

Aus dem  
Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie  
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. N. Senninger -

**„Das primär inapparente Schilddrüsenkarzinom -  
Präoperative Diagnostik, operatives Management, Prognose und Lebensqualität“**

**INAUGURAL - DISSERTATION**

zur Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
des Universitätsklinikums Münster

vorgelegt von

**Sven Thomas Schimanski**

aus  
Osnabrück

2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
des Universitätsklinikums Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. N. Senninger
2. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. K. Hengst

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.2003

Diese Promotionsarbeit widme ich  
meinen Eltern Angela und Peter Schimanski

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie  
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. N. Senninger -

Referent: Univ.- Prof. Dr. med. N. Senninger  
Koreferent: Univ.- Prof. Dr. med. K. Hengst

### **Zusammenfassung**

„Das primär inapparente Schilddrüsenkarzinom -  
Präoperative Diagnostik, operatives Management, Prognose und Lebensqualität“

Sven Thomas Schimanski

Untersucht wurden 60 Patienten, die wegen eines primär inapparenten Schilddrüsenkarzinoms operiert wurden, 51 wurden im Anschluß an eine partielle Schilddrüsenresektion sekundär thyreoidektomiert. Präoperativ ergaben die Kombination der bildgebenden Verfahren in ca. 50%, die Feinnadelpunktion und die Schnellschnittdiagnostik in ca. 74% bzw. 45% falsch negative Befunde. Nach sekundärer Thyreoidektomie wurde in ca. 25% eine permanente Rekurrensparese diagnostiziert und in 5,5% nach partieller Schilddrüsenresektion. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus trat in ca. 10% nach zweizeitiger Schilddrüsenentfernung und in keinem Fall nach Teilresektionen auf.

Die Einschränkung der allgemeinen Lebensqualität war mit der anderer bösartiger Tumoren vergleichbar. Eine Abhängigkeit der Lebensqualität vom therapeutischen Vorgehen war weder für das Gesamtkollektiv noch für die Patienten mit einem kleinen papillären Tumor nachweisbar. Trotz individueller Beeinträchtigungen war die allgemeine Lebensqualität bei Patienten mit einseitiger Rekurrensparese bzw. Nebenschilddrüsenunterfunktion ebenfalls nicht vermehrt eingeschränkt.

Die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einem differenzierten Karzinom lag bei ca. 98%. 20% hatten ein Rezidiv, ohne daß eine statistisch signifikante Reduktion der Lebenserwartung nachweisbar gewesen wäre.

Bei Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom ist auch ohne eindeutigen Hinweis in der präoperativen Diagnostik die definitive histologische Befundsicherung obligat. Die Indikation zur sekundären Thyreoidektomie sollte insbesondere bei kleinen papillären Schilddrüsenkarzinoms im Hinblick auf die gute Prognose und die erhöhte Morbidität eines Zweiteingriffs kritisch überprüft werden.

## Inhaltsverzeichnis

Einführung .....	1
1. Das Schilddrüsenkarzinom .....	1
1.1 Klassifikation.....	1
1.2 Epidemiologie, Ätiologie und Prognose.....	3
1.3 Differentialdiagnostik des Schilddrüsenknotens .....	4
1.4 Therapie und Nachsorge .....	6
1.5 Komplikationen in der Chirurgie des Schilddrüsenkarzinoms.....	8
2. Lebensqualität.....	10
2.1 Allgemeine Quantifizierung von Lebensqualität.....	10
2.2 Lebensqualität von Schilddrüsenkarzinompatienten .....	11
Zielgerichtete Problematik .....	13
Material und Methoden .....	15
1. Einschlußkriterien.....	15
2. Diagnostisches und therapeutisches Procedere .....	15
3. Datenerfassung und Datenverarbeitung.....	16
4. Vergleichsgruppen und Tumorstadieneinteilung.....	16
5. Kriterien der operativ bedingten Komplikationen.....	20
6. Definition der postoperativen Tumormanifestationen.....	21
7. Messung der Lebensqualität .....	22
Ergebnisse.....	24
1. Prä- und intraoperative Befunde.....	24
1.1 Alter und Geschlecht .....	24
1.2 Klinische Befunde .....	25
1.3 Bildgebende Diagnostik .....	26
1.4 Invasive Diagnostik .....	27
2. Operative Therapie .....	29
2.1 Primäreingriff .....	29

2.2 Zusammenhang von präoperativen Befunden und Primäreingriff .....	31
2.3 Sekundäreingriff .....	31
3. Adjuvante Therapie .....	34
4. Histologische Befunde und Tumorstadien .....	36
5. Operationsbedingte Komplikationen .....	42
5.1 Komplikationen nach dem Primäreingriff .....	42
5.2 Komplikationen nach komplettierender Thyreoidektomie .....	43
5.3 Komplikationshäufigkeit in den Vergleichsgruppen A <sup>U</sup> und B .....	45
6. Postoperative Tumormanifestationen und Überlebenszeiten .....	49
6.1 Nachsorgestatus .....	49
6.2 Postoperative Tumormanifestationen (Rezidive) .....	49
6.3 Überlebenszeiten .....	52
7. Lebensqualität .....	55
7.1 Fragebogenrücklauf .....	55
7.2 Analyse allgemeine Lebensqualität .....	55
7.3 Analyse Einzelbeschwerden (Itemanalyse) .....	58
Diskussion .....	63
1. Prä- und intraoperative Diagnostik .....	64
2. Operative Therapie .....	68
3. Adjuvante Therapie .....	72
4. Histologische Befunde und Tumorstadien .....	77
5. Operationsbedingte Komplikationen .....	80
6. Postoperative Tumormanifestationen und Überlebenszeiten .....	88
7. Lebensqualität .....	92
8. Therapie und Lebensqualität bei kleinen papillären Schilddrüsenkarzinomen ....	101
Resümee .....	112
Literaturverzeichnis .....	114
Danksagung .....	135

# Einführung

## 1. Das Schilddrüsenkarzinom

### 1.1 Klassifikation

Die Schilddrüsenkarzinome stellen im Hinblick auf das histologische Bild und die Metastasierungswege sowie bezüglich des klinischen Verlaufs eine inhomogene Gruppe dar. Diese Unterschiede spiegeln sich in der unterschiedlichen Prognose und der Variabilität der therapeutischen Ansätzen wider. Die wichtigsten Neoplasien der Schilddrüse sind das papilläre, das follikuläre, das medulläre und das anaplastische Karzinom. Die histologische Einteilung der Schilddrüsentumoren entsprechend der Klassifikation der World Health Organisation (WHO) ist in **Tabelle 1** dargestellt.

**Tabelle 1:** Histologische Klassifikation der Schilddrüsentumoren

1. Epitheliale Tumoren
1.1. Benigne Tumoren
1.1.1. Follikuläres Adenom
1.1.2. Andere
1.2. Maligne Tumoren
1.2.1. Follikuläres Karzinom
1.2.2. Papilläres Karzinom
1.2.3. Medulläres Karzinom
1.2.4. Undifferenziertes Karzinom
1.2.5. Andere
2. Nicht-epitheliale, solide Tumoren
2.1. Malignes Hämangioendotheliom
2.2. Weitere Sarkome
2.3. Andere
3. Maligne Lymphome
4. Verschiedene Tumoren
5. Sekundäre Tumoren
6. Unklassifizierbare Tumoren
7. Tumor-ähnliche Veränderungen



Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (eng. „Papillary Thyroid Carcinoma“, PTC) und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (eng. „Follicular Thyroid Carcinoma“, FTC) sind maligne epitheliale Tumoren, die vom Follikelepithel abstammen.

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom zeigt typischerweise eine lymphogene Metastasierung. Es tritt häufiger als das follikuläre Karzinom multifokal und in bis zu 50% bilateral auf (27,108,160). Hämatogene Metastasen kommen vor allem in Spätstadien vor (157). Bei Tumoren kleiner als 1 cm spricht man entsprechend der Definition der WHO von einem papillären Mikrokarzinom (eng. „Papillary Microcarcinoma“, PMC) (5,73,157,169,195).

Die Metastasierung erfolgt beim follikulären Schilddrüsenkarzinom in erster Linie hämatogen in die Lunge bzw. das Skelettsystem, seltener in das Gehirn, das Rückenmark oder die Haut (11,5,128). Lymphogene Metastasen treten in der Regel erst spät auf (65,108,128,157). Im Unterschied zum papillären Karzinom ist in den meisten Fällen nur ein Primärherd vorhanden (128). Eine wichtige Differentialdiagnose des minimal invasiven Typs ist das benigne follikuläre Adenom, bei dem ein Kapseldurchbruch und eine Gefäßinfiltration fehlen (65,108).

Umstritten ist der Begriff des „Atypischen Adenoms“. Es soll eine Mittelstellung zwischen dem benignen, follikulären Adenom und dem follikulären Schilddrüsenkarzinom einnehmen (108,199).

Eine Variante der follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinome, deren klinische Relevanz unterschiedlich beurteilt wird, stellt die oxyphile Variante dar, die auch als „Hürthle-Zell-Tumor“ oder Onkozytom bezeichnet wird. Sie kommt häufiger beim follikulären Karzinom vor als beim papillären Tumor (23,75).

Da die papillären und die follikulären Schilddrüsenkarzinome im Vergleich zu den anderen Neoplasien wichtige Gemeinsamkeiten in der histologischen Differenzierung und bezüglich der Prognose aufweisen, werden sie häufig unter dem Begriff „Differenzierte Schilddrüsenkarzinome“ (eng. „Differentiated Thyroid Carcinoma“, DTC) zusammengefaßt (21,36,91,110,178,188). Wir haben uns dieser Definition in dieser Studie angeschlossen. Einige Autoren schließen abweichend hiervon auch das medulläre Schilddrüsenkarzinom mit ein (64,204).

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (eng. „Medullary Thyroid Carcinoma“, MTC) ist ein maligner Tumor der Schilddrüse, der sich von den parafollikulären C-Zellen ableitet (169). Der Tumor wächst lokal invasiv und metastasiert sowohl lymphogen als auch hämatogen (64).

Das undifferenzierte oder anaplastische Karzinom (eng. „Anaplastic Thyroid Carcinoma“, ATC) ist ein hochmaligner Tumor der Schilddrüse (108). Ein Übergang von differenzierten in undifferenzierte, anaplastische Karzinome ist möglich, aber selten (15). Es metastasiert sowohl lymphogen und hämatogen (82,137). Komplikationen entstehen jedoch in erster Linie durch das lokal infiltrierende und verdrängende Wachstum (82,157,206).

## 1.2 Epidemiologie, Ätiologie und Prognose

Bei regionalen Unterschieden wird für das Schilddrüsenkarzinom eine Inzidenz zwischen 1 und 8 Erkrankungsfällen auf 100.000 Einwohner angegeben (62,112,154, 166). Es hat einen Anteil von ca. 1% an allen bösartigen Tumoren (107).

Gebiete mit ausreichender Jodversorgung haben im Vergleich zu Jodmangelgebieten eine größere Inzidenz von papillären und eine geringere von follikulären und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen (62,107,112,154, 167,178). Die relative Häufigkeit der vier wichtigsten Schilddrüsenkarzinome ist in **Tabelle 2** dargestellt (74,102).

**Tabelle 2:** Häufigkeit der Schilddrüsenkarzinome

<b>Karzinomtyp</b>	<b>Papillär</b>	<b>Follikulär</b>	<b>Medullär</b>	<b>Anaplastisch</b>
Häufigkeit (%)	24 – 81	15 – 45	2 – 26	2 – 20

Der Zusammenhang von ionisierender Strahlung und Schilddrüsenkrebs gilt als gesichert (2,55,106,152,168). Als ein weiterer Faktor der Karzinogenese wird eine chronische Stimulation der Schilddrüse durch TSH bzw. Autoantikörper angesehen (52,168,

190,192). Es gibt Hinweise, daß der klinische Verlauf in Fällen von Hyperthyreose ungünstiger sein kann (25,173).

Auch genetische Alterationen spielen eine Rolle. So tritt das medulläre Schilddrüsenkarzinom in 10-30% in der familiären (hereditären) Form auf und zeigt einen autosomal-dominanten Erbgang. Dem medullären Karzinom geht in diesen Fällen eine C-Zellhyperplasie voraus (46,109,134,157,198). Neue Studien zeigen, daß genetische Faktoren auch bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinome eine wichtige Rolle spielen (35,37,39,41,47,78,84,111,119). In diesem Zusammenhang wird eine Assoziation mit anderen Tumoren beschrieben. So findet sich beispielsweise eine Koinzidenz der „Familiären adenomatösen Polyposis“ mit papillären Schilddrüsenkarzinomen (120).

Das papilläre und mit Einschränkungen das follikuläre Karzinom haben in der Regel eine günstige Prognose. Das anaplastische Karzinom ist hingegen einer der bösartigsten menschlichen Tumoren. Das medulläre Karzinom nimmt mit einer mäßigen bis schlechten Prognose diesbezüglich eine Mittelstellung ein. In **Tabelle 3** sind die Überlebensraten dargestellt (14,70,76,106,112, 117,128,137,157,172).

**Tabelle 3:** Überlebensraten der Schilddrüsenkarzinome  
(Angaben in Klammern entsprechen ungew. Extremwerten)

<b>Karzinomtyp</b>	<b>Papillär</b>	<b>Follikulär</b>	<b>Medullär</b>	<b>anaplastisch</b>
5-Jahres-Überlebensrate (%)	91-98	(68)-92	76-91	0-14
10-Jahres-Überlebensrate (%)	75-96	(50)-87	50-82	0

### 1.3 Differentialdiagnostik des Schilddrüsenknotens

In der Regel geht eine Schilddrüsenerkrankung, wie auch das Schilddrüsenkarzinom, mit einer Struma einher (157). Klinisch wird die Strumagröße nach den Vorgaben der World Health Organization (WHO) in Stadien eingeteilt (s. **Tabelle 4**).

**Tabelle 4:** Klinische Einteilung Struma

<b>Stadium</b>	<b>Klinischer Untersuchungsbefund</b>
0	keine Struma
Ia Ib	tastbar vergrößerte Struma (uninodulär) tastbar vergrößerte Struma (diffus)
II	Sichtbar vergrößerte Struma
III	Symptomatische Struma (z.B. Atemnot, Einflußstauung)

Die weitaus häufigste Ursache einer Struma in defizitären Regionen ist der alimentäre Jodmangel (157). Das Einzugsgebiet der vorliegenden Studie war Norddeutschland mit einem gering- bis mittelgradigem Jodmangel (105). Neoplasien der Schilddrüse sind im Gegensatz zur Jodmangelstruma eine eher seltene, aber wichtige Differentialdiagnose.

Die Präsentationssymptomatik der Schilddrüsenkarzinompatienten kann sehr unterschiedlich sein. Eine Einteilung des variablen klinischen Erscheinungsbildes ist in **Tabelle 5** dargestellt (168).

**Tabelle 5:** Klinische Symptomatik von Schilddrüsenkarzinomen (nach RICCABONA)

<b>Typ</b>	<b>Klinische Symptomatik</b>
1	Schnelles Knotenwachstum, Zeichen der Tumorerinfiltration (Atemnot, Schluckbeschwerden, Heiserkeit)
2	Langsames Knotenwachstum
3	Beschwerden durch Metastasierung (Lymphknotenschwellung, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen)
4	Keine (Zufallsbefund bei Schilddrüsenoperation)

Der Typ 1, dem häufig ein anaplastischer Tumor zugrunde liegt, und der Typ 3 sind eher selten (123,168,177,180). Patienten mit einem papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinom zeigen häufig nur das Wachstum eines Knotens und entsprechen dem Typ 2 (50,59,142,156,168,173,177). Wenn eine klinische Symptomatik fehlt (Typ 4), spricht man entsprechend der Einteilung von RICCABONA von einem „okkulten Schilddrüsenkarzinom“ (168). Es gehört es in den meisten Fällen zu den papillären Karzinomen (5,18,105,109,118,141,204).

Ein häufiges Problem in der Schilddrüsendiagnostik stellt somit die Abklärung der Dignität eines Knotens in einer insgesamt vergrößerten oder auch normal großen Schilddrüse dar. Die Ultraschalluntersuchung ist ein einfaches Verfahren in der primären morphologischen Beurteilung eines Schilddrüsenknotens, wobei ein echoarmer sowie ein unregelmäßig begrenzter Knoten der Schilddrüse die größte Karzinomwahrscheinlichkeit aufweisen (115,156,168,193,208). In der Beurteilung des Funktionszustandes eines Schilddrüsenknotens ist die Szintigraphie die Methode der Wahl. Szintigraphisch imponiert ein Schilddrüsenkarzinom in der Regel als ein Areal mit Minderanreicherung (115,149,167,173). Die Feinnadelpunktion (FNP) dient der präoperativen, zytologischen Abklärung eines Knotens und hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen (14,59,61,66,123,125,128,136,158,161,197,210). Die Schnellschnittuntersuchung kann eine sinnvolle Ergänzung eines operativen Eingriffs bei Karzinomverdacht sein, wobei die Möglichkeit einer Differenzierung der follikulären Neoplasien umstritten ist (50,65).

#### **1.4 Therapie und Nachsorge**

In der Behandlung der Schilddrüsenkarzinome steht bei einem kurativen Ansatz die Operation am Beginn eines komplexen Behandlungskonzeptes (74,137). Im Fall von anaplastischen und medullären Neoplasien ist die totale Thyreoidektomie diesbezüglich kaum umstritten (15,18,48,64,76,137,157,168,204,206).

Im Hinblick auf die papillären und follikulären Karzinome wird das Ausmaß der notwendigen Schilddrüsenresektion, welches von der Knotenexstirpation bis zur Thyreoi-

dektomie reicht, jedoch kontrovers diskutiert. In **Tabelle 6** sind häufige operative Eingriffe an der Schilddrüse mit der deutschen und englischen Bezeichnung aufgelistet.

**Tabelle 6:** Deutsche und englische Nomenklatur der Schilddrüseneingriffe

<b>Deutsche Bezeichnung</b>	<b>Englische Bezeichnung</b>	<b>Beschreibung</b>
Knotenexstirpation	Lumpectomy	Entfernung eines Knotens mit Tumorkapsel
Subtotale Strumaresektion	Subtotal thyroidectomy	Restgewebe zwischen 1 u. 5 g
Hemithyreoidektomie	Lobectomy	Einseitige, vollständige Schilddrüsenentfernung
Funktionelle Thyreoidektomie	Near-total-thyroidectomy („Dunhill-Operation“)	Beidseitige Belassung eines dorsalen Kapselanteils
Thyreoidektomie	Thyroidectomy	Vollständige Schilddrüsenentfernung

In der Lymphknoten Chirurgie wird auch aus diagnostischen Gründen, die Entfernung des zentralen Kompartiments durchgeführt. Während die weitere Lymphknoten Chirurgie bei den papillären und follikulären Karzinome in der Regel befallsorientiert erfolgt, wird bei den medullären Karzinomen aufgrund der irregulären Metastasierungswege in der Regel radikaler operiert (45,64,121,134).

Während viele Autoren eine reguläre postoperative Radiojodtherapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen befürworten, sehen einige die Indikation vor allem bei kleinen papillären Karzinomen nicht in jedem Fall als gegeben an (23,50,80,110,128,129,131,157,168,174,178,200). Die Therapie erleichtert insbesondere die frühzeitige Detektion von jodspeichernden Lymphknoten- bzw. Lokalrezidiven sowie von Fernmetastasen. Die für die Durchführung notwendige TSH-Stimulation kann endogen durch Hormonkarenz oder exogen mittels rekombinantem TSH erreicht werden (130). Neben der Ablation des Schilddrüsenrestes wird diese Therapie auch bei Inoperabilität oder zur Behandlung von Fernmetastasen eingesetzt (40,80,91,184).

