AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. HANS J. SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Langzeit-Outcome nach chirurgischer Therapie von pT3- und pT4-Schilddrüsenkarzinomen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Kathrin Haselwarter

2008

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. HANS J. SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Langzeit-Outcome nach chirurgischer Therapie von pT3- und pT4-Schilddrüsenkarzinomen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Kathrin Haselwarter

2008

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hans J. Schlitt
2. Berichterstatter:	PD Dr. Roland Büttner
Tag der mündlichen Prüfung:	4. Februar 2009

1 Einleitung..... 9

1.1 Einführung und Zielsetzung..... 9

1.2 Anatomie und Physiologie der Schilddrüse..... 10
1.2.1 Anatomie der Schilddrüse..... 10
1.2.2 Physiologie der Schilddrüse..... 11

1.3 Maligne Erkrankungen der Schilddrüse..... 13
1.3.1 Differenzierte Karzinome..... 15
1.3.2 Geringdifferenzierte Karzinome..... 17
1.3.3 Undifferenzierte, anaplastische Karzinome..... 17
1.3.4 Karzinome mit C-Zell-Differenzierung..... 17
1.3.4.1 Medulläres Schilddrüsenkarzinom..... 17
1.3.4.2 Gemischte medulläre Follikelzellkarzinome..... 18

1.4 Therapie der Schilddrüsentumoren..... 18

2 Patienten und Methodik..... 22

2.1 Datenerfassung..... 22

2.2 Patientenkollektiv..... 22

2.3 Fragebogen..... 22
2.3.1 Allgemeine Daten und Anamnese..... 22
2.3.1.1 Erstsymptomatik..... 22
2.3.1.2 Schilddrüsenanamnese..... 23
2.3.1.3 Diagnostik..... 23
2.3.1.4 Schilddrüsenmalignom..... 26
2.3.1.5 Operatives Vorgehen..... 27
2.3.1.6 Nachbehandlung..... 30
2.3.1.7 Erneute chirurgische Intervention..... 32
2.3.1.8 Nachsorge..... 32
2.3.1.9 Nebenwirkungen und Behandlungskomplikationen..... 33
2.3.1.10 Gesamtbeurteilung..... 34

2.4 Statistische Methoden..... 35

3 Ergebnisse..... 37

3.1 Anamnese..... 37
3.1.1 Erstsymptomatik..... 37
3.1.2 Schilddrüsenanamnese..... 37

3.2 Diagnostik..... 38

3.3 Schilddrüsenmalignom..... 40

3.4 Operatives Vorgehen..... 49

3.5 Nachbehandlung..... 55

3.6 Reeingriffe bei Tumorrezidiven..... 60

3.7 Nachsorge..... 62
3.7.1 Thyreoglobulin-Kontrolle..... 62
3.7.2 Sonographie..... 63
3.7.3 Feinnadelpunktion..... 63
3.7.4 Radiojod-Ganzkörperszintigraphie..... 64
3.7.5 ^{201}Thallim-Szintigraphie..... 65
3.7.6 TI-Tc-Szintigraphie..... 65
3.7.7 Octreotid-Szintigraphie..... 65
3.7.8 MRT (Magnetresonanztomographie)..... 66
3.7.9 PET (Positronenemissionstomographie)..... 66
3.7.10 CT (Computertomographie)..... 67
3.7.11 Radiologische Diagnostik..... 67
3.7.12 T_3-Kontrolle..... 68
3.7.13 T_4-Kontrolle..... 69
3.7.14 Calcitonin-Kontrolle..... 69
3.7.15 CEA-Bestimmung..... 70
3.7.16 Nachsorgeabbruch..... 70

3.8 Komplikationen..... 70
3.8.1 Operationsbedingte Komplikationen..... 71
3.8.2 Komplikationen im weiteren Krankheitsverlauf..... 71
3.8.3 Komplikationen bedingt durch Radiojodtherapie..... 72
3.8.4 Komplikationen bedingt durch Chemotherapie..... 72
3.8.5 Komplikationen bedingt durch Strahlentherapie..... 72

3.9 Gesamtbeurteilung..... 72
3.9.1 Gesamtbeurteilung am Tag der Bogenerfassung..... 73
3.9.2 Lebensqualität nach dem ECOG-Schlüssel..... 75
3.9.3. Outcome..... 77

4 Diskussion..... 88

4.1 Operatives Vorgehen..... 88
4.1.1 Operationsmethode bei Schilddrüsenkarzinomen..... 88
4.1.2 Operationsmethode eigenes Patientengut..... 89

4.2 Nachbehandlung..... 90
4.2.1 Radiojodtherapie..... 91
4.2.2 Radiatio..... 91
4.2.3 Postoperative Hormontherapie..... 92
4.2.4 Chemotherapie..... 92

4.3 Reeingriffe bei Tumorrezidiven..... 92

4.4 Nachsorge..... 93

4.5 Komplikationen..... 98

4.6 Gesamtbeurteilung/Lebensqualität..... 99

4.7 Outcome..... 100

5 Zusammenfassung..... 104

6 Literaturverzeichnis..... 105

7 Fragebogen..... 116

8 Lebenslauf..... 124

9 Danksagung..... 125

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
AK	Antikörper
CA	Karzinom
CEA	Carcino-embryonales Antigen
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Epithelkörperchen
fT_3	freies Trijodthyronin
fT_4	freies Tetrajodthyronin (= freies Thyroxin)
Gy	Gray
JÜR	Jahres-Überlebensrate
LK	Lymphknoten
M	Musculus
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
Mbq	Mega-Becquerel
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mmol	Millimol
N	Nervus
OP	Operation
PET	Positronenemissionstomographie
pmol	Picomol
RJT	Radiojodtherapie
SD	Schilddrüse
T_3	Trijodthyronin
T_4	Tetrajodthyronin (= Thyroxin)
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
Tc99m	Technetium-99m
Tg	Thyreoglobulin
TPO	Thyroidperoxydase
TPO-AK	TPO-Antikörper
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TSH-RAK	TSH-Rezeptor Antikörper
WHO	World Health Organization
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Einführung und Zielsetzung

Das Schilddrüsenkarzinom ist zwar der häufigste maligne endokrine Tumor, aber mit einem Anteil von ca. 1 % an allen Malignomen insgesamt eher selten. Nach aktuellen Angaben des Robert-Koch-Instituts variierten die altersstandardisierten Inzidenzen in Deutschland in den Jahren 1998-2000 zwischen 0,7 und 2,9 pro 100.000 bei Männern und 2,1 und 7,8 pro 100.000 bei Frauen (52). Die Häufigkeit ist abhängig von genetischen und geographischen Faktoren sowie von zusätzlichen Risiken (z.B. Bestrahlung der Halsregion) im Sinne einer multifaktoriellen Tumorgenese. In Deutschland muss somit mit etwa 2.000 neuen Tumorfällen pro Jahr gerechnet werden (16). Die Schilddrüsentumoren stehen an elfter Stelle aller Krebstodesfälle. Tumoren der Follikelepithelien oder der parafollikulären neuroendokrinen C-Zellen machen etwa 90 % aller Schilddrüsenkarzinome aus, wobei je nach Tumortyp ein unterschiedliches biologisches Verhalten nachgewiesen werden kann (2). Die leitliniengerechte Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome besteht in der operativen Entfernung des Tumorgewebes und betroffener Lymphknoten mit anschließender ablativer Radiojodtherapie und TSH-Suppression. Bei niedrig differenzierten Tumortypen kann zusätzlich eine Bestrahlung oder Chemotherapie nötig sein. Wichtig für das postoperative Outcome der Patienten ist die regelmäßige Kontrolle durch Nachsorgeuntersuchungen, um Rezidive oder Metastasierung rechtzeitig zu entdecken. Hierunter fallen standardgemäß Kontrollen der Laborwerte, Sonographie und Radiojodganzkörperszintigraphien.

Zielsetzung dieser Arbeit ist zum einen die Erstellung einer Tumordatenbank, die auch in Zukunft zur detaillierten Erfassung der Daten von Schilddrüsenkarzinompatienten dienen wird. Zum anderen stellt die chirurgische Behandlung, postoperative Therapie und Nachsorge der Patienten einen zentralen Punkt dar, wobei hier gezielt auf Unterschiede in der T-Klassifizierung eingegangen wird. Besonderer Fokus liegt auf dem Vergleich der Kategorien T3 und T4 hinsichtlich Therapie und Gesamtüberleben. Letztendlich steht die Darstellung des Outcomes zwischen den verschiedenen Tumortypen und T-Kategorien im Vordergrund.

1.2 Anatomie und Physiologie der Schilddrüse

1.2.1 Anatomie der Schilddrüse

Die schmetterlingsförmige Schilddrüse, Glandula thyroidea, liegt direkt vor und beidseits neben der Trachea, dicht unterhalb des Kehlkopfes. Die beiden Lappen, Lobus dexter und sinister, sind durch den Isthmus, einen kleinen Mittellappen, auf Höhe des 2.- 4. Trachealrings miteinander verbunden. Häufig zieht ein Lobus pyramidalis, ein Fortsatz, vom Isthmus nach kranial. Die infrahyale Muskulatur sowie die Lamina praetrachealis fasciae cervicalis überlagern die Glandula thryroidea. Die dorsolaterale Fläche der Drüse grenzt an die A. carotis communis, der mediale caudale Anteil hingegen steht in Beziehung zum N. laryngeus recurrens.

Etwa 2 g wiegt die normale Schilddrüse bei der Geburt, bei Kindern im Alter von 6 Jahren ca. 4 g, bei 13jährigen etwa 8 g, bei 15-18jährigen etwa 15 g, bei erwachsenen Frauen bis 18 g und bei erwachsenen Männern bis 25 g. Zeichen einer allmählichen Atrophie des Schilddrüsenparenchyms lassen sich bereits ab dem 30. – 40. Lebensjahres finden. Ebenso bestehen dann, besonders in Gebieten mit Jodmangel, regressiv-degenerative Veränderungen mit Kalkherden, Zysten und knotiger Umwandlung des Schilddrüsengewebes (49).

Mikroskopisch ist das Parenchym der Schilddrüse in unterschiedlich große Follikel unterteilt, voneinander getrennt durch Bindegewebe. Die einschichtig angeordneten Thyreozyten begrenzen die 35 bis 50 µm großen Follikel, die im Lumen Kolloid speichern, das v.a. aus Thyreoglobulin besteht. Je nach Funktionszustand der Schilddrüse kann sich die Größe und Gestalt der Follikel ändern. Die Calcitonin bildenden C-Zellen befinden sich zwischen den Follikeln und den Follikelzellen.

Die Schilddrüse ist von einer doppelten Kapsel umgeben, die aus der Organkapsel (= Capsula interna) und der äußeren Kapsel (= Capsula externa) besteht. Die Capsula fibrosa, aus straffem Bindegewebe, geht aus der Lamina praetrachealis, der mittleren Halsfaszie, hervor. Sie ist fest mit der Trachea und dem Kehlkopf und locker mit der sonstigen Umgebung verbunden, so dass sie allen Bewegungen des Kehlkopfes, wie den Schluckbewegungen, folgen muss. Innerhalb der Capsula fibrosa liegen die Epithelkörperchen, außerhalb der N. laryngeus recurrens.

Ein dichtes Netz von Nervenfasern umspannt die Schilddrüsenfollikel. Neben Lymphkanälen mit Schilddrüsenlymphozyten findet sich zwischen den einzelnen Follikeln im Interstitium eine große Anzahl von Blutgefäßen. Da die Schilddrüse stark

durchblutet ist, hat bereits nach 1 ½ Stunden die gesamte Blutmenge des Körpers die Drüse durchflossen. Eine Anschwellung des Gefäßraums, verursacht durch Stimulierung der Schilddrüse, führt zum klinischen Phänomen der rauschenden und schwirrenden Struma (53).

Die Blutversorgung wird im oberen Anteil durch die paarige A. thyroidea superior aus der A. carotis externa und im unteren durch die A. thyroidea inferior aus dem Truncus thyreocervicalis sichergestellt. Bei 10 % aller Fälle besteht eine A. thyroidea ima, die aus der Aorta oder dem Truncus brachiocephalicus hervorgeht und zum unteren Schilddrüsenpol zieht.

1.2.2 Physiologie der Schilddrüse

Die Schilddrüse produziert und sezerniert die Hormone Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4), welche aus der Aminosäure Thyrosin durch Anlagerung von elementarem Jod gebildet werden. Außerdem bilden die C-Zellen das Polypeptid Calcitonin.

Als einziges Organ ist die Schilddrüse fähig, große Hormonmengen in einem extrazellulären Follikelhohlraum im Thyreoglobulin zu speichern und bei Bedarf in die Blutbahn abzugeben.

Die Schilddrüsenhormone werden im Blut an Proteine gebunden, v.a. an das spezifisch thyroxin-bindende Globulin (TBG), daneben auch an Albumin und Transthyretin.

T_3 ist hierbei das bei weitem aktivere Hormon, wird jedoch nur in geringen Mengen in der Schilddrüse selbst gebildet, kann aber peripher aus T_4 gebildet werden. In freier, aktiver Form (fT_3) zirkulieren nur etwa 0,4 %, der Rest ist proteingebunden.

T_4 hingegen liegt nur zu 0,04 % als fT_4 vor, was für die Prohormonfunktion, also die Hormonvorstufe, spricht. Vielfältige physiologische und pathophysiologische Einflüsse beeinflussen die Menge und Bindungsfähigkeit der Bindungsproteine, weshalb stets die freien Hormone bestimmt werden sollten (53).

Für den Stoffwechsel des Körpers ist wahrscheinlich v.a. das ungebundene Hormon verantwortlich, weil es für die Zellen direkt verfügbar ist.

Im gesamten Organismus sind die Schilddrüsenhormone für die regelrechte Funktion vieler physiologischer Prozesse nötig und bewirken in der Regel eine Aktivierung von Stoffwechselprozessen. Daher steigern sie den Kohlenhydratstoffwechsel,

Fettstoffwechsel, Eiweißstoffwechsel, Mineralstoffwechsel, und wirken anregend auf das ZNS, die neuromuskuläre Übertragung und das Myokard (49).
Eine übermäßige Produktion von Schilddrüsenhormonen führt zur Hyperthyreose. Diese wirkt sich v.a. auf das Herz-Kreislauf-System, den Gastrointestinaltrakt und den Energiestoffwechsel aus. Hierbei resultieren aus dem Hypermetabolismus Schweißneigung mit Wärmeintoleranz und Gewichtsverlust trotz gesteigertem Hungergefühl, sowie einem Abfall des Cholesterin- und Triglyceridspiegels. Tachykardie, Rhythmusstörungen und Palpitationen beruhen auf der erhöhten Katecholaminempfindlichkeit des Herzens. Zudem klagen die Patienten über Diarrhoe, Haarausfall, Myopathien und feinschlägigen Fingertremor. Auch psychische Symptome wie Unruhe und Nervosität können auftreten.
Das klinische Bild der Hypothyreose leitet sich direkt von den fehlenden Hormonwirkungen ab. Hierbei führt der Hypometabolismus zu Kälteintoleranz, Gewichtszunahme und Antriebsarmut. Neben Bradykardie finden sich oft teigige Haut, Muskelschwäche, verlängerte Entspannungsphase bei Muskeleigenreflexen und Obstipation. Auch klagen die Patienten über Depressionen, Antriebsarmut und Verlangsamung (53).

Regelkreis der hypothalamisch-hypophysären Steuerung:

Ein komplexer Regelkreis ist verantwortlich für die Produktion und Abgabe der Schilddrüsenhormone.
An oberster Stelle steht hierbei der Hypothalamus, der durch die Ausschüttung des TRHs, dem Thyreotropin Releasing Hormon, den Hypophysenvorderlappen zur Freisetzung des Thyroidea stimulierenden Hormons TSH anregt. Dieses wiederum stimuliert die Schilddrüse zur Hormonproduktion, wird jedoch durch zu hohe Konzentrationen an freien Schilddrüsenhormonen im Serum gehemmt, d.h. die TSH-Ausschüttung hängt direkt von der Serumkonzentration ab. Diese wiederum zeigt eine gewisse Tagesrhythmik. Die höchsten TSH-Konzentrationen findet man um Mitternacht, die niedrigsten hingegen am Nachmittag. TSH selbst gelangt über die Blutbahn zur Schilddrüse, bindet an der Oberfläche der Schilddrüsenzelle an einen spezifischen Rezeptor und führt zur Aktivierung der Adenylatzyklase. Dadurch kommt es zur aktiven Jodidaufnahme und zum einen zur Stimulierung der

Thyreoglobulinsynthese, zum anderen zur Synthese und Freisetzung der Schilddrüsenhormone.

Wie oben erwähnt hemmt eine zu hohe Konzentration der freien Schilddrüsenhormone wiederum die TSH-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen (49).

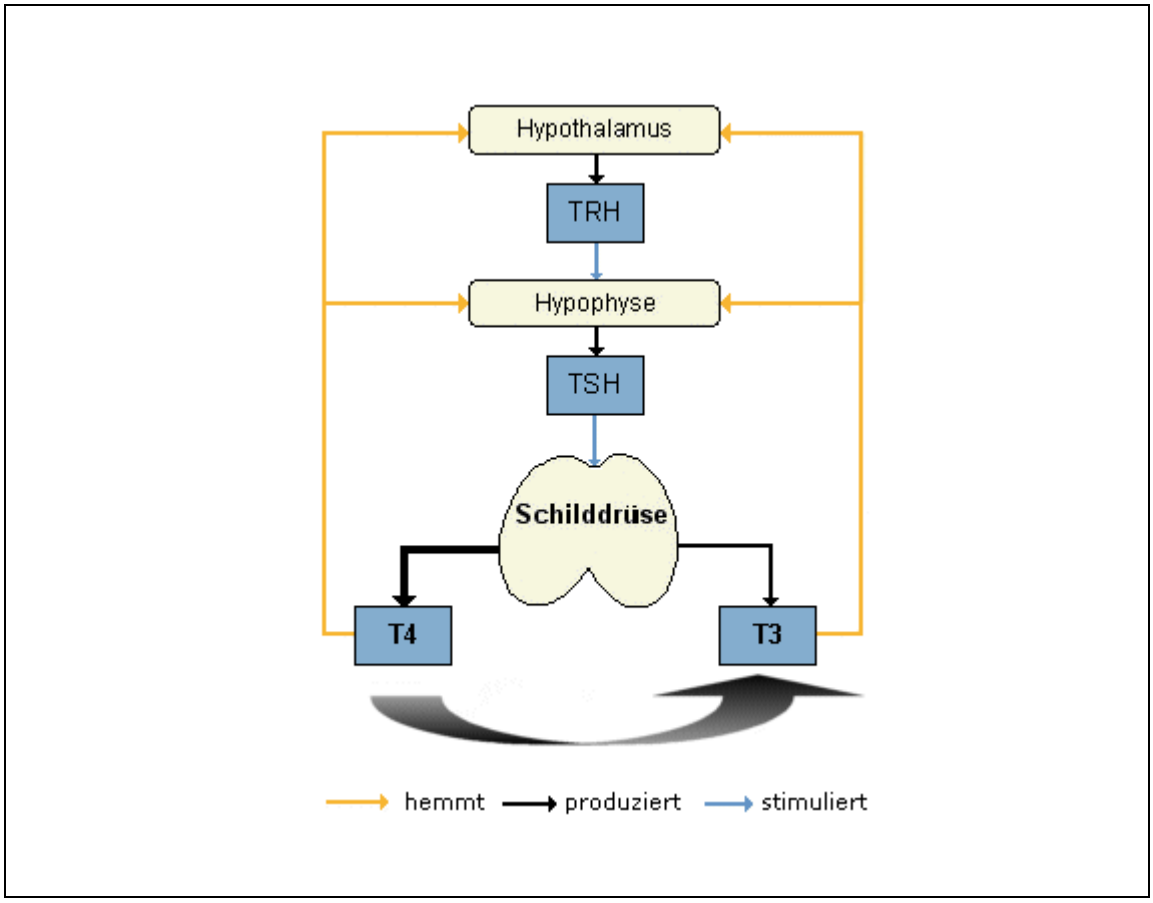

Abbildung 1: Regelkreis der hypothalamisch-hypophysären Steuerung (30)

1.3 Maligne Erkrankungen der Schilddrüse

Im Gegensatz zu den gutartigen Erkrankungen der Schilddrüse sind bösartige Tumore selten.

Die Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome beträgt 2-3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei Frauen 2- bis 3-mal häufiger betroffen sind als Männer. Mit einem Anteil von 0,5 % aller bösartigen soliden Tumoren und einer Mortalität von 0,5-1,4 pro 100.000 Einwohner stellen Schilddrüsenkarzinome somit nur eine seltene Todesursache dar. Wie Autopsieuntersuchungen zeigen, ist die Prävalenz okkulter

Schilddrüsenkarzinome in Abhängigkeit von der Intensität der Aufarbeitung mit bis zu 35 % sehr hoch (52).

Als bekannte Risikofaktoren gelten Röntgenbestrahlung im Halsbereich im Kindes- und Jugendalter oder eine stärkere Belastung mit radioaktiven Substanzen mit einer Latenzzeit von 10 - 15 Jahren. Der Altersgipfel für papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Anaplastische Karzinome sind typisch für das höhere Lebensalter (> 70 Jahre). Familiäre Häufung findet sich beim medullären Karzinom (50).

1 Karzinome mit Follikeldifferenzierung

A Differenzierte Karzinome

1. Papilläres Karzinom
   a) klassische Form
   b) Varianten
2. Follikuläres Karzinom
   a) minimal-invasiv
   b) grob-invasiv

B Geringdifferenziertes Karzinom

1. Insulär
2. Andere

C Anaplastisches (undifferenziertes Karzinom)

2 Karzinome mit C-Zell-Differenzierung

A Medulläres Karzinom

1. Familiär
2. Sporadisch

B Gemischte C-Zell-/Follikelzelldifferenzierung

3 Seltene primäre Schilddrüsenkarzinome

Tabelle 1: Klassifikation der Schilddrüsentumoren (63)

Zu den häufigsten Schilddrüsentumoren zählen die differenzierten, undifferenzierten und C-Zell-Karzinome. Ansonsten sind noch die seltenen primären Schilddrüsenkarzinome zu erwähnen.
Bei den differenzierten Karzinomen unterscheidet man papilläre und follikuläre Varianten, die sich von den Thyreozyten ableiten. Zu den undifferenzierten Karzinomen zählen die kleinzelligen, großzelligen und spindelzelligen Tumore.
Durch epidemiologische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von Karzinomen nicht durch chronischen Jodmangel beeinflusst wird, im Gegensatz zu den benignen Erkrankungen, die in Jodmangelgebieten gehäuft vorkommen. Allerdings ist eine Verschiebung der histologischen Tumortypen zu beobachten.
Zu bemerken ist jedoch, dass das prognostisch günstigere papilläre Karzinom eher in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung auftritt, wobei sich in unterversorgten Gebieten mehr niedrig differenzierte follikuläre und undifferenzierte Karzinome finden.
Anhand der TNM-Klassifizierung lassen sich die Tumore hinsichtlich ihrer Tumorgröße, Ausbreitung und Metastasierung einteilen.

1.3.1 Differenzierte Karzinome

Etwa 80% aller Schilddrüsenkarzinome zählen zu den differenzierten Karzinomen. Sie sind Beispiel für maligne Tumore des Menschen mit guter Prognose und effektiver Behandelbarkeit (18).
Die Fünfjahresüberlebensrate ist generell sehr gut und beträgt 80-95 %. Dennoch bestehen hier Abhängigkeiten zum Alter des Patienten, zum primären Tumorstadium, zur histologischen Differenzierung und zum Ausmaß der regionären und Fernmetastasierung. Im Gegensatz zu Patienten mit Resttumor ist die Prognose für tumorfreie Patienten günstiger, was für ein konsequentes Vorgehen beim Primäreingriff mit Thyreoidektomie und Lymphknotendissektion des zentralen Kompartiments spricht (74).
Zur Standardtherapie zählen eine Radiojodtherapie oder eine Kombination mit externer Radiatio.
Beim papillären Karzinom, einem grob-invasivem, nicht gekapselten Tumor, finden sich Zeichen der Follikelzelldifferenzierung und charakteristische Kernmerkmale, wie Milchglaskerne, typische Kerneinschlüsse und dachziegelartiges Überlappen (63).

Wichtig für die Diagnose sind zudem charakteristische Psammomkörper, die Verkalkungsherden entsprechen.

Oft findet man sogenannte Mikrokarzinome, uni- oder multifokal vorkommend, deren größter Tumorherd einen maximalen Durchmesser von 1 cm aufweist.

Zu den weiteren Varianten zählen das follikuläre, makrofollikuläre, onkozytäre, klarzellige, diffus sklerosierende und großzellige papilläre Karzinom sowie weitere seltenere Typen.

In Gebieten, die ausreichend mit Jod versorgt werden, ist das papilläre Karzinom mit 80 % der häufigste maligne Schilddrüsentumor, wobei es in Jodmangelgebieten mit einer Häufigkeit von 30-40 % wie die follikulären Karzinome auftritt. Insgesamt kann bei diesem Tumortyp mit einer Zehnjahresüberlebensrate über 90 % ausgegangen werden, eine Metastasierung erfolgt in den meisten Fällen lymphogen.

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom wird als maligner Tumor mit Follikeldifferenzierung definiert, im Unterschied zur papillären Variante jedoch ohne dementsprechende morphologische Kernmerkmale (63). In der Regel handelt es sich um einen solitären, unilateral auftretenden Tumor, bei dem häufig eine bindegewebige Kapsel zu finden ist. Frauen sind 5-mal häufiger betroffen als Männer. Im Gegensatz zum papillären Karzinom erfolgt die Metastasierung v.a. hämatogen in Lunge, Skelett und Gehirn. Fernmetastasen finden sich in 50 % der grob-invasiven Fälle.

Zu unterscheiden sind zwei Arten: das minimal-invasive Karzinom (gekapseltes follikuläres Karzinom, 37-50 % aller Fälle), das differentialdiagnostisch von einem follikulären Adenom abgegrenzt werden muss, und das grob-invasive. Die Malignitätskriterien sind hierbei Kapseldurchbruch und Gefäßinvasion. Außerdem existieren noch die onkozytäre (Hürthle-Zell-Tumor) und die klarzellige Variante. Histologisch finden sich beim onkozytären Karzinom eosinophile Zytoplasmakörper und zahlreiche Mitochondrien. Zu beachten ist jedoch, dass das Ansprechen auf eine Radiojodtherapie wegen der fehlenden Speicherung von Jod gering ist, es aber Tg sezerniert, was für die Nachsorge von Bedeutung ist. Die Zehnjahresüberlebensrate des minimal-invasiven follikulären Karzinoms liegt bei 80-90 %, die des grob-invasiven hingegen nur bei 50 % (64).

1.3.2 Geringdifferenziertes Karzinom

Das insuläre Schilddrüsenkarzinom wurde als niedrig differenzierte Form höherer Aggressivität mit einer Stellung zwischen den gut differenzierten (papillären und follikulären) und undifferenzierten anaplastischen Karzinomen herausgestellt und tritt in 5 % aller Patienten mit Schilddrüsentumor auf (37). Die 5-JÜR beträgt 30-65 %, wobei die Therapie hierbei die Thyreoidektomie mit Lymphadenektomie, anschließender Radiojodablation sowie externer Radiatio umfasst (63).

1.3.3 Undifferenzierte, anaplastische Karzinome

2-15 % aller Schilddrüsenmalignome zählen zur Gruppe der anaplastischen Karzinome. Hierbei handelt es sich um einen hochmalignen Tumor, der sich nach längerer Zeit oft in Knotenstrumen entwickelt. An den Folgen des raschen diffusen und infiltrierenden lokalen Tumorwachstums, meist Organ überschreitend, verstirbt innerhalb des ersten Jahres der Großteil aller Patienten. Oft stehen lokale Komplikationen, Kompressionserscheinungen und Paresen des N. laryngeus recurrens im Vordergrund. Zu unterscheiden sind die kleinzellig-anaplastische, großzellig-polymorphe und spindelzellige Form.

1.3.4 Karzinome mit C-Zell-Differenzierung

1.3.4.1 Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom handelt es sich um einen malignen Tumor mit Zeichen der C-Zell-Differenzierung, d.h. er leitet sich von den parafollikulären Calcitonin-produzierenden C-Zellen ab. Bei 60-70 % findet sich Produktion von endokrinem Amyloid wodurch das Karzinom zu den neuroendokrinen Tumoren zählt. 20-50 % sind genetisch determiniert als autosomal dominant vererbtes isoliertes familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom oder im Rahmen eines MEN 2A- oder MEN 2B-Syndroms.
Trotz langsamen Wachstums treten bereits bei 60 % der Patienten mit einem sporadischen medullären Karzinom bereits Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen auf.

Beim familiären Karzinomtyp, der v.a. bilateral und multifokal vorliegt, kann durch frühzeitige genetische Diagnose und prophylaktische chirurgische Intervention eine exzellente Prognose mit einer Zehnjahresüberlebensrate von 85 % erreicht werden (18).

1.3.4.2 Gemischte medulläre Follikelzellkarzinome

Bei 3 bis 5 % aller medullären Schilddrüsenkarzinome können bei sorgfältiger histologischer und immunhistologischer Untersuchung sowohl papilläre, als auch follikuläre Anteile festgestellt werden. Häufiger treten auch sogenannte Kollisionstumoren auf. Besonderes Interesse liegt hierbei bei den weiteren therapeutischen Maßnahmen.

1.4 Therapie der Schilddrüsentumoren

Als Regeleingriff bei allen papillären und follikulären Tumoren der Schilddrüse erfolgt die Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion unter Darstellung der Recurrensnerven und Erhaltung mindestens einer Nebenschilddrüse. Zudem kann eine ipsilaterale Lymphadenektomie bei suspekten Lymphknoten im Bereich des lateralen Halskompartiments nötig sein. Das Ausmaß der Lymphknotendissektion hängt zum einen vom Tumortyp und zum anderen von der T-Kategorie ab.
Falls erst durch eine postoperative histologische Untersuchung Malignität festgestellt wurde, sollte eine Zweitoperation innerhalb einer Woche nach der Erstoperation erfolgen, ansonsten nach drei Monaten zur Senkung der Morbidität.
Den nächsten therapeutischen Schritt stellt die Radiojodtherapie drei bis sechs Wochen nach der Operation dar. Hierbei muss zuvor der basale TSH-Wert auf über 30 mU/l gesteigert werden, um eine optimale Ablation des verbliebenen Schilddrüsengewebes durch Radiojod zu gewährleisten. Dadurch ist eine postoperative Pause der Hormonsubstitution zur Steigerung der endogenen TSH-Stimulation nötig. Eine Ausnahme stellt hier das onkozytäre Karzinom da, da es kein Radiojod speichert. Diese Therapie stellt zudem eine diagnostische Maßnahme im Rahmen des Tumor-Stagings.
Nach drei Monaten erfolgt ein weiteres Radiojod-Ganzkörperszintigramm, um Radiojod-speichernde Metastasen nachzuweisen bzw. auszuschließen. Zuvor muss allerdings wiederum die suppressive Levothyroxin-Therapie abgesetzt werden, um den TSH-Wert zu erhöhen.

Nach Abschluss der Radiojodtherapie, die in jeweils dreimonatigen Abständen eine oder mehrere Therapien umfasst, erfolgt die lebenslange Hormonbehandlung mit L-Thyroxin. Ziel ist zum einen eine Substitution der fehlenden Schilddrüsenfunktion und zum anderen die Suppression der hypophysären TSH-Sekretion, eines potentiellen Tumorwachstumsfaktors.

Eine perkutane Strahlentherapie ist nur bei mikroskopisch (R 1) oder makroskopisch (R 2) verbliebenem Tumorrest indiziert, wenn eine operative Nachresektion oder eine Radiojodtherapie nicht möglich ist. Dies gilt auch für Fernmetastasen oder chirurgisch nicht resektable Rezidive. Je nach Tumormasse werden Dosen zwischen 50-60 Gy im Bereich der Lymphabflusswege und 60-70 Gy im Bereich des ehemaligen Schilddrüsenbetts appliziert. Im palliativen Bereich erfolgt eine Bestrahlung bei symptomatischen, jedoch nicht resizierbaren Fernmetastasen und bei zunehmender zervikaler Obstruktion durch operativ nicht entfernbare Tumore.

Eine Chemotherapie mit v.a. Doxorubicin erfolgt bei diffuser, nichtradiojodspeichernder Metastasierung und als palliative Maßnahme in weit fortgeschrittenen Fällen.

Bei anaplastischen Karzinomen steht trotz fehlendem kurativen Effekt die operative Entfernung des Tumors im Vordergrund, um günstigere Voraussetzungen für eine mögliche Radiojodtherapie zu schaffen, die jedoch wegen des geringen Ansprechens und des schnellen Tumorwachstums geringen Erfolg verspricht. Eine mögliche Alternative stellt die kombinierte Radiochemotherapie dar.

Die Thyreoidektomie mit radikaler Neckdissektion steht auch beim medullären Schilddrüsenkarzinom im Vordergrund. Eine Radiojodtherapie hingegen ist nicht effektiv, da die C-Zellen der Schilddrüse nicht fähig sind Jod zu speichern. Die perkutane Radiatio ist bei ausgedehnten Tumoren oder Lymphknotenmetastasen in Erwägung zu ziehen, bei symptomatischen Fernmetastasen Bestandteil eine palliativen Therapie. Eine Suppression des TSH ist nicht erforderlich (16).

Die Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome sollte risikoorientiert und lebenslang durchgeführt werden, da bei etwa 20 % der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Primärtherapie mit dem Auftreten von Lokal- oder Fernmetastasen zu rechnen ist, wobei sich 90 % dieser Metastasen innerhalb der ersten 10 Jahre entwickeln (26).

Zum Basisprogramm, das erst halbjährlich, nach fünf Jahren jährlich durchgeführt wird, gehören: Anamnese, klinischer Befund, Sonographie des Halsbereiches und Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels und der Thyreoglobulinantikörper.
Die 131-Jodganzkörperszintigraphie erfolgt drei bis vier Monate nach der Radiojodtherapie, sowie ein Jahr danach. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko kann sie alle zwei Jahre durchgeführt werden. Falls ein Tg-Anstieg beobachtet wird dient zur Lokalisation des Rezidivs die 131-Radiojod-Ganzkörperszinitgraphie, Sonographie und Computertomographie von Hals und Thorax, Sonographie des Abdomens und 18-F-FDG-PET oder ^{99m}Tc -MIBI-Szintigraphie (4).

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom muss eine hereditäre Form ausgeschlossen oder gesichert werden. Als Verlaufskontrolle dient die Bestimmung des Calcitonin-Spiegels und des CEA-Werts im Serum.
Individuell kann auch eine Rehabilitationsmaßnahme im stationären Bereich von Nutzen sein.

Niedriges Risiko (75% der Patienten)	Hohes Risiko (25% der Patienten)
pT1–T3 pN0 M0[a]	pT4 jedes pN jedes M[a]
pT1–T3 pN1 M0[a]	jedes pT jedes pN M1[a]
Nach Beweis der vollständigen Ablation durch zweimaligen ^{131}I-Scan	
Basisprogramm Alle 6 Monate, ab 5. Jahr jährlich *Klinik* Sonographie Tg unter T_4	*Basisprogramm* alle 6 Monate, ab 5. Jahr jährlich *Klinik* Sonographie Tg unter T_4
Röntgen Thorax Alle 2 Jahre	*Röntgen Thorax* alle 2 Jahre
^{131}I-Ganzkörperszintigraphie einschl. Tg[b]	^{131}I-Ganzkörperszintigraphie einschl. Tg[b]
Nach 3–4 Monaten und 1 Jahr nach der Radiojodtherapie bzw. dem letzten ^{131}I-Scan	regelmäßig alle 1–2 Jahre

[a] Die TNM-Klassifikation wurde angepasst, aktuelle Daten liegen nicht vor.

[b] Die Ganzkörperszintigraphie erfolgt zwei bis vier Tage nach Applikation von 100–300 MBq 131I, entweder in Hypothyreose (TSH>30 mU/I) nach Hormonkarenz
oder nach exogener Stimulation mit rekombinantem TSH (rhTSH).

Tabelle 2: Risikoorientierte Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (4)

2 Patienten und Methodik

2.1 Datenerfassung

Unsere Studie basiert auf einer retrospektiven Analyse der Krankenblätter von 62 Schilddrüsenkarzinompatienten mit T3- bzw. T4-Status nach der TNM-Klassifikation von 1997, die im Zeitraum von 1993 bis 2004 am Universitätsklinikum Regensburg chirurgisch behandelt wurden.
Für die Erfassung der Personendaten wurde ein Fragebogen erstellt. (siehe Anhang)
Zur Analyse der Daten wurde mit Hilfe des Programms Microsoft Access 2000 Version 9.0 eine Datenbank entwickelt, in welche die Angaben aus den Fragebögen übertragen wurden. Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme des Programms SPSS für Windows, Version 12, sowie dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2000.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 62 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom der TNM-Klassifikation T3 oder T4, die an der chirurgischen Universitätsklinik Regensburg im Untersuchungszeitraum von 1993 bis 2004 operiert wurden.

2.3 Fragebogen

2.3.1 Allgemeine Daten und Anamnese

2.3.1.1 Erstsymptomatik

Bei den meisten Schilddrüsenpatienten sind typische Beschwerdebilder als Erstsymptomatik zu erfassen, jedoch variieren sie hinsichtlich Stärke und persönlichem Empfinden. Es finden sich starke Beeinträchtigungen des Allgemeinempfindens ebenso wie leichte Beschwerden, die vom Patienten oft unzureichend wahrgenommen werden. Anhand der Arztbriefe konnten wir in unserer Erhebung die Symptome erfassen. Zu erwähnen sind hier rasches Tumorwachstum, rasches Rezidiv-Tumorwachstum, unverschieblicher Tumor, Schmerzhaftigkeit, vorbestehende Recurrensparese,

Globusgefühl, Stridor, mangelndes Schluckverhalten, Hornerscher Symptomenkomplex, Tracheomalazie, Heiserkeit, Dyspnoe, reduziertes Allgemeinbefinden, Gewichtsverlust, Durchfall, Fieber und chronische Einflussstauung.

