

AUS DER ABTEILUNG
FÜR NUKLEARMEDIZIN
PROF. DR. MED. C. EILLES
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Das papilläre Schilddrüsenkarzinom $\leq 1\text{cm}$, Diagnose,
Therapie und Verlauf: Eigene Ergebnisse aus dem
Zeitraum 1993-2004.**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Eva Bachmeier

2008

AUS DER ABTEILUNG
FÜR NUKLEARMEDIZIN
PROF. DR. MED. C. EILLES
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Das papilläre Schilddrüsenkarzinom $\leq 1\text{cm}$, Diagnose,
Therapie und Verlauf: Eigene Ergebnisse aus dem
Zeitraum 1993-2004.**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Eva Bachmeier

2008

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: PD Dr. Johann Schönberger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielstellung.....	10
1.1. Epidemiologie der Schilddrüsenkarzinome	10
1.1.1. Inzidenz.....	10
1.1.2. Prävalenz.....	11
1.1.3. Mortalität	12
1.2. Klassifizierung und Histologie der Schilddrüsenkarzinome	13
1.2.1. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC)	13
1.2.2. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC)	19
1.2.3. Weitere Schilddrüsenkarzinome	21
1.3. Das papilläre Mikrokarzinom der Schilddrüse (PMC)	23
1.3.1. Inzidenz.....	24
1.3.2. Prävalenz.....	26
1.3.3. Metastasierung bei Erstdiagnose	28
1.3.4. Multifokalität	29
1.3.6. Mortalität	31
1.3.7. Behandlungsleitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft...	32
1.4. Zielstellung	36

2. Patienten, Material und Methoden	39
2.1. Patientencharakteristik	40
2.1.1. Geschlechterverteilung	40
2.1.2. Patientenalter bei Erstdiagnose.....	41
2.1.3. Anzahl der Erstdiagnosen pro Jahr	41
2.1.4. Präoperative Stoffwechsellage.....	42
2.1.5. Behandelnde Kliniken	43
2.2. Operatives Vorgehen	43
2.2.1. Präoperatives Vorgehen.....	43
2.2.2. Indikationen für die Erstoperation	44
2.2.3. Radikalität der Operation.....	45
2.2.4. Intraoperativer Schnellschnitt.....	48
2.2.5. Auswertung der durchgeführten Lymphknoten- Resektionen.....	50
2.2.6. Operatives Vorgehen bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen	54
2.3. Histopathologische Einteilung und Tumorstadien	56
2.4. Postoperative Behandlung und Nachsorge.....	56
2.4.1. Radiojodtherapie.....	56
2.4.2. Nachsorge	58
2.5. Statistische Auswertung	58

2.6. Vergleich von Patienten mit zufällig und nicht- zufällig gefundenem papillären Schilddrüsenkarzinom $\leq 1.0\text{cm}$	59
3. Ergebnisse.....	60
3.1. Patienten- und Tumorcharakteristik.....	61
3.1.1. Tumorgröße	61
3.1.2. Multifokalität	62
3.1.2.1. Alter der Patienten	62
3.1.2.2. Geschlechterverteilung	63
3.1.2.3. Häufigkeit von einseitig oder beidseitig multifokal wachsendem Tumor	63
3.1.2.4. Tumorgröße und Multifokalität	63
3.1.3. Lymphknotenstatus.....	64
3.1.3.1. Alter der Patienten	64
3.1.3.2. Geschlechterverteilung	66
3.1.3.3. Größe des Primärtumors	66
3.1.4. Fernmetastasierung.....	66
3.2. Gegenüberstellung von Patienten mit zufällig und nicht- zufällig gefundenem PMC.....	67
3.2.1. Alter der Patienten	67
3.2.2. Tumorgröße	68
3.2.3. Multifokales Tumorwachstum.....	68
3.2.4. Lymphogene Metastasierung.....	68

3.3. Nachsorge	70
3.3.1. Nachsorgezeitraum	70
3.3.3. Neuentwicklung von Lymphknotenmetastasen im Nachsorgezeitraum	70
3.3.4. Fernmetastasierung	71
4. Diskussion	75
5. Literaturverzeichnis	92
Danksagung	102
Lebenslauf	104

Abkürzungsverzeichnis

ED	Erstdiagnose
FNAZ	Feinnadelaspirationszytologie
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
HT	Hemithyreoidektomie
LNM	Lymphknotenmetastase
PMC	Papilläres Mikrokarzinom der Schilddrüse
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
RJT	Radiojodtherapie
SR	Subtotale Strumaresektion
TE	Totale Thyreoidektomie
WHO	World- Health- Organisation

1. Einleitung und Zielstellung

1.1. Epidemiologie der Schilddrüsenkarzinome

1.1.1. Inzidenz

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome machen etwa 0.5-2% aller malignen Neoplasien in Europa aus (Bramley 1983, Schlumberger 1998), in Deutschland wird eine Rate von ca. 1% angegeben (Mann 2002, Fürst 2004). Unter den endokrinen malignen Entartungen gehören sie jedoch zu den häufigsten Entitäten (McConahey 1986, Mann 2002). Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms nahm in den letzten Jahren global zu (Udelsmann 1996, Jemal 2004, Shattuck 2005, Davies 2006). Ob es sich dabei tatsächlich um einen Anstieg der Inzidenzrate handelt ist fraglich. Es wird angenommen, dass insbesondere der zunehmende Einsatz der Schilddrüsenultraschallsonographie und anderer bildgebender Verfahren sowie eine verfeinerte histologische Diagnostik zur vermehrten Diagnosestellung führen. So stieg die Inzidenzrate in den USA in den Jahren von 1973 bis 2002 von 3.6 auf 8.7/ 100.000 (Davies 2006). Dies entspricht einer 2.4-fachen Zunahme. In den USA treten jährlich bis zu 23.000 Neuerkrankungen (Udelsman 1996, Jemal 2004, Shattuck 2005) auf. Für Deutschland wird eine Inzidenzrate von 3.1/ 100.000 für Männer und 6.3/ 100.000 für Frauen geschätzt (Bertz 2004). In der

geschlechtsspezifischen Aufteilung zeigt sich, dass Frauen deutlich häufiger von malignen Schilddrüsenerkrankungen betroffen sind. Insgesamt muss in Deutschland mit etwa 4.500 neuen Tumorfällen pro Jahr gerechnet werden (Hölzer 2000, Mann 2002, Bertz 2004, Schwab 2005). So steht das Schilddrüsenkarzinom in Deutschland bei den Frauen an 14. Stelle aller Krebserkrankungen, bei den Männern an 15. Stelle (Schwab 2005).

1.1.2. Prävalenz

Mit Hilfe von Autopsien an Patienten, die nicht aufgrund einer malignen Erkrankung der Schilddrüse verstorben waren, wurde versucht, die Prävalenzrate von Schilddrüsenkarzinomen zu ermitteln. Dabei wurden deutlich häufiger Tumore gefunden, als es die bekannten Inzidenzraten hätten erwarten lassen. Verschiedene Autoren gaben in Abhängigkeit von Untersuchungsmethode und Definition Prävalenzraten von 1-35% an. Es handelte sich bei den gefundenen Tumoren um klinisch inapparente und bis dato unentdeckte Schilddrüsenkarzinome (Sampson 1969, Harach 1985, Bisi 1989, Sugitani 1998, Baudin 1998, Mann 2002, Reiners 2003). Insgesamt müssen diese Daten kritisch gewertet werden, da es sich um ein vorselektioniertes Patientenkollektiv handelt. Daten, die eine hohe Prävalenz auch an jungen Personen nachweisen, liegen hingegen nicht vor.

1.1.3. Mortalität

Bei Anwendung eines interdisziplinären Therapiekonzepts ist die Prognose bei einem Großteil der Schilddrüsenkarzinome gut bis sehr gut. Die Mortalitätsrate wird weltweit mit 0.4-1.2% angegeben (Fukunaga 1975, McConahey 1986, Hay 1992, Hay 1993, Yamashita 1999, Bertz 2004, Davies 2006). In Deutschland lag die standardisierte Mortalitätsrate sowohl für Frauen als auch für Männer in den letzten 10 Jahren durchschnittlich bei 0.4% (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg). In diesem Zusammenhang muss jedoch bedacht werden, dass die Mortalitätsraten unterschiedlicher histologischer Typen stark variieren. So liegt die Zehnjahresüberlebensrate für das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) in den Auswertungen des Tumorregisters am Universitätsklinikum Würzburg bei 95%, für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC) bei 82% und für das anaplastische Karzinom bei 12% (Pellegriti 2004). Auch eine mögliche lymphogene oder Fernmetastasierung übt einen erheblichen Einfluss auf die Zehnjahresüberlebensrate aus. So liegt diese bei Patienten mit Fernmetastasierung mit 50% signifikant unter der von Patienten im metastasenfremden Stadium mit 92% (Pellegriti 2004).

1.2. Klassifizierung und Histologie der Schilddrüsenkarzinome

Bei den Schilddrüsenkarzinomen überwiegen mit 95% die Tumore epithelialen Ursprungs, die sich folgendermaßen unterteilen lassen (Bertz 2004, Fürst 2004):

Karzinom- Haupttypen	Häufigkeit des Auftretens
papillär	50-80%
follikulär	20-30%
medullär	5-10%
anaplastisch (undifferenziert)	< 5%

Abbildung 1: Unterteilung der Schilddrüsenkarzinome

1.2.1. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC)

Das PTC ist in der Gruppe der epithelialen Schilddrüsentumore in 50-80% der Fälle zu finden. Es handelt sich hierbei um ein Karzinom, das sich insbesondere zwischen dem 25. und 60. Lebensjahr manifestiert und vor allem das weibliche Geschlecht betrifft (Mazzaferri 1981,

Schmid 2003). Bis zu 80% der Patienten sind unter 40 Jahre alt. Dieser maligne Tumor, dessen Ursprung die Follikelzellen darstellen, kann sowohl papilläre als auch follikuläre Strukturen enthalten. Die follikuläre Komponente kann hierbei überwiegen. In Klassifikation und Behandlung wird hier jedoch keine Differenzierung

vorgenommen, da sich gezeigt hat, dass sich gemischt papilläre/follikuläre Tumore und rein papilläre Karzinome in Klinik und Prognose nicht unterscheiden (Schmid 2003).

Histologie

Das primäre Diagnosemerkmal eines PTC stellen die charakteristischen Zellkern-veränderungen dar. Diese erleichtern den Pathologen die histologische Einteilung; problematisch ist hierbei jedoch, dass bei vielen PTC lediglich ein kleiner Teil der Zellen diese charakteristischen Auffälligkeiten aufweist.

Die Zellkerne sind meist auffallend hell, groß, unregelmäßig begrenzt, chromatinarm („Milchglaskerne“) und überlagern sich häufig dachziegelartig (Bramley 1996). Zusätzlich kann es zu intranukleären Pseudoinklusionen von Zytoplasma kommen. Die Mitoserate ist bei den meisten papillären Karzinomen niedrig.

Ein weiteres wichtiges histologisches Merkmal für das PTC sind die Psammomkörperchen, bei denen es sich um Mikrokalzifikationen handelt. Es wird angenommen, dass sie die Überreste abgestorbener Papillen darstellen. Sie treten beinahe ausschließlich in PTC auf und lassen sich in 50% der Fälle finden (Stagnaro- Green 1992, Bramley 1996, Mann 2002).

Metastasierungsform

Das PTC neigt zur lymphogenen Metastasierung. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind die zervikalen Lymphknoten bereits in 35-43% der Fälle infiltriert (Cady 1976, McConahey 1986). Trotz eines Lymphknotenbefalls ist bei adäquater Therapie dieser Patienten eine 10- Jahres- Überlebensrate von 90% erreichbar (Grüters- Kieslich 2003).

Zudem kann es im Rahmen einer hämatogenen Metastasierung in 2.5–3.0% der Fälle (McConahey 1986, Chow 2003) zu pulmonalen, cerebralen, mediastinalen und ossären Filiae kommen. Patienten mit Fernmetastasen weisen nach Yamashita et al. eine schlechtere Langzeitprognose auf (Yamashita 1999).

In 10-20% der Fälle liegt eine extrathyreoidale Ausbreitung in die Halsweichteile vor (McConahey 1986, Buhr 1998, Schmid 2003). Ein Einbruch in die Schilddrüsenkapsel ist bei 6% der Patienten zu finden (McConahey 1986). Das Auftreten multifokaler Herde wird in 20-29% der Fälle beobachtet (Mazzaferri 1977, McConahey 1986), Russell et al. berichten hier sogar von einer Rate von bis zu 80% (Russell 1963).

Mortalität

Im Durchschnitt liegt die 10- Jahres- Überlebensrate des PTC bei 80-90% (Gilliland 1997, Schmid 2003, Fürst 2004). In einer Studie der

Mayo Klinik von 1946 bis 1970 mit 860 Patienten ergab sich eine Mortalitätsrate von 6.4% (56 Patienten). 22 Patienten (39%) verstarben an respiratorischer Insuffizienz aufgrund pulmonaler Metastasen und 20 (36%) an einer Obstruktion der Trachea oder des Ösophagus. Ein Patient verstarb aufgrund einer massiven Blutung infolge einer Infiltration eines großen Halsgefäßes und elf Patienten (20%) verstarben aufgrund von cerebralen oder ossären Metastasen. Bei zwei Patienten war die Todesursache unbekannt. Insgesamt erlagen 54 der 56 verstorbenen Patienten Rezidiven, welche in einem Zeitraum von 10 Monaten bis 25 Jahre nach Erstdiagnosestellung auftraten. 15 Patienten (26.8%) verstarben in den ersten 12 Monaten nach der Diagnosestellung und 41 (73.2%) innerhalb der folgenden 25 Jahre (McConahey 1986, Hay 1987). In einer weiteren Studie von DeGroot 1990 mit 269 Patienten starben in einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren 8.2% an den Folgen eines PTC (DeGroot 1990).

Histologische Subtypen des papillären Karzinoms (nach Rosai 1988):

- Gekapselte Variante des PTC:

Hier besteht eine völlige Abkapselung des Tumors innerhalb der Schilddrüse. Trotzdem kann es bei der gekapselten Variante in bis zu 38% der Fälle zu einer lymphogenen Metastasierung kommen, während das Auftreten von Fernmetastasen nicht

beobachtet wird. Die Prognose ist bei einer Mortalitätsrate von annähernd 0% sehr günstig (Buhr 1998).

- Diffus sklerosierende Variante des PTC:

Es lassen sich bei der diffus sklerosierenden Variante histologisch zahlreiche Psammomkörperchen finden, eine ausgeprägte intrathyreoidale Lymphangiosis carcinomatosa, sowie eine auffallende Fibrose, Plattenepithelmetaplasie und eine lymphatische Hyperplasie. Hier kann es bereits frühzeitig zu einem organüberschreitenden Wachstum sowie zu einer häufig auftretenden diffusen Infiltration eines oder beider Schilddrüsenlappen kommen (Schmid 2003). Lymphknotenmetastasen (LNM) können bei bis zu 100% der betroffenen Patienten nachgewiesen werden (Buhr 1998).

Aufgrund dieser Faktoren resultiert eine erheblich schlechtere Prognose als bei anderen Formen des PTC.

- Follikuläre Variante des PTC (sog. Lindsay- Tumor):

Beim Lindsay- Tumor handelt es sich um ein rein follikulär strukturiertes papilläres Karzinom. Es kommt vorrangig zu einer lymphogenen Metastasierung.

Hinsichtlich der Prognose lässt sich kein Unterschied zum rein papillären Schilddrüsenkarzinom erkennen (Lax 1993, Schmid 2003).

- Großzellige Variante des PTC:

Histologisch auffällig sind hier außergewöhnlich große Tumorzellen („tall cell“), die ein breites azidophiles Zytoplasma aufweisen und deren Zellgrenzen deutlich erkennbar sind. Diese Form des PTC kann rein follikulär aufgebaut sein und auch die für das PTC charakteristischen Milchglaskerne müssen nicht immer vorhanden sein. Häufig kommt es zu einem organüberschreitenden Wachstum, welches einen Prognose limitierenden Faktor darstellt (Schmid 2003).