Die perkutane Strahlentherapie wird bei differenzierten Karzinomen vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien und unter palliativen Gesichtspunkten eingesetzt (110,178,186). Bei den medullären und anaplastischen Tumoren hat sie aufgrund der fehlenden therapeutischen Optionen einen größeren Stellenwert (64,99,134,143,157,186). Die Chemotherapie ist bei den papillären, follikulären und medullären Karzinomen ebenfalls als ein Reserveverfahren mit palliativem Charakter anzusehen, das eher selten angewendet wird (157,168,181). Im multimodalen Therapiekonzept des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms hingegen spielt die Chemotherapie eine wichtige Rolle, wenn auch die Modalitäten und die Effektivität bei einer in der Regel infausten Prognose diskutiert werden (4,10,92,99,131,134,145,182).

Viele Autoren befürworten in der Therapie des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms die postinterventionelle Suppression des endogenen TSH mittels exogenem zugeführtem Schilddrüsenhormon (50,53,134,157,168).

Aufgrund des häufig langsamen Tumorwachstums der differenzierten, insbesondere der papillären Karzinome ist eine lange, ggf. eine lebenslange Nachsorge notwendig (2,68,98,126,177,201). Bei den differenzierten Karzinomen findet als Tumormarker in erster Linie die Verwendung von Thyreoglobulin Verwendung. Calcitonin, ggf. gemessen nach Pentagastrinstimulation, kann ein geeigneter Indikator für ein Rezidiv oder eine Metastasierung beim medullärem Schilddrüsenkarzinom sein (16,18,19,123,134,135,157,199,204).

## **1.5 Komplikationen in der Chirurgie des Schilddrüsenkarzinoms**

Postoperativen Beschwerden wie Dysphonie oder Dyspnoe liegen häufig Läsionen des N. laryngeus recurrens (Rekurrensparese) zugrunde. Eine geringere klinische Bedeutung haben Funktionsstörungen des N. laryngeus superior. In **Tabelle 7** sind in Abhängigkeit vom Schädigungsmuster typische laryngoskopische Befunde und mögliche Symptome aufgeführt (9,12,26,101).

**Tabelle 7:** Stimmbandlähmungen und klinische Symptomatik

<b>Geschädigter Nerv</b>	<b>Stimmbandstellung</b>	<b>Klinische Symptomatik</b>
N. laryngeus superior	normal, evtl. Stimmband schlaff	Geringe Heiserkeit, Verlust der Singstimme, reduziertes Stimmvolumen
N. laryngeus recurrens u. N. laryngeus superior	Intermediärstellung	Heiserkeit, hauchige Stimme
N. laryngeus recurrens einseitig	Paramedian- oder Medianstellung eines Stimmbandes	Geringe Heiserkeit, Verlust der Singstimme, Stimmermüdung
N. laryngeus recurrens beidseitig	Paramedian- oder Medianstellung beider Stimmbänder	Starke Atemnot, inspiratorischer Stridor, geringe Heiserkeit

Nach Diagnose einer einseitigen Rekurrensparese wird in der Regel eine logopädische Therapie eingeleitet (12,60,100). Die beidseitige Rekurrensparese erfordert wegen der typischerweise auftretenden akuten Dyspnoe häufig eine Tracheotomie sowie die dauerhafte Anpassung einer Sprechkanüle (12,81,100).

Eine weitere wichtige Komplikation ist eine Funktionsstörung der Nebenschilddrüsenkörperchen (Hypoparathyreoidismus). Neben der Entfernung kann schon die Einschränkung der Blutversorgung durch das operationsbedingte Trauma zur reversiblen oder dauerhaften Schädigung der Epithelkörperchen führen (28,164). In zunehmendem Maße wird bei Schilddrüsenoperationen eine Autotransplantation von Nebenschilddrüsenkörperchen in Muskelgewebe des Armes durchgeführt (28,77,95,168,173,187). Therapeutisch werden Calcium- und Vitamin D-Präparate eingesetzt.

Weitere operationsbedingte Komplikationen sind eher selten. Neben den allgemeinen Operations- und Narkosezwischenfällen kann es zu Nachblutungen mit trachealer Kompression und Atemnot kommen (29,101,146).

Die Inzidenz operationsbedingter Komplikationen ist in der Regel bei Zweiteingriffen und malignen Tumoren höher als bei Ersteingriffen und benignen Schilddrüsenenerkrankungen (s. „Diskussion“, Tab. 29). Weiterhin zeigt sich eine Abhängigkeit von der Operationsfrequenz, der Erfahrung des Operateurs, der Resektionstechnik und dem Ausmaß des Eingriffs (83,170,157,207).



## **2. Lebensqualität**

### **2.1 Allgemeine Quantifizierung von Lebensqualität**

Die Voraussetzung einer validen Lebensqualitätsanalyse ist die Quantifizierung des individuellen Wohlbefindens. Diesbezüglich stehen verschiedene Testinstrumente zur Verfügung. In der Regel verwendet man standardisierte Fragebögen mit geschlossener Fragestellung (42,202). Häufig werden die Patienten im Rahmen eines persönlichen Interviews untersucht. Die Befragung kann aber mit ausreichender Zuverlässigkeit auch durch einen Brief erfolgen (71).

Es sind Testinstrumenten entwickelt worden, die spezielle Fragestellungen betreffen bzw. sich auf bestimmte Patientengruppen fokussieren. Andere Fragebögen, wie z.B. die in dieser Studie verwendete „Beschwerdenliste“ nach V. ZERSEN, sind bei verschiedenen Krankheiten einsetzbar (202). Dieser Lebensqualitätsfragebogen bestimmt das allgemeine Wohlbefinden durch die Messung von einzelnen Beschwerden. Den Intensitätsgraden „gar nicht“ bis „stark“ entsprechen Punktwerte von 0 bis 3. Diese Rohpunkte werden addiert und ergeben gemittelt einen Gesamtpunktwert als Maß der Lebensqualität. Mittels dieses Fragebogens kann neben der allgemeinen Lebensqualität (Summe der Intensität der Einzelbeschwerden) auch die Intensität einzelner Beschwerden bestimmt werden (Itemanalyse) (202). Eine ausführliche Beschreibung der „Beschwerdenliste“ findet sich in „Material und Methoden“ (Kapitel 7).

Beeinträchtigungen der Lebensqualität bzw. Beschwerdeintensitäten können im externen Vergleich mit validierten Vergleichsgruppen oder innerhalb des untersuchten Patientengutes (interner Vergleich) untersucht werden (202). Auswirkungen von unterschiedlichen Behandlungsstrategien oder Krankheitsstadien auf die allgemeine Lebensqualität können somit auch innerhalb einer Stichprobe mittels nicht validierter Fragebögen beurteilt werden. Beide Vergleichsmöglichkeiten wurden in der vorliegenden Studie angewendet (s. auch „Material und Methoden“, Kapitel 7).

## 2.2 Lebensqualität von Schilddrüsenkarzinompatienten

„Lebensqualität“ ist ein Begriff, der ein subjektives Gefühl des Wohlbefindens beschreibt und mehrere Bereiche des individuellen Lebens umfaßt (43,140). Ein Patient kann unter der Erkrankung oder unter der Therapie bzw. deren Folgen leiden. Auch die tumorfreie Zeit nach der Therapie stellt für Krebspatienten aufgrund der Angst vor einem Rezidiv mit möglichen diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen allgemein eine besondere Belastung dar (43,44). Die Bedeutung einer möglichen Tumorerkrankung wird an der Tatsache deutlich, daß Verwandte von Patienten mit einer familiären Form des medullärem Schilddrüsenkarzinoms in ihrer Lebensqualität aufgrund des Wissens um die mögliche Erkrankung beeinträchtigt sind (54).

Die Situation bei Schilddrüsenkarzinompatienten ist insofern besonders, da die Messung von Thyreoglobulin und die Ganzkörperszintigraphie mit J-131 unter Hormonkarenz zur maximalen TSH-Erhöhung durchgeführt werden (129). Für die Dauer der provozierten Hypothyreose waren die Patienten bisher durch Leistungseinschränkung und verminderte Belastbarkeit hochgradig in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (6,33,43,86). Nach neueren Untersuchungen ist mit parenteral zu verabreichendem, rekombinantem TSH eine adäquate Stimulation zu erreichen. Dieses Verfahren würde dem Patienten die Belastung einer maximalen Hypothyreose in Zukunft ersparen (13,130).

Während der Zustand der Hormonkarenz gut untersucht ist, finden sich wenige Studien, die sich mit der Lebensqualität von Schilddrüsenkarzinompatienten unter Suppressionsbedingungen befassen. Eine Hyperthyreose kann zu verschiedenen Symptomen führen. Es können das körperliche und das psychische (emotionale) Wohlbefinden betroffen sein (s. **Tabelle 8**).

**Tabelle 8:** Hyperthyreote Symptomatik

<b>Bereich</b>	<b>Wichtige Symptome</b>
Körperlich	Ruh tachykardie, Palpitationen, Hitzewallungen, Hyperhidrosis, Gewichtsverlust
Psychologisch	Innere Unruhe, Gespanntheit, Mattigkeit, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit

Es gibt Hinweise, daß die hyperthyreote Stoffwechsellage bestimmte Erkrankungen in ihrem Verlauf beeinflußt. Sowohl Therapien in Substitutionsdosis als auch suppressive Hormonbehandlung stehen in Verdacht für verschiedene chronische Erkrankungen wie z.B. Osteoporose mitverantwortlich zu sein (22,132,153). Es gibt auch Hinweise auf eine negative Beeinflussung des Muskelstoffwechsels durch eine Hyper- aber auch Hypothyreose (133). Bekannt ist, daß Patienten mit medikamentös induzierter Hyperthyreose unter Palpitationen und einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion leiden können. Diese Symptome können durch eine adjuvante  $\beta$ -Blockertherapie gemildert oder sogar vermieden werden. Diesbezüglich ist ein positiver Einfluß auf die Lebensqualität nachweisbar (11). Mögliche negative Folgen der Suppressionstherapie sollten jedoch gegen den Benefit für den Patienten abgewogen werden.

In Analogie zur Suppressionstherapie gibt es kaum Studien, die sich im Hinblick auf Schilddrüsenkarzinompatienten mit der möglichen Beeinflussung der Lebensqualität aufgrund einer Rekurrensparese bzw. eines Hypoparathyreoidismus beschäftigen. Wie oben erwähnt, zielen die meisten Untersuchungen von Schilddrüsenkarzinompatienten auf die hypothyreote Stoffwechsellage vor einem Radiojodtest ab. In dieser für den Patienten besonders belastenden, aber eher seltenen Situation lassen sich jedoch keine validen Aussagen zur generellen Lebensqualität bzw. zu Faktoren, die diese beeinflussen, machen. In der vorliegenden Studie wird diesen Fragen unter den Bedingungen der für den Patienten relevanten, weil dauerhaften, Situation der grenzwertigen bzw. manifesten Hyperthyreose nachgegangen. Man kann davon ausgehen, daß die Lebensqualität in dieser Lebenssituation als repräsentativ für die Gesamtsituation anzusehen ist.

## **Zielgerichtete Problematik**

Trotz intensiver präoperativer Evaluation kann in einigen Fällen die definitive Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms erst postoperativ gestellt werden. Bezüglich der medullären und anaplastischen Karzinomen ist die sekundäre Thyreoidektomie bei kurativem Ansatz aufgrund der Malignität des Tumors und fehlender Behandlungsalternativen obligat (77). Handelt es sich jedoch um ein papilläres oder follikuläres Karzinom, stellt sich die Frage nach einem Sekundäreingriff (168). Es stellt sich in dieser Situation die Frage nach der Notwendigkeit einer vollständigen Schilddrüsenentfernung.

In Analogie zur Diskussion um das notwendige Resektionsausmaß bei einem Primäreingriff werden von den Verfechtern der komplettierenden Thyreoidektomie vor allem die häufige Bilateralität der Tumoren und die erweiterten Möglichkeiten in der Nachsorge als Argumente für ein radikales Vorgehen angeführt (36). Die Befürworter einer zurückhaltenden Chirurgie betonen, daß die Überlebensrate durch die zweizeitige Thyreoidektomie in vielen Fällen nicht signifikant verbessert wird. Außerdem sei noch eine hohe, operativ bedingte Morbidität zu berücksichtigen (77,189,204).

Bezüglich der Analyse der verschiedenen Therapieverfahren sollte berücksichtigt werden, daß in Anbetracht des relativ langsamen Tumorwachstums von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und der unklaren Bedeutung von Rezidiven für die Prognose, der Benefit eines radikalen operativen Vorgehens schwierig nachzuweisen ist.

Die ärztliche Entscheidung, welche Intervention dem Patienten den größten Gewinn bringt, wird im wesentlichen von den zwei Faktoren Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität bestimmt. In besonderem Maße gilt dies für Tumorpatienten (82,189). Eine Beeinträchtigung der Lebensqualität ist durch die Krankheit an sich oder durch die Therapie bzw. durch therapiebedingte Komplikationen möglich. Zurückhaltung in der Therapie kann jedoch zu einem vermeidbaren Fortschreiten der Krankheit führen. Demgegenüber führt ein sehr aggressives Vorgehen zu einer höheren Komplikationsrate, die im Einzelfall eine lebenslang bestehende Einschränkung bedeuten kann. Ein nur vorübergehender, kurzfristiger Gewinn an Lebensqualität sollte die notwendige,

prognostisch relevante Radikalität der Operation jedoch nicht beeinträchtigen (88). Die Argumente sollten gegeneinander abgewogen werden, um für den Patienten zur individuell optimalen Lösung zu gelangen (189).

Bezogen auf das Schilddrüsenkarzinom ist der Zusammenhang von Prognose und operativer Intervention gut untersucht. Im Gegensatz hierzu sind nur wenige Studien zur Lebensqualität von Schilddrüsenkarzinompatienten im allgemeinen bekannt, während nach unseren Recherchen keine Untersuchungen im Hinblick auf das operative Vorgehen existieren (s. auch „Einführung“, Kapitel 2). Einen integralen Bestandteil einer suffizienten Therapie von Schilddrüsenkarzinompatienten stellt eine frühzeitige Diagnose-sicherung auf der Basis einer effizienten präoperativen Diagnostik dar.

In der vorliegenden Studie wird im Hinblick auf die oben beschriebene Konfliktsituation das operative Vorgehen sowie die Lebensqualität analysiert. Unter Bezugnahme auf die Literatur werden auf der Grundlage dieser Ergebnisse Vorschläge für ein adäquates operatives Prozedere in der Schilddrüsenkarzinombehandlung erarbeitet. Weiterhin wurde die präoperative Diagnostik im Hinblick auf mögliche Verbesserungsmöglichkeiten untersucht. Im Mittelpunkt der gesamten Betrachtungen stand das papilläre Schilddrüsenkarzinom, da es relativ häufig vorkommt und hinsichtlich der oben angesprochenen Problematik besonders umstritten ist.

## **Material und Methoden**

### **1. Einschlusskriterien**

In die Studie wurden 60 konsekutiv operierte Patienten mit einem primär inapparenten Schilddrüsenkarzinom aufgenommen. Der Beobachtungszeitraum umfaßt die Jahre 1984 bis 1994. 51 Patienten wurden sekundär thyreoidektomiert (Gruppe A). Bei neun Patienten wurde in der Primärtherapie auf einen weiteren, operativen Eingriff an der Schilddrüse verzichtet (Gruppe B).

### **2. Diagnostisches und therapeutisches Procedere**

Alle sekundären Thyreoidektomien und die Eingriffe an der Schilddrüse in der Gruppe B sind an der Klinik für Allgemeine und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Münster durchgeführt worden. Die Erstoperation in der Gruppe A fand entweder in Münster oder in Krankenhäusern der Region statt. Die präoperative Diagnostik wurde in der Regel an der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, an der Medizinischen Klinik und Poliklinik B oder in auswärtigen Krankenhäusern vorgenommen.

Die anschließende Radiojodtherapie wurde an der hiesigen Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin durchgeführt, die auch die Tumornachsorge bei den meisten Patienten übernahm. Einige Patienten wurden bzw. werden in der allgemeinchirurgischen Universitätsklinik bzw. der Medizinischen Klinik B nach der Therapie überwacht. Falls durchgeführt, erfolgte die perkutane Radiatio in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie. Die zytologischen bzw. histologischen Präparate wurden in der Regel durch die Pathologen des Gerhard-Domagk-Instituts des Universitätsklinikums Münster untersucht. Einige zytologische und histologische Präparate wurden auswärts befundet. In Zweifelsfällen wurde das Gerhard-Domagk-Institut zu einer Zweitbegutachtung herangezogen. Die hals-nasen-ohrenärztlichen Befunde wurden in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universität Münster oder bei niedergelassenen HNO-Ärzten erhoben.

### **3. Datenerfassung und Datenverarbeitung**

Die Krankenakten der Patienten wurden in folgenden Archiven der Universitätsklinik Münster gesichtet: Archiv der Klinik für Allgemein- und Gefäßchirurgie, onkologisches Archiv derselben Klinik, Archiv der Klinik für Nuklearmedizin, Archiv der Medizinischen Klinik B und Archiv der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. Die Daten wurden anhand eines standardisierten Bogens erhoben und anschließend in einer EDV-Datenbank (Microsoft Access) gespeichert.

Zusätzlich wurde den Patienten im Rahmen einer Nachuntersuchung oder postalisch ein zweiteiliger Fragebogen vorgelegt: Im ersten Teil wurden allgemeine Daten abgefragt, im zweiten Teil wurde die Lebensqualität anhand der Beschwerdenliste nach V. ZERSEN (202) und in einem selbstentwickelten Fragebogen gemessen. Auch diese Daten wurden in die EDV-Datenbank eingegeben. Bei unklaren Befunden wurden Haus- oder HNO-Ärzte telefonisch befragt.

Die weitere, computergestützte Auswertung der Daten sowie das Erstellen von Graphiken erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS® (Social Packages Statistical Systems). Angewandte Testverfahren waren der Chi-Quadrat-Test (n. PEARSON), der T-Test, der Test nach MANN-WHITNEY-HOUSTON sowie der Test nach KRUSKAL-WALLIS. Überlebens- und Rezidivraten wurden nach der Methode von KAPLAN-MEIER analysiert, die Signifikanz der Ergebnisse im Log-Rank-Test bestimmt. In allen statistischen Testverfahren wurde, wenn nicht anders angegeben, eine Signifikanz bei  $p \leq 0.05$  angenommen.

### **4. Vergleichsgruppen und Tumorstadieneinteilung**

Wie oben erwähnt wurde bei den Patienten ein unterschiedliches therapeutisches Vorgehen gewählt: Bei Patienten der Gruppe A wurde im Anschluß an die subtotale Primäroperation eine komplettierende Thyreoidektomie sowie in der Regel eine Radiojod-

therapie durchgeführt. Bei den Patienten der Gruppe B hingegen wurde auf eine Zweitoperation verzichtet.

In der Gruppe A ließ sich eine Untergruppe definieren, die hinsichtlich der Tumorart (papilläres Schilddrüsenkarzinom), des Tumorstadiums (T1/2 N0 M0) und des Risikoprofils (Niedriges Risiko nach der AMES-Klassifikation) mit den Patienten der Gruppe B vergleichbar war. In den allgemeinen Merkmalen (Alter, Geschlecht, etc.) sowie in wichtigen histologischen Parametern wie der Tumorgröße waren diese Patientenkollektive nicht verschieden (s. „Ergebnisse“, Kapitel 1 und 4). 19 der 51 Patienten aus Gruppe A erfüllten die oben genannten Kriterien. Diese Untergruppe wurde als A<sup>U</sup> bezeichnet. Die Gruppeneinteilung mit den Kriterien ist in **Tabelle 9** dargestellt.