2.3.1.2 Schilddrüsenanamnese

Bei der Anamnese zu bisherigen Schilddrüsenvorbehandlungen dokumentierten wir, ob bereits Erkrankungen der Schilddrüse bekannt waren wie Hyperthyreose, Hypothyreose, Knotenstruma (kalte und heiße Knoten), Adenom, Autoimmunerkrankungen, MEN, Metastasen anderer Karzinome, Thymom, intrathyreoidale Nebenschilddrüsenadenome, Teratom, Paragangliom, spindelzelliger Tumor, Sarkom oder mechanische Kompression.
Außerdem erfassten wir gezielt Vorbehandlungen wie Hormontherapie, sonstige medikamentöse Therapie, Radiojodtherapie, Strahlentherapie und sämtliche operative Eingriffe.

2.3.1.3 Diagnostik

Im ersten Teil wurde bei der In-vitro-Funktionsdiagnostik der zum Untersuchungszeitpunkt aktuelle Hormonstatus zur Abklärung möglicher Schilddrüsenfunktionsstörungen routinemäßig erfasst. Die labordiagnostische Untersuchung erfolgte im klinischen Labor der Universität Regensburg, ansonsten wurden die Daten aus den jeweiligen Arztbriefen entnommen. Hierbei waren enthalten T_3, fT_3, T_4, fT_4, TSH, TAK, TPO-AK, TSH-RAK, Calcitonin, Tg, CEA und Serumkalzium.

Parameter:	Normwert:
T_3	1,4 – 3,1 nmol/l
fT_3	3,2 – 7,2 pmol/l
T_4	65 – 180 nmol/l
fT_4	11,5 – 24,0 pmol/l
TSH basal	0,17 – 4,05 mU/l
TAK	< 100 U/ml
TPO-AK	< 100 U/ml
TSH-RAK	9 – 14 U/l
Calcitonin	< 43,9 pmol/l
Tg	< 4 ng/ml
CEA	< 5 µg/l
Serumkalzium	2,2 – 2,6 mmol/l

Tabelle 3: Normwerte Schilddrüselaborparameter

Anschließend wurden die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren beurteilt.
Die Sonographie der Schilddrüse ermöglicht auf einfache Weise den Palpationsbefund genauer abzugrenzen ohne dabei den Patienten durch die Untersuchung zu belasten. Sie stellt somit die Untersuchung der ersten Wahl dar. Dazu wird in der Praxis ein Sektor- oder Linearscanner mit einer Sendefrequenz von mindestens 5 - 7,5 MHz verwendet, um feinstrukturelle Veränderungen zu erkennen. Um auch vergrößerte Schilddrüsenlappen in ihrer Länge vollständig abbilden zu können beträgt die Länge des Linearschallkopfes etwa 6-8 cm. Bei der Untersuchung liegt der Patient auf dem Rücken. Durch ein Polster unter den Schulterblättern wird eine leichte, nicht maximale Überstreckung der Halswirbelsäule erreicht. In mehreren Längs- und Querschnitten wird die Schilddrüse durchmustert, anschließend erfolgt die Volumenbestimmung jedes Lappens.

Volumen des Schilddrüsenlappens (in ml) = maximale Tiefe (in cm) x Breite (in cm) x Länge (in cm) x 0,479

Tabelle 4: Bestimmung des Schilddrüsenvolumens

Die oberen Normgrenzen für das Schilddrüsenvolumen ergaben sich aus sonographischen Untersuchungen und Autopsiedaten ausreichend jodversorgter Bevölkerungsgruppen und betragen für erwachsene Frauen bis 18 ml, für erwachsene Männer bis 25 ml.

Ein weiterer wichtiger Aspekt besteht in der Echostruktur der Schilddrüse. Echoarm sind mikrofollikuläre Strukturen des Schilddrüsengewebes, echoreich hingegen makrofollikuläre Strukturen. Liquide Areale wie Zysten stellen sich echofrei mit dorsaler Schallverstärkung dar. In Jodmangelgebieten sind besonders häufig echoreiche Knoten zu finden, die meist regressiv veränderten, adenomatösen Veränderungen entsprechen. Echonormale Knoten sind sonographisch wesentlich schwerer zu erkennen als echoarme Knoten, die histologisch follikulären (z.T. autonomen) Adenomen oder differenzierten Karzinomen entsprechen (49).

Die Schilddrüsenszintigraphie liefert hierbei Informationen über den globalen und regionalen Funktionszustand des Schilddrüsenparenchyms. Grundlegend hierfür ist, dass funktionell aktive Schilddrüsenzellen Jod aufnehmen und somit quantitativ die Aktivität der Jodaufnahme beurteilt werden kann indem die Verteilung des Radiopharmakons im Körper durch Nachweis der emittierten Photonen gemessen wird. Heute wird am häufigsten ^{99m}Tc, das aufgrund des fast identischen Anionenvolumens von den Thyreozyten wie Jod aufgenommen wird, als Radionuklid verwendet, in Sonderfällen auch ^{131}Jod. Mit einer Gammakamera können diese Strahlungen aufgezeichnet und anschließend beurteilt werden (21).

Wir untersuchten v.a. ob kompensierte/dekompensierte autonome Adenome, fokale/multifokale Autonomien, kalte/warme/heiße Knoten, dekompensierte Autonomien vorhanden waren oder ob ein knotiger Umbau vorlag. Entscheidend bei allen Auffälligkeiten ist hier die Speicherfähigkeit bzw. die Aktivitätsanreicherung. Ausschlaggebend war hierbei insbesondere das Vorhandensein von Knoten, die als

abgrenzbare Hyperplasien auf eine Struma nodosa, knotenförmige Adenome oder sogar Karzinome hinweisen können.
Als kalter Knoten wird ein funktionsloses Areal mit signifikant verminderter Aktivität definiert, das als malignomverdächtig gesehen werden muss, aber auch eine Zyste, Blutung oder Entzündung darstellen kann. Ein heißer Knoten zeigt stark erhöhte Aktivität im Radiojodszintigramm was auf eine lokale Steigerung der Hormonproduktion bzw. –speicherung im Adenom hinweist. Bei Normal- oder Unterfunktion der Schilddrüse können warme Knoten auftreten.
Falls sich in den Voruntersuchungen der Verdacht auf eine maligne Veränderung des Schilddrüsengewebes ergeben hat, kann eine Feinnadelpunktion durchgeführt werden, welche unter sonographischer Kontrolle erfolgt. Die Nadeln haben hierbei einen äußeren Durchmesser von 0,6 oder 0,7 mm. Der Befund wurde im Fragebogen als pathologisch, nicht pathologisch, zweifelhaft, follikuläre Neoplasie oder Karzinomtyp angegeben.
Außerdem wurde im Fragebogen vermerkt, welche Voruntersuchungen beim Patienten stattgefunden haben. Hierzu zählten CT, NMR, MRI, PET, Röntgen Halslymphknotenexstirpation und sonstige.

2.3.1.4 Schilddrüsenmalignom

Im folgenden Abschnitt des Fragebogens wurden die genauen Angaben zum Karzinom aufgenommen. Neben dem Erstdiagnosedatum wurde die genaue Typisierung bzw. Histologie dargestellt. Hier wurden nicht nur die Haupttypen wie follikuläres oder papilläres Karzinom erfragt, sondern auch sämtliche Untergruppen, wie im Anhang zu ersehen.
Wichtig war auch die Tumorgröße, um eine Relation zu den Beschwerden, zur Therapie, zur Nachbehandlung und zum weiteren Verlauf zu erhalten.
Bei der Einteilung in die TNM-Klassifikation wurde sowohl die Klassifizierung nach der neueren Version von 2002 als auch die von 1997 aufgenommen und die ermittelten Werte jeweils in beide Versionen übertragen um einen direkten Vergleich zu ermöglichen (75). Um die Auflistung zu verfeinern wurde auch die genaue Lokalisation und Anzahl von möglichen Metastasen exakt erfasst. Eine DNA-Analyse wurde bei keinem der Patienten durchgeführt.

2.3.1.5 Operatives Vorgehen

Regeleingriff ist die Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion. Sie ist indiziert bei papillärem Karzinom von mehr als 1cm sowie multifokalem papillärem Karzinom jeder Größe (jedes T mit Zusatz b), außerdem bei follikulärem, medullären und undifferenziertem Karzinom, sofern kein organüberschreitendes Wachstum vorliegt.
Bei solitärem, papillärem Karzinom mit einem größten Durchmesser von 1 cm oder weniger (pT1a) und fehlendem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen ist die Lobektomie oder Hemithyreoidektomie onkologisch adäquat. Bei nach beidseitiger subtotaler Schilddrüsenresektion zufällig gefundenem solitärem papillären Karzinom bis 1 cm (pT1a) ist eine Nachoperation nicht erforderlich, sofern der Tumor im Gesunden reseziert ist und keine Hinweise auf Lymphknotenmetastasen bestehen. Bei gekapseltem follikulärem Karzinom mit einem Größendurchmesser von 1 cm oder weniger (pT1a), das postoperativ nach Lobektomie oder subtotaler Resektion nachgewiesen wird, ist es vertretbar, auf die Entfernung der restlichen Schilddrüse zu verzichten.

Epithelkörperchendarstellung, -resektion und –reimplantation:
Wichtig bei allen Strumaresektionen ist die Erhaltung der Epithelkörperchen. Hierzu werden die Nebenschilddrüsen entweder während der Operation dargestellt oder anschließend reseziert und in den M.sternocleidomastoideus reimplantiert. Dies ist wichtig um einen postoperativen permanenten oder passageren Hypoparathyreoidismus zu vermeiden.

Lymphknotendissektion:
Das Lymphabflussgebiet der Schilddrüse kann in ein zentrales, laterales und mediastinales Kompartiment unterteilt werden. Das zentrale Kompartiment umfasst die perithyreoidalen und prälaryngealen isthmusnahen Lymphknoten. Zu den lateralen Kompartimenten zählen die jeweils rechts und links gelegenen jugulären und supraclaviculären Lymphknoten. Das mediastinale Kompartiment beinhaltet die oberen tracheoösophagealen sowie die anterioren mediastinalen Lymphknoten.

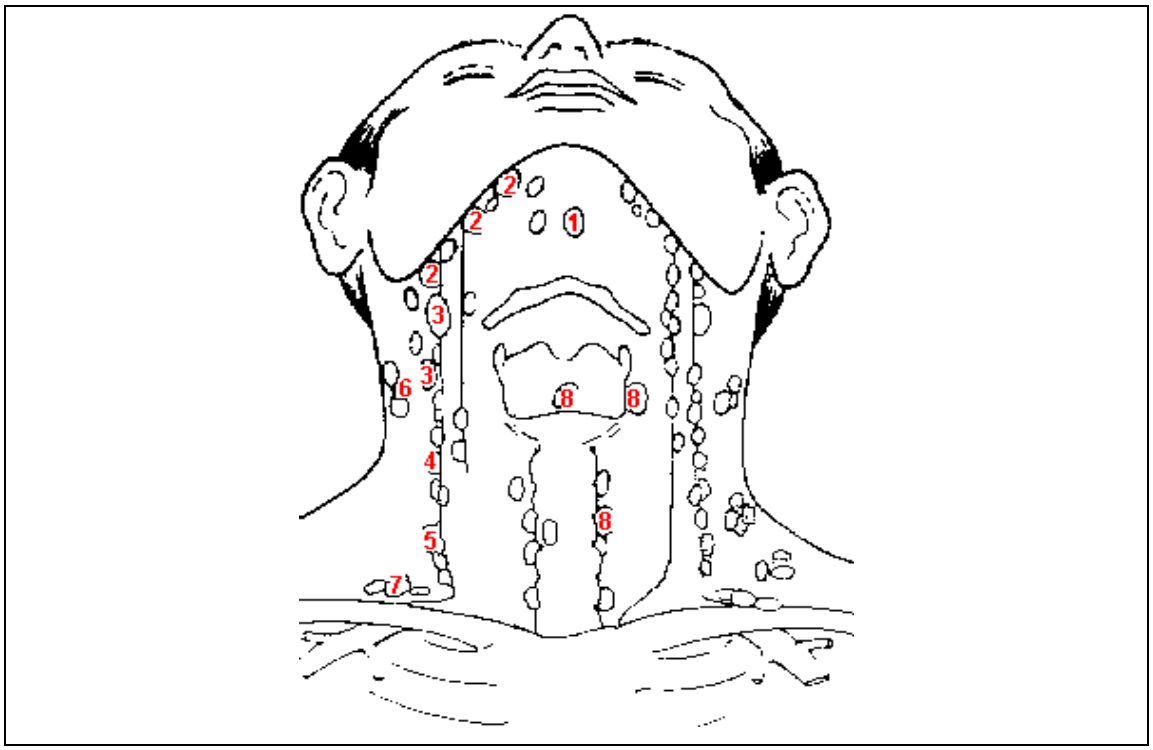

Abbildung 2: Lymphabflussgebiet der Schilddrüse (4)

Ebenso kann eine Einteilung der Lymphknoten anhand von Kompartimenten erfolgen, wie in der folgenden Abbildung ersichtlich. Kompartiment 1 beinhaltet die Lymphknoten rechts (1a) und links (1b) von der Trachea, zwischen Trachea und Carotisscheide, und vom Hyoid bis zur hinunter zur V. brachiocephalica, inklusive der submandibulären Lymphknoten. Das linke und rechte cervicolaterale Lymphknotensystem wird von Kompartiment 2 und 3 dargestellt. Zuletzt beinhaltet Kompartiment 4 das mediastinale Lymphknotensystem beidseits der Trachea (59).

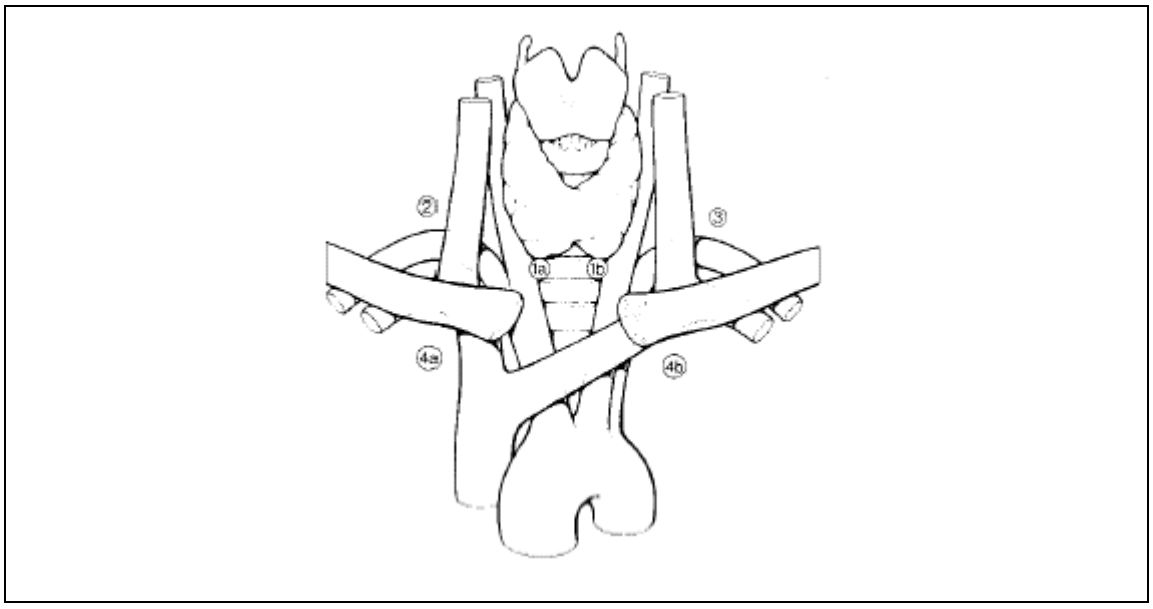

Abbildung 3: Lymphknotenkompartimente (11)

Während die cervicozentrale systematische Lymphadenektomie obligater Bestandteil der En-bloc-Resektion von Primärtumor-tragendem Organ und 1. Lymphknotenstation bei jedem Schilddrüsenkarzinom sein sollte, werden die cervicolaterale und mediastinale Lymphadenektomie mit Ausnahme des medullären Karzinoms befallsorientiert, d.h. bei multiplen Lymphknotenmetastasen systematisch, bei Solitärmetastasen auch selektiv durchgeführt. Beim medullären Karzinom wird die Vierkompartiment-Lymphadenektomie empfohlen (11). Die submentalen und submandibulären LK werden nicht prophylaktisch entfernt.

Generell unterscheidet man bei der Lymphknotendissektion das „berry pecking“ (die einzelne Entnahme befallen erscheinender Lymphknoten), das Sampling (Entnahme von Stichproben), zudem die prophylaktische, therapeutische und systematische Lymphadenektomie.

Die R-Klassifikation postoperativ stellt dar, ob die Schilddrüse vollständig entfernt werden konnte oder ob sich makroskopische oder mikroskopische Residuen feststellen lassen.

Zudem wurde auf das genaue Tumorwachstum bzw. Infiltration näher eingegangen und festgehalten, ob Restthyreoidektomien bzw. Komplettierungsoperationen nötig waren.

2.3.1.6 Nachbehandlung

Die neben der Chirurgie wichtigste Säule der Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist die Radiojodtherapie. Oral verabreichtes ^{131}Jod wird vom Schilddrüsengewebe aktiv aufgenommen und gespeichert. Beim Zerfall werden ß-Strahlung (Elektronen; für 95 % des therapeutischen Effekts verantwortlich) und y-Strahlung (Photonen; Röntgenstrahlung entsprechend) freigesetzt. Die ß-Strahlung hat im Gewebe eine maximale Reichweite von 2 mm, im Mittel etwa 0,4 mm. Es resultiert eine hoch selektive intensive Bestrahlung des Schilddrüsengewebes bei vergleichsweise geringer Strahlenexposition des übrigen Körpers. Hiermit lassen sich ohne relevante Toxizität sehr hohe Herddosen in Schilddrüsenrestgewebe (>300 Gy) bzw. Metastasen (>100 Gy) erzielen, die eine dauerhafte Sterilisierung (prä-)maligner Zellen ermöglichen. Gemäß den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft wird die RJT bei allen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen durchgeführt. Die ablative Therapie erfolgt üblicherweise mit einer Standardaktivität von 2-5 GBq ^{131}Jod in Abhängigkeit von dem bestimmten ^{131}Jod-Uptake über 24 h. Alternativ kann eine individuelle Dosimetrie mit dem Ziel einer Herddosis > 300 Gy in dem Schilddrüsenrestgewebe durchgeführt werden. Die Rezidivtherapie wird in analoger Weise durchgeführt, wobei höhere Aktivitäten als 5 GBq gegeben werden (6).

Nebenwirkungen der Radiojodtherapie beim Schilddrüsenkarzinom sind gelegentlich passagere Blutbildveränderungen mit leichter Leuko- und Thrombozytopenie. Außerdem sind passagere Geschmacksstörungen und Schwellungen der Speicheldrüsen zu erwähnen. Selten kommt es zur Ausbildung einer Speicheldrüsenfibrose mit Sicca-Symptomatik. Strahlenthyreoiditiden können nach nicht ausreichend totaler Thyreoidektomie auftreten (49).

Die Substitutionstherapie mit Levothyroxin (siehe unten) muss zehn Tage vor der Radiojodtherapie zum Erreichen einer maximalen TSH-Stimulation und somit maximalen Aufnahme von ^{131}Jod vorübergehend vollständig abgesetzt werden.

Bei unserem Patientenkollektiv wurde genau festgehalten, ob eine RJT im kurativen oder palliativen Sinn durchgeführt wurde und wie oft bis zum Erfassungsdatum eine Nachbehandlung nötig war.

Bei Patienten mit Organkapsel überschreitendem Wachstum wird nach vollständiger Resektion der Nutzen einer zusätzlichen perkutanen Radiotherapie kontrovers diskutiert. Sie kann durch Zerstörung von Mikrometastasen in Lymphknoten des Halses

oder von möglicherweise verbliebenem Tumorrestgewebe im Schilddrüsenbett potenziell eine Erhöhung der lokalen Kontrolle und des Überlebens bewirken. Die Leitlinie der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) sieht folgende Indikationen für eine adjuvante Radiotherapie beim DTC: nach R1/R2-Resektion, falls keine Reoperation möglich ist; im Stadium pT4 N0/1 M0 R0 (TNM 5.Auflage) und bei individueller Risikoabwägung auch im Stadium pT1-3 N1 M0 R0. Die Bestrahlungsdosen im Bereich der regionären Lymphknoten betragen 50-60 Gy, im Schilddrüsenbett 60-70 Gy je nach Resektionsstatus. Dies entspricht bei täglichen Einzeldosen von 1,8 Gy einer Gesamtbehandlungsdauer von etwa 7 Wochen (65).

Nach einer Thyreoidektomie ist eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen erforderlich. In der Regel wird Levothyroxin in einer Dosierung von bis zu 250 µg/Tag verabreicht. Da bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, teils auch bei undifferenzierten Karzinomen, ein TSH-abhängiges Wachstum durch klinische und tierexperimentelle Untersuchungen gut belegt ist, ist das Ziel dieser Behandlung eine vollständige Suppression der TSH-Sekretion (49).

Neben Immun- und Schmerztherapie wurde auch erfragt, ob bei den Patienten eine Chemotherapie durchgeführt wurde. Der Einsatz der Chemotherapie kommt jedoch in den meisten Fällen erst im fortgeschrittenen Stadium als palliative Maßnahme in Frage. Primär schlecht differenzierte oder anaplastische Schilddrüsenkarzinome und Tumoren, die nach leitliniengerechter Operation und Radiojodtherapie einen progredienten Verlauf zeigen, sollten zur Progressionshemmung palliativ chemotherapiert werden. Obwohl keine lebensverlängernde Wirkung belegt ist, sind doch in Einzelfällen eindrucksvolle passagere Remissionen beschrieben worden. Komplette Remissionen finden sich bei differenzierten Karzinomen in 10-20 %, Teilremissionen in 30-40 %. Empfohlen wird eine Monotherapie mit Doxorubicin 10 mg/m² wöchentlich, bis zum Progress bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg/m². Bei anaplastischen Karzinomen steht eine Therapie mit Antrazyklin (Mitoxantron, Doxorubicin) im Vordergrund, bei medullären Karzinomen mit Doxorubicin oder nach Wu (Cyclophosphamid, Vincristin, Dacarbacin). Neue hoffnungsvolle Substanzen sind Taxol und Gemcitabin bei therapieresistenten, diffus metastasierenden Schilddrüsenkarzinomen (43).

2.3.1.7 Erneute chirurgische Intervention

Bei mehreren Patienten musste neben der Radiojodtherapie und der suppressiven Hormontherapie erneut ein chirurgischer Eingriff vorgenommen werden. Hierbei wurde im Fragebogen festgehalten, ob palliativ oder kurativ behandelt wurde und an welcher Stelle der Eingriff erfolgte. Hier sind zu unterscheiden die Primärlokalisation, wo es sich um Residuen, Tumorrezidive, Lymphknoten etc. handelt, und Fernmetastasen, z.B. im Skelettsystem.

2.3.1.8 Nachsorge

Die Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms stellt einen wichtigen Abschnitt unseres Fragebogens dar. Hier wurde genau dokumentiert, welche Laborparameter bestimmt und welche Untersuchungen vollzogen wurden. Daraus konnte ein Überblick über die Nachsorgeschemata gewonnen werden.

Das Ziel der postoperativen Nachsorge ist die frühe Identifizierung von Patienten, die Residuen besitzen oder Rezidive entwickeln. Bei initialer Versorgung durch Thyreoidektomie und anschließender Radiojodtherapie stehen zur Nachsorge die Messung des Serum-Tg-Spiegels, ^{131}Jod-Ganzkörperszintigraphie und Sonographie der Halsregion zur Verfügung. Die Messung des Serum-Tg-Spiegels ist hierbei der sensitivste und spezifischste Marker für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom. Nicht messbare Tg-Spiegel finden sich bei gesunden Patienten, während erhöhte Konzentrationen mit Residuen oder Metastasen zu vereinbaren sind. Die Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms stützt sich auf die Messung des Pentagastrin-stimulierten Serum-Calcitoninspiegels (24).

Das Ganzkörperszintigramm unter TSH-Stimulation (entweder nach Absetzen der L-Thyroxin-Therapie oder nach Stimulation mit rekombinantem TSH) und Sonographie der Halsregion sind die informativsten Möglichkeiten zur Detektion von Lokal- oder Fernmetastasen (45).

Bei unserem Kollektiv wurden zusätzlich die Thallium-Szintigraphie, die TI-Tc-Subtraktionsszintigraphie und die Octreotid-Szintigraphie mitaufgeführt; dazu ebenso MRT-Hals, CT und Röntgen.

Einen weiteren Punkt stellte außerdem die Untersuchung mit der PET (F-18-Fluorodeoxy-Glucose-Positronenemissionstomographie) dar. Sie spielt eine wichtige

Rolle in der postoperativen Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Bei erhöhtem Serum-Thyreoglobulin, aber negativem ^{131}Jod-Ganzkörperszintigramm, ist die F-18-FDG-PET die Methode der Wahl, um ^{131}Jod negative Metastasen darzustellen. Die F-18-FDG-PET wird, im Gegensatz zu ^{131}Jod, in schlecht differenzierten Metastasen gespeichert und kann daher zusätzlich eine Rolle für die Prognose der Patienten spielen (32).
Neben dem Tg-Serumspiegel wurden auch die peripheren Hormonparameter T_3 und T_4 sowie Calcitonin und CEA aufgeführt, um jeweilige Veränderungen im Nachsorgeverlauf zu beobachten und in Beziehung zu stellen.

2.3.1.9 Nebenwirkungen und Behandlungskomplikationen

Bei Nebenwirkungen und Behandlungskomplikationen kann ein breites Spektrum beobachtet werden. Hierbei ist v.a. darauf zu achten, worauf sich die Beschwerden des Patienten beziehen. Zu den postoperativen Beschwerden zählen insbesondere Wundinfekte, Blutungen, permanenter/passagerer Hypoparathyreoidismus, Hypokalzämie und Recurrensparese.
Zu den Nebenwirkungen der Radiojodtherapie zählen Schwellungen der Restschilddrüse und der Metastasen (Strahlenzystitis), Sialadenitis, Xerostomie, passagere Leukopenie, Thrombopenie, passagere Knochenmarksdepression, Leukämie, Gastritis, Lungenfibrose und Azoospermie.
Die akuten Nebenwirkungen der Bestrahlung von Schilddrüsenkarzinomen umfassen Erytheme der Haut, Laryngitis und Pharyngitis. Chronische Nebenwirkungen sind Pigmentstörungen der Haut, Hautatrophie und –fibrose, Siccasyndrom und selten Lymphödeme.
Um Nebenwirkungen unter Chemotherapie zu reduzieren greift man v.a. auf Monotherapien zurück. Dennoch können auch hier Beschwerden wie Gastritis, Kardiotoxizität, myelosuppressive Wirkung, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Alopezie und Anämie auftreten. Ansonsten wurden weitere Komplikationen im Fragebogen aufgenommen.

2.3.1.10 Gesamtbeurteilung

In der Gesamtbeurteilung am Ende des Fragebogens wurde zum einen der weitere Verlauf festgehalten, zum anderen aber auch die Lebensqualität des einzelnen Patienten nach dem ECOG-Schlüssel (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group).
Diese Skalen und Kriterien werden benutzt um abzuschätzen, wie die Krankheit eines Patienten fortschreitet, wie sie das tägliche Leben beeinträchtigt und um eine adäquate Behandlung und Prognose festzusetzen.
Hierbei wurde jährlich der Verlauf jedes Patienten durch die ECOG-Skala beurteilt.

ECOG PERFORMANCE STATUS	
Grad	**ECOG**
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit und Arbeit im Sitzen möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, ist 50 % der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Exitus letalis

Tabelle 5: ECOG Performance Status (44)

Bei der Verlaufsbeurteilung wurde festgehalten, ob postoperativ ein R0-Stadium erreicht wurde, ob Tumormarker negativ oder ansteigend waren, ob Voll- oder Teilremission, divergentes Geschehen, Progression oder keine Änderung festzustellen waren.
Am Ende des Fragebogens wurde der Tumortod oder aber auch das Fortleben mit oder ohne Tumor und Rezidiven festgehalten.

2.4 Statistische Methoden

Für die Beschreibung von qualitativen Daten wählten wir absolute und relative Häufigkeiten. Nach numerischer Eingabe in SPSS und Excel Dateien wurden die Daten absolut bzw. relativ ausgezählt und mittels Diagrammen unter deskriptiver Betrachtung veranschaulicht.

Der Median teilt eine Stichprobe in zwei gleiche Hälften. Er wird von extremen Werten (Ausreißern) praktisch kaum beeinflusst. Deshalb kann der Median zum Beispiel bei schiefen, unsymmetrischen Verteilungen oder bei der Betrachtung von Überlebenszeiten besser interpretiert werden (7).

Sensitivität und Spezifität sind in der Medizin häufig verwendete Maße, um die Güte von diagnostischen Verfahren zu beurteilen. Die Güte wird dabei durch den Anteil richtig klassifizierter Befunde bestimmt. Je größer dieser Anteil ist, d.h. je näher er an 1 herankommt, desto treffsicherer ist der verwendete diagnostische Test.

	Erkrankung		
Testresultat	krank	gesund	gesamt
positiv	RICHTIG-POSITIV (RP)	FALSCH-POSITIV (FP)	RP + FP
negativ	FALSCH-NEGATIV (FN)	RICHTIG-NEGATIV (RN)	FN + RN
Gesamt	RP + FN	FP + RN	

Tabelle 6: Sensitivität/Spezifität

Die Sensitivität ist ein Maß dafür, wie viele richtige positive Befunde ein Test liefert verglichen mit der Anzahl aller Erkrankten. (RP / RP + FN)

Die Spezifität gibt an, wie viele Patienten vom Test als richtig gesund erkannt wurden gemessen an der Anzahl aller Gesunden. (RN / RN + FP) (7).

In Kreuztabellen wurden die gemeinsamen Häufigkeitsverteilungen nominal- oder ordinalskalierter, manchmal zu Überblickszwecken auch gruppierter metrischer Variablen dargestellt und ausgewertet.

Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Dieses ist mit der Kaplan-Meier-Methode auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten identische

Beobachtungszeiträume haben, wie in unserer Studie. Sie dient somit zum Ablesen spezifischer Überlebensraten oder Überlebenszeiten (77).

Der Log-Rank-Test ist das Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für einfache Gruppenvergleiche in klinisch-therapeutischen Studien. Mit diesem nichtparametrischen Test lässt sich statistisch überprüfen, ob das Mortalitätsrisiko in zwei oder mehr Gruppen verschieden ist (78).

Das Cox-Modell dient zur Untersuchung des Einfluss von erklärenden Variablen auf eine Überlebenszeit. Aus dem Regressionskoeffizienten lassen sich adjustierte Hazard Ratios als Maß für die Stärke des Zusammenhangs berechnen (79).

3 Ergebnisse

3.1 Anamnese

3.1.1 Erstsymptomatik

Es fand sich bei unserem Kollektiv ein breites Spektrum an Symptomen. Jeweils 24 Patienten (39 %) bemerkten ein rasches Tumorwachstum bzw. die Folgen des Tumorwachstums wie Recurrensparesen, Globusgefühl, Stridor und mangelndes Schluckverhalten. In 16 Fällen war die Verschiebbarkeit der Schilddrüse nicht mehr gegeben, ein unverschieblicher Tumor tastbar oder Schmerzhaftigkeit vorhanden. Jeweils 9 Patienten klagten über reduzierten Allgemeinzustand bzw. Gewichtsverlust, wobei hier der durchschnittliche Wert bei 4,6 kg lag (Median 3 kg; Minimum 2 kg; Maximum 10 kg). Eine Lymphknotenschwellung wurde bei 7 Patienten beobachtet, Nervosität und Schweißneigung bei 4, sowohl eine chronische Einflussstauung als auch Nachtschweiß bei 3 und Haarausfall, Übelkeit/Erbrechen und Durchfall bei jeweils einem Patienten. Allerdings waren bei 20 Patienten (32 %) keine Beschwerden zu erfassen, was für einen reinen Zufallsbefund spricht. In 11 Fällen waren in der Verwandtschaft endokrine Erkrankungen zu erfragen.

3.1.2 Schilddrüsenanamnese

Insgesamt wurde bereits die Hälfte der Patienten wegen Erkrankungen der Schilddrüse vorbehandelt. Hierbei wurden 7 Patienten medikamentös therapiert, darunter 5 mit Thyreostatika und 2 mit Schilddrüsenhormonen, ein Patient operativ mit anschließender Radiojodtherapie, ein weiterer Patient mit einer Radiojodtherapie und Thyreostatikum und zuletzt 22 Patienten mit einer offenen Operation an der Schilddrüse. Die jeweiligen Indikationen zur Vorbehandlung waren hierbei bei 20 Patienten eine Vergrößerung der Schilddrüse, bei 12 ein kalter Knoten, bei 7 eine Hyperthyreose, bei 4 ein Adenom und bei jeweils einem Patienten Hypothyreose bzw. ein heißer Knoten.

3.2 Diagnostik

Die Diagnostik umfasste sowohl die Auswertung der Laborparameter als auch bildgebende Verfahren. Bei der Labordiagnostik standen die Tumormarker bzw. wichtigen Schilddrüsenlaborwerte im Vordergrund. Bei 84 % der Patienten wurde der TSH-Spiegel kontrolliert, bei 73 % der Tumormarker Tg, bei 66 % der Serumcalciumspiegel und bei 39 % der Calcitoninspiegel. Ansonsten T_3, fT_3, T_4, fT_4, Schilddrüsenautoantikörper und Katecholamine. Wie in der folgenden Grafik ersichtlich waren v.a. die Tg-Werte der Karzinompatienten verdächtig sowie in geringerem Maße die TSH-Werte.

Bei den insgesamt 32 Patienten mit verdächtigem Tg-Spiegel waren 29 Patienten mit einem differenzierten Karzinom (pathologischer Tg-Wert bei 29 von 48 Patienten mit differenziertem Karzinom, also 60 %), des Weiteren jeweils ein Patient mit insulärem, anaplastischem und C-Zell-Karzinom.

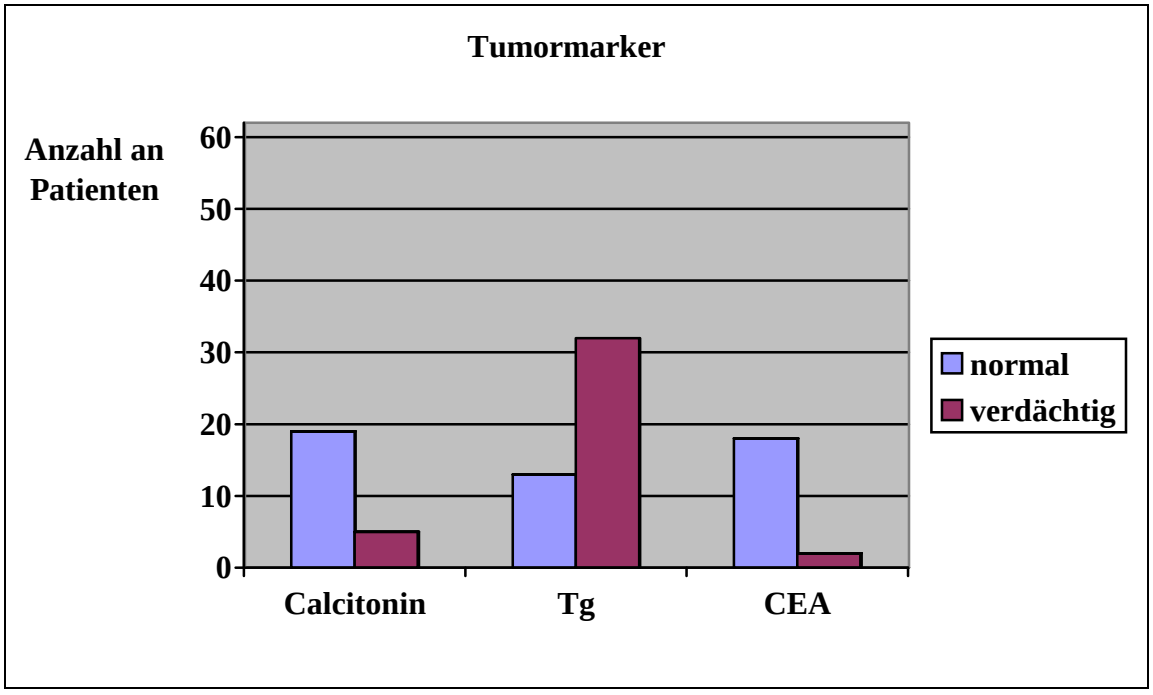

Abbildung 4: Tumormarker

Zur Diagnostik wurde bei 43 Patienten (69 %) eine Szintigraphie angefertigt. Hierbei konnte bei 38 Patienten ein kalter Knoten diagnostiziert werden. Ein warmer Knoten zeigte sich in 3 Fällen und autonomes Gewebe bei 2 Patienten.