- Oxyphile Variante:

Eine Minderheit der Tumoren mit papillärem Aufbau (2%) weist zusätzlich oxyphile Zellen auf. Diese früher als Hürthle- Zell-Karzinom bezeichnete Variante des PTC ist insbesondere daran zu erkennen, dass die Zellkerne der oxyphilen Zellen nicht die gängigen Charakteristika der für das PTC typischen Zellen aufweisen (Hedinger 1988). Auch Milchglaskerne sind nicht zu finden, was oft zu einer Verwechslung mit der großzelligen Variante führt. Die 5- Jahres- Überlebensrate liegt bei diesem

Karzinomtyp bei 85%, die 10- Jahres- Überlebensrate bei 70%.
Der Altersgipfel befindet sich in der 5. Dekade.

1.2.2. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC)

Dieser Tumortyp tritt in der Gruppe der epithelialen Schilddrüsenkarzinome mit einer Häufigkeit von 20-30% auf (Buhr 1998). Beim FTC handelt es sich um einen epithelialen Tumor mit Hinweisen auf eine Follikelepitheldifferenzierung bei fehlenden diagnostischen Kriterien eines PTC. Der Altersgipfel der Erkrankung befindet sich im 5. Lebensjahrzehnt (Bertz 2004). Das Wachstum der FTC erstreckt sich von einer rein zellulären Größenzunahme bis hin zur Bildung hoch differenzierter Follikel. Das FTC wird unterteilt nach dem Grad seiner Invasivität, durch die es sich vom follikulären Adenom unterscheidet. Die Invasivität ist allerdings am histologischen Präparat nicht immer eindeutig zu identifizieren, weshalb erhebliche Probleme in der Abgrenzung hochdifferenziertes follikuläres Karzinom versus follikuläres Adenom bestehen können.

Histologische Subtypen des follikulären Karzinoms (nach Rosai et al.):

- Gekapselte, minimal invasive Variante:

Diese Variante wird durch einen histologisch nachweisbaren Einbruch in die Kapsel oder in einzelne Gefäße charakterisiert.

Etwa 10% der erkrankten Patienten weisen eine hämatogene Fernmetastasierung auf, die sich überwiegend auf die Lunge und das Skelettsystem erstreckt. Die 10- Jahres- Überlebensrate liegt bei 90% (Schmid 2003). Lediglich in 5-9% der Fälle entwickeln sich innerhalb der folgenden 10 Jahre ein Lokalrezidiv oder Metastasen (Lax 1993). Kommt es im Verlauf zu einer Metastasierung oder liegt diese bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) vor, so übt dies einen signifikanten Einfluss auf die 10- Jahres- Überlebensrate aus.

- Grob invasive, follikuläre Variante:

Die zweite Untergruppe stellt das grob invasive, follikuläre Karzinom dar, bei dem schon makroskopisch ein multipler Gefäß- und, bei vorhandener Kapsel, ein Kapseleinbruch nachweisbar sind. In bis zu 80% der Fälle tritt bei dieser Variante des FTC (Buhr 1998, Schmid 2003) eine hämatogene Fernmetastasierung auf. Auch Lokalrezidive sind häufig zu finden, während LNM eher selten nachgewiesen werden. Die 10- Jahres- Überlebensrate liegt bei 30-50% (Schmid 2003).

1.2.3. Weitere Schilddrüsenkarzinome

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Das medulläre Karzinom stellt 5-10% der epithelialen Schilddrüsenkarzinome dar.

Es handelt sich hierbei um einen Tumor mit neuroendokrinen Neoplasien der parafollikulären bzw. C-Zellen. Die Altersverteilung ist sehr heterogen und lässt keinen Gipfel erkennen (Geling 2003); gelegentlich existieren Angaben über ein frühes Manifestationsalter (Buhr 1998). Bei dieser Tumorentität ist eine frühzeitige lymphogene Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten charakteristisch (Geling 2003); selten findet sich im späteren Verlauf eine hämatogene Ausbreitung. Die 10- Jahres- Überlebensrate wird mit 85% angegeben (Schmid 2003).

Das insuläre (niedrig differenzierte) Schilddrüsenkarzinom

Das früher als „wuchernde Struma Langhans“ bezeichnete insuläre Karzinom nimmt eine Sonderstellung zwischen den differenzierten und den undifferenzierten bzw. anaplastischen Karzinomen ein. Histologisch betrachtet handelt es sich hierbei um einen Tumor, der sowohl papilläre als auch follikuläre Komponenten enthalten kann. Zudem kann ein ausgedehntes Tumorwachstum mit Gefäßeinbrüchen, Tumornekrosen und vermehrten Mitosen beobachtet werden. Bereits bei ED liegt oftmals eine lymphogene

und hämatogene Metastasierung vor. Die 5- Jahres- Überlebensrate beträgt 30-65%, die 10- Jahres- Überlebensrate in etwa 25% (Schmid 2003). Das insuläre Karzinom tritt bevorzugt im mittleren und höheren Lebensalter auf (Neuhold 1993, Buhr 1998, Geling 2003).

Das anaplastische (undifferenzierte) Schilddrüsenkarzinom

Beim anaplastischen Karzinom handelt es sich um einen hochmalignen Tumor, der weniger als 5% aller epithelialen Schilddrüsenkarzinome ausmacht (Buhr 1998, Schmid 2003). Das anaplastische Karzinom zeichnet sich durch ein aggressives und schnell voranschreitendes Tumorwachstum aus. Zudem kommt es bereits frühzeitig zu einem organüberschreitenden Wachstum sowie zu einer lokalen, lymphogenen und hämatogenen Metastasierung. Die 2- Jahres- Überlebensrate beträgt weniger als 10% und die 5- Jahres- Überlebensrate weniger als 5% (Schmid 2003). Anaplastische Tumore manifestieren sich häufig im höheren Alter, vor allem zwischen dem 7. und 8. Lebensjahrzehnt.

Sekundäre Tumore (Metastasen)

Bei 2-17% (Schmid 2003) der Patienten, die an metastasierten extrathyreoidalen Tumoren versterben, lassen sich in Autopsien auch Metastasen in der Schilddrüse nachweisen (Geling 2003). In den meisten Fällen zeigen sich hierbei okkulte Metastasen, die nicht zu

einer klinisch fassbaren Vergrößerung der Schilddrüse führen. Es handelt sich vor allem um Metastasen von Bronchialzellkarzinomen, Mammakarzinomen, malignen Melanomen und Karzinomen des Gastrointestinaltrakts (Grüters- Kieslich 2003). Vor allem beim Hypernephrom finden sich häufig intrathyreoidale Metastasen, die mitunter schwer von schilddrüseneigenen Tumoren abzugrenzen sind.

Malignes Lymphom

Einen weiteren malignen Tumor der Schilddrüse stellt das maligne Lymphom dar, bei dem es sich meist um ein primäres hochmalignes Non- Hodgkin- Lymphom handelt (Buhr1998). Es kann sich ausschließlich auf die Schilddrüse beschränken, oder diese als Teil einer systemischen Ausbreitung betreffen. Meist entsteht es vor dem Hintergrund einer Immunthyreoiditis (30%) (Stagnaro- Green 1992, Geling 2003). Die 5- Jahres- Überlebensrate wird mit 50% angegeben (Buhr 1998).

1.3. Das papilläre Mikrokarzinom der Schilddrüse (PMC)

Das PMC wird entsprechend der WHO- Klassifikation als PTC mit einem Durchmesser von bis zu einschließlich 1.0cm definiert (Hedinger 1988). Der Begriff PMC stellt also keine weitere

histologische Subklassifizierung des PTC dar; vielmehr handelt es sich hierbei lediglich um ein hinsichtlich der Größe charakterisiertes PTC. Demnach sind die typischen histologischen Merkmale des PTC beim PMC zu finden, einschließlich der bereits oben angegebenen Subtypenklassifizierung (Bramley 1996).

2004 wurde die Definition des PMC durch die WHO um ein zusätzliches Kriterium erweitert. Um als PMC bezeichnet zu werden muss der Tumor einen Zufallsbefund darstellen. Papilläre Karzinome der Schilddrüse mit einem Durchmesser $\leq 1.0\text{cm}$, die bereits präoperativ, zum Beispiel anhand einer Feinnadelaspirationszytologie (FNAZ), diagnostiziert wurden, werden nicht mehr zu den PMC gezählt. Das Gleiche trifft auch auf papilläre Karzinome zu, bei denen aufgrund von LNM bereits präoperativ der dringende Verdacht auf eine Neoplasie der Schilddrüse bestand.

1.3.1. Inzidenz

In den letzten Jahren konnte insgesamt eine steigende Inzidenz des PTC festgestellt werden. So beschrieben Davies et al. innerhalb von 29 Jahren (1973 - 2002) eine Steigerung der Inzidenz des PTC von 2.7 auf 7.7 pro 100.000 Personen, was einem 2.9-fachen Zuwachs entspricht. Dem liegt Davies et al. zufolge insbesondere das häufigere Auffinden von Mikrokarzinomen sowie papillären Karzinomen mit einem Durchmesser bis einschließlich 2.0cm

zugrunde. So stieg von 1988 bis 2002 die Inzidenz des PMC von 1.6 auf 3.4 pro 100.000 Personen, die der PTC mit einem Durchmesser bis einschließlich 2.0cm von 0.6 auf 2.1 pro 100.000 Personen. Die Inzidenzraten mehr als 2.0cm messender papillärer Karzinome blieben indes nahezu gleich (Davies 2006).

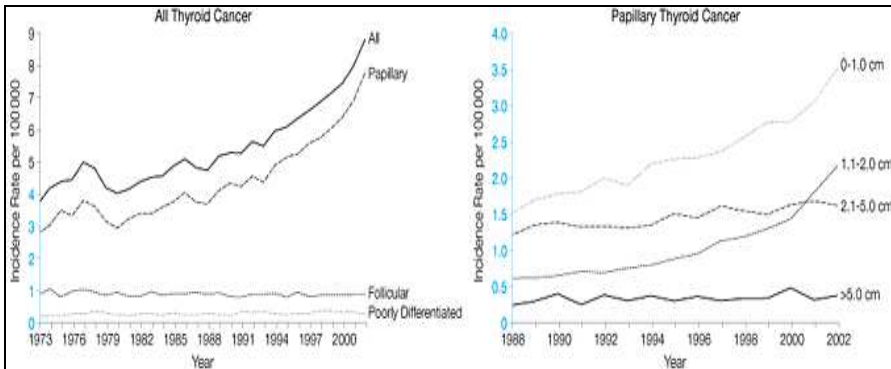


Abbildung 2: Trends in der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen (1973-2002) und papillären Schilddrüsenkarzinomen (1988-2002) in den USA (nach Davies 2006)

Auch Chow et al. gaben in einem Zeitraum von 19 Jahren eine Steigerung der Inzidenz des PMC unter allen Patienten mit PTC an. So lag die Rate 1980 initial bei 11.9%, stieg bis 1989 auf 21.6% an und betrug 1999 schließlich 24.5%. Über die Inzidenz des PTC an sich wurden in diesem Zusammenhang keine Angaben gemacht (Chow 2003).

Wie oben bereits erwähnt wurde (siehe 1.1.1.), bleiben die Gründe für den Inzidenzanstieg der PMC derzeit noch offen.

1.3.2. Prävalenz

Das PMC ist oftmals klinisch inapparent. Häufig wird erst im Rahmen einer Schilddrüsenoperation der Zufallsbefund eines PMC erhoben. Dieser ergibt sich anhand der Schnellschnittuntersuchung oder der postoperativen histopathologischen Aufarbeitung. Seit 1960 wurden weltweit Autopsiestudien am Schilddrüsengewebe verstorbener Patienten durchgeführt, um die Prävalenzrate des PMC zu ermitteln (Abb. 3). Als Einschlusskriterium zählte, dass der Tod nicht durch eine maligne Erkrankung der Schilddrüse hervorgerufen worden war. Es ergaben sich hier variierende Prävalenzraten zwischen 1.0% in Brasilien und bis zu 35.6% in Finnland. Abhängig scheint dies unter anderem von der Anzahl der Stufenschnitte, der Definition des Mikrokarzinoms sowie den geographischen Besonderheiten zu sein (Bisi 1989, Bramley 1996, Chow 2003). Auffällig war zum Beispiel, dass sich selbst innerhalb der USA in verschiedenen Regionen unterschiedliche Prävalenzraten ergaben. So wiesen in Ann Arbor 13.0% der Bevölkerung ein PMC auf, während die Prävalenzrate in Denver lediglich bei 1.4% lag.

Autor (Jahr)	Region	Anzahl der Personen	Prävalenz (%)
Mortensen (1954)	Rochester/ USA	1000	2.6
Hull (1955)	Denver/ USA	200	1.4
Sampson (1969)	Hiroshima/ Japan	950	17.9
Harach (1985)	Helsinki/ Finnland	101	35.6
Nishiyama (1976)	Michigan/ USA	100	13.0
Fukunaga (1970)	Honolulu/ Hawaii	100	24.0
Ludwig (1976)	Ann Arbor/ USA	100	13.0
Sampson (1973)	Olmsted/ USA	157	5.7
Bondeson (1981)	Malmö/ Schweden	500	8.6
Martinez-Tello (1993)	Madrid/ Spanien	625	5.3
Neuhold (2001)	Wien/ Österreich	118	8.6
Roti (2006)	Mailand/ Italien	243	4.1

Abbildung 3: Zusammenstellung der Prävalenz von PMC bei unselektierten Obduktionen

In Deutschland wiesen Lang et al. 1988 im Rahmen einer Studie in Hannover unter Verwendung zufällig ausgewählter Autopsien in 6.2% der Fälle ein PMC der Schilddrüse nach. Es handelte sich hierbei um insgesamt 599 Männer und 451 Frauen. Dabei zeigten 6.5% der Männer und 5.3% der Frauen ein PMC. Beim männlichen Geschlecht trat das PMC insbesondere im 6. Lebensjahrzehnt auf (22.2%), bei den Frauen vornehmlich im 7. (33.3%). In diesem Fall konnte weder das vermehrte Auftreten bei Frauen noch die

Manifestation des PMC insbesondere im mittleren Lebensalter beim weiblichen Geschlecht bestätigt werden (Lang 1988).

Insgesamt müssen die anhand der Autopsiestudien ermittelten Daten kritisch bewertet werden, da entsprechend der natürlichen Sterblichkeit insbesondere Personen höheren Alters untersucht wurden. Ob sich die erhobenen Prävalenzraten auf die Gesamtbevölkerung übertragen lassen ist fraglich.

1.3.3. Metastasierung bei Erstdiagnose

Das PMC metastasiert vorwiegend lymphogen. So werden in Deutschland bei ED bereits bei 14.3-28% aller PMC- Patienten Metastasen in Halslymphknoten festgestellt (Bramley 1996). In einer Studie des Gustave- Roussy Instituts wurden 281 Patienten untersucht und bei 141 Personen LNM gefunden. Dies entspricht einer Rate von 50.2% (Baudin 1998). In 85.8% der Fälle (121) waren die ipsilateralen und in 14.2% (20) die kontralateralen Lymphknoten betroffen. Wada et al. diagnostizierten in einer Studie mit 259 Patienten sogar in 69.5% der Fälle bei ED eine lymphogene Metastasierung (Wada 2003). Hierbei waren 24 Patienten bereits präoperativ aufgrund klinisch palpabler Lymphknoten auffällig geworden, der Verdacht auf ein primäres Schilddrüsenkarzinom bestätigte sich intraoperativ. Bei 156 Patienten wurden die metastasierten Lymphknoten erst anhand einer prophylaktischen

Lymphknotendissektion diagnostiziert. Hierbei wurden die LNM in 64.1% der Fälle im zentralen und ipsilateralen Kompartiment gefunden.

Im Gegensatz dazu findet sich im Rahmen eines PMC zum Zeitpunkt der ED nur sehr selten eine Fernmetastasierung. Die Prozentangaben hinsichtlich einer hämatogenen Absiedelung in Lunge, Knochen oder Gehirn liegen etwa bei 1.5% (Baudin 1999, Chow 2003, Roti 2006).

1.3.4. Multifokalität

Multifokalität beim PMC bedeutet die Ausbildung mehr als eines intrathyreoidal gelegenen Tumorherdes. Ein multifokales Auftreten des PMC wird häufig gefunden und variiert in weltweiten Autopsiestudien zwischen 20.0 und 47.1%. Dabei wurden im Höchstfall 17 intrathyreoidale Herde nachgewiesen (Arellano 1984).