**Tabelle 9:** Gruppeneinteilung nach definitiver Operation und/oder Histologie

<b>Gesamtkollektiv (n=60)</b>	
Gruppe A (n=51) (komplettierende Thyreoidektomie)	Gruppe B (n=9) ( <b>keine</b> komplett. Thyreoidekt.)
Untergruppe A <sup>U</sup> (n=19) (nur PTC + T1/2 N0 M0 + AMES = niedriges Risiko)	Nicht Kriterien der Untergruppe A <sup>U</sup> entsprechend (n=32)

Die subtotalen Primäreingriffe waren in ihrem Ausmaß sehr variabel. Sie können nach der Exposition und somit möglichen Gefährdung des N. recurrens bzw. der Nebenschilddrüsenkörperchen in zwei Kategorien unterteilt werden: Zur Gruppe mit einmaliger Exposition des Nerven wurden die Hemithyreoidektomie, Hemithyreoidektomie mit kontralateraler Knotenexstirpation und die ein- bzw. beidseitige Knotenexstirpation gezählt. Zur Gruppe mit potentiell mehrmaliger Nervenexposition haben wir Eingriffe mit mindestens einseitiger, subtotaler Schilddrüsenresektion gerechnet.

Im Hinblick auf die Analyse der Effizienz der präoperativen Diagnostik wurden auch die Patienten mit nur einem Eingriff klassifiziert. Bei diesen Patienten ist die Gefähr-



derung der Nn. recurrentes sowie der Nebenschilddrüsenkörperchen nur theoretisch gegeben. Eingehender wird die beschriebenen Einteilung in der „Diskussion“ (Kapitel 2) erörtert. Die Kriterien und die Anzahl der Patienten in den beiden Gruppen sind in **Tabelle 10** dargestellt.

**Tabelle 10:** Gruppeneinteilung entsprechend der Exposition des N. recurrens

<b>Gesamtheit der Primäreingriffe (n=60)</b>	
Einmalige Exposition (n=22)  (Hemithyreoidektomie und/oder Knotenexstirpation ohne subtotale Strumaresektion)	Potentiell mehrmalige Exposition (n=38)  (mind. einseitige subtotale Strumaresektion)

Bewertungsschemata zur Risikostratifizierung (eng. „scoring-systems“) sollen eine Optimierung des therapeutischen Prozedere unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils gewährleisten (20,21). Das AMES-Schema wurde von uns im Hinblick auf diese Funktion retrospektiv analysiert. Das Schema wurde, wie bereits erwähnt, in einer weiteren Funktion als Kriterium bei der Gruppeneinteilung bezüglich der Analyse des therapeutischen Vorgehens bei kleinen papillären Schilddrüsenkarzinomen eingesetzt (s. oben).

Das Schema wurde vor allem für die Anwendung bei papillären entwickelt. Es wird aber auch auf die follikulären Karzinome übernommen. Die Kriterien, die eine Einteilung in Niedrig- und Hochrisikopatienten vorsieht, sind in **Tabelle 11** dargestellt.

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgte nach der in **Tabelle 12** dargestellten TNM-Klassifikation.

**Tabelle 11:** Risikogruppeneinteilung nach AMES-Kriterien (151)

<p><b>Niedrigrisikogruppe (eng. „Low-risk group“)</b></p> <p>A. Alle männl. Patienten &lt;41 J.; alle weibl. Patienten &lt;51 J. (jeweils ohne Fernmetastasen)</p> <p>B. Männl. Patienten &gt; 41 J.; weibl. Patienten &gt;51 J.</p> <p>Wenn: 1. Intrathyreoidales PTC oder FTC mit geringgradiger Kapselinvasion und 2. Primäre Tumorgröße &lt; 5cm und keine Fernmetastasen</p>
<p><b>Hochrisikogruppe (eng. „High-risk group“)</b></p> <p>A. Alle Patienten mit Fernmetastasen</p> <p>B. Männl. Patienten &gt; 41 J.; weibl. Patienten &gt; 51 J.</p> <p>Wenn: 1. Extrathyreoidales PTC oder FTC mit ausgeprägter Kapselinvasion und 2. Primäre Tumorgröße ≥ 5 cm (unabhängig von der Tumorausdehnung)</p>

**Tabelle 12:** Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome  
nach dem TNM-System

<b>Primärtumor</b>	<p>TX Ausdehnung nicht beurteilbar</p> <p>T0 kein Hinweis auf einen Primärtumor</p> <p>T1 &lt; 1 cm (Primärtumor auf Schilddrüse beschränkt)</p> <p>T2 1 bis 4 cm (Primärtumor auf Schilddrüse beschränkt)</p> <p>T3 &gt; 4 cm (Primärtumor auf Schilddrüse beschränkt)</p> <p>T4 Tumorausdehnung über die Schilddrüsenkapsel hinaus</p> <p style="text-align: center;">Ergänzungen a: solitär b: multifokal</p>
<b>Lymphknoten</b>	<p>NX Lymphknotenbefall nicht beurteilbar</p> <p>N0 kein Hinweis auf Lymphknotenbefall</p> <p>N1 regionäre Lymphknotenmetastasen</p> <p>N1a: in ipsilateralen Halslymphknoten</p> <p>N1b: Lymphknotenmetastasen kontralateral, bilateral, mediastinal oder in der Mittellinie</p>
<b>Fernmetastasen</b>	<p>MX Fernmetastasierung nicht beurteilbar</p> <p>M1 Fernmetastasen vorhanden</p> <p>M0 kein Hinweis auf Fernmetastasen</p>

Auf der Grundlage des TNM-Systems ist eine vereinfachte Stadieneinteilung nach dem in **Tabelle 13** dargestellten Schema möglich (138).

**Tabelle 13:** Vereinfachte Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome  
(nach Smedal 1967)

Stadium	Kriterium	TNM-Stadien
I	Karzinom auf Schilddrüse beschränkt	T1-3 N0 M0
II	Wie Stad. I mit Lymphknotenmetastasen	T1-3 N1 M0
III	Infiltration der Nachbarorgane	T4 Nx M0
IV	Fernmetastasen	Tx Nx M1

## 5. Kriterien der operativ bedingten Komplikationen

Drei Patienten der Gruppe A wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit in der Untersuchung der Komplikationsrate der komplettierenden Thyreoidektomie sowohl im Hinblick auf eine Rekurrensparese als auch bezüglich eines Hypoparathyreoidismus nicht berücksichtigt. Bei ihnen waren im Gegensatz zu den anderen Patienten dieser Gruppe zwei Operation zur Komplettierung der Schilddrüsenentfernung notwendig.

Da der direkt postoperative Stimmbandbefund nicht immer vorhanden war, wurden in dieser Studie nur permanente Rekurrensparesen berücksichtigt. Im allgemeinen wird bei strukturell geschädigten Nerven ein halbes Jahr als der Zeitraum angesehen, in dem mit einer Funktionserholung gerechnet werden kann (60). In unserer Untersuchung wurde daher eine Parese nach einem ½ Jahr als dauerhaft angesehen. Eine Patientin mit einer bereits präoperativ bestehenden Rekurrensparese wurde aus der Analyse der Häufigkeit von Rekurrensparesen in unserem Patientengut herausgenommen.

Im Fall eines Hypoparathyreoidismus wurde nach vorübergehender bzw. dauerhafter Beeinträchtigung unterschieden. Eine vorübergehende Schädigungen der Nebenschilddrüsenkörperchen (transienter Hypoparathyreoidismus) wurde angenommen, wenn postoperativ kurzfristig entweder eine substituionspflichtige, hypocalcämische Symptomatik vorlag und/oder ein Calciumwert unter 1,80 mmol/l gemessen wurde. Als permanent wurde ein Hypoparathyreoidismus gewertet, wenn im zweiten postoperativen Jahr oder später ein pathologischer PTH (Parathormon)-Wert gemessen wurde und/oder eine substituionspflichtige, hypocalcämisch bedingte Symptomatik bestand. Eine Nachblutung wurde dann als relevant gewertet, wenn sie eine Revision des Operationsgebietes erforderte.

## **6. Definition der postoperativen Tumormanifestationen**

Die Diagnose einer postoperativen Tumormanifestation wurde gestellt, falls sich in einem beliebigen Intervall nach der Therapie ein Tumorherd histologisch oder in einem bildgebenden Verfahren eindeutig nachweisen ließ. Hierzu gehörte auch die Darstellung eines neu aufgetretenen jodspeichernden Bezirks in der Ganzkörperszintigraphie mit Jod-131.

Die Unterscheidung zwischen früh und spät auftretenden Rezidiven sowie die Lokalisation sind wichtige Informationen in der Bewertung postoperativer Tumormanifestationen. Die in der vorliegenden Studie verwendeten Definitionen beruhen auf den Ergebnissen von McCONAHEY ET AL (128). Ein Lokalrezidiv wurde dementsprechend angenommen, wenn histologisch im vorderen Halsbereich ein Tumor nachgewiesen wurde, der histologisch keine Lymphknotencharakteristika aufwies. Ein Lymphknotenrezidiv wurde als solches gewertet, wenn eine Lymphknotenmetastase später als 180 Tage nach der Operation auftrat. Fernmetastasen wurden als Rezidiv gewertet, wenn präoperativ kein Hinweis auf eine nicht kurierbare Fernmetastasierung vorlag, und wenn die Fernmetastasen mehr als 30 Tage nach der operativen Intervention auftraten. Diejenigen postoperativ diagnostizierten Tumormanifestationen, die nicht den genannten Kriterien entsprachen, wurden als Tumorprogression (Synonym: Frührezidiv) gewertet.

## 7. Messung der Lebensqualität

Der von uns verwendete Fragebogen zur Quantifizierung der Lebensqualität ist ein an Stichproben validierter Testbogen nach V. ZERSSSEN (202). Er besteht aus zwei als B-L und B-L' bezeichneten Paralleltests und mißt die Lebensqualität anhand einzelner Beschwerden.

Die Testperson kann je nach Intensität der Beschwerde vier Kategorien ankreuzen: „Gar nicht“, „kaum“, „mäßig“, „stark“. Den Kategorien sind die Punktwerte 0 bis 3 zugeordnet. Die Punktwerte der Einzelbeschwerden aus B-L (Beschwerdenliste) und B-L' ergeben jeweils einen Summenpunktwert, der wiederum zu einem Gesamtpunktwert gemittelt wird  $(B-L + B-L'/2)$ . Dieser Wert wurde als Maß für die allgemeine Lebensqualität verwendet. Je höher der Gesamtpunktwert desto mehr Beschwerden gibt der Patient an bzw. desto größer ist die Intensität der Einzelbeschwerden. Ein höherer Summenwert spricht somit für eine geringere Lebensqualität.

Wie im Handbuch für die Beschwerdenliste beschrieben, wurde ein Gesamtpunktwert zwischen 22 und 27 Punkten als „fraglich abnorm“, ein Wert über 27 als sicher abnorm eingestuft. In der Analyse auf Itemebene wurden die Mittelwerte der Einzelpunktwerte verwendet oder die Beschwerdeintensität zur Vereinfachung dichotomisiert. Wobei „gering“ für die Einzelpunktwerte 0 und 1; „ausgeprägt“ für 2 und 3 stand. Validierte Normwerte, sowohl für Einzelbeschwerden als auch für die Gesamtpunktwerte, waren für Gesunde und physisch bzw. psychisch Kranke vorhanden.

Die Beschwerdenliste nach V. ZERSSSEN ist bei verschiedenen Erkrankungen einsetzbar und zielt somit nicht speziell auf Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen ab (obwohl einige Beschwerden schilddrüsenrelevant sind). Um diese Lücke zu schließen, wurde von uns als Ergänzung zur Beschwerdenliste ein weiterer Fragebogen entworfen, der typische Beschwerden einer Hyperthyreose bzw. in Zusammenhang mit der Behandlung stehende Symptome (im Hinblick auf eine Rekurrensparese bzw. einen Hypoparathyreoidismus) enthält.

Dieser Fragebogen wurde als B-E (Beschwerdenliste-Ergänzungsbogen) bezeichnet. Da für diese Liste keine an Stichproben validierten Ergebnisse vorhanden waren, wurde sie nur für den internen Vergleich (innerhalb des untersuchten Patientengutes) benutzt. In

dieser Hinsicht wurden beispielsweise Patienten mit bzw. ohne eine Funktionsbeeinträchtigung verglichen.

Für die Analyse der operationsbedingten Komplikationen wurden typische Symptome einer permanenten Rekurrensparese bzw. eines permanenten Hypoparathyreoidismus unter Zuhilfenahme der Literatur definiert und mittels der Fragebögen die Intensität der Einzelbeschwerden quantifiziert (9,12,26,29,60,101). Die Durchschnittswerte der Patienten mit einer Komplikation wurden mit den Werten der Studienpatienten ohne die Komplikation verglichen (interner Vergleich).

In der Analyse hyperthyreoter Beschwerden unter Suppressionstherapie wurde der externe Vergleich als Analyseverfahren gewählt. Das heißt, es wurden validierte Werte einer großen Eichstichprobe mit gesunden Patienten (n=1761) zum Vergleich herangezogen (202). Die Beschwerden, die eine mögliche Relevanz im Hinblick auf eine hyperthyreote Symptomatik haben konnten, wurden unter Zuhilfenahme der Literatur bestimmt. KLEIN ET AL haben 1994 eine Bewertungsskala entwickelt, die das Ausmaß einer Hyperthyreose bewertet. Entsprechend dieser Liste wurden gleichlautende oder ähnliche Items in der von uns verwendeten Beschwerdenliste definiert und zur Analyse herangezogen (96,202). Zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit eines Unterschiedes wurde der Mittelwert (einer Einzelbeschwerde) der Eichstichprobe mit dem 95%-Konfidenzintervall der Mittelwerte in unserem Patientengut verglichen. Lag der Mittelwert außerhalb dieses Konfidenzintervalls, wurde der Unterschied als statistisch signifikant bewertet. Für Beschwerden, bei denen der Mittelwert im Intervallbereich lag, wurde ein Unterschied zwischen der gesunden Normalbevölkerung und der hier untersuchten Patientengruppe als unwahrscheinlich angesehen.

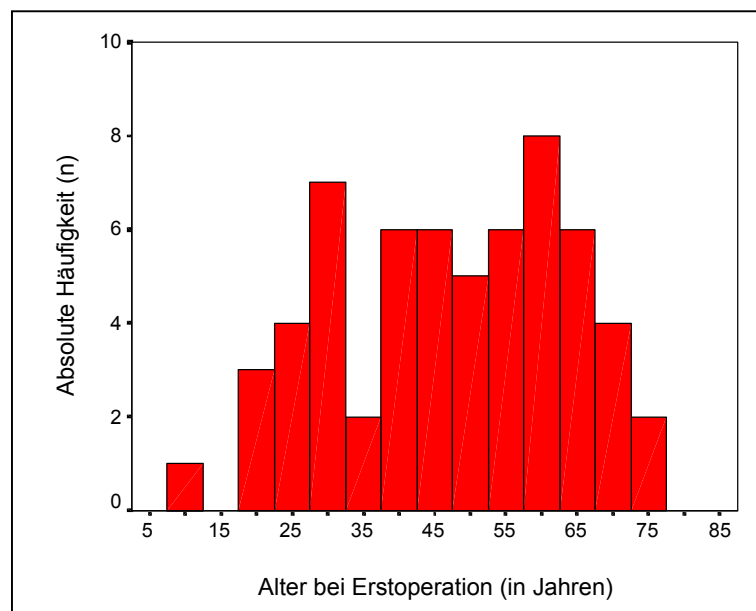
# Ergebnisse

## 1. Prä- und intraoperative Befunde

### 1.1 Alter und Geschlecht

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie 60 Patienten untersucht. Das Patientengut bestand aus 46 Frauen (77%) und 14 Männern (23%). Der Frauenanteil war in Gruppe A mit 80% (Anzahl n=41/51) etwas größer als in Gruppe B mit 55,6% (n=5/9). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Das Durchschnittsalter bei Therapiebeginn betrug 46 Jahre (Standardabweichung  $s=16,06$ ). Es reichte von 7 bis 76 Jahren (Spannweite 69 Jahre). Die Altersverteilung ist in **Diagramm 1** dargestellt.



**Diagramm 1:** Altersverteilung im Gesamtkollektiv (n=60)

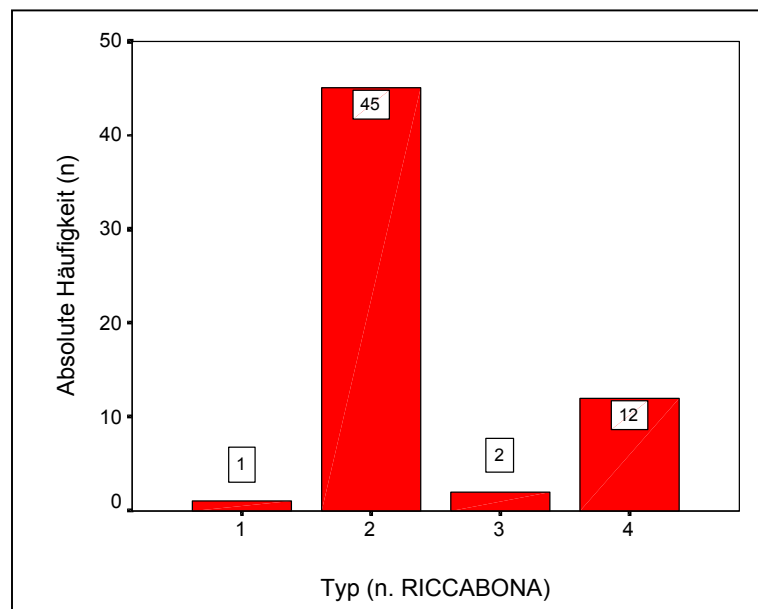
Der Altersunterschied der beiden Geschlechter war mit einem Mittelwert von 45 ( $s=15,82$ ) bei den Frauen und 48,5 Jahren ( $s=17,21$ ) bei den Männern gering. Auch im

Vergleich der Patienten mit (Gruppe A) und ohne sekundäre Thyreoidektomie (Gruppe B) ergab sich mit Mittelwerten von 46 (s=15,14) bzw. 47 Jahren (s=21,65) kein wesentlicher Unterschied.

## 1.2 Klinische Befunde

Der häufigste Grund, den Arzt zu konsultieren, war in unserem Patientenkollektiv mit 86,7% (n=52/60) eine Struma, in der Regel das Wachstum eines Knotens (n=45/60;75%) in einer normal großen oder vergrößerten Schilddrüse. Bei 3,3% (n=2/60) waren Beschwerden aufgrund von Fernmetastasen der Grund für die Untersuchung. 3,3% (n=2/60) präsentierten hyperthyreote Beschwerden und 6,7% (n=4/60) zeigten andere Präsentationssymptome.

Entsprechend der Einteilung nach RICCABONA (168) findet sich am häufigsten der Typ 2 (s. **Diagramm 2**). Zu dieser Klassifikation der klinischen Symptomatik siehe auch „Zielgerichtete Problematik“ (Tabelle 5).