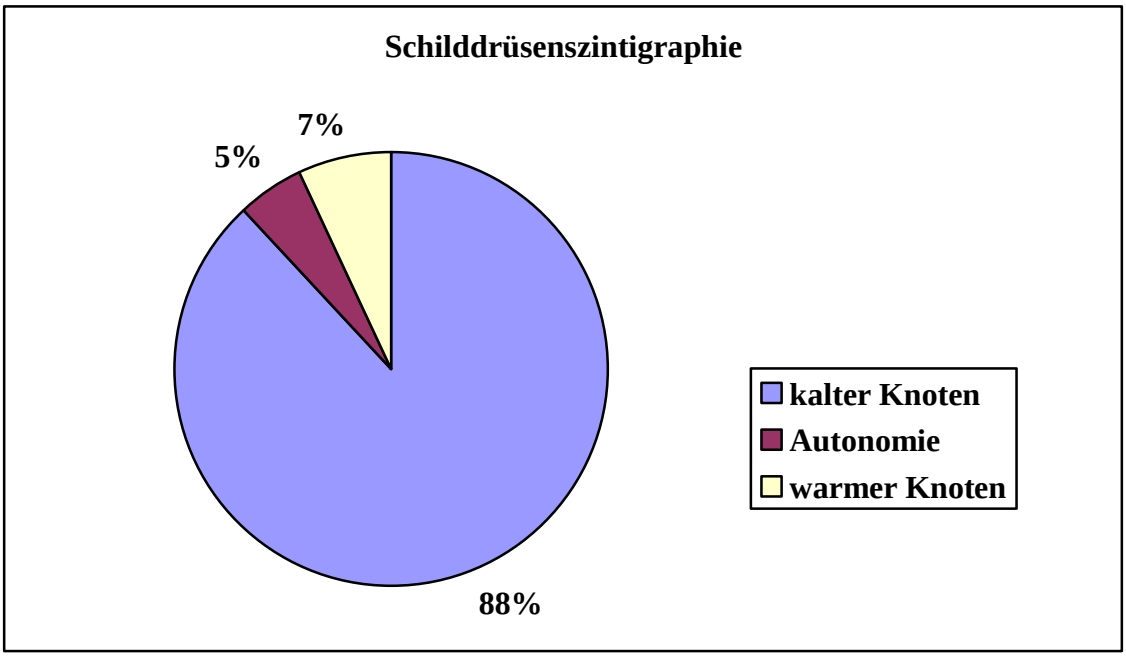

Abbildung 5: Schilddrüsenszintigraphie

In 76 % aller Fälle wurde eine diagnostische Sonographie der Schilddrüse durchgeführt. Im Vordergrund standen hier echoarme Knoten, die bei 21 Patienten festgestellt wurden. Echoarme Knoten in Kombination mit Zysten, echoreichen Arealen etc. traten in 14 Fällen auf, ein komplett knotiger Umbau in 3 Fällen.

Zur weiteren Diagnostik konnte bei 27 Patienten (44 %) eine Feinnadelpunktion dienen. Ein eindeutig pathologisches Ergebnis lieferte die Punktion bei 11 Patienten. In 8 Fällen war keine eindeutige Differenzierung möglich. Somit wurde letztendlich bei 5 Patienten (19 % aller punktierten Patienten) fälschlicherweise kein pathologischer Befund erhoben.

	Erkrankung	
Testresultat	maligne	benigne
positiv	11 (RP)	5 (FP)
negativ	5 (FN)	0 (RN)

Tabelle 7: Testresultate

Die Sensitivität beschreibt den Anteil identifizierter Erkrankter RP/(RP+FN). In unserem Patientengut ergibt sich damit eine Sensitivität von 69 %.

Die weiteren Zusatzuntersuchungen sind in folgender Tabelle dargestellt.

Untersuchung	Anzahl	patholog.	Untersuchung	Anzahl	patholog.
CT	25	13	NMR	15	12
PET	7	7	Röntgen	44	15
LK-Exstirpation/PE	2	1	HNO	35	6
Bronchoskopie	7	6	Ganzkörper-szintigraphie	14	4
Tracheazielaufnahme	19	10	Skelettszintigraphie	16	2
Abdomensonographie	3	0	SMS-Szintigraphie	2	2
Ösophagogastroskopie	2	1			

Tabelle 8: Zusatzuntersuchungen

Somit wurden 44 Patienten (71 %) bei der präoperativen Diagnostik geröntgt, bei 25 wurde zum Staging eine CT-Untersuchung vollzogen und 35 Patienten wurden konsiliarisch von HNO-Fachärzten untersucht. Zur Feststellung von Pathologien und Ausbreitung des Tumorwachstums waren hierbei das PET, die Bronchoskopie, das NMR und die Tracheazielaufnahme hilfreich.

3.3 Schilddrüsenmalignom

Im Kollektiv von insgesamt 62 Patienten mit Schilddrüsenmalignom waren 19 männlich (31 %) und 43 weiblich (69 %), das Verhältnis Männer : Frauen betrug somit 1 : 2. Bei 26 Fällen handelte es sich um ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, bei 20 um ein follikuläres, bei 6 um ein C-Zell-Karzinom und bei 5 um ein anaplastisches Karzinom. Mischtypen und insuläre Karzinome fanden sich bei jeweils 2 Patienten, bei einem Fall konnte bei fehlenden Unterlagen keine Angabe gemacht werden.

Karzinomtyp	Anzahl männlich	Anzahl weiblich	Anzahl gesamt	Anteil in %
follikulär	6	14	20	32
Mischtyp	0	2	2	3
papillär	7	19	26	42
C-Zell-CA	4	2	6	10
anaplastisch	1	4	5	8
insulär	1	1	2	3
keine Angabe	0	1	1	2
Gesamt	19	43	62	100

Tabelle 9: Geschlechterverteilung

Betrachtet man die TNM-Klassifizierung unserer Patienten so zeigt sich, dass von den insgesamt 19 T3-Patienten 8 männlich (42 %) und 11 weiblich (58 %) waren. Bei den T4-Patienten hingegen waren 11 männlich und 32 weiblich, was einem Anteil von 26 % und 74 % entspricht.

Das Alter der behandelten Patienten reichte von 17 bis 83 Jahre. In der folgenden Abbildung ist die Altersverteilung des Gesamtkollektivs in Intervallen von 10 Jahren ersichtlich.

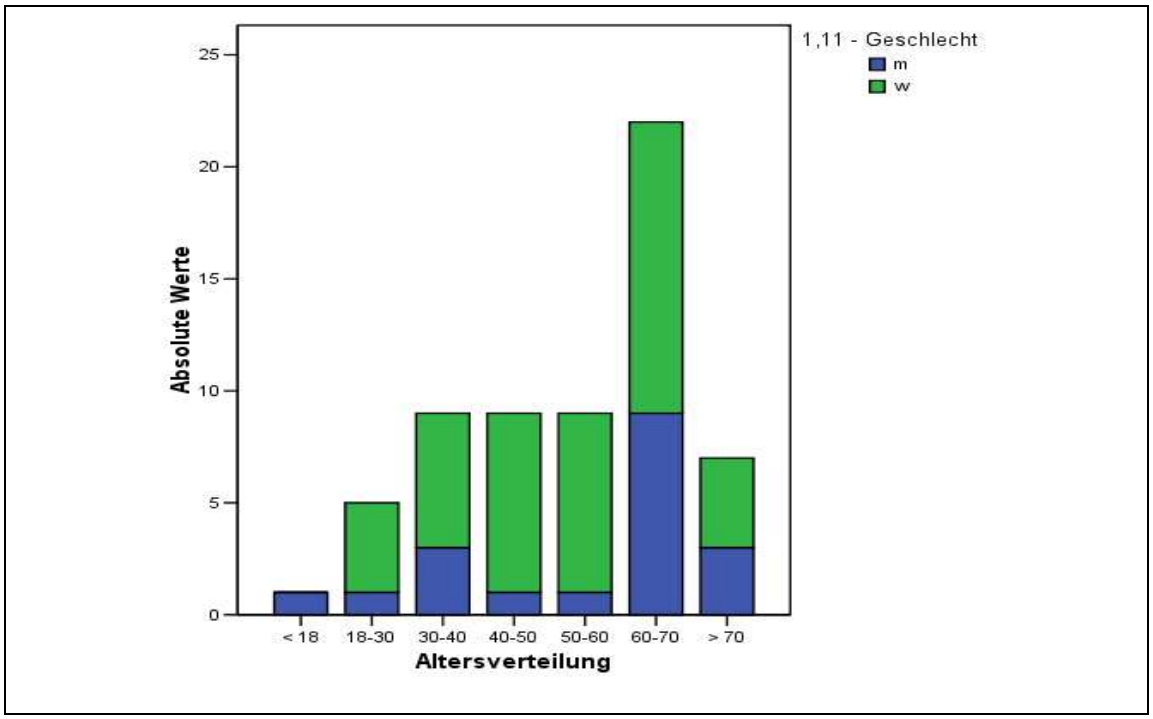

Abbildung 6: Altersverteilung

Hinsichtlich der Altersverteilung lässt sich feststellen, dass beim follikulären Karzinom der Median 65 Jahre betrug, beim papillären hingegen 40. Sowohl Karzinome vom Mischtyp, als auch C-Zell-Karzinome wiesen einen Median von 58 Jahren auf. Beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom betrug der Median 68 Jahre, beim insulären 63.

Karzinomtyp	Median in Jahren	Mittelwert in Jahren	Minimum in Jahren	Maximum in Jahren
follikulär	65	63	45	83
Mischtyp	58	58	49	68
papillär	40	43	17	74
C-Zell-CA	58	53	31	68
anaplastisch	68	60	62	76
insulär	63	63	55	71

Tabelle 10: Altersverteilung in Jahren im Patientenkollektiv

Von den insgesamt 62 Patienten wurden 19 mittels der TNM-Klassifikation von 2002 als T3 eingestuft, 43 als T4. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose war bei den T3-Patienten 54 (Median: 54; Minimum: 17; Maximum: 77), bei den T4-Patienten ebenso 54 (Median: 57; Minimum: 20; Maximum: 77)

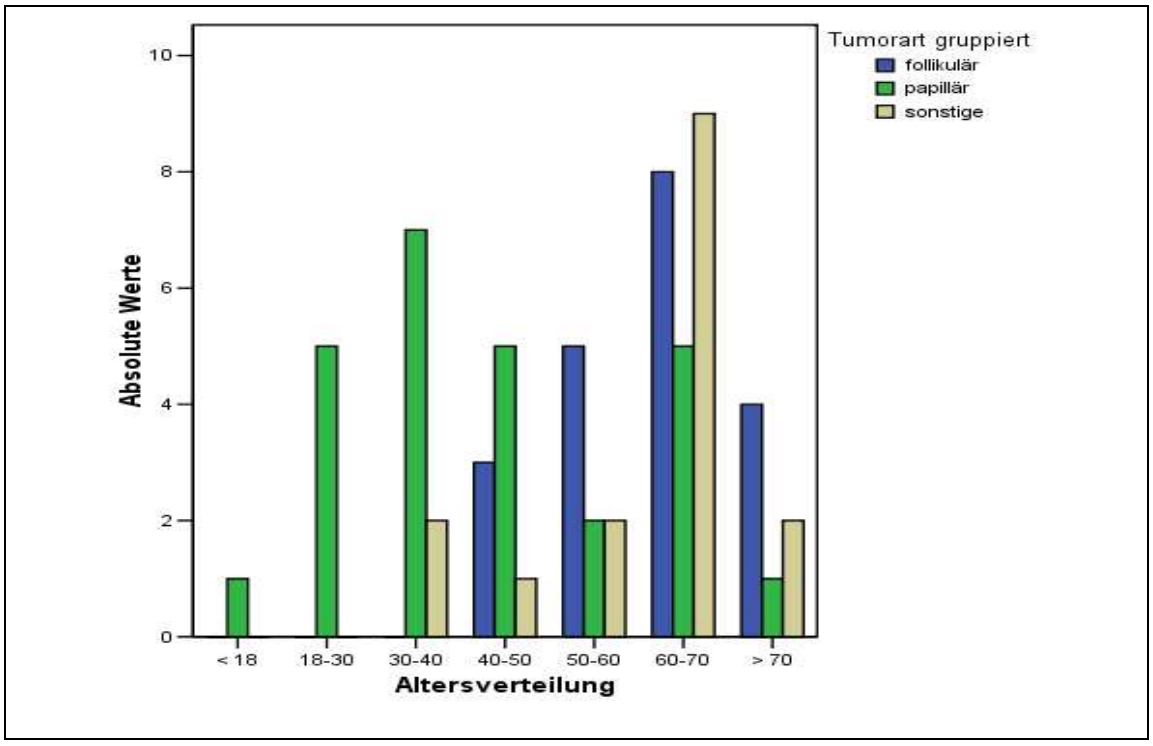

Abbildung 7: Altersverteilung nach Tumorart

In der exakten histologischen Untersuchung konnten verschiedene Subtypen unterschieden werden, die in folgender Tabelle aufgeführt sind:

Histologie	**Anzahl rechts**	**Anzahl links**	**Histologie**	**Anzahl rechts**	**Anzahl links**
minimalinvasiv follikulär	2	1	papillär bekapselt	1	0
invasiv follikulär	6	8	papillär oxiphil	1	0
invasiv follikulär insulär	3	4	C-Zell-Karzinom	1	5
invasiv follikulär oxiphil	1	2	insulär	2	2
gemischt follikulär-papillär	0	2	anaplastisch	3	2
papillär	19	15	Mikrokarzinom	0	1
papillär okkult sklerosierend	3	2	Haemangioendo-theliom	0	1
Subtyp	1	2	multifokal	10	
papilläres Mikrokarzinom	1	1			

Tabelle 11: Histologische Einteilung der Schilddrüsenkarzinome

Bei 6 Patienten handelte es sich wie oben erwähnt um ein medulläres Schilddrüsenkarzinom. Hierbei muss noch hinzugefügt werden, dass bei allen Patienten nach ausgiebiger Diagnostik die Diagnose eines sporadischen Schilddrüsenkarzinoms gestellt werden konnte.

Bei 56 Patienten konnte die Tumorgröße angegeben werden, bei 6 Fällen waren die Daten mangelhaft. Die Tumorgröße reichte von einem Minimum von 1 cm bis zu einem Maximum von 12 cm. Sowohl die durchschnittliche Tumorgröße als auch der Median betrugen 4,3 cm.

Da sich das Patientenkollektiv über den Zeitraum von 1993 bis 2004 erstreckte, wurde die Tumor-Klassifizierung nach der TNM-Klassifikation je nach Zeitpunkt unterschiedlich vorgenommen. In unserem Fragebogen wurde sowohl die TNM-Version von 1997, als auch die aktuelle von 2002 verwendet. Somit wurden pro Patient zwei verschiedene TNM-Stadien festgehalten.

	Anzahl	Anteil in %
pT3	17	27
pT4a	21	34
pT4b	14	23
pT3(m)	2	3
pT4a(m)	4	6,5
pT4b(m)	4	6,5
Gesamt	62	100

Tabelle 12: T-Kategorie TNM 2002

	Anzahl	Anteil in %
pT3	19	31
pT4	38	61
pT4a	1	2
PT4b	4	6
Gesamt	62	100

Tabelle 13: T-Kategorie TNM 1997

2 Patienten, die laut der TNM-Klassifikation von 1997 der T-Kategorie T3 zugeordnet wurden, waren laut der Version aus dem Jahre 2002 jedoch Patienten der Kategorie T3(m), da es sich um multifokale Tumoren handelte.
Sowohl bei der N-, als auch bei der M-Kategorie waren Anzahl und jeweiliger Prozentsatz identisch, hier konnten keine Unterschiede bei der Einteilung bei den verschiedenen Versionen festgestellt werden. Die Beurteilung der M-Kategorie hatte sich auch in den verschiedenen Versionen der TNM-Klassifikation nicht geändert.

	Anzahl	Anteil in %
N0	41	66
N1	6	10
N1a	8	13
N1b	7	11
Gesamt	62	100

Tabelle 14: N-Kategorie 1997/2002

Bei der M-Kategorie fand sich bei 51 Patienten (82 %) das Stadium M0, also keine Fernmetastasen, bei 11 Patienten hingegen (18 %) konnten Fernmetastasen festgestellt werden.
Betrachtet man die T-Klassifikation hinsichtlich der Tumorart, ergeben sich folgende Verteilungen: Von den insgesamt 20 follikulären Karzinomen, waren 9 als T3 (45 %) und 11 als T4 (55 %) eingestuft. Bei den 26 Patienten mit papillärem Karzinom konnten 6 (23 %) der T3-Gruppe und 20 (77 %) der T4-Gruppe zugeteilt werden. Ein Drittel der 6 Patienten mit C-Zell-Karzinom befand sich in Kategorie T3, zwei Drittel in Kategorie

T4. 4 der 5 anaplastischen Karzinome (80 %) wurden als T4 eingestuft, ein Patient trotz Diagnosestellung 2002 als T3. Bei den Mischtumoren war das Verhältnis ausgewogen, beide Patienten mit insulärem Karzinom wurden als T4 klassifiziert.
Hinsichtlich der histologischen Tumorart stellt man fest, dass 47 % der T3-Patienten an einem follikulären Karzinom erkrankt waren, 32 % an einem papillärem. Im Gegensatz dazu war bei 26 % der T4-Patienten ein follikuläres Karzinom nachweisbar, jedoch bei 48 % ein papilläres Karzinom.

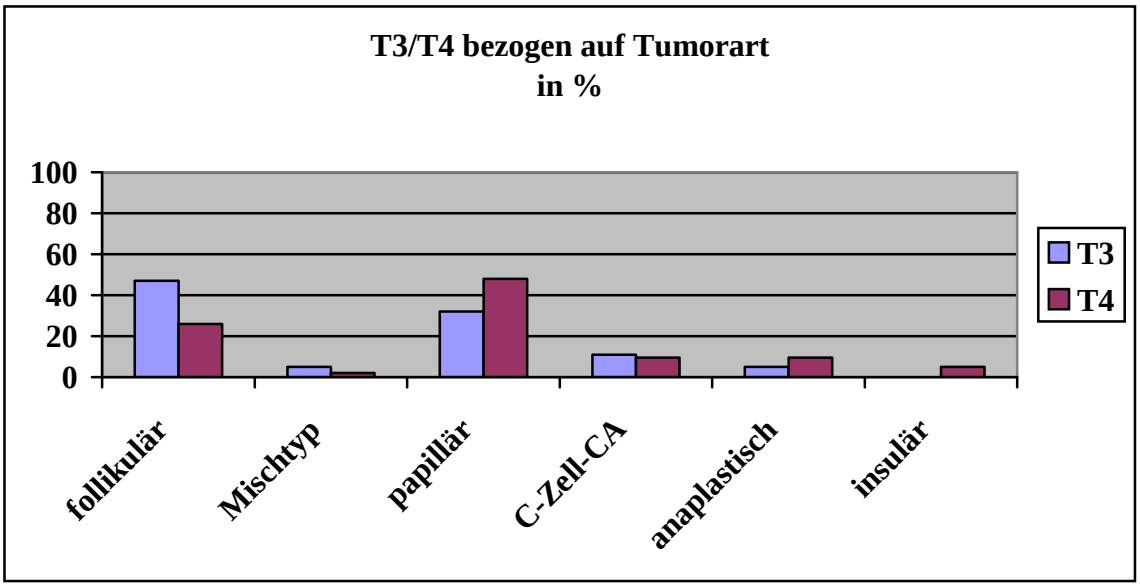

Abbildung 8: T3/T4 bezogen auf Tumorart

Wie in folgender Grafik zu erkennen ist, wurden alle insulären Karzinome und die Hälfte aller Karzinome vom Mischtyp als T4 eingestuft. 80 % der anaplastischen Karzinome gehörten zur Kategorie T4, 67 % der C-Zell-Karzinome, 45 % der follikulären und zuletzt 77 % der papillären Karzinome.

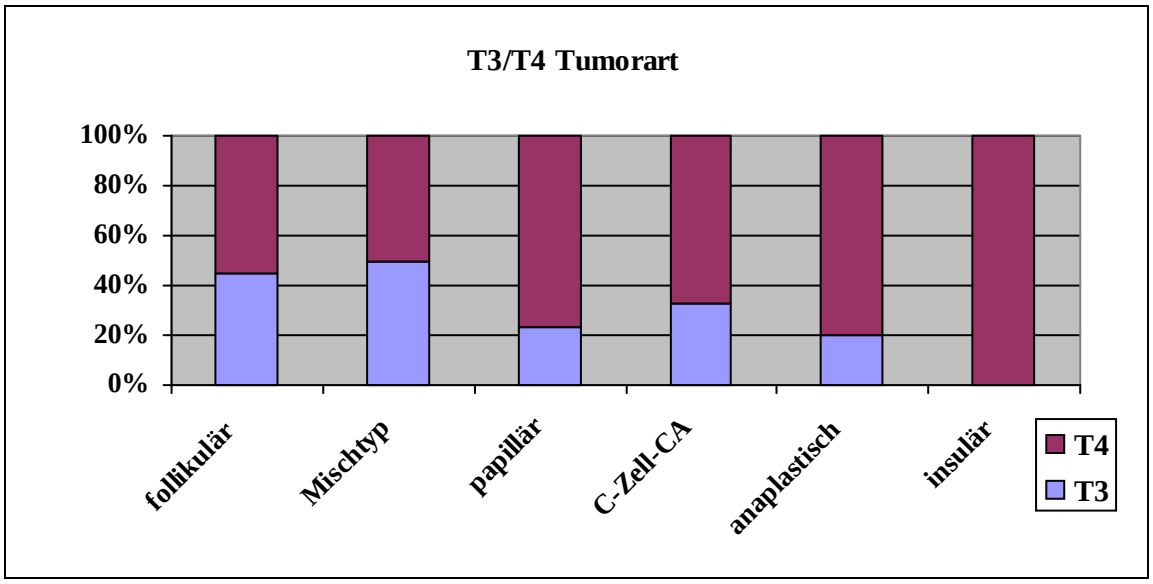

Abbildung 9: T3/T4 Tumorart

Die folgende Beurteilung der Metastasierung bezieht sich auf präoperativ und postoperativ im weiteren Verlauf diagnostizierte Lymphknoten- und Fernmetastasen. Bei 21 Fällen (34 %) lagen Lymphknotenmetastasen vor, wobei die jeweilige Anzahl von einer bis zu 16 Metastasen reicht, im Durchschnitt also 7. Lungenmetastasen konnten bei 8 Patienten festgestellt werden. Schädelknochen-, Becken- und Halsmetastasen waren jeweils bei einem Fall zu finden, Thoraxmetastasierung trat in 2 Fällen auf.

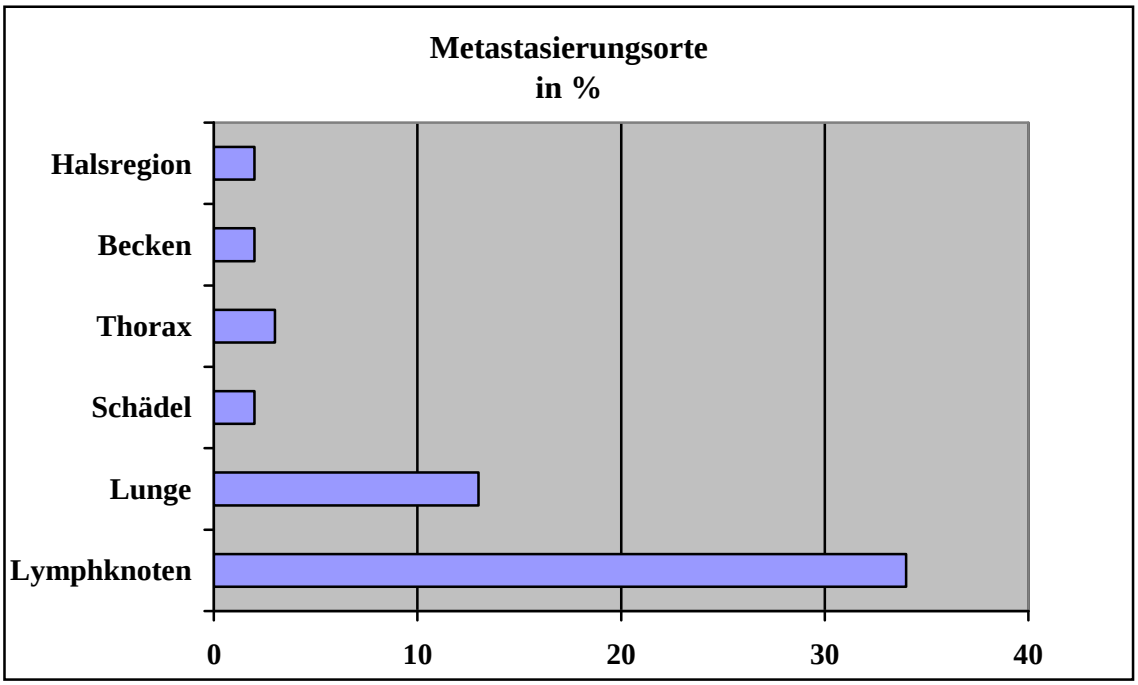

Abbildung 10: Metastasierungsorte

3.4 Operatives Vorgehen

Bei 37 Patienten war die Operation ein Ersteingriff, bei den restlichen 25 Patienten wurde ein Sekundäreingriff durchgeführt. Zu den Sekundäreingriffen zählen hier auch Komplettierungs- und Nachoperationen bei Voroperationen aus anderen Gründen.
Die OP-Indikationen waren vielfältig, wobei im Fragebogen auch Mehrfachnennungen möglich waren. Bei 40 Patienten (64 %) stand der Verdacht auf ein Karzinom im Vordergrund, bei 21 Patienten (34 %) ein szintigraphisch kalter Knoten und bei 15 Patienten (24 %) eine mechanische Kompression. Neben 2 rezidivierenden Schilddrüsentumoren (3 %) waren auch 7 rezidivierende Strumen (11 %) als OP-Indikation gegeben. Insgesamt 23 Patienten waren bereits in der Vergangenheit an der Schilddrüse operiert worden, d.h. bei 37 % war es kein Ersteingriff. Ein heißer Knoten als Anlass fand sich nur bei einem Patienten.

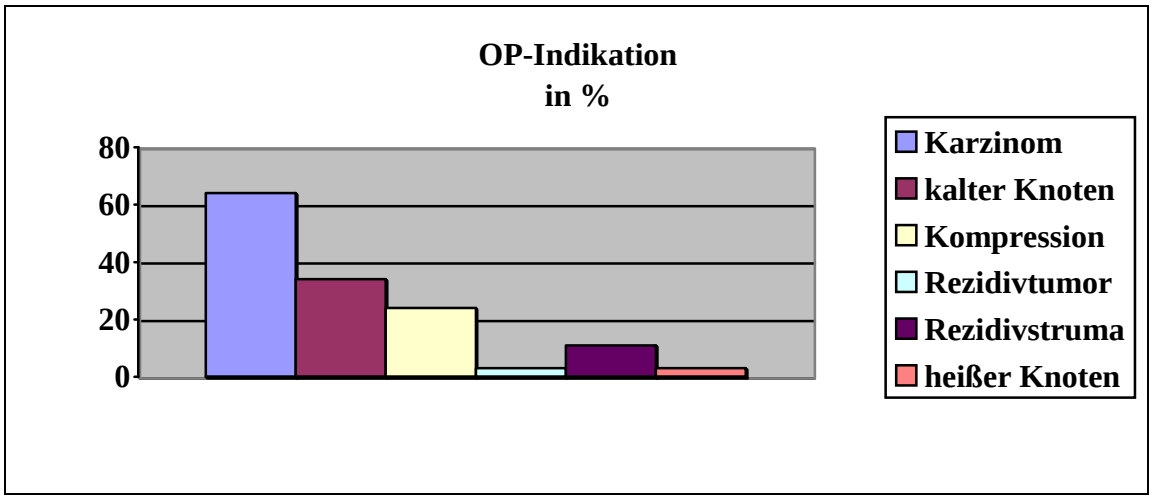

Abbildung 11: OP-Indikation

In kurativer Absicht wurde bei 43 Patienten (69 %) operiert, bei 17 (28 %) in palliativer Absicht und bei 7 (11 %) rein explorativ.

Art des Eingriffs	Anzahl an Patienten	Anteil in %
Thyreoidektomie	33	53
Lobektomie	2	3
Hemithyreoidektomie + Near-total Hemithyreoidektomie	1	2
Restthyreoidektomie + Near-total Hemithyreoidektomie	2	3
Restthyreoidektomie	21	34
unbekannt	3	5
Gesamt	62	100

Tabelle 15: Im Patientenkollektiv durchgeführte Operationen

Wie aus oben angeführter Tabelle zu entnehmen ist, wurde bei 53 % aller Patienten eine komplette Thyreoidektomie durchgeführt. 34 % hingegen unterzogen sich einer Resttyhreoidektomie. Bei einer Patientin wurde zunächst wegen nicht malignem Befund im intraoperativen Schnellschnitt eine Lobektomie durchgeführt, wobei bereits nach 5 Tagen eine sekundäre Thyreoidektomie nach histologischer Sicherung eines papillären

Schilddrüsenkarzinoms erfolgte. Auch bei der zweiten Patientin war wegen eines negativen Schnellschnitts zunächst eine Lobektomie durchgeführt worden. Hier folgte ebenso 5 Tage nach Erstoperation eine Resttyhreoidektomie. Der operative Zugang erfolgte bei 57 Patienten (92 %) standardgemäß, bei 7 Patienten (12 %) musste zusätzlich transsternal eingegangen werden. Bei 3 Patienten (5 %) war eine Auswertung wegen fehlender Akteninhalte nicht möglich. Die Identifikation und Schonung des N.laryngeus recurrens beidseits konnte intraoperativ bei 27 Fällen (44 %) sichergestellt werden, bei 12 (19 %) nur rechts und bei 5 (8 %) nur links. Bei 18 Patienten (29 %) wurde dies nicht erreicht. Bei einem Patienten wurde der rechte N.laryngeus superior identifiziert und geschont.

In 4 Fällen wurde intraoperativ sowohl links als auch rechts ein Neuromonitoring des N.laryngeus recurrens praktiziert. Somit wurde insgesamt bei 7 Patienten definitiv diese Methode verwendet, wobei beachtet werden muss, dass das Neuromonitoring des N.laryngeus recurrens erst seit dem Jahre 2000 im Universitätsklinikum Regensburg angewandt wird. Somit wurde bei insgesamt 30 % der ab 2000 operierten Patienten diese Methode vollzogen.

Das Neuromonitoring des N.vagus wurde hingegen bei 2 Patienten jeweils einseitig angewandt.

Eine Darstellung der Nebenschilddrüsen erfolgte bei insgesamt 35 Patienten (56 %), davon 18 beidseitig, 11 nur rechts und 6 nur links. In 19 Fällen (44 %) fand keine Darstellung statt, bei 8 Fällen waren die Daten ungenügend. Epithelkörperchen mussten im Falle einer Nichtschonung bei insgesamt 12 Patienten (19 %) resiziert und anschließend bei 12 Patienten in den M.sternocleidomastoideus reimplantiert werden.

Aus operationstechnischen Gründen wurde in insgesamt 7 Fällen die V.jugularis, in 10 Fällen die Halsmuskulatur und in 4 Fällen Anteile des M.sternocleidomastoideus reseziert.

Eine Clipmarkierung wurde bei 2 Patienten vollzogen, ein Tumordebulking bei 3 Patienten.

In insgesamt 44 Fällen (71 %) war eine Lymphknotendissektion notwendig. Bei 16 Fällen (26 %) hingegen wurden keine Lymphknoten entnommen.

Im Vergleich wird deutlich, dass bei T3-Patienten öfter auf eine LK-Dissektion verzichtet wurde, wobei eine systematische Dissektion v.a. bei T4-Patienten nötig war. Im therapeutischen und prophylaktischen Bereich wurde T3- und T4-Patienten in nahezu identischem Ausmaß disseziert.

Von allen Patienten, bei denen keine LK-Dissektion vorgenommen wurde, waren 56 % T3- und 44 % T4-Patienten. Bei den Patienten mit diagnostischer Entfernung der Lymphknoten, waren 80 % T4-Patienten, bei der prophylaktischen Dissektion 69 %, bei der therapeutischen 73 % und bei der systematischen sogar 92 %. Bei zwei Patienten hingegen fehlten die notwendigen Daten.
Auch ein Vergleich hinsichtlich der verschiedenen Kompartimente zeigt Unterschiede in der Lymphknotendissektion zwischen T3- und T4- Patienten.

Kompartimente	T3 in %	T4 in %
1	37	26
1 und 2	10,5	14
1 und 3	10,5	21
1,2, und 3	0	14
1,2,3 und 4	0	2
0	37	21

Tabelle 16: Kompartmentorientierte Lymphknotendissektion

Hier wird deutlich, dass bei T4-Patienten vermehrt in mehreren Lymphknotenkompartimenten disseziert werden musste. Eine Sterniotomie mit Dissektion im Kompartiment 4 war nur bei zwei T4-Patienten notwendig.
Postoperativ konnte bei 48 Fällen ein R0-Stadium erreicht werden, bei 3 Fällen R1, bei 4 Fällen 2a und bei 5 Fällen 2b. Bei 2 Patienten konnte keine Angabe gemacht werden.

R-Stadium postoperativ	Anzahl an Patienten	Anteil in %
R 0	48	77
R 1	3	5
R 2a	4	7
R 2b	5	8
R x	2	3
Gesamt	62	100

Tabelle 17: R-Stadium postoperativ

Definitionsgemäß waren somit auch alle Patienten mit einem Stadium ungleich R0 Patienten vom Status T4. Veranschaulicht heißt dies, dass 67 % aller T4-Patienten postoperativ als R0 (Tumor erreicht an keiner Stelle den Resektionsrand), 7 % als R1 (mikroskopisch nachgewiesenes Überschreiten des Resektionsrandes durch den Tumor), 10 % als R2a (makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt) und 12 % als R2b (makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt) klassifiziert wurden. Die beiden Patienten mit unbekanntem R-Status waren ebenfalls T4-Patienten. Alle T3-Patienten waren nach der Schilddrüsenoperation im Stadium R0.
Die Sicherung der Diagnose erfolgte bei 18 % der Patienten bereits präoperativ mittels Feinnadelpunktion. In 40 % der Fälle wurde intraoperativ ein Schnellschnitt angefertigt, bei den restlichen 42 % der Patienten konnte durch eine histologische Untersuchung postoperativ die Diagnose gesichert werden, wie in folgender Darstellung verdeutlicht:

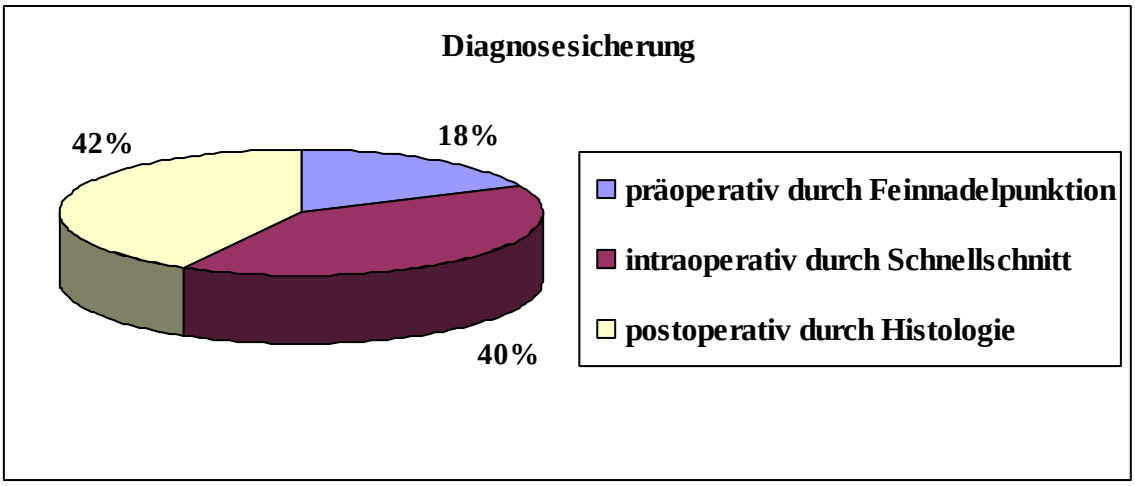

Abbildung 12: Diagnosesicherung

Präoperativ wurden bei 6 Patienten (10 %) Fernmetastasen diagnostiziert, jedoch nicht reseziert.

Hinsichtlich des Tumorwachstums waren viele verschiedene pathologische Befunde in Kombination bei jeweiligen Patienten zu nennen. Insgesamt war bei 20 Patienten (31 %) eine Infiltration in Nachbargewebe nachzuweisen. Retrosternales Wachstum war bei 12 Patienten (19 %) zu finden, bis ins hintere Mediastinum reichte der Tumor bei 7 (11 %). Eine Infiltration der Trachea war bei 9 Patienten zu beobachten, des Ösophagus bei 4 Patienten. Die V.jugularis interna war bei insgesamt 7 Fällen infiltriert. Vernarbungen nach Voreingriffen konnten bei 9 Fällen (15 %) vorgefunden werden. Von retrosternalem Wachstum waren auch 2 T3-Patienten betroffen, ins hintere Mediastinum reichte der Tumor allerdings nur bei einem T3-Patienten.

Die häufigsten sind in folgendem Kreisdiagramm dargestellt:

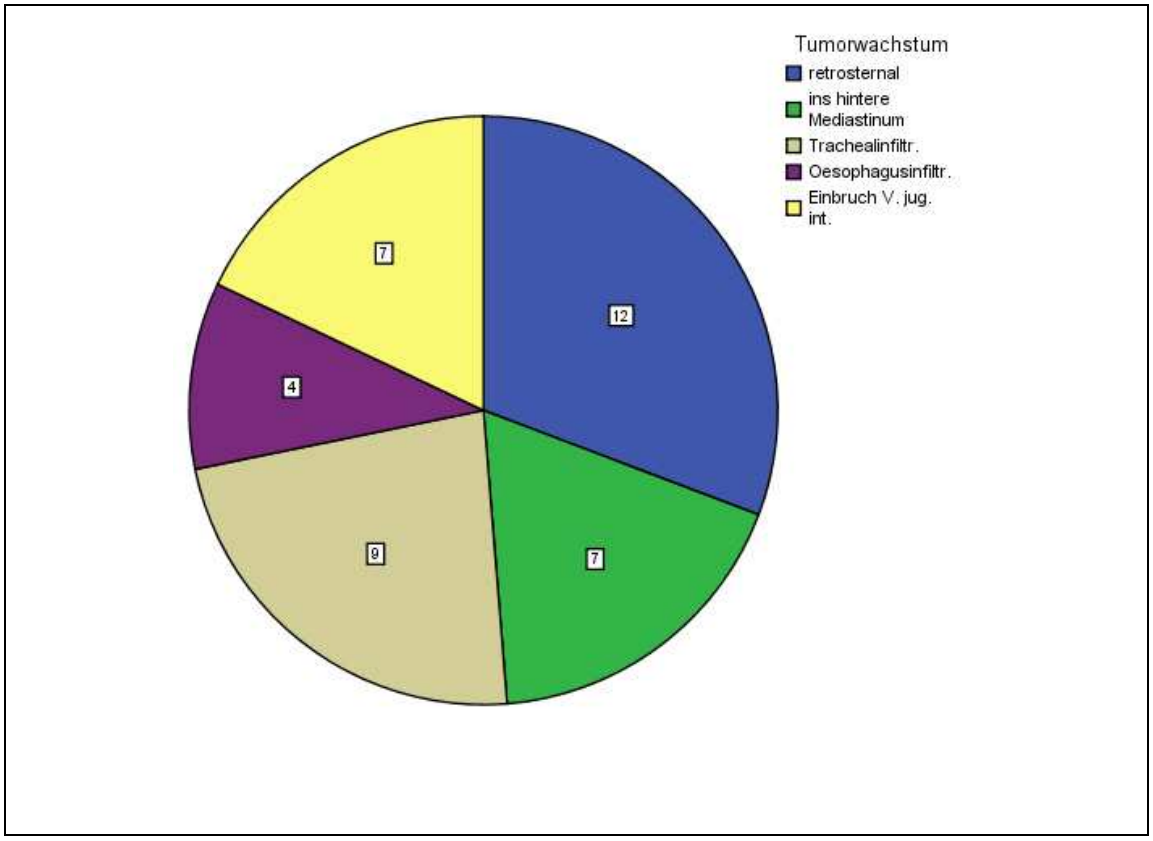

Abbildung 13: Tumorwachstum/lokale Ausdehnung

Insgesamt mussten sich 18 Patienten (29 %) einer sekundären Restthyreoidektomie bzw. einer Komplettierungsoperation unterziehen. Der Zeitpunkt hierfür war bei 6 Patienten innerhalb der ersten 7 Tage postoperativ, bei 4 Patienten innerhalb der ersten 7 Wochen. Bei 5 Patienten war die Restthyreoidektomie in einem Zeitraum von 7 Wochen bis 3 Monaten. Jeweils ein Patient wurde direkt am OP-Tag erneut operiert, innerhalb der ersten 3 Tage und nach 3 Monaten.

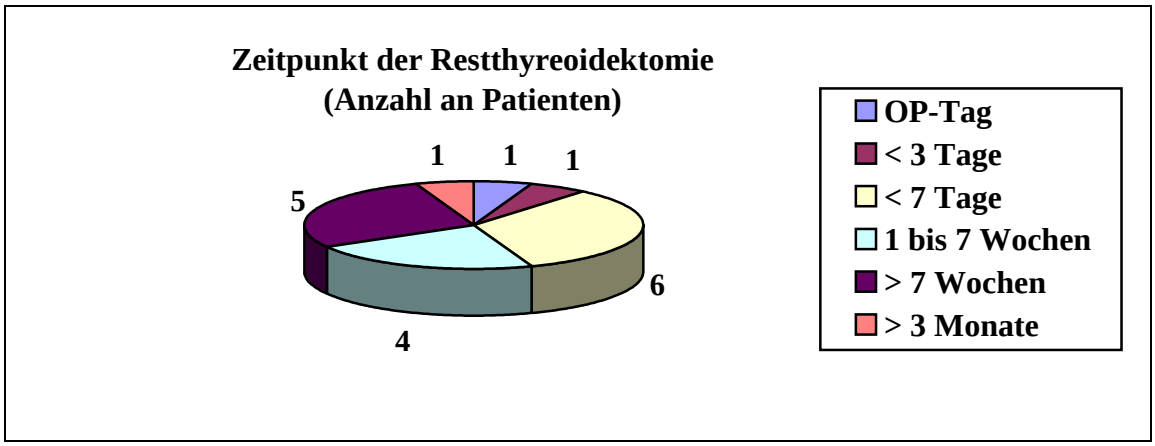

Abbildung 14: Zeitpunkt der Restthyreoidektomie

Die Diagnosesicherung des Schilddrüsenkarzinoms gelang bei 10 Patienten bereits präoperativ durch eine Feinnadelpunktionszytologie. Durch eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik wurde bei 31 Patienten die Diagnose bzw. der Karzinomverdacht bestätigt. Eine endgültige Diagnosesicherung wurde bei 52 Patienten postoperativ durch eine histologische Untersuchung erreicht, wobei erwähnt werden muss, dass alle Ergebnisse der intraoperativen Schnellschnitte postoperativ durch die jeweilige Histologie gesichert wurden.

3.5 Nachbehandlung

Wie aus den Leitlinien zur Therapie von malignen Schilddrüsenerkrankungen hervorgeht, steht die postoperative Radiojodtherapie an erster Stelle. Auch in unserem Patientenkollektiv wurden 81 % der Patienten (n=50) mit einer Radiojodtherapie behandelt. 33 Patienten (66 %) wurden hierbei in kurativer Absicht therapiert, 17 hingegen palliativ. 90 % aller therapierten Patienten litten an einem differenziertem

Karzinom, 94 % aller Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom wurden mit einer RJT behandelt.

Von den insgesamt 19 Patienten mit Tumorklassifikation T3 wurden 15 mit einer RJT therapiert, was einem Anteil von 79 % entspricht. Im Gegensatz dazu unterzogen sich 35 der insgesamt 42 T4-Patienten der RJT, also mit 83 % nur ein geringer Unterschied zu T3. Somit waren 30 % aller mit einer RJT behandelten Patienten nach TNM 2002 T3-Patienten, 44 % T4a und 26 % T4b. (TNM 1997: 30 % T3, 4 % T4a, 6 % T4b und 60 % T4)

Karzinomtyp	Anzahl der Patienten insgesamt	Anzahl RJT	Anteil in %	kurativ	palliativ
follikulär	20	19	95	12	7
Mischtyp	2	1	50	0	1
papillär	26	25	96	19	6
C-Zell-CA	6	1	17	1	0
anaplastisch	5	1	20	0	1
insulär	2	2	100	1	1
keine Angabe	1	1	100	0	1
Gesamt	62	50	81	33	17

Tabelle 18: Radiojodtherapie

Trotz eines anaplastischen Karzinoms wurde bei einem Patienten eine RJT durchgeführt, da sich in der histologischen Untersuchung einer Lymphknotenmetastase noch follikuläres Gewebe fand und somit die RJT bei differenzierten Anteilen als indiziert angesehen wurde. Ebenso erfolgte die RJT bei einer Patientin mit sporadischem C-Zell-Karzinom wegen follikulären Anteilen in der histologischen Untersuchung des Operationspräparats.

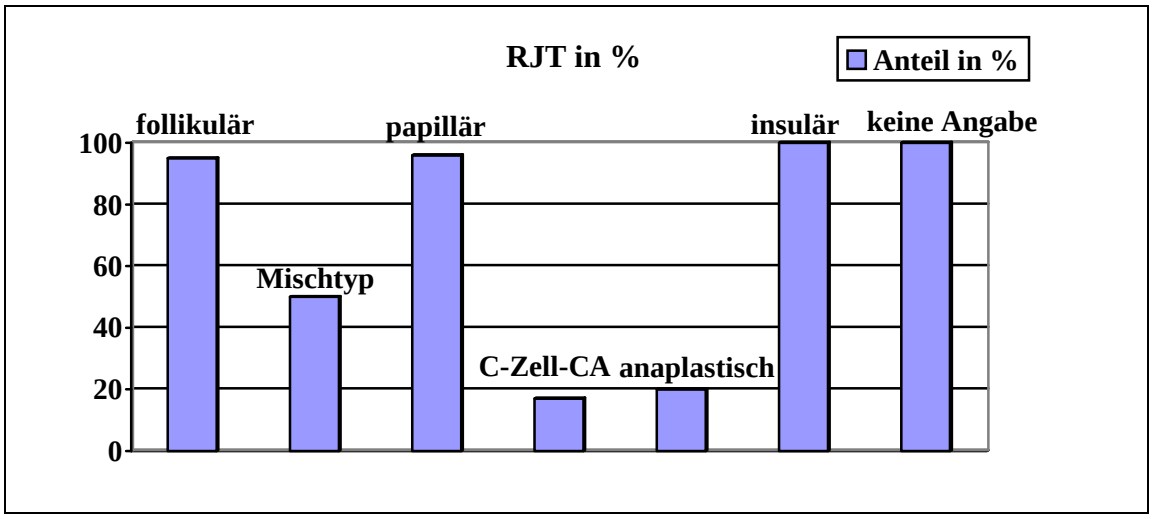

Abbildung 15: Radiojodtherapie

Der Erstzeitpunkt der RJT im Median nach 2 Monaten (Mittelwert: 1,9). Hinsichtlich der Anzahl der vollzogenen Radiojodtherapien beträgt der Median 2, der Mittelwert 3. Die Gesamtdosis betrug durchschnittlich 18618 Mbq (Median 10270; Minimum 1188; Maximum 63996). Wie in untenstehender Grafik zu sehen ist, bewegten sich die durchschnittlichen Dosen pro RJT-Einheit auf einem Level mit einem Wert von ca. 7500 MBq, wobei die Erstdosis mit einem Wert von durchschnittlich 3890 MBq deutlich darunter lag.

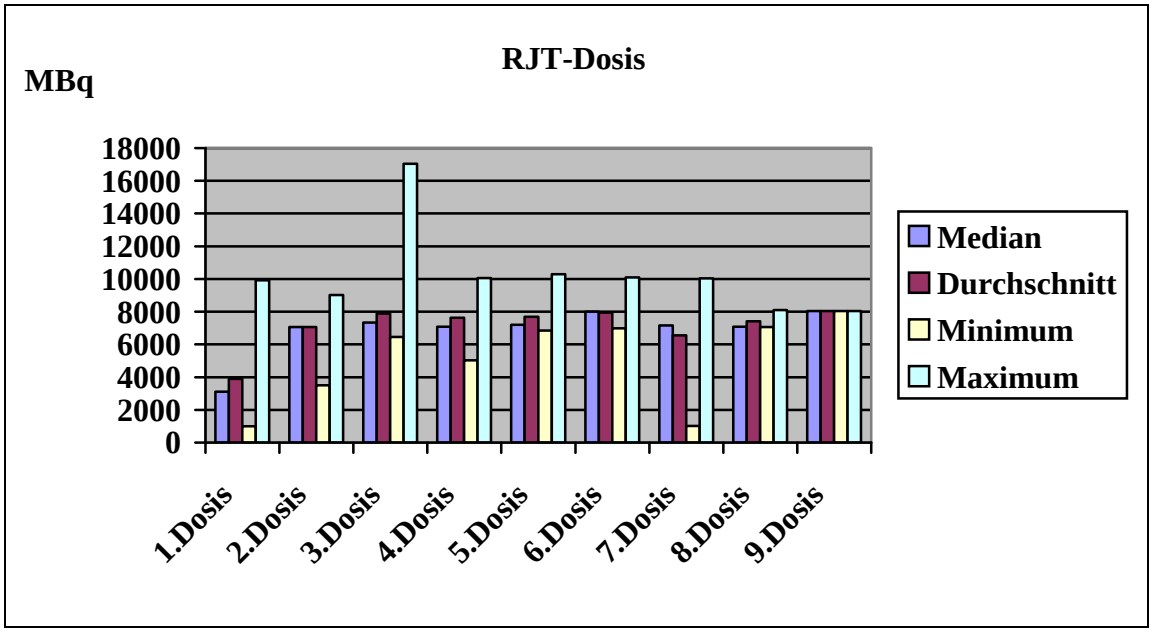

Abbildung 16: RJT-Dosis

Einer Radiatio mussten sich insgesamt 23 Patienten (37 %) unterziehen. Hierbei war nur bei 5 Patienten eine Behandlung mit kurativem Ziel verfolgt worden, bei 18 Patienten hingegen stand der palliative Ansatz im Vordergrund.

Karzinomtyp	Anzahl der Patienten insgesamt	Anzahl der behandelten Patienten	Anteil in %	kurativ	palliativ
follikulär	20	10	50	0	10
Mischtyp	2	0	0	0	0
papillär	26	7	27	3	4
C-Zell-CA	6	3	50	1	2
anaplastisch	5	2	40	0	2
insulär	2	0	0	0	0
keine Angabe	1	1	100	1	0
Gesamt	62	23	37	5	18

Tabelle 19: Häufigkeit der Radiatio bei fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom

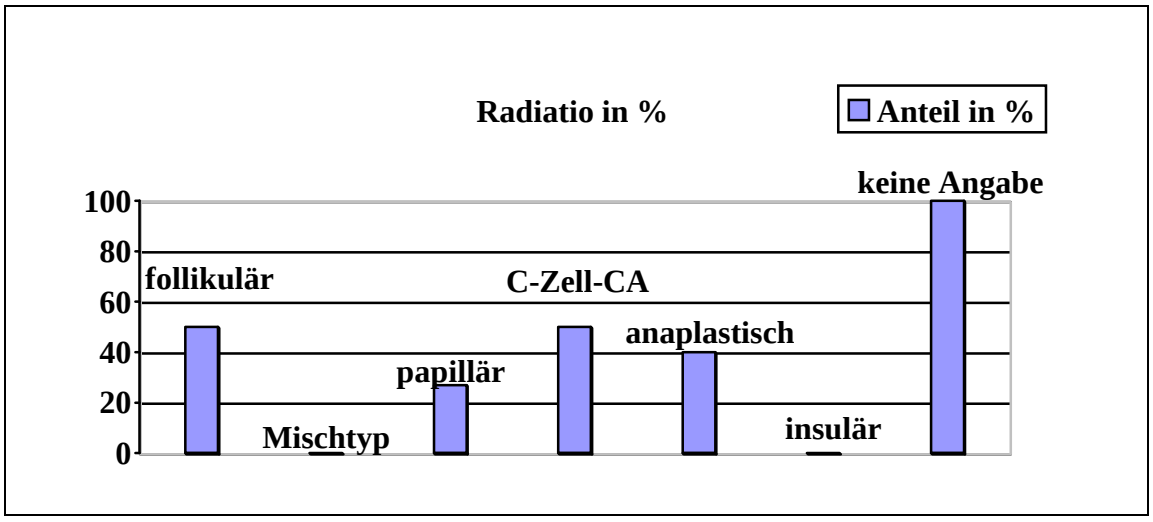

Abbildung 17: Radiatio

Vergleicht man Patienten der T3-Tumorklassifikation mit der T4-Klassifikation so zeigt sich, dass 4 der insgesamt 19 T3-Patienten (21 %) bestrahlt wurden, im Vergleich dazu jedoch 18 der insgesamt 42 T4-Patienten, was einem Anteil von 43 % entspricht. Somit waren unter den Bestrahlungspatienten nach TNM 2002 18 % T3, 43 % T4a und 39 % T4b. (TNM 1997: 18 % T3, 4 % T4a, 13 % T4b und 65 % T4)
Der Erstzeitpunkt der externen Bestrahlung lag im Median bei 6,5 Monaten (Mittelwert 15 Monate). Im Durchschnitt waren 1,6 Sitzungen pro Patient nötig (Median 1; Minimum 1; Maximum 9). Die Dosis betrug durchschnittlich 60 Gy (Median 60 Gy) mit einem Minimum von 30 Gy und einem Maximum von 171 Gy.
Die Lokalisationen für die Strahlentherapie waren vielfältig. Im Vordergrund standen jedoch bei der Primärlokalisation zu gleichen Anteilen die regionären Halslymphknoten und die Bestrahlung zum Tumordebulking (jeweils bei 12 Patienten). Zur Bestrahlung eines Rezidivs kam es bei 3 Fällen, makroskopischer Residuen bei 4, mikroskopischer Residuen bei 3, Halsradiatio bei 2 und Tracheabestrahlung bei einem Fall. Daneben wurden in 3 Fällen nicht nur eben genannte Gebiete bestrahlt, sondern zusätzlich vorhandene Fernmetastasen. Von den insgesamt 23 Patienten (37 %) die sich einer Radiatio unterziehen mussten, wurden 11 Patienten wegen Fernmetastasen bestrahlt, wobei sich hiervon 8 Metastasen im Skelett, 3 im Mediastinum und sowohl eine im Gehirn als auch im Auge befanden.

Bedingt durch die Operation an der Schilddrüse war bei 57 Patienten (92 %) eine anschließende lebenslange Hormontherapie nötig, um die weitere Versorgung mit Schilddrüsenhormonen postoperativ aufrecht zu erhalten. Hierbei wurde bei fast allen Patienten mit Levothyroxin therapiert, lediglich ein Patient erhielt Thybon (Liothyronin). Der Erstzeitpunkt war im Durchschnitt nach 2,9 Monaten postoperativ, der Median hingegen lag bei einem Monat postoperativ. D.h., dass 84 % der T3- und 96 % der T4-Patienten auf diese Weise weitertherapiert wurden. Nach TNM 2002 heißt das, dass von allen behandelten Patienten 28 % T3, 42 % T4a und 30 % T4b waren. (TNM 1997: 28 % T3, 2 % T4a, 7 % T4b und 63 % T4)

Einer Chemotherapie mussten sich 4 Patienten (6 %) unterziehen. Hier lag der Behandlungsansatz allerdings im palliativen Bereich. Histologisch handelte es sich hierbei um 3 follikuläre und ein insuläres Karzinom. Hinsichtlich der TNM-

Klassifikation war hierunter ein T3-Patient (entspricht 5 % aller T3-Patienten) und 3 T4-Patienten (7 % aller T4-Patienten).
Laut TNM 2002 also 25 % aller Behandelten T3, 25 % T4a und 50 % T4b. (TNM 1997: 25 % T3, 25 % T4b, 50 % T4) Der Erstzeitpunkt lag zwischen 9 und 13 Monaten postoperativ, der Mittelwert war hierbei 11 Monate. Die Chemotherapie wurde bei allen Patienten jeweils einmal gegeben, die verwendeten Therapeutika waren Cisplatin, Adriblastin, Idarubicin und Xeloda.

Im Zeitraum nach der Schilddrüsenoperation mussten 14 Patienten (23 %) wegen Schmerzen behandelt werden. In jeweils 5 Fällen handelte es sich um ein follikuläres bzw. papilläres Schilddrüsenkarzinom, in 2 Fällen um ein insuläres Karzinom, die beiden verbliebenen Patienten litten an einem C-Zell-Karzinom bzw. einem Tumor ohne genaue Angabe. Der Erstzeitpunkt war im Median nach 3 Monaten, durchschnittlich hingegen nach 5 Monaten. Die verwendeten Medikamente waren v.a. NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika) sowie Opioid-Agonisten (z.B. Durogesic). Hinsichtlich der TNM-Klassifikation wurden insgesamt 16 % der T3- und 24 % der T4-Patienten schmerztherapiert. Somit waren 21 % aller therapierten laut TNM 2002 T3-, 58 % T4a- und 21 % T4b- Patienten. (TNM 1997: 21 % T3, 7 % T4a und 72 % T4)

Eine Anschlussheilbehandlung wurde bei einem Patienten mit papillärem Karzinom sicher dokumentiert, der laut TNM 2002 der Gruppe T4a und laut TNM 1997 der Gruppe T4 zugeordnet werden kann. Hierbei handelte es sich um eine Kur, 15 Monate nach der Schilddrüsenoperation.

3.6 Reeingriffe bei Tumorrezidiven

Ein neuerlicher chirurgischer Eingriff wurde bei 18 von insgesamt 62 Patienten durchgeführt (29 %). Der Erstzeitpunkt war hier im Schnitt 23 Monate postoperativ (Median 11; Minimum 2; Maximum 78). Hinsichtlich der Anzahl der Eingriffe beläuft sich der Durchschnitt auf 1,4, der Median auf 1 (Minimum 1; Maximum 4).
Hierbei wurden 11 Patienten (61 %) an der Primärlokalisation operiert, 3 (17 %) an Fernmetastasen und 4 (22 %) sowohl an der Primärlokalisation als auch an Fernmetastasen, wobei bei diesen Metastasen das Skelett mit 3 Fällen, Hirn, Lunge und Haut jeweils mit einem Fall beteiligt waren. Bei der Primärlokalisation handelte es sich

in 11 Fällen um regionäre Lymphknotenmetastasen, bei 3 um Rezidive des Schilddrüsentumors, bei 2 um suspektes Gewebe, bei einem um makroskopische Residuen und bei einem um Auffälligkeiten am Hals. Die Tumortypen waren hier 9 follikuläre, 4 papilläre, ein anaplastisches und 3 C-Zell-Karzinome sowie ein Karzinom vom Mischtyp. 45 % aller Patienten mit einem follikulären Karzinom mussten sich somit einer weiteren Operation unterziehen, 15 % aller papillären, 20 % aller anaplastischen und 50 % sowohl aller C-Zell-Karzinome und Mischtypkarzinome. Kuratives und palliatives Vorgehen standen allerdings im Gleichgewicht. 72 % der erneut operierten Patienten waren vom Status T4, 28 % T3. Bezogen auf die Gesamtzahl an T3- und T4-Patienten wurden 26 % aller T3- und 31 % aller T4-Patienten an Rezidiven erneut operiert.

Von den insgesamt 18 neuerlich operierten Patienten befanden sich 10 unter gleichzeitiger Radiojodtherapie. In Kombination mit einer Chemotherapie wurde ein Patient operiert, ein weiterer in Kombination mit einer Radiojod- und Chemotherapie.

Hinsichtlich des R-Stadiums postoperativ lassen sich folgende Erkenntnisse gewinnen:

In 14 Fällen (78 %) handelte es sich um Patienten, die postoperativ ohne Residuen waren, d.h. R0. Jeweils 2 befanden sich im Stadium R1 und R2a.

Von den 6 Patienten mit bereits präoperativ diagnostizierten Fernmetastasen wurden 3 an den jeweiligen Metastasierungsorten operiert, wobei hier nur bei einem Fall kurativ therapiert werden konnte.

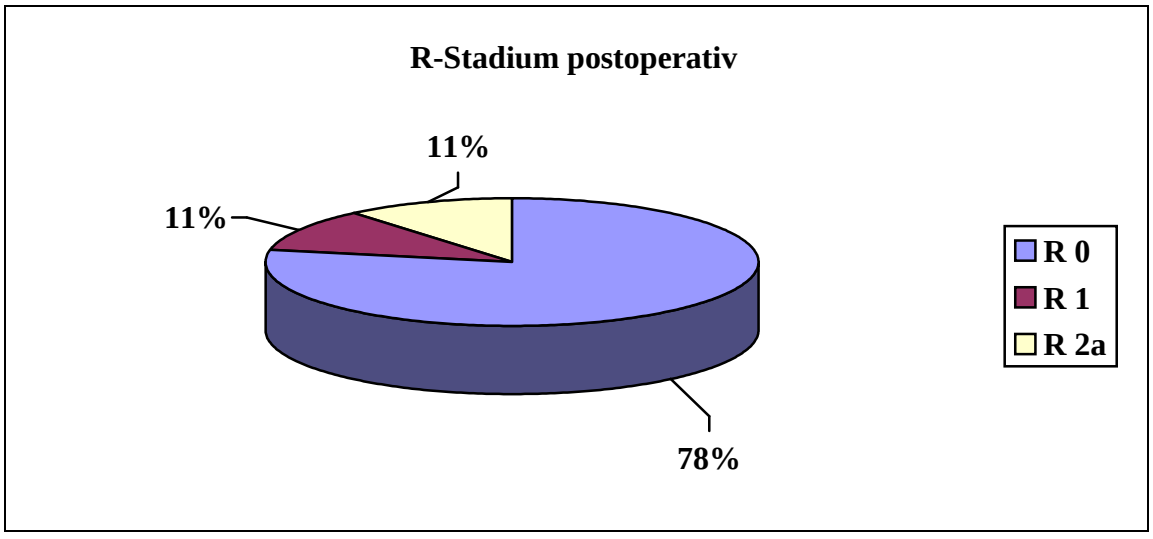

Abbildung 18: R-Stadium postoperativ

3.7 Nachsorge

Den Leitlinien entsprechend wurde in unserem Patientenkollektiv die Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms vorgenommen. Falls die Patienten für die Nachsorge nicht in der Universitätsklinik Regensburg behandelt wurden, konnten durch Kontaktierung der Hausärzte bzw. weiterbehandelnden Ärzte die Daten weitgehend erfasst werden.

3.7.1 Thyreoglobulin-Kontrolle

Hierzu wurde bei 55 Patienten innerhalb der ersten 10 Monate die Nachsorge mit Kontrolle des Tg- Spiegels begonnen. Bei 7 Patienten (11 %) wurde keine entsprechende Nachsorge unternommen. Hierunter waren 2 Patienten mit anaplastischem, 2 mit medullärem und 3 mit follikulärem Karzinom. In 27 Fällen (44 %) wurde 6 Monate postoperativ der Wert bestimmt, bei 9 schon nach einem Monat, bei 7 nach 7 Monaten, bei jeweils 4 Fällen nach 4 bzw. 8 Monaten, bei 2 nach 3 Monaten und bei jeweils einem Patienten nach 5 bzw. 10 Monaten. Eine Veranschaulichung erfolgt in folgender Grafik:

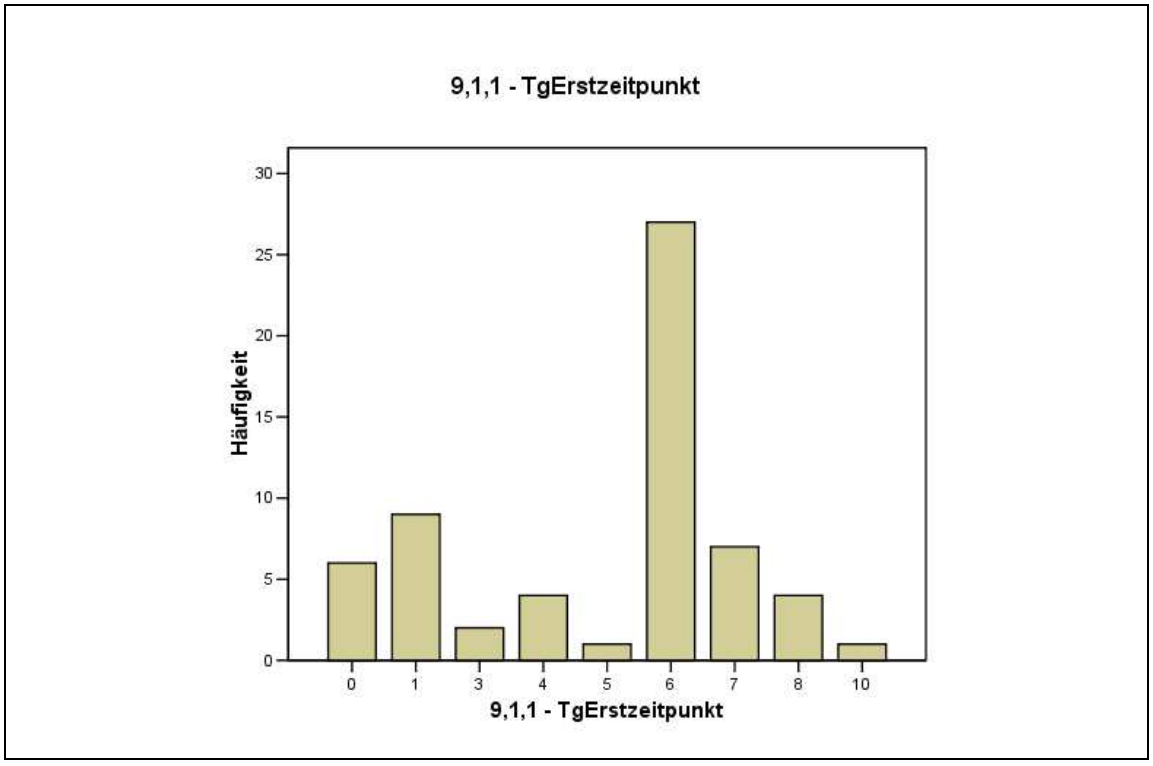

Abbildung 19: Erstzeitpunkt der Tg-Kontrolle

In unserem Patientengut konnten die Tg-Kontrollen bis zu 12 Jahre nach der Operation verfolgt werden.
Die pathologischen Werte sanken im Verlauf deutlich, normale Befunde waren ansteigend. Leichte Veränderungen zeigten sich v.a. erst ab dem 8. Jahr nach der Operation.
Vergleicht man die Tg-Kontrollen im Nachbeobachtungszeitraum unseres Kollektivs hinsichtlich der T-Kategorie, so stellt man fest, dass bei den T4-Patienten v.a. bis zum 6. Jahr postoperativ pathologische Werte in absteigender Zahl vorgefunden wurden, danach jedoch normale Werte überwogen. T3-Patienten hingegen zeigten in den ersten Jahren einen Abfall der pathologischen Werte, allerdings mit einem erneuten Anstieg ab dem 4. Jahr.

3.7.2 Sonographie

Die postoperative Sonographie wurde bei 38 Patienten (61 %) bereits im ersten Monat nach der Operation durchgeführt. Bei 6 Patienten fehlte die sonographische Nachsorge. Im zweiten Monat postoperativ wurde bei 8 Fällen sonographiert, bei 7 Fällen erst nach 4 Monaten. Jeweils ein Patient wurde nach 3, 6 bzw. 12 Monaten untersucht.

Anhand der Verlaufsbeobachtung lässt sich auch hier die sonographische Nachsorge in den 12 Beobachtungsjahren analysieren. Es ist deutlich zu erkennen, dass pathologisch und leicht veränderte Befunde bereits ab dem 4. Jahr nach der Karzinomoperation deutlich zurückgingen und normale Untersuchungsbefunde überwogen.
T3- und T4-Patienten hatten im Beobachtungszeitraum von 12 Jahren einen vergleichbaren Verlauf der Kurven. Es konnten keine auffälligen Unterschiede herausgestellt werden.

3.7.3 Feinnadelpunktion

Bei der Nachsorgemöglichkeit mit der Feinnadelpunktion ist festzustellen, dass bei 6 Patienten auf jene zurückgegriffen wurde. Im ersten Jahr postoperativ wurden 2 Patienten punktiert, wobei bei einem T4-Patienten ein stark pathologisch veränderter Wert diagnostiziert werden musste. Im zweiten Jahr wurden 3 Patienten untersucht, hier war ein Ergebnis bei einem T4-Patienten leicht pathologisch verändert. Die

Kontrollpunktion eines T4-Patienten 4 Jahre nach der Operation brachte ein nicht-pathologisches Ergebnis.

3.7.4 Radiojod-Ganzkörperszintigraphie

Da sich die Radiojod-Ganzkörperszintigraphie sehr gut eignet um verbliebenes Schilddrüsengewebe bzw. jodspeichernde Metastasen zu erkennen, wurde bei 52 Patienten (84 %) diese Nachsorgemethode angewandt. Hierbei war, wie in folgender Grafik zu erkennen, der Erstzeitpunkt bei 47 % der Fälle schon im ersten Monat postoperativ, bei 27 % im zweiten Monat und bei den übrigen innerhalb des ersten halben Jahres.

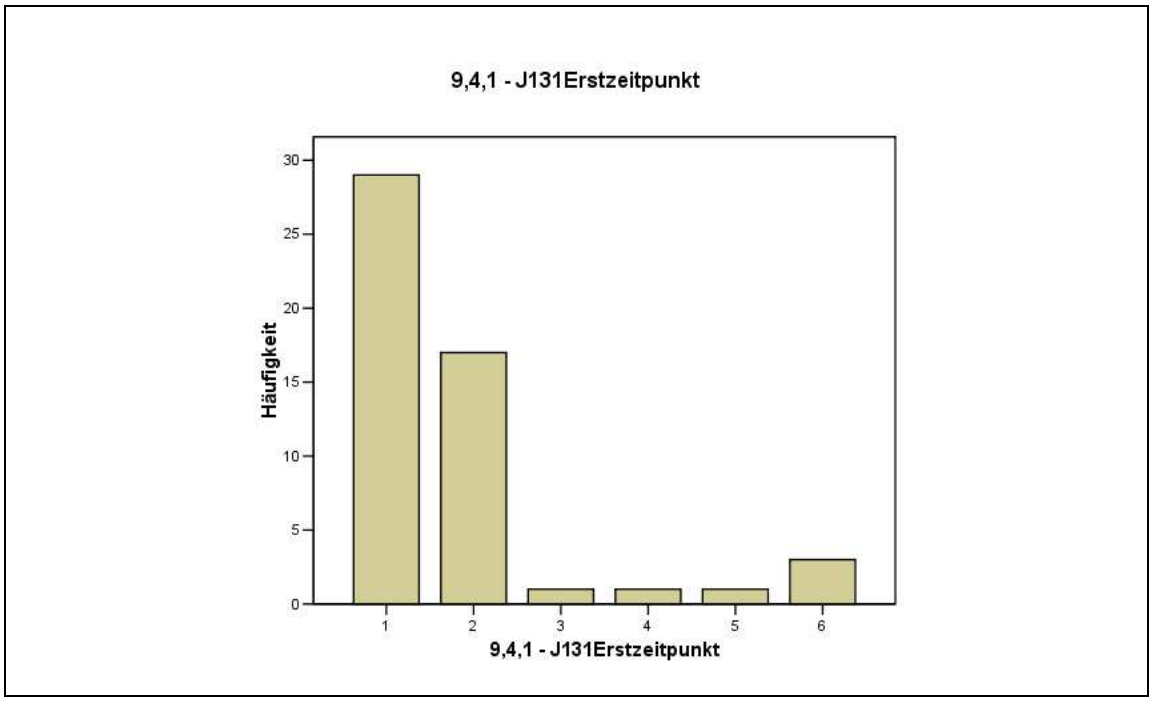

Abbildung 20: Erstzeitpunkt der RJ-Szintigraphie

Den Leitlinien zur postoperativen Kontrolle von Schilddrüsenkarzinomen entsprechend nahm auch bei der RJ-Szintigraphie bereits ab dem dritten Jahr die Anzahl der Kontrolluntersuchungen stetig ab.

Wo im ersten Jahr bereits noch 50 Patienten untersucht wurden, sind es im 4. Jahr im Vergleich nur noch 8. Normale Befunde überwogen im Verlauf der Nachsorgejahre, allerdings wurden sowohl im 5., als auch im 9. und 10. Jahr pathologische Befunde erhoben.

In den ersten 4 Jahren wurden vermehrt bei T4-Patienten pathologische Untersuchungsergebnisse erbracht, wobei dann im weiteren Verlauf normale Befunde überwiegen. T3-Patienten hingegen zeigten ab dem 5. Jahr einen deutlichen Anstieg pathologischer Szintigraphien.

3.7.5 ^{201}Thallium-Szintigraphie

Insgesamt 76 % aller Patienten unterzogen sich in der Nachsorge einer ^{201}Thallium-Szintigraphie, wobei bei 42 % der Erstzeitpunkt bereits im ersten Monat nach der Karzinomoperation war. Innerhalb des ersten Jahres postoperativ wurden 34 % untersucht, die weiteren Untersuchungen ereigneten sich innerhalb der ersten zwei Jahre, bei einem Patienten 94 Monate nach der Operation.
Auch hier ist zu erkennen, dass die Anzahl der Nachsorgeuntersuchungen deutlich im Verlauf sank. Im Verlauf überwogen normale Untersuchungsbefunde, allerdings zeigte sich im 5. Jahr ein deutlicher Anstieg der pathologischen Befunde.
Auffällig ist hier, dass in den ersten Jahren bei den T4-Patienten pathologische Befunde stets erbracht wurden, sich bei T3-Patienten hingegen im 3. und 5. Jahr ein Peak zeigte.

3.7.6 TI-Tc-Szintigraphie

Der Erstzeitpunkt dieser Untersuchungsmethode war bei 34 von den insgesamt 39 Patienten bereits im ersten Monat postoperativ. Hiervon war bei 26 Patienten die Untersuchung ohne pathologischen Befund und bei 11 verdächtig. Im zweiten und zehnten Jahr nach der Operation wurden zwei bzw. ein Patient untersucht, die Ergebnisse waren hierbei jedoch nicht pathologisch. 92 % der T3-Patienten hatten eine unauffällige Untersuchung im ersten Jahr, bei den T4-Patienten hingegen nur 58 %.

3.7.7 Octreotid-Szintigraphie

Diese Szintigraphie-Technik wurde lediglich bei 7 Fällen (11 %) zur Tumornachsorge angewandt. Die Erstzeitpunkte waren sehr unterschiedlich mit einem Minimum von einem und einem Maximum von 87 Monaten. Im Durchschnitt erfolgte diese Methode 38 Monate postoperativ. Bei 5 Untersuchungen konnte ein stark pathologischer Befund festgestellt werden (1.Jahr postoperativ T4-Patient, 2. und 3. Jahr T3-Patient, 5. Jahr

T4-Patient, 7. Jahr T3-Patient), bei 3 eine leichte Veränderung. Nur eine Untersuchung verlief ohne Auffälligkeiten.

3.7.8 MRT (Magnetresonanztomographie)

Die MRT musste bei 16 Patienten (26 %) zur Tumornachsorge herangezogen werden. Auch hier waren die Zeitpunkte der erstmaligen Untersuchung nach der Karzinomoperation sehr verschieden und reichten von einem bis zu 72 Monaten postoperativ. Der Mittelwert lag hier bei 16 Monaten.

Die Anzahl der untersuchten Patienten bleibt hier im Verlauf etwa gleich, wobei pathologische Befunde in den ersten 5 Jahren bei bis zu 50 % der untersuchten Personen zu finden waren. Dies und die geringe Anzahl an untersuchten Patienten deuten darauf hin, dass das MRT v.a. erst bei Verdacht auf einen möglichen pathologischen Befund herangezogen wird. Bezüglich der TNM-Klassifikation lassen sich hier keine eindeutigen Unterschiede wegen der geringen Anzahl an untersuchten Patienten machen.

3.7.9 PET (Positronenemissionstomographie)

Um nicht-jodspeichernde Metastasen zu detektieren stellt in der Nachsorge die F-18-FDG-PET eine geeignete Methode dar. 30 Patienten wurden hiermit kontrolliert, der Erstzeitpunkt war durchschnittlich nach 18 Monaten.
Im Vergleich zu den bisherigen Untersuchungsmethoden ist bei der PET deutlich zu erkennen, dass pathologische Werte generell in den meisten Untersuchungsjahren überwogen, wobei normale oder nur leicht veränderte Werte meistens bei weniger als 50 % der untersuchten Patienten vorlagen.
Bei den T3-Patienten, die untersucht wurden, waren sehr oft pathologische und zweifelhafte Ergebnisse im gesamten Zeitraum zu erkennen. Allerdings wird auch deutlich, dass bei T4-Patienten in einem Zeitraum von 8 Jahren immer pathologische Befunde auftraten und zweifelhafte die normalen deutlich überwogen.

3.7.10 CT (Computertomographie)

Die Computertomographie musste bei 39 Patienten (63 %) in der Zeit nach der Operation zur Verlaufskontrolle herangezogen werden. Hierbei wurde das erste CT durchschnittlich nach 12 Monaten durchgeführt.
Wie auch bei den vorigen Untersuchungsmethoden zu bemerken ist, nahm im Verlauf der Nachbeobachtungsjahre die Anzahl der untersuchten Patienten stetig ab. Allerdings überwogen auch wie bei der PET die pathologisch veränderten Befunde.
Bei T3-Patienten waren auch in den ersten Jahren pathologische Befunde auffällig, allerdings fanden diese vermehrt ab dem 5. Jahr. Bei T4-Patienten ist sogar in den ersten Jahren ein stetiges Vorhandensein prominent und zwar deutlich mehr als bei den T3-Patienten. Ab dem 7. Jahr wurden hier nur noch 2 Patienten untersucht, beide hatten pathologische CTs.

3.7.11 Radiologische Diagnostik

In der weiteren Verlaufskontrolle wurde in 50 Fällen eine Röntgenuntersuchung vollzogen (81 %). Der Erstzeitpunkt war hier im Durchschnitt 5 Monate nach der Karzinomoperation, im Median nach 2 Monaten.
Wie bisher beobachtet nahm im Verlauf auch die röntgenologische Kontrolle ab. Allerdings muss hier bemerkt werden, dass die normalen Befunde stets bei über 60 % der Untersuchungen überwogen, pathologische Befunde sogar ab dem 8. Jahr nicht mehr vorhanden waren. So bemerkt man auch, dass bei den T4-Patienten die pathologischen Befunde in dem Maß abnahmen, wie die normalen Befunde anstiegen. Das gleiche gilt in ähnlichem Ausmaß auch für die T3-Patienten.

In folgender Abbildung sind alle Nachsorgeuntersuchungen wie MRT, PET, CT und Röntgen gesammelt, angegeben in jeweiligem Prozentsatz der pathologischen Ergebnisse der untersuchten Patienten.

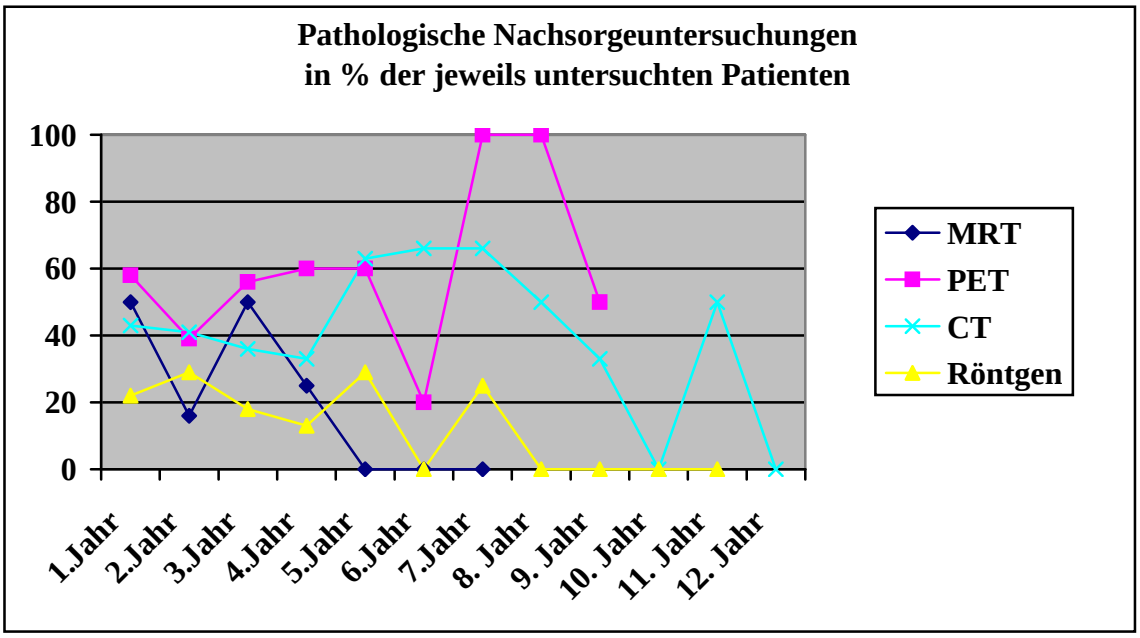

Abbildung 21: Pathologische Nachsorgeuntersuchungen

3.7.12 T_3-Kontrolle

Um den Funktionszustand möglicher Schilddrüsenreste bzw. die Wirkungsweise der Hormontherapie zu kontrollieren, wurde bei 89 % der Patienten der T_3-Laborwert bestimmt. Die erste Kontrolle erfolgte im Durchschnitt nach 1,4 Monaten, d.h. dass im 1. Monat postoperativ bereits bei 48 der 55 Patienten dieser Wert bestimmt wurde. Zu bemerken ist, dass während sämtlicher Laboruntersuchungen die jeweiligen Werte stets im Normbereich lagen, es also keine nennenswerten Veränderungen gab, da 92 % aller Patienten nach der Operation durch Schilddrüsentherapeutika auf optimale Werte eingestellt wurden. Die Kontrollen der Laborparameter erfolgten im 1. Jahr durchschnittlich 4,1 mal (Median 4,0), im 2. Jahr 4,0 mal (Median 4,0), im 3. Jahr 2,8 mal (Median 2,0) und in den weiteren Jahren stetig abfallend.

Vergleicht man direkt die T3- mit den T4-Patienten fällt auf, dass das Ausmaß an Behandlungen im Verlauf des Beobachtungszeitraums ähnlich war, d.h. dass T4-Patienten nicht öfter untersucht wurden als T3-Patienten.

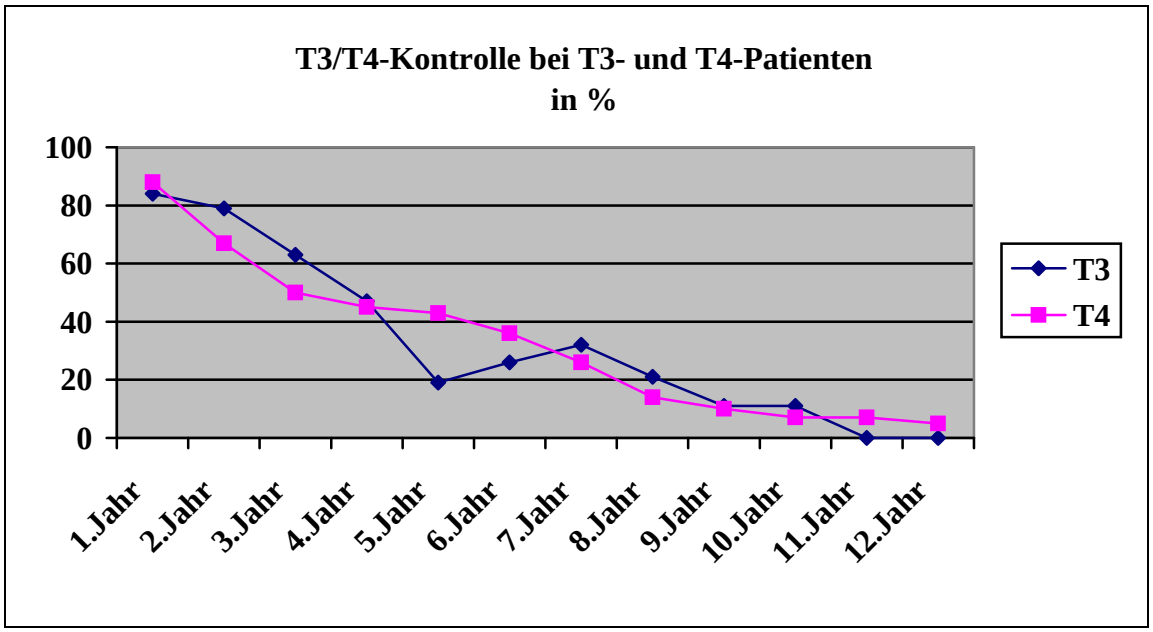

Abbildung 22: T_3/T_4 – Kontrolle bei T3- und T4-Patienten

3.7.13 T_4-Kontrolle

Wie bereits im letzten Punkt erläutert treffen jene Aussagen auch auf die Kontrolle der T_4-Laborwerte zu. Da in allen Fällen nicht nur T_3, sondern auch T_4 im Blut bestimmt wurde können alle Werte aus 3.7.12 übernommen werden.

3.7.14 Calcitonin-Kontrolle

Da Calcitonin dient als Tumormarker v.a. zur Verlaufskontrolle des medullären C-Zell-Karzinoms. Bei 14 Patienten (23 %) wurde der Calcitoninspiegel in der Nachsorge bestimmt, allerdings war hierunter ein einziger Patient mit medullärem Karzinom. Hierbei lag der Erstzeitpunkt im Schnitt bei 3 Monaten postoperativ, wobei bei 9 der Patienten bereits im ersten Monat der Spiegel gemessen wurde.
Im ersten Jahr wurden 13 der 14 Patienten untersucht, hierbei waren allerdings 77 % der bestimmten Werte ohne pathologischen Befund. Pathologische Befunde traten hierbei bei T4-Patienten auf. Lediglich im 4. und 5. Jahr mussten zwei (T_3- und T_4-Patient) bzw. ein pathologischer Laborwert (T_4-Patient) gemessen werden, die Nachsorge bis zum 11. Jahr verlief dann ohne Auffälligkeiten.

3.7.15 CEA-Bestimmung

CEA ist ein Tumormarker, der ebenso wie Calcitonin auf ein Rezidiv oder Metastasen des medullären Schilddrüsenkarzinoms hinweisen kann. In 6 % aller Fälle wurde der Marker bestimmt, wobei der erste Zeitpunkt der Bestimmung bei 3 Patienten nach einem Monat und bei einem Patienten nach 4 Monaten war.
Hinsichtlich des Verlaufs kann festgestellt werden, dass im ersten Jahr noch bei 3 Patienten kontrolliert wurde, wobei hier noch 66 % der Befunde pathologisch waren (zwei T4-Patienten), im zweiten Jahr hingegen waren die Werte bereits normal. Bis zum 5. Jahr konnten noch teilweise pathologische Werte bestimmt werden, die immer bei T4-Patienten zu finden waren, ab dem 6. Jahr waren die Untersuchungen immer ohne pathologischen Befund.

3.7.16 Nachsorgeabbruch

Bei 13 Patienten (21 %) war die Datenerfassung nicht ausreichend, d.h. es waren keine weiteren Daten von den behandelnden Hausärzten, Kliniken oder der Universitätsklinik vorhanden. Der Abbruch der Datenerfassung erfolgte im Median nach 13,9 Monaten (Mittelwert 17,0), wobei das Minimum bei 1,1 und das Maximum bei 63,3 Monaten lag. Die jeweiligen Gründe konnten nicht recherchiert werden. Von diesen 13 Patienten waren 3 (23 %) T3-Patienten, 10 (77 %) hingegen T4-Patienten. Bezogen auf die Gesamtzahl an T3- und T4-Patienten bedeutet dies, dass 16 % aller T3- und 24 % aller T4-Patienten die Nachsorge vorzeitig beendeten.

3.8 Komplikationen

Die jeweiligen Komplikationen wurden sowohl durch die operative Maßnahme, als auch durch die anschließende Therapie verursacht. Bei insgesamt 3 Patienten (5 %) traten keine Komplikationen oder Beschwerden im postoperativen Verlauf auf.

3.8.1 Operationsbedingte Komplikationen

Zu starken Adhäsionen kam es bei 5 Patienten, Stridor konnte bei einem Patienten festgestellt werden. In 39 % aller Fälle trat postoperativ Dyspnoe auf, in 26 % Heiserkeit und in 23 % eine Änderung des Schluckverhaltens. Trotz Bemühen um eine Schonung des N.laryngeus recurrens erlitten 8 Patienten (13 %) eine passagere Recurrensparese, wobei erwähnt werden muss, dass durch eine HNO-ärztliche Untersuchung bereits präoperativ bei 5 Patienten eine Schädigung des Nervus diagnostiziert wurde. Diese wurden jedoch zur Berechnung der Recurrenspareserate nicht miteinbezogen. Eine permanente Parese über einen Zeitraum über 6 Monate trat hingegen nicht auf. Eine passagere Parese des N.laryngeus recurrens sowie des N.laryngeus superior trat hingegen bei einem Patienten (2%) auf. Komplikationen wie Stridor und permanenter Hypoparathyreoidismus mussten lediglich in jeweils einem Fall beobachtet werden. Der Hornersche Symptomenkomplex sowie die permanente Hypokalzämie fand sich bei jeweils 2 Patienten (3 %), die passagere Hypokalzämie hingegen bei insgesamt 4 Patienten (7 %). Als Hypokalzämie wurden in unserer Untersuchung alle Fälle miteinbezogen, welche laborchemisch unmittelbar postoperativ eine unter 2,1 mmol/l erniedrigte Kalziumkonzentration im Blut aufwiesen. Die Hypokalzämie verschwand in der Regel innerhalb 2 Wochen postoperativ und wurde vorübergehend durch Kalziumgaben ausgeglichen.

3.8.2 Komplikationen im weiteren Krankheitsverlauf

Im weiteren Behandlungsverlauf traten jeweils bei einem Patienten eine Knochenmarksdepression, Fieber und Auftreten eines neuen Tumors auf. Jener Tumor entsprach einem Nebenschilddrüsenadenom. Zu einem reduzierten Allgemeinzustand kam es bei 13 Patienten, ebenso viele brachen wie bereits oben erwähnt die Therapie im Beobachtungszeitraum ab, was einem Anteil von 21 % entspricht.

3.8.3 Komplikationen bedingt durch Radiojodtherapie

Die Hauptnebenwirkungen der Radiojodtherapie sind wie bereits oben erwähnt passagere Blutbildveränderungen, Geschmacksstörungen, Speicheldrüsenschwellung oder –fibrose.
Eine passagere Thrombozytopenie fand sich bei insgesamt 10 Patienten (16 %), eine Sialadenitis und Sicca-Symptomatik durch die Fibrose der Speicheldrüsen bei jeweils 6 Patienten.
Da vor Beginn der Radiojodtherapie die Schilddrüsenhormonsubstitution abgesetzt werden muss, traten letztendlich bei 35 Patienten (56 %) durch Hypothyreose bedingte Beschwerden auf. Hierzu zählten Müdigkeit, Appetitmangel, Obstipation, Beinödeme, Kopfschmerzen, Kälteempfindlichkeit, Depressionen und Haarausfall.

3.8.4 Komplikationen bedingt durch Chemotherapie

Normalerweise können bei der Chemotherapie von Schilddrüsenkarzinomen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Haarausfall und Infektanfälligkeit auftreten. In unserem Patientengut hatte keiner der 4 mit einer Chemotherapie behandelten Patienten Beschwerden dieser Art. Bei 2 Patienten wurde explizit der reduzierte Allgemeinzustand und Abgeschlagenheit erwähnt, die beiden anderen klagten über Schluckbeschwerden.

3.8.5 Komplikationen bedingt durch Strahlentherapie

Insgesamt mussten sich 23 Patienten einer Strahlentherapie unterziehen. Typische Beschwerden waren hierbei Druckgefühl am Hals, Schluckbeschwerden, Hauterythem, Übelkeit, Strahlenmukositis, Heiserkeit und Mundtrockenheit.

3.9 Gesamtbeurteilung

Um ein abschließendes Bild der Nachsorge unserer Patienten zu erhalten, wurde am Ende des Fragebogens genau auf den Verlauf der Krankheit und die Lebensqualität der Patienten eingegangen.

3.9.1 Gesamtbeurteilung am Tag der Bogenerfassung

Am jeweiligen Tag der Bogenerfassung wurde der weitere Krankheitsverlauf jedes Patienten bestimmt. Eine Vollremission erreichten hierbei 23 Patienten (37 %), eine Vollremission mit residuellen Auffälligkeiten hingegen 4. Von einer Teilremission mit mindestens 50 % Tumorrückgang konnte in 5 Fällen gesprochen werden. Eine klinische Zustandsbesserung allerdings ohne Teilremission fand sich bei einem Patienten, keine Änderung im Genesungsverlauf ebenfalls bei einem Patienten. Divergentes Geschehen, also Remission an einer und Progredienz an anderer Lokalisation, traf auf insgesamt 8 Patienten zu, eine generelle Progression des Krankheitsverlaufs bei 7. Eine Kombination von divergentem Geschehen und Progression konnte bei 13 Fällen festgehalten werden.

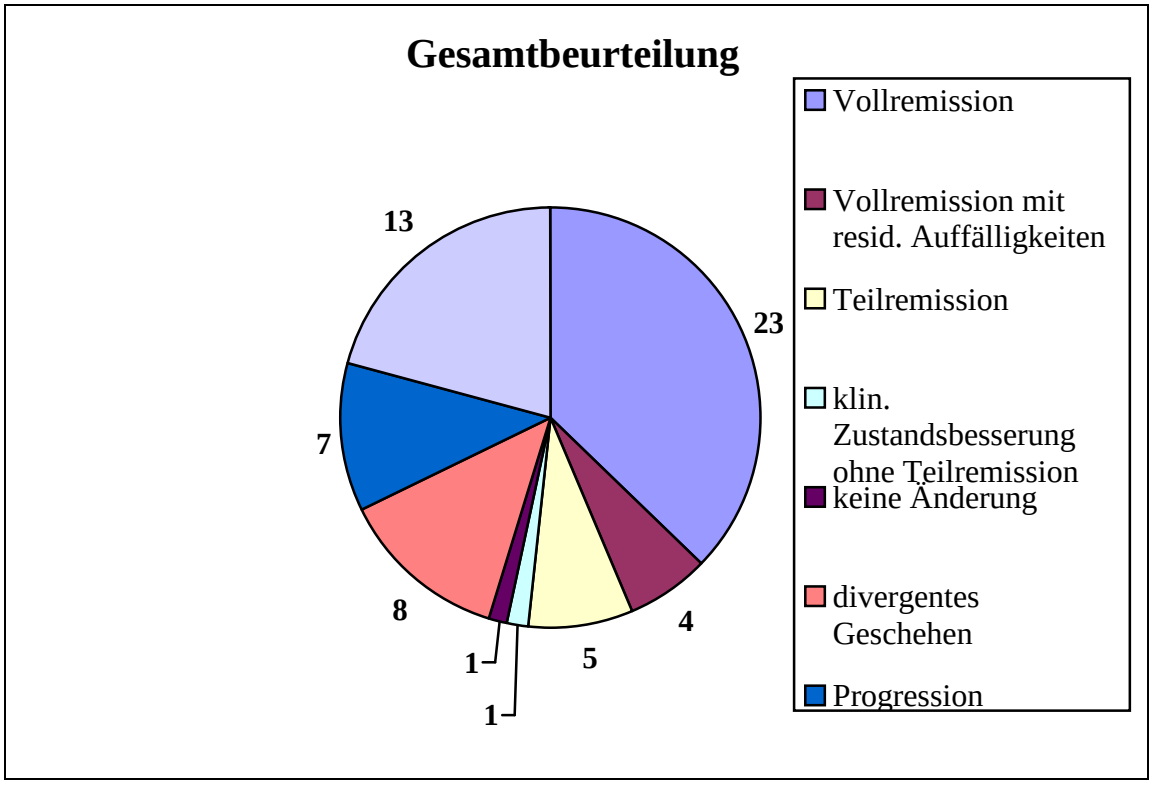

Abbildung 23: Gesamtbeurteilung am Tag der Bogenerfassung

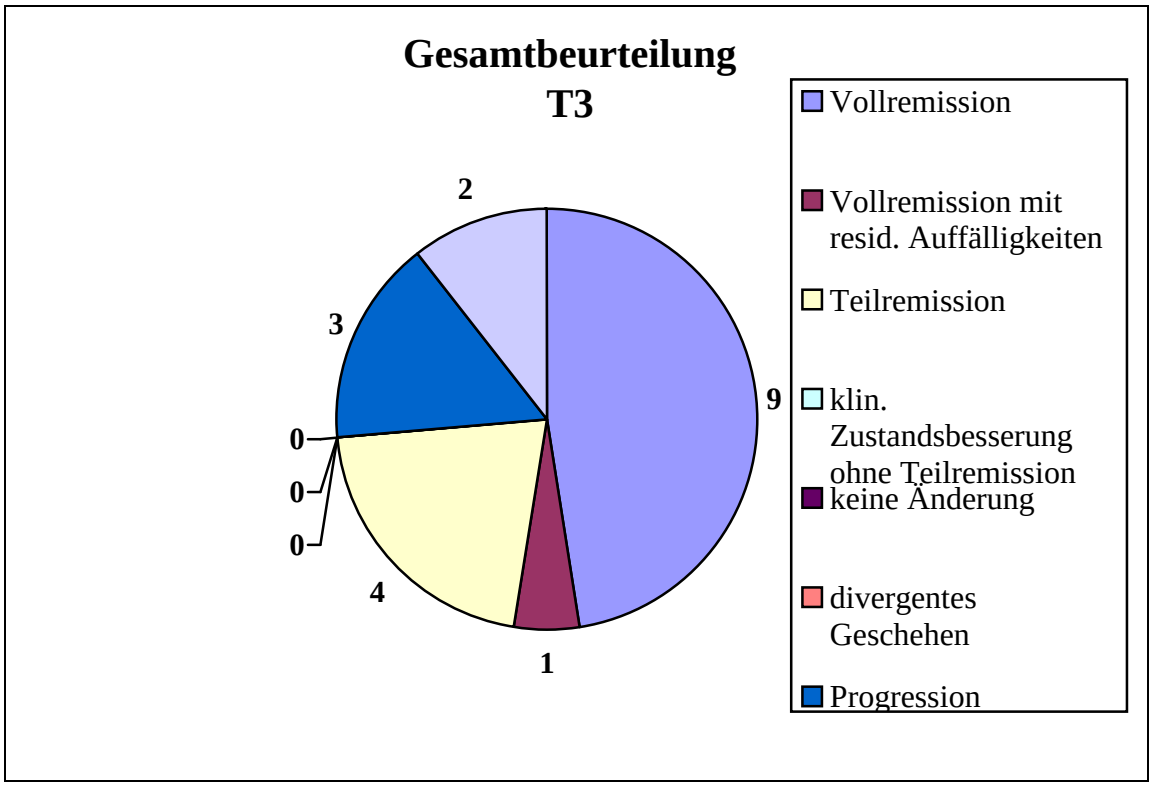

Abbildung 24: Gesamtbeurteilung T3

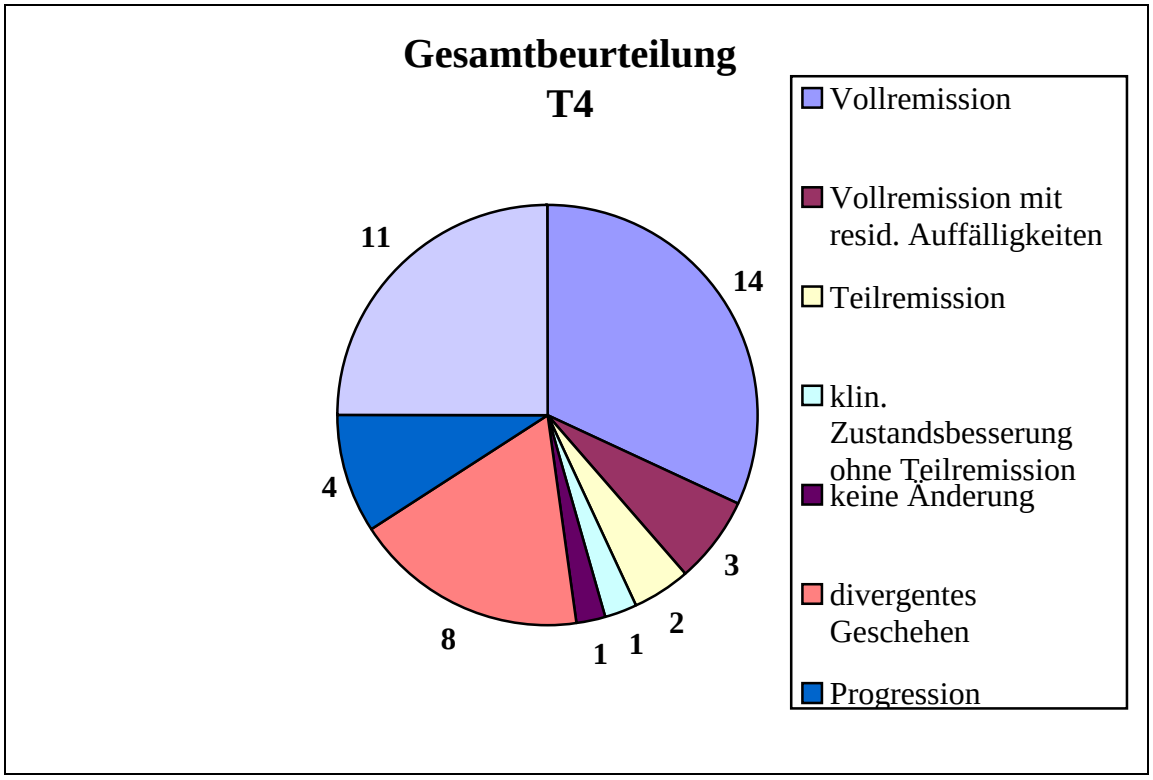

Abbildung 25: Gesamtbeurteilung T4

Wie in obiger Abbildung zu erkennen, unterschieden sich die T3- und T4-Patienten auch hinsichtlich ihrer Gesamtbeurteilung am Tag der Bogenerfassung. Zu einer Vollremission kam es bei 47 % der T3-, jedoch nur 33 % der T4-Patienten. Zu einer Vollremission mit residuellen Auffälligkeiten gelangten 5 % der T3- und 7 % der T4-Patienten. Eine Teilremission erreichten 21 % der T3er, dagegen nur 2 % der T4er. Sowohl eine klinische Zustandsbesserung als auch keine Änderung im Krankheitsverlauf kam bei jeweils 2 % der T4-Patienten vor. Divergentes Geschehen hingegen fand sich nur bei T4-Patienten, hier jedoch bei 19 %. Von einer Progression musste bei 16 % der T3- und 9 % der T4-Patienten gesprochen werden. Zu einer Kombination beider kam es in 11 % aller T3-Fälle, dagegen in 26 % aller T4-Fälle.

3.9.2 Lebensqualität nach dem ECOG-Schlüssel

Obiger Erläuterung folgend, definiert der ECOG-Schlüssel die Lebensqualität der Tumorpatienten nach der Operation und im weiteren Beobachtungsverlauf. (Einteilung: 0: keine Probleme; 1-4: ansteigende Beschwerdesymptomatik; 5: Tod; 9: unbekannt) Ein Patient konnte 13 Jahre beurteilt werden. 12 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, davon 10 bereits während der ersten 3 Jahre postoperativ. Über 40 % der Patienten waren im Verlauf jeweils beschwerdefrei, leichte Einschränkungen im Alltag waren in den ersten zwei Jahren zu beobachten.

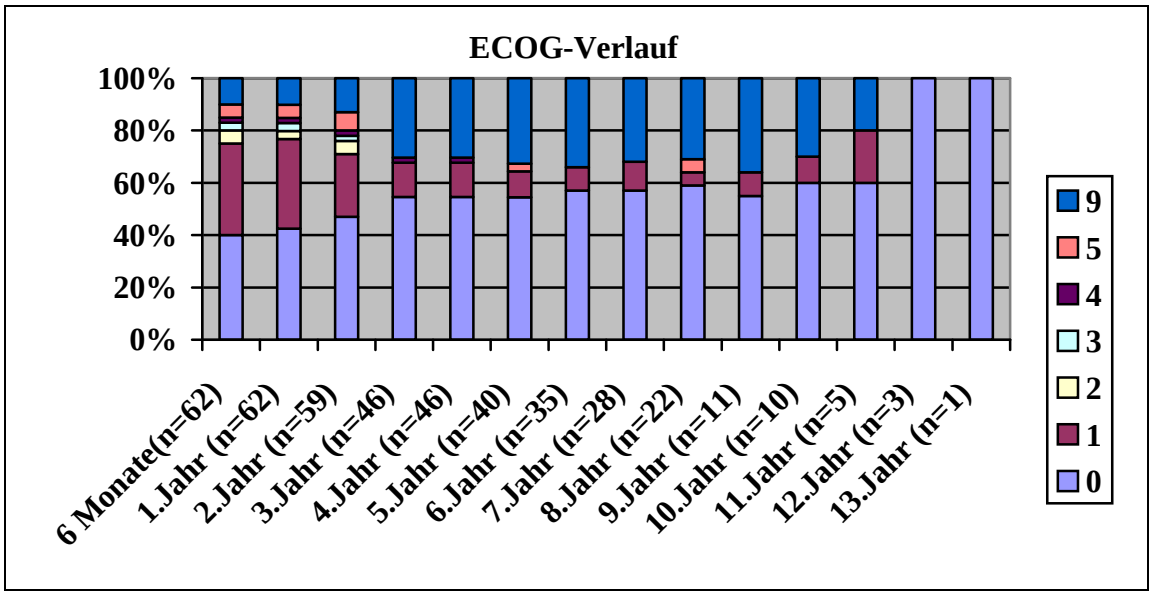

Abbildung 26: Beurteilung der Lebensqualität nach dem ECOG-Schlüssel

Auch hinsichtlich der Tumorklassifikation ließen sich Unterschiede darstellen. Dabei ist zu bemerken, dass die Beschwerdefreiheit bei T3-Patienten von 37 % auf 53 % anstieg, bei T4-Patienten hingegen 43 % auf 36 % abfiel. Bei beiden hingegen war bei leichten Beschwerden Grad 1 ein Abfall zu erkennen. Nur bei T4-Patienten wurden in den ersten 6 Monaten postoperativ weitere Beschwerden angegeben. Auffallend war zudem, dass bei T4-Patienten nach 6 Monaten 4 % verstorben sind, als letzter Wert bei 26 % die 5 eingetragen wurde, die ein Versterben kennzeichnet.

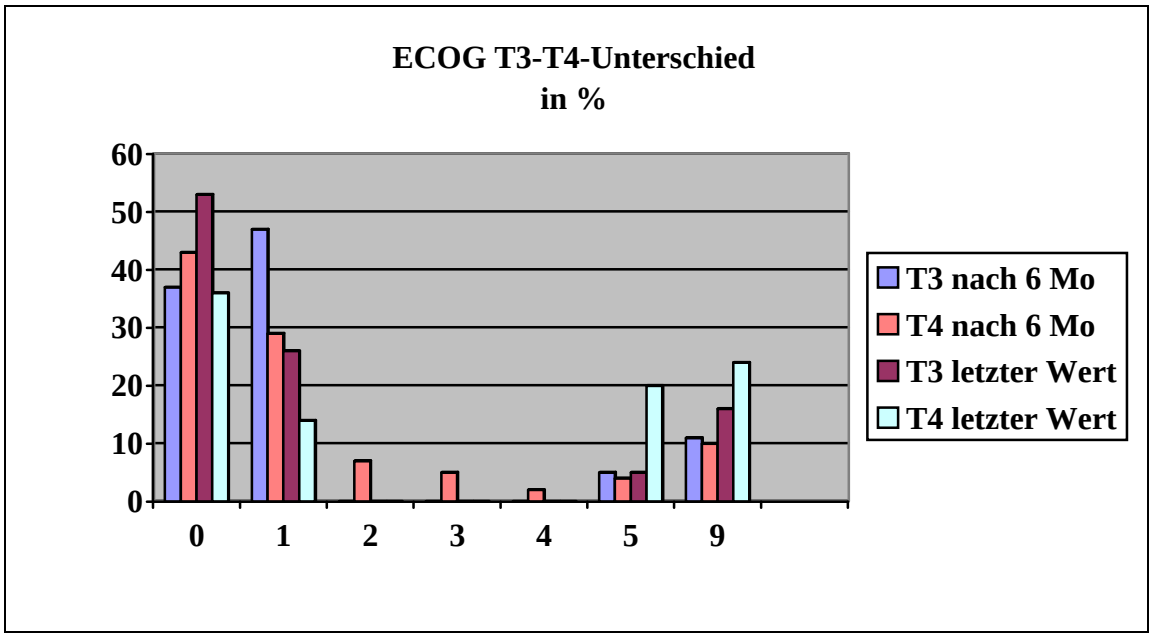

Abbildung 27: ECOG-Unterschied T3-T4

Auch im Bezug auf die histologischen Subtypen der Schilddrüsenkarzinome konnten Unterschiede festgestellt werden. Von den insgesamt 5 Patienten mit anaplastischem Karzinom verstarben 2 innerhalb der ersten 6 Monate, jeweils ein Patient war in Kategorie 1, 3 und 9. Insgesamt verstarben 3 Patienten. Bei den 5 C-Zell-Karzinomen hatten 2 eine leichte postoperative Einschränkung, als letzten Wert ebenfalls zwei und einer ohne Beschwerden. Nach 6 Monaten befanden sich bei den follikulären Karzinompatienten 10 von insgesamt 22 in Kategorie 1, 7 waren beschwerdefrei, ein Patient verstarb, die Restlichen waren in Kategorie 2 und 3. Als letzten Wert hatten 4 die 1, 8 die 0 und 5 verstarben insgesamt. Die beiden Patienten mit Mischtumor hatten sowohl am Anfang, als auch als letzten Wert eine leichte Einschränkung der Lebensqualität. 17 Patienten mit papillärem Karzinom hatten postoperativ keine Beschwerden, 6 eine leichte Einschränkung, einer war sowohl in Kategorie 2 als auch in

4. Insgesamt verstarben 4 Patienten mit papillärem Karzinom, 3 hatten als letzten Wert eine leichte Einschränkung und 16 Patienten waren ohne jegliche Beeinträchtigungen.

3.9.3 Outcome

Hinsichtlich des weiteren Verlaufs konnten bei 47 Patienten exakte Daten erfasst werden. Bei 13 Patienten hingegen war trotz Nachforschungen bei Hausärzten eine Ergänzung der fehlenden Datensätze nicht möglich. Bei 2 Patienten ist nicht klar, ob sie mit oder ohne Tumor leben. Somit lässt sich sagen, dass 23 Patienten (37 %) erfolgreich behandelt werden konnten und zum Zeitpunkt der Datenerfassung tumorfrei lebten, wovon 10 T3-Patienten und 13 T4-Patienten waren. 12 Patienten waren jedoch immer noch Tumorpatienten, hierunter 4 T3- und 8 T4-Patienten. 2 Patienten, beide T4, verstarben im weiteren Verlauf, allerdings nicht wegen des noch vorhandenen Schilddrüsenkarzinoms, sondern an anderen Nebenerkrankungen. Letztendlich verstarben am Schilddrüsenkarzinom in unserem Patientengut insgesamt 10 Patienten, 1 Patient T3 und 9 Patienten T4, woraus sich eine Sterberate von 16 % ergibt.
Lebend ohne Tumor waren am Tag der Bogenerfassung 53 % aller T3- und 31 % aller T4-Patienten. Lebend mit Tumor hingegen 21 % der T3- und 17 % der T4-Patienten. 5 % aller T4-Patienten starben an anderen Erkrankungen. Am Schilddrüsenkarzinom selbst starben hingegen 5 % der T3- und 21 % der T4-Patienten.

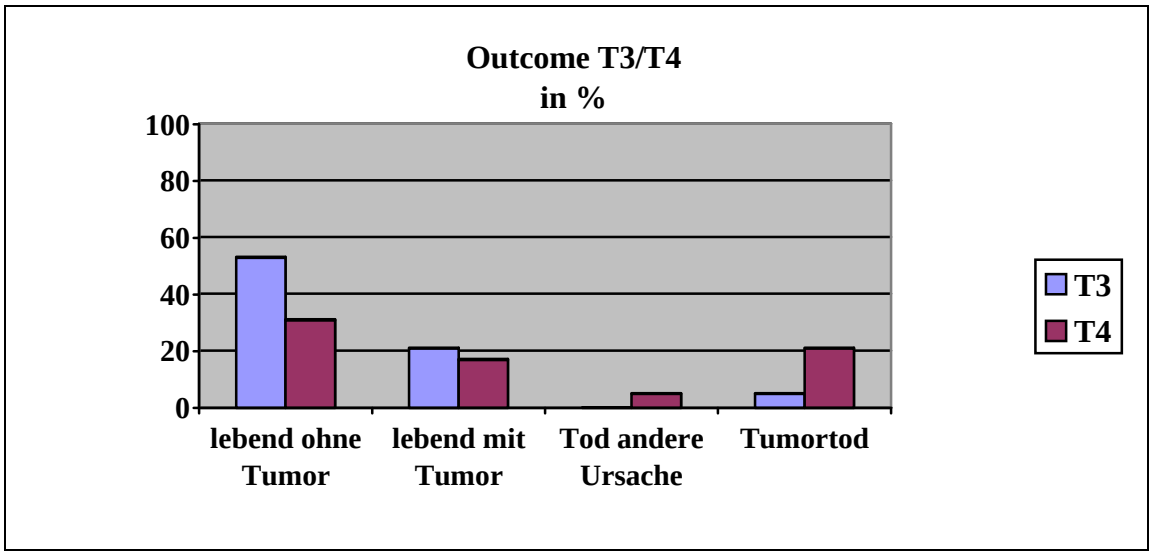

Abbildung 28: Outcome T3/T4

Betrachtet man gesondert die histologischen Untertypen so kann festgestellt werden, dass beim follikulären Karzinom 30 % der Patienten mit Tumor leben, 20 % ohne Tumor und weitere 20 % am Schilddrüsenkarzinom verstorben sind. Bei 6 Patienten konnte hierzu keine Aussage getroffen werden. Sowohl lebend mit, als auch lebend ohne Tumor sind beide Patienten mit Mischtumor. 2 Patienten mit papillärem Karzinom verstarben am Tumor, 2 weitere an anderen Nebenerkrankungen allerdings mit Tumor. Lebend ohne Tumor hingegen sind 18 Patienten (69 %), mit Tumor 1 Patient, 3 Fälle ungeklärt. 3 der 6 Patienten mit C-Zell-Karzinom sind am Leben, allerdings mit Tumor, auch hier bleiben 3 Fälle ungeklärt. 60 % (3 Patienten) der anaplastischen Karzinome führten zum Tumortod, 50 % der insulären Karzinome. Insgesamt wie oben erwähnt 13 Patienten brachen vorzeitig die Nachsorge ab, d.h. es fehlen hierzu auch die etwaigen Todesdaten.

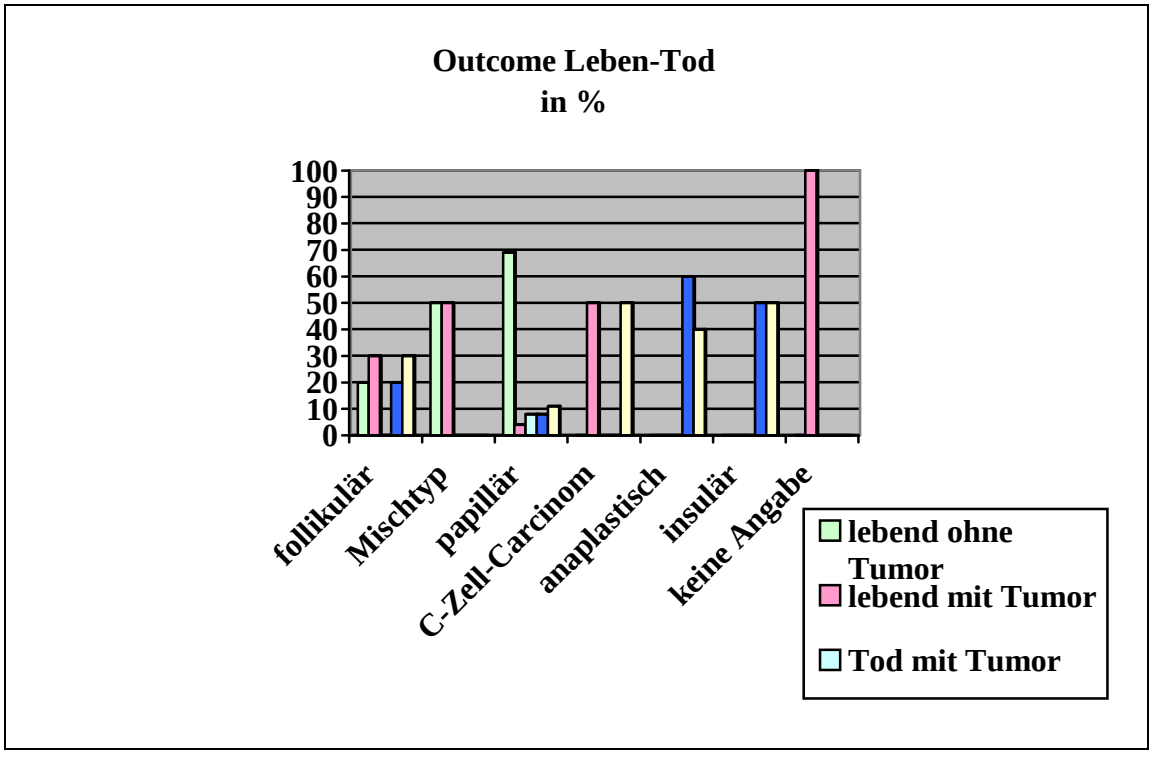

Abbildung 29: Outcome Leben-Tod

Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen fanden sich initial jeweils bei 20 % der follikulären Karzinome. Zu einem Lokalrezidiv kam es bei 30 %, zu einem Metastasenrediziv bei 70 %. Von den 2 Patienten mit einem Mischtumor kam es bei einem zu einem Lokalrezidiv, initiale Metastasen waren nicht vorhanden. Wie erwartet hatten 46 % der Karzinompatienten mit einem papillärem Tumor initial

Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen hingegen nur 8 %. Die Lokalrezidivrate betrug 4 %, die Metastasenrezidivrate 27 %. LK-Metastasen fanden sich beim C-Zell-Karzinom bei 3 Patienten, Fernmetastasen bei einem. Bei 2 Patienten kam es zum Metastasenrezidiv. 40 % der anaplastischen Karzinome wiesen sowohl initial Lymphknotenmetastasen als auch Lokal- und Metastasenrezidive auf. Initiale Fernmetastasen fanden sich bei 60 % der Patienten. Von den 2 Patienten mit insulärem Karzinom wies einer initial Lymphknotenmetastasen auf, der andere Fernmetastasen. Zu einem Metastasenrezidiv kam es allerdings in einem Fall. Der Patient ohne genaue Angabe des histologischen Karzinomtyps hatte initial Fernmetastasen und erlitt zudem ein Metastasenrezidiv.

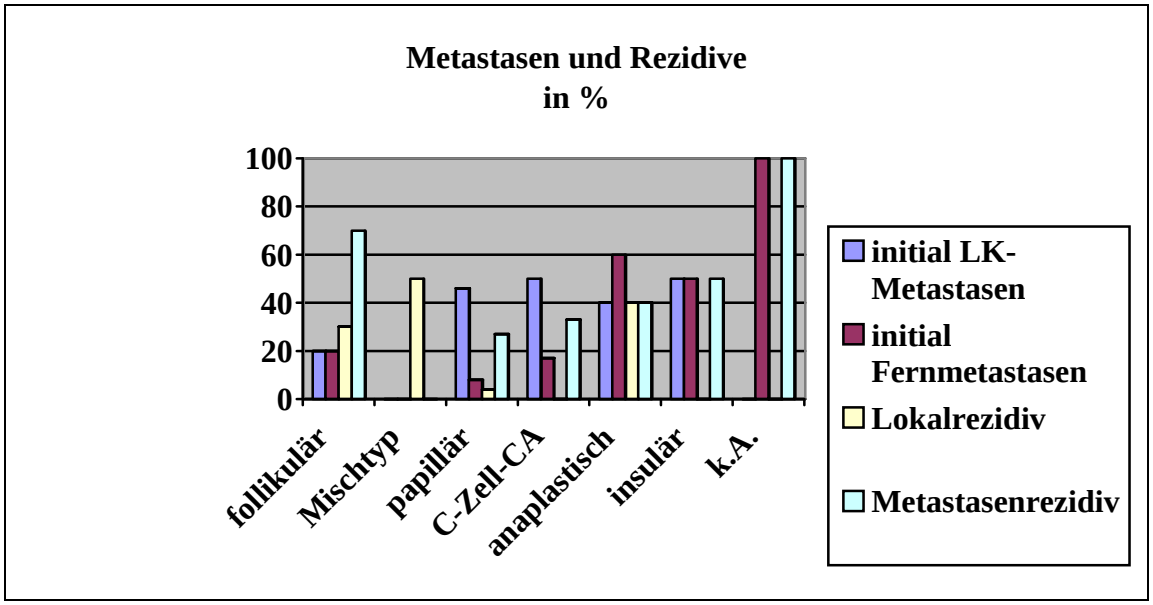

Abbildung 30: Metastasen und Rezidive je nach Tumorart

Betrachtet man nun die Metastasen- und Rezidivrate im Vergleich von T3- und T4-Patienten, so wird deutlich, dass in unserem Kollektiv 53 % aller T3- und 28 % der T4-Patienten initial bereits Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Initiale Fernmetastasen hingegen fanden sich bei 32 % der T3- und 14 % der T4-Patienten. Im Vergleich dazu kam es bei 11 % der T3-, dagegen bei 19 % der T4-Patienten zu einem Lokalrezidiv. Hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit von Metastasen fällt auf, dass 47 % der T4-, aber lediglich 37 % der T3-Patienten von einem Rezidiv betroffen waren.

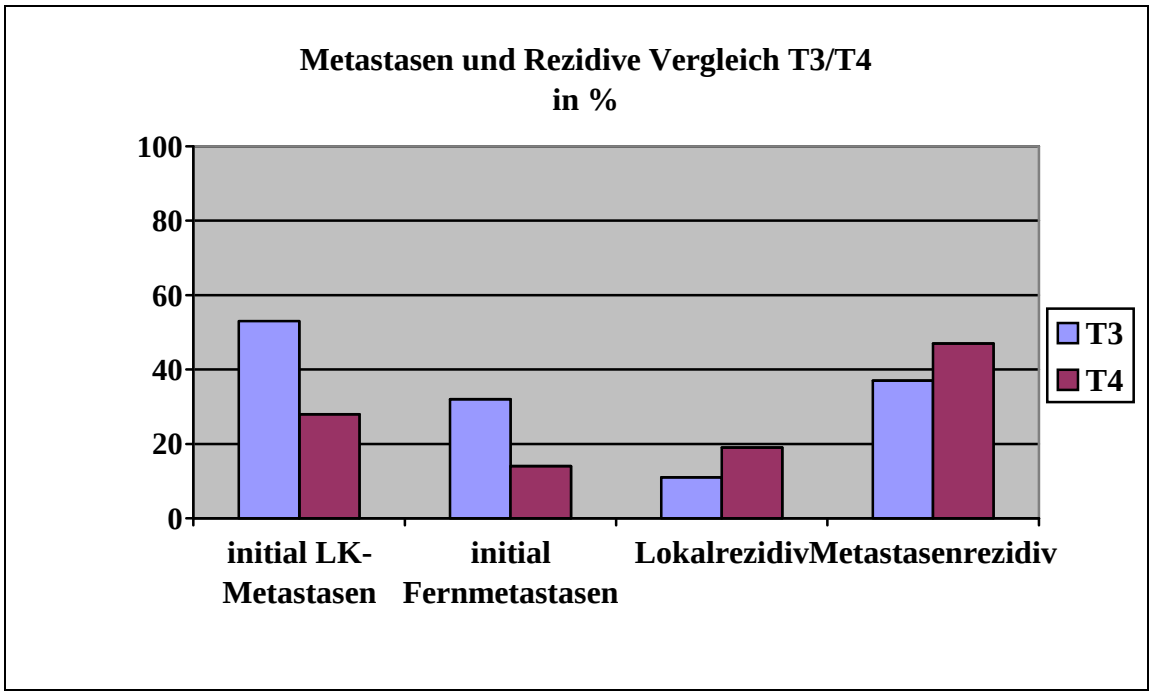

Abbildung 31: Metastasen und Rezidive im Vergleich T3/T4

In der folgenden Kaplan-Meier-Kurve ist die allgemeine Überlebensfunktion ohne genauere Differenzierung dargestellt. Bei der Überlebenszeitanalyse erfolgte die Berechnung der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis wie der Tumortod bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Mit der Kaplan-Meier-Methode ist dies auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume haben, wie in unserem Patientenkollektiv.

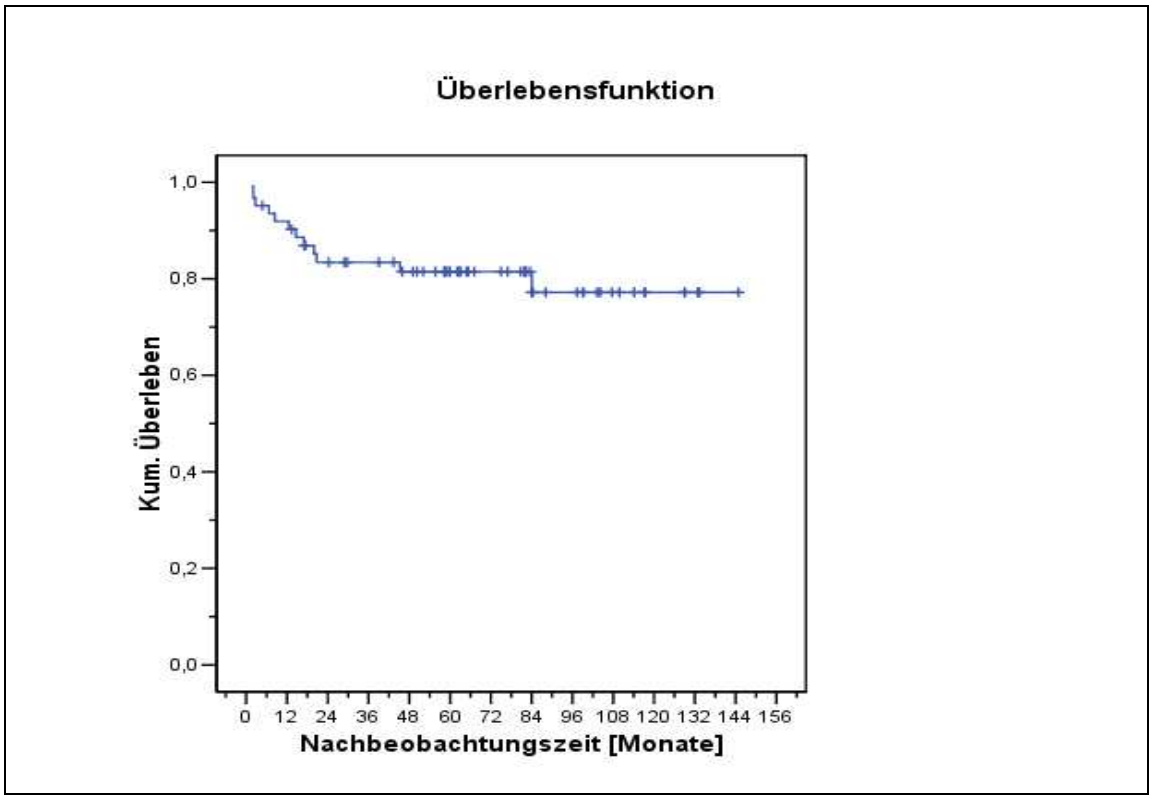

Abbildung 32: Überlebensfunktion gesamt

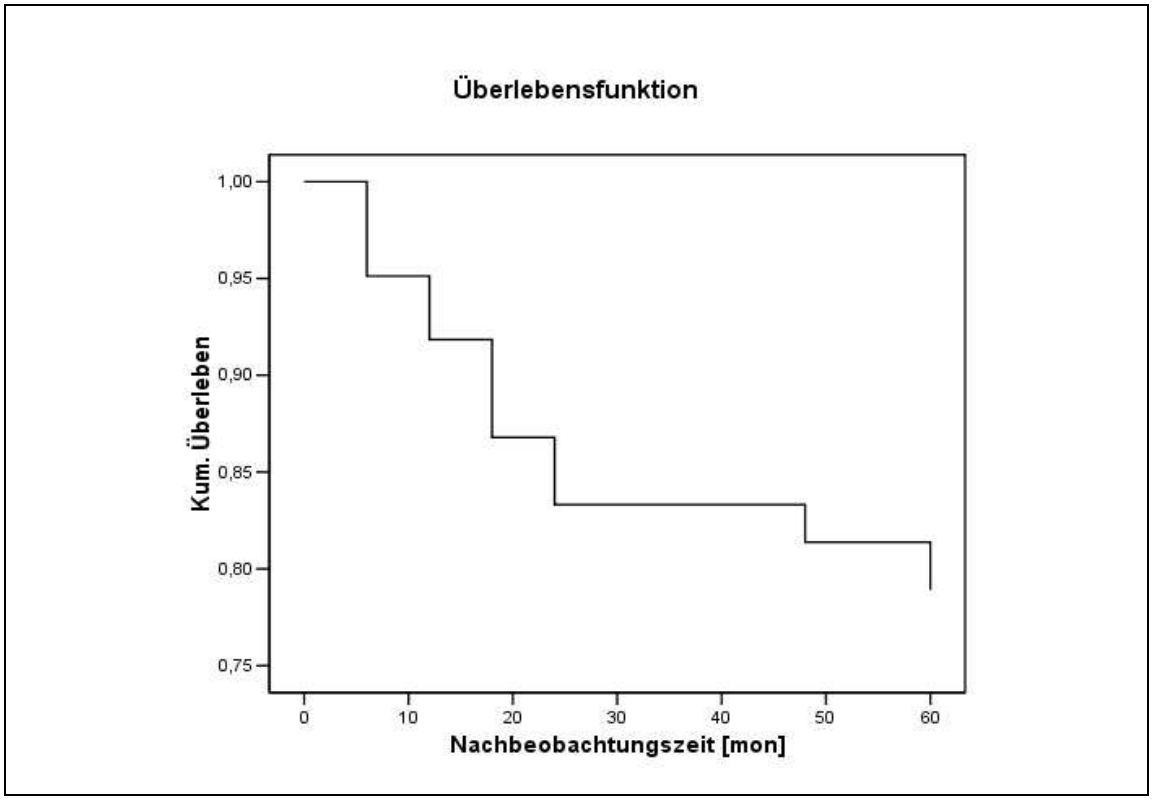

Abbildung 33: 5-JÜR

Zur weiteren Analyse des postoperativen Verlaufs eignet sich auch die Fünfjahresüberlebensrate (5-JÜR). Man bezeichnet damit den Anteil der Patienten mit einer bestimmten Krankheit, die 5 Jahre nachdem die Krankheit erkannt wurde, noch am Leben sind. In unserem Kollektiv beträgt die 5-JÜR aller Patienten 76 %.
Unterschiede bezogen auf die Nachbeobachtungszeit lassen sich auch bei den verschiedenen Tumorarten feststellen. Somit hat wie erwartet das anaplastisch Karzinom bei der Überlebenszeit einen Median von 14,7 Monate, das papilläre Karzinom hingegen 79,4 Monate, das follikuläre Karzinom 60,9 Monate und das medulläre Karzinom sogar 89. Mischtypen erreichen eine mediane Überlebenszeit von 36,7 Monaten und die insulären Schilddrüsentumoren schließlich 32,9.

Karzinomtyp	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum
follikulär	60,9	66,6	1,8	123,9
Mischtyp	36,7	36,7	13,4	60,0
papillär	79,4	71,9	6,7	144,9
C-Zell-Karzinom	89,0	76,2	4,8	114,2
anaplastisch	14,7	21,8	2,1	59,8
insulär	32,9	32,9	20,0	45,9

Tabelle 20: Überlebenszeit in Monaten nach Tumorart

Betrachtet man die Überlebensfunktion unseres Kollektivs hinsichtlich der histologischen Tumorarten, so wird klar, dass wie erwartet die anaplastischen Karzinome das geringste kumulative Überleben aufwiesen, gefolgt von den insulären Karzinomen. Patienten mit papillären Karzinomen scheinen anfangs ein besseres Überleben zu haben, stehen letztendlich jedoch auf gleicher Stufe wie die follikulären Karzinome. Mischtumore und C-Zell-Karzinome stehen im Bezug auf das kumulative Überleben an erster Stelle.
Ein Vergleich der Fünfjahresüberlebensraten zeigt, dass papilläre (5-JÜR = 78 %) und follikuläre Karzinome (5-JÜR = 80 %) ähnliche Überlebensraten zeigen, anaplastische und insuläre Karzinome jedoch nur eine 5-JÜR von 40 % bzw. 50 % aufweisen. Allerdings beträgt sowohl für Patienten mit C-Zell-Karzinom als auch mit einem Karzinom vom Mischtyp die 5-JÜR jeweils 100 %, was allerdings durch die geringe Anzahl an Patienten zu erklären ist (6 bzw. 2 Fälle).

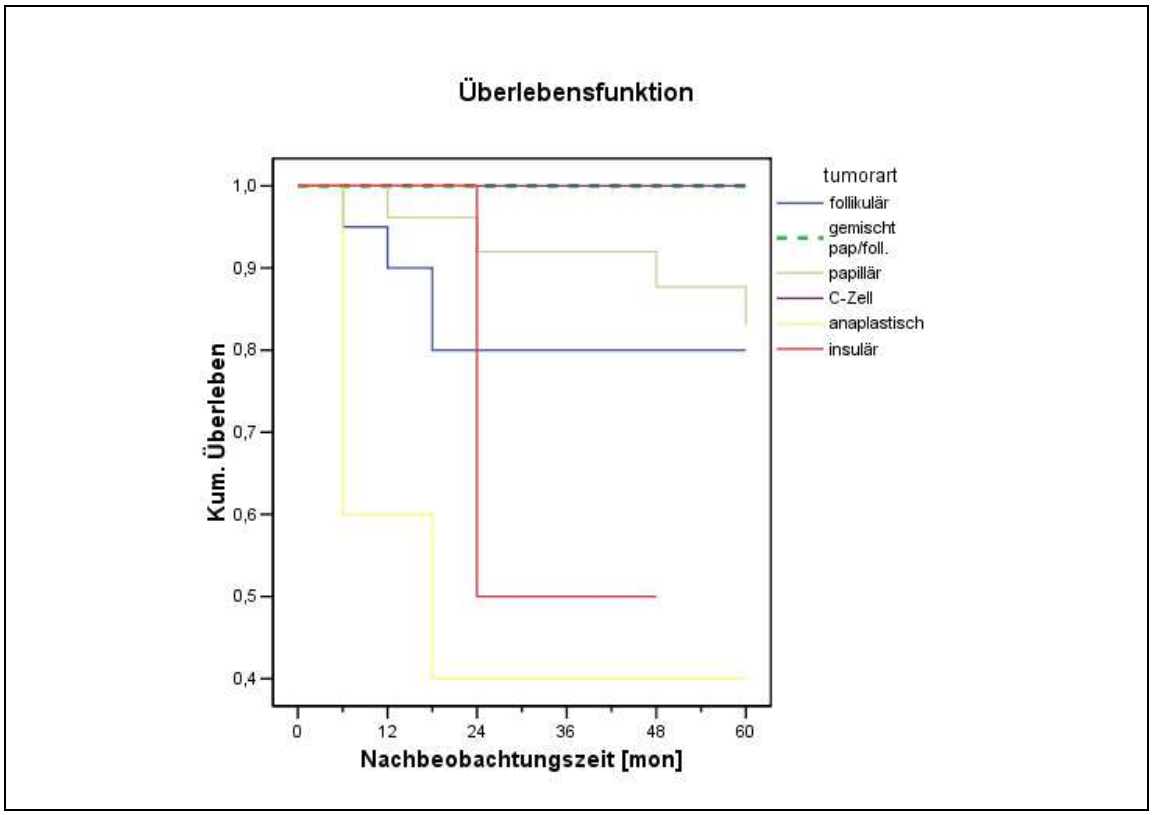

Abbildung 34: 5-JÜR bezogen auf histologische Tumorart

Bezieht man sich jedoch auf die verschiedenen T-Klassifikationen, so stellt sich heraus, dass bei T3-Patienten die mediane Nachbeobachtungszeit 63 Monate betrug (Durchschnittswert: 67; Minimum: 2; Maximum: 133), bei T4-Patienten hingegen nur 62 Monate (Durchschnittswert: 63; Minimum: 2; Maximum: 145).

Ein Vergleich der Nachbeobachtungszeiträume lässt sich hinsichtlich des organüberschreitenden Wachstums des Schilddrüsenkarzinoms ziehen. Wie bereits oben erläutert, litten an einem infiltrierendem Karzinom 20 Patienten (32 %) wobei hier eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 37,7 Monaten (Median 31,1; Minimum 1,8; Maximum 107,6) erreicht wurde. Im Gegensatz dazu erreichten Tumorpatienten ohne Infiltrationen einen durchschnittlichen Zeitraum von 74,1 Monaten (Median 76,0; Minimum 17,1; Maximum 144,9), was einen deutlichen Unterschied darstellt. Somit hatten Patienten ohne Infiltration ein signifikant besseres Überleben mit einer 5-JÜR von 95 % ($p = 0,00$), verglichen zur anderen Patientengruppe mit 34 %.

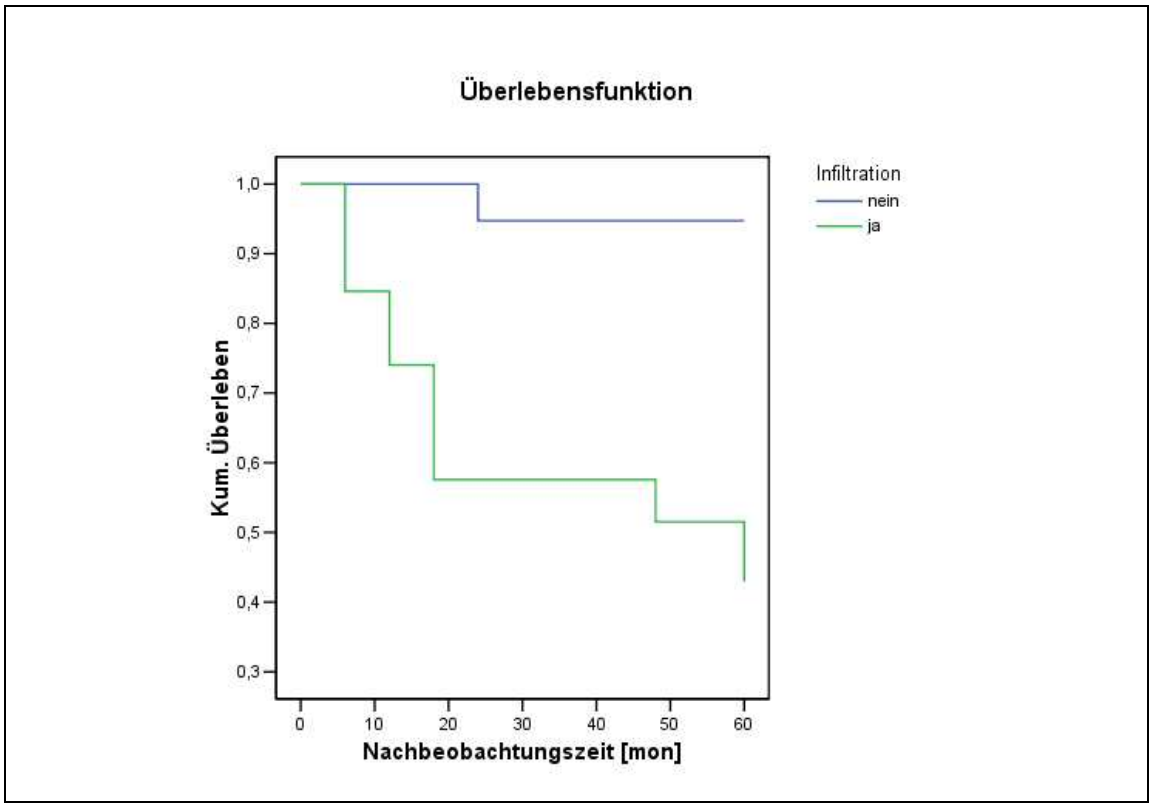

Abbildung 35: 5-JÜR bezogen auf organüberschreitendes Wachstum

Auch die Nachbeobachtungszeiträume bezogen auf die M-Klassifikation unterschieden sich im Patientengut. 51 Patienten wiesen keine Fernmetastasen auf (M0), 11 Patienten (18 %) mussten in der Tumorklassifikation nach TNM als M1 eingestuft werden. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug bei M0 68,8 Monate (Median 39,0; Minimum 1,8; Maximum 144,9), bei M1 hingegen 39,7 Monate (Median 39,0; Minimum 2,7; Maximum 84,1). Deutlich geht aus unten stehender Kurve hervor, dass Patienten mit Fernmetastasen eine überaus eingeschränktere Überlebensfunktion aufwiesen als Patienten ohne Fernmetastasen. Auch hier zeigten Patienten mit Fernmetastasierung eine signifikant schlechtere 5-JÜR ($p = 0,0054$) als Patienten ohne Metastasen. (M0: 5-JÜR = 87 %; M1: 5-JÜR = 55 %).

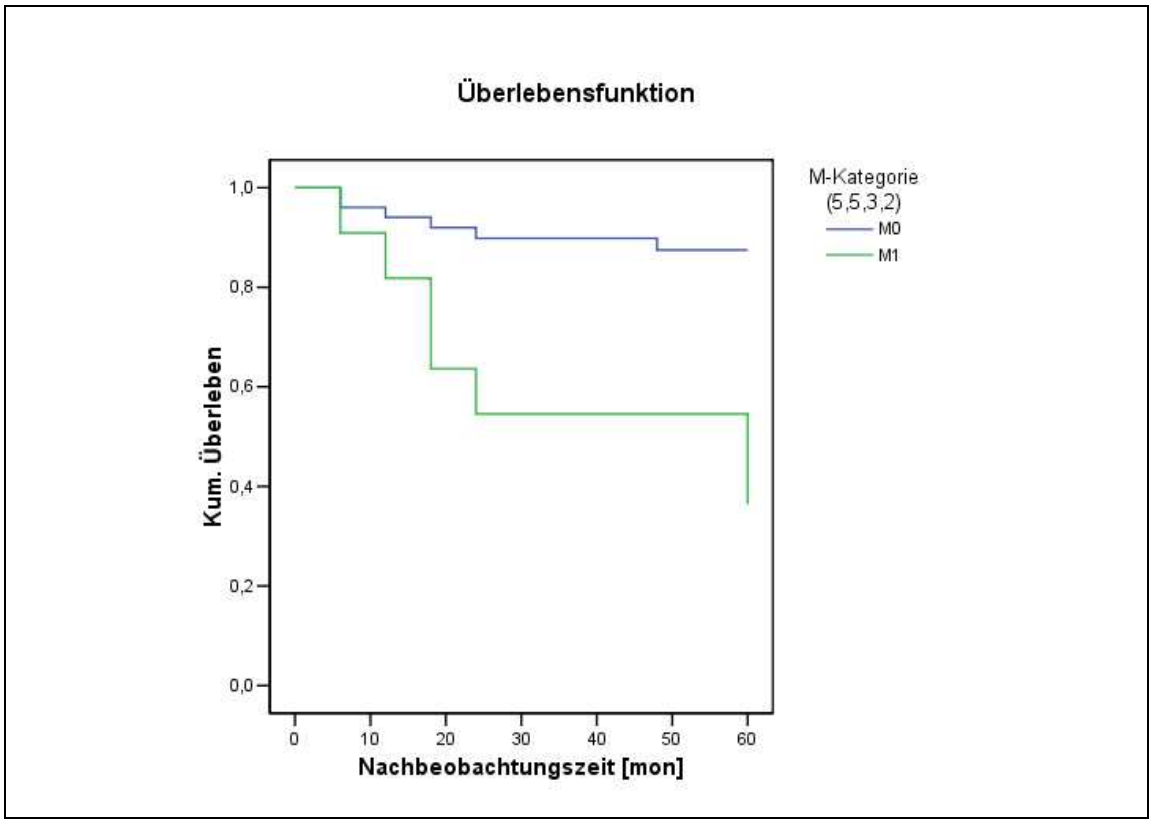

Abbildung 36: 5-JÜR bezogen auf M-Kategorie

In folgender Kurve ist zu sehen, dass Patienten, die postoperativ als R0 eingestuft werden konnten, eine deutlich bessere Überlebensfunktion aufwiesen. R2-resezierte Patienten hatten von Anfang an einen deutlich schlechteren Verlauf, nach 45 Monaten bereits ein kumulatives Überleben von 0,4. Vergleicht man die Fünfjahresüberlebensraten, so ergibt sich für R0-Patienten eine 5-JÜR von 91 %, bei R1 100 %, R2 43% und Rx 33 %.

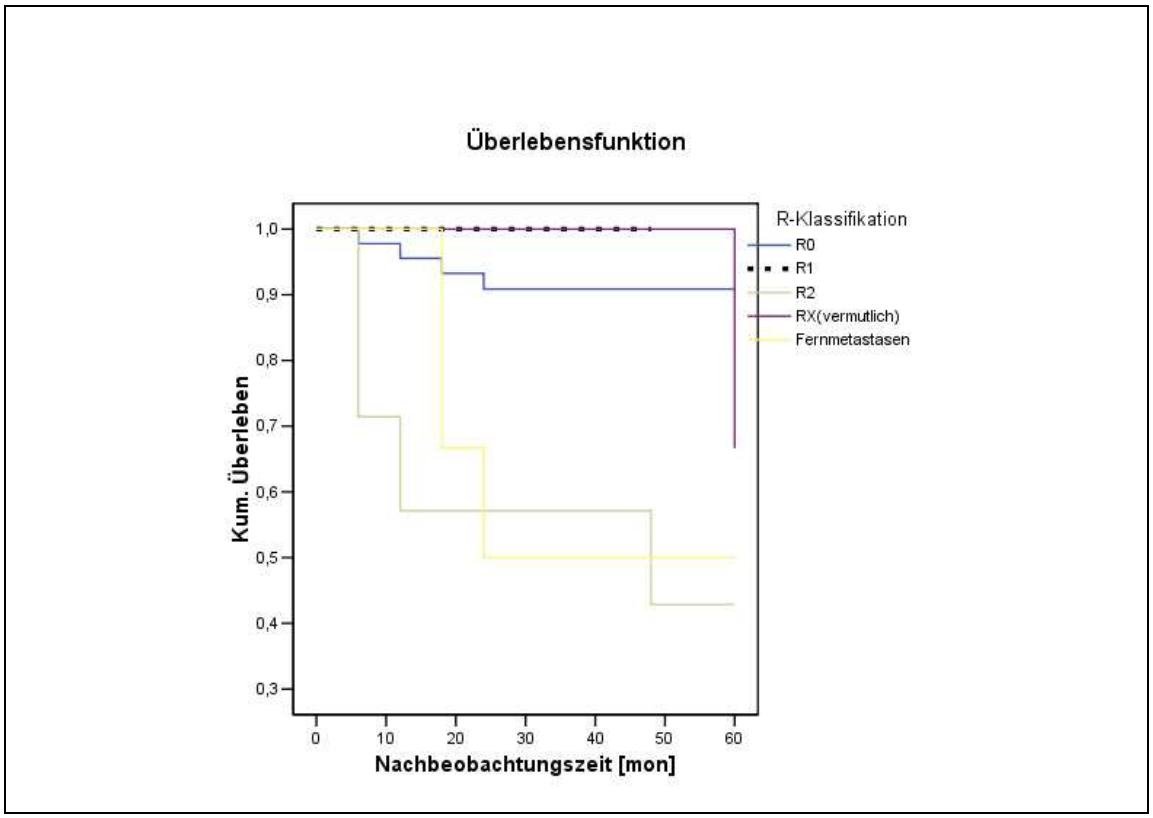

Abbildung 37: 5-JÜR bezogen auf R-Status

Die 5-JÜR von R1 ist allerdings nicht mit den anderen Werten vergleichbar, da die Nachbeobachtungszeit weniger als 5 Jahre betrug (siehe untenstehende Abbildung).

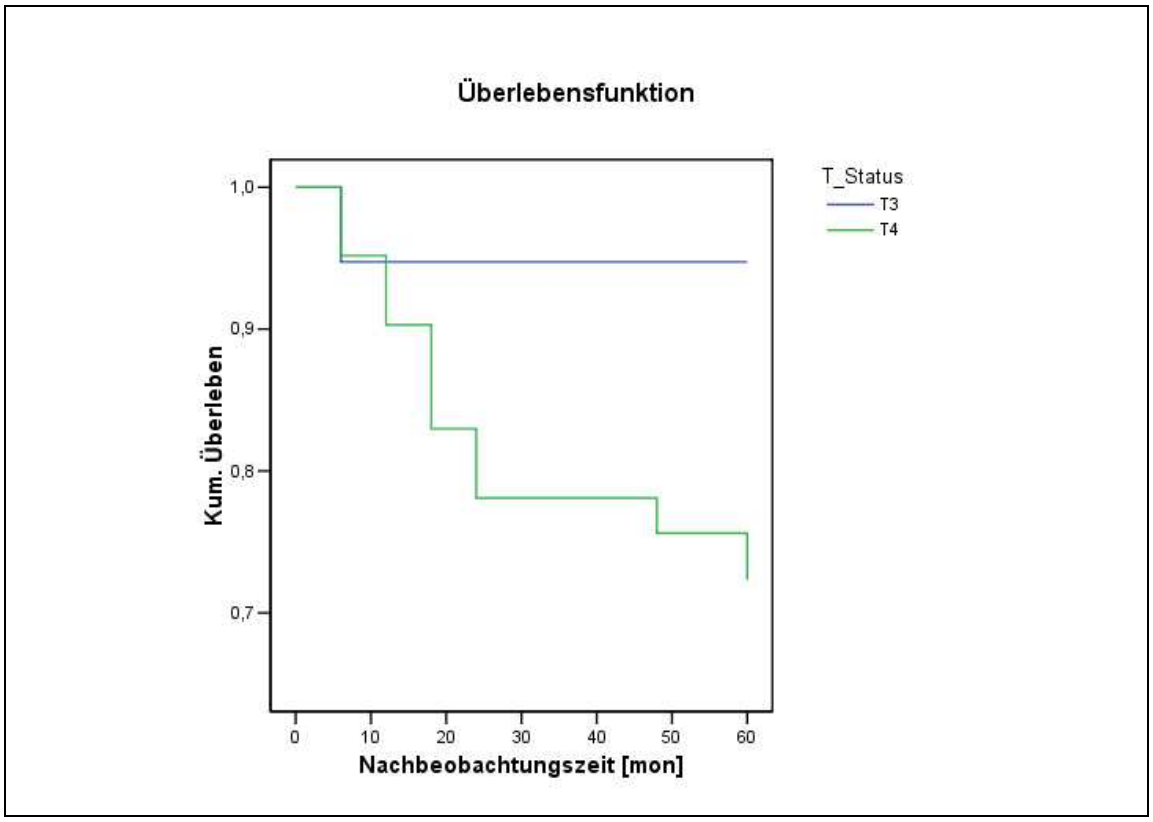

Abbildung 38: 5-JÜR bezogen auf den T-Status

Wie bereits zuvor zu erwarten war, hatten T3-Patienten eine deutlich bessere Überlebensfunktion als Patienten im Status T4. Aus der Kurve ist der deutliche Abfall gut ersichtlich. Allerdings haben T3-Patienten keine signifikant bessere 5-JÜR mit 93 % als T4-Patienten mit 69 % ($p = 0{,}1170$).

4 Diskussion

Im Folgenden wird zunächst das operative Vorgehen im Patientengut diskutiert. Neben den klassischen Operationsmethoden sind für den weiteren Verlauf auch die erfolgreiche Entfernung möglicher pathologischer Lymphknoten und das postoperative R-Stadium ausschlaggebend. So können Nachresektionen und Rezidivraten verringert werden.
Anschließend werden die angewandten Nachbehandlungsmethoden diskutiert, wobei hier Radiojodtherapie, Radiatio und postoperative Hormontherapie im Vordergrund stehen. Ebenso wird kurz auf weitere chirurgische Maßnahmen eingegangen.
In einem weiteren Punkt der Diskussion wird auf die Nachsorge der Karzinompatienten eingegangen. Hierbei soll auch der Unterschied hinsichtlich T3- und T4-Klassifikation berücksichtigt werden.
Besondere Aufmerksamkeit kommt den Komplikationen der verschiedenen Behandlungsarten zu.
Abschließend beschäftigen wir uns mit der Gesamtbeurteilung und dem Outcome in unserem Patientengut, wobei gezielt auf die T3/T4-Unterschiede eingegangen wird.

4.1 Operatives Vorgehen

4.1.1 Operationsmethode bei Schilddrüsenkarzinomen

In der Diskussion steht das Vorgehen bei differenzierten follikulären oder papillären Karzinomen die mehr als 80 % der Schilddrüsenmalignome ausmachen. Hierbei ist die Indikation zum Primäreingriff bei der Hälfte der Patienten ein verdächtiger Schilddrüsenknoten, bei 27 % ein bereits in einem Lymphknoten oder einer Fernmetastase histologisch gesichertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom. Zufallsbefunde finden sich in 23 % der Fälle (74). Die Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms besteht zunächst in einer möglichst totalen Thyreoidektomie mit zentraler Lymphadenektomie, bei Mitbeteiligung der Lymphknoten zusätzlich in einer Ausdehnung mit Dissektion der lateralen Kompartimente (35). Für dieses radikale Vorgehen sprechen eindeutig die Vermeidung von komplikationsträchtigen Rezidiveingriffen und die verbesserte Voraussetzung für die adjuvante Radiojodtherapie (8).

4.1.2 Operationsmethode eigenes Patientengut

Das am häufigsten angewandte Verfahren in unserem Kollektiv war die totale Thyreoidektomie, gefolgt von der Restthyreoidektomie nach vorhergegangenen Eingriffen mit kompletter Entfernung der Schilddrüse. Bezüglich der Identifikation und Schonung des N.laryngeus recurrens ergab sich, dass bei insgesamt 44 % der Fälle der Nerv dargestellt und geschont, ein intraoperatives Neuromonitoring bei 7 Patienten (11 %) durchgeführt wurde (30 % der ab 2000 operierten Patienten.) Laut M. Kunath et al sollte das intraoperative Neuromonitoring bei Rezidivoperationen und Malignomeingriffen routinemäßig angewendet werden (33). In Anbetracht der Tatsache, dass diese Methode erst seit 2000 in der Universitätsklinik Regensburg zur Anwendung kommt, kann davon ausgegangen werden, dass diese in Zukunft zur Routine gehören wird.

Hinsichtlich der Lymphknotendissektion lässt sich in unserem Patientenkollektiv feststellen, dass bei T3-Patienten im Gegensatz zu T4-Patienten in ca. 37 % der Fälle keine LK-Dissektion erfolgte, bei T4-Patienten hingegen eine systematische Entfernung bei über 40 % der Fälle nötig war. Obwohl eine prophylaktische Entfernung der Lymphknoten in der Literatur empfohlen wird, wurde wie eben genannt bei T3-Patienten in 37 % und bei T4-Patienten in 21 % der Fälle keine LK-Dissektion vorgenommen. Dies liegt daran, dass die Hälfte dieser T4-Patienten R2-resiziert und deswegen auf eine Dissektion verzichtet wurde. Bezieht man sich nun auf die Anzahl jener Patienten, so stellt man fest, dass hierbei 56 % Patienten mit T3- und 44 % mit T4-Status waren. Jedoch sowohl bei der diagnostischen, als auch bei der prophylaktischen, therapeutischen und systematischen Lymphknotenentfernung überwogen stets mit einem Anteil über 69 % die Patienten mit T4-Klassifikation. Generell wird bei sichergestellter Karzinomdiagnose die Strategie einer prophylaktischen zentralen Lymphadenektomie verfolgt, um zentrale Rezidive zu verhindern und um pN1-Tumoren zuverlässig einer selektiven ^{131}J-Therapie zuführen zu können (17).

Die Lymphknotendissektion des cervicolateralen Kompartiments sollte erst dann durchgeführt werden, wenn tatsächlich eine klinische Beteiligung vorliegt (40).

Wesentlicher Bestandteil einer erfolgreichen chirurgischen Intervention ist die vollständige Entfernung malignen Gewebes und weiterer Reststrukturen, d.h. idealerweise postoperativ R0. Dies hat große Bedeutung bei der weiteren therapeutischen Erfolgsaussicht. In unserem Patientengut befanden sich 77 % der

Patienten postoperativ im Stadium R0, 5 % in R1 und 15 % in R2. Betrachtet man die Überlebensfunktion der verschiedenen R-Stadien wird eindeutig klar, dass hauptsächlich bei vollständiger Entfernung der Schilddrüse langfristig von Therapieerfolg gesprochen werden kann. Bei allen T3-Patienten war eine vollständige Entfernung malignen Gewebes möglich, daher waren alle postoperativ R0. Bei den T4-Patienten hingegen waren nur 67 % dem Stadium R0 zuzuordnen.

Tumorwachstum jenseits der Schilddrüsenkapsel gilt als Indikation zur Einteilung in die Gruppe T4. Dennoch war bei drei T3-Patienten ein retrosternales Wachstum bei einer Ausdehnung bis ins hintere Mediastinum auffällig, wobei in allen Fällen die Kapsel nicht überschritten wurde. T4-Patienten zeigten jedoch häufiger Infiltrationen in Trachea, Ösophagus und V.jugularis und Ausbreitung ins Mediastinum und in den retrosternalen Bereich. Organkapselüberschreitendes Tumorwachstum wird zumeist als der ungünstigste Prognosefaktor bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen angesehen (15).

4.2 Nachbehandlung

Nach operativer Therapie ist regelhaft bei differenzierten Karzinomen die Radiojodtherapie indiziert, um mögliche klinisch inapparente regionäre Metastasen oder Fernmetastasen vollständig eliminieren zu können. Im Falle ungenügender Jodspeicherfähigkeit ist immer die perkutane Strahlentherapie zu erwägen (18). Die anschließende TSH-Suppressionstherapie mittels L-Thyroxin dient der Wiederherstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage und zur Senkung der TSH-Serumkonzentration um Wachstum bzw. Progression zu verhindern (47).
Seltene und rasch progrediente Verläufe dedifferenzierter primär differenzierter Tumoren, anaplastischer und medullärer Karzinome sind konventionell nicht behandelbar. Daher besteht die Chance auf Tumorstillstand oder Teilremission durch adäquate Chemotherapie (43). Die Patienten in unserem Kollektiv wurden im Rahmen der Leitlinien behandelt.

4.2.1 Radiojodtherapie

Der Anteil der Patienten, die postoperativ leitliniengerecht mit einer Radiojodtherapie behandelt wurden, lag mit 81 % sehr hoch. Da unser Kollektiv aus T3- und T4-Patienten besteht, zählen diese Patienten zu den Hochrisikofällen. Hinsichtlich der Behandlung durch RJT ergab sich bei unseren Patienten hinsichtlich T3- und T4-Status kein Unterschied, da die Prozentsätze mit 79 % bei T3- und 81 % bei T4-Patienten sehr eng beieinander liegen. In einer Studie wurde belegt, dass durch eine Radiojodtherapie sowohl die krebsspezifische Mortalität als auch die Rezidivrate bei Patienten mit papillärem und teilweise auch follikulärem Karzinom reduziert werden kann (46). Wie aus der Studie von Hölzer et al. hervorgeht, war der Erstzeitpunkt auch in unserem Kollektiv nach etwa 2 Monaten. Ebenso lag die Erstdosis zwischen 997 und 9926 MBq (22).

4.2.2 Radiatio

Die Radiojodtherapie stellt die optimale postoperative Therapie maligner Schilddrüsentumoren dar. Eine Radiatio hingegen kann durch Zerstörung von Mikrometastasen in Lymphknoten des Halses oder von möglicherweise verbliebenem Tumorrestgewebe im Schilddrüsenbett potenziell eine Erhöhung der lokalen Kontrolle und des Überlebens bewirken. Nach unvollständiger Resektion eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms oder eines medullären Karzinoms und bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen unabhängig vom Resektionsstatus ist eine Radiotherapie indiziert (65). Bei unseren Patienten waren hier v.a. follikuläre, anaplastische und medulläre Karzinome betroffen, wobei bei 78 % eine palliative Behandlung im Vordergrund stand. Die Dosis betrug im Median 60 Gy, was auch in anderen Quellen beschrieben wird (42). Wie zu erwarten war, wurden somit in unserem Kollektiv nur 21 % der T3-, allerdings 43 % der T4-Patienten bestrahlt. Trotz Unstimmigkeiten in der Literatur stellt Sautter-Bihl et al. klar, dass eine postoperative Radiatio für Patienten mit nicht-resezierbarem Residualtumor (in Folge auf eine Radiojodtherapie) und bei T4-Tumoren bei Patienten älter als 45 Jahre indiziert ist (58).

4.2.3 Postoperative Hormontherapie

Zum einen besteht nach erfolgreicher Thyreoidektomie ein Mangel an Schilddrüsenhormonen, zum anderen wird durch eine Hormongabe TSH supprimiert, was Wachstum und Progression verringern kann. Beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom muss die Schilddrüsenhormonsubstitution in TSH-suppressiver Dosierung (< 0,003 mU/l) erfolgen, um den potenziellen Stimulus des TSH auszuschalten. Beim medullären und anaplastischen Karzinom ist eine substitutive Dosierung mit L-Thyroxin ausreichend, angestrebt werden niedrig normale TSH-Spiegel (0,5-1 mU/l) (42). Wie erwartet war bei 92 % der Patienten eine Substitution nötig, die Unterschiede hinsichtlich T3- und T4-Status hingegen waren erwartungsgemäß gering (84 % der T3- und 96 % der T4-Patienten).

4.2.4 Chemotherapie

Es existiert eine kleine, aber wichtige Gruppe von Patienten, die aufgrund ihrer Resistenz bei konventioneller Behandlungsmethode ein letaler Verlauf droht und die palliativ behandelt werden müssen, wie auch die 4 Patienten in unserem Kollektiv, wobei es sich um 3 follikuläre und ein insuläres Karzinom handelte. Hinsichtlich der TNM-Klassifikation lässt sich sagen, dass 75 % zu den Patienten mit T4-Status und nur 25 % zu denen mit T3-Status zählten. Allerdings muss beachtet werden, dass sich dennoch nur 5 % aller T3- und 7 % aller T4-Patienten einer Chemotherapie unterziehen mussten. Aufgrund der geringeren Toxizität sollte bei der Behandlung differenzierter Schilddrüsenkarzinome einer Monotherapie gegenüber einer Polychemotherapie der Vorzug gegeben werden. Hierbei steht das Antrazyklin Doxorubicin im Vordergrund (43). Unsere Patienten erhielten sowohl Adriblastin (Doxorubicin) als auch weitere Zytostatika wie Cisplatin, Idarubicin und Xeloda.

4.3 Reeingriffe bei Tumorrezidiven

Eine Resektion im Gesunden (R0-Resektion) reduziert die Gefahr einer lokalen Tumorprogression bzw. die Entwicklung eines Lokalrezidivs (72). Dennoch kann im weiteren Verlauf postoperativ die Indikation für einen erneuten Eingriff bestehen, wenn Lokalrezidive oder Metastasen auftreten. Grund für den neuerlichen Eingriff in unserem

Kollektiv war bei 61 % ein Rezidiv an der Primärlokalisation und bei 17 % Auftreten von Fernmetastasen. Dies ist mit Literaturdaten vergleichbar (31). Zur Primärlokalisation zählte größtenteils das Rezidiv von Lymphknotenmetastasen. Bezogen auf die histologische Tumorart waren v.a. Patienten mit einem follikulären Karzinom betroffen. Auffällig ist jedoch, dass 78 % dieser Fälle nach der Primäroperation als R0 klassifiziert und dennoch rückfällig wurden. 28 % der Fälle waren hierbei Patienten mit Status T3, 72 % hingegen mit Status T4. Insgesamt mussten sich somit 26 % aller T3- und 31 % aller T4-Patienten einer erneuten Operation im weiteren Beobachtungszeitraum unterziehen. Hierdurch wird deutlich, dass das Vorliegen neoplastischen Gewebes jenseits der Organkapsel – ob mit oder ohne Invasion von Nachbarstrukturen – aggressives biologisches Verhalten signalisiert (15).

4.4 Nachsorge

Einer der Hauptpunkte unserer Studie, der v.a. zur Verbesserung des Outcomes verantwortlich ist, ist die Nachsorge von T3- und T4-Schilddrüsenkarzinomen. Hierbei stehen sowohl die Kontrolle der Tumormarker als auch weitere Untersuchungsmethoden im Vordergrund.

Die Messung des Serum-Tg-Spiegels dient hierbei als einfache Untersuchungsmethode, denn er ist der sensitivste und spezifischste Marker für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom. Nichtmessbare Tg-Spiegel finden sich bei den meisten tumorfreien Patienten, während erhöhte Konzentrationen mit dem Vorhandensein von Residuen oder Metastasen assoziiert sind (45). Als Grundprinzip gilt, dass es kein Tg-Level gibt, unter dem sicher das Risiko eines persistierenden Karzinoms bzw. eines Rezidivs ausgeschlossen werden kann. Jedenfalls steigt das Risiko mit höheren Serumspiegeln und man kann dadurch eine Grenze festlegen, ab der weitere Diagnostik nötig wird. Allerdings muss darauf geachtet werden, dass nach längerem Schilddrüsenhormonentzug oder rhTSH-Stimulation ein Anstieg des Tg-Spiegels verursacht werden kann (61). Je länger der postoperative Verlauf unserer Patienten hingegen zu verfolgen war, umso niedriger wurde die Anzahl an Tg-Veränderungen im Serum, d.h. dass ein längeres Überleben mit einem nicht-pathologischen Tg-Spiegel vereinbar ist (47). Ein Vergleich von T3-und T4-Patienten in unserem Kollektiv zeigt, dass T4-Patienten innerhalb der ersten 6 Jahre gehäuft pathologische Tg-Werte aufwiesen, danach jedoch stetig abfielen. T3-Patienten hingegen wiesen anfangs

geringere pathologische Werte auf, ein Anstieg erfolgte hier allerdings im weiteren Verlauf.

Hinsichtlich der Nachsorge mit Hilfe der Sonographie konnte Torlontano et al. feststellen, dass hiermit leicht lokale Rezidive bei Tg-negativen Patienten feststellbar sind und dadurch nützliche Informationen über einen möglichen Reeingriff geliefert werden. Daneben erlaubt diese Untersuchungsmethode sehr früh die Detektion suspekter Befunde bevor der Serum-Tg-Spiegel oder die Ganzkörperszintigraphie auffällig werden (71). Auch in unserem Kollektiv stellte die Sonographie einen wichtigen Punkt in der Verlaufskontrolle der Krebspatienten dar. Die Untersuchungen wurden regelmäßig durchgeführt und sowohl leichte als auch pathologische Veränderungen konnten diagnostiziert werden. Allerdings ist ein deutlicher Abfall pathologischer und ein Anstieg normaler Untersuchungsbefunde ab dem 4. Jahr postoperativ auffällig, wobei sich keine Unterschiede hinsichtlich der T-Klassifikation ergeben.
Die Feinnadelaspirationszytologie gehört heute insbesondere im Kropfendemiegebiet zum diagnostischen Standardrepertoire bei der präoperativen Evaluation von Schilddrüsenknoten. Die ultraschallgeführte Punktion erlaubt die gezielte Untersuchung ab 1,5 cm großen Knoten (62). Jedoch kann mit dieser Methode auch postoperativ der Verdacht auf ein Tumorrezidiv bei Karzinompatienten bestätigt werden. In unserem Kollektiv konnte mit der Feinnadelpunktion bei insgesamt 6 Patienten nur ein pathologischer (Patient mit T4-Tumor) und ein leicht pathologischer Wert festgestellt werden, die weiteren Untersuchungen waren ohne pathologischen Befund. Diese Methodik wird angewandt, wenn suspekte Lymphknoten bei der Ultraschalluntersuchung entdeckt wurden. Hiermit kann eine Metastasierung diagnostiziert werden (45).

Die Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome beinhaltet typischerweise neben der Kontrolle des Serum-Tg-Spiegels auch die diagnostische Radiojodganzkörperszintigraphie (55). Da für diese Technik hohe TSH-Spiegel (25-30 mU/l) nötig sind, wird die L-Thyroxin-Therapie 3 bis 4 Wochen zuvor abgesetzt oder alternativ mit rhTSH therapiert. Das Ganzkörperszintigramm wird drei Tage nach oraler Gabe von 74-185 MBq ^{131}Jod durchgeführt. In unserem Patientengut wurde bei 84 % diese Methode angewandt. Allerdings ist zu bemerken, dass eine stetige Kontrolle

lediglich in den ersten 3 Jahren bei einem Drittel der Patienten durchgeführt wurde, wobei normale Befunde pathologische übertrafen. Zu bemerken ist ebenso, dass laut Lupoli et al. eine RJ-Ganzkörperszintigraphie in der Regel bei Patienten mit messbarem Serum-Tg oder anderen positiven Untersuchungsmethoden durchgeführt wird. Falls diese Resultate negativ sind kann davon ausgegangen werden, dass keine ^{131}Jod-aufnehmenden Gewebe vorhanden sind (39). Obwohl eigentlich davon ausgegangen werden müsste, dass T3-Patienten einen besseren Nachbeobachtungsverlauf hinsichtlich der Ganzkörperszintigraphie haben, fällt in unserem Kollektiv auf, dass T4-Patienten zwar in den ersten Jahren vermehrt pathologische Befunde lieferten, dann allerdings die normalen Werte überwogen. T3-Patienten hingegen zeigten ab dem 5. Jahr postoperativ einen Anstieg pathologischer Ergebnisse. Der Verlauf dieser Kurve ähnelt sehr dem Verlauf der Tg-Kurve der T3-Patienten, weshalb hier wohl ein direkter Bezug hergestellt werden könnte.

Als weitere Nachsorgemethode mit einer relativ hohen Treffsicherheit dient die ^{201}Thallium-Szintigraphie. Schilddrüsenmalignome zeigen typischerweise einen verzögerten „wash-out“ des Radionuklids (49). Bei insgesamt 76 % der Patienten wurde dieses Verfahren trotz höherer Behandlungskosten in die Nachsorge aufgenommen. Aber auch hier zeigt sich, dass in den ersten zwei Jahren postoperativ diese Methode zur Detektion von Metastasen und Rezidiven angewandt wurde, wobei bei T4-Patienten in den ersten Jahren postoperativ vermehrt pathologische Befunde erbracht wurden.
Sowohl die TI-Tc-Szintigraphie als auch die Octreotid-Szintigraphie wurden nicht als Standardnachsorgeparameter angewandt, da diese in erster Linie beim medullären Schilddrüsenkarzinom eingesetzt werden.

Zur Diagnostik von weiteren Metastasen und Tumorrezidiven musste bei 26 % ein MRT zur Abklärung herangezogen werden. Pathologische Befunde waren hier in etwa gleichem Verhältnis bei T3- und T4-Patienten zu finden, allerdings zeigten die T3-Patienten in den ersten Jahren die pathologischen Befunde.

Während die Spezifität der ^{131}Jod -Ganzkörperszintigraphie sehr hoch ist, ist die Sensitivität zum Nachweis von Rezidiven und Metastasen niedrig, v.a. wenn man berücksichtigt, dass 2/3 der Metastasen Jod speichern. Mit der Einführung der ^{18}F-FDG-PET in der Onkologie wird diese auch in der Nachsorge des differenzierten

Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt. Ein erhöhtes Tg bei negativer RJ-Ganzkörperszintigraphie zählt zu den 1a-Indikationen. Die meisten ^{131}Jod-negativen Metastasen zeigen einen erhöhten ^{18}F-FDG-Uptake, was ein rasches Tumorwachstum und eine schlechte Differenzierung widerspiegelt. Im Falle eines erhöhten Tg führt die Kombination beider Untersuchungsmethoden zu einer Erhöhung der Detektionsrate von Rezidiven und Metastasen auf 90-95 %, da innerhalb eines Patienten sowohl gut als auch schlecht differenzierte Metastasen vorkommen können (32) (36). Auch Stokkel et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass die ^{18}F-FDG-PET zur Diagnose von Tumorrezidiven bei Patienten mit negativer ^{131}Jod –Ganzkörperszintigraphie und positivem Serum-Tg aussagekräftig ist (69). Laut Robbins et al. haben Patienten mit einem negativen PET-Scan eine niedrigere tumorbedingte Mortalität als Patienten mit positiven Ergebnissen. Ebenso sollte demnach die Aggressivität der Therapie von Metastasen dem PET-Status angeglichen werden (54). 48 % der Patienten unseres Kollektivs wurden dementsprechend untersucht und den Ergebnissen zu Folge waren etwa 40 % aller PET-Scans pathologisch. Im T-Vergleich ist auffällig, dass die Ergebnisse bei T3-Patienten hinsichtlich der Pathologie im gesamten Zeitraum sehr schwankten, bei T4-Patienten hingegen stets pathologische Befunde festzustellen waren.

In 63 % aller Fälle war postoperativ auch eine CT-Untersuchung notwendig. Ebenso wie im MRT war in 40-50 % der Fälle ein pathologisches Ergebnis vorhanden. Somit ist klar, dass eine computertomographische Diagnostik zur Lokalisation von Metastasen und Ausbreitung von Tumorgewebe indiziert ist und daher hauptsächlich bei wirklichem Verdacht eingesetzt wird. Pathologische Ergebnisse wurden bei T4-Patienten über den gesamten Zeitraum hinweg in größerem Ausmaß erbracht als bei T3-Patienten.

Im Gegensatz hierzu unterzogen sich 81 % aller Patienten einer röntgenologischen Kontrolle im Beobachtungszeitraum. Die Röntgendiagnostik selbst dient v.a. zum Nachweis von Lungenmetastasierung und Mediastinalverbreiterung. Wie bei den anderen Untersuchungen wurden die meisten Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre geröntgt. Allerdings ist zu bemerken, dass hier die nicht-pathologischen Befunde bei etwa 60 % aller Untersuchungen überwogen. Hinsichtlich des T-Status konnten keine Unterschiede in den Ergebnissen festgestellt werden.

Um im postoperativen Verlauf die optimale Einstellung des Patienten mit TSH-suppressiver Medikation zu überprüfen ist die stetige Kontrolle der Laborparameter TSH, T_3 und T_4 nötig. 89 % unserer Patienten wurden regelmäßig kontrolliert, es ergaben sich keine pathologischen Auffälligkeiten. In den ersten beiden Jahren postoperativ lag die Frequenz noch bei 4/Jahr, im weiteren Verlauf stetig abfallend. Betrachtet man den gesamten Beobachtungszeitraum so fällt auf, dass T4-Patienten nicht öfter kontrolliert wurden als T3-Patienten.

Zur weiteren Beobachtung von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ist die Kontrolle des Calcitonin-Spiegels entscheidend um rechtzeitig pathologische Laborwerte zu erfassen, die auf Rezidive oder Metastasen hinweisen können. Von einer Heilung kann dann gesprochen werden, wenn sowohl das basale als auch das mit Pentagastrin stimulierte Calcitonin im Normbereich liegen und bleiben. Ein Großteil medullärer Schilddrüsenkarzinome führt zusätzlich zu einer Erhöhung des CEA-Spiegels im Serum (41). Bei 23 % aller Patienten wurde der Calcitonin-Spiegel bestimmt, wobei hier bei 77 % kein pathologischer Befund erhoben werden konnte. Bei den restlichen 23 % mit Auffälligkeiten handelte es sich um T4-Patienten. CEA hingegen wurde bei 6 % aller Fälle bestimmt, hierbei waren im ersten Jahr noch 2/3 der Werte pathologisch; hierbei waren fast immer T4-Patienten beteiligt. Allerdings war der pathologische Verlauf in weiterer Betrachtung rückläufig.

Da nicht alle Patienten unseres Kollektivs weiterhin im Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden, konnte bei insgesamt 21 % der weitere Verlauf trotz Kontaktierung der Hausärzte und der weiterbehandelnden Kliniken nicht lückenlos verfolgt werden. Die Gründe für den Abbruch konnten somit nicht ermittelt werden. Insgesamt brachen somit 16 % aller T3- und 24 % aller T4-Patienten die Verlaufskontrolle vorzeitig ab.

4.5 Komplikationen

Trotz optimaler Versorgung der Patienten war auch in unserem Kollektiv ein Ausschluss von Komplikationen sowohl unmittelbar postoperativ als auch im weiteren Verlauf nicht möglich.

Sowohl die eigentliche Thyreoidektomie als auch die Entfernung der Lymphknoten kann postoperative Komplikationen nach sich ziehen. Die größte Einschränkung für den Patienten entsteht durch eine passagere oder permanente Parese des N.laryngeus recurrens. Verglichen mit anderen Studien lag unser Kollektiv im Normbereich, wobei hier 2 % eine permanente und 13 % eine passagere Parese erlitten (51) (56) (57) (68). Allerdings wurde bei 8 % bereits präoperativ eine Läsion des Nervus diagnostiziert. Wie auch in einer Studie von Thomusch et al. festgestellt wurde trat ein Hornersche Symptomenkomplex bei 3 % auf, ebenso die permanente Hypokalzämie. Allerdings war in unserer Studie der Anteil an Patienten mit passagerer Hypokalzämie deutlich niedriger (70). In unserem Patientengut waren zudem postoperativ Dyspnoe, Heiserkeit und Änderung des Schluckverhaltens die häufigsten Beschwerden.

Die Nebenwirkungen der Radiojodtherapie sind normalerweise gering und nur vorübergehend. Übelkeit und Magenschmerzen treten gehäuft auf und dauern einige Tage. Eine schmerzhafte Entzündung der Speicheldrüsen ist auch häufig, führt jedoch selten zur Xerostomie. Auch Geschmacksverlust kann auftreten (28). Bedingt durch das Auslassen der medikamentösen Therapie mit L-Thyroxin vor einer Radiojodtherapie können sämtliche Beschwerdebilder einer Hypothyreose den Patienten beeinträchtigen. Daher waren auch 56 % der Patienten von hypothyreosebedingten Beschwerden betroffen. Eine Sialadenitis trat bei 16 % der Fälle auf, was verglichen mit Biermann et al. deutlich geringer ist (6).

Alle 4 Patienten (6 %), die mit einer Chemotherapie behandelt werden mussten, hatten keine chemotherapietypischen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall oder Infektanfälligkeit. Allerdings traten bei 50 % ein reduzierter Allgemeinzustand und Schluckbeschwerden auf. Alle Patienten (37 %), die sich einer Strahlentherapie unterziehen mussten zeigten die typischen Beschwerdebilder wie Druckgefühl am Hals, Schluckbeschwerden, Hauterythem, Übelkeit, Strahlenmukositis, Heiserkeit und Mundtrockenheit.

4.6 Gesamtbeurteilung/Lebensqualität

Entscheidende Unterschiede stellten sich beim Vergleich der Gesamtbeurteilung bezogen auf den T-Status heraus. So fällt auf, dass fast die Hälfte aller T3-Patienten zu einer Vollremission gelangt ist, nur ein Drittel hingegen der T4-Patienten. Ebenso übertrafen Patienten mit Status T3 auch hinsichtlich einer Teilremission weit die T4-Patienten. Divergentes Geschehen fand sich nur bei T4-Patienten, hier jedoch bei 19 %. Auffällig allerdings die Progressionsrate der T3-Patienten mit 16 % gegenüber 9 % der T4-Patienten. Eine Kombination beider Geschehen fand sich nur in 11 % der Fälle mit T3-Tumor, dagegen bei 26 % mit T4-Karzinom. Hierdurch wird klar deutlich, dass 54 % der T4- und nur 27 % der T3-Patienten von einem divergenten und/oder progressiven Verlauf betroffen waren. Im Vergleich dazu spricht Loh et al. (38) von 46,4 % bei T3- und 66,7 % bei T4-Patienten, die von rezidivierenden bzw. progressivem Verlauf betroffen waren.

Um die Lebensqualität der Schilddrüsenkarzinompatienten postoperativ über einen längeren Zeitraum beurteilen zu können, verwendeten wir den ECOG Performance Status. Diese Skalen und Kriterien werden genutzt, um zu beurteilen, wie die Krankheit eines Patienten voranschreitet, wie die Krankheit das tägliche Leben beeinflusst und um eine stadiengerechte Behandlung und Prognose zu definieren. Dabei geht es v.a. darum, ob der Patient noch die Fähigkeit besitzt, sein Leben so zu führen, wie vor der Krankheit, oder ob er bereits Probleme im Alltag hat oder gar den Großteil des Tages im Bett verbringen muss. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in den Arztbriefen meist nur ungenügend Auskunft über den Status des Patienten gemacht wird. Demnach war es teilweise schwer, die Lebensqualität des Patienten als Außenstehender anhand der Akten und Arztbriefe zu beurteilen. Über 40 % der Patienten hatten demnach im Beobachtungszeitraum postoperativ keine Einschränkungen in ihrem täglichen Leben. Schwere Einschränkungen hingegen fanden sich v.a. in den ersten Jahren postoperativ, wobei 10 der 12 Patienten, die verstarben, in den ersten 3 Jahren verstarben.

Vergleicht man unsere Patienten der Gruppe T3 mit unseren T4-Patienten, so stellt man fest, dass Beschwerdefreiheit im weiteren Verlauf deutlicher bei T3-Patienten zustande kam, wobei T4-Patienten sich eher in dieser Hinsicht verschlechterten. Insgesamt sind letztendlich 26 % aller T4-Patienten verstorben.

Auch eine chinesische Studie konnte zeigen, dass die Lebensqualität von Schilddrüsentumorpatienten postoperativ der chronisch kranker ähnelt. Mögliche

Komplikationen der Thyreoidektomie, physische und psychische Beschwerden und der Bedarf an lebenslänglicher Kontrolle wirken oft störend auf das Wohlbefinden nach der Operation ein. Faktoren, die hier mit der Lebensqualität assoziiert sind, sind Zeit nach der Operation, Symptome wie Müdigkeit und Frieren, Beeinträchtigung durch die Operationsnarbe bei Aktivitäten und soziale Unterstützung durch Freunde und Familie (23).

4.7 Outcome

Im letzten und wichtigsten Punkt unseres Fragebogens ging es um die Beurteilung des Outcomes der Patienten, d.h. welche Unterschiede im Verlauf sich hinsichtlich der Lymphknoten- und Fernmetastasierung ergaben, aber auch wie sich die Rezidivraten verhielten. Besondere Aufmerksamkeit galt hier auch der T-Klassifizierung. Wie bereits oben erwähnt, brachen 13 Patienten (21 %) vorzeitig die Nachsorge ab. Bei 3 % konnte hingegen keine Aussage getroffen werden, ob der Tumor noch vorhanden ist oder nicht, 37 % hingegen leben tumorfrei und 19 % noch mit Tumor. Von den insgesamt 12 Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstarben, starben 2 aus anderen Gründen und 10 am Tumor selbst, was eine Sterberate von 16 % in unserem Kollektiv ergibt.
Natürlich ist die Unterscheidung des histologischen Typs entscheidend um Vergleiche treffen zu können. Bei den Patienten mit follikulärem Karzinom starben 20 % in unserem Beobachtungszeitraum. Verglichen mit einer Studie von Wu et al., bei der 9 % starben, ist dieser Prozentsatz erhöht. (76), bei Goretzki et al. wird allerdings ebenfalls von einer Sterberate von 20 % berichtet (18). 20 % der Patienten mit follikulärem Karzinom sind tumorfrei, 30 % hingegen tragen den Tumor weiterhin in sich und bei wiederum 30 % ist unklar ob mit oder ohne Tumor. Die mediane postoperative Überlebenszeit betrug 61 Monate.
Im Vergleich dazu sind 69 % der Patienten mit papillärem Karzinom tumorfrei, lebend mit Tumor 4 %, am Tumor verstorben 8 %, mit Tumor an anderer Ursache verstorben ebenfalls 8 %. Diese Werte stimmen in etwa mit den Werten in der Literatur überein (20) (18). Im Median überlebten die Patienten 69 Monate. In der Literatur wird ein medianer Nachsorgezeitraum von 89 Monate angegeben (20).
50 % der C-Zell-Karzinom-Fälle sind am Leben, allerdings nicht tumorfrei, der Rest bleibt ungeklärt. Auffallend ist hier, dass 83 % dieser Patienten R0-resiziert wurden und dennoch bei ihnen Lokal- und Metastasenrezidive auftraten. Dies ist vereinbar mit der

Studie von Gülben et al. (19) Hier wird auch eine mediane Überlebenszeit von 48 Monaten (9 bis 111 Monate) angegeben, die in unserem Kollektiv höher ist mit 89 Monaten (5 bis 114 Monate). Zu beachten ist allerdings, dass diejenige Patientin, die wegen follikulären Anteilen in einer Lymphknotenmetastase mit einer Radiojodtherapie behandelt wurde, bereits 10 Jahre verfolgt wird.

Im Patientenkollektiv der Studie von Besic et al. starben über 90 % der anaplastischen Karzinompatienten im Beobachtungszeitraum. (5) In unserer Patientengruppe hingegen konnte nur bei 60 % der Tumor als Todesursache festgestellt werden, die Daten der restlichen 40 % waren ungenügend. Die mediane Überlebenszeit betrug 21,8 Monate, was verglichen mit anderen Studien deutlich erhöht war (9) (47), die ein medianes Überleben von nur ca. 3 Monaten zeigten. Ausnahme Kihara et al. mit einem medianen Überleben von 9 Monaten (27).

Das insuläre Schilddrüsenkarzinom wurde als niedrig differenzierte Form höherer Aggressivität mit einer Stellung zwischen den gut differenzierten (papillären und follikulären) und undifferenzierten anaplastischen Karzinomen herausgestellt. 25 % der Patienten in jenem Kollektiv starben am Karzinom selbst (37). Bei unserem Kollektiv verstarb einer von den beiden Patienten, der weitere Krankheitsverlauf des zweiten ist unbekannt. Die mediane Nachsorgezeit betrug 33 Monate, der in der Literatur angegebene Wert liegt bei 26 Monaten (10). Auch Agha et al. stellt in seiner Studie eine mittlere Überlebenszeit von 26 Monaten fest, wohingegen im Vergleich dazu bei follikulären Karzinomen 59, bei papillären sogar 126 Monate erreicht wurden (1). Einer der beiden Patienten mit Mischtumor war tumorfrei.

Lymphknotenmetastasen stellen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom keinen unabhängigen Prognosefaktor bezüglich des Überlebens dar. Sie beeinflussen jedoch offensichtlich – insbesondere beim papillären Karzinom im Stadium T4 – die Rezidivwahrscheinlichkeit und das Auftreten von Fernmetastasen (14). Initiale Lymphknotenmetastasen fanden sich bei 20 % der follikulären und 46 % der papillären Karzinompatienten, ebenso bei 50 % der C-Zell-Karzinome und 40 % der anaplastischen Tumoren. Diese Werte sind vergleichbar mit Werten in der Literatur (3) (5) (41) (48) (73). Initiale Fernmetastasen hingegen traten bei 20 % der follikulären,

8 % der papillären, 17 % der C-Zell-Karzinome und 60 % der anaplastischen Karzinome auf. Shaha et al. beschreibt hingegen 2% der papillären und 11 % der follikulären Karzinome mit initialen Fernmetastasen (66). Im Vergleich dazu beträgt laut Goretzki et al. der Prozentsatz 20-30 % bei follikulären und 10 % bei papillären

Karzinomen, was unseren Ergebnissen entspricht (18). Auch Shoup et al. liefert die gleichen Werte (67). Bei Mann et al. haben 9 % der sporadischen C-Zell-Karzinome die TNM-Klassifikation M1 (41), bei Passler et al. 45 % der anaplastischen Karzinome (48). Ein Rezidiv jener Metastasen trat bei 70 % der follikulären, 27 % der papillären, 33 % der C-Zell-Karzinome und 40 % der anaplastischen Karzinome auf. Shoup et al. beschreibt in seiner Studie ein Rezidiv von Fernmetastasen nach der Operation bei Patienten mit differenziertem Karzinom bei insgesamt 60 % (67).
Schlumberger stellt in seiner Studie fest, dass 5 bis 20 % der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom lokale oder regionale Rezidive aufweisen. Dies kommt zum einen durch inkomplette initiale Behandlung zustande, zum anderen durch einen aggressiven Tumor (60). Ein Lokalrezidiv war in unserem Kollektiv bei 30 % der follikulären, 4 % der papillären und 40 % der anaplastischen Karzinome zu beobachten.

Die gesonderte Betrachtung der Fälle bezogen auf die Einteilung in T-Stadien ergibt, dass am Tag der Bogenerfassung 53 % aller T3- und nur 31 % aller T4-Patienten ein tumorfreies Leben führten. Im Vergleich dazu lebten 21 % der Patienten mit T3-Status noch mit Tumor, dagegen nur 17 % der Fälle mit T4-Karzinomen. Am Schilddrüsenkrebs selbst starben in unserem Patientengut 21 % der T4- und nur 5 % der T3-Tumoren. Zudem starben 5 % aller T4-Patienten an Nebenerkrankungen.
Auch hinsichtlich der initialen Metastasierung und des weiteren Verlaufs im Bezug auf Rezidive unterscheiden sich die Patienten je nach T-Status. Sowohl bei den initialen Lokal- als auch Fernmetastasen bieten T3-Patienten einen höheren prozentualen Anteil. Allerdings treten dagegen bei T4-Patienten häufiger Rezidive sowohl im Lokalbereich als auch bei den Metastasen auf (38). Aus der Überlebensfunktion bezogen auf den T-Status wird genau deutlich, dass T3-Patienten ein weitaus besseres kumulatives Überleben aufwiesen, T4-Patienten hingegen deutlich darunter lagen. Dies wird auch in einer Studie über die verschiedenen T-Stadien beim Schilddrüsenkarzinom von Loh et al. deutlich (38). Auch bezogen auf die Fünfjahresüberlebensrate sind die Ergebnisse ähnlich. Auch Eustattia-Rutten et al. zeigt diese Auswertungen (13).
Allerdings muss beim Gebrauch der TNM-Klassifikation auch auf Risiken hingewiesen werden. So beschreiben Jukkola et al. in einer Studie über den Vergleich verschiedener Tumorklassifikationssysteme auch die Nachteile der TNM-Klassifikation. So sind die Gruppen mit niedrigem (T1) und hohem Risiko (T4) gut definiert, allerdings nicht die dazwischen liegenden wie T2 und T3. Beachtet werden müssen auch die Unterschiede

zwischen der Version von 1997 und der aktuellen Version von 2002, die in der extrathyreoidalen Ausbreitung, Lymphknotenbeteiligung und Tumorgrüße bestehen (25). Dralle et al. kritisiert zudem in seiner Studie über die TNM-Klassifikation von 1997 und 2002, dass fortgeschrittene Tumoren (T3/T4) nur in Verbindung mit dem klinischen Befund definiert werden können, also immer zusammen mit dem Chirurgen und nicht nur allein histologisch (12).

Bei der Überlebensfunktion bezogen sowohl auf organüberschreitendes Wachstum als auch auf die initiale Fernmetastasierung ist auch in der Studie von Shaha et al. (66) ersichtlich, dass beide Eigenschaften bedeutende Faktoren für das weitere Überleben der Karzinompatienten sind. Ein deutlicher Abfall des kumulativen Überlebens zeigt sich in unserem Kollektiv bereits nach einem Jahr postoperativ. Ebenso verhält es sich bei der Betrachtung des R0-Status nach der Schilddrüsenoperation. Patienten mit R1 oder R2 hatten ein deutlich schlechteres kumulatives Überleben als Patienten mit R0, bei denen karzinomatöses Gewebe komplett entfernt werden konnte. Dies wird auch in der jeweiligen 5-JÜR deutlich, wie oben ersichtlich.

5 Zusammenfassung

Anhand der Daten von 62 Schilddrüsenkarzinompatienten, die im Zeitraum von 1993 bis 2004 in der chirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Regensburg operiert wurden, wurde eine Tumordatenbank mit Hilfe eines Fragebogens erstellt, die auch künftig zur gezielten Datenanalyse dienen wird.

Im postoperativen Verlauf stand zuerst die direkte Nachbehandlung der Patienten im Vordergrund, wobei die RJT, durchgeführt in 81 % der Fälle, einen hohen Stellenwert hatte. Aber auch neuerliche chirurgische Eingriffe mussten vollzogen werden. Hier stand mit 61 % ein Rezidiv an der Primärlokalisation im Vordergrund, gefolgt von Fernmetastasen mit 17 %.

Hinsichtlich der Nachsorge wurden bei den Patienten leitliniengerecht regelmäßig die Tumormarker kontrolliert, sowie zusätzlich auf Sonographien, Szintigraphien und radiologische Methoden zurückgegriffen.

Die Parese des N.laryngeus recurrens stellte auch in unserem Kollektiv die häufigste postoperative Komplikation dar, wobei passager bei 13 %, permanent bei 2 % der Patienten (vorbestehende Beeinträchtigung bei 8 %).

Im Hinblick auf die Remissions- und Progressionsrate wurde veranschaulicht, dass T3-Patienten eher zu einem Verlauf mit Remission, T4-Patienten zu einem progressiven Verlauf neigen. Ebenso zeigten R2-resizierte Patienten von Anfang an einen deutlich schlechteren Verlauf als postoperativ als R0 eingestufte Fälle. Der Vergleich der 5-JÜR zwischen T3- und T4-Patienten macht klar, dass auch hier große Differenzen bestehen.

Das Schilddrüsenkarzinom als Todesursache stellte sich bei 5 % der T3- und 21 % der T4-Patienten heraus. Auch im Überleben übertrafen die T3- die T4-Patienten deutlich.

Schlussfolgernd kann davon ausgegangen werden, dass neben dem chirurgischen Eingriff und dem Erreichen eines R0-Status eine sorgfältige postoperative Nachsorge sowohl die Komplikationsrate senken als auch die optimale Versorgung des Patienten im weiteren Verlauf sicherstellen kann. Eine optimale Prävention könnte mit einer früheren Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms und somit eines niedrigeren T-Stadiums das Überleben der Patienten verbessern.

6 Literaturverzeichnis

1. Agha A, Glockzin G, Woenckhaus M, Dietmaier W, Iesalnieks I, Schlitt H J (2006):
Insular carcinomas of the thyroid exhibit poor prognosis and long-term survival in comparison to follicular and papillary T4 carcinomas.
Langenbeck´s Arch Surg DOI 10.1007/s00423-006-0122-9

2. Agha A, Hogl S, Seiferth C, Palitsch K-D, Schölmerich J, Rüschoff J, Zirngibl H, Jauch K-W (1997): Der Stellenwert der Feinnadelpunktionszytologie, Schilddrüsensonographie und Schilddrüsenszintigraphie in der Diagnostik von Schilddrüsenkarzinomen.
Langenbeck´s Arch Chir Suppl II: 1151-1153

3. Balázs G, Gyory F, Lukács G, Szakáll S (1998): Long-term follow-up of node-positive papillary thyroid carcinomas.
Langenbeck´s Arch Surg 383: 180-182

4. Beger HG, Brabant G, Delbrück H, et al. (2002): Leitlinien der Therapie maligner Schilddrüsentumoren. Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft**.**
3. Auflage
http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/cho-tmst.htm

5. Besic N, Hocevar M, Zgajnar J, Pogacnik A, Grazio-Frkovic S, Auersperg M (2005): Prognostic factors in anaplastic carcinoma of the thyroid – a multivariate survival analysis of 188 patients.
Langenbeck´s Arch Surg 390: 203-208

6. Biermann M, Pixberg M-K, Riemann B, Schuck A, Willich N, Schober O (2005): Radiojodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms.
Onkologe 11: 70-77

7. Bredner B (2007): Statistische Beratung und Lösungen.
http://www.bb-sbl.de

8. Buhr H-J, Mann B (1999): Thyreoidektomie und Lymphadenektomie.
Chirurg 70: 987-998

9. Chang H, Nam K, Chung W, Park C (2005): Anaplastic thyroid carcinoma: A therapeutic dilemma.
Yonsei Medical Journal 46 (6): 759-764

10. Chao T, Lin J, Chen M (2004): Insular carcinoma: Infrequent subtype of thyroid cancer with aggressive clinical course.
World J. Surg 28: 393-396

11. Dralle H, Gimm O (1996): Lymphadenektomie beim Schilddrüsencarcinom.
Chirurg 67: 788-806

12. Dralle H, Machens A, Brauckhoff M, Ukkat J, Sekulla C, Nguyen-Thanh P, Lorenz K, Gimm O (2005): Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome. Sollten nach Einführung der neuen TNM-Klassifikation die chirurgischen Leitlinien geändert werden?
Onkologe 11: 58-69

13. Eustatia-Rutten C, Corssmit E, Biermasz N, Pereira A, Romijn J, Smit J (2005): Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 91: Nr. 1, 313-319

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

15. Fonseca E, Soares P, Rossi S, Sobrinho-Simoes M (1997): Prognosefaktoren bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen.
Pathologe 18: 275-285

16. Friess et al. (2003): Das Schilddrüsenkarzinom – Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim, 3. Auflage

17. Gemsenjäger E, Heitz P, Martina B, Schweizer I (2002): Differenziertes Schilddrüsenkarzinom. Zur Chirurgie und Bedeutung von Lymphknotenbefall.
Chirurg 73: 38-45

18. Goretzki P-E, Dotzenrath C, Witte J, Schulte K-M, Simon D, Röher H-D (1999): Struma maligna.
Onkologe 5: 104-114

19. Gülben K, Berberoglu U, Boyabath M (2006): Prognostic factors for sporadic medullary thyroid carcinoma.
World J. Surg 30: 84-90

20. Haigh P, Urbach D, Rotstein L (2005): Extent of thyreoidectomy is not a major determinant of survival in low-or high-risk papillary thyroid cancer.
Annals of Surgical Oncology 12 (1): 81-89

21. Hänscheid H, Werner E, Laßmann M, Reiners C (1999): Kursus der Nuklearmedizin.
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg
http://www.uni-wuerzburg.de/nuklearmedizin/kursus/Kursus.htm

22. Hoelzer S, Steiner D, Bauer R, Reiners C, Farahati J, Hundahl S, Dudeck J (2000): Current practice of radioiodine treatment in the management of differentiated thyroid cancer in Germany.
Eur J Nucl Med 27: 1465-1472

23. Huang S, Lee C, Chien L, Liu H, Tai C (2004): Postoperative quality of life among patients with thyroid cancer.
Journal of Advanced Nursing 47 (5): 492-499

24. Jana S, Abdel-Dayem H, Young I (1999): Nuclear medicine and thyroid cancer.
Eur J Nucl Med 26: 1528-1532

25. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G (2004): Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications.
Endocrine-Related Cancer 11: 571-579

26. Kebebew E, Clark O (2000): Differentiated thyroid cancer: “Complete“ rational approach.
World J. Surg 24: 942-951

27. Kihara M, Miyauchi A, Yamauchi A, Yokomise H (2004): Prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma.
Surg Today 34: 394-398

28. Klain M, Ricard M, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M (2002): Radioiodine therapy for papillary and follicular thyroid carcinoma.
Eur J Nucl Med (Suppl. 2): 479-485

29. Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin UKM Münster (2005): Operation des Schilddrüsenkarzinoms.
http://www.uni-muenster.de/
Nuklearmedizin/patienteninformation/sd/chirurg.html

30. Kluthe B (2006): Schilddrüsenfunktion.
http://www.dr kluthe.de/endokrinologie/Schilddruese/sd-funktion/index.html

31. Kobayashi T, Asakawa H, Komoike Y, Tamaki Y, Monden M (1999): Characteristics and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer who underwent a total or subtotal thyreoidectomy: Surgical approach for high-risk patients.
Surg Today Jpn J Surg 29: 200-203

32. Kumnig G (2002): Stellenwert der F-18-Fluorodeoxy-Glukose-Positronen-emissionstomographie beim Schilddrüsenkarzinom.
Wien Med Wochenschr 152: 280-285

33. Kunath M, Marusch F, Horschig P, Gastinger I (2003): Zum Stellenwert des intraoperativen Neuromonitorings in der Schilddrüsenchirurgie – eine prospektive Beobachtungsstudie mit 926 Patienten.
Zentralbl Chir 128: 187-190

34. Lang S, Bender R (2001): Median oder Mittelwert?
Dtsch med Wochenschr 126: T25 - T26

35. Lind P, Igerc I, Kohlfürst S (2005): Diagnose, Therapie und Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.
Wien Med Wochenschr 155/19-20: 429-435

36. Lind P, Kresnik E, Kumnig G, Gallowitsch H-J, Igerc I, Matschnig S, Gomez I (2003): ^{18}F-FDG-PET in the follow-up of thyroid cancer.
Acta Med. Austriaca 30: 17-21

37. Lindhorst E, Ujvari Z, Christ M, Hanisch E, Encke A, Herrmann G (2000): Das insuläre Schilddrüsencarzinom – ein differenziertes Schilddrüsencarcinom mit schlechter Prognose.
Chirurg 71: 795-802

38. Loh K-C, Greenspan F, Gee L, Miller T, Yeo P (1997): Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: A retrospective analysis of 700 patients.
JCE & M 82 (11): 3553-3562

39. Lupoli G, Fonderico F, Colarusso S, Panico A, Cavallo A, Di Micco L, Paglione A, Costa L, Lupoli G (2005): Current management of differentiated thyroid carcinoma.
Med Sci Monit 11 (12): 368-373

40. Mann B, Buhr H-J (1998): Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma – who benefits?
Langenbeck´s Arch Surg 383: 355-358

41. Mann B, Kasten C, Hotz H, Buhr H-J (2000): Medulläres Schilddrüsenkarzinom.
Onkologe 6: 651-659

42. Mann K (2002): Diagnostik und Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome.
Internist 43: 174-185

43. Mann K, Möller L-C, Bockisch A, Quadbeck B, Schmid K-W, Janssen O-E (2005): Chemotherapie beim Schilddrüsenkarzinom.
Onkologe 11: 78-86

44. Oken M.M, Creech R.H, Tormey D.C, Horton J, Davis T.E, McFadden E.T, Carbone P.P (1982): Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group.
Am J Clin Oncol 5: 649-655

45. Pacini F (2002): Follow-up of differentiated thyroid cancer.
Eur J Nucl Med 29 (Suppl. 2): 492-496

46. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Franco F, Smit J, Wiersinga W (2005): Post-surgical use of radioiodine (^{131}I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report.
European Journal of Endocrinology 153: 651-659

47. Pagano L, Klain M, Pulcrano M, Angellotti G, Fasano F, Salvatore M, Lombardi G, Biondi B (2004): Follow-up of differentiated thyroid carcinoma.
Minerva Endocrinol (Italy) 29: 161-74

48. Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaserer K, Flores J, Vierhapper H, Niederle B (1999): Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis.
Langenbeck´s Arch Surg 384: 284-293

49. Pfannenstiel P, Saller B (1991): Schilddrüsenkrankheiten – Diagnose und Therapie.
Berliner Med Verlags Anstalt, 2. Auflage

50. Raue F, Frank-Raue K (2005): Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms.
Onkologe 11: 50-57

51. Reeve T, Thompson N (2000): Complications of thyroid surgery: How to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient.
World J. Surg 24: 971-975

52. Reiners C, Geling M, Luster M, Farahati J, Mäder U (2005): Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms.
Onkologe 11: 11-19

53. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2004): Basislehrbuch Innere Medizin.
Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 3. Auflage

54. Robbins R, Wan Q, Grewal R, Reibke R, Gonen M, Strauss H, Tuttle R, Drucker W, Larson S (2005): Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on FDG-PET scanning.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1534

55. Roelants V, De Nayer P, Bouckaert A, Beckers C (1997): The predictive value of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid cancer.
Eur J Nucl Med 24: 722-727

56. Röher H-D, Goretzki P-E, Hellmann P, Witte J (1999): Risiken und Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie. Häufigkeit und Therapie.
Chirurg 70: 999-1010

57. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi P, Pelizzo M, Pezzullo L (2004): Complications of thyroid surgery: Analysis of a multicentric study on 14934 patients operated on in Italy over 5 years.
World J. Surg 28: 271-276

58. Sautter-Bihl M, Raub J, Hetzel-Sesterheim M, Heinze H (2001): Differentiated thyroid cancer: prognostic factors and influence of treatment on the outcome in 441 patients.
Strahlenther Onkol 177: 125-31

59. Scheumann G, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H (1994): Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer.
World J. Surg 18: 559-568

60. Schlumberger M (1998): Papillary and follicular thyroid carcinoma.
The New England Journal of Medicine 338 (5): 297-306

61. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga W, Toft A, Smit J, Franco F, Lind P, Limbert E, Jarzab B, Jamar F, Duntas L, Cohen O, Berg G (2004): Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice.
European Journal of Endocrinology 151: 539-548

62. Schmid K-W (1997): Knoten in der Schilddrüse. Differentialdiagnostische Leitlinien.
Pathologe 18: 301-312

63. Schmid K-W, Sheu S-Y, Görges R, Ensinger C, Tötsch M (2003): Tumoren der Schilddrüse.
Pathologe 24: 357-372

64. Schmid K-W, Sheu S-Y, Tötsch M, Görges R, Bockisch A, Mann K (2005): Pathologie des Schilddrüsenkarzinoms.
Onkologe 11: 29-39

65. Schuck A, Biermann M, Schober O, Willich N (2005): Strahlentherapie des Schilddrüsenkarzinoms.
Onkologe 11: 87-92

66. Shaha A, Shah J, Loree T (1997): Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis.
Am J Surg 174: 474-476

67. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein R, Freedman S, Brennan M, Shah J, Shaha A (2003): Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma.
J Am Coll Surg 197 (2): 191-197

68. Steinmüller T, Klupp J, Wenking S, Neuhaus P (1999): Complications associated with different surgical approaches to differentiated thyroid carcinoma.
Langenbeck´s Arch Surg 384: 50-53

69. Stokkel M, de Klerk J, Zelissen P, Koppeschaar H, van Rijk P (1999): Fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography in the detection of recurrent differentiated thyroid cancer: preliminary results.
Eur J Nucl Med 26: 1606-1609

70. Thomusch O, Sekulla C, Walls G, Fasshauer M, Dralle H (2001): Analysis of surgery-related complications in thyroid carcinoma – a German prospective multicentre study with 275 patients.
Acta Med. Austriaca 33: 194-198

71. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, D´Azzò G, Meringolo D, Ferretti E, Sacco R, Arturi F, Filetti S (2004): Follow-up of low-risk patients with papillary thyroid cancer: Role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89 (7): 3402-3407

72. Vogelsang H, Brückner T, Scheidhauer K, Schwaiger M, Siewert J-R (2005): Wiederholungseingriffe beim Schilddrüsenkarzinom.
Chirurg 76: 238-249

73. Witte J, Goretzki P-E, Dieken J, Simon D, Röher H-D (2002): Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer.
World J. Surg 26: 1017-1022

74. Witte J, Goreztki P-E, Röher H-D (1997): Chirurgie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome.
Onkologe 3: 22-27

75. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (2002): UICC - TNM-Klassifikation maligner Tumoren.
Springer Verlag, 6. Auflage59

76. Wu H, Young M, Ituarte P, D´Avanzo A, Duh Q, Greenspan S, Loh K-C, Clark O (2000): Death from tyhroid cancer of follicular cell origin.
J Am Coll Surg 191 (6): 600-606

77. Ziegler A, Lang S, Bender R (2002): Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier-Methode.
Artikel Nr. 15 der Statistik-Serie in der DMW.
Dtsch med Wochenschr 127: T14 – T16

78. Ziegler A, Lang S, Bender R (2004): Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test – Artikel Nr. 17 der Statistik-Serie in der DMW.
Dtsch med Wochenschr 129: T4 – T6

79. Ziegler A, Lang S, Bender R (2004): Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression – Artikel Nr. 16 der Statistik-Serie in der DMW.
Dtsch med Wochenschr 129: T1 – T3

7 Fragebogen

Retrospektive Erfassung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom

Kategorie 1: allgemeine Daten

- Name
- Vorname
- Patienten-ID
- Geburtsdatum
- Tumor-Nachsorge-Nummer
- Telefonnummer Patient privat
- Hausarzt
- Klinik
- Erfassungsdatum
- Geschlecht

Kategorie 2: Erstsymptomatik/Anamnese

- rasches Tumorwachstum rechts
- rasches Tumorwachstum links
- rasches Rezidiv-Tumor-Wachstum rechts
- rasches Rezidiv-Tumor-Wachstum links
- unverschieblicher Tumor rechts
- unverschieblicher Tumor links
- Schmerzhaftigkeit
- Recurrensparese rechts
- Recurrensparese links
- Globusgefühl
- Stridor
- mangelndes Schluckverhalten
- Hornerscher Symptomenkomplex
- Tracheomalazie
- Heiserkeit
- Dyspnoe
- reduziertes Allgemeinbefinden
- momentanes Gewicht in kg
- Gewichtsverlust in kg
- Durchfall
- Fieber
- chronische Einflussstauung
- Zufallsbefund
- endokrine Erkrankungen/Karzinome im Verwandtenkreis
- eineiige Zwillinge
- Strahlenexposition
- Schadstoffexposition

Kategorie 3,1: Vorbehandlungen an Schilddrüse wegen

- Hyperthyreose
- Hypothyreose
- Zyste rechts
- Zyste links
- Knotenstruma rechts
- Knotenstruma links
- kalter Knoten rechts
- kalter Knoten links
- heißer Knoten rechts
- heißer Knoten links
- Adenom rechts
- Adenom links
- chronisch lymphozytäre Thyreoiditis (Hashimoto)
- Amyloidose
- diffuse Immunhyperthyreose (M.Basedow)
- MEN II a
- MEN II b
- MEN ohne nähere Angaben
- Metastasen eines Mamma-CA
- Metastasen eines Nierenzell-CA
- Metastasen eines Bronchial-CA
- Metastasen eines Lungen-CA
- Metastasen eines malignen Melanoms
- Thymom (in der SD) maligne rechts
- Thymom (in der SD) maligne links
- Thymom (in der SD) benigne rechts
- Thymom (in der SD) benigne links
- Intrathyreoidales Nebenschilddrüsenadenom rechts
- Intrathyreoidales Nebenschilddrüsenadenom links
- Teratom benigne rechts
- Teratom benigne links
- Teratom maligne rechts
- Teratom maligne links
- Paragangliom benigne rechts
- Paragangliom benigne links
- Paragangliom maligne rechts
- Paragangliom maligne links
- spindelzelliger Tumor rechts
- spindelzelliger Tumor links
- Sarkom rechts
- Sarkom links
- mechanische Kompression

Kategorie 3,2: Vorbehandlungen an der Schilddrüse

- Datum
- Hormontherapie
- sonstige medikamentöse Therapie
- Radiojodtherapie
- sonstige Strahlentherapie
- endoskopische Operation rechts
- endoskopische Operation links
- minimalinvasive Operation rechts
- minimalinvasive Operation links
- offene Operation rechts
- offene Operation links

Kategorie 4: Diagnostik (inklusive präoperative Metastasendiagnostik)

4,1: Tumormarker

- T3
- fT3
- T4
- fT4
- TSH
- TAK
- anti-TPO-AK
- TSH-RAK
- Calcitonin
- Tg
- CEA
- Serumkalzium

4,2: Szintigraphie

- Octreoidalszintigraphie
- kompensiertes autonomes Adenom rechts
- kompensiertes autonomes Adenom links
- dekompensiertes autonomes Adenom rechts
- dekompensiertes autonomes Adenom links
- fokale Autonomie rechts
- fokale Autonomie links
- multifokale Autonomie rechts
- multifokale Autonomie links
- kalter Knoten rechts
- kalter Knoten links
- warmer Knoten rechts
- warmer Knoten links
- heißer Knoten rechts
- heißer Knoten links
- disseminierte Autonomie rechts
- disseminierte Autonomie links
- komplett knotig umgebaut
- Isthmus-Knoten

4,3: Sonographie

- Zyste rechts
- Zyste links
- echoarmer Knoten rechts
- echoarmer Knoten links
- echofreier Knoten rechts
- echofreier Knoten links
- echodichter Knoten rechts
- echodichter Knoten links
- echokomplexer Knoten rechts
- echokomplexer Knoten links
- echogleicher Knoten rechts
- echogleicher Knoten links
- komplett knotig umgebaut
- Isthmus-Knoten

4,4: Feinnadelpunktion

- pathologisch
- nicht pathologisch
- zweifelhaft
- follikuläre Neoplasie
- Karzinomtyp

4,5: CT ohne Kontrastmittel

4,6: CT mit Kontrastmittel

4,7: NMR/MRI

4,8: PET

4,9: Röntgen

4,10: Halslymphknotenexstirpation/PE

4,11: sonstiges

Kategorie 5: Schilddrüsenmalignom

5,1: Erstdiagnosedatum

5,2: Typ/Histologie

- minimalinvasiv (bekapselt) follikulär rechts
- minimalinvasiv (bekapselt) follikulär links
- ausgedehnt invasiv follikulär rechts
- ausgedehnt invasiv follikulär links
- ausgedehnt invasiv follikulär insulär rechts
- ausgedehnt invasiv follikulär insulär links
- ausgedehnt invasiv follikulär oxiphil/onkozytär rechts

- ausgedehnt invasiv follikulär oxiphil/onkozytär links
- ausgedehnt invasiv follikulär klarzellig/hellzellig rechts
- ausgedehnt invasiv follikulär klarzellig/hellzellig links
- papillär onkozytär mit gemischt follikulärem/papillärem Wachstum rechts
- papillär onkozytär mit gemischt follikulärem/papillärem Wachstum links
- papillär rechts
- papillär links
- papillär occult nicht sklerosierend rechts
- papillär occult nicht sklerosierend links
- papillär sklerosierend rechts
- papillär sklerosierend links
- papillär/follikulär sklerosierend rechts
- papillär/follikulär sklerosierend links
- papillär/follikulär Subtyp rechts
- papillär/follikulär Subtyp links
- papillär Mikrokarzinom rechts
- papillär Mikrokarzinom links
- papillär bekapselt rechts
- papillär bekapselt links
- papillär oxiphil rechts
- papillär oxiphil links
- tall-cell-Variante rechts
- tall-cell-Variante links
- Zylinderzellvariante rechts
- Zylinderzellvariante links
- C-Zell-Karzinom rechts
- C-Zell-Karzinom links
- insulär (niedrig differenziert) rechts
- insulär (niedrig differenziert) links
- muzinöses Karzinom rechts
- muzinöses Karzinom links
- mukoepidermiales Karzinom rechts
- mukoepidermiales Karzinom links
- Plattenepithelkarzinom rechts
- Plattenepithelkarzinom links
- undifferenziertes anaplastisches Karzinom rechts
- undifferenziertes anaplastisches Karzinom links
- Mikrokarzinom rechts
- Mikrokarzinom rechts
- Haemangioendotheliom rechts
- Haemangioendotheliom links
- multifokal

5,3: Tumorgröße

- Ersttumor rechts
- Ersttumor links
- Zweittumor rechts
- Zweittumor links
- Dritttumor rechts
- Dritttumor links

5,4: TNM 2002

5,4,1: T-Kategorie

- pTX
- pT0
- pT1
- pT2
- pT3
- pT4a
- pT4b
- pT1(m)
- pT2(m)
- pT3(m)
- pT4a(m)
- pT4b(m)

5,4,2: N-Kategorie

- N0
- NX
- N1
- N1a
- N1b

5,4,3: M-Kategorie

- M0
- M1

5,5: TNM 1997

5,5,1: T-Kategorie

- pTX
- pT0
- pT1
- pT2
- pT3
- pT4a
- pT4b
- nur pT4

5,5,2: N-Kategorie

- N0
- NX
- N1
- N1a
- N1b

5,5,3: M-Kategorie

- M0

- M1

5,6: Lokalisation und Anzahl Metastasen

- Lymphknoten
- Lunge
- Hirn
- Leber
- Skelett
- Schädel
- lange Röhrenknochen Oberkörper
- lange Röhrenknochen Unterkörper
- Wirbelsäule thorakal/sonstige
- Sternoclaviculargelenk
- Supraclaviculargelenk
- Becken
- Halsregion
- Mediastinum

5,7: DNA-Analyse

- diploid
- hypotriploid
- triploid

Kategorie 6: Operatives Vorgehen beim Schilddrüsenkarzinom

6,1,1: OP-Datum

6,1,2: OP-Indikation

- Rezidivstruma rechts
- Rezidivstruma links
- kalter Knoten rechts
- kalter Knoten links
- heißer Knoten rechts
- heißer Knoten links
- Hyperthyreose
- M.Basedow
- mechanische Kompression
- Karzinomverdacht rechts
- Karzinomverdacht links
- Rezidivtumor rechts
- Rezidivtumor links
- residuale Zyste rechts
- residuale Zyste links

6,2: OP-Techniken

- Ersteingriff
- Sekundäreingriff (nach Voroperation aus anderen Gründen)
- kurativ
- palliativ
- explorativ
- minimalinvasiv
- Umstieg von MIVA auf offenes Vorgehen
- Kocher-Kragenschnitt
- transsternal
- transzervikal
- Lobektomie rechts
- Lobektomie links
- Hemithyreoidektomie (Lobektomie + Isthmusresektion) rechts
- Hemithyreoidektomie (Lobektomie + Isthmusresektion) links
- Near-total Thyreoidektomie rechts
- Near-total Thyreoidektomie links
- Thyreoidektomie rechts
- Thyreoidektomie links
- Restthyreoidektomie (sekundäre Thyreoidektomie) rechts
- Restthyreoidektomie (sekundäre Thyreoidektomie) links
- Identifikation und Schonung des N.laryngeus recurrens rechts
- Identifikation und Schonung des N.laryngeus recurrens links
- Identifikation und Schonung des N.laryngeus superior rechts
- Identifikation und Schonung des N.laryngeus superior links
- intraoperatives Neuromonitoring NLR rechts
- intraoperatives Neuromonitoring NLR links
- intraoperatives Neuromonitoring N.vagus rechts
- intraoperatives Neuromonitoring N.vagus links
- Isthmusspaltung
- Thymektomie
- Darstellung Nebenschilddrüse(n) rechts + Anzahl
- Darstellung Nebenschilddrüse(n) links + Anzahl
- Epithelkörperchenresektion + Anzahl
- Epithelkörperchen-Replantation M.sternocleidomastoideus rechts
- Epithelkörperchen-Replantation M.sternocleidomastoideus links
- Epithelkörperchen-Replantation sonstige Lokalität
- Resektion V.jugularis interna rechts
- Resektion V.jugularis interna links
- Resektion oberflächlicher und tiefer Halsmuskulatur rechts
- Resektion oberflächlicher und tiefer Halsmuskulatur links
- Resektion M.sternocleidomastoideus rechts

- Resektion M.sternocleidomastoideus links
- Clipmarkierung rechts
- Clipmarkierung links
- sonstiges Tumordebulking rechts
- sonstiges Tumordebulking links

6,2,1: LK-Dissektion

- sampling/diagnostisch (einzelne) + Anzahl
- prophylaktisch
- therapeutisch
- systematisch
- Kompartiment 1a
- Kompartiment 2
- Kompartiment 4a
- Kompartiment 1b
- Kompartiment 3
- Kompartiment 4b

6,3: R-Klassifikation postoperativ

- R0
- R1
- R2a
- R2b
- RX
- präoperativ diagnostiziert, bei OP nicht resizierte Fernmetastasen
- intraoperativ diagnostiziert, bei OP nicht resizierte Fernmetastasen

6,4: Tumorwachstum

- retrosternal
- ins hintere Mediastinum
- Tracheainfiltration
- Ösophagusinfiltration
- Pharynxinfiltration
- Gefäßeinbruch V.thyroidea media
- Gefäßeinbruch V.jugularis interna
- Gefäßeinbruch obere Hohlvene
- Gefäßeinbruch Atrium
- Tumorthromben bis rechten Vorhof
- sonstige

6,5,1: Zusatzinfo bei sekundärer Restthyreoidektomie/Komplettierungsoperation – wegen

- Tumor > 1cm
- LK-Befall
- Tumor nicht im Gesunden abgetragen
- Gefäß-/Kapseldurchbruch

6,5,2: Zusatzinfo – Zeitpunkt der Sekundäroperation

- am OP-Tag
- innerhalb der ersten 3 Tage < 3 Tage
- innerhalb der ersten 7 Tage < 7 Tage
- zwischen 7 Tagen und 7 Wochen
- nach 7 Wochen
- nach 3 Monaten

6,5,3: Diagnosesicherung bei Karzinom

- präoperativ durch Feinnadelpunktionszytologie
- intraoperativ durch Schnellschnitt
- postoperativ durch endgültige Histologie

Kategorie 7: Nachbehandlung

7,1: Radiojodtherapie

- durchgeführt?
- kurativ
- palliativ
- Erstzeitpunkt
- wie oft bis zum Erfassungsdatum
- Dosierung

7,2: Externe Bestrahlung

- durchgeführt?
- kurativ
- palliativ
- Erstzeitpunkt
- wie oft bis zum Erfassungsdatum
- Dosierung
- Bestrahlungstechniken
- Lokalisation der Bestrahlung:

Debulking Primärlokalisation
Tumorrezidiv
makroskopische Residuen
mikroskopische Residuen
Hals
regionäre Lymphknoten
Trachea
Ösophagus
Fernmetastasen
Skelettmetastase
Mediastinalmetastase
Hirnmetastase
Lebermetastase
Lungenmetastase
Hautmetastase
Nebennierenmetastase
bei oberer Einflussstauung
Lymphknotenmetastasen sonstige

7,3: suppressive Hormontherapie
- durchgeführt?
- Erstzeitpunkt
- TSH
- sonstige

7,4: Immuntherapie
- durchgeführt
- Erstzeitpunkt
- wie oft bis zum Erfassungsdatum?
- Interferon
- sonstige

7,5: Chemotherapie
- durchgeführt?
- kurativ
- palliativ
- Erstzeitpunkt
- wie oft bis zum Erfassungsdatum?
- Chemotherapeutikum

7,6: Schmerztherapie
- durchgeführt?
- Erstzeitpunkt
- wie oft bis zum Erfassungsdatum?

7,7: Anschlussheilbehandlung
- durchgeführt?
- Erstzeitpunkt

Kategorie 8: Neuerliche chirurgische Intervention
- durchgeführt?
- kurativ
- palliativ
- Erstzeitpunkt
- wie oft bis zum Erfassungsdatum?
- Lokalisation

Primärlokalisation
makroskopische Residuen
mikroskopische Residuen
Tumorrezidiv
suspektes Gewebe (Narben etc.)
Halsweichteile
regionäre Lymphknoten
Trachea
Ösophagus
Fernmetastasen

Skelettmetastase
Mediastinalmetastase
Hirnmetastase
Lebermetastase
Lungenmetastase
Hautmetastase
Nebennierenmetastase
bei oberer Einflussstauung
Lymphknotenmetastasen sonstige

- in Kombination mit Chemotherapie
- in Kombination mit RJT
- in Kombination mit Radiatio
- in Kombination mit sonstigen Techniken

Kategorie 9: Nachsorge

9,1: Tg
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,2: Sonographie
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,3: Feinnadelpunktion
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,4: Radiojodganzkörperszintigraphie
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,5: Thallium (TI)201-Szintigraphie
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,6: TI-Tc-Subtraktionsszintigraphie
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,7: Octreotid-Szintigraphie
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,8: MRT
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,9: PET
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,10: CT
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,11: Röntgen
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,12: T_3
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,13: T_4
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,14: Calcitonin
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,15: CEA
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,16: Sonstige
- Erstzeitpunkt
- Nachsorgeintervalle + Bewertung

9,17: Nachsorgeabbruch durch den Patienten

Kategorie 10: Nebenwirkungen und Behandlungskomplikationen
- Wundinfekt
- leichte Adhäsionen
- ausgedehnte Adhäsionen
- Stridor
- mangelndes Schluckverhalten
- Hornerscher Symptomenkomplex
- Blutung/Hämatom interventionspflichtig
- Heiserkeit
- Dyspnoe
- chronische Einflussstauung
- passager Hypoparathyreoidismus
- permanent Hypoparathyreoidismus
- passager Hypokalzämie
- permanent Hypokalzämie
- passager Recurrensparese
- permanent Recurrensparese
- passager Schädigung NLS (Stimmumfangsverlust i.e.)
- permanent Schädigung NLS (Stimmumfangsverlust i.e.)
- Strahlenzystitis
- Gastritis
- Diarrhoe
- Sialadenitis
- Strahlenthyreoiditis
- Sicca-Syndrom
- passagere Knochenmarksdepression
- Thrombo-/Leukopenie
- Leukämie
- Lungenfibrose
- Azoospermie
- reduziertes Allgemeinbefinden
- Fieber
- neu aufgetretenes Karzinoid, welches
- Therapieabbruch durch Patient + Datum
- sonstige Komplikationen

Kategorie 11: Gesamtbeurteilung

11,1: Gesamtbeurteilung am Tag der Bogenerfassung
- postoperativ R0, Tumormarker nicht bekannt
- postoperativ R0, Tumormarker 4 Monate nach Behandlungsabschluss negativ
- postoperativ R0, erhöhte Tumormarker während der ersten 4 Monate
- Vollremission (complete remission CR)
- Vollremission mit residuellen Auffälligkeiten (CRr)
- Teilremission mit mindestens 50 % Tumorrückgang (partial remission PR)
- klinische Zustandsbesserung, keine Teilremission (minimal response MR)
- keine Änderung (no change NC)
- divergentes Geschehen (Remission an einer Lokalisation, Progredienz an anderer)
- Progression
- Beurteilung unmöglich
- fehlende Angaben

11,2: Lebensqualität nach ECOG-Schlüssel
- nach 6 Monaten postoperativ
- im weiteren Beobachtungszeitraum jährlich
- 0 = normale uneingeschränkte Aktivität wie vor Erkrankung
- 1 = Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit und Arbeit im Sitzen möglich
- 2 = Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen
- 3 = nur begrenzte Selbstversorgung, ist 50 % der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
- 4 = völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
- 5 = Exitus letalis

11,3:

- initial LK-Metastasen oder Fernmetastasen
- Lokalrezidive
- Metastasenrezidive
- lebend, ohne Tumor
- lebend, mit Tumor
- Tod, andere Ursache, ohne Tumor
- Tod, andere Ursache, mit Tumor
- Tumortod

11,4: Todesdatum des Patienten

8 Lebenslauf

Name Kathrin Haselwarter

Geburtsdatum/-ort

07.07.1981 Mühldorf am Inn

Schulbildung

09/88 – 07/92	Grundschule Mühldorf am Inn
09/92 – 07/01	Ruperti-Gymnasium Mühldorf am Inn
07/01	Abschluss : Abitur

Studium

10/01 – 07/03	Vorklinikum Universität Regensburg
08/03	Physikum
10/03 – 07/07	klinischer Studienabschnitt Universitätsklinikum Regensburg
11/07	Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit

seit 02/08	Assistenzärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Klinikum Passau

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt spreche ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas meinen herzlichen Dank aus.

Bei Herrn Dr. Ayman Agha möchte ich mich vielmals für seine Betreuung, für viele gute Ratschläge, konstruktive Kritik und die sehr gute Zusammenarbeit bedanken.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Frau Dr. med. Katrin Thelen.

Frau Heidemarie Mahoney danke ich für die elektronische Umsetzung des Fragebogens und die Erstellung der Datenbank.

Bedanken möchte ich mich auch ganz besonders bei meinen Eltern für ihre Unterstützung und Anteilnahme während meines ganzen Medizinstudiums.