Land	Multifokales Auftreten (%)
Deutschland	47.1%
Schweden	20.0%
Argentinien	27.3%
Chile	30.4%
Tokushima, Japan	30.4%
Minsk, Belarus	31.6%

Abbildung 4: Häufigkeit multifokalen Auftretens des PMC in Autopsiestudien (Bramley 1996)

Auch das Münchner Tumorzentrum gibt hinsichtlich der Multifokalität bei PMC eine Rate von etwa 40% an (Fürst 2006).

Das multifokale Wachstum kann auf einen Schilddrüsenlappen beschränkt sein, oftmals sind jedoch beide Lappen betroffen. In einer Studie von Dietlein et al. wurden hierzu bei einem Gesamtkollektiv von 142 Patienten 22 Patienten mit einem multifokalen PMC aufgeführt. Acht von ihnen (36.4%) wiesen Herde in einem Schilddrüsenlappen auf, während von einem beidseitigen Befall 14 Patienten (63.6%) betroffen waren (Dietlein 2005).

1.3.5. Rezidivrate

Die Rezidivrate schwankt in verschiedenen Studien zwischen einem und bis zu 18% (Hay 1992, Noguchi 1996, Rodriguez 1997, Chow 2003, Passler 2005).

So berichten Noguchi et al. in einer Studie mit 876 Patienten über 12 Personen (1.5%), die unter lokoregionären Rezidiven, erneuten Lymphknoten- oder Fernmetastasen litten. Diese traten bei drei Patienten in den ersten 27 Monaten nach ED auf, in neun Fällen kam es bis zu 77 Monate nach der Diagnosestellung zur Entwicklung von Rezidiven (Noguchi 1996).

In einer Studie von Hay et al. (Mayo- Klinik, 1940-1989), die einen Nachbeobachtungs-zeitraum von 20 Jahren aufwies, lag das Augenmerk auf den Patienten, die eine kurative Operation erhalten

hatten, und bei denen es zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs kein Anzeichen für eine Fernmetastasierung gab. Hier zeigte sich bei Patienten ohne LNM zum Zeitpunkt der ED eine lokoregionäre Rezidivrate von 1%, während sie bei Patienten mit initialer lymphogener Metastasierung bei 18% lag. Des Weiteren wurden in 6% der Fälle Lokalrezidive und Fernmetastasen beobachtet. Rezidive von LNM kamen bei 5% der betroffenen Patienten vor (Hay 1992). Auch Chow et al. beschrieben in einer Studie mit 203 Patienten und einem Nachbeobachtungszeitraum von 39 Jahren hinsichtlich der LNM eine Rezidivrate von 5.0%, lokoregionäre Rezidive wurden in 5.9% der Fälle beobachtet (Chow 2003).

1.3.6. Mortalität

Hinsichtlich der Prognose hat das PMC bei Anwendung einer adäquaten interdisziplinären Therapie eine gut bis sehr gute Prognose (Dietlein 2004 (a)).

In einigen Studien wird eine Mortalitätsrate von 0.25-1% beschrieben (Yamashita 1999, Chow 2003). Hay et al. stellten eine Mortalitätsrate von 0.4% fest (Hay 1992). Die verstorbenen Patienten wiesen Fernmetastasen in Lunge und Knochen auf. Chow et al. fanden eine Mortalitätsrate von 1.0% heraus. Hier verstarben zwei Patienten auf Grund von rezidivierenden, bilateralen und makronodulären, pulmonalen Metastasen (Chow 2003).

1.3.7. Behandlungsleitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft

Nach der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie gelten seit 2004 folgende interdisziplinäre Leitlinien zur Therapie maligner Schilddrüsentumore, hier unter besonderer Berücksichtigung des PMC:

Primärtherapie:

Regeleingriff ist die (totale) Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion unter Identifizierung der Nn. recurrentes inferiores und mindestens einer Nebenschilddrüse.

Die Thyreoidektomie ist indiziert bei:

1. Papillärem Karzinom mit einem größten Durchmesser von mehr als 1cm sowie multifokalem papillärem Karzinom jeder Größe (jedes T mit Zusatz b) oder bei vorbestehenden Lymphknoten- oder Fernmetastasen.
2. Follikulärem Karzinom
3. Medullärem Karzinom
4. Undifferenziertem Karzinom, sofern kein organüberschreitendes Wachstum vorliegt.

Ausnahmen hierfür stellen dar:

1. Bei solitärem, papillärem Karzinom mit einem größten Durchmesser von 1cm oder weniger (pT1a) und fehlendem

Hinweis auf LNM oder Fernmetastasen ist die Lobektomie oder Hemithyreidektomie onkologisch adäquat.

2. Bei nach beidseitiger subtotaler Schilddrüsenresektion zufällig gefundenem solitären papillärem Karzinom bis 1cm (pT1a) ist eine Nachoperation nicht erforderlich, sofern der Tumor im Gesunden reseziert ist und keine Hinweise auf LNM oder Fernmetastasen bestehen.

Lymphknotendissektion:

1. Zentrale Lymphknotendissektion:

Die Thyreidektomie wegen eines Karzinoms schließt die zentrale Lymphknotendissektion ein. Dabei werden die perithyreoidalen, präalaryngealen und prätrachealen isthmusnahen Lymphknoten entfernt; die submentalen und submandibulären Lymphknoten werden nicht prophylaktisch entfernt.

2. Laterale Lymphknotendissektion (für papilläres und follikuläres Karzinom) :

Bei palpablen oder sonographisch verdächtigen lateralen Lymphknoten erfolgt die systematische, ipsilaterale, ggf. auch kontralaterale Dissektion der lateralen Halslymphknoten.

3. Mediastinale Lymphknotendissektion:

Die mediastinale Lymphknotendissektion erfolgt befundabhängig und umfasst die oberen tracheoesophagealen Lymphknoten und den Thymus mit den anliegenden Lymphknoten (anteriore mediastinale Lymphknoten).

Radiojodtherapie (RJT):

Ziel der RJT, welche ca. vier Wochen nach totaler Thyreoidektomie durchgeführt wird, ist neben der Ablation von evtl. noch vorhandenem restlichen Schilddrüsengewebe (z.B. Lobus pyramidalis) der Nachweis bzw. Ausschluss von speichernden Lymphknoten- und Fernmetastasen und deren Behandlung mit kurativer oder palliativer Intention. Keine Indikation zur RJT stellen das PMC ((pT1a N0); Durchmesser < 1.0cm) nach eingeschränkter radikaler Operation sowie das medulläre und anaplastische Karzinom dar.

Medikamentöse Therapie:

Bei papillärem und follikulärem Karzinom erfolgt die Gabe von Levothyroxin in TSH- suppressiver Dosierung (basaler TSH- Spiegel 0.1-0.2mU/l) lebenslang, bei sogenannten low-risk Tumoren (alle pT₁₋₂, N₀, M₀) reicht allerdings bei initial unauffälliger Nachsorge ein basaler TSH-Spiegel im unteren Normbereich (ca. 0.5mU/l).

Nachsorge:

Sie sollte entsprechend den Vorgaben der betreffenden Fachgesellschaften risikoorientiert und lebenslang durchgeführt werden. Das halbjährliche, und fünf Jahre nach ED jährlich durchzuführende Basisprogramm umfasst bei unauffälligem Verlauf Anamnese, klinischen Befund, Halssonographie und die Bestimmung von freiem T3, freiem T4, basalem TSH und des Thyreoglobulinspiegels.

Zitiert nach Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2004, 4. Auflage 2004

1.4. Zielstellung

Generell zeichnet sich das PMC durch eine hohe Überlebens- und eine geringe Rezidivrate aus. Dies legt den Schluss nahe, dass an Stelle einer radikalen Therapie im Sinne einer totalen Thyreoidektomie in Kombination mit einer Lymphknotendisektion und gegebenenfalls einer postoperativen RJT, eine minimale chirurgische Intervention im Sinne einer Hemithyreoidektomie (HT) oder subtotalen Resektion durchgeführt werden könnte, ohne weitere Behandlung. Auf dieser Überlegung basiert die aktuelle Therapieempfehlung der WHO.

Problematisch hieran ist, dass momentan lediglich die Größe und das zufällige operative Auffinden des Tumors entscheidende Kriterien für die Definition des PMC und folglich für die entsprechende Therapieempfehlung darstellen. Weitere wichtige Charakteristika des papillären Schilddrüsenkarzinoms wurden hierbei außer Acht gelassen.

Zum einen ist an dieser Stelle die Neigung zur lymphogenen Metastasierung zu nennen, welche anhand zahlreicher Studien bestätigt wurde (Bspe. Baudin 1999, Wada 2003). Als weiterer Aspekt muss auch das multifokale Tumorwachstum hinsichtlich der optimalen Therapie des PMC in Betracht gezogen werden. In weltweiten Studien schwankt die Multifokalitätsrate zwischen 20.0 und 47.1%. Zudem konnte von einigen Autoren beobachtet werden,

dass LNM überzufällig häufig mit einem multifokalen Tumorwachstum einhergehen (Sampson 1969, Passler 2003 Wada 2003). Auch muss bedacht werden, dass trotz der sehr guten Prognose für Patienten mit einem PMC die durch den Tumor bedingte Mortalitätsrate bei bis zu 1% liegt und Fernmetastasen in bis zu 2.5% der Fälle auftreten, wie eine Studie von Chow et al. zeigt (Chow 2003).

Problematisch ist zudem, dass den gängigen Leitlinien lediglich Studien mit einem mittelfristigen Beobachtungszeitraum zugrunde liegen. Randomisierte Studien, die einen Nachsorgezeitraum von mehr als 20 Jahren umfassen liegen nicht vor. Folglich ist eine Beurteilung des langfristigen Verhaltens des PMC nicht möglich.

In unserer Studie war außerdem die seit 2004 von der WHO neu festgelegte Klassifikation des PMC hinsichtlich des Kriteriums der Zufälligkeit zu berücksichtigen. Insbesondere galt es herauszuarbeiten, ob sich das daraus ergebende Patientenkollektiv soweit von dem bisherigen unterscheidet, dass sich damit die gültigen Behandlungsleitlinien, die eine minimale Therapiestrategie vertreten, begründen lassen. Dies ließ sich in unserer Studie insofern verwirklichen, da die ED unserer Patienten vor das Jahr 2004 fiel, und somit ein Mischkollektiv hinsichtlich zufällig und nicht- zufällig entdeckter papillärer Schilddrüsenkarzinome ausgewertet werden konnte.

Es gibt demzufolge zahlreiche Fragen zu dieser Tumorentität, die nach wie vor unbeantwortet sind. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie war es unser Ziel, die folgenden Punkte näher zu betrachten:

- Die Prävalenz von Lymphknoten- oder Fernmetastasen zum Zeitpunkt der ED
- Die Prävalenz des multifokalen Tumorwachstums
- Mögliche Risikofaktoren für die Entstehung von Multifokalität, Lymphknoten- und Fernmetastasen wie zum Beispiel Alter, Geschlecht oder Tumorgröße
- Unterschiede in Charakteristik, Therapie und Verlauf von Patienten mit zufällig entdeckten PMC zu Patienten mit präoperativ bereits bestehendem Verdacht auf ein papilläres Karzinom $\leq 1.0\text{cm}$
- Die aktuell gültigen Leitlinien unter Berücksichtigung der Ergebnisse

2. Patienten, Material und Methoden

In dieser Studie wurden retrospektiv die Daten von 73 Patienten aufgearbeitet. Es handelt sich um Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen, die in der histopathologischen Aufarbeitung einen maximalen Durchmesser von bis zu einschließlich 1.0cm aufwiesen. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 1993 bis 2004. Wie oben bereits erwähnt, nahm die WHO im Jahr 2004 in ihre Definition des PMC ein neues Kriterium auf, demzufolge es sich bei einem PMC um einen Zufallsbefund handeln muss. Die Patienten dieser Studie waren primär nach der alten WHO- Klassifikation als PMC eingestuft. Um der neuen Definition Rechnung zu tragen und mögliche Unterschiede heraus zu arbeiten, verglichen wir die beiden Gruppen, bestehend aus Patienten mit zufällig und nicht- zufällig diagnostiziertem PMC, in einer ergänzenden Auswertung miteinander.

Die Patientendaten wurden den nuklearmedizinischen und chirurgischen Krankenakten des Universitätsklinikums Regensburg entnommen. Im Falle von auswärtigen Behandlungen wurden Arztbriefe und Befunde anderer Kliniken hinzugezogen. Die Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Regensburg stellt eine von zwei Kliniken in der Region dar, die sich auf die Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen spezialisiert

haben. Es wird in etwa die Hälfte aller Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen aus der Region betreut. Um die Repräsentativität unserer Daten zu gewährleisten, wurden diese mit den Daten des regionalen Tumorregisters (Tumorzentrum Regensburg e.V.) abgeglichen. Hierdurch ließ sich bestätigen, dass die Patienten unserer Studie ein repräsentatives und charakteristisches Kollektiv der Region darstellen. Vergleichskriterien waren die Tumorinzidenz (insgesamt und jährlich), das Geschlecht und das Alter der Patienten, der Lymphknotenstatus sowie der Nachweis eines multifokalen Tumorwachstums.

Diese retrospektive Auswertung wurde gemäß den ethischen Grundsätzen des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt.

2.1. Patientencharakteristik

Das Patientenkollektiv schließt 73 Personen mit einem differenzierten, ≤ 10 mm messenden papillären Schilddrüsenkarzinom ein. Der Behandlungszeitraum im Universitätsklinikum Regensburg erstreckte sich von Februar 1993 bis August 2004.

2.1.1. Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden 50 Frauen und 23 Männer erfasst, was einer Geschlechterverteilung von 68.5% zu 31.5% entspricht.

2.1.2. Patientenalter bei Erstdiagnose

Bei der ED betrug das Durchschnittsalter der Patienten 50.1 Jahre ($\sigma \bar{x} = 14,74$). Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der ED 22, der älteste 88 Jahre alt.

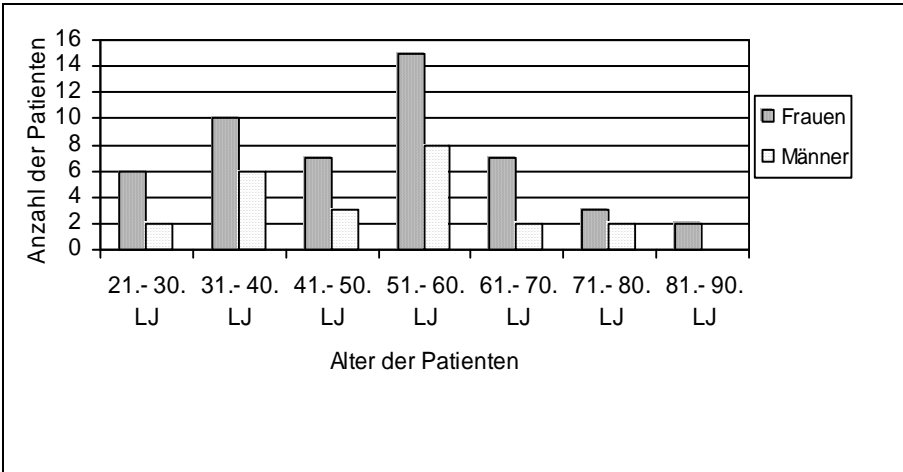


Abbildung 5: Patientenanzahl nach Altersdekaden bei ED eines PMC

2.1.3. Anzahl der Erstdiagnosen pro Jahr

Betrachtet man die Anzahl an ED in den letzten 10 Jahren fällt auf, dass eine Tendenz zur Zunahme abgelesen werden kann (Abb .6). Insbesondere ab dem Jahr 1997 ist in unserem Kollektiv ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen. In Hinblick auf die niedrigere Anzahl an Neudiagnosen im Jahr 2004 muss berücksichtigt werden,

dass unsere Studie lediglich die Patienten bis August 2004 einschließt.