**Diagramm 2:** Klinische Präsentationssymptomatik nach RICCABONA (1=Schnelles Knotenwachstum u. lokale Invasion, 2=langsameres Knotenwachstum,3=Fernmetastasen, 4=Zufallsbefund ; n=60)

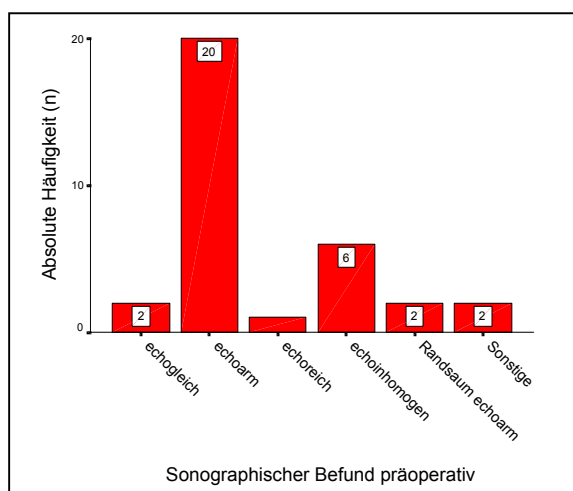


Die häufig gefundenen, prominenten Knoten waren in der Regel Bestandteil einer generalen Schilddrüsenvergrößerung: Eine Struma zweiten bzw. dritten Grades wurde bei 66,7% (n=40/60) bzw. 8,3% (n=5) der Patienten mit klinischem Schilddrüsenbefund gefunden. Grad I (uninoduläre Schilddrüsenvergrößerung) wurde hingegen nur bei einem Viertel der Patienten (n=15) diagnostiziert. Zur klinischen Einteilung der Strumagröße siehe auch „Zielgerichtete Problematik“ (Tabelle 4).

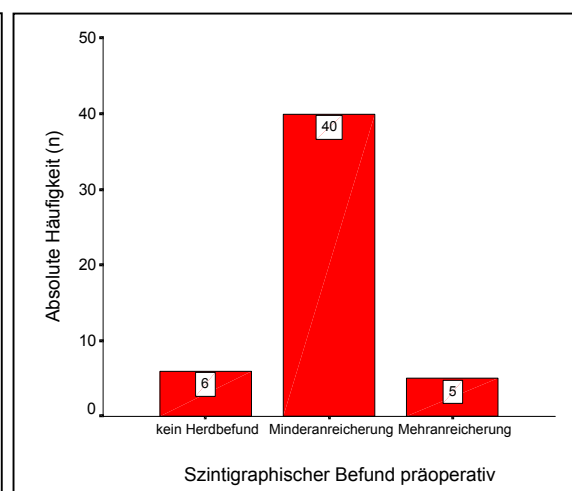
### 1.3 Bildgebende Diagnostik

Ein Sonographie wurde präoperativ bei 55% der Patienten (n=33/60) durchgeführt. Der Tumorherd (Fokus) stellte sich in 61% (n=20/33) der Fälle als echoarme Raumforderung dar. Die Häufigkeit der verschiedenen Echoqualitäten ist in **Diagramm 3** dargestellt. Verdächtige Lymphknoten wurden präoperativ bei 12% (n=4/33) der Patienten sonographisch identifiziert.

Eine Szintigraphie wurde bei 85% der Patienten (n=51/60) im Rahmen der präoperativen Diagnostik durchgeführt. Der Tumorherd wies in 78% der Fälle (n=40/51) eine Minderbelegung auf („kalter Knoten“). Die szintigraphischen Befunde sind dem **Diagramm 4** zu entnehmen.

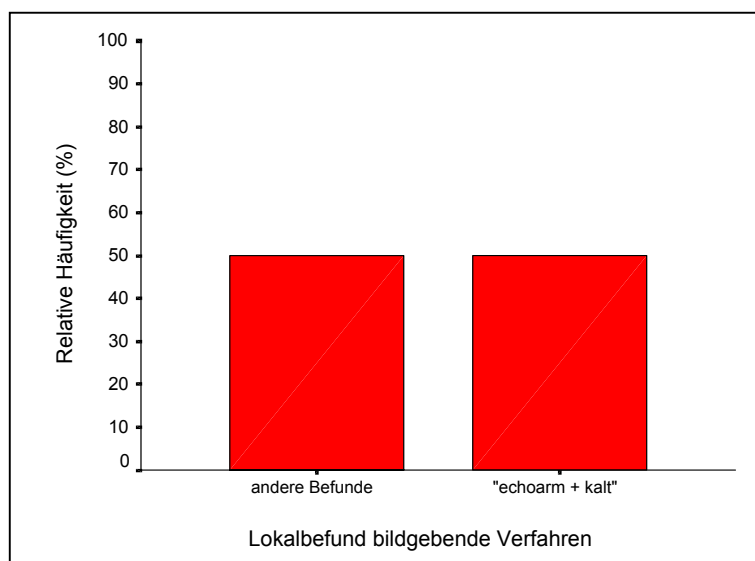


**Diagramm 3:** Präoperativer Sonographiebefund (n=33)



**Diagramm 4:** Präoperativer Szintigraphiebefund (n=51)

Bei 30 Patienten lag präoperativ sowohl ein sonographischer als auch ein szintigraphischer Befund vor. Die Hälfte (n=15) zeigte den für ein Schilddrüsenkarzinom typischen Befund eines „echoarmen“ und „kalten“ Knotens auf. Bei 15 Patienten ergaben sich hingegen andere Befundkombinationen in den beiden bildgebenden Verfahren (s. **Diagramm 5**).

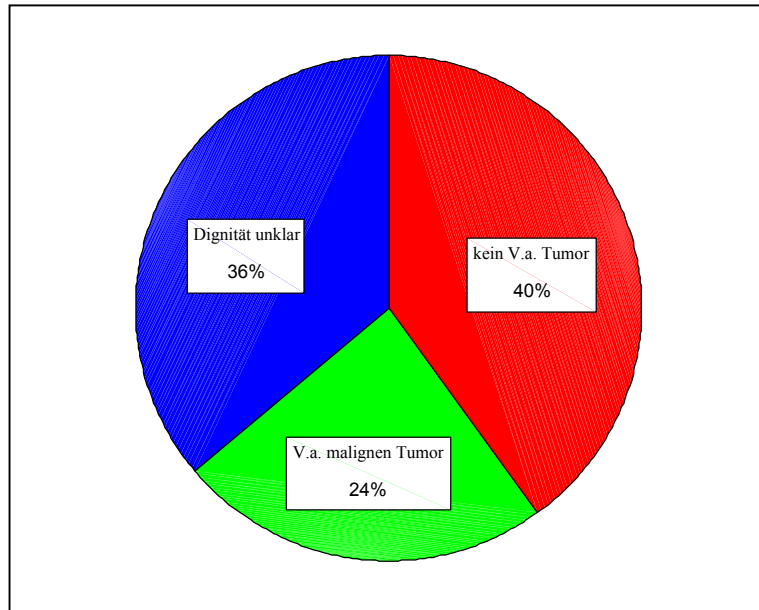


**Diagramm 5:** Präoperativer Lokalbefund in der Sonographie u. Szintigraphie (n=30)

#### 1.4 Invasive Diagnostik

Bei ca. 42 % (n=25/60) der Patienten wurde vor dem Primäreingriff eine Feinnadel-punktion (FNP) durchgeführt. Sonographisch gesteuert war sie bei drei Patienten.

Der Verdacht auf einen malignen Schilddrüsentumor wurde in 24% (n=6/25) der Fälle gestellt. In 36% (n=9/25) ergab die Zytologie einen Tumor unklarer Dignität bzw. eine follikuläre Neoplasie. In 40% (n=10/25) der Fälle wurde kein Hinweis auf einen Tumor gefunden (s. **Diagramm 6**). Unter Berücksichtigung der definitiven histologischen Diagnose war die Aussage der FNP in 36% (n=9/25) der Fälle zutreffend.



**Diagramm 6:** Präoperativer Befund Feinnadelpunktion (n=25)

Eine Schnellschnittuntersuchung wurde im Rahmen des Primäreingriffs in 18,3% der Fälle (n=11/60) durchgeführt. In 55% (n=6/11) wurde das Schnellschnittergebnis in der definitiven histologischen Aufarbeitung bestätigt. In drei Fällen war das Schnellschnittergebnis falsch negativ (27,3%). In jeweils einem Fall entsprach die Stelle, an der die Probe entnommen wurde, nicht der Tumorregion bzw. war das Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung unklar.

Insgesamt wurde bei knapp der Hälfte der reoperierten Patienten (Gruppe A; n=25/51) prä- oder intraoperativ (bezogen auf die erste Operation) eine zytologische oder histologische Diagnosesicherung versucht, die in 56% (n=18/32) ein falsch negatives Ergebnis ergab. Die Feinnadelpunktion war in 40% (n=14/32), die Schnellschnittuntersuchung in 56% (n=5/9) zutreffend.

## 2. Operative Therapie

### 2.1 Primäreingriff

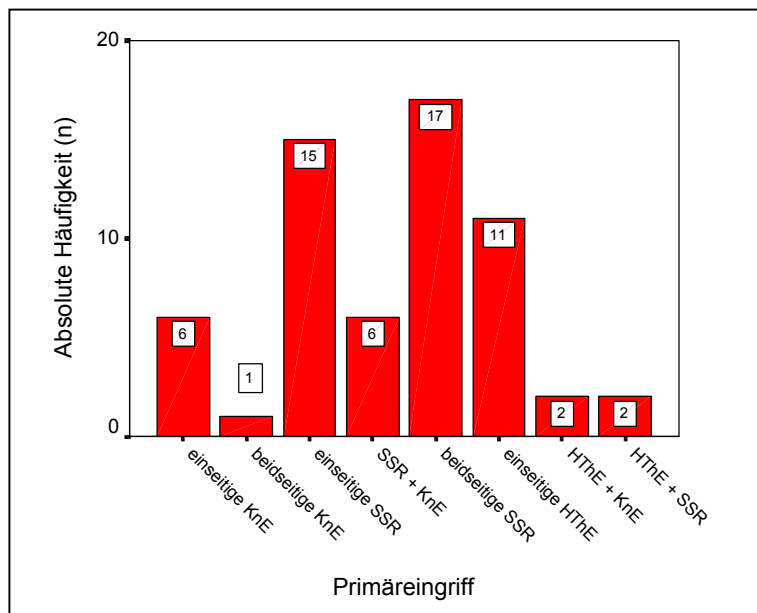
Die häufigste Operationsindikation für die Primäroperation war mit ca. 82% die definitive Abklärung eines Schilddrüsenknotens (n=49/60). Bei zwei Patienten (3,3%) ergab sich aus anderen Gründen ein Karzinomverdacht, der die Schilddrüsenoperation begründete. In jeweils 6,7% der Fälle (n=4) wurde aufgrund einer Hyperthyreose bzw. einer Struma diffusa operiert. In diesen Fällen handelt es sich somit um inzidentelle bzw. okkulte Schilddrüsenkarzinome (s. auch „Zielgerichtete Problematik“).

Die Indikation „Abklärung eines Knotens“ war mit 55,6% (n=5/9) in Gruppe B seltener als in Gruppe A mit 86,3% (n=44/51). Die Operationsindikationen mit absoluten und relativen Häufigkeiten sind in **Tabelle 14** aufgelistet.

**Tabelle 14:** Operationsindikationen für die Primäroperation

	Gruppe A		Gruppe B		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Abklärung Knoten	44	86,3	5	55,6	49	81,7
Karzinomverdacht -ohne Knoten-	2	3,9	0	0	2	3,3
Struma diffusa	2	3,9	2	22,2	4	6,7
Hyperthyreose	3	5,9	1	11,1	4	6,7
Sonstiges	0	0	1	11,1	1	1,7

Das Ausmaß des Primäreingriffes war sehr variabel und reichte von der einseitigen Knotenexstirpation (KnE) bis zur Hemithyreoidektomie (HThE) mit kontralateraler subtotaler Schilddrüsenresektion (SSR). Die Häufigkeiten der einzelnen Eingriffe sind in **Diagramm 7** dargestellt.



**Diagramm 7:** Häufigkeit der Operationsverfahren im Primäreingriff (n=60)

Die variablen subtotalen Primäreingriffe können nach der Exposition und somit möglichen Gefährdung des N. recurrens bzw. der Nebenschilddrüsenkörperchen in zwei Kategorien unterteilt werden: Zu der Gruppe mit in der Summe potentiell einmaliger Exposition des Nerven zählen die Hemithyreoidektomie, Hemithyreoidektomie mit kontralateraler Knotenexstirpation und die ein- bzw. beidseitige Knotenexstirpation. In die Gruppe mit mehrmaliger Nervenexposition gehören Eingriffe mit mind. einseitiger, subtotaler Schilddrüsenresektion. Zur Einteilung siehe auch „Material und Methoden“ (Tabelle 10). Insgesamt 22 der 60 subtotalen Primäreingriffen (36,7%) waren zur erstgenannten, 38 zur zweitgenannten Gruppe zu rechnen (63,3%).

Standardmäßig wurde an unserer Klinik im Untersuchungszeitraum, neben der palpatorischen Untersuchung des gesamten Halsbereiches auf mögliche Lymphknotenvergrößerungen, das schilddrüsennahe Fett- und Bindegewebe (zentrales Kompartiment) für die histologische Befundung entfernt. Zusätzlich wurde im Rahmen der 60 Primäreingriffe, die an unserer Klinik und an auswärtigen Krankenhäusern durchgeführt wurden, einmal eine Lymphknotenexstirpation (LkE) durchgeführt.

## **2.2 Zusammenhang von präoperativen Befunden und Primäreingriff**

Nach der möglichen erneuten Exposition und somit Gefährdung des N. recurrens und der Nebenschilddrüsenkörperchen in einer Zweitoperation wurden die Primäreingriffe in zwei Gruppen unterteilt (s. oben). Es wurde von uns untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem präoperativen Befund (im Hinblick auf den Tumorverdacht) und der Art des Primäreingriffs besteht.

In der klinischen Präsentationssymptomatik war zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied zu erkennen: In beiden Gruppen stellten sich die Patienten beim erstbehandelnden Arzt in der Regel mit einem Knotenwachstum vor.

Bei sonographischem Malignomverdacht wurde in 50% d. F. (n=10/20) eher als bei unspezifischen sonographischen Befunden mit 30,7% (n=4/13) Eingriffe mit potentiell einmaliger Exposition der Nn. recurrentes durchgeführt. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,233; Exakter Test n. FISHER).

Im Hinblick auf die szintigraphisch erhobenen Befunde war kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. Ein „kalter“ und somit malignomverdächtiger Knoten wurde in der Gruppe mit potentiell adäquatem Primäreingriff in 52,5% d. F. (n=21/40) ähnlich häufig diagnostiziert wie in dem Kollektiv mit anderen Schilddrüseneingriffen (47,5%; n=19/40).

Der Kombinationsbefund sonographisch „echoarmer“ und szintigraphisch „kalter“ Knoten im Verhältnis zu anderen, nicht primär tumorverdächtigen Befunden wurde gehäuft bei den Patienten mit „adäquatem“ Primäreingriff gefunden. In dieser Gruppe war der Anteil malignomverdächtiger Diagnosen mit 61,5% (n=8/13) größer als in bei den anderen Patienten (41,2%; n=7/17). Auch hier war der Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,231; Exakter Test n. FISHER).

## **2.3 Sekundäreingriff**

Die Indikation für die Reoperation war in der Regel die Karzinomdiagnose nach der Erstoperation. Eine Patientin wurde nach der histologischen Diagnose „Atypisches A-

denom“ sekundär subtotal operiert. Das histologische Präparat der zweiten Operation ergab die definitive Karzinomdiagnose, die zu einem dritten Eingriff führte.

Alle Patienten der Gruppe A (n=51) wurden sekundär thyreoidektomiert. 48 dieser Patienten wurden zweimal operiert, drei Patienten dreimal. Zwei Patienten wurden wegen eines großen Restvolumens der Schilddrüse ein drittes Mal operiert. Bei einer Patientin ergab erst das Präparat der zweiten Operation die definitive Karzinomdiagnose (s. oben). Alle neun Patienten der Gruppe B wurden nur einmal und mit subtotalen Verfahren operiert.

Im Rahmen der insgesamt 54 Sekundäreingriffe wurden fünf laterale Halsdissektionen und fünf Lymphknotenexstirpationen vorgenommen. Tendenziell war im Laufe der Zeit (1984 bis 1994) eine Intensivierung der Lymphknotenchirurgie (mehr lymphknotenchirurgische Operationen) zu verzeichnen.

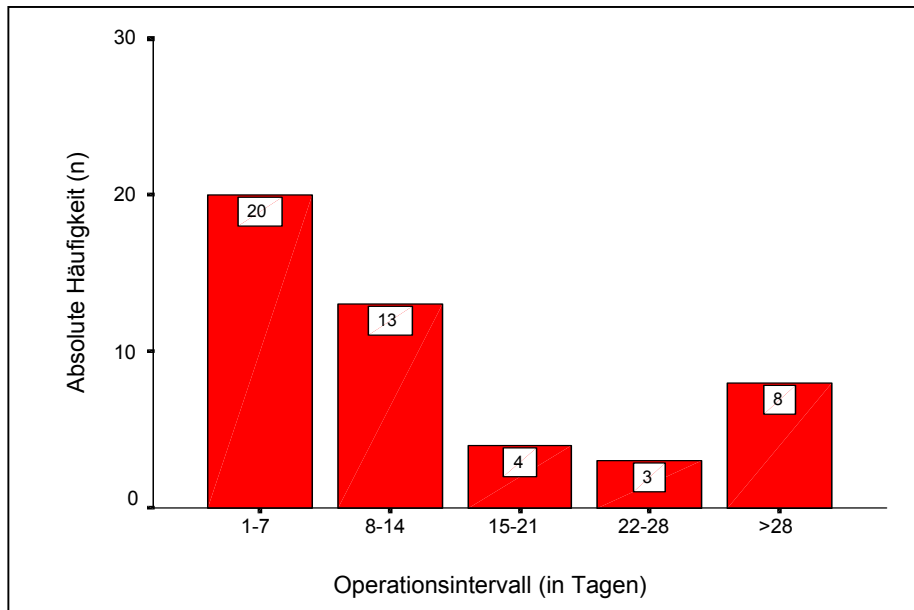
Die mittlere Operationsdauer war mit 59,2 min. (s=27,47; Minimum 20; Maximum 145) bei den Primäreingriffen signifikant kürzer als bei den sekundären Operationen mit 72,2 min. (s=35,85; Minimum 35; Maximum 190) (p=0,015; T-Test).

Von 60 Primäroperationen wurden 41 (68,3%) in Münster durchgeführt. 19 Patienten wurden primär in auswärtigen Krankenhäusern operiert (31,7%). Alle komplettierenden Thyreoidektomien und alle Eingriffe der Gruppe B (Patienten ohne anschließende Thyreoidektomie) wurden in der Universitätsklinik Münster durchgeführt.

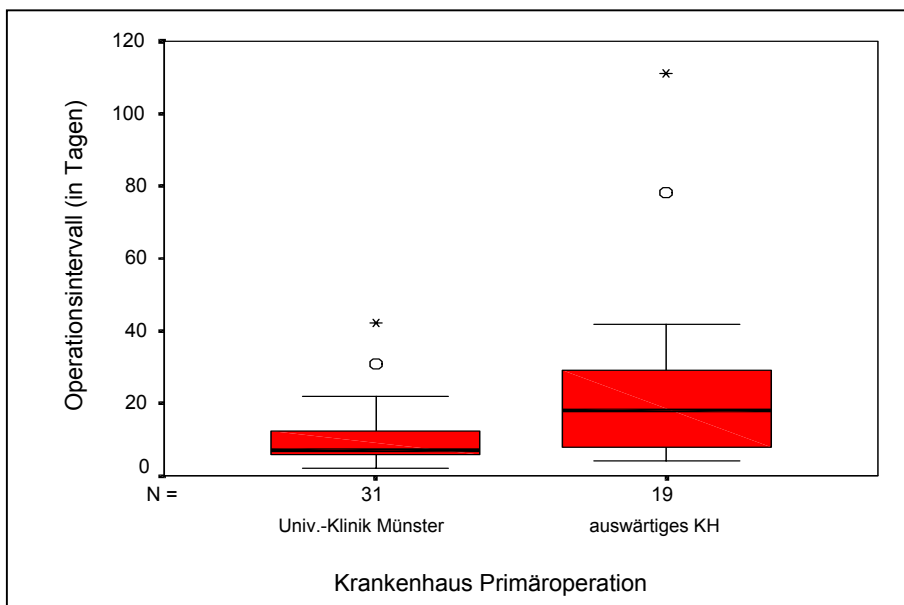
Die Sekundäroperation wurde in der Patientengruppe mit zwei Operationen (n=48/51; 94,1%) im Mittel acht Tage nach dem Primäreingriff vorgenommen (s=42,5). Die Spannweite reichte von 2 bis max. 277 Tage.

Am häufigsten wurde innerhalb einer Woche nach der ersten Operation sekundär thyreoidektomiert (41,7%;n=20/48). Etwas seltener wurde in einem Intervall von 8 bis 14 Tagen operiert (27,1%;n=13/48). Siehe hierzu auch **Diagramm 8**.

Das Intervall zwischen der ersten und der zweiten Operation war durchschnittlich länger, wenn die Primäroperation auswärts durchgeführt worden war (s. **Diagramm 9**). Die Differenz der Mittelwerte war statistisch signifikant (p=0,05; Test n. MANN-WHITNEY-HOUSTON).



**Diagramm 8:** Operationsintervall zwischen Primär- und Sekundäreingriff (nur Patienten mit zwei Operationen;n=48)

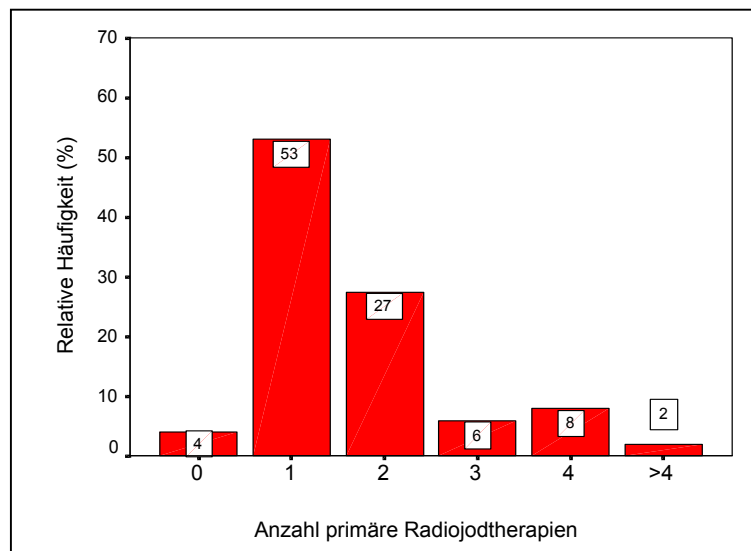


**Diagramm 9:** Operationsintervall zwischen Primär- und Sekundäroperation nach Ort des Primäreingriffs (n=48)



### 3. Adjuvante Therapie

Eine ablative Radiojodtherapie wurde entsprechend dem Behandlungskonzept an den Universitätskliniken Münster bei allen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nach vollständiger Thyreoidektomie durchgeführt. Einige medulläre Tumoren wurden während des untersuchten Zeitraumes unter dem Gedanken einer Radiojodtherapie zugeführt, daß ein Kollateralschaden die den Thyreozyten benachbarten C-Zellen schädige. Dieses Therapiekonzept wurde inzwischen verlassen (s. auch „Diskussion“, Kapitel 3). Eine Radiojodtherapie wurde bei 96% aller Patienten der Gruppe A durchgeführt (n=49/51). Die zwei nicht abladierten Patientinnen hatten ein anaplastisches bzw. medulläres Karzinom. Bei der Mehrheit der Patienten (n=27/51;53%) reichte ein Therapiezyklus zur Entfernung des Schilddrüsenrestgewebes aus (s. **Diagramm 10**).



**Diagramm 10:** Anzahl der primären, postoperativen Radiojodtherapien bei Patienten mit komplettierender Thyreoidektomie (Gruppe A; n=51)

Eine primäre (direkt postoperative) perkutane Radiatio gehörte bei anaplastischen und anderen fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen zum Behandlungskonzept und wurde deshalb primär nur bei vier Patienten der Gruppe A (8%) angewendet.

Eine sekundäre Radiatio (nicht direkt anschließend an die definitive Schilddrüsenoperation) wurde bei zwei Patienten der Gruppe A nach einer operativen Revision eines Lymphknotenrezidivs durchgeführt.

Bei allen Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom wurde eine Suppressionstherapie mit L-Thyroxin-(T4) Präparaten durchgeführt. Dies gilt auch für die Gruppe B (keine komplettierende Thyreoidektomie). Die Höhe der Dosierung lag zwischen 75 und 300 µg/die, im Mittel bei 175 µg/die. Am häufigsten erwiesen sich 150 bis 200 µg als optimale tägliche Dosis (n=36/52;70%). Der laborchemische Zielwert der Suppressionstherapie ist unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik ein supprimiertes basales TSH. Eine Supprimierung unter die Nachweisgrenze (zum Untersuchungszeitpunkt 0,03 µU/ml) wurde in 85% d. F. (n=34/40) erreicht.

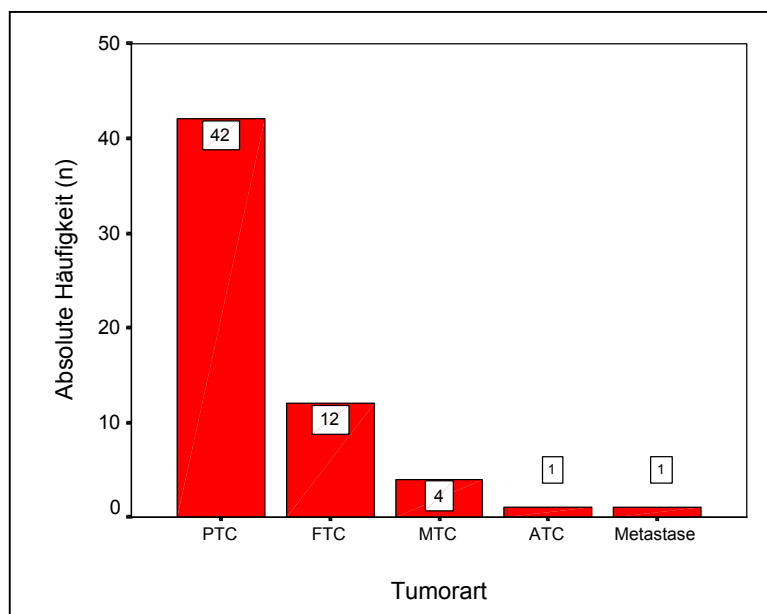
Laborchemisch hyperthyreot (gemessen als freies Thyroxin [fT4]; Grenzwert zum Untersuchungszeitpunkt 1,65 ng/dl) waren 2/3 der Patienten (n=18/27), während das andere Drittel Werte im oberen Normbereich aufwies. Schriftlich befragt gaben alle Patienten an, das T4-Präparat regelmäßig einzunehmen.

Die Höhe der T4-Dosierung war bei den Patienten ohne (Gruppe A) bzw. mit Schilddrüsenrest (Gruppe B) nicht signifikant verschieden. Dies gilt auch für die Patienten aus beiden Gruppen mit effektiver TSH-Suppression. Der Median der Dosierung in der Gruppe A lag mit 200 µg/die nur gering über dem der Gruppe B mit 175 µg/die und war statistisch nicht relevant verschieden.

Bei allen Patienten mit einer T4-Hyperthyreose war der basale TSH-Wert unter die Nachweisgrenze supprimiert. Die Patienten mit Euthyreose (n=9) waren nur zum Teil effektiv supprimiert (n=5/9; 56%).

#### 4. Histologische Befunde und Tumorstadien

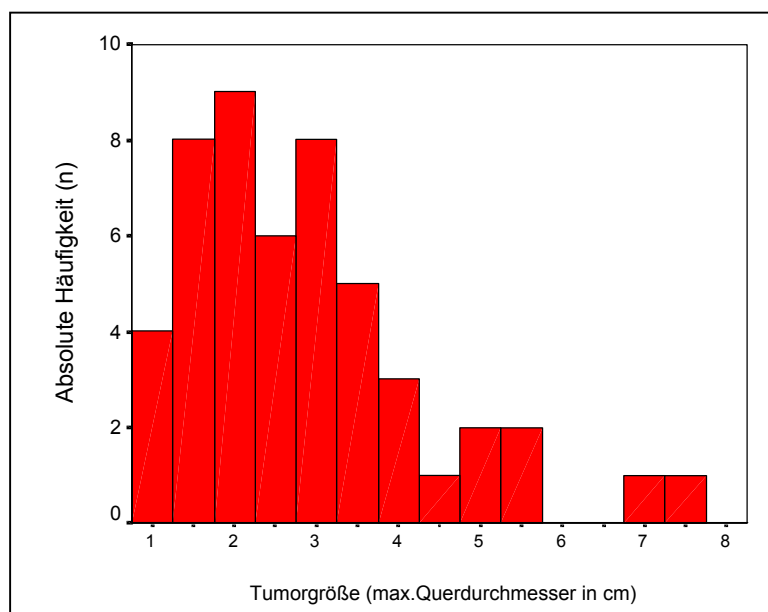
Insgesamt fanden sich unter den 60 Patienten 42 (70%) papilläre [PTC], 12 (20 %) follikuläre [FTC] und 4 (6,7%) medulläre Schilddrüsenkarzinome [MTC]. Des weiteren wurden ein anaplastisches Karzinom [ATC] und eine Metastase eines Nierentumors (Hypernephrom) diagnostiziert. Die Häufigkeit der Tumoren ist **Diagramm 11** zu entnehmen. Alle Patienten der Gruppe B (keine komplettierende Thyreoidektomie) hatten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom.



**Diagramm 11:** Histologischer Befund (n=60)

Unter den papillären Karzinomen war der follikuläre Wachstumstyp der häufigste (n=11/26; 42,3%). Ein papilläres bzw. gemischt papillär-follikuläres Muster wurde in 26,9% (n=7) bzw. 30,8% (n=8) d. F. gefunden. Von acht Tumoren mit onkozytärer Differenzierung (s. „Einführung“, Kapitel 3) waren sieben vom papillären und nur einer vom follikulären Typ.

Der Tumordurchmesser (gemessen als maximaler Querdurchmesser) lag bei 50 Patienten vor und war im Schnitt 2,35 cm ( $s=1,5$ ). Die Spannweite reichte von 0,1 bis 7,0 cm (s. **Diagramm 12**).



**Diagramm 12:** Tumorgröße (n=60)

Die Schilddrüsenkarzinome der Gruppe A (komplettierende Thyreoidektomie) waren erwartungsgemäß größer als die der Gruppe B (keine kompletierende Thyreoidektomie) ( $p=0,02$ ; Test n. MANN-WHITNEY-HOUSTON).

Die papillären Karzinome zeigten eine durchschnittliche Größe von 1,95 cm ( $s=1,18$ ), die follikulären von 2,94 cm ( $s=1,24$ ) und die medullären von 4,5 cm ( $s=2,76$ ). Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,026$ ; Test n. KRUSKAL-WALLIS). Das anaplastische Karzinom zeigte einen maximalen Tumordurchmesser von 3 cm.

Die T-Stadien (Tumorgröße klassifiziert nach dem TNM-System; s. „Material und Methoden“, Tabelle 12) in Abhängigkeit vom histologischen Befund sind in **Tabelle 15** aufgeführt.

**Tabelle 15:** Tumorgröße nach TNM-System und Histologie

	T-Stadium							
	T1		T2		T3		T4	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
PTC	12	28,6	20	47,6	5	11,9	5	11,9
FTC	-	-	7	58,3	4	33,3	1	8,3
MTC	-	-	2	50	2	50	-	-
ATC	-	-	-	-	-	-	1	100
Ges.	12	20,3	29	49,2	11	18,6	7	11,9

Sehr kleine Tumoren (T1-Tumoren, max. Durchmesser von 1 cm oder weniger) waren insgesamt in 20% (n=10), Tumoren kleiner als 1,5 cm in 40% der Fälle zu finden (n=20).

Alle Tumoren bis 1 cm Durchmesser waren papilläre Karzinome. Sie dominierten mit 85% auch bei den Tumoren bis 1,5 cm (n=17/20), unter denen zwei follikuläre (n=2/20; 10%) und ein medulläres Karzinom (n=1/20; 5%) diagnostiziert wurden.

In der Regel handelte es sich um unifokale Schilddrüsenkarzinome, bei denen histologisch nur ein primärer Tumorherd darstellbar war (n=46/60; 76,7%). Bei 14 Patienten (23,3%) wurde mehr als ein Herd gefunden. Von diesen multifokalen Tumoren waren die meisten papilläre Karzinome (n=12/14; 85,7%). Außerdem fanden sich unter den multifokalen Tumoren ein medulläres Karzinom und eine Metastase eines Hypernephroms. Umgekehrt zeigten die papillären Tumoren histologisch in 28,6% d. F. (n=12/42) mehr als einen Primärherd.

In ca. 47% war der Schilddrüsentumor ausschließlich im rechten Schilddrüsenlappen lokalisiert (n=28/60). Auf die linke Seite begrenzt war er in 35% (n=21/60). Ein beidseitiger Tumor wurde in 15% d. F. diagnostiziert (n=9/60). Bei zwei Patienten war der Tumor im Isthmus gelegen. Die untersuchten Schilddrüsenkarzinome waren insgesamt in ca. 82% uni- und in 15% bilateral.

Bei 29,4% (n=15/51) der sekundär thyreoidektomierten Patienten fanden sich Reste des Karzinoms im histologischen Präparat der komplettierenden Thyreoidektomie. In der Regel handelte es sich hierbei um papilläre Karzinome. Die histologischen Befunde sind in **Tabelle 16** dargestellt.

**Tabelle 16:** Karzinomnachweis im Präparat der sekundären Thyreoidektomie in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

	Anzahl	%
PTC	11	73,3
FTC	2	13,3
MTC	0	0
ATC	1	6,7
Metastase	1	6,7

Fast immer konnte der primäre bzw. größte Tumorherd auch mikroskopisch vollständig entfernt werden (R0-Resektionen bei 90%; n=54/60). Eine R1-Resektion wurde histologisch bei fünf Patienten diagnostiziert (8,3%). Nur bei der Patientin mit einem anaplastischen Karzinom mußte in der komplettierenden Thyreoidektomie makroskopisch Tumorgewebe belassen werden (R2-Resektion).

Sechs Patienten zeigten regionäre Lymphknotenmetastasen (n=6/60; 10%), von denen alle ein papilläres Karzinom hatten. Drei von diesen Patienten waren schon in der Histologie des Primäreingriffs nodalpositiv gewesen.

Nur einer der Patienten mit positiver Lymphknotenhistologie zeigte einen Lymphgefäßeinbruch in der histologischen Begutachtung. Umgekehrt hatten aber 7/8 Patienten (87,5%) mit Lymphgefäßeinbruch in der Histologie keine tumorbefallenen Lymphknoten in den Primär- und Sekundäreingriffen (ausgenommen waren hier Rezidivoperationen).

Als begleitende histologische Schilddrüsenveränderungen fand sich in 75% der Fälle eine Struma colloidosa nodosa (n=45/60).

Grundlage der Stadieneinteilung war die Klassifizierung nach Smedal (138). Die Einteilung ist auch in „Material und Methoden“ (Tabelle 13) dargestellt. Das dominierende Tumorstadium der primären Schilddrüsenkarzinome war Stadium I (T1-3 N0 M0) mit 74,6 % (n=44/59). Stadium II (T1-3 N1 M0) mit 8,5% (n=5/59), Stadium III (T4 Nx M0) mit 11,9% (n=7/59) und Stadium IV (Tx Nx M1) mit 5,1% (n=3/59) waren seltener. Alle neun Patienten der Gruppe B (keine komplettierende Thyreoidektomie) entsprachen dem Tumorstadium I. Das Tumorstadium in Abhängigkeit vom histologischen Befund ist in **Tabelle 17** dargestellt.

**Tabelle 17:** Tumorstadium (n. Smedal) und Histologie (n=59)

	Tumorstadium							
	I		II		III		IV	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
PTC	31	73,8	5	11,9	4	9,5	2	4,8
FTC	11	91,6	-	-	1	8,4	-	-
MTC	3	75	-	-	-	-	1	25
ATC	-	-	-	-	1	100	-	-
Ges.	45	76,3	5	8,5	6	10,2	3	5

Nach der AMES-Klassifikation von CADY ET AL (20) wurden fünf Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (n=54) als Hochrisikopatienten eingestuft (n=5/54; 11,1%). Alle fünf Patienten gehörten der Gruppe mit komplettierender Thyreoidektomie (Gruppe A) an. Gruppe B (keine komplettierende Thyreoidektomie) bestand ausschließlich aus Niedrigrisikopatienten.

Wie in „Material und Methoden“ beschrieben wurde innerhalb der Gruppe A (mit Thyreoidektomie als definitiver Therapie) eine Untergruppe definiert, die in der Tumorart, dem Tumor- bzw. TNM-Stadium und dem Risikoprofil mit den Patienten der Gruppe B (keine komplettierende Thyreoidektomie) vergleichbar ist. In wesentlichen histologischen Merkmalen sollten beide Gruppen nicht verschieden sein. Die Tumorgößen war bei Durchschnittswerten von 1,7 cm in der Untergruppe A<sup>U</sup> und 1,09 cm in der Gruppe B (s=0,72/0,88) nicht signifikant unterschiedlich (p=0,097; Test n. MANN-WHITNEY-HOUSTON). Die durchschnittliche Tumorgöße in beiden Vergleichsgruppen zusammen war 1,5 cm (s=0,82; Min.=0,1cm; Max.=3,0 cm). In der Häufigkeit des Durchbruchs durch die Tumorkapsel, dem Ausmaß der Tumorelimination (alle Patienten R0-Resektion) und dem Nachweis einer lymphozytären Infiltration ergaben sich keine wesentlichen Differenzen zwischen den beiden Vergleichsgruppen.





## 5. Operationsbedingte Komplikationen

### 5.1 Komplikationen nach dem Primäreingriff

In der Analyse der operativ bedingten Komplikationen wurden Schädigungen des N. recurrens (Rekurrensparese) und der Nebenschilddrüsenkörperchen (Hypoparathyreoidismus) sowie revisionspflichtige Nachblutungen berücksichtigt. Die entsprechenden Kriterien sind in „Material und Methoden“ (Kapitel 5) erläutert. Insgesamt wurden vier Patienten aus Gründen der Vergleichbarkeit in der Analyse der Komplikationshäufigkeit nicht berücksichtigt. Hierzu zählt der Fall einer Patientin mit einer vorbestehenden einseitigen Rekurrensparese. Zudem wurden drei Patienten mit mehr als einem Sekundäreingriff von der Untersuchung ausgeschlossen. Bei den verbleibenden 56 Patienten lag in jedem Fall ein präoperativer Stimmbandbefund vor.

Nach dem Ersteingriff war in 96,4% d. F. ein Stimmbandbefund vorhanden (n=54/56). Von diesen Patienten hatten drei eine einseitige Rekurrensparese (1x links, 2x rechts). Die betroffenen Patienten gehörten alle zur Gruppe A (sekundäre Thyreoidektomie). Da die Funktionseinschränkung im Anschluß an den Primäreingriff auftrat und sich nicht wieder zurückbildete, wurde die Erstoperation als verursachendes Ereignis angesehen. Zweimal wurde die Schädigung durch eine Hemithyreoidektomie und einmal durch eine subtotale Strumaresektion verursacht.

Für die Gruppe A ergab sich eine Häufigkeit von einseitigen Rekurrensparesen, die durch die Erstoperation bedingt waren, von 6,1% (n=3/49). Bezogen auf das Gesamtkollektiv lag sie bei 5,5% (n=3/54). In Folge der subtotalen Primäreingriffe kam es zu keiner beidseitigen Rekurrensparese (s. hierzu auch **Tabelle 18**).

Bei jedem Patienten lagen prä- und postoperative laborchemische Untersuchungsergebnisse hinsichtlich der Calciumhomöostase vor. Die Häufigkeit transienter Nebenschilddrüsenbeschädigungen nach den Primäreingriffen (subtotale Schilddrüsenoperationen) betrug 8,3% (n=5/60). Keine dieser Funktionsstörungen war permanent. Drei der Patienten gehörten zur Gruppe A (komplettierende Thyreoidektomie), zwei zur Gruppe B (keine komplettierende Thyreoidektomie). Siehe hierzu auch **Tabelle 19**.

Eine revisionsbedürftige Nachblutung trat im Anschluß an die partiellen Schilddrüsen-  
eingriffe nicht auf.

## 5.2 Komplikationen nach komplettierender Thyreoidektomie

Für alle Patienten mit komplettierender Thyreoidektomie, die in der Analyse der Häufigkeit von Rekurrensparesen berücksichtigt wurden (n=47), lag ein valider Befund bezüglich des dauerhaften Stimmbandstatus vor. Durch die komplettierende Thyreoidektomie kam es unter diesen Patienten zu zehn einseitigen und zwei beidseitigen Rekurrensparesen (s. auch **Tabelle 18**).

**Tabelle 18:** Häufigkeit von permanenten Rekurrensparesen (n=52)

	Gruppe A				Gruppe B		Gesamt	
	Primäroperation		Komplettierende Thyreoidektomie					
Permanente Rekurrensparese	n	%	n	%	n	%	n	%
Keine	46	93,9	35	74,5	5	100	37	71,2
Einseitig	3	6,1	10	21,3	0	0	13	25
Beidseitig	0	0	2	4,2	0	0	2	3,8
Gesamt	49	100	47	100	0	0	52	100

Insgesamt ergibt sich somit unter den Patienten der Gruppe A eine Rekurrenspareserate durch die komplettierende Thyreoidektomie von 25,5% (n=12/47). Unter den einseitigen Rekurrensparesen fanden sich drei auf der rechten und sieben auf der linken Seite. Die Primär- und Sekundäreingriffe zusammen genommen, wurden somit 15 dauerhafte Rekurrensparesen diagnostiziert. Die Rekurrenspareserate lag folglich bezogen auf das Gesamtkollektiv bei 28,8% (n=15/52).

In den Fällen einer Rekurrensparese war das Intervall zwischen der Primär- und Sekundäroperation tendentiell länger als bei Patienten mit regulärer postoperativer Stimmbandfunktion. Der Unterschied, analysiert anhand eines Operationsintervalls größer bzw. kleiner als sieben Tage, war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,071$ ; Exakter Test n. FISHER).

Verkürzt man das Intervall auf 72 h (=3 Tage) ergibt sich bei einer relativ kleinen Fallzahl (5 Operationsintervalle < 72 h) eine ähnliche Tendenz: Alle Patienten mit einem kurzen zwischenoperativen Intervall hatten keine permanente Rekurrensparese.

Die Häufigkeit transienter Nebenschilddrüsenfunktionsstörungen nach der komplettierenden Thyreoidektomie lag bei 33,3% ( $n=16/48$ ). Permanente Schädigungen wurden in 10,4% d. F. registriert ( $n=5/48$ ). Die absoluten und relativen Häufigkeiten eines transienten bzw. permanenten Hypoparathyreoidismus nach den Primär- und den Sekundäreingriffen sind in **Tabelle 19** dargestellt.

**Tabelle 19:** Häufigkeit eines transienten bzw. permanenten Hypoparathyreoidismus ( $n=60$ )

	Gruppe A				Gruppe B		Gesamt	
	Primäroperation		Komplettierende Thyreoidektomie		n	%	n	%
Hypoparathyreoidismus	n	%	n	%				
Keiner	48	94,1	30	58,8	7	77,8	34	56,7
Transient	3	5,9	16	33,3	2	22,2	21	35
Permanent	0	0	5	10,4	0	0	5	8,3

Die Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus wurde in der Regel (n=3/5; 60%) mit Calcium- und Vitamin D-Präparaten (Rocaltrol®, AT 10®) behandelt. Jeweils einmal wurde nur ein Calcium bzw. ausschließlich ein Vitamin D-Präparaten rezeptiert.

In **Tabelle 20** sind die absoluten und relativen Häufigkeiten von permanenten Komplikationen bei Patienten mit komplettierender Thyreoidektomie zusammengefaßt.

**Tabelle 20:** Häufigkeit von permanenten Komplikationen bei Patienten mit komplettierender Thyreoidektomie (Gruppe A; n=47)

	Häufigkeit	
	n	%
Keine	29	61,7
Nur Parese (permanent)	13	27,7
Nur Hypoparathyreoidismus (permanent)	3	6,4
Parese + Hypoparathyreoidismus (permanent)	2	4,3

Ein Patient mußte nach der komplettierenden Thyreoidektomie wegen einer Blutung operativ versorgt werden. Kein Patient verstarb perioperativ an den im Rahmen dieser Studie untersuchten Schilddrüsenoperationen.

### 5.3 Komplikationshäufigkeit in den Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B

Die beiden Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B unterschieden sich signifikant nur im operativen Prozedere: Subtotale Schilddrüsenoperation vs. Thyreoidektomie mit adjuvanter Radiojodtherapie als definitive Therapie. Die Untergruppe von A wird als A<sup>U</sup> bezeichnet (s. auch „Material und Methoden“, Kapitel 4). Diese Untergruppe und die Gruppe B eignen sich für eine vergleichende Analyse der Komplikationshäufigkeiten und der Le-

bensqualität. Die gemeinsamen und unterschiedlichen Merkmale sind in **Tabelle 21** noch einmal dargestellt.

**Tabelle 21:** Merkmale der Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B

Untergruppe A <sup>U</sup>	Gruppe B
Tumorart: Papilläres Karzinom	
TNM- Stadium: T1/2 N0 M0	
Primäreingriff: Partielle Schilddrüsenentfernung	
Risikogruppe (AMES-Klassifikation): Niedriges Risiko	
Komplettierende Thyreoidektomie	<b>Keine</b> komplettierende Thyreoidektomie

Im folgenden soll die Häufigkeit der operationsbedingten Komplikationen an diesem Patientengut näher untersucht werden. Für die Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B ergeben sich die in **Tabelle 22** dargestellten Komplikationshäufigkeiten.

**Tabelle 22:** Komplikationshäufigkeit in den Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B (n=28)

	Untergruppe A <sup>U</sup>				Gruppe B			
	Permanente Rekurrensparese		Permanenter Hypo- parathyreoidismus		Permanente Rekurrensparese		Permanenter Hypo- parathyreoidismus	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Nein	13	81,3	16	84,2	5	100	9	100
Ja	3	18,8	3	15,8	0	0	0	0
Gesamt	16	100	19	100	5	100	9	100

Obwohl beide Komplikationen jeweils nur in der Patientengruppe mit sekundärer Thyreoidektomie ( $A^U$ ) vorkamen, war der Unterschied nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test;  $p=0,296$  für Hypoparathyreoidismus/Laborwerte  $n=28/28$ ;  $p=0,421$  für Rekurrensparese/ HNO-Befunde  $n=21/28$ ).

Betrachtet man in der Untergruppe  $A^U$  die Art der Voroperation bei sekundärer Thyreoidektomie (Hemithyreoidektomie/Knotenexstirpation versus subtotale Strumaresektion), ergibt sich für die Paresehäufigkeit ein ähnliches Ergebnis: Alle Paresen ( $n=3/28$ ) kamen nur bei Patienten vor, die primär mit einer mindestens einseitigen subtotalen Strumaresektion (= mehrfache Nervenexposition) operiert worden waren ( $p=0,295$  im Chi-Quadrat-Test). Die Kriterien zur Einteilung der primären, subtotalen Schilddrüsenoperationen nach der Exposition bzw. potentiellen Gefährdung des N. recurrens und der Nebenschilddrüsenkörperchen sind in „Material und Methoden“ (Kapitel 5) dargestellt. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus kam zweimal in der Gruppe mit einmaliger und einmal in der Gruppe mit mehrfacher Exposition des N. recurrens vor ( $p=0,704$ ; Chi-Quadrat-Test). Für diese Komplikation läßt sich in unserem Patientengut kein Zusammenhang zwischen Voroperation und Häufigkeit erkennen.

Insgesamt wurden in der Vergleichsgruppe  $A^U$  bei seitengetrennter Betrachtung 13 Knotenexstirpationen durchgeführt. Im Rahmen der komplettierenden Thyreoidektomie kam es in diesen Fällen zu keiner permanenten Rekurrensparese auf der Seite der Knotenexstirpation.

Auch bezüglich des Intervalls zwischen Primär- und Sekundäreingriff ergab sich im Vergleich zur Art des Primäreingriffs ein ähnliches Bild: Für Hypoparathyreoidismus ist kein Zusammenhang erkennbar (zweimal kommt es unter den Patienten, die mehr als 7 Tage nach dem ersten Eingriff thyreoidectomiert wurden, zu einem permanenten Hypoparathyreoidismus), während die Rekurrensparesen ( $n=3/19$ ) ausschließlich in der Gruppe mit einem Intervall größer als 7 Tage vorkam. Auch dieses Ergebnis war aber statistisch nicht signifikant ( $p=0,185$ ; Chi-Quadrat-Test).

Ebenfalls eine Tendenz, aber kein signifikantes Ergebnis ergab sich für den Zusammenhang zwischen dem Ort des Primäreingriffes und der Komplikationshäufigkeit: Komplikationen waren häufiger, wenn der Primäreingriff in einem auswärtigen Krankenhaus durchgeführt worden war ( $p=0,304$  für Rekurrensparese;  $p=0,222$  für Hypoparathyreoidismus; Chi-Quadrat-Test).

Die Operationsdauer der komplettierenden Thyreoidektomie war bei Patienten mit bzw. ohne Hypoparathyreoidismus nicht verschieden ( $p=0,654$ ; Test n. MANN-WHITNEY-HOUSTON). Bei der Pareserate war dagegen ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Operationsdauer gegeben: Komplettierende Thyreoidektomien mit postoperativer Rekurrensparese dauerten mit durchschnittlich 152 min. länger als Operationen ohne eine operativ bedingte, permanente Stimmbandschädigung mit 57,5 min. ( $p=0,009$ ; Test n. MANN-WHITNEY-HOUSTON).

## **6. Postoperative Tumormanifestationen und Überlebenszeiten**

### **6.1 Nachsorgestatus**

Von 60 untersuchten Patienten waren 52 bei Abschluß der Studie am Leben (86,7%). Von diesen 52 Patienten nahmen 30 bis zum Stichtag am Nachsorgeprogramm der Universitätskliniken Münster teil (57,7%). Bei 15 Patienten ist die Überwachung abgebrochen oder beendet worden (28,8%), bei sieben Patienten (13,5%) war der Nachsorgestatus unklar.

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum bezogen auf alle Patienten betrug acht Jahre und zwei Monate. Die Spannweite reichte von 10 Monaten bis 15 Jahre. Die Patienten der Gruppe A wurden im Durchschnitt acht Jahre und vier Monate, Patienten der Gruppe B sieben Jahre und vier Monate nachbeobachtet. Unter den bei Abschluß der Untersuchung noch lebenden Patienten lag die mittlere Beobachtungsdauer bei acht Jahren und neun Monaten.

Zur Definition der postoperativen Ereignisse siehe „Material und Methoden“ (Kapitel 6). Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen, wurden in der Analyse der postoperativen Tumormanifestationen nur Patienten mit einem primären Schilddrüsentumor berücksichtigt. Eine Patientin mit einer Schilddrüsenmetastase eines Nierenzellkarzinoms wurde ausgeschlossen.

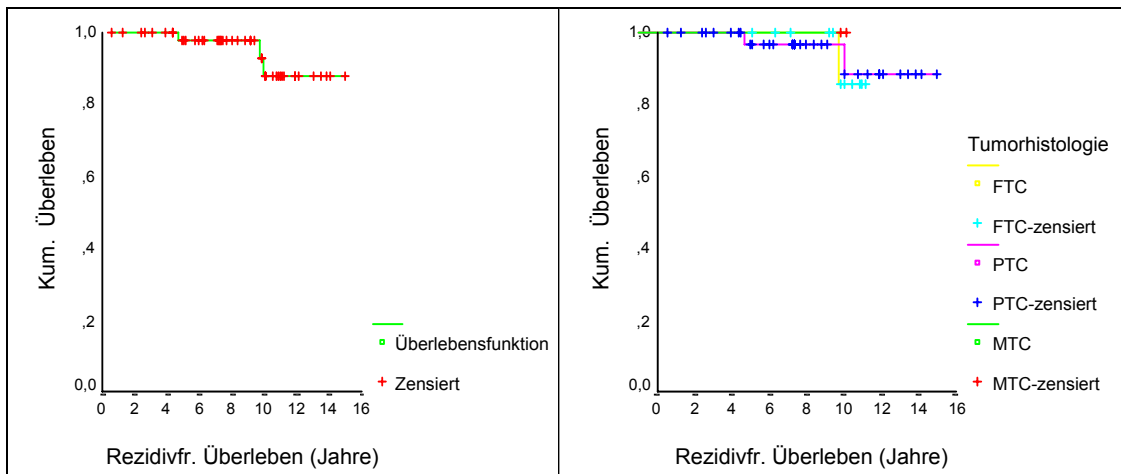
### **6.2 Postoperative Tumormanifestationen (Rezidive)**

Von 59 in die Analyse eingeschlossenen Patienten zeigten 20,4% (n=12) eine oder mehrere postoperative Manifestationen des Schilddrüsentumors. Entsprechend den Definitionen wurden drei Ereignisse als Rezidiv (5,1%) und neun als Tumorprogression (15,3%) gewertet.



Unter Ausschluß der Patienten mit Tumorprogression (n=9) ergab sich nach 15 Jahren eine Quote für rezidivfreies Überleben von 87,8% (Methode nach KAPLAN-MEIER; s. **Diagramm 13**).

Zwei der drei Tumorrezidive ereigneten sich bei Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom (PTC). Die 10-Jahres-Rate für das rezidivfreie Überleben lag somit bei 88,4%. Eine Patientin mit einem Rezidiv hatte ein follikuläres Karzinom (FTC; rezidivfreie Überlebensrate nach 10 Jahren 85,7%). Bei den medullärem Karzinomen (MTC) trat innerhalb von 10 Jahren kein Rezidiv auf. Das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie ist in **Diagramm 14** dargestellt.



**Diagramm 13:** Rezidivfreies Überleben nach der Methode von KAPLAN-MEIER; 5- / 10- / 15-Jahres-Rate = 97,6 / 87,8% / 87,8%; n=50)

**Diagramm 14:** Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie (Methode nach KAPLAN-MEIER; 10-Jahres-Rate PTC =88,4%; FTC=85,7%; MTC=100%; n=50)

Die Rezidive manifestierten sich in zwei Fällen als Lymphknotenmetastase und in einem Fall als Fernmetastase (Sternum). Die Lymphknotenmetastasen wurden nach ca. 4 ½ und 10 Jahren diagnostiziert. Die Fernmetastase im Sternum wurde nach ca. 9 ½ Jahren klinisch manifest. Alle drei Patienten hatten jeweils nur ein Rezidiv und waren bei Abschluß der Studie in kompletter Remission.

Unter den Tumorprogressionen waren Lymphknotenmetastasen am häufigsten (n=5/9;55,6%). Außerdem wurden je zweimal lokale Tumorprogression (einmal in Kombination mit einer Lymphknotenmetastasenprogression) und progrediente Fernmetastasen gefunden. Die Lokalisation der Rezidive und Tumorprogressionen mit den absoluten und relativen Häufigkeiten ist in **Tabelle 23** dargestellt.

**Tabelle 23:** Postoperative Tumormanifestationen (n=12)

	Tumormanifestation			
	Rezidiv		Tumorprogression	
	Anzahl	%	Anzahl	%
lokal	0	0	1	11,1
Lymphknotenmetastase	2	66,7	5	55,6
Fernmetastase	1	33,3	2	22,2
lokal + LK-Metastase	0	0	1	11,1
Gesamt	3	100	9	100

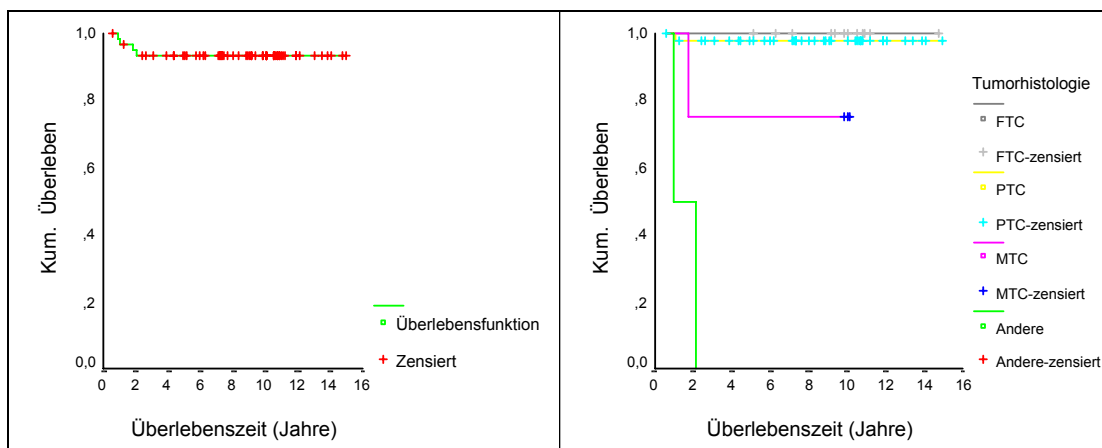
In den homogenen Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B kam es nur in Untergruppe A<sup>U</sup> (Patienten mit komplettierender Thyreoidektomie) zu einem Rezidiv (Lymphknotenmetastase). Es ereignete sich nach knapp zehn Jahren. Damit ergibt sich in für diese Vergleichsgruppe ein 15-Jahres-Wert für rezidivfreies Überleben von 83,3% (Methode nach KAPLAN-MEIER). In der Patientengruppe ohne Thyreoidektomie (Gruppe B) kam es zu keinem Rezidiv.

Zu einer Tumorprogression kam es bei keinem Patienten aus den beiden Vergleichsgruppen.

### 6.3 Überlebenszeiten

Acht von 60 in diese Studie aufgenommenen Patienten sind von Beginn des Untersuchungszeitraums bis zum 1.8.1999 verstorben. Vier verstarben an den Folgen des Schilddrüsenkarzinoms, vier aus anderen Gründen. Die schilddrüsentumorspezifische Überlebenskurve ist in **Diagramm 15** dargestellt.

Histologisch zeigten die am Schilddrüsenkarzinom verstorbenen Patienten jeweils einmal ein papilläres (tumorassoziierte 5- und 10-Jahres-Überlebensrate 97,5%), einmal ein medulläres (bei vier Patienten 5- und 10-Jahres-Überlebensrate 75%), ein anaplastisches Karzinom und eine Metastase eines Hypernephroms (bei jeweils einer Patientin 5- und 10-Überlebensrate 0%). Kein am Tumor verstorbener Patient hatte ein follikuläres Karzinom (s. auch **Diagramm 16**). Für die differenzierten Karzinome (papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom) zusammen ergab sich eine 5- bzw. 10- Überlebensrate von 98,1%.



**Diagramm 15:** Tumorbedingte Sterbefälle im gesamten Patientengut (Methode n. KAPLAN-MEIER; 5-/10-/15-Überlebensrate=93,2%; n=60)

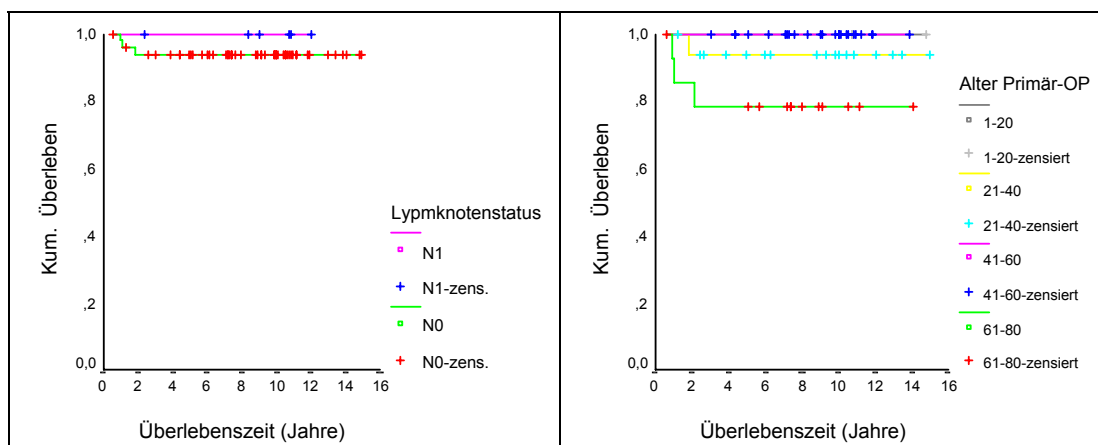
**Diagramm 16:** Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Tumorhistologie (Methode n. KAPLAN-MEIER; n=60)

Einer der vier am Schilddrüsenkarzinom verstorbenen Patienten hatte primär Tumorstadium III, zwei Stadium IV (zur Einteilung der Tumorstadien nach Smedal s. auch Kapitel „Material und Methoden“, Tab. 13). Die Patientin mit einer Metastase eines Nierenkarzinoms war nach diesem Schema nicht klassifizierbar, da sich die Einteilung nur auf primäre Schilddrüsenkarzinome anwenden läßt.

Im Gesamtkollektiv waren alle Patienten des Tumorstadiums I (n=44) und II (n=5) am Leben. Die Tumorstadien III und IV fanden sich nur bei Patienten mit Thyreoidektomie (Gruppe A). Von sieben Patienten mit Stadium III ist einer nach 9 Monaten verstorben (n=1/7;14,3%). Von drei Patienten mit Stadium IV sind zwei nach 11 Monaten bzw. 21 Monaten verstorben (n=2/3;66,6%).

Wie oben erwähnt (s. Kapitel 4), wurden im primären Staging bei sechs Patienten regionale Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Alle hatten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom. Keiner dieser sechs Patienten ist bis zum Abschluß der Studie am Tumor verstorben (5- und 10-Jahres-Überlebensrate 100%). Siehe hierzu auch **Diagramm 17**. Die Patientin mit einem papillären Karzinom, die ca. 1 Jahr nach Diagnose am Tumor verstorben ist, war nach dem TNM-Schema als T4N0M1 klassifiziert worden. Sie verstarb an den Folgen von Schädelmetastasen.

Drei der vier Todesfälle, die mit dem Schilddrüsenkarzinom in direktem Zusammenhang standen ereigneten sich in der Altersgruppe der 61 bis 80jährigen Patienten (5- und 10-Jahres-Überlebensrate 87,5%). Ein Todesfall ereignete sich in der Gruppe der 21 bis 40 Jährigen. Bei den Patienten bis 20 Jahre bzw. von 41 bis 60 Jahre verstarb kein Patient aufgrund des Schilddrüsenkarzinoms. Alle vier aufgrund des Tumors verstorbenen Patienten waren bei insgesamt weniger Männern im Kollektiv weiblich (5- und 10-Jahres-Überlebensrate 91,2%). Die Altersabhängigkeit der Überlebensrate ist in **Diagramm 18** dargestellt.



**Diagramm 17:** Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom primären Lymphknotenstatus (Methode n. KAPLAN-MEIER; N1=lymphknotenpositiv/N0=lymphknotennegativ; n=60)

**Diagramm 18:** Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Alter bei Therapiebeginn (Methode n. KAPLAN-MEIER; Einteilung in vier Altersgruppen; n=60)

Die Todesfälle bei Patienten mit einem primären Schilddrüsenkarzinom waren alle drei auf eine Progression des Tumors zurückzuführen (einmal lokaler Progreß, zweimal Progreß von Fernmetastasen). Die Patienten mit einem Rezidiv sind aktuell alle tumorfrei am Leben.

Der tumorassoziierte Todesfall unter den differenzierten Karzinomen ereignete sich in der Hochrisikogruppe (klassifiziert nach der AMES-Klassifikation; s. „Material und Methoden“, Tab.11). Vier Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, die in ebenfalls in die Hochrisikogruppe eingestuft wurden, waren bei Studienabschluß am Leben. Somit ergibt sich unter ihnen eine 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate von 80%.

Alle schilddrüsentumorassoziierten Todesfälle ereigneten sich in der Gruppe A (komplettierende Thyreoidektomie) innerhalb von 2 ½ Jahren. Für diese Gruppe ergibt sich 5- und 10-Jahres-Überlebensrate von 92,1%. In der Gruppe B verstarb kein Patient am Schilddrüsenkarzinom. Drei Patienten verstarben aus anderen Ursachen (n=3/9; 33,3%).

Unter den Patienten mit kleinen papillären Karzinomen ohne Metastasen (Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B) kam es unabhängig vom therapeutischen Prozedere zu keinem tumorbedingten Todesfall. In der Gruppe B starben drei Patienten an anderen, nicht tumorassoziierten Ursachen. Alle Patienten der Untergruppe A<sup>U</sup> waren bei Studienabschluß am Leben.

## 7. Lebensqualität

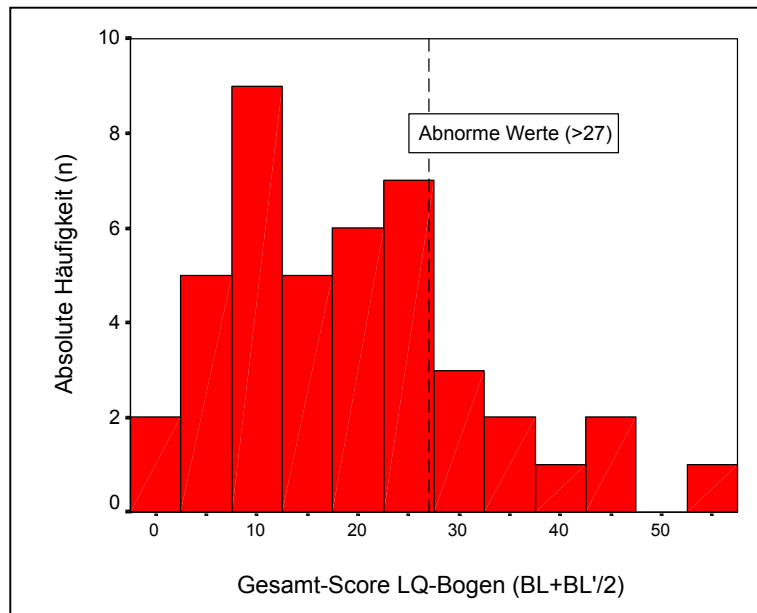
### 7.1 Fragebogenrücklauf

Mit 43 von 52 konnte ein großer Anteil der noch lebenden Patienten durch die Bögen zur Lebensqualität befragt werden (Rücklauf= 83%). Ein Teil der Patienten wurde im Rahmen eines Nachuntersuchungstermins, die anderen schriftlich befragt.

In der Gruppe A, in der die Patienten sekundär thyreoidektomiert worden waren, konnte die Lebensqualität bei 38 von 46 noch lebenden Patienten per Fragebogen erhoben werden, in der Gruppe B (nur ein operativer Eingriff) bei fünf von sechs Patienten (Rücklauf jeweils 83%).

### 7.2 Analyse allgemeine Lebensqualität

Der Mittelwert der Gesamtpunktwerte (gemessen als  $B-L + B-L' / 2$ ; s. auch „Material u. Methoden, Kapitel 7) nach der Beschwerdenliste von V. ZERSSSEN betrug für alle Patienten 19,08 ( $s=12,61$ ; Median=20,0) und liegt damit im Bereich der 71%-Perzentile der gesunden Vergleichsgruppe (Eichstichprobe). Das heißt, daß in der Vergleichsgruppe 29% der Patienten höhere Werte bzw. höhergradige Beschwerden aufwiesen als der Durchschnitt der Schilddrüsenkarzinompatienten dieser Studie. Die Werte der Teilbögen der Beschwerdenliste (B-L und B-L') und der durchschnittliche Gesamtpunktwert ( $B-L + B-L' / 2$ ) für das Gesamtkollektiv können **Tabelle 24** entnommen werden. Die Mittelwerte für B-L (19,65) und B-L' (18,51) waren nur gering verschieden. Dies bestätigt die Autorenangabe über die Parallelität der beiden Beschwerdenlisten (202). Mithin ist dieses wichtige Qualitätskriterium auch in unserem Patientengut reproduzierbar. Die Häufigkeitsverteilung der Gesamtpunktwerte der Fragebögen ist in **Diagramm 19** dargestellt.



**Diagramm 19:** Häufigkeitsverteilung der Gesamtpunktwerte der Beschwerdenliste (n=43)

**Tabelle 24:** Ergebnisse der Beschwerdenlisten B-L und B-L'

	Rohpunkte B-L	Rohpunkte B-L'	Gesamtpunktwert (B-L+B-L'/2)
Anzahl n	43	43	43
Minimum	0	0	0
Maximum	55	50	52,5
Mittelwert	19,65	18,51	19,08
Standardabweichung	13,29	12,72	12,61

Die Gruppe B (keine komplettierende Thyreoidektomie; Schilddrüsenrestgewebe posttherapeutisch vorhanden) hatte mit 17,1 (s=7,55) einen etwas geringeren Mittelwert als die Gruppe A mit 19,34 (s=13,19). Dies würde einer relativ höheren allgemeinen Le-

bensqualität entsprechen. Der Unterschied war statistisch nicht relevant ( $p=0,927$ ; Test n. MANN-WHITNEY-HOUSTON).

Innerhalb des Gesamtkollektivs und innerhalb der Gruppe A war kein Zusammenhang zwischen der allgemeinen Lebensqualität und der Schilddrüsenhormondosis zu erkennen (Pearson-Rangkorrelationskoeffizient= 0,061 bzw. 0,057). Es war auch keine Abhängigkeit der Lebensqualität von laborchemischen Parametern (Hyperthyreose, TSH-Suppression unter Nachweisgrenze) zu erkennen.

Wenn man die Patienten mit bzw. ohne permanenten Hypoparathyreoidismus sowie mit oder ohne permanente Rekurrensparese vergleicht, wiesen die Patienten mit Komplikation niedrigere Gesamtpunktwerte auf. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht relevant. Auch der Vergleich des mittleren Gesamtpunktwertes der Patienten mit permanenter Komplikation (unabhängig von der betroffenen Struktur) mit dem Wert von Patienten ohne Komplikation ergab ein ähnliches Ergebnis (s. **Tabelle 25**).

**Tabelle 25:** Allgemeine Lebensqualität in Abhängigkeit von operativ bedingten, dauerhaften Komplikationen (n=43)

		Gesamtpunktwert (B-L+B-L'/2)			
		Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabw.
Hypoparathyreoidismus	Ja	19,28	0	52,5	13,01
	Nein	17,13	4	23,5	8,87
Rekurrensparese	Ja	20,37	0	52,5	12,99
	Nein	14,5	1	36,5	12
Hypoparathyreoidismus und / oder Rekurrensparese	Ja	20,57	0	52,5	13,26
	Nein	16	1	36,5	10,96



Es wurde auch die allgemeine Lebensqualität bei den Patienten mit einem kleinen, papillären Schilddrüsenkarzinom (Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B) untersucht. Der Mittelwert lag in diesem Kollektiv (n=28) bei 18,94 (s=11,9; Median=20,0) und war damit nur unwesentlich niedriger als im gesamten Patientengut. Die beiden Vergleichsgruppen zeigten Mittelwerte von 19,65 für A<sup>U</sup> (s=13,4) und 17,2 für B (s=7,55). Der Unterschied war statistisch nicht relevant (p=0,849; Test n. MANN-WHITNEY-HOUSTON).

Auch zwischen den Patienten mit bzw. ohne Komplikationen zeigten sich in dem Subkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede in der allgemeinen Lebensqualität. Während der Mittelwert für Patienten mit einem permanenten Hypoparathyreoidismus geringfügig höher als in der Vergleichsgruppe lag, waren die Werte für Rekurrensparese und Komplikation (allgemein) in Analogie zu den Ergebnissen im gesamten Patientengut bei den Patienten mit Beeinträchtigung nicht signifikant niedriger.

### **7.3 Analyse Einzelbeschwerden (Itemanalyse)**

Die Punktwerte einiger Einzelbeschwerden von Patienten mit bzw. ohne einseitige Rekurrensparese wurden miteinander verglichen. Patienten mit einer beidseitigen Rekurrensparese wurden wegen der besonderen Symptomatik und der geringen Fallzahl von dieser Analyse ausgenommen. Für die statistische Analyse nach dem Chi-Quadrat-Test (n. PEARSON) wurden die Merkmale dichotomisiert: 0 (gar nicht) und 1 (kaum) wurden als nicht relevant, 2 (mäßig) und 3 (stark) wurden als relevant in bezug auf die Beschwerde gewertet.

Bezüglich einer einseitigen Rekurrensläsion möglicherweise relevante Beschwerden in der Beschwerdenliste (B-L/ B-L<sup>‘</sup>) und in dem von uns konzipierten Beschwerdelisten-Ergänzungsbogen (B-E) wurden unter Zuhilfenahme der Literatur definiert (s. auch „Material u. Methoden“, Kapitel 7). Als typische Befunde, die direkt postoperativ auftreten könnten (in unserer Studie retrospektiv anhand einer Vorher-Nachher-Frage erhoben), wurden „anfallsweise Atemnot“, „Heiserkeit“ und eine „schwache Stimme“ beschrieben. Beschwerden wie „chronisch anfallsweise Atemnot“, „chronische Heiser-

keit“, „chronisch schwache Stimme“, „chronischer Husten“ und „Probleme beim Singen“ finden sich nach den Recherchen häufig bei Patienten mit dauerhaft bestehender, einseitiger Rekurrensparese. Sie können als Langzeitparameter angesehen werden.

In der Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Beschwerdeintensität zwischen Patienten mit bzw. ohne einseitige Rekurrensparese nur für „chronische Heiserkeit“ ( $p=0,038$ ; Chi-Quadrat-Test n. PEARSON). Tendentiell, aber statistisch nicht signifikant, war auch ein Unterschied für „postoperative Heiserkeit“ ( $p=0,157$ ) und „postoperativ schwache Stimme“ zu erkennen ( $p=0,056$ ; beides Chi-Quadrat-Test n. PEARSON). Die Mittelwerte mit Standardabweichungen sind in **Tabelle 26** dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede sind hervorgehoben.

**Tabelle 26:** Beschwerden bei Patienten mit einseitiger permanenter Rekurrensparese (n=38)

		Einseitige Rekurrensparese	
		nein	ja
Postop. anfallsweise	Mittelwert	,14	0
Atemnot	Standardabweichung	,52	0
Postop. Heiserkeit	Mittelwert	,66	1,56
	Standardabweichung	,97	1,42
Postop. schwache Stimme	Mittelwert	,72	2
	Standardabweichung	1	1,12
Chronisch anfallsweise	Mittelwert	,47	,44
	Standardabweichung	,90	,88
<b>Chronische Heiserkeit</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>,60</b>	<b>1,44</b>
	<b>Standardabweichung</b>	<b>,81</b>	<b>1,24</b>
Chronisch schwache Stimme	Mittelwert	,63	1
	Standardabweichung	,85	1,12
Probleme beim Singen	Mittelwert	1	1,33
	Standardabweichung	1,26	1,41
Chronischer Husten	Mittelwert	,60	,67
	Standardabweichung	,93	,87

Bezüglich eines permanenten Hypoparathyreoidismus wurden in der Analyse der Einzelbeschwerden nur chronische (dauerhaft bestehende) Beschwerden untersucht (s. auch Material u. Methoden, Kapitel 7). Die Mittelwerte fast aller Beschwerden, die für permanenten Hypoparathyreoidismus als typisch beschrieben sind, waren bei betroffenen und gesunden Patienten kaum verschieden. Ein wesentlicher Unterschied konnte nur für das Symptom „Muskelkrämpfe“ beobachtet werden. In der Analyse nach der oben beschriebenen Methode war das Ergebnis signifikant ( $p=0,01$ ; Chi-Quadrat-Test n. PEARSON). Die Mittelwerte der untersuchten Parameter und die entsprechenden Standardabweichungen sind in **Tabelle 27** aufgelistet. Statistisch signifikant unterschiedliche Beschwerden sind hervorgehoben.

**Tabelle 27:** Beschwerden bei Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus (n=43)

		Hypoparathyreoidismus	
		nein	ja
Launenhaftigkeit	Mittelwert	,69	,50
	Standardabweichung	,83	,58
Leibschmerzen	Mittelwert	,67	1
	Standardabweichung	,81	,82
<b>Muskelkrämpfe</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>,62</b>	<b>1,50</b>
	<b>Standardabweichung</b>	<b>,85</b>	<b>1</b>
Reizbarkeit	Mittelwert	1,08	,75
	Standardabweichung	,93	,96
Schwächegefühl	Mittelwert	,74	1
	Standardabweichung	1,02	1,15
Taubheitsgefühl	Mittelwert	,92	1
	Standardabweichung	1,06	,82
Trübe Gedanken	Mittelwert	,74	,50
	Standardabweichung	,97	1
Unruhe Beine	Mittelwert	,85	0
	Standardabweichung	1,04	0

In der Analyse der hyperthyreoten Symptomatik wurden Beschwerden untersucht, die als typisch für einen erhöhten Schilddrüsenhormonspiegel gelten. In **Tabelle 28** sind die Beschwerden mit den entsprechenden Mittelwerten und Standardabweichungen der Vergleichsgruppe und des eigenen Patientengutes sowie die Mittelwertdifferenz der beiden Gruppen dargestellt. Beschwerden mit einem statistisch relevanten Unterschied sind hervorgehoben.

**Tabelle 28:** Hyperthyreote Symptomatik (n=43)

		Vergleichs- gruppe	Studien- Gruppe
Gewichtsabnahme	Mittelwert	,22	,42
	Standardabweichung	,57	,82
Herzklopfen, Herzjagen	Mittelwert	,81	,84
	Standardabweichung	,96	,97
<b>Hitze, Hitzewallungen</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>,55</b>	<b>1,12</b>
	<b>Standardabweichung</b>	<b>,89</b>	<b>1,16</b>
Innere Gespanntheit	Mittelwert	,68	,77
	Standardabweichung	,85	1,07
Innere Unruhe	Mittelwert	,91	1,23
	Standardabweichung	,97	1,07
Reizbarkeit	Mittelwert	1,01	1,05
	Standardabweichung	0,96	,92
<b>Schlaflosigkeit</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>,59</b>	<b>,95</b>
	<b>Standardabweichung</b>	<b>,89</b>	<b>1,05</b>
<b>Starkes Schwitzen</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>,73</b>	<b>1,33</b>
	<b>Standardabweichung</b>	<b>1</b>	<b>1,21</b>
Überempfindlichkeit Wärme	Mittelwert	,48	,74
	Standardabweichung	,85	1,07
<b>Zittern</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>,28</b>	<b>,51</b>
	<b>Standardabweichung</b>	<b>,62</b>	<b>,74</b>

Als Beschwerden mit statistischer Relevanz nach der oben erwähnten Definition erwiesen sich „Hitzewallungen“, „Schlaflosigkeit“, „Starkes Schwitzen“ und „Zittern“. Die meisten Mittelwerte der Vergleichsbevölkerung lagen im unteren Bereich des 95%-Konfidenzintervalls für die Mittelwerte unserer Patienten. Ein Unterschied ist möglich, läßt sich aber mit der Fallzahl von 43 Patienten in unserer Studie nicht statistisch belegen. Nur für die Symptome „Herzklopfen/Herzjagen“, „Reizbarkeit“, „Mattigkeit“ und „Innere Gespanntheit“ war ein Unterschied zwischen der Patientengruppe und der Normalbevölkerung sehr unwahrscheinlich. Die Mittelwerte lagen in diesen Fällen im mittleren Bereich des 95%-Konfidenzintervalls.

In den Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B ergaben sich höhere Mittelwerte für die Beschwerden, die in Zusammenhang mit einer Rekurrensparese oder einer Nebenschilddrüsenunterfunktion stehen könnten (z.B. Heiserkeit, Probleme beim Singen, Muskelkrämpfe), nur bei den sekundär thyreoidektomierten Patienten (A<sup>U</sup>). Bezüglich der hyperthyreoten Symptomatik zeigten sich tendenziell höhere Mittelwerte bei den Patienten mit Schilddrüsenrest (B). Für keine der Itemanalysen ergab sich jedoch eine statistische Relevanz.

## Diskussion

Die Operation steht in der Regel bei Schilddrüsenkarzinomen am Beginn des therapeutischen Prozedere. Die Thyreoidektomie ist in der Behandlung der medullären und anaplastischen Karzinome bei kurativer Zielsetzung aufgrund der schlechten Prognose dieser Tumoren sowie fehlender Therapieoptionen kaum umstritten (4,10,32,38,70,92,134).

Im Gegensatz hierzu wird das therapeutische, insbesondere das operative Vorgehen bei den differenzierten papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen mit günstiger Prognose kontrovers diskutiert. Insbesondere die Notwendigkeit einer Thyreoidektomie beim papillären Karzinom ist umstritten (3,14,15,20,21,27,28,31,36,50,63,64,93,128,136,152,165,177,179,205).

Die Befürworter einer zurückhaltenden Chirurgie sehen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen unter bestimmten Bedingungen eingeschränkt radikale Resektionsverfahren als ausreichend an. Neben der nicht eindeutig nachgewiesenen Prognoseverbesserung führen sie die erhöhte Komplikationsrate nach Thyreoidektomie als Argument für eine eingeschränkt radikale Operation an (14,15,70,128).

Viele Autoren sehen in der Thyreoidektomie die optimale Therapie der meisten, auch der unkomplizierten papillären Schilddrüsenkarzinome (57,177,178,196). CLARK ET AL sind Befürworter des radikalen chirurgischen Vorgehens. Für sie ist in Einzelfällen von papillären und follikulären Karzinomen die Hemithyreoidektomie ausreichend. Grundsätzlich sehen sie aber die totale Thyreoidektomie als das Verfahren der ersten Wahl an. Nach ihrer Meinung ist diese Operation durch erfahrene Chirurgen mit einer minimalen Morbidität durchzuführen. In ihrer Studie mit 160 Patienten trat kein Fall einer permanenten, operativ bedingten Rekurrensparese und nur eine Fall eines (vermeidbaren) Hypoparathyreoidismus auf (28). HAMMING ET AL sehen die totale Thyreoidektomie mit konsekutiver Radiojodtherapie ebenfalls als Standard an (70).

Mehr noch als bei einem einseitigen Eingriff stellt sich die Frage nach der Indikation zur Thyreoidektomie, wenn ein zweiter Eingriff zur Schilddrüsenentfernung bei primär nicht diagnostiziertem, inapparentem Schilddrüsenkarzinom notwendig wäre. Diesbezüglich wird die hohe Komplikationsrate einer Reoperation als Argument für ein zurückhaltendes Vorgehen angeführt. In Anbetracht der Morbiditätsrate sowie der im allgemeinen guten Prognose der differenzierten Karzinome befürworten SHAHA ET AL für die meisten Fälle das Belassen von Schilddrüsenresten (189). Andere Autoren sehen das Argument einer hohen Komplikationsrate auch bezüglich einer sekundären Thyreoidektomie als nicht gerechtfertigt an. Zum einen sei die Morbidität nur unwesentlich erhöht. Zum anderen gewährleiste die Thyreoidektomie ein wesentlich größeres Maß an Sicherheit (36,51,113,155).

An unserer Klinik sind in der Zeit von 1984 bis 1994 insgesamt 60 Schilddrüsenkarzinompatienten behandelt worden, die primär mit einem subtotalen Verfahren an der Schilddrüse operiert wurden. Von diesen wurden die meisten (n=51) sekundär thyreoidektomiert, während bei 9 Patienten auf die Thyreoidektomie verzichtet und ein unterschiedlich großer Schilddrüsenrest belassen wurde.

Im folgenden sollen die verschiedenen Aspekte des Patientengutes im Hinblick auf das operative Vorgehen, die operativ bedingten Komplikationen sowie die Lebensqualität diskutiert und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen werden. Die Effizienz der prä- bzw. intraoperativen Diagnostik beeinflusst wesentlich das therapeutische Prozedere. Aus diesem Grund wird eine Analyse der Diagnostik den oben genannten Themen vorangestellt.

### **1. Prä- und intraoperative Diagnostik**

Das durchschnittliche Alter bei Therapiebeginn war in unserem Patientengut 46 Jahre und entspricht damit ungefähr dem Mittelwert anderer Untersuchungen (28,36,128,142). LEVIN ET AL geben für Schilddrüsenkarzinompatienten, die zweizeitig operiert wurden, ein vergleichbares Durchschnittsalter von 45 Jahren (113). Auch

die Spannweite von 7 bis 76 Jahren (s. „Ergebnisse“, Diagramm 1) umfaßt ein ähnliches Altersspektrum wie bei anderen Autoren (36,128).

Der Anteil der Frauen liegt nach Literaturangaben bei differenzierten und medullären Schilddrüsenkarzinomen zwischen 70 und 80% (28,36,62,112,128). Diese Geschlechterverteilung läßt sich mit 76,7% auch in unserem, selektierten Untersuchungsgut reproduzieren.

Das Wachstum eines oder mehrerer Knoten ist häufig das einzige Symptom eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (168). McCONAHEY gibt in einer großen Studie zu den papillären Karzinomen eine relative Häufigkeit eines präoperativen Knotenwachstums von 77%, BRENNAN in einer Untersuchung zum follikulären Karzinom sogar eine von 97% an (14,128). Auch in unserem Patientengut mit überwiegend differenzierten Karzinomen war präoperativ ein Knotenwachstum bei ca. 78% der Patienten nachweisbar und stellte das häufigste Präsentationssymptom dar (s. „Ergebnisse“, Kapitel 1.2). Erwartungsgemäß hatten daher die meisten der hier untersuchten Patienten auch histologisch eine Struma colloidosa nodosa (s. „Ergebnisse“, Kapitel 4).

RICCABONA teilt die variable, klinische Symptomatik der Patienten in vier Typen ein (zu den Einteilungskriterien s. „Zielgerichtete Problematik“, Tab.11). Wir können seine Ergebnisse bestätigen, nach denen der Typ 2 (langsameres Knotenwachstum) bei den differenzierten (papillären und follikulären) Schilddrüsenkarzinomen weitaus am häufigsten vorkommt (168).

Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang der relativ große Anteil von 12% zufällig gefundener Karzinome in unserem Patientengut. Kleine, inzidentelle Schilddrüsenkarzinome ohne nachweisbares Knotenwachstum entsprechen dem Typ 4 der RICCABONA-Einteilung (s. auch „Ergebnisse“, Diagramm 2). Die überdurchschnittliche Häufung beruht am ehesten auf der Selektion des Patientenguts: Patientenkollektive mit vielen primär subtotal operierten Schilddrüsenkarzinomen haben häufiger kleine inapparente Karzinome, die der präoperativen Diagnostik entgehen, als Patientengruppen mit primärer Thyreoidektomie.



Das wichtigste Verfahren zur morphologischen Beurteilung eines Schilddrüsenknotens ist die Sonographie. Vorteile der Sonographie sind die fehlende Strahlenbelastung und die einfache Wiederholbarkeit. Einschränkungen bestehen in der Abhängigkeit von den Fähigkeiten des Untersuchers sowie in der geringen Spezifität der Ergebnisse (127,168,209). Nach der Literatur stellt sich ein maligner Schilddrüsenknoten in der Sonographie am häufigsten echoarm dar (115,168,193). Auch in unserem Patientengut war der Tumorherd in 61% der Fälle echoarm (s. „Ergebnisse“, Diagramm 3).

In der Szintigraphie zeigen Schilddrüsenkarzinome in  $\frac{3}{4}$  der Fälle eine verminderte Anreicherung. In ca. 5% ist die lokale Aktivität erhöht und in ca. 20% zeigt die Szintigraphie keine Auffälligkeiten (14,128,149,177). Unsere Untersuchung bestätigt diese Resultate weitgehend: Die Rate an „kalten“ oder „kühlen“ Knoten liegt bei 78% (s. „Ergebnisse“, Diagramm 4).

Die Sensitivität und Spezifität in der präoperativen Differentialdiagnostik eines verdächtigen Schilddrüsenknotens kann durch die Kombination der beiden wichtigen bildgebenden Verfahren erhöht werden: Ein bösartiger Tumor stellt sich typischerweise als szintigraphisch „kalter“ und sonographisch „echoarmer“ Knoten dar (193). Diese Befundkonstellation zeigte sich in unserem selektierten Kollektiv in der Hälfte der Fälle (s. „Ergebnisse“, Diagramm 5). Das heißt, daß bei jedem zweiten Patienten in unserem Patientengut in der Bildgebung kein typischer, karzinomverdächtiger Befund zu erheben war. Aus diesem Grund sollte auch bei untypischen Befunden in diesen Untersuchungen und weiter bestehendem Tumorverdacht die zytologische bzw. histologische Diagnose-sicherung angestrebt werden. Die Variabilität der Bildgebungsbefunde umfaßte bei den hier untersuchten Patienten die gesamte Bandbreite der sonographischen und szintigraphischen Befunde.

Ein häufig genutztes Verfahren zur Evaluation eines verdächtigen Schilddrüsenknotens ist die Feinnadelpunktion (FNP). Die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode liegt in der Literatur zwischen 89 und 99% (58,59,64,66,159). In dem hier untersuchten, selektierten Patientengut lag sie nur bei 36%. Die Ergebnisse der präoperativen Feinnadelpunktion sind in „Ergebnisse“, Diagramm 6, dargestellt. Die relativ niedrige Sensitivität

ist zum einen auf die Selektion des Patientengutes zurückzuführen und nicht als repräsentativ für Schilddrüsenkarzinompatienten im allgemeinen anzusehen. Zum anderen verdeutlicht es aber auch die Einschränkungen dieser Methode, die in Abhängigkeit vom Untersucher und von der Größe des Tumorherdes, sehr unterschiedliche Ergebnisse erbringen kann (58,59,61,159,173).

Die hier gefundenen Ergebnisse zeigen, daß in Analogie zu den bildgebenden Verfahren ein negativer Befund in der Feinnadelpunktion ein Karzinom nicht ausschließen kann. Ein operativer Eingriff ist daher in Fällen mit unklaren Befunden sinnvoll (58). Vor allem die Diagnose einer follikulären Neoplasie erfordert in der Regel die operative Gewebegewinnung (50,194). Wie in anderen Studien war auch in unserem Kollektiv ein fehlerhaftes oder nicht eindeutiges Ergebnis der Feinnadelpunktion ein häufiger Grund für eine subtotale Primäroperation mit evtl. folgender, sekundärer Thyreoidektomie (113).

Insgesamt wurde diese Untersuchung bei unseren Patienten im Vergleich mit anderen Studien eher selten eingesetzt (25 von 60 Patienten). Ein routinemäßiger Einsatz der Methode könnte die Anzahl inzidenteller, präoperativ nicht diagnostizierter Schilddrüsenkarzinome möglicherweise reduzieren.

Auch die Schnellschnittdiagnostik wurde mit nur 18% nicht sehr häufig in den Primäroperationen eingesetzt. In Analogie zur Feinnadelpunktion hätte ein häufigeres Anwenden dieses Verfahrens die Anzahl an sekundären Thyreoidektomien oder inadäquaten Primäroperationen eventuell vermindern können. Einschränkungen bestehen jedoch auch hier in der Diagnostik follikulärer Karzinome. Da die klassischen Malignitätskriterien wie Zellatypien und –polymorphismen auch bei Adenomen gefunden werden, sind der Durchbruch durch die Tumorkapsel und Gefäßeinbrüche, vornehmlich in kapselnahe Venengefäße entscheidend für die Diagnose einer malignen follikulären Neoplasie (65,108). Die definitive Diagnose kann daher in der Regel nur nach einer vollständigen histologischen Aufarbeitung gestellt werden.

Insgesamt wurde bei 49 % der reoperierten Patienten prä- oder intraoperativ eine zytologische bzw. histologische Diagnosesicherung angestrebt, wobei in 56 % d. F. ein falsch negatives Ergebnis vorlag (FNP 60 %; Schnellschnitt 44 %) . Trotz der relativ

hohen Rate an falsch negativen Ergebnissen hätte eine breitere Nutzung der präoperativen Feinnadelpunktion und der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung möglicherweise zu einer Reduktion der Reoperationsrate bzw. inadäquater Primäreingriffe mit einer geringeren Komplikationsrate beitragen können. Die große Anzahl unverdächtiger Befunde in diesen Verfahren verdeutlicht die Abhängigkeit vom Untersucher. Es ist aber zu berücksichtigen, daß das Patientengut selektiert ist, und die Reoperation häufig gerade wegen der falschen Befunde in der präoperativen Diagnostik notwendig wurde. Eventuell kann auch die von einigen Autoren empfohlene mehrfache Punktion eines verdächtigen Knotens die Sensitivität erhöhen. An einigen Beispielen in unserer Studie zeigte sich auch, daß der Tumorherd bei Struma nodosa in kleineren oder primär nicht suspekten Knoten zu finden sein kann.

## **2. Operative Therapie**

Nach den Angaben in der Literatur ist die häufigste Indikation für primäre Schilddrüsenoperationen in Kollektiven mit differenzierten Karzinomen das Wachstum eines, seltener mehrerer Knoten (14,36,128,177). Auch eine Hyperthyreose sowie eine symptomatische Struma werden als Operationsindikationen angegeben (51,177).

Im Hinblick auf die Operationsindikationen weist unsere Patientengruppe keine Besonderheiten auf (s. „Ergebnisse“, Tabelle 14). Lediglich die Häufigkeit malignomverdächtiger oder unklarer Befunde in der Feinnadelpunktion als Operationsindikation ist geringer als bei einigen Autoren, vor allem aus Nordamerika, wo die Feinnadelpunktion eine größere diagnostische Bedeutung hat als in Europa (28,36).

An unserer Klinik wurde nach der Feststellung eines Schilddrüsenkarzinoms in der Regel eine komplettierende Thyreoidektomie durchgeführt (n=51; Gruppe A). In einigen Fällen (n=9; Gruppe B) wurde bei kleinen unkomplizierten papillären Karzinomen auf die sekundäre Thyreoidektomie verzichtet.

Da ein Teil der Patienten mit kleinen papillären Karzinomen sekundär thyreoidektomiert sowie einer ablativen Radiojodtherapie zugeführt wurde (Untergruppe A<sup>U</sup>), während andere nicht nachoperiert wurden (alle Patienten der Gruppe B), lassen sich zwei

vergleichbare Untergruppen bilden, die sich im wesentlichen nur bezüglich des therapeutischen Procedere unterschieden (s. „Material und Methoden“, Kapitel 4 u. „Diskussion“, Kapitel 8).

Bei fast allen Patienten war eine Zweitoperation zur vollständigen Thyreoidektomie ausreichend. Bei drei Patienten der Gruppe A mußte zweimal nachoperiert werden. Der Grund lag bei einer Patientin in einer unklaren histologischen Diagnose nach der Erstoperation („Atypisches Adenom“). Hier ergab erst das zweite Präparat die definitive Diagnose eines follikulären Karzinoms. Zwei der drei Patienten wurden uns nach der auswärtig durchgeführten, komplettierenden Thyreoidektomie zugewiesen, da sich in der Untersuchung vor der Radiojodtherapie ein großes Schilddrüsenrestvolumen dargestellt hatte.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Bandbreite der primären, subtotalen Eingriffe bei inapparentem Schilddrüsenkarzinom groß ist (s. „Ergebnisse“, Diagramm 7). Die Resultate sind mit einer Studie vergleichbar, welche ebenfalls eine große Anzahl primär auswärtig operierter Patienten einschließt (51). Andere Untersuchungen, insbesondere in chirurgischen Abteilungen, in denen die Mehrzahl der Primär- und Sekundäreingriffe an einem endokrin-chirurgischen Zentrum durchgeführt wurden, sind im Rahmen der Primäreingriffe in der Regel Hemithyreoidektomien durchgeführt worden (36,113). Dieses Vorgehen wird bei prä- oder intraoperativem Karzinomverdacht, wie auch in unserer Klinik, als Standard angesehen (144,173).

Im Hinblick auf die Exposition und potentielle Gefährdung des N. recurrens und der Nebenschilddrüsenkörperchen bei zweizeitiger Thyreoidektomie kann man die Primäreingriffe in zwei Gruppen einteilen: Zu Eingriffen mit potentiell einmaliger Exposition der beiden oben genannten Strukturen haben wir neben der Hemithyreoidektomie auch die Knotenexstirpation gezählt. Die Knotenexstirpation wurde hierzu gerechnet, da die oben genannten Strukturen in der Primäroperation aufgrund der begrenzten, oberflächlichen Resektion in der Regel nicht alteriert werden. Dennoch ist zu betonen, daß die Hemithyreoidektomie bei Karzinomverdacht der Standardeingriff ist.

Zu Operationen mit mehrfacher Exposition haben wir Primäreingriffe mit einer mindestens einseitigen subtotalen Strumaresektion gerechnet. Da dieser Eingriff nicht oberflächlich bleiben kann, sind der N. recurrens und die Nebenschilddrüsen, unabhängig von der visuellen Darstellung dieser Strukturen, in einer zweizeitigen Thyreoidektomie mehrfach exponiert bzw. gefährdet (83,170,157,207). Man kann postulieren, daß mit der mehrfachen Exposition bzw. dem ipsilateralen Eingriff in der komplettierenden Operation auch eine größere Gefährdung der Strukturen und eine höhere Komplikationsrate einhergehen. Diese These wird in den Kapiteln 5 und 8 geprüft.

Unter der Annahme, daß die These zutrifft, kann man die Eingriffe mit Hemithyreoidektomie bzw. Knotenexstirpation als „adäquat“, die Gesamtheit der anderen Operationen als „inadäquat“ in der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms bezeichnen. In diesem Zusammenhang kann die beschriebene Einteilung auch als Qualitätsmerkmal der Ersteingriffe verstanden werden. Man kann postulieren, daß die Effizienz und Aussagekraft der präoperativen Diagnostik Einfluß auf die Art des primären Schilddrüseneingriffs gehabt haben könnte. