

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

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

Stadienverteilung und Langzeitverlauf bei sporadischen und familiären
C-Zell-Karzinomen der Schilddrüse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Daniel Miersch

2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Nürnberg

1. Berichterstatter: PD Dr. med. K. Cupisti

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. W. A. Scherbaum

Tag der mündlichen Prüfung: 21.05.2008, 03.07.2008, 05.08.2008

1.Inhaltsverzeichnis:

Seite

1.	Inhaltsverzeichnis	3
2.	Tabellenverzeichnis	5
3.	Abbildungsverzeichnis	6
4.	Einleitung	7
4.1.	Klassifikationen der Schilddrüsenkarzinome	7
4.2	Geschichte des C-Zell-Karzinoms	14
4.3	C-Zell-Karzinome	15
4.4	Pathogenese	17
4.5	Epidemiologie	19
4.6	Diagnostik	20
4.7	Therapie	22
4.8	Ziele der Arbeit	23
5.	Material und Methoden	25
5.1	Tumorstaging	25
5.2	Operationsverfahren	26
5.3	Lymphknotendisektion	28
5.4	Follow Up	28
5.5	Statistik	29

6.	Ergebnisse	30
6.1	Alter und Geschlecht	30
6.2	Größen des Primärtumors	31
6.3	Lymphknoten- und Fernmetastasen	33
6.4	Operationsverfahren	35
6.5	Follow Up	37
7.	Diskussion	45
8.	Literaturverzeichnis	54
9.	Lebenslauf	69

2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (nach WHO 1998)
Tabelle 2	pTNM- Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome 2002
Tabelle 3	Wesentliche Unterschiede zwischen den TNM- Klassifikationen von 1997 und 2002
Tabelle 4	Stadiengruppierung der Schilddrüsenkarzinome
Tabelle 5	Entdeckung und Verlauf des C-Zell-Karzinoms
Tabelle 6	Mutationen im RET- Protoonkogen bei MEN2 und FMTC
Tabelle 7	Tumorstadienverteilung bei Patienten mit sporadischem oder familiärem C-Zell-Karzinom
Tabelle 8	Patienten mit Lymphknoten- und Fernmetastasen
Tabelle 9	Operationsverfahren und deren Gruppierung
Tabelle 10	Follow Up der Patienten und Zusammenhang mit der Primärtumorgröße und der Tumorgenese
Tabelle 11	5- und 10- Jahresüberlebensraten in der Literatur

3. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Alter der Patienten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Abbildung 2 Verteilung der Patienten unter Berücksichtigung der klinischen Stadien
- Abbildung 3 Patientenanzahl mit Lymphknoten- und Fernmetastasen
- Abbildung 4 Überlebenskurven nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der Tumorstadien
- Abbildung 5 Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen
- Abbildung 6 Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bei Patienten mit Fernmetastasen
- Abbildung 7 Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bei Patienten mit sporadischen oder MEN2 assoziierten C- Zell- Karzinom
- Abbildung 8 Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bei Patienten mit einer TumorgroÙe > oder < als 2,5 cm

4. Einleitung

4.1 Klassifikationen der Schilddrüsenkarzinome

Malignome der Schilddrüse gehören mit einer Inzidenz von 4-5 Fällen/100.000 Einwohnern/Jahr [2,10] zu den insgesamt seltener auftretenden Krebserkrankungen. Sie stellen eine inhomogene Gruppe mit deutlichen Unterschieden hinsichtlich Morphologie, biologischem Verhalten, Therapie und Prognose dar. Die wichtigsten Formen sind die papillären, die follikulären, die anaplastischen und die C-Zell-Karzinome. Sie gehen entweder von den Thyreozyten oder von den parafollikulären C-Zellen aus [76].

Die histologische Einteilung der verschiedenen Tumorentitäten ist entsprechend der aktuellen Klassifikation der World Health Organisation (WHO) in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Klassifikation der Schilddrüsentumoren (nach WHO 1988)

I. Epitheliale Tumoren

A. benigne Tumoren

1. follikuläres Adenom
2. andere Tumoren

B. maligne Tumoren

1. follikuläres Karzinom
2. papilläres Karzinom
3. C-Zell-Karzinom
4. undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom
5. andere Tumoren

II. Nichtepitheliale Tumoren

III. Maligne Lymphome

IV. Verschiedene Tumoren

V. Sekundäre Tumoren

VI. Unklassifizierte Tumoren

VII. Tumorähnliche Läsionen

Zur international einheitlichen Beurteilung der Tumorgröße, des locoregionären Befundes und der Metastasierung dient die TNM-Klassifikation der UICC (*Union International Contre Cancer*) [62,1]. Diese liegt seit dem Jahr 2002 in einer überarbeiteten Version vor, die betreffend der Tumorgröße und der Stadieneinteilung gegenüber der Vorversion abgeändert wurde. Ziel war eine Vereinheitlichung aller Kopf- und Halstumoren. Über die Sinnhaftigkeit dieser aktuellen Einteilung gibt es unterschiedliche Meinungen. Die Klassifikation gilt nur für Karzinome; für die Einteilung ist eine mikroskopische Diagnosesicherung erforderlich.

In Tabelle 2 ist die aktuelle TNM-Klassifikation der UICC dargestellt, Tabelle 3 soll die wesentlichen Unterschiede der UICC-Klassifikation von 1997 und der aus dem Jahre 2002 veranschaulichen.

Tabelle 2: pTNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome 2002:

T-Primärtumor:

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 1cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	Tumor mehr als 1cm, aber nicht mehr als 4cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	Tumor mehr als 4cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse oder Tumor jeder Größe mit minimaler Ausbreitung jenseits der Schilddrüse (z.B. <i>M. sternothyreoideus</i> oder in das <i>perithyreoidale Weichteilgewebe</i>)
T4a	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse und Infiltration einer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichteilgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens
T4b	Tumor jeder Größe mit Infiltration in die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder die A. carotis
T4a	(<i>nur das anaplastische Karzinom betreffend</i>) Tumor jeder Größe begrenzt auf die Schilddrüse
T4b	(<i>nur das anaplastische Karzinom betreffend</i>) Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse

Anmerkung: Jede T-Kategorie kann weiter unterteilt werden in:

- a) solitärer Tumor
- b) multifokaler Tumor (der größte Tumorherd 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 praetrachealen und paratrachealen inklusive den praelaryngealen und Delphi-Lymphknoten (ipsilaterale Halslymphknoten)
N1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten

Anmerkung: Bei den regionären Lymphknoten handelt es sich um die zervikalen und oberen mediastinalen Lymphknoten

M-Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine nachweisbaren Fernmetastasen
M1	röntgenologisch, szintigraphisch oder histologisch nachgewiesene Fernmetastasen

Tabelle 3: Wesentliche Unterschiede zwischen der TNM-Klassifikation von 1997 und 2002:

pT1	Tumoren bis 20 mm
pT2	Tumoren intrathyreoidal > 2 bis 4cm
pT3	organüberschreitend mit Einwachsen in: Subkutis, Larynx, Trachea, Ösophagus und Nervus laryngeus recurrens (klinisch)
pT4	Einwachsen in prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder Einschluss der A. carotis.
pT4a*	Anaplastisches Karzinom (jede Größe) nicht organüberschreitend
pT4b*	Organüberschreitendes anaplastisches Karzinom
N- Staging	pN0 bei Nachweis eines einzigen begutachteten tumorfreien Lymphknotens
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in Level VI (prä, paratracheal, praelaryngeal und Delphi – N)
N1b	Metastasen außer Level VI, uni-, bi- oder kontralateral oder obere med. LK

Für C-Zell-Karzinome werden, wie in Tabelle 4 ersichtlich, folgende Stadiengruppierungen durch die UICC empfohlen.

Tabelle 4:

C-Zell-Karzinome						
Stadium I	T1	N0	M0			
Stadium II	T2	N0	M0			
	T3	N0	M0			
	T4	N0	M0			
Stadium III	jedes T	N1	M0			
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1			

4.2 Geschichte des C-Zell-Karzinoms

Die folgende Tabelle soll einen Überblick über die Entdeckung und Geschichte des C-Zell-Karzinoms und der mit diesem Karzinom zusammenhängenden Syndrome vermitteln:

Tabelle 5:

1910	Erstmalige Beschreibung eines Schilddrüsenkarzinoms mit lokalem Amyloid am Institut für Pathologie der Universität Heidelberg durch Stoffel et al. [60]
1922	Beschreibung des gemeinsamen Auftretens eines C-Zell-Karzinoms, eines Phäochromozytoms, einer Ganglionneuromatose der Schleimhäute und eines marfanoiden Habitus durch Wagemann [59]
1932	Eisenberg und Wallenstein beschreiben das gemeinsame Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms und eines Phäochromozytoms [21]
1951/1959	Beschreibung der pathologischen Eigenschaften des C-Zell-Karzinoms im Vergleich zu anderen Schilddrüsenkarzinomen durch Horn und Hazard et al. [3,4]
1961	Beschreibung des gemeinsamen Auftretens eines C-Zell-Karzinoms, eines Phäochromozytoms und eines primären Hyperparathyreoidismus durch Sipple [5,6,7]
1961	Entdeckung des Kalzitons durch Copp und Cameron [43]
1968	Einführung des Begriffs „Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2“ durch Steiner et al. [8,9]

1993	Erstmalige Identifizierung einer RET-Keimbahnmutation bei einem Patienten mit hereditärem C-Zell-Karzinom durch Donis-Keller et al. [9]
------	---

4.3 C-Zell-Karzinome

C-Zell-Karzinome wurden früher nach ihrem charakteristischen „markartigen“ Erscheinungsbild auf der Schnittfläche häufiger als medulläre Schilddrüsenkarzinome bezeichnet. Sie entwickeln sich aus den parafollikulären C-Zellen [76]. Die C-Zellen der Schilddrüse entstehen aus der Neuralleiste und gehören zum sogenannten APUD-System. Sie wandern zunächst als ultimobranchialer Körper aus der 5. Schlundtasche in das Parenchym der Schilddrüse ein und entwickeln sich dort zu C-Zellen weiter. Während der 15. Schwangerschaftswoche entwickeln sich die C-Zellen vor allem im dorsolateralen Anteil der Schilddrüsenanlage, welche ihren Ursprung am Zungengrund hat. Mit Beginn der 17. Schwangerschaftswoche nehmen die Zellen ihre Funktion auf [51, 52].

Im Gegensatz zu den C-Zell-Karzinomen entwickeln sich die übrigen Karzinome der Schilddrüse nicht aus C-Zellen, sondern aus den Hormon- und Thyreoglobulin-bildenden Follikelzellen [10,76]. C-Zellen bilden und sezernieren das Hormon Kalzitinin, welches über eine Hemmung der Osteoklasten die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen hemmt und die Kalziumausscheidung in der Niere fördert [2]. Zur histopathologischen Charakterisierung der neuroendokrinen Zellstruktur dienen

außerdem die neuroendokrinen Marker Chromogranin und die Neuron-spezifische Enolase (NSE) [54].

Das C-Zell-Karzinom wächst lokal invasiv und metastasiert sowohl lymphogen als auch hämatogen. Radioaktives Iod kann nicht durch den Tumor gespeichert werden, und es besteht auch nur eine geringe Empfindlichkeit gegenüber einer Strahlen- und Chemotherapie [10,57]. Aus diesem Grund erfolgt die Therapie auch bei Rezidiven des Karzinoms chirurgisch [61, 57, 67].

75 % aller C-Zell-Karzinome treten sporadisch, 25% hereditär im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN 2) auf [12,19]. Die hereditäre Form kann noch vor Ausbruch der Erkrankung mit Hilfe genetischer Untersuchungen diagnostiziert werden [8,9]. Die Entdeckung des Gendefektes im Jahre 1993 hat dazu geführt, dass Kinder von Erkrankten als Genträger entdeckt werden und einer prophylaktischen Thyreoidektomie unterzogen werden können, noch bevor das Karzinom entsteht [20].

Die häufigste Variante, von der ca. 80% der MEN Typ 2 Familien betroffen sind, ist die multiple endokrine Neoplasie Typ 2A (MEN 2A, Sipple-Syndrom). Bei ca. 15% der betroffenen Familien findet sich ausschließlich ein C-Zell-Karzinom (FMTC). Auf die seltenste Variante der MEN Typ 2 Erkrankungen, die MEN 2B (Gorlin-Syndrom), entfallen 5% der Erkrankungen [2]. Im Gegensatz zur MEN 2A treten bei der MEN 2B bei 50% der betroffenen Patienten Neumutationen auf, die Familienanamnese ist somit häufig unauffällig. Die Prognose der MEN 2B Erkrankungen ist aufgrund des deutlich aggressiveren Verlaufs der Erkrankung schlechter. Im Vergleich zur MEN 2A Erkrankung tritt die MEN 2B Erkrankung etwa 20 Jahre früher auf [50, 2].

4.4 Pathogenese

Der familiären Form liegt eine hereditäre Erkrankung mit autosomal dominantem Erbgang zugrunde. So kann das C-Zell-Karzinom als alleiniges familiäres Karzinom auftreten, im Rahmen des MEN-2A-Syndroms (C-Zell-Karzinom, Phäochromozytom, Epithelkörperchenhyperplasie) oder im Rahmen des MEN-2B-Syndroms (C-Zell-Karzinom, Phäochromozytom, Neurofibromatose und marfanoider Habitus) diagnostiziert werden [12, 49].

Im Jahr 1993 wurde erstmalig eine RET- Keimbahnmutation bei Patienten mit hereditärem medullärem Karzinom im Rahmen eines MEN 2A-Syndroms identifiziert [8, 9]. Die der Erkrankung zugrunde liegenden genetischen Veränderungen sind in aller Regel Punktmutationen im RET-Onkogen, einem Rezeptorprotein mit dem Liganden GDNF. Das RET-Protoonkogen ist auf Chromosom 10 lokalisiert und kodiert für eine Rezeptor-Tyrosinkinase [2,]. Diese genetische Veränderung wurde bei über 99% der familiären Formen identifiziert und führt zu einer Penetranz von annähernd 100% bei einem meist frühen Manifestationsalter der Erkrankung [55]. Bei etwa 90% aller MEN 2 verursachten Mutationen im RET-Protoonkogen ist der Cysteinrest der Exons 10 und 11 betroffen, am häufigsten dabei das Codon 634 im Exon 11 [2,55].

Die nachfolgende Tabelle 6 soll einen Überblick über die bekannten Mutationen des RET Protoonkogens mit Lokalisation, Ausprägung und Häufigkeit der Mutation geben [82].

Tabelle 6:

Codon	Exon	Syndrom	% of MEN 2 Mutationen
609	10	MEN 2A/FMTC	0-1
611	10	MEN 2A/FMTC	2-3
618	10	MEN 2A/FMTC	3-5
620	10	MEN 2A/FMTC	6-8
634	11	MEN 2A	80-90
635	11	MEN 2A	<1
637	11	MEN 2A	<1
768	13	FMTC	0-1
790	13	MEN 2A/FMTC	<1
791	13	FMTC	0-1
804	14	FMTC/MEN 2A	<1
883	16	MEN 2B	<1
891	14	FMTC	<1
918	16	MEN 2B	3-5
922	16	MEN 2B	<1

4.5 Epidemiologie

Schilddrüsenkarzinome gehören zu den eher seltenen Tumoren und liegen mit einem Anteil von 0,5 % aller bösartigen Tumoren in Deutschland an elfter Stelle aller krebsbedingten Erkrankungen [1]. Allerdings sind die Malignome der Schilddrüse mit einer Inzidenz von 4-5 Fällen/100.000 Einwohner/Jahr die häufigsten endokrinen Neoplasien in Deutschland [1, 10]. Somit muss in Deutschland mit etwa 2.000 Neuerkrankungen pro Jahr gerechnet werden.

Das C-Zell-Karzinom tritt mit einer Inzidenz von ungefähr 10% innerhalb der Gruppe der Schilddrüsenmalignome auf [56, 49, 57]. Das weibliche Geschlecht ist im Verhältnis 3:1 häufiger betroffen als das männliche [58].

Die Prognose der C-Zell-Karzinome ist schlechter als die differenzierter Schilddrüsenkarzinome, jedoch besser als die undifferenzierter Karzinome. Für das C-Zell-Karzinom werden 15-Jahresüberlebensraten von 50-65% beschrieben. Die 10-Jahresüberlebensraten des Karzinoms werden in der Literatur mit 69-75% beziffert [28, 29].

4.6 Diagnostik

Anamnestisch auffällig sind Patienten mit bisher unauffälliger Schilddrüse, bei denen sich in verhältnismäßig kurzer Zeit ein einzelner Knoten entwickelt hat. Der Knoten wächst und ist in der Regel szintigraphisch kalt. Zu den Risikofaktoren des Schilddrüsenkarzinoms (nach Ridgway 1996) zählen eine familiäre Belastung, ein Alter von <20 Jahren oder >60 Jahren, das Geschlecht, Bestrahlungen des Halsbereichs im Jugendalter, ein großer, rasch wachsender Knoten, Schmerzen, eine derbe Konsistenz, eine aufgehobene Verschieblichkeit, Kompressionssyndrome, Halslymphknotenvergrößerung und ein Wachstum unter antihyperplastischer Therapie [11,2,10,1].

Ein verdächtiges Spätsyndrom ist das Auftreten von Heiserkeit infolge einer Schädigung der Nervus laryngeus recurrens durch den wachsenden Tumor.

Darüber hinaus können im fortgeschrittenen Stadium der C-Zell-Karzinome bedingt durch das hohe Kalzitonin rezidivierende Durchfälle auftreten. Bei der familiären Form können sich zusätzlich ein Phäochromozytom und ein primärer Hyperparathyreoidismus manifestieren [33,24].

Das spezielle Problem bei der Diagnostik der Schilddrüsentumoren besteht darin, unter der großen Zahl harmloser regressiver Knoten die wenigen maligne entarteten Knoten herauszufinden. Die Funktionslage der Schilddrüse ist fast immer euthyreot.

Ein klinischer Tumorverdacht besteht bei einem derben, höckerigen Solitärknoten mit Fixierung in der Umgebung und fehlender Schluckverschieblichkeit, sowie langsamem Knotenwachstum trotz wirksamer Strumaphylaxe und vergrößerten regionären Lymphknoten [16,19,24].

Laborchemisch liefert die Bestimmung des nativen oder pentagastrinstimulierten Kalzitonins und des CEA bei der häufigeren sporadischen Form, aber auch bei der familiären Form, oft entscheidende Hinweise [44,48]. Als Tumormarker des C-Zell-Karzinoms zeichnet sich Kalzitonin durch eine hohe Spezifität und Sensitivität aus und wird zur präoperativen Diagnostik, zum Monitoring der Behandlung und zum Follow Up angewandt [53]. Über die intravenöse Injektion von Kalzium oder Pentagastrin kann Kalzitonin in seiner Sekretion stimuliert werden. Pentagastrin ist wegen der reproduzierbaren Ergebnisse und der Vergleichbarkeit der gewonnenen Messwerte das gebräuchlichste Stimulans für die Kalzitoninausschüttung [53, 54].

Die Sonographie wird von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zum Basisprogramm der Abklärung gezählt. Wegen der geringen Spezifität der Sonographie ist jedoch (mit Ausnahme des Vorliegens blander Zysten) regelhaft, als weitere Maßnahme zur Erhöhung des positiven prädiktiven Werts, eine Szintigraphie erforderlich. Zur weiteren diagnostischen Abklärung und zur Vermeidung unnötiger Eingriffe bedient man sich der Punktionszytologie [14]. Die Sensitivität der Feinnadelbiopsie liegt deutlich über 90% [15].

Sollte sich die Verdachtsdiagnose erhärten, ist als nächster Schritt eine molekulargenetische Untersuchung auf Mutationen im RET-Protoonkogen sinnvoll um ein hereditäres C-Zell-Karzinom zu sichern oder auszuschließen [44,24]. Findet sich eine Mutation, muss vor einer Operation ein Phäochromozytom durch Bestimmung der Urin-Katecholamine und –Metanephrine ausgeschlossen werden. Bei hereditären C-Zell-Karzinomen sollte sich eine Untersuchung anderer Familienmitglieder anschließen [19].

Findet sich keine Mutation im RET-Protoonkogen und kein Hinweis auf ein Phäochromozytom oder einen Hyperparathyreoidismus, ist von einem sporadischen C-Zell-Karzinom auszugehen.

4.7 Therapie

Aufgrund seiner biologischen Besonderheiten ist für das C-Zell-Karzinom die Operation Therapie der Wahl. Ziel der Operation ist die radikale Tumorentfernung [20,34].

Durch die Möglichkeit der präsymptomatischen Diagnose über die molekular-genetische Untersuchung ist eine gezielte Thyreoidektomie bereits im Kindesalter bei einem zweifach positiven Nachweis einer Mutation im RET-Protoonkogen indiziert [2,34]. Als bester Zeitpunkt für eine prophylaktische Thyreoidektomie wird in der Literatur ein Alter ab dem 6. Lebensjahr genannt [20]. Aufgrund der schlechteren Prognose von Patienten mit einem MEN 2B- Syndrom wird eine genetische Untersuchung und eine prophylaktische Thyreoidektomie im 1.-2. Lebensjahr befürwortet [16].

Regeleingriff in der Primärtherapie des C-Zell-Karzinoms ist die (totale) Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion unter Identifizierung und Schonung der Nn. recurrentes und unter Erhaltung möglichst vieler Nebenschilddrüsen [12,16]. Es gibt jedoch auch Autoren, die eine subtotale Thyreoidektomie in bestimmten Fällen bei uninodulären sporadischen Schilddrüsenkarzinomen für ausreichend halten [17, 18].

Für die Einteilung der zervikalen Lymphknoten gibt es verschiedene Klassifikationen. Wir bevorzugen die einfache Unterteilung in ein zentrales, laterales und mediastinales Kompartiment. Die zentralen Lymphknoten werden routinemäßig bei der totalen Thyreoidektomie entfernt. Beim sporadischen C-Zell-Karzinom erfolgt obligat die ipsilaterale systematische modifizierte radikale Neckdissektion, beim

familiären C-Zell-Karzinom die beidseitige systematische Lymphknotendissektion. Die Indikation zur mediastinalen Lymphknotendissektion wird individuell gestellt [18]. Mit einer biochemischen Heilung der Patienten nach Erstoperation ist nach Literatur nur in 35 bis 56 % der Fälle zu rechnen [22, 23]. Bei erhöhten Kalzitininwerten nach adäquater Erstoperation ist eine zervikale Komplettierungsoperation indiziert [2].

4.8 Ziele der Arbeit

Durch die Eigenarten des C-Zell-Karzinoms benötigen viele Patienten im Verlauf der Erkrankung mehr als eine Operation, die bei einer großen Anzahl dieser Patienten an unterschiedlichen Krankenhäusern durchgeführt wurde. Der teilweise lange und komplexe Verlauf der Erkrankung macht eine Bewertung der operativen Therapie, sowie der Tumornachsorge schwierig. So bestehen für neu auftretende Tumoren in der operativen Therapie klar definierte Standards [61], bei Tumorrezidiven zeigen sich jedoch deutliche individuelle Unterschiede in den operativen Therapiekonzepten [40].

In der Literatur sind nur wenige Arbeiten über größere Patientenkollektive von C-Zell-Karzinomen dargestellt. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag leisten, das Krankheitsbild und die operative Therapie anhand einer großen Serie von 289 Patienten über einen Verlauf von 20 Jahren besser zu erfassen.

5. Material und Methoden

Zwischen April 1986 und Mai 2006 wurden an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, (bis 2003 Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf insgesamt 289 Patienten mit C-Zell-Karzinomen oder MEN 2- Genträger mit C-Zell-Hyperplasien behandelt. Alle verfügbaren Daten der Patienten wurden im Archiv der Klinik gesichtet. Dabei wurden Krankenakten und Ambulanzkarten der Patienten berücksichtigt. Fehlende Informationen wurden durch telefonische Rückfragen bei Patienten, Angehörigen und Hausärzten eingeholt. Nachsorgeergebnisse, sowie Informationen über weitere Behandlungen in anderen Kliniken und den Krankheitsverlauf wurden, unter Einverständnis der Patienten, telefonisch erfragt und schriftlich angefordert. Dies geschah in enger Zusammenarbeit mit dem in unserer Klinik bestehenden Tumorregister und dem Erfragen von Daten aus den Einwohnermeldeämtern. Die so gewonnenen Daten wurden in einer Excel-Datei zusammengetragen und statistisch ausgewertet. Gewonnene Gewebeproben wurden histopathologisch am Institut für Pathologie der Uniklinik Düsseldorf untersucht, ebenso wurde eine immunhistochemische Bestimmung von Kalzitonin routinemäßig angewendet. Patienten, die bisher keine regelmäßige Nachsorge betrieben hatten, wurde das Angebot zur Nachsorge an unserer Klinik, welches aus einer klinischen, einer laborchemischen und einer sonographischen Untersuchung bestand, unterbreitet.

5.1 Tumorstaging

Für die Erfassung der T-Kategorie wurde die UICC-Klassifikation von 1997 herangezogen [62].

Die Einteilung des Lymphknotenstatus erfolgte wie folgt: Ein Patient wurde als „Lymphknoten-positiv“ (N1) bezeichnet, wenn mindestens eine Lymphknotenmetastase nachgewiesen werden konnte. Dabei hatte es keine Relevanz in welchem Kompartiment die Lymphknotenmetastase auftrat oder in welcher Operation sie entfernt wurde. In die Gruppe „Lymphknoten-negativ“ (N0) wurden diejenigen Patienten eingeteilt, bei denen keine Lymphknotenmetastase nachgewiesen werden konnte, unabhängig davon wie viele Lymphknoten während des operativen Eingriffs entfernt wurden.

Die Patientengruppe „Fernmetastasen“ (M1) wurde durch diejenigen Patienten gebildet, bei denen Fernmetastasen entweder histologisch gesichert wurden oder bei denen eindeutige klinische oder radiologische Zeichen für Metastasen bei gleichzeitig bestehenden erhöhten Kalzitininwerten vorlagen.

5.2 Operationsverfahren

Zur Therapie des C-Zell-Karzinoms wurden folgende standardisierte Operationsverfahren eingesetzt:

- 1) totale Thyreoidektomie mit zentrozervikaler Lymphknotendissektion als prophylaktische Operation bei MEN2-Genträgern;
- 2) totale Thyreoidektomie mit zentrozervikaler und ipsilateraler Lymphknotendissektion bei sporadischen Tumoren;
- 3) totale Thyreoidektomie mit zentrozervikaler und bilateraler Lymphknotendissektion bei familiären Tumoren;

Diese Verfahren entsprechen den AACE/AAES Richtlinien von 2001 [61] und wurden über den Zeitraum der Dauer dieser Studie nicht signifikant verändert.

Seit 1992 haben wir keine totale Thyreoidektomie bei Patienten mit dem Zufallsbefund eines kleinen sporadischen C-Zell-Karzinoms mehr durchgeführt, wenn das postoperative Pentagastrin-stimulierte Kalzitonin nicht erhöht war. Alle zusätzlich angewandten Verfahren wie die transsternale Dissektion, eine Re-Neck-Dissektion oder eine Leberteileresektion wurden individuell aufgrund von radiologischen oder biochemischen Befunden durchgeführt.

Bei den 289 Patienten wurden insgesamt mehr als 647 Operationen durchgeführt. Damit diese Patienten untereinander vergleichbar sind, wurde jeder Patient in eine der folgenden Gruppen betreffend der Art des operativen Eingriffs eingeteilt:

- Gruppe a) Patienten mit weniger als einer kompletten Thyreoidektomie (<Tx)
- Gruppe b) Patienten mit einer Thyreoidektomie aber ohne Dissektion des lateralen Kompartimentes (Tx)
- Gruppe c) Patienten mit Thyreoidektomie und ipsilateraler Lymphknotendissektion (Tx + ND unilateral)
- Gruppe d) Patienten mit Thyreoidektomie und bilateraler Lymphknotendissektion (Tx + ND bilateral)
- Gruppe e) Patienten mit zusätzlicher mediastinaler Lymphknotendissektion mittels Sternotomie
- Gruppe f) Patienten, die zusätzlich Leberresektionen erhalten haben

Die Eingriffe wurden dabei kumulativ zusammengefaßt. Beispielsweise wurde ein Patient, der insgesamt drei Operationen erhielt, wovon die erste eine Thyreoidektomie, die zweite eine bilaterale Lymphknotendissektion und die dritte eine transsternale Lymphknotendissektion gewesen war, in die Gruppe e) eingeteilt.

5.3 Lymphknotendisektion

In Anlehnung an Robbins et al. [63] und Clayman und Frank [64] gibt es 6 Lymphknotenebenen am Hals:

Ebene 1: submental und submandibular

Ebene 2: höhere jugulare Gruppe

Ebene 3: mittlere jugulare Gruppe

Ebene 4: tiefere jugulare Gruppe

Ebene 5: hinteres Dreieck

Ebene 6: vorderes Kompartiment einschließlich der paratrachealen und thyreoidalen Räume

Die standardmäßige laterale Lymphknotendisektion unserer Patienten beinhaltete die Dissektion der Ebenen 2, 3, 4 und 6. Die Ebenen 1 und 5 wurden nur bei Hinweisen auf Metastasen operativ angegangen.

5.4 Follow Up

Alle verfügbaren Patienten wurden an unserer Klinik durch körperliche Untersuchungen und laborchemische Bestimmung des Kalzitinin reevaluiert.

Diejenigen Patienten, die eine regelmäßige Nachsorge bei niedergelassenen Ärzten oder auswärtigen Kliniken durchführen ließen, wurden telefonisch interviewt, die aktuellen Laborwerte sowie Befunde anderer Untersuchungen wurden ebenfalls dokumentiert. Die unterschiedlichen Grenzwerte der einzelnen Labore wurden berücksichtigt.

Ein Patient wurde als „Kalzitinin-negativ“ bezeichnet, wenn die basale Kalzitoinkonzentration im Serum unterhalb der Nachweisgrenze von 5 pg/ml lag.

Lag die Kalzitoinkonzentration der Patienten zwischen 5-10 pg/ml oder war kein aktueller Kalzitoinwert vorhanden und klinisch kein Hinweis auf Tumorpersistenz gegeben, wurden die Patienten als „Kalzitinin-unklar“ bezeichnet. Als „Kalzitinin-erhöht“ wurden alle Patienten bezeichnet deren basales Kalzitoin über 10 pg/ml lag.

5.5 Statistik

Um die potentiellen Risikofaktoren für das Überleben von Patienten mit C-Zell-Karzinomen herauszufinden, wurde die Kaplan-Meier Methode (1958) für die Erstellung der Überlebenskurven angewandt. Der Log rank Test ermittelte signifikante Unterschiede der Risikofaktoren für das überlebender Patienten. Die Cox-Regression (proportional hazard model) wurde eingesetzt um in einer multi-variaten Analyse den Effekt mehrerer Einflussgrößen auf das Überleben der Patienten zu untersuchen. Ein p-Wert <0,05 wurde als signifikant angesehen. Die computergestützte Auswertung der Daten sowie das Erstellen von Graphiken erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS® (Social Packages Statistical System) und Microsoft Power Point 2002®.

6. Ergebnisse

6.1 Alter und Geschlecht

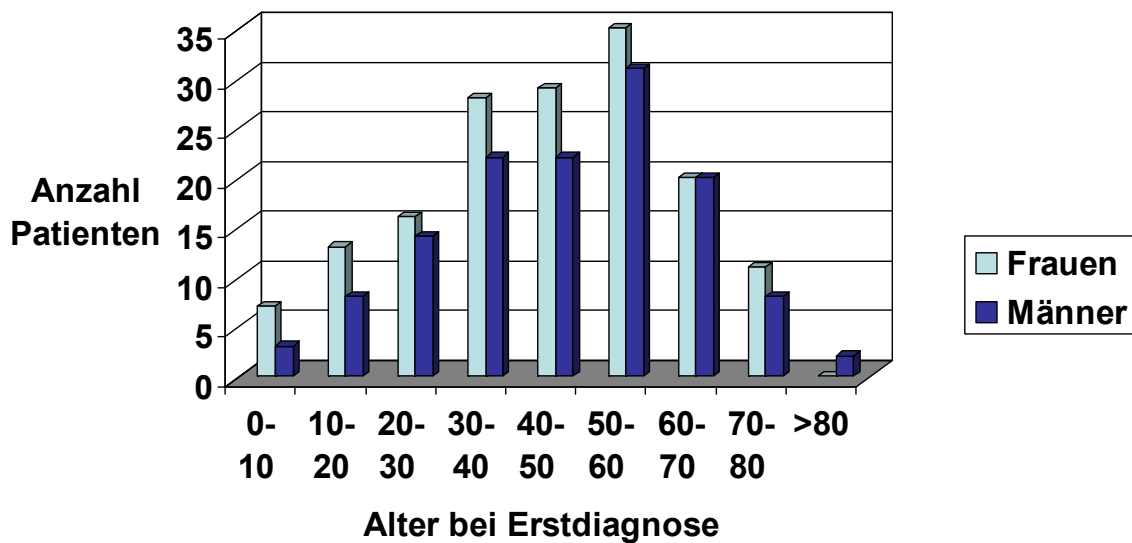
Unter den 289 Patienten mit der Diagnose eines C-Zell-Karzinoms befanden sich 159 weibliche (55%), sowie 130 männliche Patienten (45%). Dies entspricht einer female/male ratio von 1,22.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei der familiären Form der Erkrankung zwischen dem 4. und dem 77. Lebensjahr (Durchschnittsalter 32 Jahre), beim sporadischen C-Zell-Karzinom zwischen dem 23. und 84. Lebensjahr (Durchschnittsalter 53 Jahre). Somit findet sich beim sporadischen C-Zell-Karzinom erwartungsgemäß ein späteres Diagnosealter.

Insgesamt 110 Patienten wurden durch den Nachweis einer RET-Protoonkogen-Mutation der familiären Form der Erkrankung (MEN 2A, MEN 2B, FMTC) zugeordnet. Diese 110 Patienten verteilten sich auf 54 betroffene Familien. Die übrigen 179 Patienten wurden als Patienten mit der Diagnose eines sporadischen C-Zell-Karzinoms gewertet. Dabei wurde bei diesen Patienten eine Mutation im RET-Protoonkogen durch eine genetische Analyse ausgeschlossen, ebenso hatte keiner der Patienten eine positive Familienanamnese oder einen mit der familiären Form der Erkrankung zu vereinbarenden endokrinen Tumor.

Abbildung 1 stellt das Alter der Patienten bei der Erstdiagnose der Erkrankung abhängig vom Geschlecht der Patienten dar.

Abbildung 1:



6.2 Größen des Primärtumors

Von den insgesamt 277 Patienten konnte bei 211 Patienten ein isolierter Tumorherd festgestellt werden. Bei 66 Patienten (23%) wurde ein multifokaler Tumorbefall der Schilddrüse histologisch nachgewiesen. Bei 50 dieser 66 Patienten lag eine familiäre Form der Erkrankung vor, bei den übrigen 16 Patienten (24%) handelte es sich um sporadische C-Zell-Karzinome.

Bei 12 Patienten, die aufgrund einer familiären MEN 2 Erkrankung einer prophylaktischen Thyreoidektomie unterzogen worden waren, wurde histologisch ausschließlich eine Hyperplasie der C-Zellen, jedoch kein Karzinom diagnostiziert (pT0). Die Häufigkeitsverteilung der übrigen Patienten auf die Tumorstadien ergab sich wie folgt: bei 86 Patienten (30%) wurde ein pT1 Tumor festgestellt, 106 Patienten (37%) waren an einem pT2 Tumor erkrankt, ein pT3 Tumor wurde bei 25

Patienten (9%) diagnostiziert. Ein die Schilddrüsenkapsel überschreitender Tumor (pT4) wurde bei 52 Patienten (18%) nachgewiesen.

Die histologischen Befunde von 6 Patienten waren nicht verfügbar, bei 2 Patienten konnte aufgrund der Ungenauigkeit der histologischen Befunde nicht zwischen einem pT2 oder pT3 Tumor differenziert werden, so dass diese Patienten als pTx gewertet wurden. 10 Patienten waren zeitgleich an einem papillären Schilddrüsentumor erkrankt (3,5%), bei einem Patienten wurde zusätzlich ein 5 cm großes follikuläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert.

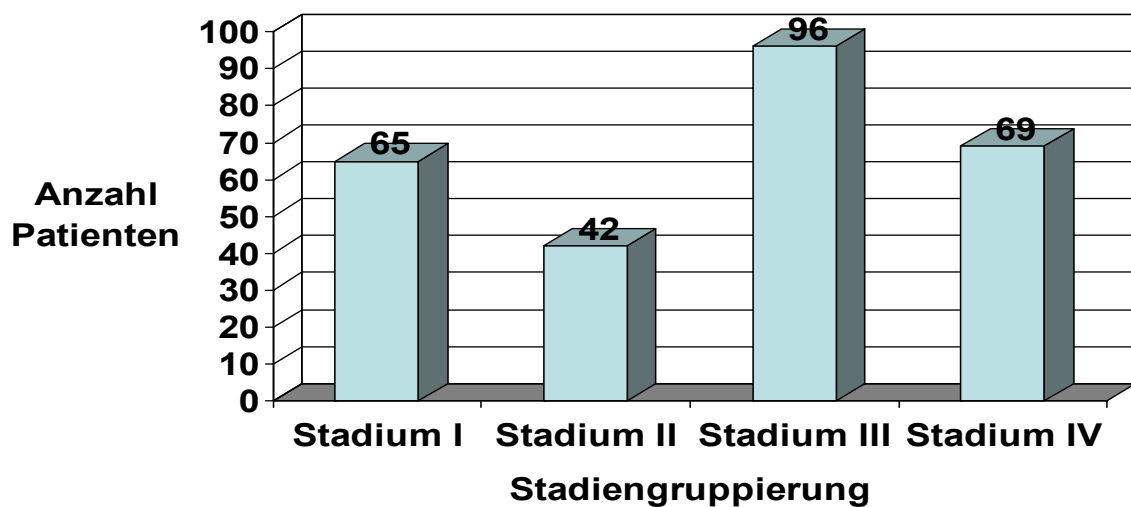
Tabelle 7 soll einen Überblick über die Verteilung der Tumorstadien für Patienten mit sporadischem oder MEN 2 assoziierten C-Zell-Karzinomen geben.

Tabelle 7:

Primär-Tumor	total	%	sporadisch	%	MEN2	%
pT0	12	4%	0	0%	12	11%
pT1	86	30%	40	22%	46	42%
pT2	106	37%	74	41%	32	29%
pT3	25	9%	18	10%	7	6%
pT4	52	18%	43	24%	9	8%
pTx	8	3%	4	2%	4	4%
total	289		179		110	

In Anlehnung an die Stadiengruppierung der C-Zell-Karzinome verteilen sich die Patienten wie aus Abbildung 2 ersichtlich. In der Einteilung der Karzinome in klinische Stadien konnten die 12 Patienten, bei denen nur eine Hyperplasie von C-Zellen nachgewiesen werden konnte, nicht berücksichtigt werden.

Abbildung 2:



6.3 Lymphknoten- (N1) und Fernmetastasen (M1)

Bei 163 Patienten konnten histologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Dabei traten bei 21 Patienten mit einem pT1 Tumor Lymphknotenmetastasen auf, was einem prozentualen Anteil von 24% aller Patienten mit pT1 Tumoren entspricht. Patienten mit diagnostiziertem pT2 Tumor hatten zu 66% (n=70 Patienten) Metastasen der Lymphknoten. Bei Patienten mit pT3

Tumor traten bei 84% der Patienten (n= 21 Patienten), bei Patienten mit pT4 Tumor zu 98% (n= 51 Patienten) Lymphknotenmetastasen auf.

Fernmetastasen traten bei pT1 Tumoren zu 4% (n= 3 Patienten), bei pT2 Tumoren zu 27% (n= 29 Patienten), bei pT3 Tumoren zu 28% (n= 7 Patienten) und bei pT4 Tumoren zu 60% (n= 31 Patienten) auf.

Diejenigen Patienten (pTx), bei denen keine oder nur unvollständige Daten erhoben werden konnten, wurden nicht in die Auswertung der Lymphknoten- und Fernmetastasen einbezogen. Selbstverständlich konnten auch bei Patienten mit pT0 Tumoren keine Fern- oder Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden.

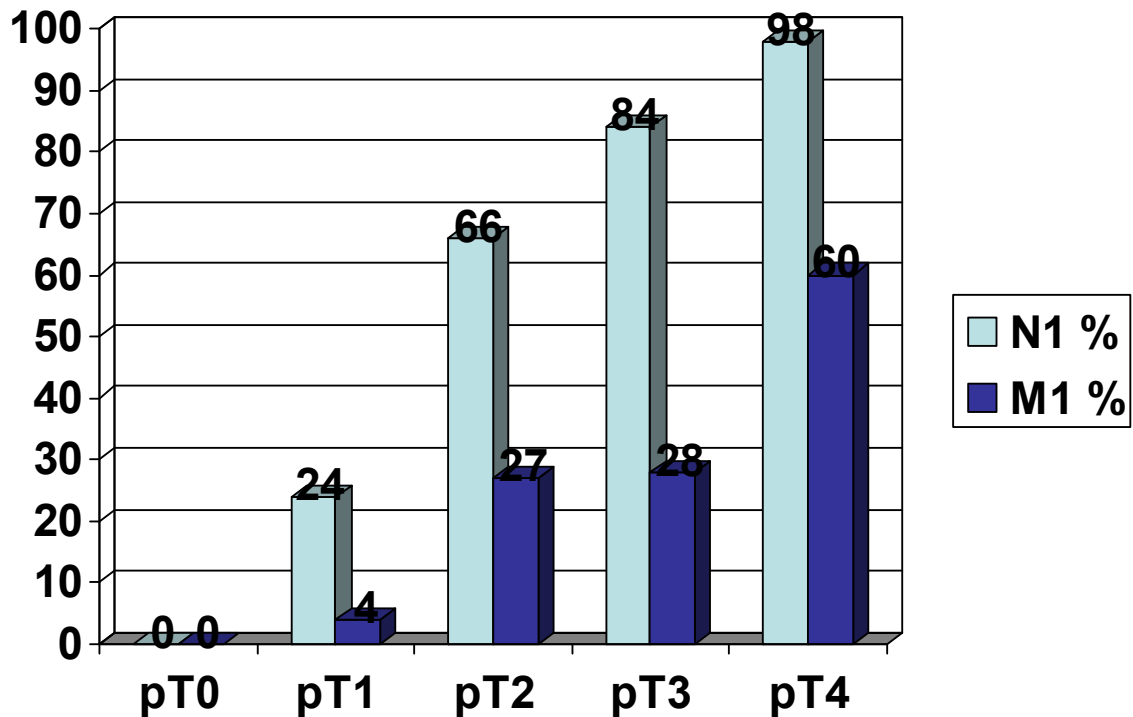
Tabelle 8 veranschaulicht die Anzahl der Patienten mit Lymphknoten- (N1) oder Fernmetastasen (M1) in Relation zu der Größe des Primärtumors.

Tabelle 8:

Primär-Tumor	total	N 1	%	M 1	%
pT0	12	0	0%	0	0%
pT1	86	21	24%	3	4%
pT2	106	70	66%	29	27%
pT3	25	21	84%	7	28%
pT4	52	51	98%	31	60%
pTx	8				
total	289	163		70	

Abbildung 3 veranschaulicht diese Relation in einem Diagramm.

Abbildung 3:



6.4 Operationsverfahren

Nur 127 der Patienten (44%) mit C-Zell-Karzinom wurden primär an unserer Klinik operiert, 162 Patienten (56%) wurden an unsere Klinik verwiesen, nachdem sie an anderen Kliniken voroperiert wurden.

Insgesamt wurden bei den 289 Patienten die unsere Studie umfasst, mindestens 648 Operationen durchgeführt. Zwölf Patienten unterzogen sich einer prophylaktischen Operation, während bei 277 eine therapeutische Indikation zur Operation vorlag. 41% der Patienten (n= 119 Patienten) wurden nur einmal operiert, 25 % (n= 72

Patienten) zweimal, 17% (n= 48 Patienten) dreimal, 11% (n= 31 Patienten) viermal, 9 Patienten fünfmal, 6 Patienten sechsmal, 1 Patient achtmal und 3 Patienten neunmal. Bei einem Patienten war die genaue Anzahl der Operationen nicht nachzuvollziehen, jedoch ist der Patient mindestens zwei Mal operiert worden.

Um die Gesamtzahl aller resezierten Lymphknoten herauszufinden haben wir alle verfügbaren histopathologischen Befunde überprüft. Leider dokumentierten unsere Pathologen, besonders vor 1993, nicht immer die genaue Anzahl aller resezierten Lymphknoten. In einigen histopathologischen Befunden wurden lediglich „multiple Lymphknotenmetastasen“ beschrieben. So konnten wir bei 75 der 289 Patienten (26%) nicht die genaue Anzahl der resezierten Lymphknoten bestimmen. Insgesamt wurden 4716 Lymphknoten reseziert, von denen bei 1381 (29%) Tumorgewebe nachgewiesen werden konnte.

Um eine bessere Übersicht über die durchgeführten Operationen zu gewährleisten wurden die Patienten, wie in Kapitel 2 erläutert, in unterschiedliche Gruppen zusammengefasst.

Tabelle 9 stellt die verschiedenen angewandten Operationsverfahren bei den 289 Patienten der Studie dar. Alle Patienten mit der familiären Form der Tumorerkrankung hatten zumindest eine komplette Thyreoidektomie mit zentrozervikaler Lymphknotendissektion.

Tabelle 9:

Gruppe	Operationsverfahren	n	%
A	< Tx	27	9%
B	Tx	45	16%
C	Tx+ ND einseitig	69	24%
D	Tx+ ND beidseitig	81	28%
E	zusätzlich mediastinale Dissektion	56	19%
F	zusätzlich Leberteileresektion	11	4%
Total		289	100%

6.5 Follow Up

Achtundfünfzig der 289 Patienten (20%) verstarben an ihrer Tumorerkrankung (d.o.d.=died of disease). Die mediane Überlebenszeit der Patienten betrug 4,94 Jahre (1803 Tage) bei einer Zeitspanne von 28 bis 8418 Tagen. Bei 21 Patienten (7%) gab es keine klinischen Anzeichen einer Tumorpersistenz, jedoch lehnten diese Patienten weitere Nachuntersuchungen und Kalzitininbestimmungen ab. Diese Patienten wurden als „Calcitonin unbekannt“ gewertet. 99 Patienten (34%) sind Kalzitinin negativ, 91 Patienten (31%) leben mit erhöhten Kalzitininwerten im Blutserum.

Insgesamt 9 Patienten verstarben an einer Ursache (d.o.o.c.=died of other causes), die nicht unmittelbar mit der Tumorerkrankung in Zusammenhang gebracht werden konnte, 11 Patienten mussten als „lost to follow up“ gewertet werden, überwiegend deswegen, weil sie ihren Wohnort im Ausland hatten und nur zur Operation nach Düsseldorf, bzw. Deutschland angereist waren.

Die mediane Überlebenszeit der 211 überlebenden Patienten betrug 8,67 Jahre (3167 Tage) bei einem Intervall von 59 bis 11219 Lebenstagen respektive 0,3 bis 30,7 Lebensjahren. Eine weibliche Patientin, die initial im Jahre 1975 an einer auswärtigen Klinik operiert worden war, unterzog sich 1988 bei uns einer zervikalen Reoperation. Trotz stark erhöhter Kalzitininwerte und multiplen Lebermetastasen lebt diese Patientin zum jetzigen Zeitpunkt noch.

Die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate aller Patienten unserer Studie mit C-Zell-Karzinom betrug 86%, respektive 68%. 5 Patienten verstarben mehr als 10 Jahre (12, 13, 17, 18 und 23 Jahre) nach der initialen Diagnose ihrer Erkrankung.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über das komplette Follow up der Patienten in Zusammenhang mit der Größe des Primärtumors und der Genese. Unterschieden wird dabei zwischen sporadischen Tumoren, sowie den familiären Formen MEN2a, 2B und FMTC.

Tabelle 10:

primary tumor	n	Calcitonin negative	%	Calcitonin elevated	%	unclear	%	d.o.d.	%	d.o.o.c.	%	lost to follow up	%
pT0	12	11	92%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	8%
sporadic	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
MEN2a	6	5	83%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	17%
MEN2b	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
FMTC	6	6	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
pT1	86	58	67%	15	17%	8	9%	2	2%	1	1%	2	2%
sporadic	40	24	60%	10	25%	1	3%	2	5%	1	3%	2	5%
MEN2a	19	14	74%	3	16%	2	11%	0	0%	0	0%	0	0%
MEN2b	2	0	0%	2	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
FMTC	25	20	80%	0	0%	5	20%	0	0%	0	0%	0	0%
pT2	106	25	24%	38	36%	10	9%	21	20%	6	6%	6	6%
sporadic	74	18	24%	28	38%	5	7%	17	23%	2	3%	4	5%
MEN2a	13	2	15%	6	46%	1	8%	2	15%	1	8%	1	8%
MEN2b	3	1	33%	0	0%	0	0%	1	33%	1	33%	0	0%
FMTC	16	4	25%	4	25%	4	25%	1	6%	2	13%	1	6%
pT3	25	4	16%	10	40%	1	4%	9	36%	1	4%	0	0%
sporadic	18	3	17%	6	33%	1	6%	7	39%	1	6%	0	0%
MEN2a	3	1	33%	1	33%	0	0%	1	33%	0	0%	0	0%
MEN2b	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
FMTC	4	0	0%	3	75%	0	0%	1	25%	0	0%	0	0%
pT4	52	1	2%	23	44%	2	4%	24	46%	1	2%	1	2%
sporadic	43	1	2%	17	40%	1	2%	22	51%	1	2%	1	2%
MEN2a	5	0	0%	2	40%	1	20%	2	40%	0	0%	0	0%
MEN2b	1	0	0%	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
FMTC	3	0	0%	3	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
pTx	8	0	0%	5	63%	0	0%	2	25%	0	0%	1	13%
sporadic	4	0	0%	1	25%	0	0%	2	50%	0	0%	1	25%
MEN2a	4	0	0%	4	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
MEN2b	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
FMTC	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
total	289	99	34%	91	31%	21	7%	58	20%	9	3%	11	4%
sporadic	179	46	26%	62	35%	8	4%	50	28%	5	3%	8	4%
MEN2a	50	22	44%	16	32%	4	8%	5	10%	1	2%	2	4%
MEN2b	6	1	17%	3	50%	0	0%	1	17%	1	17%	0	0%
FMTC	54	30	56%	10	19%	9	17%	2	4%	2	4%	1	2%

Die Abbildungen 4 bis 8 zeigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven, die den Zusammenhang zwischen der Größe des Primärtumors, dem Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen, der Vererbung der Tumorerkrankung, sowie den Einfluss der Größe des Primärtumors über 2,5 cm auf das Überleben der Patienten darstellen.

Abbildung 4: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier mit Darstellung der Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit ihres Tumorstadiums (T)

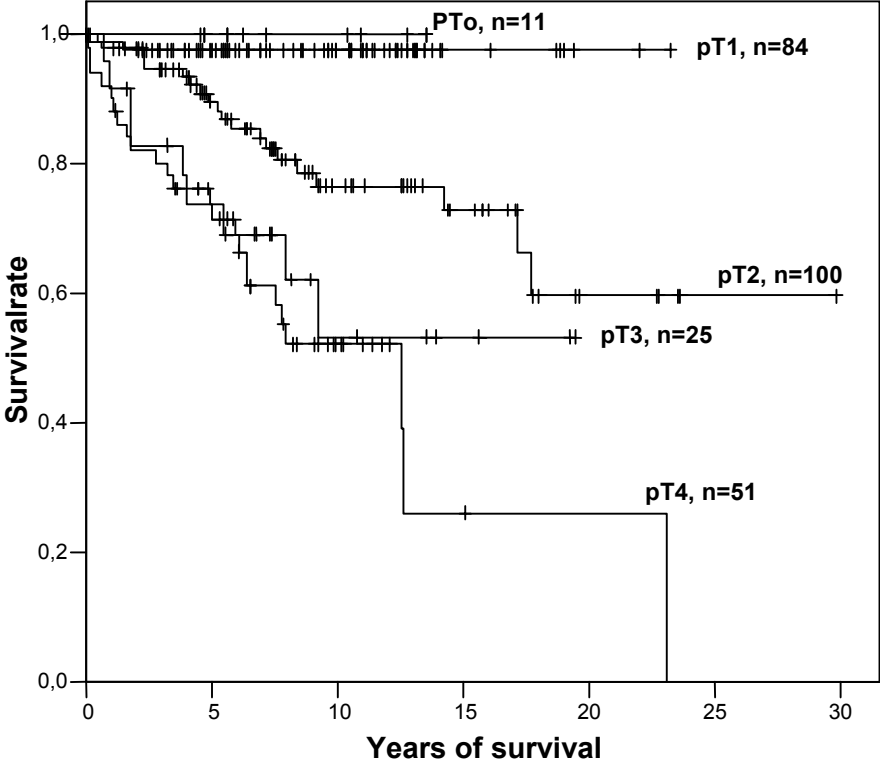


Abbildung 5: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier mit Darstellung der Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von Lymphknotenmetastasen (N)

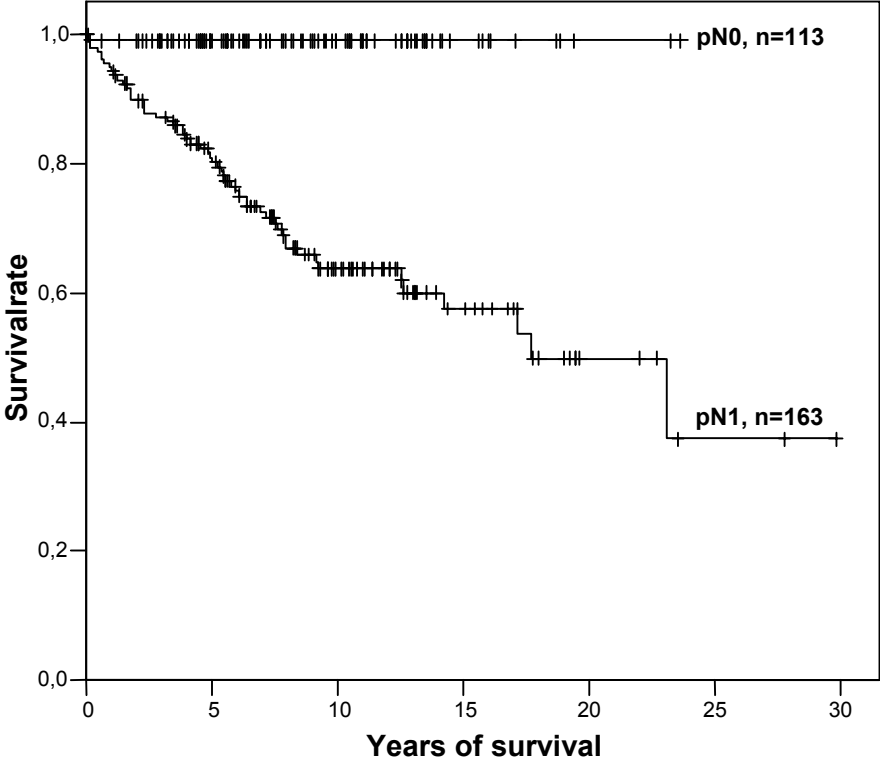


Abbildung 6: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier mit Darstellung der Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von Fernmetastasen (M)

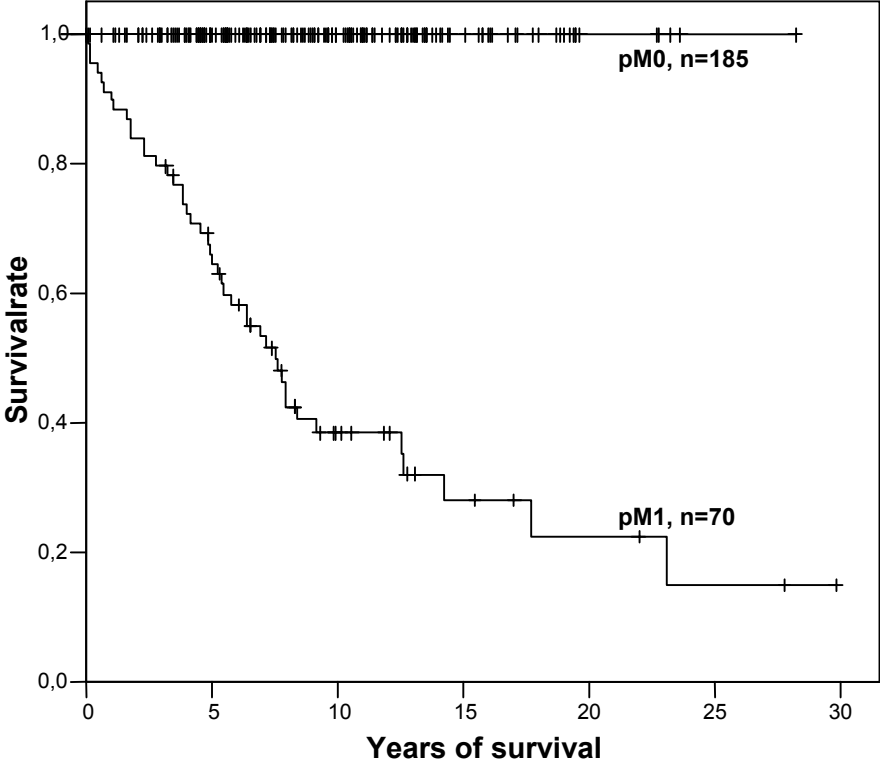


Abbildung 7: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier mit Darstellung der Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit der Vererbung des C-Zell-Karzinoms (0= sporadisch, 1+2= MEN 2A+B)

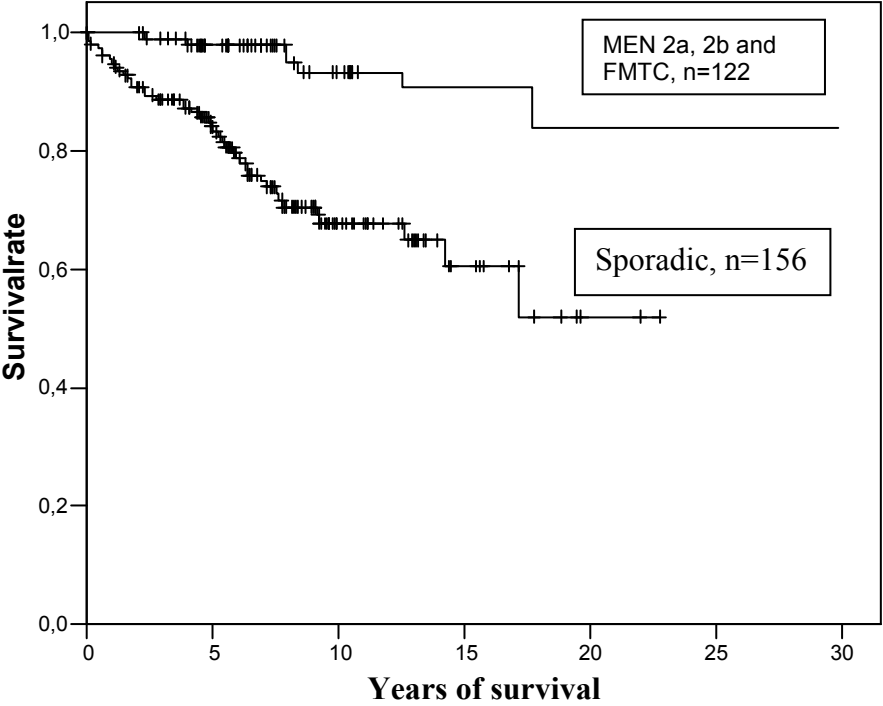
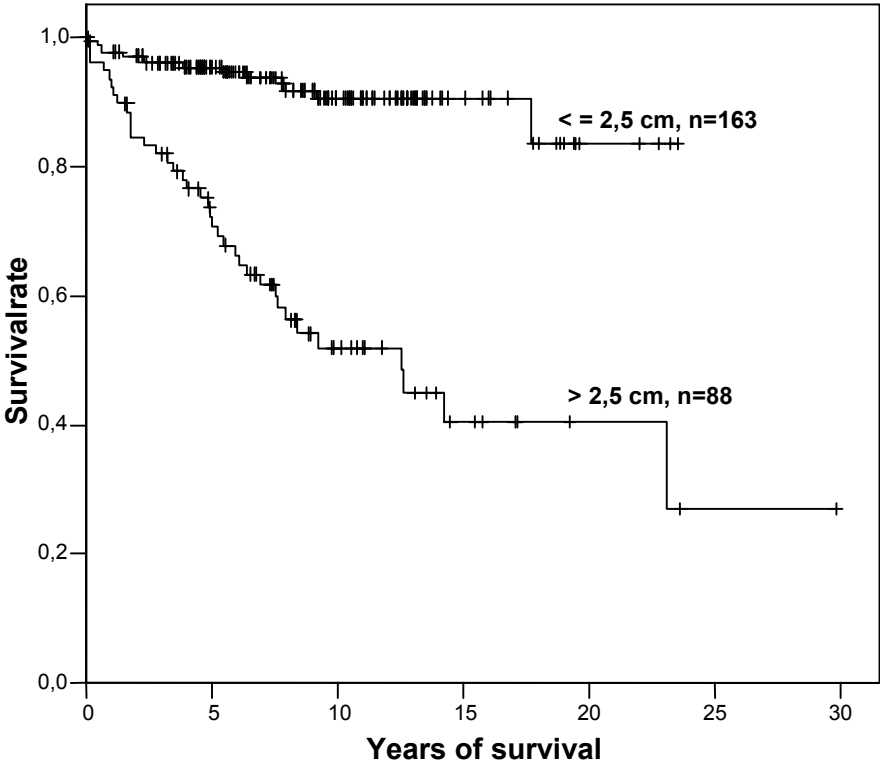


Abbildung 8: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier mit Darstellung der Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit einer Größe des Primärtumors von $>$ oder $< 2,5\text{cm}$



7. Diskussion

Das C-Zell-Karzinom gehört in vielerlei Hinsicht zu den anspruchsvollsten Tumoren der Schilddrüsenchirurgie. Dies liegt zum großen Teil daran, dass die wesentliche Therapie des Tumors in der operativen Behandlung liegt. Die chirurgische Therapie muss die notwendige Radikalität des Eingriffs mit der bestmöglichen Schonung der benachbarten Strukturen, wie der Nebenschilddrüsen oder des Nervus recurrens, vereinbaren. Voraussetzung einer rechtzeitigen und ausreichenden Entfernung von Primärtumor, Metastasen und gegebenenfalls Restparenchym ist eine zuverlässige präoperative Diagnostik. Zudem haben Erfahrungswerte bezüglich der Rezidivrate und der Überlebenszeit der Tumoren großen Einfluss auf die Entscheidung über die Radikalität des Eingriffs.

Viele Patienten dieser Studie haben eine vielfältige Diagnostik bei Tumorpersistenz und eine Vielzahl von Operationen bei Tumorrezidiven erleben müssen. Der Ablauf ihrer Erkrankung ist sehr komplex und der Stellenwert der Re-Operationen, der in vielen Fällen unklar bleibt, wird auch in der Literatur kontrovers diskutiert.

Wir haben für unsere Untersuchung die ältere TNM-Klassifikation von 1997 gewählt, weil sie aus unserer Sicht gegenüber der neueren Version zwei wesentliche Vorteile bietet: Sie ist erstens zweifellos einfacher zu handhaben und zweitens war der Großteil unserer Patienten ursprünglich in dieser älteren Klassifikation erfasst worden. Eine im Jahr 2004 veröffentlichte retrospektive Studie von Ukkat et al. [30] ergab eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der Patienten auf die Tumorstadien, die gemäß der UICC- Kriterien festgelegt wurden. In beiden Studien ist der Anteil von Patienten mit

einem pT3- Tumor gering. Er entspricht mit einem Anteil von 8% in der Studie von Ukkat annähernd den 9%, die in unserer Studie angeführt werden.

Der geringe Anteil der pT3- Tumoren ist durch die seltene Gegebenheit eines größer als 4cm, jedoch nicht die Schilddrüsenkapsel übergreifenden Tumors zu erklären. Ebenso ist der Anteil der Patienten mit einem pT4-Tumor prozentual annähernd gleich (17% Ukkat vs. 18% HHU). Eine Vergleichbarkeit beider Studien besteht weiterhin in der Anzahl der Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Die Anzahl der Patienten reicht von 24% bei pT1- Tumoren (Ukkat 17%) bis zu 98% bei pT4 Tumoren (Ukkat 100%). Fernmetastasen treten bei pT1- Tumoren in 4% (Ukkat keine Angabe), bei pT2- Tumoren in 27% (Ukkat 7%) und bei pT4- Tumoren in 60% (Ukkat 81%) der Fälle auf. Die Häufigkeit des Auftretens von Fernmetastasen bei pT3- Tumoren ist mit 28% (Ukkat 30%) als annähernd gleich zu betrachten.

Patienten mit der familiären Form der Erkrankung waren zum Diagnosezeitpunkt im Median jünger als Patienten mit sporadischem C-Zell-Karzinom. Auffallend in diesem Vergleich war außerdem, dass diese Patienten in niedrigeren Tumorstadien diagnostiziert werden konnten. Waren es beim sporadischen C-Zell-Karzinom 36% der Patienten, die entweder im Stadium eines pT3 oder pT4 Tumors identifiziert wurden, musste bei nur 14% der MEN2 Patienten ein solch fortgeschrittener Tumor diagnostiziert werden. Dies kann einer der Gründe für die besseren Langzeitergebnisse von Patienten mit der familiären Form der Erkrankung sein. Vergleichbare Ergebnisse bezüglich der besseren Überlebensraten des hereditären C-Zell-Karzinoms aufgrund der frühzeitigeren Diagnose sind in der Literatur dargestellt [31, 32]. Auch hier kommen die Autoren zu der Feststellung, dass die frühzeitige Diagnose einen entscheidenden prognostischen Faktor für das Überleben der Patienten darstellt.

An der HHU wurden folgende Standards für die Operationen des C-Zell-Karzinoms angewandt: Bei MEN2- Genträgern wurde eine Thyreoidektomie mit zervikaler Lymphknotendissektion als prophylaktische Operation durchgeführt. Patienten mit einem sporadischen Schilddrüsenkarzinom unterzogen sich einer Thyreoidektomie mit zentrozervikaler und ipsilateraler (unilateraler) Lymphknotendissektion, bei Patienten mit familiärer Anamnese wurde die Lymphknotendissektion beidseits durchgeführt. Diese Verfahren entsprechen den Leitlinien der AACE/AAES (Thyroid Carcinoma Task Force) für die Primärtherapie des C-Zell-Karzinoms [61]. Das operative Vorgehen ist in den Jahren der Dauer dieser Studie nicht signifikant geändert worden. Die einzige Veränderung ergab sich bei Patienten mit zufällig diagnostizierten, kleinen sporadischen C-Zell-Karzinomen. Siebenundzwanzig Patienten, die weniger als eine Thyreoidektomie (Gruppe a) erhalten hatten, wurden ursprünglich wegen einer benignen knotenförmigen Struma operiert. Dabei wurden histologisch 18 pT1-Tumoren, sowie 8 pT2-Tumoren diagnostiziert. In all diesen Fällen konnte ein familiärer Hintergrund aufgrund einer genetischen Sequenzierung des RET- Protoonkogens ausgeschlossen werden. Das postoperative Kalzitonin bei 26 dieser Patienten war nicht erhöht. Keiner dieser Patienten entwickelte eine Tumorpersistenz wie sie in der Literatur beschrieben wird [35,65]. Ein weiterer Patient wurde nicht standardgemäß nachoperiert: er zeigte, nachdem bei ihm eine Hemithyreoidektomie durchgeführt worden war, einen pT3- Tumor in der postoperativen Histologie. Das postoperative Tumorstaging zeigte einen Kalzitoninwert von 9000 pg/ml und multiple Fernmetastasen. Dieser Patient verstarb 21 Monate nach seiner Operation ohne sich einer erneuten Operation unterzogen zu haben.

Daten in der Literatur, bei denen etwa die Hälfte der Patienten mit Lymphknotenmetastasen auch Fernmetastasen hatten, jedoch Fernmetastasen bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen nur äußerst selten vermutet wurden, unterstreichen die Wichtigkeit des operativen Vorgehens [33].

Die Häufigkeit locoregionärer Lymphknotenmetastasen ist stadienabhängig, und durchaus pT- Kategorie korreliert. So konnten unter anderem auch in unserer Studie selbst bei Tumoren < 1cm (pT1) bei 24% der Patienten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. In der Literatur wird ein Vorkommen von Lymphknotenmetastasen bei pT1- Tumoren in 10-30% der Fälle beschrieben [31].

Die 5- und 10 Jahresüberlebensraten von Patienten mit C-Zell-Karzinom aus der Literatur sind in Tabelle 11 dargestellt. Im Vergleich dazu liegen die 5- und 10 Jahresüberlebensraten in unserer Studie bei 86 respektive 68%. Aber auch 10 Jahre nach der initialen Operation ist erhöhtes Serumkalzitinin als Marker für eine Tumorpersistenz bei vielen Patienten nicht unüblich.

Tabelle 11: 5- und 10- Jahresüberlebensraten in Studien anderer Autoren

Autor	Publikationsjahr	Zeitspanne	Patienten- Anzahl	Art des Tumors	5- JÜR	10- JÜR
Saad	1984	1944-1983	161	sporadisch+ familiär	78,2	61,4
Brierley	1996	1954-1992	73	sporadisch+ familiär	70	57
Dottorini	1996	1970-1992	53	sporadisch+ familiär	k.A.	71
Bergholm	1997	1959-1981	247	sporadisch+ familiär	k.A.	69,2
Hyer	2000	1949-1998	162	sporadisch+ familiär	72	56
Kebebew	2000	1960-1998	104	sporadisch+ familiär	89,3	86,5
Clark	2005	1969-2005	30	sporadisch+ familiär	97	88
Gülben	2006	1993-2003	32	sporadisch	51	k.A.
HHU	2007	1986-2006	277	sporadisch+ familiär	86	68

Es gibt keine Leitlinien für das Vorgehen bei Re- Operationen bei C-Zell-Karzinomen. Jedoch befürworten die Mehrzahl der endokrinen Chirurgen Re-Operationen nur in Fällen einer positiven Lokalisationsdiagnostik oder einer symptomatischen Erkrankung [40]. Bei unseren Patienten wurden zusätzliche Verfahren wie eine transsternale mediastinale Dissektion, eine Re-Neck-Dissektion oder eine Leberteileresektion nur nach radiologischen oder biochemischen Tumornachweisen durchgeführt. Die Re-Operationen verfolgten unterschiedliche Ziele: bei einigen Patienten war eine biochemische Heilung, bei anderen Patienten die Vermeidung lokaler Komplikationen Ziel der operativen Therapie.

In einer Studie von Dotzenrath et al. [40] wurden Fragebögen an 263 Mitglieder der Internationalen Vereinigung Endokriner Chirurgen versandt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der primären Behandlung bei Patienten mit sporadischem oder familiärem C-Zell-Karzinom. Das Standardverfahren einer Thyreoidektomie mit unilateraler Lymphknotendissektion bei sporadischem MTC und der Thyreoidektomie mit bilateraler Lymphknotendissektion bei familiärem MTC wurde nur von 1/3 der Chirurgen bevorzugt. Bei Tumoren des Stadium I schlugen 54% (bei sporadischem MTC) bzw. 66% (bei familiärem MTC) von ihnen einen weniger ausgedehnten Eingriff als den standardmäßig empfohlenen vor. Im Falle eines Tumors im Stadium II schlugen 37%, respektive 55% der Chirurgen den weniger ausgedehnten Eingriff vor. Lediglich bei Stadium III- Tumoren empfahl die Mehrzahl der Chirurgen das Standardvorgehen oder sogar einen noch ausgedehnteren Eingriff (96% bzw. 77%). Bei Tumorpersistenz empfahlen 75% der befragten Chirurgen bei Tumoren des Stadium I und II eine weiterführende Lokalisationsdiagnostik, wohingegen 25% eine Re-Operation ohne präoperative Lokalisationsdiagnostik befürworteten. Das Verhältnis bei Tumoren im Stadium III lag diesbezüglich bei 80% respektive 20% der

Chirurgen, die ohne weiterführende Lokalisationsdiagnostik operieren wollten. Bei sorgfältiger zervikaler und zerviko-mediastinaler Mikrodissektion konnte eine biochemische Heilung in bis zu 14- 38% der Fälle erreicht werden [22, 42, 47].

Das beste Langzeitergebnis für Patienten mit C-Zell-Karzinom ist eine biochemische Heilung mit Serumkalzitininwerten unterhalb der Nachweisgrenze. Die niedrige biochemische Heilungsrate bei Patienten mit Tumorpersistenz nach wiederholten Hals- oder Mediastinaleingriffen zeigt keine Indikation für Re- Operationen ohne eine vorherige positive Lokalisationsdiagnostik [22, 41, 45]. Kein Patient unserer Studie hatte eine Tumorpersistenz ohne gleichzeitig eine Erhöhung des Serumkalzitinin. Anlehnend an die Literatur kann eine biochemische Heilung nach zervikaler Re- Operation in bis zu 14-38% der Fälle nachgewiesen werden [46, 49,38, 39, 67]. In unserer Studie konnte nur bei 24 von 170 Patienten (14%) nach einer Re-Operation ein postoperatives Kalzitinin unterhalb der Nachweisgrenze festgestellt werden. Neunzehn dieser Patienten unterzogen sich initial einer subtotalen Resektion der Schilddrüse bei knotig veränderter Struma.

Das wichtigste Ergebnis unserer Studie ist, dass die Wahrscheinlichkeit Lymphknoten- oder Fernmetastasen zu finden, sowie die Wahrscheinlichkeit einer biochemischen Heilung in Zusammenhang mit der initialen Tumorgröße stehen. Insbesondere eine Primärtumorgröße über 2,5 cm ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Die Möglichkeiten einen pT4- Tumor kurativ zu therapieren ist auch nach multiplen Re-Operationen sehr gering. Nur einer der 52 pT4- Tumorpatienten unserer Studie konnte biochemisch geheilt werden. Es handelt sich hierbei um eine 58-jährige Patientin mit einem 2 cm großen lokal hinter der Schilddrüsenkapsel wachsenden Tumor. Die follow- up Zeit dieser Patientin beträgt 6 Jahre.

Auch ausgedehnte Operationsverfahren führen selten zu biochemischer Heilung: Nur 2 von 67 Patienten (3%) sind nach transsternaler mediastinaler Dissektion als biochemisch geheilt anzusehen (Nachbetrachtungszeit 7,6 respektive 12,5 Jahre).

Daten in der Literatur zeigen, dass Patienten, die zwar keine normwertigen, jedoch eine Reduktion des Serumkalzitinin erreichen, von Re-Operationen profitieren [68,69]. Lokale Komplikationen können vermieden werden, die Tumorlast kann reduziert werden und damit eine Erleichterung der symptomatischen Diarrhoe bewirken [70]. In einer Auswahl von Patienten konnte eine signifikante Reduktion der Kalzitininlevel durch Re- Operationen nachgewiesen werden.

In einer Studie von Bergholm et al. [29] wird die relative Überlebensrate 15 Jahre nach Diagnose mit 64,7% angegeben. Dabei wurde eine für weibliche Patienten bessere relative Überlebensrate von 72,7% 5-JÜR bzw. 69,5% 10-JÜR respektive 65% und 58,8% für die männlichen Patienten herausgefunden. Bei Patienten mit der sporadischen Form der Erkrankung konnte eine weitere Verschlechterung der relativen Überlebensraten auch 15 Jahre nach Diagnose festgestellt werden. Jedoch konnte auch bei einer Verlängerung der Nachverfolgungszeit eine stark ausgeprägte Relation zwischen dem klinischen Stadium und der relativen Überlebensrate, entsprechend den Ergebnissen unserer Studie, nachgewiesen werden. Bei der getrennten Betrachtung der Tumorgröße wurde eine Evidenz mit einem relativen Todesrisiko von 3,5 bei einer Tumorgröße über 3 cm im Vergleich zu Tumoren < 1 cm herausgefunden. In unserer Studie konnte ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit der Patienten bei Tumoren > 2,5 cm dargestellt werden (vgl. Abbildung 9). Als unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben 10 Jahre nach Diagnose wurden von Bergholm et al. Tumorstadium, Tumorgröße und Alter als

signifikant angesehen. Diese Faktoren wurden auch schon von anderen Autoren als signifikant für das Überleben angesehen [36, 37].

Die Zukunft wird neue therapeutische Möglichkeiten für die Therapie des C-Zell-Karzinoms aufzeigen. Alternative Therapien wie die Therapie mit Thyrosinkinaseinhibitoren [72], radioaktive Isotope [73], Immuntherapie [74] und verschiedene Formen der lokalen Leberablation [75] sind in der klinischen Erprobung. Die vorliegende Arbeit soll Zahlen und Daten bereitstellen, mit denen die Behandlungsergebnisse solcher dringend benötigten neuen Therapieformen verglichen werden können.

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden zur Publikation in der angesehenen Zeitschrift „Annals of Surgery“ angenommen.

8. Literaturverzeichnis:

1. Schmitt G
Onkologie systematisch: Diagnostik und interdisziplinäre Therapie maligner Tumoren
Klinische Lehrbuchreihe, 1. Auflage 1999 (Prof. Dr. G. Schmitt Hrsg.)

2. Feldkamp J, Scherbaum WA, Schott M
Medulläres Schilddrüsenkarzinom
De Gruyter, 2002

3. Hazard JB, Hawk WA, Crile G
Medullary (solid) carcinoma of the thyroid- a clinicopathologic entity
J Clin Endocrinol Metab 1959; 19:152-161

4. Horn RC
Carcinoma of the thyroid: description of a distinctive morphological and report of Seven cases
Cancer 1951;4:697-707

5. Sipple JH
The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland
Am J Med 1961; 31: 163-166

6. Williams ED
A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma
J. Clin. Path. 1965; 18: 288-292

7. Steiner AL, Goodman AD, Powers SA
Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma,
hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia
type 2
Medicine 1968; 47: 371-409

8. Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS
Germ-line mutations of the RET protooncogene in multiple endocrine
neoplasia type 2A
Nature 1993; 363: 458-460

9. Donis-Keller H, Dou S, Chi D,
Mutations on the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC
Hum Mol Genet 1993; 2:851-856

10. Herold G
Innere Medizin. (2004)

11. Müller M
Chirurgie für Studium und Praxis.
Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 6. Auflage
(2002/2003)

12. Gimm O, Dralle H
C-cell cancer- prevention and treatment
Langenbeck's Arch Surg 384 (1999) 16-23

13. Lippert H
Praxis der Chirurgie , Allgemein- und Viszeralchirurgie. Georg Thieme Verlag
Stuttgart, New York (1998)

14. Leisner B
Primärdiagnostik des Schilddrüsenkarzinoms
Der Nuklearmediziner 1999;22,5:333-338

15. Carpi, A, Ferrari E, Toni MG
Needle aspiration techniques in preoperative selection of patients with thyroid
nodules: A long term study.
J Clin Oncol 1996; 14: 1704-1712

16. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen
Gesellschaft für Chirurgie AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften) online
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/cho-tmst.htm>

17. Miyauchi A, Matsuzuka F, Hirai K
Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid
carcinoma in patients without germline RET mutations
World J Surg 2002;26(8): 1023-1028

18. Gimm O, Brauckhoff M, Thanh PN, Dralle H
An update on thyroid surgery
Eur J of Nucl Med 2002 29 (Suppl. 2): 447-452
19. Gimm O, Sutter T, Dralle H
Diagnosis and therapy of sporadic and familiar medullary thyroid carcinoma
J Cancer Res Clin Oncol (2001) 127: 156-165
20. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K
Prophylactic Thyroidectomy in 75 Children and Adolescents with Hereditary
Medullary Thyroid Carcinoma: German and Austrian Experience
World J Surg. 22, 744-751, 1998
21. Eisenberg AA, Wallerstein H
Pheochromocytoma of the suprarenal medulla. A clinicopathological story.
Arch Pathol 14 (1932) 818-836
22. Tisell LE, Hansson G, Jansson S
Reoperation in the treatment of medullary thyroid carcinoma.
Surgery 99 (1986) 60-66
23. Gimm O, Dralle H, Ukkat J
Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative
surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma.
World J Surg 22 (1998) 562-568

24. Hölzer S
Studie zur Diagnostik, Therapie und Verlauf des Schilddrüsenkarzinoms
Justus-Liebig-Universität Gießen, Institut für Medizinische Informatik (2000)

25. Hoie J, Stenwig AE
Long-term survival in patients with follicular thyroid carcinoma
J Surg Oncol 49(1992) 226-230

26. Lo C, Lam K, Wan K
Anaplastic Carcinoma of the Thyroid
Am J Surg 177 (1999) 337-339

27. Raue F, Kotzerke J, Reinwein D
Prognostic factors of medullary carcinoma: Evaluation of 741 patients from the
german medullary thyroid carcinoma register
Clin Invest 71 (1993) 7-12

28. Dottorini ME, Assi A, Sironi M
Multivariate Analysis of Patients with Medullary Carcinoma: Prognostic
Significance and Impact on Treatment of Clinical and Pathologic Variables
Cancer Volume 77 Number 8 (1996) 1556-1565

29. Bergholm U, Bergström R, Ekbohm A
Long Term Follow-Up of Patients with Medullary Carcinoma of the Thyroid
Cancer Volume 79 Number 1 (1997) 132-138

30. Ukkat J, Gimm O, Brauckhoff, M
Single Center Experience in Primary Surgery for Medullary Thyroid Carcinoma
World J. Surg. 28, 1271-1274, 2004

31. Dralle H, Gimm O
Lymphadenektomie bei Schilddrüsenkarzinom
Chirurg (1996) 67: 788-806

32. Raue F, Kotzerke J, Reinwein D
Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients
from the German Medullary Thyroid Carcinoma Register
Clin Investig (1993) 71: 7

33. Wells SA, Dilley WG, Farndon JA
Early diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma
Arch Intern Med (1985), 145:1248

34. Dralle H, Höppner W, Raue F
Prophylaktische Thyreoidektomie
Deutsches Ärzteblatt 93, Heft 14, April 1996

35. Raffel A, Cupisti K, Krausch M
Incidentally Found Medullary Thyroid Cancer: Treatment Rationale for Small
Tumors
World J. Surg. 28, 397-401, 2004

36. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK
Medullary carcinoma of the thyroid: A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients
Medicine 1984, 63:319-342
37. Wells SA, Baylin SB, Leight GS
The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma
Ann Surg 1982, 195:595-599
38. Moley J.F, Debenedetti MK, Dilley WG
Surgical management of patient with persistent or recurrent medullary thyroid cancer
Journal of Internal Medicine 1998; 243: 521-526
39. Yen TWF, Shapiro SE, Gagel RF
Medullary thyroid carcinoma: Results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients
Surgery, Volume 134, Number 6, 890-901
40. Dotzenrath C, Goretzki PE, Cupisti K
Is there any consensus in diagnostic and operative strategy with respect to medullary thyroid cancer?
Langenbeck's Arch Surg (2001) 386: 47-52

41. Frank K, Raue F, Lorenz D
Importance of ultrasound examination for the follow up of medullary thyroid carcinoma: comparison with other localisation methods
Henry Ford Hosp Med J 35:122-123
42. Buhr HJ, Kallinowski F, Raue F
Microsurgical neck dissection for occult metastizing medullary thyroid cancer
Cancer 72: 3885-3693 (1993)
43. Pearson KD, Wells SA, Keiser HR
Familial Medullary Carcinoma of the thyroid, adrenal pheochromocytoma and parathyroid hyperplasia
Radiology 107 : 249- 256, May 1973
44. Raue F, Winter J, Frank-Raue K
Diagnostic Procedure before Reoperation in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma
45. Kallinowski F, Buhr HJ, Meybier H
Medullary carcinoma of the thyroid- therapeutic strategy derived from fifteen years of experience
Surgery, Volume 114, Number 3 (1192), 491-496
46. Moley JF, Wells SA, Dilley WG
Reoperation for recurrent or persistent medullary thyroid cancer
Surgery 1993; 114: 1090-1096

47. Moley JF, Dilley WG, DeBenedetti MK
Improved Results of Cervical Reoperation for Medullary Thyroid Carcinoma
Annals of Surgery, Vol 225, Number 6, 734-743
48. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N
C-Cell Hyperplasia and Medullary Thyroid Carcinoma in Patients Routinely
Screened for Serum Calcitonin
The American Journal of Surgical Pathology 22 (6): 722-728
49. Hanna FWF, Cunningham RT, Ardill JES
Prognostic Factors in medullary carcinoma of the thyroid
Endocrine- Related Cancer (1998), Number 5; 49-53
50. Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF et al.
Medullary Thyroid Carcinoma in Children With Multiple Endocrine Neoplasia
Types 2A and 2B
Journal of Pediatric Surgery, Vol 31, No1 (January), 1996: pp177-182
51. Langmann J
Medizinische Embryologie
Thieme-Verlag 1985, 7. Auflage, 252-259
52. Block MA, Jackson CE, Greenwald KA
Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary
thyroid carcinoma
Arch Surg 115 (1980) 142-148

53. Austin LA, Heath H
Kalzitinin. Physiology and pathophysiology
N Engl J Med 304 (1981) 269-278

54. Karges W, Dralle H, Raue F et al.
Calcitonin Measurement to Detect Medullary Thyroid Carcinoma in Nodular
Goiter: German Evidence-Based Consensus Recommendation
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004; 112:52-58

55. Musholt TJ, Hanack J, Brehm C
Searching for Non-RET Molecular Alterations in Medullary Thyroid Carcinoma:
Expression Analysis by mRNA Differential Display
World J. Surg. 29, 472-482 (2005)

56. Gülben K, Berberoglu U, Boyabatlı M
Prognostic factors for sporadic medullary thyroid carcinoma
World J Surg. 2006; 30: 84-90

57. Favia G, Iacobone M
Medullary thyroid carcinoma: state of the art
G Chir. 2005; 26: 405-409

58. Junginger T, Niemann U
Maligne Tumoren der Schilddrüse
Chirurgische Onkologie. Thieme Stuttgart, New York (2002), 570-96

59. Wagemann A
Multiple Neurome des Auges und der Zunge
Ber Dtsch Ophthalmol Ges; 43:282-285 (1922)
60. Stoffel E
Lokales Amyloid der Schilddrüse
Virchows Arch Path Anat; 201:245-52 (1910)
61. Thyroid carcinoma task force
AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology
Endocrine Practice. 2001;7 202-220
62. Sobin LH, Wittekind C
TNM Classification of Malignant Tumours
New York, Wiley, 1997; 47-50
63. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, et al.
Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991;117: 601-605

64. Clayman GL, Frank DK
Selective neck dissection of anatomically appropriate levels is as efficacious as modified radical neck dissection for elective treatment of the clinical negative neck in patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;124: 348-352
65. Cupisti K, Simon D, Wolf A, et al
Surgical treatment of postoperative , incidentally diagnosed small sporadic C-cell-carcinomas of the thyroid
Langenbecks Arch Surg. 2000;385: 526-530
66. Sand M, Gelos M, Sand D, et al.
Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma
World J Surg Oncol. 2006;13: 779-795
67. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, et al.
Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma
Ann Surg. 1999;230: 697-707
68. Chen H, Roberts JR, Ball DW, et al.
Effective long-term palliation of symptomatic, incurable metastatic medullary Thyroid cancer by operative resection
Ann Surg. 1998;227: 887-895

69. Quayle FJ, Moley JF
Medullary Thyroid Carcinoma: Management of Lymph Node Metastases
Curr Treat Options Oncol. 2005;6: 347-254
70. Cohen EG, Shaha AR, Rinaldo A, et al.
Medullary Thyroid Carcinoma
Acta Otolaryngol. 2004;124: 544-557
71. Quayle FJ, Moley JF
Medullary Thyroid Carcinoma: Including MEN 2A and MEN 2B Syndromes
J Surg Oncol. 2005;89: 122-129
72. de Groot JW, Plaza Menacho I, Schepers H, et al.
Cellular effects of imatinib on medullary thyroid cancer cells harboring multiple
Endocrine neoplasia Type 2A and 2B associated RET mutations.
Surgery. 2006 Jun;139(6):806-14
73. Cengic N, Baker CH, Schulz M et al.
A novel therapeutic strategy for medullary thyroid cancer based on radioiodine
therapy following tissue-specific sodium iodide symporter gene expression
J Clin Endocrinol Metab. 2005;90: 2257-4464
74. Schott M
Immunesurveillance by dendritic cells: potential implication for immunotherapy
of endocrine cancers.
Endocr Relat Cancer. 2006;13: 779-795

75. Fromigue J, De Baere T, Baudin E, et al.
Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma
J Clin Endocrinol Metab. 2006;91: 2496-2499
76. Bergholm U, Adami HO, Auer G, et al.
Histopathologic characteristics and nuclear DNA content as prognostic factors
In medullary thyroid carcinoma: a nationwide study in Sweden.
Cancer. 1989;64: 135-142
77. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, et al.
Medullary thyroid cancer: analysis of survival and prognostic factors and the
role of radiation therapy in local control
Thyroid. 1996;6: 305-310
78. Clark JR, Fridman TR, Odell MJ, et al.
Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid carcinoma
Laryngoscope. 2005;115: 1145-1150
79. Hyer SL, Vini L, A'Hern R, et al.
Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing
Survival
Eur J Surg Oncol.2000;26: 686-690

80. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, et al.
Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's
Committee for Head and Neck Surgery and Oncology
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991; 117: 601-5

81. Scopsi L, Sampietro G, Boracchi P, et al.
Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of
the thyroid
Cancer. 1996;78: 2173-2183

82. Patrícia K.R. Magalhães, Margaret de Castro, Lucila L.K. Elias et al.
Medullary thyroid carcinoma: from definition to genetic bases
Arc Bras Endocrinol Metab. 2003;7

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name, Vorname	Miersch, Daniel Patrick
Geburtsdatum/-ort	22.08.1979 in Braunfels
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Religion	katholisch

Schulische Ausbildung

1986-1990	kath. Grundschule Marktfeldstr., Mönchengladbach
1990-1999	Bischöfliche Marienschule, Mönchengladbach
1999	Abitur

Zivildienst

1999-2000	Behindertenfahrdienst, Malteser Hilfsdienst, Mönchengladbach
------------------	---

Studium

Oktober 2000	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Heinrich Heine Universität in Düsseldorf
Frühjahr 2003	Ärztliche Vorprüfung
Februar 2006- Januar 2007	Praktisches Jahr: - 1. Tertial: Innere Medizin, Universität Düsseldorf - 2. Tertial: Chirurgie, Universität Düsseldorf - 3. Tertial: Orthopädie, Universität Düsseldorf
April 2007- Juni 2007	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (ÄAppO 2002)

Famulaturen

September 2003

**Unfallchirurgie, Evangelisches Krankenhaus,
Düsseldorf**

Februar 2004

**Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus,
Düsseldorf**

August 2004

**Orthopädie, Heinrich-Heine-Universität,
Düsseldorf**

Februar 2005- März 2005

**Allgemein-,Viszeral- und Kinderchirurgie, Heinrich-
Heine-Universität, Düsseldorf**

Promotionsarbeit

Frühjahr 2004

**Beginn der Promotionsarbeit in der Klinik für
Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie unter der
Leitung von Univ. Prof. Dr. med. W.-T. Knoefel zum
Thema: „ Stadienverteilung und Langzeitverlauf bei
sporadischen oder familiären C-Zell-Karzinomen der
Schilddrüse“**

Seit Juli 2007

**Assistenzarzt an der Klinik für Unfall- und
Handchirurgie der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

Düsseldorf, den 15.08.2008