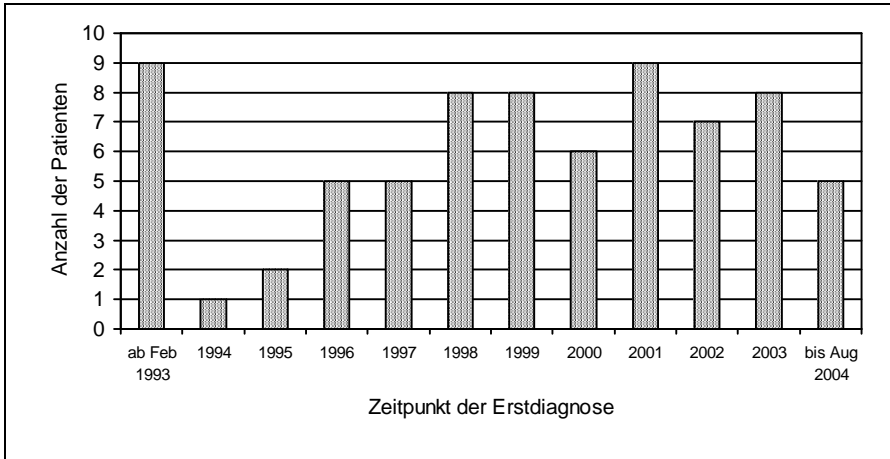


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der ED in den Jahren 1993 - 2004

Mögliche Gründe für eine steigende Zahl an Neudiagnosen in den letzten Jahren wurden bereits in der Einleitung kurz dargestellt (siehe 1.1.1.).

2.1.4. Präoperative Stoffwechsellage

Präoperativ wurde eine Messung von freiem Trijodthyroxin (fT3), von freiem Levothyroxin (fT4) und Thyreotropin (TSH) zur Beurteilung der Stoffwechsellage durchgeführt. Bei 20 Patienten (27.4%) ergab sich hierbei eine Euthyrose, 23 Patienten (31.5%) befanden sich in einer hyperthyreoten Stoffwechsellage und bei 30 Patienten (41.1%) wurden hierzu keine Angaben gemacht.

2.1.5. Behandelnde Kliniken

Bei 24 Patienten (32.9%) fanden sowohl die Erstoperation als auch eine gegebenenfalls erforderliche Nachoperation am Universitätsklinikum Regensburg statt. Für eine Re-Operation bei bereits erfolgter Erstoperation wurden 13 Patienten (17.8%) von anderen Häusern zugewiesen. 36 Patienten (49.3%) stellten sich ohne Notwendigkeit zur erneuten operativen Resektion in unserer nuklearmedizinischen Ambulanz zur weiteren Therapieplanung vor.

2.2. Operatives Vorgehen

Die Daten zur Auswertung der durchgeführten Operationen der 73 Patienten wurden den entsprechenden Operationsberichten entnommen.

2.2.1. Präoperatives Vorgehen

Präoperativ wurde bei allen Patienten eine Palpation und eine Sonographie des Halsbereiches (General Electric logic 400, 7.5 MHz), sowie eine Schilddrüsenszintigraphie und die bereits erwähnte Messung von freiem Trijodthyroxin (fT3), freiem Levothyroxin (fT4) und Thyreotropin (TSH) durchgeführt.

2.2.2. Indikationen für die Erstoperation

Patienten mit zufällig entdecktem PMC

In 59 Fällen handelte es sich bei dem PMC um einen Zufallsbefund, ohne dass es präoperativ Hinweise auf eine Neoplasie der Schilddrüse gegeben hätte. Den Schilddrüsenoperationen dieser Patienten lagen unterschiedliche Anlässe zugrunde. So stellte bei 49 Patienten die Diagnose einer Struma nodosa die Indikation zur Operation dar. Vier Patienten unterzogen sich aufgrund eines M. Basedow einer operativen Behandlung. Bei zwei Patienten ergab sich der Zufallsbefund eines PMC bei einer Schilddrüsenresektion infolge eines Hyperparathyreoidismus und bei einem Patienten handelte es sich um einen Zufallsbefund bei einer Neck-Dissection im Rahmen eines Uvula-Karzinoms. Drei Patienten wurden aufgrund von suspekten solitären Knoten operiert, die sich jedoch als benigne herausstellten.

Patienten mit nicht- zufällig entdecktem PMC

Bei sieben weiblichen und sieben männlichen Patienten bestanden bereits von klinischer Seite Hinweise auf einen malignen Prozess der Schilddrüse, so dass die Indikation für eine Operation gegeben war. Elf Patienten wiesen einen oder mehrere szintigraphisch kalte und/oder sonographisch echoarme Schilddrüsenknoten auf, die zum Teil mit einer unregelmäßigen Begrenzung oder einer Größenprogredienz

einhergingen und damit auf Malignität hinwiesen. Bei drei dieser Patienten wurde präoperativ eine FNAZ durchgeführt. Damit ließ sich in zwei Fällen ein malignes Tumorwachstum nachweisen. Bei einem Patienten ergab sich hier jedoch ein falsch negatives Ergebnis. Drei Patienten zeigten klinisch palpable, suspekt vergrößerte cervikale Lymphknoten. In der daraufhin vorgenommenen Exstirpation konnte bei allen drei Patienten jeweils mindestens eine LNM eines papillären Schilddrüsenkarzinoms nachgewiesen werden. Aufgrund dessen wurde die Indikation zur kompletten Thyreoid-ektomie gestellt.

2.2.3. Radikalität der Operation

Um einen Überblick hinsichtlich des operativen Vorgehens in unserem Patientenkollektiv zu erhalten, soll zunächst die Anzahl der nötigen Operationen erörtert werden.

39 Patienten (53.4%) konnten mit einer einzigen Operation ausreichend chirurgisch versorgt werden, 31 (42.5%) wurden zwei Mal operiert und drei Patienten (4.1%) mussten sich insgesamt drei Operationen unterziehen. Bei 19 Patienten (26%) wurde die Operation zweizeitig durchgeführt.

In 59.4% der Fälle fand die zweite Operation im Zeitraum von 10 Tagen nach der Erstoperation statt. Der minimale Zeitabstand zwischen Erst- und Zweitoperation betrug einen Tag.

Der Umfang der durchgeführten Operationen stellt sich wie folgt dar: Im Rahmen der Erstoperation wurde in der Mehrzahl der Fälle (39.7%) eine beidseitige, subtotale Strumaresektion (SR) vorgenommen. Lediglich 19 der 73 Patienten (26.0%) erhielten bereits im ersten chirurgischen Eingriff eine totale Thyreoidektomie (TE). Insgesamt 34 Patienten (46.6%) mussten sich einer zweiten Operation unterziehen. Hier handelte es sich in mehr als 3/4 der Fälle (76.5%) um die Komplettierung der TE nach vorausgegangener beidseitiger SR. Drei Patienten mussten ein drittes Mal operiert werden. Hierbei handelte es sich in allen Fällen um eine Lymphknotenresektion.

Bei einer Patientin wurden einige Lymphknoten entfernt (<4), eine Patientin erhielt eine kompartimentorientierte Lymphknotenresektion (K3) und eine weitere Person unterzog sich einer Neck- Dissection.

Zusammenfassend lässt sich festhalten: bei insgesamt 46 Patienten (63.0%) wurde eine TE durchgeführt. 26 Patienten mussten hierfür zwei Mal operiert werden. Bei elf Patienten (15.1%) wurde insgesamt eine ST beidseits durchgeführt, zwölf Personen (16.4%) erhielten eine HT mit SR kontralateral und bei vier Patienten (5.5%) wurde lediglich eine Lobektomie vorgenommen.

Bei einer Patientin, die zweimal operiert wurde, war es aufgrund fehlender Operationsberichte nicht möglich die einzelnen

Operationsschritte nachzuvollziehen. Das Endergebnis stellte in diesem Fall eine TE dar.

<i>Operations- ausmaß bei der 1. Operation</i>	<i>SR einseitig</i>	<i>SR beidseitig</i>	<i>HT</i>	<i>HT + SR kontralateral</i>	<i>TE</i>	<i>Keine Angabe n</i>
Anzahl der Patienten (n= 73)	1 (1.4%)	29 (39.7%)	6 (8.2%)	17 (23.3%)	19 (26.0%)	1 (1.4%)
<i>Operations- ausmaß bei der 2. Operation</i>	<i>Lediglich Lymph- knoten- Exzision</i>	<i>Erweiter- ung der 1. Operation zu HT</i>	<i>Erweiterung der 1. Operation zu HT + SR kontra- lateral</i>	<i>Erweiterung der 1. Operation zu TE</i>	-	
Anzahl der Patienten (n= 34)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	5 (14.7%)	26 (76.5%)	-	1 (2.9%)
<i>Operations- ausmaß der 3. Operation</i>	<i>Erweiterte LK- Dissektion</i>	-	-	-	-	-
Anzahl der Patienten (n= 3)	3 (100%)					
<i>Totales Operations- ausmaß</i>	<i>SR einseitig</i>	<i>SR beidseitig</i>	<i>HT</i>	<i>HT + SR kontralateral</i>	<i>TE</i>	-
Anzahl der Patienten (n= 73)	-	11 (15.1%)	4 (5.5%)	12 (16.4%)	46 (63.0%)	-

Abbildung 7: Resektionsausmaß zu verschiedenen Zeitpunkten

2.2.4. Intraoperativer Schnellschnitt

Bei insgesamt 29 Patienten (39.7%) erfolgte eine Schnellschnittuntersuchung während der Erstoperation. Die Schnellschnittuntersuchung wurde bei 22 Patienten aufgrund eines intraoperativ makroskopisch suspekten Befundes durchgeführt. In sieben Fällen stellte ein präoperativ bestehender Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom die Indikation dar. Bei sechs dieser sieben Patienten konnte der Verdacht anhand der Schnellschnittuntersuchung bestätigt werden. In einem Fall ergab die histopathologische Aufarbeitung ein falsch negatives Ergebnis. Erst im Rahmen der endgültigen histologischen Aufarbeitung des in Paraffin eingebetteten Resektats konnte in diesem Fall ein PMC diagnostiziert werden.

Schnellschnittergebnis (n= 29)	positiv 17 Patienten (58.6%)	falsch negativ 12 Patienten (41.4%)	<i>Kein Schnellschnitt (n= 44)</i>
Erweiterung der Operation	15 Patienten (88.2%)	-	-
Nachoperation nötig	1 Patient (5.9%)	7 Patienten (58.3%)	<i>24 Patienten (54.5%)</i>

Abbildung 8: Zusammenfassung von Schnellschnitt, Erweiterung der Operation und Häufigkeit von Nachoperationen

Insgesamt ergab der intraoperative Schnellschnitt in 17 Fällen die Diagnose eines PMC. Diese Tatsache führte bei 15 Patienten zu einer sofortigen Erweiterung der Operation. 13 Patienten erhielten im Folgenden eine beidseitige TE, bei zwei Patienten wurde die Operation im Sinne einer HT und einer SR der kontralateralen Seite erweitert.

Bei zwei Patientinnen wurde trotz eines positiven Schnellschnittergebnisses von einer beidseitigen TE abgesehen. In einem Fall wurde als Grund das hohe Alter der Patientin in Verbindung mit einem fortgeschrittenen, infiltrierenden Tumorwachstum angegeben, im Fall der zweiten Patientin fand sich in den Akten keine plausible Begründung. Im Endergebnis lag bei dieser Patientin eine subtotale beidseitige Strumaresektion vor.

Hinsichtlich der Operationsradikalität lässt sich feststellen, dass bei 16 Patienten mit einem positiven Schnellschnittergebnis in der ersten Operation eine TE erreicht wurde. Lediglich ein Patient (5.9%) mit einer bereits erfolgten Erweiterung des chirurgischen Ersteingriffs musste nachoperiert werden und erhielt in der zweiten Operation eine Komplettierung der TE.

Bei zwölf der insgesamt 29 Patienten mit Schnellschnittuntersuchung konnte kein Hinweis auf Malignität gefunden werden; erst im Rahmen der postoperativen Aufarbeitung war die Diagnose eines PMC möglich. So mussten sich sieben dieser zwölf Patienten

(58.3%) einer zweiten Operation unterziehen. In sechs Fällen wurde in diesem Rahmen eine Restthyreoidektomie vorgenommen, bei einem Patienten wurde die subtotale beidseitige Schilddrüsenresektion zu einer Lobektomie der betroffenen Seite erweitert.

Betrachtet man die 44 Patienten, bei denen intraoperativ kein Schnellschnitt angefertigt wurde, so fällt auf, dass die Rate an Nachoperationen in diesem Kollektiv ähnlich wie bei den Patienten mit einem falsch negativen Schnellschnittergebnis bei 54.5% liegt.

2.2.5. Auswertung der durchgeführten Lymphknoten-Resektionen

Zur Lokalisierung der resezierten Lymphknotensysteme fand eine Unterteilung der Lymphknotensysteme in Kompartimente nach Dralle statt:

- Kompartiment 1 (K1):

Es beinhaltet die zervikozentralen Lymphknoten (K1), rechts (K1a) und links (K1b) von der Trachea.

Dieses Kompartiment reicht kranial vom Os hyoideum bis kaudal zur V. brachiocephalica sinistra und schließt die submentalen sowie die submandibulären Lymphknoten ein. Lateral bilden die Gefäßnervenscheide und dorsal die Fascia cervicalis profunda die anatomischen Grenzen.

- Kompartimente 2 und 3 (K2 und K3):

Das zervikolaterale Kompartiment umfasst die rechts (K2) und links (K3) lateral zwischen Carotisscheide und M. trapezius gelegenen Lymphknoten.

Dieses Kompartiment erstreckt sich weiterhin caudal von der V. subclavia bis cranial zum N. hypoglossus.

- Kompartiment 4 (K4):

Dieses Kompartiment beinhaltet die lokoregionären, rechts (K4a) und links (K4b) von der Trachea gelegenen Lymphknoten im oberen anterioren und posterioren Mediastinum.

Die anatomischen Grenzen stellen lateral die Pleura, kranial die V. brachiocephalica und kaudal die Trachealbifurkation dar.

Des Weiteren gelten für die Neck- Dissection folgende Definitionen:

- Funktionelle Neck- Dissection:

Entfernung der Lymphknoten von der Schädelbasis bis zur Clavicula unter Erhaltung der V. jugularis interna, der Nerven und der Halsmuskulatur.

- Modifizierte Neck- Dissection:

Ausmaß der funktionellen Neck- Dissection, aber zusätzlich Resektion der V. jugularis interna.

- Radikale Neck- Dissection:

Ausmaß der modifizierten Neck- Dissection, aber zusätzlich Resektion der oberflächlichen und tiefen Halsmuskulatur, beziehungsweise des M. sternocleidomastoideus.

Insgesamt wurden bei 39 Patienten (53.4%) zum Teil in mehr als einer Operation und teils aus mehreren Kompartimenten Lymphknoten entnommen (siehe Abbildung 9). Dabei gestaltete sich die Lymphknotenentnahme bei diesen Patienten wie folgt:

- Bei 23 Patienten wurde eine Lymphknotendisektion bestimmter Kompartimente vorgenommen. Zehn erhielten diese bereits in der ersten, und 13 Patienten in einer zweiten Operation. Bevorzugt kam es hier zur Lymphknotenresektion aus den Kompartimenten K1a, K1b sowie K3.
- Vier Patienten wurden mit einer Neck- Dissection behandelt; hier handelte es sich um drei funktionelle und eine modifizierte Neck- Dissection. Drei dieser Neck- Dissections fanden in der ersten Operation statt und eine in einem dritten Eingriff.
- Bei 12 Patienten kam es lediglich zur Resektion weniger Lymphknoten (< 4). Dies geschah teils diagnostisch und teils zufällig in sieben Erstoperationen, in fünf Folgeoperationen und ein Mal in einer dritten Operation.

Insgesamt wurden bei 18 Patienten erst im Rahmen einer Reoperation Lymphknoten entnommen.

Bei 19 Patienten hingegen wurde von einer Lymphknotenentfernung vollständig abgesehen. In fünf Fällen wurde im Operationsbericht hierfür der intraoperativ fehlende Hinweis auf eine lymphogene Metastasierung angegeben.

Zu 15 Patienten lagen hinsichtlich einer Lymphknotenresektion keine Angaben vor.

	1. Operation	2. Operation	3. Operation
K1a	3	5	-
K1b	-	3	-
K1	3	3	-
K2	3	3	-
K3	4	6	1
K4a	1	-	-
K4b	-	-	-
Neck- Dissection	3	-	1
Entfernung einiger Lymphknoten (< 4)	6	5	1

Abbildung 9: Einzeldarstellung der LK- Entnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten

2.2.6. Operatives Vorgehen bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen

Insgesamt waren 13 Patienten von einer lymphogenen Metastasierung betroffen.

In sechs Fällen bestand bereits präoperativ der dringende Verdacht oder die Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms. In sieben Fällen handelte es sich um einen Zufallsbefund.

Bei allen Patienten, die von LNM betroffen waren, wurde eine TE der Schilddrüse vorgenommen. Die sechs Patienten mit dem präoperativ bestehenden Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom oder der bereits gestellten Diagnose sowie eine weitere Person erhielten die TE in der Erstoperation, bei den sechs anderen Patienten wurde diese in einem zweiten Eingriff durchgeführt.

Des Weiteren wurde bei neun der 13 Patienten mit LNM eine kompartmentorientierte Lymphknotenresektion vorgenommen. Dabei wurden größtenteils die cervicozentralen und cervicolateralen Lymphknoten entfernt. Vier Patienten erhielten Neck- Dissections.

Zur besseren Veranschaulichung wurden die einzelnen Operationsschritte der 13 Patienten mit LNM in Abbildung 10 explizit dargestellt.

Patienten	1. Operation	2. Operation	3. Operation
1.	SR beidseits	Restthyreoidektomie beidseits; K1b	-
2.	SR beidseits	Restthyreoidektomie beidseits ; K1	-
3.	HT links	HT rechts; K1a, funktionelle Neck- Dissection	-
4.	HT rechts, SR links	Restthyreoidektomie links; K1a	-
5.	HT rechts, SR links	Restthyreoidektomie links; K1b	-
6.	HT links, SR rechts	HT rechts; K3	K3
7.	TE; K3+ K4a	-	-
8.	TE; K3	-	-
9.	TE; K3	-	-
10.	TE; K1a+ K2	-	-
11.	TE; funktionelle Neck- Dissection	-	-
12.	TE; modifizierte Neck- Dissection	-	-
13.	TE; radikale Neck- Dissection	-	-

Abbildung 10: Operatives Vorgehen bei Patienten mit LNM (n=13). Kursiv geschrieben: Patienten mit präoperativem Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom oder bereits bestehender Diagnose

2.3. Histopathologische Einteilung und Tumorstadien

Die in dieser Studie ausgewerteten histologischen Ergebnisse wurden in 43 Fällen den histopathologischen Befunden des hauseigenen Instituts für Pathologie entnommen. Bei 30 Patienten wurden aufgrund auswärtiger Operationen die Befunde anderer Kliniken oder niedergelassener Pathologen verwendet.

Die Auswertung aller histologischer Schnitte wurde von erfahrenen Pathologen vorgenommen. Die histopathologische Klassifikation erfolgte gemäß den Richtlinien der WHO. Die Tumore wurden anhand der bis 2004 gültigen TNM- Klassifikation eingestuft. Dem Stadium des Primärtumors und dem Lymphknotenstatus lagen die Resultate der histopathologischen Untersuchung zugrunde, der Fernmetastasierung hingegen das Ergebnis der ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie.

2.4. Postoperative Behandlung und Nachsorge

2.4.1. Radiojodtherapie

Bis März 1994 erhielt lediglich ein kleines Patientenkollektiv mit einem PMC eine RJT. Auswahlkriterien für eine derartige Therapie stellten ein multifokales Tumorwachstum und/ oder eine lymphogene Metastasierung dar. Im März 1994 wurden erstmalig bei einem

Patienten Fernmetastasen diagnostiziert. Im Folgenden wurde die RJT nach ausführlicher Aufklärung der Patienten in den meisten Fällen angewendet. Ausnahmen stellten Patienten ohne LNM, in fortgeschrittenem Alter oder mit einem sehr großen postoperativen Schilddrüsenrest dar. Auch eine Tumorgöße $\leq 3\text{mm}$ galt als Ausschlusskriterium für eine RJT, falls weder ein multifokales Tumorwachstum noch Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorlagen. Von einigen Patienten wurde eine RJT abgelehnt, nachdem sie detailliert über die Tumorentität informiert worden waren.

Insgesamt wurde bei 50 Patienten (68.5%) eine postoperative ablative RJT mit ^{131}I durchgeführt. Standardmäßig wurde eine Aktivität von $3\text{GBq }^{131}\text{I}$ für die ablative RJT verwendet. Acht Patienten wurden zweimal mit einer RJT behandelt, um eine vollständige Entfernung von Schilddrüsenrestgewebe zu gewährleisten. Bei Patienten ohne regionäre Metastasen oder Fernmetastasen betrug die maximal verabreichte Dosis $10\text{GBq }^{131}\text{I}$.

Die RJT wurde vier bis fünf Wochen nach der Operation durchgeführt. Sieben Tage nach der Applikation von ^{131}I mussten sich die Patienten zudem einer post-therapeutischen Ganzkörperszintigraphie zum endgültigen Staging unterziehen. Des Weiteren wurde Thyreoglobulin als schilddrüsenspezifischer Tumormarker anhand eines Radio-Immun-Essays standardmäßig

mit einer funktionellen Sensitivität von 0.1ng/ml gemessen (Demeditec, Kiel- Wellsee, Deutschland).

2.4.2. Nachsorge

Unter Verweis auf die interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie erfolgt die Nachsorge lebenslang. In unserer Abteilung wurden die Nachsorgetermine in den ersten 18 Monaten nach der Operation alle drei Monate angesetzt, bis zum fünften postoperativen Jahr alle 6 Monate und im Anschluss daran jährlich. Vorausgesetzt wurde hierfür die Rezidivfreiheit des Patienten. In jeder Nachsorge wurde als Basisprogramm sowohl die Anamnese als auch der klinische Befund erhoben. Des Weiteren umfasste es die Sonographie und die Palpation des Halsbereiches, sowie die Messung des Thyreoglobulinspiegels.

2.5. Statistische Auswertung

Es wurden sowohl deskriptive statistische Methoden als auch die explorative Datenanalyse für die Auswertung der Ergebnisse verwendet (MedCalc 8.1, MedCalc Software, Mariakerke, Belgien). Des Weiteren wurden uni- sowie multivariable Analysemethoden angewendet, um den Einfluss möglicher Risikofaktoren wie Alter,

Tumorgröße und Geschlecht darzustellen. P- Werte ≤ 0.05 wurden dabei als signifikant definiert.

2.6. Vergleich von Patienten mit zufällig und nicht- zufällig gefundenem papillärem Schilddrüsenkarzinom $\leq 1.0\text{cm}$

Um die Neudefinition der WHO kritisch zu beleuchten, setzten wir es uns in dieser retrospektiven Studie auch zum Ziel, mögliche Unterschiede zwischen Patienten mit einem zufällig und Patienten mit einem nicht- zufällig entdeckten Karzinom zu erarbeiten. Da in unserem Patientenkollektiv beide Formen vertreten waren hatten wir die Möglichkeit, diese beiden Gruppen vergleichend gegenüberzustellen. Es handelte sich hierbei um 60 versus 13 Patienten.

Vergleichspunkte stellten in diesem Zusammenhang das Alter und die Geschlechterverteilung, die Tumorgröße, die Multifokalität sowie der Lymphknotenstatus dar.

3. Ergebnisse

Im Rahmen der Veröffentlichung der Daten in der Zeitschrift „Nuclear Medicine Molecular Imaging and Therapy“ mussten einige Änderungen hinsichtlich des Patientenkollektivs vorgenommen werden. Nötig war dies aufgrund des im Jahr 2004 von der WHO in die Definition des PMC neu aufgenommenen Kriteriums der Zufälligkeit. Hieraus ergab sich ab dem Jahr 2004 ein geändertes Patientenkollektiv. Dies hatte zur Folge, dass fünf Patienten mit ED der Tumorerkrankung im Jahr 2004, die den geänderten Kriterien der Definition nicht entsprachen, für die endgültige Auswertung nicht herangezogen werden konnten. Auch die Daten einer sechsten Patientin wurden aufgrund abweichender Vorgaben eines Reviewers für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse beziehen sich nun also im Folgenden auf ein aus 67 Patienten bestehendes Gesamtkollektiv, das den bis dato gültigen Kriterien des papillären Mikrokarzinoms entspricht. Diese Patienten wurden von Februar 1993 bis Dezember 2003 in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Regensburg behandelt.

3.1. Patienten- und Tumorcharakteristik

3.1.1. Tumorgröße

Die maximale Tumorgöße der 67 Patienten betrug durchschnittlich $6.7 \pm 2.7\text{mm}$ (Median 7mm). Am häufigsten wurden Karzinome mit einem Durchmesser von fünf, sieben und zehn Millimetern gefunden (Abb. 11). Insgesamt 35 der 67 Patienten (52.2%) hatten einen Tumor dieser Größen. Ein drei Millimeter messendes Karzinom wurde hingegen bei keinem Patienten als größter Tumor nachgewiesen. Im Falle eines multifokalen Tumorwachstums wurde im Rahmen der Auswertung jeweils nur der größte Tumor berücksichtigt, wohingegen mögliche kleinere Tumore nicht in die Berechnungen mit eingeflossen sind.

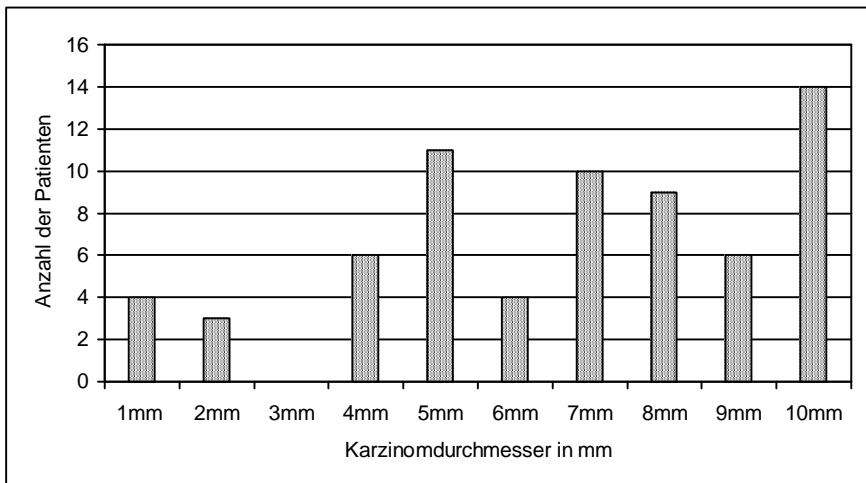


Abbildung 11: Größenverteilung der Karzinome (n=67)

3.1.2. Multifokalität

Bei 15 Patienten des ausgewerteten Kollektivs zeigte sich ein multifokales Tumorwachstum. Dies entspricht einer geschätzten Prävalenz von 22% (Konfidenzintervall 95%: 11-31%).

3.1.2.1. Alter der Patienten

Der Altersmedian der betroffenen Patienten lag bei 55 Jahren (32-72 Jahre). Mit einem Anteil von 33% waren in der Gruppe der 51 bis 60-jährigen prozentual die meisten Patienten betroffen. Im Gegensatz dazu wurden in der Gruppe der 20 bis 30 und 81 bis 90-jährigen bei keinem Patienten multiple Herde nachgewiesen.

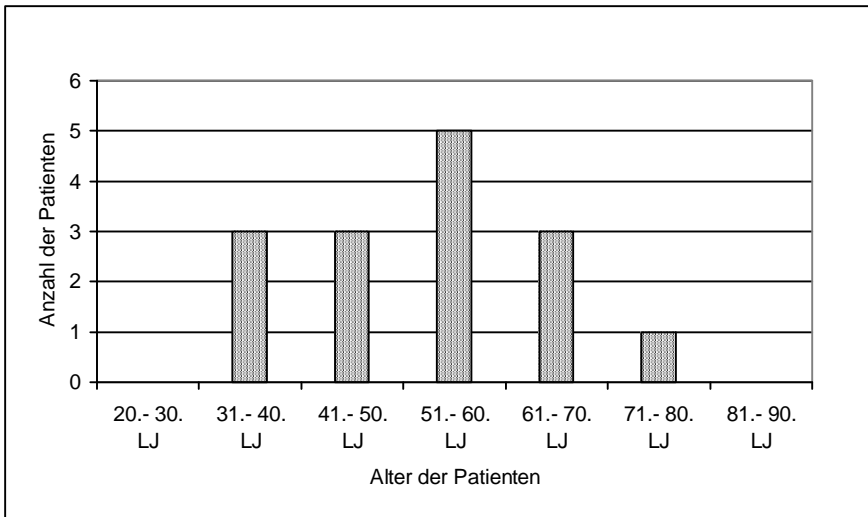


Abbildung 12: Anzahl der Patienten mit multifokalem Tumorwachstum pro Altersdekade (n=15)

Insgesamt lässt sich sagen, dass hinsichtlich des Alters kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne multifokalem Tumorwachstum bestand. So lag der Altersmedian bei den Patienten mit lediglich einem Tumorherd bei 48 Jahren (48 versus 55 Jahre; Mann-Whitney-Test: $p=0.77$).

3.1.2.2. Geschlechterverteilung

Auch hinsichtlich der Geschlechterverteilung ergab sich kein signifikanter Unterschied bei den Patienten mit multifokalem Tumorwachstum ($\chi^2=3.15$, $DF=2$, $p=0.21$). Insgesamt ließ sich damit keine Bevorzugung des männlichen oder weiblichen Geschlechts nachweisen.

3.1.2.3. Häufigkeit von einseitig oder beidseitig multifokal wachsendem Tumor

Bei acht der 15 Personen (53.3%) war im Rahmen des multifokalen Tumorwachstums lediglich ein Schilddrüsenlappen betroffen. Sieben Patienten (46.7%) wiesen in der histopathologischen Aufarbeitung ein Tumorwachstum in beiden Schilddrüsenlappen auf.

3.1.2.4. Tumorgröße und Multifokalität

Betrachtet man die Größe des Primärtumors in der Gruppe der Patienten mit multifokalen Tumoren und den Patienten mit lediglich

einem Karzinom ergibt sich auch hier kein signifikanter Unterschied. So liegt der Mittelwert in der ersten Gruppe bei 7.0mm versus 7.5mm in der zweiten Gruppe (Mann-Whitney-Test: $p=0.77$).

3.1.3. Lymphknotenstatus

In unserem Kollektiv, bestehend aus 67 Patienten, wiesen zehn Patienten (14.9%) zum Zeitpunkt der Erstoperation eine lymphogene Metastasierung mit Befall von lokoregionären Lymphknoten auf. Die durchschnittliche Größe der LNM lag bei 6 ± 2.24 mm.

Drei der Patienten mit LNM traten bereits präoperativ aufgrund palpabler Lymphknoten in Erscheinung. In der daraufhin vorgenommenen Exstirpation der vergrößerten und zum Teil zystisch umgebauten Lymphknoten ließ sich bei allen drei Patienten die Infiltration eines papillären Schilddrüsenkarzinoms nachweisen. Bei den anderen sieben Patienten mit lymphogener Metastasierung handelte es sich um einen Zufallsbefund im Rahmen der Operation. Keiner dieser sieben Patienten hatte präoperativ einen suspekten sonographischen Befund aufgewiesen.

3.1.3.1. Alter der Patienten

Der Altersdurchschnitt der betroffenen Personen betrug 42 Jahre. Der jüngste Patient mit LNM war 23, der älteste 72 Jahre alt. Unter den 20 bis 30-jährigen waren mit einem prozentualen Anteil von 42.9%

die meisten Patienten betroffen. Drei der sieben Patienten dieser Altersstufe litten unter einer lymphogenen Metastasierung.

Zudem fällt auf, dass 70% aller Patienten mit LNM jünger als 50 Jahre waren.

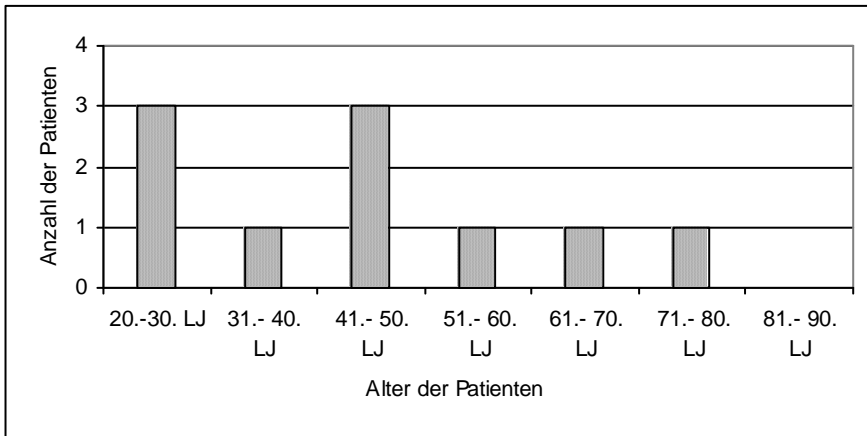


Abbildung 13: Anzahl der Patienten mit lymphogener Metastasierung (pN1) pro Altersdekade (n=10)

Generell lässt sich sagen, dass in unserem Kollektiv die Patienten mit LNM eines PMC im Schnitt jünger waren, als Patienten ohne eine lymphogene Metastasierung. So lag der Altersdurchschnitt bei den Patienten ohne LNM bei 53 Jahren, während die 10 betroffenen Patienten im Mittel 42 Jahre alt waren. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Der Mann-Whitney-Test weist hier $p=0.09$ auf.

3.1.3.2. Geschlechterverteilung

Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem männlichen und dem weiblichen Geschlecht zu Ungunsten der Männer ($\chi^2= 4.96$, $DF= 1$, $p= 0.02$). Auch multivariable Analysen trugen zur Bestätigung der univariablen Beurteilung bei. So stellte sich das Geschlecht der Patienten hinsichtlich der Lymphknotenmetastasierung als einzige unabhängige Variable heraus (Odds- Ratio: 5.25; CI95%: 1.12- 24.41).

3.1.3.3. Größe des Primärtumors

Hinsichtlich der Größe des Primärtumors zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne LNM. In beiden Gruppen lag der Mittelwert des Tumordurchmessers bei 7mm (Mann- Whitney- U- Test: $p= 0.68$).

3.1.4. Fernmetastasierung

Insgesamt waren zwei Patienten von einer Fernmetastasierung betroffen. Es handelt sich hier um einen 72- jährigen männlichen Patienten mit einem papillären, multifokal wachsenden und lymphogen metastasierten Tumor. Im Laufe der Erkrankung entwickelte der Patient pulmonale Metastasen sowie Knochenfiliae. Zudem wurden bei einem 61- jährigen Patienten im Rahmen der I-

131 Ganzkörperszintigraphie nach erfolgter Therapie pulmonale Metastasen diagnostiziert.

3.2. Gegenüberstellung von Patienten mit zufällig und nicht-zufällig gefundenem PMC

Verglichen wurden in diesem Zusammenhang 54 Patienten, bei denen es sich um einen Zufallsbefund handelte und 13 Patienten, bei denen bereits im Vorfeld der Operation der dringende Verdacht auf ein papilläres Schilddrüsenkarzinom bestand. Die Gründe hierfür wurden bereits geschildert.

3.2.1. Alter der Patienten

Im Durchschnitt waren die Patienten mit einem prädiagnostizierten PMC deutlich jünger als die Patienten der Vergleichsgruppe. So betrug das Durchschnittsalter in diesem Subkollektiv 38 Jahre, während die Patienten mit einem zufällig entdeckten PMC im Schnitt 53 Jahre alt waren. Der jüngste Patient war hier zum Zeitpunkt der ED 27 Jahre alt und der älteste 88, während bei den Personen mit vordiagnostizierten Karzinomen die Altersspanne zwischen 22 und 64 Jahren lag. Der Mann-Whitney-Test ergab einen hoch signifikanten Wert mit $p=0.01$.

3.2.2. Tumorgröße

Die mittlere Tumorgröße betrug in beiden Gruppen 7mm. Dabei zeigte sich bei den Patienten mit einem zufällig entdeckten Karzinom ein Mittelwert von 6.7 ± 2.8 mm. In der Gruppe der Patienten mit einem vordiagnostizierten Schilddrüsenkarzinom waren die Tumore im Durchschnitt 6.6 ± 2.3 mm groß.

3.2.3. Multifokales Tumorwachstum

Hinsichtlich der Multifokalität ließ sich im Rahmen des Vergleichs der beiden Gruppen kein Unterschied erkennen. So wiesen zwölf der 54 Patienten (22.2%) mit einem zufällig entdeckten Karzinom mehrere Tumorherde auf, während dies bei drei der 13 Patienten (23.1%) mit dem präoperativ dringenden Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom der Fall war.

3.2.4. Lymphogene Metastasierung

LNM waren in der Gruppe der Patienten mit einem nicht- zufällig entdeckten Karzinom häufiger anzutreffen. Fünf der 13 Personen (38.5%) waren von einer lymphogenen Metastasierung betroffen. Unter den Patienten mit einem zufällig entdeckten PMC litten lediglich 11.1% unter LNM. Der Fisher`s exakter Test ergab einen Wert von $p= 0.03$.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass sich die beiden Gruppen insbesondere hinsichtlich des Alters und der lymphogenen Metastasierung unterschieden haben. Um abschließend einen Überblick zu erhalten, sind in Abbildung 14 nochmals alle Charakteristika der beiden Gruppen gegenübergestellt.

	Totale Anzahl der Patienten	Gruppe der Patienten mit zufällig entdecktem PMC	Gruppe der Patienten mit nicht- zufällig entdecktem PMC
Patienten	67	54	13
Frauen	48	40	8
Männer	19	14	5
Alter	52	53	38
Tumorgröße (in mm)	6.7	6.7	6.6
Multifokalität	15	12	3
Lymphknoten-metastasen	10	5	5

Abbildung 14: Gegenüberstellung der Patienten mit zufällig und nicht- zufällig entdeckten PMC (n=67)

3.3. Nachsorge

3.3.1. Nachsorgezeitraum

Die Nachsorge erstreckte sich über einen Zeitraum von minimal 14 bis maximal 169 Monaten. Der Durchschnitt lag bei 55.5 ± 36.6 Monaten.

Bei jeder Nachsorgeuntersuchung wurde als Basisprogramm sowohl die Anamnese als auch der klinische Befund erhoben. Des Weiteren umfasste es die Sonographie und die Palpation des Halsbereiches sowie die Messung des Thyreoglobulinspiegels.

3.3.2. Todesfälle im Nachsorgezeitraum

Innerhalb des Nachsorgezeitraums verstarben in unserem Patientenkollektiv sieben Patienten. Todesursache war in diesen Fällen nicht das PMC.

3.3.3. Neuentwicklung von Lymphknotenmetastasen im Nachsorgezeitraum

Ein Patient entwickelte erstmalig postoperativ eine lymphogene Metastasierung.

Es handelte sich um einen 36-jährigen männlichen Patienten mit einem zufällig entdeckten 8mm durchmessenden PMC. In der Erstoperation wurde eine HT rechts durchgeführt, auf eine ablativ

RJT wurde postoperativ verzichtet. 18 Monate nach ED wurde in einer zweiten Operation eine Lobektomie links zur Komplettierung der TE vorgenommen. Zudem erfolgte eine Lymphknotenresektion des Kompartiments K1a sowie eine funktionelle Neck- Dissection links. Hier zeigte sich eine lymphogene Metastasierung; insgesamt sechs der 23 resezierten Lymphknoten wiesen eine Infiltration durch das PMC auf. Postoperativ erhielt der Patient daraufhin eine ablativ RYT mit 4,95GBq ¹³¹I. Als Komplikation kam es im Rahmen der Lymphknotendissektion zu einer einseitigen Lähmung des N. laryngeus recurrens, was zu einem pulmonalen Aspirationssyndrom (Mendelson- Syndrom) führte. Zum weiteren Verlauf lässt sich sagen, dass der Patient auch vier Jahre nach der Zweitoperation noch nicht beschwerdefrei war.

3.3.4. Fernmetastasierung

Es befanden sich zwei Patienten mit Fernmetastasen im Nachsorgeprogramm.

Es handelte sich hierbei zum einen um einen 72- jährigen Patienten mit pulmonalen und ossären Filiae sowie LNM. Das beidseits multifokal auftretende PMC stellte bei diesem Patienten einen Zufallsbefund dar. Infolge des intraoperativ positiven Schnellschnitt- ergebnisses wurde im Primäreingriff eine TE mit linksseitiger Neck- Dissection durchgeführt. Es zeigten sich bis zu 9mm messende PMC.

Postoperativ wurde der Patient mit vier RJT mit kumulativ 20GBq ^{131}I behandelt. Er verstarb drei Jahre nach der Diagnose an den Folgen einer anderen Erkrankung.

Bei dem zweiten Patienten mit Fernmetastasen handelte es sich um einen 61-jährigen Mann mit pulmonalen Filiae. Die Schilddrüsenoperation wurde bei ihm aufgrund einer disseminierten Autonomie und des Verdachtes auf ein Schilddrüsenkarzinom bei szintigraphisch kaltem Knoten durchgeführt. Er gehörte somit der Gruppe mit nicht-zufällig entdecktem PMC an.

Intraoperativ zeigte sich im Schnellschnitt ein beidseitig multifokal wachsendes, bis zu 10mm messendes, papilläres Karzinom. Daraufhin erhielt der Patient eine TE in Kombination mit einer Resektion des Kompartiments K1a. Postoperativ schlossen sich mehrere RJT mit kumulativ 34GBq ^{131}I an (Abbildung 15, post-Therapie-Scan). Zum weiteren Verlauf lässt sich sagen, dass eine stetige Reduktion des Thyreoglobulin-Wertes im Serum des Patienten zu verzeichnen war. Auch die Radiojod-Anreicherung in der Ganzkörperszintigraphie stellte sich rückläufig dar. Eine vollständige Ausschaltung der pulmonalen Filiae ließ sich jedoch auch drei Jahre nach der ED und mehreren RJT noch nicht nachweisen.

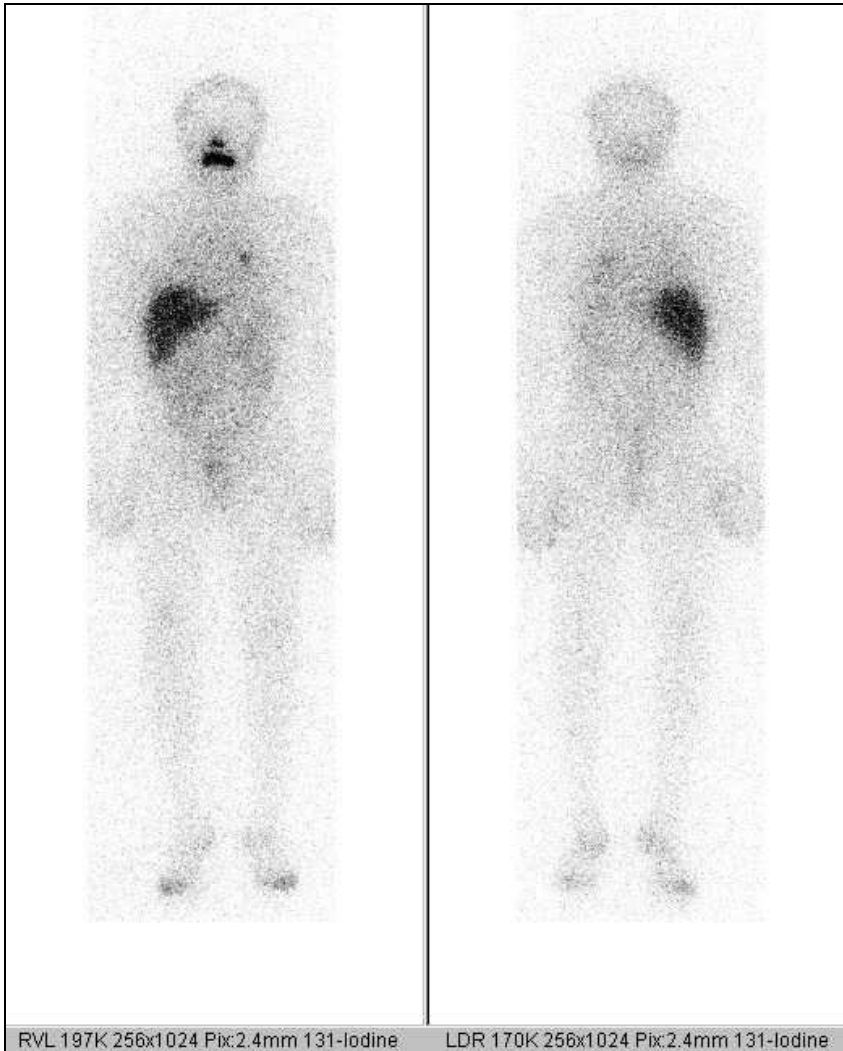


Abbildung 15: 61-jähriger Patient mit PMC. Ganzkörperszintigraphie 8 Tage nach der Gabe von 8GBq ¹³¹I mit fokaler Iodanreicherung in den pulmonalen Metastasen im linken Oberlappen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei drei unserer Patienten auch mit Hilfe der operativen Eingriffe in Kombination mit einer ablativen RJT keine vollständige Heilung möglich war. Die Persistenzrate der Erkrankung betrug in unserem Patientenkollektiv folglich 4.5%.

4. Diskussion

Nach den seit dem Jahre 2004 gültigen interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie nimmt das PMC in Bezug auf das therapeutische Vorgehen eine Sonderstellung ein. So wird derzeit die Meinung vertreten, dass bei einem fehlenden Hinweis auf LNM oder Multifokalität eine Lobektomie oder eine HT die adäquate Therapie darstellt. Zudem sei eine Nachoperation bei einem zufällig gefundenen Karzinom nicht notwendig. Vorausgesetzt wird hierfür, dass der Tumor im Gesunden reseziert wurde und keine Hinweise auf eine lymphogene Metastasierung oder Multifokalität bestehen. Zudem sei eine RJT bei dieser Tumorentität nicht erforderlich. Inwiefern sich diese Empfehlungen mit unseren Daten und den Ergebnissen anderer Studien bestätigen lassen oder ob die aktuellen Leitlinien nicht vielmehr den neuen Erkenntnissen angepasst werden sollten war Ziel der vorliegenden Arbeit. Einschränkend sei an dieser Stelle erwähnt, dass berücksichtigt werden muss, dass es sich bei unseren Daten um die Resultate einer einzigen Einrichtung handelt. Des Weiteren wurde diese Studie retrospektiv durchgeführt und wir werteten lediglich die Daten eines begrenzten Patientenkollektivs aus. Trotzdem soll versucht werden anhand unserer Resultate und unter Zuhilfenahme von Ergebnissen weiterer Studien die kontrovers

diskutierte Frage der bestmöglichen Therapie für das PMC aus unterschiedlichen Blickwinkeln zu betrachten.

Fraglich ist, wie radikal die Therapie gestaltet werden soll. In zahlreichen Veröffentlichungen sprechen sich die Autoren für eine totale oder nahezu totale Thyreoidektomie als adäquate Therapie für das PMC aus. In einigen Studien wird auch die zusätzliche Anwendung einer ablativen RJT empfohlen (Baudin 1999, Pearce 2004, Shattuck 2005).

Im Gegenzug existieren jedoch auch Studien, in denen der Tenor laut wird, dass diese Therapie als übertrieben einzustufen ist und stattdessen ein minimales therapeutisches Vorgehen bei dieser Tumorentität als völlig ausreichend angesehen werden kann (Dietlein 2004 (b)).

Zunächst die Tumoreigenschaften, die für die oben dargelegten zurückhaltenden Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft sprechen. An dieser Stelle sind sowohl das langsame Wachstum als auch die niedrige Mortalitätsrate des PMC zu nennen. Diese Charakteristika führen unumstritten zu einer ausgezeichneten Prognose dieser Tumorentität. Das ließ sich auch anhand unserer Studie bestätigen. Kein Patient unseres Kollektivs starb an den Folgen seines PMC; die Mortalitätsrate lag folglich bei 0%. Über

einen ähnlichen Prozentsatz berichteten auch Noguchi et al. im Rahmen einer Studie mit 867 Patienten. Lediglich zwei der Patienten starben 6.5 und 11 Jahre nach der ED an den Folgen des PMC. Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 0.2% (Noguchi 1996). Auch in einer Studie von Chow et al., in der innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von 10 Jahren 203 Patienten mit einem PMC kontrolliert wurden, starben lediglich zwei Patienten (1%) an den Folgen der Tumorerkrankung (Chow 2003). Die Mortalitätsrate ist also sehr niedrig. Gleichwohl führt diese Erkrankung bei einigen Patienten zum Tod. Unklar bleibt, ob es prädiktive Parameter gibt, die es ermöglichen, ein erhöhtes Maß an Aggressivität eines einzelnen Tumors vorherzusagen.

Zudem muss ein weiterer Gesichtspunkt in Betracht gezogen werden. Es handelt sich um die These, dass das PMC eine spontane Rückbildungstendenz aufweist, was wiederum dafür sprechen würde, dass eine minimale Therapie für diese Tumorentität adäquat wäre.

Diese Mutmaßung lässt sich jedoch anhand einer Studie von Ito et al. mit 162 Patienten, die unter einem PMC litten, widerlegen. In einem Beobachtungszeitraum von acht Jahren wurden Patienten mit gesichertem PMC in regelmäßigen Abständen untersucht. Zu keinem Zeitpunkt wurde operativ oder medikamentös eingegriffen. Es zeigte sich, dass nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren 66% der PMC keine Veränderung ihrer Größe aufwiesen. Entgegengesetzt

der ursprünglichen Auffassung kam es jedoch in 23% der Fälle zu einer Größenzunahme des initialen Tumors; bei einigen Patienten war der Durchmesser sogar $>10\text{mm}$. Des Weiteren wurde bei zwei Patienten die Entwicklung von LNM beobachtet. Lediglich in 9% war die Tumorgöße rückläufig (Ito 2004). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass unter Verweis auf diese Studie nicht von einer spontanen Rückbildung des PMC ausgegangen werden kann und diese Hypothese somit keine Rechtfertigung einer minimalen Therapie zulässt.

Im Folgenden soll auf die Argumente der Vertreter der radikalen Therapie eingegangen werden.

Zum einen ist hier die scheinbar hohe Prävalenzrate dieser Tumorentität zu nennen. „Schein-bar“ deswegen, weil auch Veröffentlichungen vorliegen, in denen die Prävalenzrate weit niedriger ist, als in den viel zitierten Autopsiestudien mit Prävalenzraten von bis zu 35.6 % (Geling 2003). So zeigten sich bei Dietlein et al. in einer Studie mit 4120 Patienten, die sich im Zeitraum von 1993 bis 2001 einer Schilddrüsenoperation unterzogen, in lediglich 3.4% der Fälle zufällig entdeckte PMC (Dietlein 2005). Ein ähnliches Ergebnis mit 3.6% wurde auch in einer Veröffentlichung von Ommer et al. beschrieben (Ommer 1996). Die Frage ist also, welche Prävalenzrate eher die wirklichen Verhältnisse

widerspiegelt. Die Aussagekraft der Autopsiestudien wird durch die Tatsache geschwächt, dass hierbei insbesondere Patienten untersucht wurden, die zum Zeitpunkt ihres Todes ein fortgeschrittenes Alter aufwiesen. Ob die hierbei erzielten Ergebnisse ohne weiteres auf ein jüngeres Patientenkollektiv übertragen werden können ist fraglich.

Zum anderen nimmt das multifokale Tumorwachstum einen hohen Stellenwert in der Diskussion um eine adäquate Therapie des PMC ein.

Erstens muss bedacht werden, dass diese Tumorentität eine hohe Prävalenzrate hinsichtlich der Multifokalität aufweist. In bis zu 40% der Fälle kann mehr als ein Tumorherd gefunden werden (Baudin 1997, Rodriguez 1997, Chow 2003). Dies hat zur Folge, dass grundsätzlich bei jedem Patienten mit einem multifokalen Tumorwachstum gerechnet werden muss. Auch in unserem Patientenkollektiv wurde bei 15 Patienten (22%) mehr als ein Tumorherd eines PMC nachgewiesen.

Zweitens kann nicht davon ausgegangen werden, dass das multifokale Tumorwachstum auf einen Schilddrüsenlappen beschränkt ist. So wurden in unserem Kollektiv bei lediglich acht Patienten die Tumorherde in nur einem Schilddrüsenlappen nachgewiesen (53.3%), bei sieben Patienten konnte jedoch beidseits ein PMC gefunden werden (46.7%). Das bedeutet, dass in unserem

Kollektiv in beinahe der Hälfte der Fälle mit multifokalem Wachstum ein bilaterales Auftreten von Tumorherden vorlag. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in anderen Studien (Wada 2003, Roti 2006). Dietlein et al. beschrieben sogar in 63.6% der Fälle ein multifokales Tumorwachstum in beiden Schilddrüsenlappen (Dietlein 2005). Die gängigen Leitlinien sehen bei einem unifokalen Tumorwachstum eine HT ohne eine ablative RJT als adäquate Behandlung an. Würde in oben genannten Fällen auf diese Weise verfahren werden, so hätten die Patienten ein Risiko von mehr als 10%, im verbliebenen Schilddrüsenlappen ein weiteres PMC aufzuweisen, so Dietlein et al. (Dietlein 2005).

Drittens muss bedacht werden, dass Zusammenhänge zwischen multifokalem Tumorwachstum und prognostisch ungünstigen Parametern bestehen. Im Rahmen der statistischen Auswertung ergaben sich in unserem Patientenkollektiv hierzu zwar keine signifikanten Ergebnisse, doch war es in früheren Studien möglich, Zusammenhänge sichtbar zu machen. So fiel in einer Studie von Chow et al. mit 203 Personen auf, dass bei den Patienten mit einem multifokalen Tumorwachstum im Vergleich zu den Patienten mit einem solitären Herd signifikant häufiger LNM nachgewiesen wurden (34.9% versus 20.0%; $p= 0.034$). Zudem stellte sich heraus, dass auch die Rezidivrate von LNM bei multifokalem Tumorwachstum signifikant um das 5.6-

fache erhöht war ($p= 0.02$) (Chow 2003). Auch Wada et al. und Baudin et al. konnten anhand ihrer Studien nachweisen, dass unter den Patienten mit einem multifokalen Tumorwachstum häufiger LNM auftraten (Wada 2003, Baudin 1998).

An dieser Stelle sei zu erwähnen, dass bisher die Meinung vorherrschte, dass es sich bei einem multifokalen Tumorwachstum um intrathyreoidal gelegene Metastasen eines Primärtumors der Schilddrüse, in diesem Falle eines PMCs, handelt. So vertraten Iida et al. die Meinung, dass von einer Metastasenbildung ausgegangen werden kann, da viele der kleinen Tumorherde innerhalb der Schilddrüse einem großen, vermeintlichen Primarius histologisch ähnlich seien (Iida 1969). Eine weitere Gegebenheit, die diese These stützt, findet sich im lymphatischen Drainagesystem der Schilddrüse. So werden die beiden Schilddrüsenlappen und der Isthmus von einer Kapsel umschlossen, in der sich ein Netzwerk von lymphatischen Gefäßen befindet. Die intrathyreoidale Lymphe wird innerhalb dieser Gefäße weitergeleitet, und würde es fortgeleiteten Tumorzellen ohne Umstände ermöglichen eine rasche Metastasenbildung innerhalb der Schilddrüse hervorzurufen (Iida 1969). Shattuck et al. stellten in Hinblick auf diese Fragestellung jedoch fest, dass häufig innerhalb einer Schilddrüse unabhängig voneinander mehrere Tumorherde unterschiedlichen klonalen Ursprungs entstehen, ohne dass es sich hierbei um eine Metastasenbildung handelt (Shattuck 2005). Das

veranlasste die Autoren explizit darauf hinzuweisen, dass in einem postoperativ verbliebenen Schilddrüsenrest nach wie vor Tumorherde existieren oder entstehen können, was letztendlich mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht. So kamen Shattuck et al. schließlich zu der Überzeugung, dass eine TE in Kombination mit einer ablativen RJT auch für das PMC die adäquate Therapieform darstellt (Shattuck 2005).

Ein weiteres Charakteristikum dieser Tumorentität, das für ein radikales Vorgehen spricht, ist die unumstrittene Neigung zur lymphogenen Metastasierung. In unserem Kollektiv wiesen zehn Patienten (14.9%) zum Zeitpunkt der Erstoperation einen Befall von regionalen Lymphknoten auf. Bei sieben von ihnen hatte die präoperativ durchgeführte Sonographie keinen Hinweis auf LNM ergeben. Interessanterweise stellte sich hier heraus, dass signifikant häufiger das männliche Geschlecht von einer lymphogenen Metastasierung betroffen war ($p=0.02$). Des Weiteren war auffällig, dass 2/3 der Patienten mit LNM unter 50 Jahre alt waren. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant.

Auch in etlichen anderen Studien spielt die Neigung zur lymphogenen Metastasierung eine zentrale Rolle. So werden Raten an LNM von 24.6% bis 43% (Baudin 1998, Chow 2003, Passler 2003) angegeben. Wada et al. berichten sogar, dass in ihrem

Kollektiv mit 259 Patienten in 180 Fällen (69.5%) LNM nachgewiesen wurden (Wada 2003).

Auch hier stellt sich die Frage, inwieweit dieses Charakteristikum einen Einfluss auf die Prognose hat. Nicht allen Autoren war es möglich Zusammenhänge zwischen der lymphogenen Metastasierung und prognostisch ungünstigen Faktoren herzustellen, doch gibt es auch publizierte Daten, die eine mögliche Korrelation aufzeigen.

So fanden Chow et al. heraus, dass sowohl Fernmetastasen als auch erneute LNM im Verlauf der Erkrankung häufiger bei Patienten zu finden sind, die bereits zum Zeitpunkt der ED unter LNM litten (8% und 14% versus 0.65% und 2.0% bei Patienten ohne LNM zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) (Chow 2003). Laut Yamashita et al. ist bei einer lymphogenen Metastasierung insbesondere das kapselüberschreitende Wachstum maßgeblich an der Prognose beteiligt. So konnte anhand einer Studie mit 1743 Patienten mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 11.2 ± 6.3 Jahren gezeigt werden, dass es sich hierbei um einen signifikanten Risikofaktor in Bezug auf die Rezidiv- und Mortalitätsrate handelt (Yamashita 1999). Dies konnte auch von Sugitani et al. bestätigt werden (Sugitani 1998).

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der in der Diskussion um die optimale Therapie des PMC berücksichtigt werden muss, stellt die Entwicklung von Rezidiven dar. Die Rezidivrate schwankt in weltweiten Studien zwischen einem und bis zu 18% (Hay 1992, Noguchi 1996, Rodriguez 1997, Chow 2003, Passler 2005). Yamashita et al. berichteten in ihrer Studie mit 1743 Patienten über eine Rezidivrate von 1.8%. Bei den betroffenen 31 Patienten traten die Rezidive bevorzugt in den Lymphknoten auf (51.6%), gefolgt vom kontralateralen (45%) und dem ipsilateralen (16.1%) Schilddrüsenbett. Bei weiteren vier Patienten fanden sich ossäre und bei einem Patienten mediastinale Filiae. Drei der 31 Patienten verstarben an den Folgen ihres Rezidivs (Yamashita 1999). Auch Baudin et al. setzten sich in ihrer Studie mit 281 Patienten in einem mittleren Nachsorgezeitraum von 7.3 Jahren mit der Rezidivrate des PMC unter besonderer Berücksichtigung der Parameter „uni- oder multifokales Tumorwachstum“ und „Operationsradikalität“ auseinander. Hier stellte sich als signifikantes Ergebnis zum einen heraus, dass in der Gruppe der Patienten mit einem unifokalen PMC in 1.2% der Fälle ein Rezidiv auftrat, während unter den Patienten mit einem multifokalen Tumor die Rezidivrate bei 8.6% lag ($p < 0.002$). Zum anderen konnten Baudin et al. aufzeigen, dass sich nach einer Lobektomie oder einer SR in 8.2% der Fälle Rezidive entwickelten, wohingegen nach einer TE die Rezidivrate lediglich

bei 2.3% lag ($p < 0.01$). Verband man diese beiden Parameter miteinander so zeigte sich, dass bei Patienten mit multifokalen Tumoren die Rezidivrate nach einer Lobektomie bei 20% lag, während nach einer TE lediglich in 5% der Fälle erneut ein Tumor auftrat. Dies veranlasste Baudin et al. zu der Ansicht, dass bei Patienten mit einem multifokalen Tumorwachstum als optimale Therapie eine TE ratsam ist. Auch eine ablative RJT hielten die Autoren für angemessen (Baudin 1998).

Die Rezidivrate des PMC spielt auch in anderen Veröffentlichungen insbesondere in Hinblick auf die kontrovers diskutierte Stellung der ablativen RJT im Rahmen der Therapie eine zentrale Rolle. So berichteten Chow et al. in ihrer Studie mit 203 Patienten über eine Rezidivrate von 5.9%. Zwei der betroffenen Patienten wiesen lokale Rezidive im Schilddrüsenbett auf. Beide Patienten hatten sich primär einer Lobektomie unterzogen und in der einige Zeit später durchgeführten Vervollständigungsoperation zeigte sich schließlich überraschend erneut ein PMC. Bei zehn Patienten handelte es sich um Rezidive von LNM. Dabei stellte sich heraus, dass diese häufiger bei Patienten gefunden wurden, die bereits zum Zeitpunkt der ED unter LNM litten ($p = 0.019$) und ebenso öfter bei Patienten, die keine ablative RJT erhalten hatten ($p = 0.01$). Es zeigte sich, dass die Rezidivrate von LNM um das 6.2-fache stieg, wenn bereits bei der Diagnosestellung eine lymphogene Metastasierung vorlag und weiter

um das 6.5-fache, wenn es sich um einen multifokal wachsenden Tumor handelte ($p=0.02$). Zudem konnte von Chow et al. beobachtet werden, dass mit Hilfe einer ablativen RJT das relative Risiko erneute LNM zu entwickeln auf 0.27 gesenkt werden konnte ($p=0.04$) (Chow 2003). Auch Pelizzo et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Es zeigte sich, dass kein Patient, der sich einer ablativen RJT unterzogen hatte ein Rezidiv entwickelte, während dies bei 2% der Patienten der Fall war, die nicht entsprechend behandelt wurden (Pelizzo 2004).

Die Meinung, dass die ablative RJT einen positiven Effekt besitzt, vertreten jedoch nicht alle Autoren. So ergab sich in einer von Sawka et al. veröffentlichten Studie bei Patienten mit gut-differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, die eine ablative RJT erhielten, kein signifikantes Ergebnis bezüglich eines positiven Effektes auf die Rezidivneigung sowie die Mortalitätsrate. Zudem merkte Sawka kritisch an, dass sich die Überprüfung der Effizienz einer ablativen RJT selbst in fortgeschrittenen Stadien differenzierter Schilddrüsenkarzinome kompliziert gestaltet (Sawka 2004). Auch bei Roti et al. ergab sich kein signifikantes Ergebnis. Hinsichtlich der Rezidivraten zwischen Patienten, die mit und ohne eine ablative RJT behandelt worden waren bestand mit 1.7% und 1.3 - 2.3% kaum ein Unterschied (Roti 2006).

An dieser Stelle ist anzumerken, dass die ablative RJT bei papillären Tumoren der Schilddrüse, die größer als 1.0cm sind, bereits seit Jahren erfolgreich eingesetzt wird. So berichteten zum Beispiel Mazzaferri et al. in einer retrospektiven Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 30 Jahren über den Einsatz der ablativen RJT bei Patienten mit einem PTC ≥ 1.5 cm. Als Einschlusskriterium für die Studie galt, dass die Patienten zum Zeitpunkt der ED keine Fernmetastasen aufwiesen. Es zeigte sich, dass unter den Patienten, die nach einer nahezu TE lediglich medikamentös behandelt worden waren, die Rezidivrate dreimal höher war als unter den Patienten, die eine ablative RJT erhielten ($p < 0.001$). Des Weiteren stellte sich heraus, dass 30 Jahre nach der Behandlung dreimal mehr Patienten an den Folgen ihres PTC verstorben waren, die keine ablative RJT erhalten hatten (Mazzaferri 1981). Es ließ sich also in der Vergangenheit deutlich zeigen, dass mit Hilfe der ablativen RJT auch Tumore in fortgeschrittenen Stadien sehr gut behandelt werden können.

In unserem Patientenkollektiv entschied sich die Mehrheit für eine ablative RJT. Vorausgesetzt wurde hier, dass den Patienten nach einer ausführlichen Aufklärung über Nebenwirkungen und Risiken einer ablativen RJT die Entscheidung frei gestellt war.

Ein weiteres Problem, das sich in Zusammenhang mit der Tumorentität des PMC ergibt, stellt die Nachsorge dar. Sowohl viele Patienten als auch etliche behandelnde Ärzte sind der Meinung, dass es sich bei einem PMC um einen Tumor mit einer sehr niedrigen Mortalitäts- und einer hohen Überlebensrate handelt. Diese Sichtweise verleitet dazu, die Neigung zur Entwicklung von Metastasen und Rezidiven außer Acht zu lassen. Aufgrund dieser Fehleinschätzung werden oftmals die Nachsorgetermine nicht eingehalten. Zudem vernachlässigen einige Patienten die Einnahme der zur Senkung des TSH therapeutisch notwendigen Dosis an Levothyroxin.

Des Weiteren beschäftigten wir uns in unserer Studie mit der Frage, ob im Rahmen der Neudefinition des PMC im Jahr 2004 tatsächlich Kriterien ausgewählt wurden, die das PMC so weit klassifizieren, dass sich ein minimales therapeutisches Vorgehen rechtfertigen lässt. Als zentrales Einschlusskriterium für das PMC gilt seit 2004, dass es sich um einen Zufallsbefund handeln muss. Zudem spielt nach wie vor die Größe des Primärtumors eine entscheidende Rolle. 10mm gelten als maximaler Tumordurchmesser.

Aufgrund unseres Patientenkollektivs, das sich aus 54 Patienten mit einem zufällig (Gruppe 1) und 13 Patienten mit einem nicht- zufällig (Gruppe 2) entdeckten papillären Schilddrüsenkarzinom mit einer

Größe von $\leq 1.0\text{cm}$ zusammensetzt, war es möglich, diese im Hinblick auf das Kriterium des Zufallsbefundes vergleichend gegenüber zu stellen. In unserem Patientenkollektiv unterschieden sich die beiden Gruppen deutlich in Hinblick auf die lymphogene Metastasierung. So litten in Gruppe 1 11% unter LNM, während in Gruppe 2 38% betroffen waren (Fisher`s exakter Test $p= 0.03$). Des Weiteren fiel auf, dass in Gruppe 2 die Patienten im Durchschnitt um 15 Jahre jünger waren als in Gruppe 1. Auch in anderen Veröffentlichungen wurden die Daten von Patienten mit einem zufällig entdeckten PMC und von Patienten mit einem präoperativ diagnostizierten Karzinom miteinander verglichen. Bei Baudin et al. ergaben sich signifikante Zusammenhänge bei bereits präoperativ diagnostizierten Karzinomen hinsichtlich des multifokalen Tumorwachstums und der lymphogenen Metastasierung (Baudin 1998). Bei Roti et al., die in ihrer Studie eine ähnliche Anzahl von Patienten beobachteten, konnte jedoch weder in Bezug auf diese Charakteristika, noch in Hinblick auf die Neigung zur Fernmetastasierung über signifikante Ergebnisse berichtet werden (Roti 2006).

Vor diesem Hintergrund ist es problematisch, die aktuellen Leitlinien, die eine zurückhaltende Therapie für das PMC vorsehen, neben der Größe allein davon abhängig zu machen, ob es sich um einen Zufallsbefund handelt oder nicht.

Zusammenfassung

Die aktuellen Leitlinien zur Therapie des PMC bedürfen nach wie vor einer genauen Überprüfung und sind Gegenstand kontrovers geführter Diskussionen. Zahlreiche aktuelle Veröffentlichungen zu dieser Thematik verdeutlichen das rege Interesse an der optimalen Therapie des PMC. Auch die Publikation unserer Studie fand hohe Beachtung und wurde als zertifizierte Fortbildung (CME) eingestuft. Grundsätzlich ist zu sagen, dass im Vordergrund aller Diskussionen das Recht des Patienten auf eine bestmögliche Therapie stehen muss. Um Verunsicherungen sowohl auf Seiten des Patienten als auch auf Seiten von Operateuren und behandelnden Ärzten zu beseitigen, müssen klar strukturierte Leitlinien konzipiert werden. Im Rahmen unserer Studie zeigte sich, dass operativ gesehen eine TE die optimale Therapie darstellt. Zudem muss den Patienten freigestellt werden, sich zusätzlich für eine ablativ RJT zu entscheiden. Hier sollte ein ausführliches Aufklärungsgespräch hinsichtlich der Wirkungen und Nebenwirkungen wegweisend sein. Unsere Erfahrung hat gezeigt, dass sich viele Patienten, die mit der Diagnose eines PMC konfrontiert werden, für eine ablativ RJT entscheiden, obwohl sie sich der Tatsache bewusst sind, dass es sich um ein kleines Karzinom mit guter Prognose handelt.

Dabei ist es nicht in unserem Sinne, den Patienten eine radikalere Therapie als notwendig zukommen zu lassen. In der Vergangenheit

hat sich jedoch gezeigt, dass eine TE in Kombination mit einer RJT in Hinblick auf die Reduzierung von Rezidiven und Metastasierung äußerst effektiv ist. Es ist wünschenswert, dass in der nahen Zukunft neue Möglichkeiten getestet und etabliert werden, um mit deren Hilfe Aussagen über die Aggressivität des PMC treffen zu können. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die biologischen Marker zu erwähnen.

Solange es jedoch keine eindeutigen Parameter gibt, um das individuelle Risiko eines Patienten mit einem PMC abzuschätzen, sehen wir die optimale Therapie in einer TE in Kombination mit einer RJT.

5. Literaturverzeichnis

1. Allo MD, Christianson W, Koivunen D. Not all “occult” papillary carcinomas are “minimal”. *Surgery* 1988; 104: 971 - 976.
2. Arellano L, Ibarro A. Occult carcinoma of the thyroid gland. *Pathol Res Pract* 1984; 179: 88 - 91.
3. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lumbroso JD, Parmentier C, Schlumberger M. Microcarcinoma of the Thyroid Gland: the Gustave- Roussy Institute Experience. *Cancer* 1998; 83: 553 – 559.
4. Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg). *Krebs in Deutschland- Häufigkeit und Trends*. 4. Ausgabe, Saarbrücken 2004; 80 - 82. (www.rki.de/KREBS)
5. Bisi H, Fernandes VSO, De Camagaro RY, Koch L, Abdo AH, De Brito T. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. *Cancer* 1989; 64: 1888 - 1893.
6. Bramley MD, Harrison BJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1996; 83: 1674 - 1683.

7. Buhr HJ, Mann B (Hrsg). In: Operationskurs Schilddrüse. 2. Auflage. Wien, Berlin: Blackwell Wissenschafts- Verlag, 1998.
8. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Bookwalter JR, Romagosa V, Werber J. Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976; 184: 541 - 555.
9. Chow SM, Law SC, Chan JKC, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid- prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003; 98: 31 - 40.
10. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973 - 2002. *J Am Med Assoc* 2006; 295: 2164 - 2167.
11. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 414 - 424.
12. Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2004, 4. Auflage 2004.
13. Dietlein M, Dressler J, Farahati J, Grünwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 2). *Nuklearmedizin* 2004; 43: 115 - 120 (a).

14. Dietlein M, Schober O, Schicha H. Über- oder Untertherapie des papillären Mikrokarzinoms der Schilddrüse? Überlegungen zur ablativen Radioiodtherapie. *Nuklearmedizin* 2004; 43: 107 - 114 (b).
15. Dietlein M, Luyken WA, Schicha H, Larena-Avellaneda A. Incidental multifocal papillary microcarcinomas of the thyroid: Is subtotal thyroidectomy combined with radioiodine ablation enough? *Nucl Med Comm* 2005; 26: 3 - 8.
16. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer* 1975; 36: 1095 - 1099.
17. Fürst H, Mühlig HP, Negele T. Therapie des papillären Mikrokarzinoms der Schilddrüse. Wie radikal soll behandelt werden? *TZM News* 2004; 1: 1 - 2.
18. Geling M. Epidemiologie. In Reiners C. (Hrsg.): *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms*. 1.Auflage. Bremen, London, Boston: UNI- MED Science, 2003.
19. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population- based study of 15,689 cases from the surveillance, epidemiology and end results program 1973 - 1991. *Cancer* 1997; 79: 564 - 572.
20. Grüters- Kieslich A, Brabant G, Dralle H et al. Schilddrüse. In: Lehnert H. (Hrsg.). *Rationelle Diagnostik und Therapie in*

- Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 2. Auflage.
Stuttgart: Georg Thieme, 2003; 77 - 87.
21. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56: 531 - 538.
 22. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102: 1088 - 1095.
 23. Hay ID, Grant CS, Van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 535 cases observed in a 50- year period. *Surgery* 1992; 112: 1139 - 1146.
 24. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050 - 1058.
 25. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, Van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades

- (1940- 1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26: 879 - 885.
26. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. International histological classification of tumours. World Health Organisation. Vol 11, 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer 1988.
27. Hölzer S, Reiners C, Mann K, Bamberg M, Rothmund M, Dudeck J, Stewart AK, Hundahl SA. Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland in Germany during 1996. *Cancer* 2000; 89: 192 - 201.
28. Iida F, Yonekura M, Miyakawa M. Study of intraglandular dissemination of thyroid cancer. *Cancer* 1969; 24: 764 - 771.
29. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi. Papillary microcarcinoma of the thyroid: How should it be treated? *World J Surg* 2004; 28: 1115 - 1121.
30. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, MPH, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54 : 8 - 29.
31. Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol* 1988; 90; 72 - 76.

32. Lax SF, Beham A, Dominik K. Klassifikation der Schilddrüsentumoren. In Pimpl W (Hrsg.): Struma maligna: derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag, 1993.
33. Mann K. Diagnostik und Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Der Internist 2002; 43: 174 - 185.
34. Mazzaferri E, Young RL, Oertel JE, Kemmerer WT, Page CP. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. Medicine (Baltimore) 1977; 56: 171- 196.
35. Mazzaferri E, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow- up report in the impact of therapy in 576 patients. Am J Med 1981; 70: 511 - 518.
36. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, Van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. Mayo Clin Proc 1986; 61: 978 - 996.
37. Neuhold N, Lax SF, Ott A, Kaiser H, Gruber-Mösenlechner U, Schmid KW. Inzidenz des papillären Mikrokarzinoms der Schilddrüse. Eine systematisch- prospektive Autopsiestudie (ACO- Multicenterstudie). In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek HW

- (Hrsg.). *Struma maligna. Derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie.* 1. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer, 1993.
38. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H. Small carcinomas of the thyroid. *Arch Surg* 1996; 131: 187 - 191.
39. Ommer A, Bottel P, Stremmel W. How good is the prognosis in differentiated thyroid gland carcinoma? *Langenbecks Arch Surg (Suppl)* 1996; 113: 192 - 195.
40. Passler C, Scheuba C, Asari R, Kaczirek K, Kaserer K, Niederle B. Importance of tumour size in papillary and follicular thyroid cancer. *Brit J Surg* 2005; 92: 184 - 189.
41. Pearce EN, Braverman L. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3710 - 3712.
42. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Pagetta C, Piotto A, Bernante P, Casara D, Pennelli G, Rubello D. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12- year experience. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 547 - 552.
43. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behaviour and outcome of papillary thyroid cancer smaller than 1.5cm in diameter: study of 299 cases, *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3712 - 3720.

44. Reiners C, Schumm- Draeger PM, Geling M, Mastbaum C, Schönberger J, Laue-Savic A, Hackethal K, Hampel R, Heinken U, Kullak W, Linke R, Uhde W. Schilddrüsen Screening (Initiative Papillon). *Internist* 2003; 44: 412 - 419.
45. Rodriguez JM, Moreno A, Parrilla P, Sola J, Soria T, Tebar FJ, Aranda F. Papillary thyroid microcarcinoma: Clinical study and prognosis. *Eur J Surg* 1997; 163: 255 - 259.
46. Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, Pearce EN, Braverman LE, Uberti EC. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: Results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2171 - 2178.
47. Russell WO, Ibanez ML, Clark RL, White EC. Thyroid carcinoma: classification, intraglandular dissemination and clinicopathological study based upon whole organ sections of 80 glands. *Cancer* 1963; 16: 1425.
48. Sampson RJ, Key CR, Buncher CR, Iijima S. Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *JAMA* 1969; 209: 65 - 70.
49. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G. A systematical review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-

- differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3668 - 3676.
50. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1998; 338: 297 - 306.
51. Schmid KW, Sheu SY, Gorges R, Ensinger C, Tötsch M. Tumoren der Schilddrüse. *Pathologe* 2003; 24: 357 - 372.
52. Schwab R, Wieler H, Birtel S, Ostwald-Lenz E, Kaiser KP, Becker HP. Confronting the practice of surgery on differentiated thyroid cancer with current guidelines in Germany. A multicenter trial. *Nuklearmedizin* 2005; 44: 185 - 191.
53. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumour foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2406 - 2412.
54. Stagnaro- Green A. Papillary thyroid carcinoma. In: Cobin RH, Sirota DK. *Malignant tumours of the thyroid*. 1. Auflage. New York: Springer, 1992.
55. Sugitani I, Yanagisawa A, Shimizu A, Mitsuyasu K, Fujimoto Y. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy. *World J. Surg* 1998; 22: 731 - 737.

56. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 1996; 20: 88 - 93.
57. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas. Frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg.* 2003; 237: 399 - 407.
58. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S, Kawamoto H. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer.* 1999; 86: 842 - 849.
59. www.dkfz-heidelberg.de/de/krebsatlas

Danksagung

Mein Dank gilt Hr. PD Dr. Schönberger, der mir ein sehr interessantes Thema für meine Dissertationsarbeit gab. Danke für die gute Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Hr. Prof. Dr. Eilles für die Möglichkeit bedanken an seiner Klinik meine Doktorarbeit durchzuführen.

Danke an die Sekretärinnen der Abteilung für Nuklearmedizin, die mir unzählige Male beim Zusammentragen der Patientendaten geholfen haben.

Ein ganz großes Dankeschön an Fr. Dr. Rozeboom, die mir in der Anfangszeit meiner Dissertation in jeder Situation mit Ihrem Rat und mehr noch mit Tat zur Seite stand. Danke für den außergewöhnlichen Einsatz, die Motivation und die freundschaftlichen Gespräche, die oftmals über das Fachliche hinausgingen.

Ein riesiges Dankeschön an meine Familie, die mich immer ideell, aber auch finanziell unterstützt hat und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Mutter ein großes Dankeschön, für`s Zuhören und die Motivation.

Herzlichen Dank an meinen Vater für den unermüdlichen Antrieb. Ein ganz liebes Dankeschön an meine Schwester Kathrin, die insbesondere in den letzten Wochen der Fertigstellung immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir als Vorbild Kraft gegeben hat.

Ein riesiger Dank an Matthias Bögl für die Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

Herzlichen Dank auch an meine liebe Freundin Julia Steger, mit der sich die Klippen einer solchen Arbeit in zahlreichen motivierenden Gesprächen überwinden ließen.

Ebenso an alle nicht namentlich genannten Freunde, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben ein ganz großes

Danke!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Eva Maria Bachmeier
Geburtsdatum	19.06.1981
Geburtsort	Deggendorf
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Anschrift	Aletsbergerstraße 30 94469 Deggendorf

Schulausbildung

1987 - 1991	Grundschule Deggendorf
1991 - 2000	Comenius- Gymnasium Deggendorf, Abitur (1.7) Juli 2000

Studium

2000 - 2002	Vorklinisches Studium an der Universität Regensburg Physikum August 2002
2002 - 2007	Klinisches Studium an der Universität Regensburg 1. Staatsexamen August 2003 2. Staatsexamen April 2006 3. Staatsexamen Mai 2007 Approbation Mai 2007 (Gesamtnote 2.3)

04/2006 – 03/2007

Medizinisches praktisches Jahr

1. Fachbereich Innere Medizin am
Universitätsklinikum Regensburg
2. Fachbereich Dermatologie am
Universitätsklinikum Regensburg
3. Fachbereich Chirurgie am St. John`s
Medical College& Hospital Bangalore/
Indien und am Caritas- Krankenhaus St.
Josef Regensburg

2003 - 2009

Promotion in der Abteilung für
Nuklearmedizin der Universität Regensburg

Ärztliche Tätigkeit

ab 08/2007

Assistenzärztin in der Klinik für Dermatologie,
Carl- Thiem- Klinikum Cottbus,
Lehrkrankenhaus der Charité Berlin (Chefarzt
Dr. D. Bachter)