterien „Tod“ und „Rezidiv“ führen dazu, dass nur wenige Studien die Voraussetzung für eine nicht nur univariate, sondern auch multivariate Analyse erfüllen.

Die Bedeutung des Rezidivs für die Langzeitprognose eines Patienten wurde in der Literatur lange als gering eingeschätzt. Die meisten Arbeitsgruppen untersuchten deshalb mögliche Prognosefaktoren nur in Hinblick auf den krankheitsspezifischen Tod. Das Rezidiv selbst galt lange und insbesondere unter dem chirurgischen Aspekt als gut therapierbar und in seiner Auswirkung auf die Überlebenszeit ohne Relevanz [71].

Bei Niedrigrisikopatienten wie Kindern und jungen Erwachsenen, die an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren, hatte man beobachtet, dass die Mortalitätsrate trotz Rezidiven nicht erhöht war [72]. Andere Studien haben jedoch gezeigt, dass sich die prognostisch relevanten Faktoren für die Rezidiventwicklung und das Überleben grundsätzlich voneinander unterscheiden und daher separat voneinander erarbeitet werden müssen [73].

Beim Versucht, die in der Literatur beschriebenen Studien dennoch miteinander zu vergleichen, zeigt sich eine Übereinstimmung dahingehend, dass beim follikulären Schilddrüsenkarzinom der Fernmetastasierung (M) und der extrathyreoidalen Tumorausdehnung (T4) eine ungünstige Prognose in Bezug auf die Mortalität, uni- und multivariat, zukommt [14, 16-20, 57-59, 62, 67]. Für van Heerden [57] stellt die Fernmetastasierung sogar den einzigen unabhängigen Faktor mit prognostischem Einfluss auf die Sterblichkeit dar. Das Zielkriterium „Rezidiv“ wurde aus den bereits genannten Gründen kaum untersucht. Trotzdem konnte auch für die Fernmetastasierung multivariat [18] und für den T4-Tumor univariat [59] ein signifikant negativer Einfluss nachgewiesen werden.

Ebenfalls wird in der Literatur übereinstimmend berichtet, dass das Geschlecht beim follikulären Schilddrüsenkarzinom keinen eindeutigen Prognosefaktor darstellt, weder für die Mortalität noch für das Rezidiv. Einige Autoren stellten allerdings tendenziell, wenngleich statistisch nicht signifikant, bei Frauen eine günstigere Prognose fest [14, 16-20, 57, 58, 67].

Unklarheit besteht vor allem über den prognostischen Stellenwert initialer Lymphknotenmetastasen (N). Die wenigen Studien, die sich mit der prognostischen Bedeutung der Lymphknotenmetastasen beschäftigen [14, 16-19, 58, 62, 67, 68], konnten nur teilweise einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität und das Rezidiv nachweisen. Auch wird die prognostische Bedeutung des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kontrovers beurteilt. Während einige multivariate Analysen dem höheren bzw. zunehmenden Alter eine signifikant ungünstigere Auswirkung auf die Entwicklung eines Rezidivs [16, 18] und auf die Mortalität [16-18] zuschreiben, fanden andere Studien keinen signifikanten Einfluss [19, 20, 57- 59, 67].

Auf der Grundlage der oben genannten Aspekte verfolgte diese Studie das Ziel, unabhängige Prognosefaktoren des follikulären Schilddrüsenkarzinoms in Bezug auf die Mortalität und die Zeit bis zum ersten Rezidiv zu erarbeiten. Welche prognostische Bedeutung dabei der Lymphknotenmetastasierung zukommt und inwiefern ein Patient mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinoms von einer primären modifiziert lateralen Lymphknotendissektion profitiert, war hierbei von besonderem Interesse.

Unabhängige Prognosefaktoren für die Zeit bis zum ersten Rezidiv

Sowohl in der Patientengruppe mit Primär- oder Kompletierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf (UKD) als auch bei Patienten mit auswärtiger Primäroperation stellte sich die **Lymphknotenmetastasierung** als ein unabhängiger Prognosefaktor von herausragender Bedeutung für die Zeit bis zum ersten Rezidiv dar. Auch der **T4-Tumor** und das **Ausmaß der Primäroperation** sind von unabhängiger prognostischer Bedeutung hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Rezidiv.

Dagegen konnte bei den in der univariaten Analyse noch signifikanten Prognosefaktoren Geschlecht und Fernmetastase in der multivariaten Analyse keine Unabhängigkeit nachgewiesen werden.

Unabhängiger Prognosefaktor „Lymphknotenmetastasen“

In der Literatur werden hinsichtlich des follikulären Schilddrüsenkarzinoms Angaben zum initialen Lymphknotenbefall gemacht, die zwischen 3,5 % und 17 % betragen [14, 16-19, 74]. In Einzelfällen werden auch höhere Inzidenzen bis zu 30 % beschrieben [1, 67].

In unserem Patientengut betrug die Inzidenzrate an Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Primäroperation 14,2 %. Die Patientengruppe, die wegen eines Rezidivverdachts an die Universitätsklinik Düsseldorf überwiesen worden war, präsentierte sich mit einer initial erwartungsgemäß höheren Lymphknotenmetastasierung von 17,5 %.

Der Einfluss der Lymphknotenbeteiligung auf die Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms wird seit vielen Jahren sehr unterschiedlich beurteilt [14, 16-19, 58, 62, 67, 68]. Dabei beschränken sich die meisten Autoren auf das Zielkriterium „krankheitsspezifischer Tod“ und lassen die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ unberücksichtigt [14, 17, 19, 58, 62, 67, 68]. Dies hatte u. a. zur Folge, dass bisher keine einheitlichen Empfehlungen zur Notwendigkeit und zum Ausmaß einer Lymphknoten-dissektion im Rahmen der Primäroperation herausgegeben wurden.

In den gegenwärtig vorliegenden multivariaten Analysen zur prognostischen Wertigkeit der Lymphknotenmetastasierung auf das zu erwartende Rezidiv kamen die Auto-

ren zu verschiedenen Ergebnissen: Während Mueller-Gaertner [16] bei 149 Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss der Lymphknotenmetastasierung (mittlere Beobachtungszeitraum 7 Jahre) fand, sah Simpson [18] wiederum bei 253 Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom sehr wohl multivariat eine signifikante Bedeutung ($p=0,037$) der Lymphknotenmetastasen für die Rezidivrate (median follow-up 6,5-10 Jahre).

Nicht weniger kontrovers präsentiert sich die vorhandene Datenlage für das Zielkriterium „krankheitsspezifischer Tod“: Mittels univariater Analysen konnten immerhin drei Studien einen signifikanten Einfluss von Lymphknotenmetastasen feststellen [14, 62, 67]. Den meisten Studien war es jedoch nicht möglich, Signifikanz nachzuweisen, weder univariat [58, 68] noch multivariat [16, 17, 19].

Generell spricht eine Lymphknotenmetastasierung beim follikulären Schilddrüsenkarzinom für ein fortgeschrittenes Tumorstadium und ist mit einem vermehrten Auftreten regionärer Rezidive vergesellschaftet [17-19, 75, 76]. Auch in unserer Studie konnten wir sowohl bei zunehmender Tumorgöße als auch bei Vorhandensein von Fernmetastasen ein vermehrtes Auftreten von Lymphknotenmetastasen beobachten, wie es ähnlich auch von anderen Autoren beschrieben wird [13, 19, 77]. Im eigenen Patientengut mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD wiesen beim T4-Tumor 35 % und bei Vorhandensein von Fernmetastasen bereits 43 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Lymphknotenmetastasierung auf.

Gerade weil Lymphknotenmetastasen des follikulären Schilddrüsenkarzinoms meist erst in progredienten Tumorstadien und in Verbindung mit Fernmetastasen auftreten, galt lange der alleinige Einfluss der Lymphknotenmetastasierung auf die Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms als unsicher [13].

In der eigenen Analyse zeigt sich jedoch, dass unter allen analysierten Prognosefaktoren dieser Studie die Lymphknotenmetastasen ($p=0,007$) neben dem T4-Tumor ($p=0,009$) den stärksten Einfluss auf die „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms besitzen.

Unabhängiger Prognosefaktor „T4-Tumor“

Die Differenzierung der Prognose nach der T-Einteilung zeigt, daß nicht so sehr die eigentliche TumorgroÙe als vielmehr die lokale Tumorausdehnung, ob intra- oder extrathyreoidal, von entscheidender Bedeutung ist [14, 18, 58].

Von unseren Patienten, bei denen die Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt worden war, wiesen 22 % zum Zeitpunkt der Diagnose eine extrathyreoidale Tumorausdehnung auf. Bei den Patienten, die erst aufgrund eines Rezidivverdachtens an die Universitätsklinik Düsseldorf überwiesen worden waren, war es dagegen bereits in 40 % der Fälle zu einer extrathyreoidalen Ausbreitung des Tumors gekommen.

In der Literatur werden unterschiedliche Angaben zur Inzidenz des follikulären Schilddrüsenkarzinoms gemacht, was den Anteil extrathyreoidaler Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Primäroperation betrifft. Böttger [58] beschrieb bei 70 follikulären Schilddrüsenpatienten einen sehr hohen T4-Anteil von 43 %, während Ladurner [67] und Simpson [18] für ihre Untersuchungsgruppen mit 89 bzw. 504 Patienten einen T4-Anteil von 32 % angaben. Schefhout [14] fand einen T4 Anteil von 24 % bei 70 Patienten, während Müller-Gärtner [16] sowie Farahati [19] in Studien mit 149 bzw. 165 Patienten extrathyreoidales Wachstum von nur 14 % und 15 % fanden. Die niedrigste Angabe erfolgte von Brennan [17]. Lediglich bei acht von 100 Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom wurde eine extrathyreoidale Ausdehnung des Tumors beobachtet.

Gemsenjäger [62] konnte anhand einer Studie mit 115 Patienten und einem medianen Follow-up von 8 Jahren nachweisen, dass beim follikulären Schilddrüsenkarzinom das rezidivfreie Überleben im Falle einer groben Invasivität des Karzinoms bei 78 % lag. Demgegenüber betrug die rezidivfreie Überlebensrate bei minimaler Invasivität des follikulären Schilddrüsenkarzinoms 96 %. Ebenso stellte de Groot [59], wenn auch nur univariat, die signifikante Bedeutung des Tumorstadiums T4 in Bezug auf das Rezidiv dar.

Anhand der zwei multivariaten Analysen, die von Müller-Gärtner [16] und Simpson [18] durchgeführt wurden, konnte jedoch die Unabhängigkeit des T4-Tumors für die Rezidiventwicklung bisher nicht nachgewiesen werden.

Einige Autoren vertreten deshalb auch die Meinung, dass dem T4-Tumor beim follikulären Schilddrüsenkarzinom nur eine geringe prognostische Bedeutung für die Entwicklung eines Rezidivs zukommt. Diese Meinung stützt sich auf die Beobachtung, dass bei einem so fortgeschrittenen Tumorstadium die Patienten häufig entweder zu keinem Zeitpunkt wirklich tumorfrei bzw. frei von Fernmetastasen sind, oder aber mittels adjuvanter Therapie die Möglichkeit besteht, Lokalrezidive erfolgreich zu verhindern [18].

In der eigenen multivariaten Analyse kommt der extrathyreoidalen Ausdehnung des Tumors (T4) eine unabhängige Bedeutung in Bezug auf die Rezidiventwicklung ($p=0,009$) zu: So besteht in der Patientengruppe mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD beim T4-Tumor ein 19,6-fach erhöhtes relatives Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln.

Unabhängiger Prognosefaktor „Operations-Ausmaß“

Aufgrund der geringen Anzahl aussagekräftiger Informationen über Prognosefaktoren beim follikulären Schilddrüsenkarzinom findet nach wie vor eine kontroverse Diskussion darüber statt, in welcher Form das Operationsausmaß individuell bei der Behandlung von Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom zu wählen ist und welches nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie der ausreichenden Radikalität entspricht. Folglich ist auch der Vorteil einer ausgedehnteren Primäroperation, insbesondere der Lymphknotendissektion beim follikulären Schilddrüsenkarzinom, weiterhin fraglich.

Im Zentrum der Therapie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms steht die onkologisch radikale chirurgische Entfernung des Primärtumors und seiner eventuellen Lymphknotenmetastasen. Das angestrebte Ziel ist dabei, nach prä- und intraoperativem Erkennen der lokalen Tumorausdehnung mit Hilfe der Wahl des „adäquaten“

Vorgehens prognostisch ungünstige Rezidive bei kritischem Abwägen von Morbidität und Letalität zu vermeiden.

Standardtherapie: Thyreoidektomie mit Entfernung zentraler Lymphknoten

Prinzipiell wird empfohlen, bei allen malignitätsverdächtigen Schilddrüsenknoten prophylaktisch eine Hemithyreoidektomie (einseitige Lobektomie mit Isthmusresektion) durchzuführen. Bestätigt sich intraoperativ mittels einer Schnellschnittdiagnostik die Diagnose follikuläres Schilddrüsenkarzinom mit einer Tumorausdehnung T2 - T4, so wird die Schilddrüsenresektion auf die Entfernung der kontralateralen Seite ausgedehnt (totale Thyreoidektomie). Insbesondere bei follikulären Tumoren gelingt jedoch der gesicherte prä- oder intraoperative Malignitätsnachweis nicht immer, so dass für eine endgültige Karzinomdiagnose mit der einhergehenden Notwendigkeit zur Komplettierung der Thyreoidektomie zunächst die vollständige histologische Aufarbeitung des gesamten Operationspräparates abgewartet werden muss. Dieser Komplettierungseingriff ist relativ gefahrlos ohne erhöhte Morbidität möglich, da nach Hemithyreoidektomie ausschließlich die gesunde, nicht voroperierte Schilddrüsenseite entfernt werden muss.

Die Gefahr einer Recurrens- und Nebenschilddrüsenverletzung erhöht sich jedoch aufgrund von Narbenbildung, sobald die Komplettierung einer subtotalen Resektion zur Lobektomie erfolgt [4, 29].

Mazzaferri [1] konnte in einer prospektiven Analyse mit 1.355 differenzierter Schilddrüsenkarzinompatienten und einem medianen Follow up von 15,7 Jahren nachweisen, dass eine totale Schilddrüsenresektion (Thyreoidektomie) gegenüber einer nur subtotalen Resektion die 30-Jahres-Rezidiv-Inzidenz signifikant senken kann (26 % vs. 40 %).

Bestätigt werden diese Resultate durch weitere Befürworter der Thyreoidektomie [78, 79] wie unter anderem Loh [54], der in einer Studie mit 700 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und einem medianen Follow-up von 11,3 Jahren ebenfalls eine signifikant höhere Rezidivrate nach nur subtotal anstatt total durchgeführter Schilddrüsenresektion nachwies. Das relative Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln, erhöhte sich bei den eingeschränkt radikal operierten Patienten um das 2,5-fache.

Anderen Autoren gelang es dagegen nicht, weder für das differenzierte [69] noch speziell für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom [59] betreffend dem Ausmaß der Primäroperation (totale Thyreoidektomie versus subtotale Thyreoidektomie) einen signifikanten Unterschied für die Entstehung eines Rezidivs nachzuweisen.

Als Behandlungsprinzip eines gesicherten follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist im Rahmen der Primäroperation neben der totalen Thyreoidektomie auch ein Lymphknoten-Staging mit systematischer Dissektion der sogenannten zentralen Lymphknoten parathyreoidal, paratracheal sowie paralaryngeal (zentrales Kompartiment) zu fordern [4, 13]. Dieses standardisierte Vorgehen orientiert sich an den von uns nachgewiesenen unabhängigen Prognosefaktoren Tumorgroße (T) und Lymphknotenmetastasen (N), ermöglicht eine exakte Einteilung nach der TNM-Klassifikation [79-81] und wird in der Literatur allgemein beschrieben und gefordert [4, 21, 29]. Dieses prinzipielle, radikale operative Vorgehen verringert nicht nur die Rate an Komplettierungs- und Rezidivoperationen [1, 29, 78, 79, 82, 83], sondern ist darüber hinaus in der Lage, die Überlebenszeit der Patienten zu verbessern [1, 13, 54, 79].

In den Analysen von Mazzaferri [1] und Loh [54] zeigten beide außerdem, dass sich die 30-Jahres-Mortalitätsrate nach Thyreoidektomie gegenüber einer nur subtotalen Schilddrüsenresektion signifikant von 9 % auf 6 % reduzieren ließ ($p=0,02$). Des Weiteren stieg das relative Risiko an einem Schilddrüsenkarzinom zu versterben bei den eingeschränkt radikal operierten Patienten um den Faktor 2,2 an.

Gegner der totalen Thyreoidektomie führen häufig die erhöhte postoperative Morbidität an, die mit einer radikalen (bilateralen) Resektion einhergehen würde [8]. In der Literatur wurde nach Thyreoidektomie von Rekurrenspareseraten bis zu 11 % [81, 84] und von postoperativen Hypoparathyreoidismusraten bis zu 29 % [70, 82, 84-86] berichtet.

Wird jedoch im Rahmen der operativen Versorgung von Schilddrüsenkarzinomen der Nervus recurrens konsequent dargestellt, so bleibt die postoperative Morbidität dauerhaft akzeptabel. In einer Metaanalyse von über 22.239 Schilddrüsenresektionen beschrieb Schilling [87], dass bei intraoperativer Darstellung des Nervs die Rate an Rekurrensparesen nur 2,5 % betrug. Hingegen kam es zu einer signifikant höheren Pareserate von 6,1 %, sobald der Nerv nicht dargestellt wurde.

Unterstützt werden diese Angaben von Seiler [88], der anhand einer Analyse über 3200 Schilddrüsenoperationen zeigte, daß nach systematischer Darstellung des Nerven bei Thyreoidektomie versus Strumaresektion signifikant weniger Rekurrensparesen (0,7% vs. 3,6%) und Hypoparathyreoidismussymptome (1,0% vs. 3,6%) verursacht wurden.

Die Daten des eigenen Patientengutes verdeutlichen, dass die Rate frühpostoperativer Rekurrensparesen und des frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus nicht so sehr von der Thyreoidektomie an sich als viel mehr von der Durchführung eines Zweit- bzw. Komplettierungseingriffs im Rahmen der Primäroperation abhängt. Weiterhin sind die Komplikationsraten von der Erfahrung der die Operation durchführenden Klinik abhängig. So zeigte sich in der Patientengruppe, deren Primäroperation komplett an einem auswärtigen Krankenhaus erfolgt war, eine Zunahme der frühpostoperativen Rekurrenspareserate von 16 % (einzeitige Operation) auf 23 % (zweizeitige Operation). Wurde die Primäroperation dagegen an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt, kam es nach einem einzeitigen Eingriff in 7 % und im Falle einer Komplettierungsoperation in 12 % zur frühpostoperativen Rekurrensparese.

Auch die Rate des frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus stieg auf 16 % an, sobald durch eine eingeschränkt durchgeführte Erstoperation ein Komplettierungseingriff notwendig wurde.

Erweiterte Radikalität (Lymphknotendissektion)

Lange Zeit war in der Literatur die Meinung über die Lymphadenektomie beim follikulären Schilddrüsenkarzinom umstritten. Die Empfehlungen, die hierzu in der Literatur angegeben werden, reichen allgemein von der isolierten Entfernung vergrößerter Lymphknoten [89] über eine modifizierte Neck dissection [13, 21, 90] bis hin zur prophylaktischen Lymphknotendissektion [91, 92]. Im eigenen Patientenkollektiv konnte jedoch die prognostische Bedeutung der Lymphknotenmetastasen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom in Bezug auf die Rezidiventwicklung (multivariat), den krankheitsspezifischen Tod (univariat) sowie die Tatsache, dass das Rezidiv selbst wieder ein Prognosefaktor für die zu erwartende Sterblichkeit (univariat) ist, nachgewiesen werden.

Es ist allgemein anerkannt, daß Lymphknotenmetastasen auf eine fortgeschrittene Tumorerkrankung hinweisen. Mit zunehmender TumorgroÙe (T) nimmt der Anteil nodal-positiver Karzinome auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom zu [13, 19]. Hinzu kommt, dass mit zunehmender TumorgroÙe auch vermehrt Lymphknotenmetastasen im cervicolateralen Bereich (Gefäßnervenscheide) zu finden sind [13, 92]. Ozaki [92] stellte bei 38 Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom, die mit einer modifizierten Neck dissektion chirurgisch therapiert wurden, im fortgeschrittenen T3/4-Tumor einen Befall der cervicolateralen Lymphknotenregion von 46 % gegenüber nur 32 % beim T1/2-Tumor fest. Die cervicozentralen Lymphknoten waren beim T3/4-Tumor in 62 % metastatisch befallen, beim T1/2-Tumor in 48 %.

Die Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten verläuft über sog. Lymphknotenstationen/Compartments 1.-4. Ordnung [13]. Hiernach kommt es allgemein beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom im ipsilateralen cervicozentralen Compartment in 42-86 %, im ipsilateralen cervicolateralen Compartment in 32-68 %, im kontralateral cervicolateralen Compartment in 12-24 % und im mediastinalen Compartment in 3-20 % der Fälle zu einem Lymphknotenbefall.

Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Primäroperation Lymphknotenmetastasen aufweisen, entwickeln häufiger in ihrem Krankheitsverlauf Lymphknoten- und Lokalrezidive als Patienten ohne initiale Lymphknotenmetastasierung [18, 75, 76, 90]. Diese Bedeutung der Lymphknotenmetastasen (N1) als Prognosefaktor für das Rezidiv beim follikulärem Schilddrüsenkarzinom konnten wir anhand unserer eigenen Patientendaten belegen.

Die Multivariatanalyse von Müller-Gärtner [16] zeigte anhand von 149 follikulären Schilddrüsenpatienten mit einem medianen Follow up von 5,3 Jahren, dass die Durchführung einer modifizierten Neck dissektion eine signifikante Reduktion der Rezidivrate zur Folge hatte. Das Rezidivrisiko in dieser Patientengruppe ist um den beachtenswerten Faktor 4,3 verringert worden.

Aufgrund von uni- und multivariaten Analysen ist bekannt, dass die systematisch durchgeführte Lymphadenektomie gegenüber einer nur selektiv inkompletten Lymphadenektomie eine signifikant positive Auswirkung auf die Rezidivrate und das Überleben von Patienten mit differenziertem und insbesondere mit papillärem Schilddrü-

senkarzinom hat [93, 94]. Diese Resultate unterstreichen die Bedeutung der Lymphadenektomie für die Reduktion von Rezidiven auch beim follikulärem Schilddrüsenkarzinom.

Im eigenen Patientengut war der Nachweis, dass die ein- oder beidseitig modifizierte Neck dissektion plus Thyreoidektomie versus der alleinigen Thyreoidektomie eine signifikant bessere Prognose in Bezug auf das zu erwartende Rezidiv und die krankheitsspezifische Sterblichkeit darstellt, nicht möglich. Überraschenderweise entwickelten die Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der Universitätsklinik Düsseldorf trotz erweiterter Radikalität mit Thyreoidektomie und Lymphknotendissektion signifikant mehr Rezidive bzw. wiesen eine höhere Sterberate auf als nach alleiniger Thyreoidektomie. In der multivariaten Analyse stellte sich die Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion neben dem T4-Tumor und der Lymphknotenmetastasierung (N1) sogar als ein eigenständiger unabhängiger Prognosefaktor dar. Es scheint, dass im fortgeschrittenen Tumorstadium oder bei erfolgter Fernmetastasierung die zusätzliche Lymphknotendissektion zur Thyreoidektomie nicht in der Lage ist, die Rezidivrate im weiteren Krankheitsverlauf signifikant zu verringern.

Bereits andere Autoren hatten darauf hingewiesen, dass Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf ein Rezidiv entwickelten und an den Folgen ihres Schilddrüsenkarzinoms verstarben, bereits schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an einem so fortgeschrittenen follikulärem Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren, dass eine komplette Resektion (R0) des Tumors oder seiner Fernmetastasen unmöglich war und der Tod trotz Durchführung einer primär ausgedehnten Operation nicht zu vermeiden war [61].

Unsere eigene multivariate Analyse ergab, dass der Lymphknotenmetastasierung (N1) die eigentliche unabhängige prognostische Bedeutung in Bezug auf das Rezidiv zukommt. Der Patient profitiert jedoch nur von einer ausgedehnten Primäroperation mit ein- oder beidseitiger modifizierter Neck Dissektion, solange es noch nicht zu einer Generalisierung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms mit extrathyreoidaler Tumorausdehnung und Fernmetastasen gekommen ist. Die prognostische Relevanz der Lymphknoten in Hinblick auf die Sterblichkeit ließ sich aus statistischen Besonderheiten nur univariat zeigen.

Als **Konsequenz** der Studienergebnisse ergibt sich für uns eine erweiterte Indikation zur modifiziert radikalen lateralen Lymphknotendissektion über das Maß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie hinaus. Diese sehen vor bei prä- oder intraoperativ (palpabel, sonographisch, sichtbar) nachgewiesenem Lymphknotenbefall im lateralen Kompartiment eine systematische, modifiziert radikale Lymphknotendissektion auf der ipsilateralen oder auch vereinzelt auf der kontralateralen Seite durchzuführen [48]. Aufgrund der erhöhten Anzahl von Lymphknotenmetastasen empfiehlt sich für das eigene chirurgische Vorgehen jedoch **generell ab der Tumorgroße T3** die Durchführung einer **modifizierten Neck Dissektion**. Bei einem extrathyreoidalen Tumorstadium (T4) sollte zur Vermeidung frühzeitiger Lokalrezidive sogar eine beidseitige modifiziert radikale Lymphknotendissektion durchgeführt werden. Eine mediastinale Lymphknotendissektion ist im Rahmen der Primäroperation meist nicht notwendig. Sie setzt einen histologisch gesicherten metastatisch veränderten Grenzlymphknoten zum Mediastinum oder den Nachweis von verdächtigen mediastinalen Lymphknoten voraus.

Eingeschränkte Radikalität

Ebenfalls kontrovers diskutiert wird die operative Therapie eines follikulären Mikrokarzinoms (< 1cm, T1 – gemäss TNM-Klassifikation bis 31.12.2002), welches gelegentlich erst durch die vollständige histologische Aufarbeitung eines entfernten Schilddrüsenlappens als Zufallsbefund diagnostiziert wird. Im Gegensatz zum papillären Schilddrüsenkarzinom, bei dem nach Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen aufgrund seiner guten Prognose eine subtotale Resektion der betroffenen Seite mit kompletter und sicherer Entfernung des Karzinoms ausreichend sein kann, ist dieses Vorgehen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom sehr umstritten [4, 29]. Für die insgesamt schlechtere Prognose des follikulären gegenüber dem papillären Schilddrüsenkarzinom wird die frühe hämatogene Metastasierung insbesondere in die Knochen (Wirbelsäule) verantwortlich gemacht [95]. Roka [29] berichtete u. a. über Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei über 50 % der Patienten (6 von 11 Patienten) bei inkapsulierten follikulären Tumoren (< 2cm) mit nur minimaler Gefäß- oder Kapselinvasion. Im eigenen Patientengut fand sich

dagegen unter 11 Mikrokarzinomen (< 1cm) nur eine Patientin mit erfolgter Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Primäroperation. Zur Diagnose kam es bei dieser Patientin aufgrund einer LWK-5 Fraktur mit histologischem Verdacht auf ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom, welches sich erst nach anschließender Thyreoidektomie mit beidseitiger modifizierter Lymphknotendissektion bestätigte und der Tumorklassifikation T1 N0 M1 zugeordnet werden konnte. Von den anderen 10 Patienten mit einem Mikrokarzinom entwickelte keiner ein Rezidiv oder verstarb an den Folgen seiner Erkrankung. Sechs von ihnen wurden bei fehlendem Verdacht auf Lymphknoten- oder Fernmetastasen nur eingeschränkt radikal, d. h. mit weniger als einer Thyreoidektomie (< Tx) operiert.

Somit zeigt sich, dass nach kritischer Beurteilung nicht nur der Tumorgröße sondern auch der vorhandenen Prognosefaktoren ein weniger radikales Vorgehen gerechtfertigt sein kann. Dennoch hält es der überwiegende Anteil der Autoren für ratsam, beim follikulären Mikrokarzinom wegen der frühen hämatogenen Streuung immer die totale Thyreoidektomie anzustreben [4, 29, 95].

Unabhängige Prognosefaktoren für die Überlebenszeit

Die Durchführung einer multivariaten Analyse in Bezug auf die Überlebenszeit war aufgrund der geringen Anzahl Verstorbener aus methodischen Gründen nicht möglich. Eine unabhängige prognostische Bedeutung konnte somit nicht für die univariat signifikanten Prognosefaktoren der Überlebenszeit wie Tumorgröße (T), Lymphknotenmetastasen (N), Fernmetastasen (M), Tumorherde, Ausmaß der Primäroperation und Rezidiv ermittelt werden.

In der Patientengruppe mit auswärtiger Primäroperation ließ sich bereits in der univariaten Analyse kein Prognosefaktor mit statistisch signifikanter Bedeutung für die Überlebenszeit nachweisen.

5 Zusammenfassung

Aufgrund der geringen Inzidenz und der relativ guten Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms gibt es nur wenige Studien, die sich mit Prognosefaktoren ausschließlich dieses Tumortyps auseinandergesetzt haben. Das notwendige Ausmaß der Primäroperation mit kurativem Ansatz sowie die für die Prognose relevanten Faktoren werden zudem für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom kontrovers diskutiert. Insbesondere die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen und der Nutzen einer primären Lymphknotendisektion gelten beim follikulärem Schilddrüsenkarzinom nach wie vor als fragwürdig.

Ziel dieser Studie war es, in einer Verlaufsbeobachtung mit prospektiver Nachbeobachtung anhand eines homogenen Patientenkollektivs mit gleich gebliebener Behandlungsstrategie unabhängige Prognosefaktoren in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv und die Mortalität für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom zu erarbeiten. Die potentiellen Prognosefaktoren Tumorgröße (T), Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) sowie Ausmaß der Primäroperation, Alter, Geschlecht, Tumorherde (Uni-/Multifokalität) und das Rezidiv selbst wurden mittels uni- und multivariater Analyse untersucht.

In das Krankengut dieser Verlaufsbeobachtungsstudie gingen insgesamt 168 Patienten ein, die in dem Zeitraum von April 1986 bis Dezember 1998 aufgrund eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms an der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf (UKD) operiert wurden und die Einschlusskriterien erfüllten. Die Nachbeobachtungszeit nach der Primäroperation betrug im Median 5,3 Jahre. Um eine möglichst homogene Patientengruppe zu gewährleisten wurde für die Auswertung der Daten das Gesamtkollektiv der Patienten nach dem Ort der Primär- oder Komplettierungsoperation getrennt und gesondert voneinander analysiert. Da sich die operative Strategie in dem Zeitraum dieser Studie an der Universitätsklinik Düsseldorf nicht verändert hatte, erfolgte bei allen Patienten mit Primär- oder Komplettierungsoperation an der UKD eine vergleichbare Therapie (n=105). Bei komplett auswärts durchgeführter Primäroperation musste dagegen von einer nicht einheitlichen Behandlungsstrategie ausgegangen werden (n=63).

Von unabhängiger prognostischer Relevanz für die Zeit bis zum ersten Rezidiv waren in der multivariaten Analyse: 1. die Lymphknotenmetastasen und 2. die extrathyreoidale Tumorgröße T4.

Dagegen konnte bei den in der univariaten Analyse noch signifikanten Prognosefaktoren Geschlecht und Fernmetastasen in der multivariaten Analyse keine Unabhängigkeit in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv nachgewiesen werden. Die potentiellen Prognosefaktoren Alter ($< 45/\geq 45$) zum Zeitpunkt der Primäroperation und Tumorherde (Uni-/Multifokalität) waren bereits in der univariaten Analyse ohne statistisch signifikante Bedeutung für die Zeit bis zum ersten Rezidiv.

In Bezug auf die Überlebenszeit (Mortalität) war die Durchführung einer multivariaten Analyse wegen der geringen Anzahl Verstorbener aus methodischen Gründen nicht möglich. Eine unabhängige prognostische Bedeutung konnte daher für die univariat signifikanten Prognosefaktoren der Überlebenszeit wie Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, Tumorherde, Ausmaß der Primäroperation und Rezidiv nicht ermittelt werden.

Als Standardeingriff beim follikulären Schilddrüsenkarzinom gilt die Thyreoidektomie mit Dissektion der Lymphknoten des zentralen Kompartments (parathyreoidal, paratracheal, paralaryngeal).

Aufgrund unserer Analyse, die zeigte, dass gerade Lymphknotenmetastasen gemeinsam mit der extrathyreoidalen Tumorgröße T4 beim follikulären Schilddrüsenkarzinom die zwei entscheidenden Prognosefaktoren für die Zeit bis zum ersten Rezidiv darstellen, ergibt sich für uns die Konsequenz einer frühzeitigen Indikation zur modifiziert radikalen lateralen Lymphknotendissektion.

Die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie empfiehlt bei prä- oder intraoperativ nachgewiesenem Lymphknotenbefall im lateralen Kompartiment eine modifiziert radikale Lymphknotendissektion auf der ipsilateralen oder vereinzelt auch auf der kontralateralen Seite durchzuführen. Aufgrund der eigenen Untersuchungsergebnisse empfehlen wir darüber hinaus wegen der erhöhten Anzahl von Lymphknotenmetastasen ab der Tumorgröße T3 eine modifizierte Neck Dissektion durchzuführen. Handelt es sich bereits um ein extrathyreoidales Tumorstadium (T4), sollte zur Vermeidung früh-

zeitiger Lokalrezidive die beidseitige modifiziert radikale Lymphknotendissektion durchgeführt werden. Allerdings ist eine modifiziert laterale Lymphknotendissektion im generalisierten Tumorstadium nicht mehr in der Lage, signifikant das Auftreten von Rezidiven zu verhindern und die Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms zu verbessern.

Unter besonders kritischer Betrachtung und dem sicheren Ausschluss von relevanten Prognosefaktoren kann im Tumorstadium T1 (< 1cm) ein weniger radikales Ausmaß als die totale Thyreoidektomie gerechtfertigt sein.

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, D.M, Muir, C.S, Whelan, SL et al. Cancer incidence in five continents. Lyon, France: IARC scientific publication No. 120, 1992 (vol 6)
- [4] Witte, J, Goretzki, PE, Röher, HD. Chirurgie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome. *Onkologie* 1997; 3:22-27
- [5] Hedinger, Ch, Williams, ED, Sobin, LH. The WHO Histological Classification of Thyroid Tumors: A Commentary on the Second Edition. *Cancer* 1989; 63:908-911
- [6] Galanti MR, Sparen P, Karlsson A, Grimelius L, Ekblom A. Is residence in areas of endemic goiter a risk factor for thyroid cancer? *Int J Cancer* 1995; 61:615-621
- [7] 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
- [8] Singer, PA, Cooper, DS, Daniels, GH, Ladenson, PW, Greenspan, FS, Levy, EG, Braverman, LE, Clark, OH, McDougall, IR, Ain, KV, Dorfman, StG. Treatment Guidelines for Patients With Thyroid Nodules and Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156:2165-2172
- [9] 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
- [10] Shaha, AR, Byers, RM, Terz, JJ. Thyroid cancer surgical practice guidelines: scope and format of guidelines. *Oncology* 1997; 11:1228
- [11] Böcker, Denk, Heitz. *Pathologie* 2.Auflage, Januar 2001, Urban u Fischer
- [12] Grebe, SK, Hay, ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am* 1995; 24:761-802
- [13] Dralle, H, Grimm, O. Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Der Chirurg* 1996; 67:788-806
- [14] Schelfout, LJD.M., Creutzberg, CL, Hamming, JF, Fleuren, GJ, Smeenk, D, Hermanns, J, Van de Velde, CJH. Multivariate analysis of survival in differentiated thy-

roid cancer: the prognostic significance of the age factor, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1988; 24:331-337

[15] Shaha, AR, Shah, JP, Loree, ThR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am. J. Surg.* 1997; 174:474-476

[16] Müller-Gaertner, HW, Brzac, HT, Rehpenning, W. Prognostic indices for tumor relapse and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1991; 67:1903-1911

[17] Brennan, MD, Bergstrahl, EJ, van Heerden, JA, McConahey, WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin. Proc.* 1990; 66:11

[18] Simpson, WJ, McKinney, SE, Carruthers, JS. Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *The American Journal of Medicine* 1987; 83:479-488

[19] Farahati J, Mörtl M, Reiners Chr. Die Bedeutung des Lymphknotenstatus beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom für Nuklearmediziner. *Zentralbl Chir* 125 (2000) 830-834

[20] Lang, W, Choritz, H, Hundeshagen, H. Risk Factors in Follicular Thyroid Carcinomas. *The American Journal of Surgical Pathology* 1986; 10(4):246-255

[21] Seiler, CA, Schäfer, M, Büchler, MW. Pro und Contra Lymphadenektomie beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom. *Zentralbl. Chir.* 2000; 125:835-841

[22] Schlumberger, MJ. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *N.Engl. J. Med.* 1998; 338:297-306

[23] Franceschi S, Talamini R, Fassina A et al. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. *Tumori* 1990; 76:331-338

[24] Franceschi, S. Iodine intake and thyroid carcinoma – a potential risk factor. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1998; 106:38-44

[25] 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

[26] Krisch K, Depisch D, Jakesz R, Keminger K, Kokoschka R. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom. *Wiener klein. Wochenschrift* 1980; 92/4:113-118

[27] 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

- [28] Walgenbach S, Junginger T.. Beeinflußt der Zeitpunkt der Restthyreoidektomie die Prognose differenzierter Schilddrüsenkarzinome? *Zentralbl Chir* 2002; 127:435-438
- [29] Roka R, Niederle B, Gnant M, Längle F, Hausmaninger C, Neuhold N. Derzeitiger Therapieplan beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 1991; 62:518-523
- [30] Röher HD, Simon D, Witte J, Goretzki PE: Principals of limited or radical surgery for differentiated thyroid cancer. *Thyroidology* 1994; 5:93-96
- [31] Samel S, Käufer C. Zur Notwendigkeit der Thyreoidektomie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Langenbecks Arch Chir* 1995; 380:260-265
- [32] Späth G. Das Schilddrüsenkarzinom. *Medwelt* 1993; 44: 489-495
- [33] 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
- [34] 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 Nuc Med* 1993; 34:1626-1631
- [35] 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
- [36] Schmidt KJ. Tumoren der Schilddrüse. In: Meng W (Hrsg) *Schilddrüsenerkrankungen*. 1992; 3.Aufl. Fischer, Jena Stuttgart: 288-316
- [37] Hüfner M, Reiners C. Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111:1732-1734
- [38] Georgi P, Emrich D, Heidenreich P, Moser E, Reiners C, Schicha H. Radiojodtherapie für Nuklearmedizin. *Nuklearmedizin* 1999; 38:221-223
- [39] Samaan, NA, Schultz, PN, Hickey, RC, Goepfert, H, Haynie, ThP, Johnston, DA, Ordonez, NG. The Result of Various Modalities of Treatment of Well Differentiated Thyroid Carcinoma: A Retrospective Review of 1599 Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75:714-720
- [40] Georgi P. Diagnose und Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Röntgenbl* 1989; 42:51-53

- [41] Reiners C, Börner W. Ein differenziertes Nachsorgeprogramm für das Schilddrüsenkarzinom. *Med Klein* 1982; 77:515-519
- [42] McCarty TM, Kuhn JA, Williams WL Jr, Ellenhorn JD, O'Brien JC, Preskitt JT, Liebermann ZH, Stephens J, Odom-Maryon T, Clarke KG, Wagmann LD. Surgical management of thyroid cancer invading the airway. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:403-408
- [43] Reiners C, Stuschke M. Schilddrüse. In: Scherer E, Sack H (Hrsg.). *Strahlentherapie-Radiologische Onkologie*. 4.Aufl., Springer Berlin Heidelberg New York, 1996:401-423
- [44] Sack H, Thesen N. *Bestrahlungsplanung*. Thieme, Stuttgart New Yorck, 1998; 2:122-126
- [45] Leisner B, Degelmann G, Dir W. Behandlungsergebnisse bei Struma maligna 1960-1980. *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107:1702-1707
- [46] Tubiana M, Hadda E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985; 55:2062-2071
- [47] Philips P, Hanzen C, Andry G, Van Houtte P, Frühling J. Postoperative irritation for thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19:399-404
- [48] Junginger Th.: Leitlinien der Therapie maligner Schilddrüsentumoren. In *Grundlagen der Chirurgie, Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie*. 1996; 3 G70:1-8
- [49] 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
- [50] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-481
- [51] Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 34:187-220
- [52] Bortz. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, 6. Auflage, Springer Verlag; 154-177
- [53] 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
- [54] Loh, K.C., Greenspan, F.S., Gee, L., Miller, T.R., Yeo, P.P.: Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82:3553-62

- [55] Gagel RF, Goepfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *Cancer J Clin.* 1996; 46:261-283
- [56] Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1986; 10(4):246-255
- [57] 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; 112:1130-8
- [58] Böttger, Th, Klupp, J, Sorger, K, Junginger, Th. Prognostisch relevante Faktoren beim follikulären Schilddrüsenkarzinom. *Langenbecks Arch Chir* 1990; 375:266-271
- [59] 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
- [60] Samaan, NA, Schultz, PN, Hickey, RC, Goepfert, H, Haynie, ThP, Johnston, DA, Ordonez, NG. The Result of Various Modalities of Treatment of Well Differentiated Thyroid Carcinoma: A Retrospective Review of 1599 Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75:714-720
- [61] Rossi RL, Cady B, Silvermann ML, Wool MS, Horner TA. Current Results of Conservative Surgery for Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* 1986; 10: 612-622
- [62] Gemsenjäger E, Heitz PU, Seifert B, Martina B, Schweizer I. Differentiated thyroid carcinoma. *Swiss Med wkly* 2001; 131:157-163
- [63] Cady B, Rossi R, Silvermann M, Wool M. Further evidence of the validity of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1985; 98(6):1171-1178
- [64] Tollefsen HR, Shah JP, Huvos A. Follicular carcinoma of the thyroid. *Ann J Surg* 1973; 126:523-528
- [65] 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
- [66] 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
- [67] Ladurner, D, Hofstädter, F. Zur Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms im Tiroler Strumaendemiegebiet. *Langenbecks Arch. Chir.* 1983; 360:267-277

- [68] Sanders, LE, Siverman, M. Follicular and Hürthle cell carcinoma: Predicting outcome and directing therapy. *Surgery* 1998; 967-974
- [69] Cunningham, MP, Duda, RB, Recant, W, Chmiel, JS. Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1990; 160:344-347
- [70] Vickery AL, Wang CA, Walker AM. Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1987; 60:2587
- [71] 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
- [72] Zimmermann D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, McConnahey 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
- [73] 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
- [74] Young RL, Mazzaferri EL, Rahe AJ, Dorfmann SG. Pure follicular thyroid carcinoma: Impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med* 1980; 21:733-737
- [75] 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[V2]
- [76] Clark OH. Predictors of thyroid tumor aggressiveness. *West J Med* 1996; 165:131-138
- [77] 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
- [78] Perzik SL. The Place of Total Thyroidectomy in the Management of 909 Patients with Thyroid Disease. *Am J Surg* 1976; 132:480-483
- [79] Clark OH. Total Thyroidectomy: The Treatment of Choice for Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Ann.Surg* 1982; 196 (3):361-370
- [80] 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

- [81] 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
- [82] 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
- [83] 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
- [84] Farrar WB, Coopermann M, James AJ. Surgical management of papillary and follicular thyroid. *Ann Surg* 1980; 192:701-704
- [85] Schroder DM, Chambors A, France CJ. Operative strategy for thyroid cancer. Is total thyroidectomy worth the price? *Cancer* 1986; 58:2320-2328
- [86] Tollefsen HR, Shah JP, Huvos AG. Follicular carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1973; 126:523-529
- [87] Schilling MK, Seiler CA, Schäfer M, Büchler MW. Vermeidung der Rekurrensparese nach Schilddrüsenchirurgie – Versuch einer Metaanalyse. *Ther Umschau* 1999; 56:396-399
- [88] Seiler CA, Schäfer M, Büchler MW. Chirurgie der Struma. *Ther Umschau* 1999; 56:380-384
- [89] Cady B. Surgery of Thyroid Cancer. *World J Surg* 1981; 5:3-14
- [90] Harwood J, Clark O, Dunphy J. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1978; 136:107-110
- [91] Noguchi M, Kumaki T, Taniya T, Miyazaki I. Bilateral cervical Lymph Node Metastases in Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Arch Surg* 1990; 125:804-806
- [92] 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
- [93] Grimm O, Scheumann GFW, Wagner G, Dralle H. Das pT4-Stadium beim papillären Schilddrüsenkarzinom: Eine eigene Prognoseentität. In: Reinwein D, Weinheimer B (Hrsg) 1994
- [94] Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. *World J Surg* 1994; 18:522-527

[95] 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

7 Lebenslauf

Name	Jan Dieken	
Geburtstag	22. Februar 1972	
Geburtsort	Aurich	
Adresse	Hartsteinstr. 1 53115 Bonn Tel.:0177-4228477 Jan.Dieken@gmx.net	
Staatsangehörigkeit	deutsch	
Konfession	evangelisch	
Familienstand	ledig	
Schulbildung	1978-1982	Grundschule, Wirdum
	1982-1984	Orientierungsstufe, Marienhaf
	1984-1992	Ulrichsgymnasium, Norden
	05/1992	Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
Zivildienst	07/1993-09/1994	Bereich Krankentransport / Rettungsdienst, Ausbildung zum Rettungssanitäter, Deutsches Rotes Kreuz, Kreisverband Hamburg Harburg e.V.
Medizinstudium	Beginn 10/1994	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
	Examina	
	09/1996	Ärztliche Vorprüfung

04/1998	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2001	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
06/2002	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Famulaturen

03/1997	Gefäßchirurgie, Royal Berkshire Hospital, Reading, Großbritannien
07-08/1997	Allgemeinchirurgie, Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Hamburg
02/1999	Allgemeinmedizin, Praxis Dr. med. Küpper, Düsseldorf
03/1999	Gynäkologie und Geburtshilfe, Krankenhaus Am Urban, Berlin
08-09/1999	Plastische Chirurgie, Clinica Jane, Florianopolis, Brasilien

Praktisches Jahr

04-08/2001	Chirurgie (Prof.Röher/Prof.Sandmann), Klinik für Allgemein und Unfallchirurgie, Klinik für Gefäßchirurgie und Nieren- transplantation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
------------	--

	08-12/2001	Anaesthesiologie (Prof.Tarnow), Klinik für Anaesthesiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
	12/2001-03/2002	Innere Medizin (Prof.Berger), Klinik für Stoffwechselkrankheiten und Ernährung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Beruf	ab 04/2003	Remigius-Krankenhaus-Opladen Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe (Chefarzt Dr. A. Humrich), Arzt im Praktikum (bis 09/2004), Assistenzarzt (ab 10/2004)

Bedeutung der Lymphknotenmetastasen für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom

Doktorand: Jan Dieken

Aufgrund der geringen Inzidenz und der relativ guten Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms gibt es nur wenige Studien, die sich mit Prognosefaktoren ausschließlich dieses Tumortyps auseinandergesetzt haben. Insbesondere die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen und der Nutzen einer primären Lymphknoten-dissektion werden kontrovers diskutiert.

In der vorliegenden Verlaufsbeobachtungsstudie mit prospektiver Nachbeobachtung wurden unabhängige Prognosefaktoren in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv und die Mortalität für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom erarbeitet. Insgesamt erfüllten 168 Patienten, die in dem Zeitraum von April 1986 bis Dezember 1998 aufgrund eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms an der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf operiert wurden, die Einschlusskriterien der Studie. Die Nachbeobachtungszeit nach der Primäroperation betrug im Median 5,3 Jahre. Potentielle Prognosefaktoren wurden mittels uni- und multivariater Analyse untersucht.

Von unabhängiger prognostischer Relevanz für die Zeit bis zum ersten Rezidiv waren in der multivariaten Analyse: 1. die Lymphknotenmetastasen und 2. die extrathyreoidale Tumorgroße T4. In Bezug auf die Überlebenszeit (Mortalität) war die Durchführung einer multivariaten Analyse wegen der geringen Anzahl Verstorbener aus methodischen Gründen nicht möglich.

Als Konsequenz der Studienergebnisse ergibt sich eine erweiterte Indikation zur modifiziert radikalen lateralen Lymphknotendissektion über das Maß der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie hinaus. Aufgrund der erhöhten Anzahl von Lymphknotenmetastasen empfiehlt sich für das eigene chirurgische Vorgehen ab der Tumorgroße T3 die Durchführung einer modifizierten Neck Dissektion. Bei einem extrathyreoidalen Tumorstadium (T4) sollte zur Vermeidung frühzeitiger Lokalrezidive sogar eine beidseitige modifiziert radikale Lymphknotendissektion durchgeführt werden. Trotz des nachgewiesenen Nutzens der modifiziert radikalen lateralen Lymphknotendissektion vermag sie im generalisierten Tumorstadium die Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms jedoch nicht zu verbessern.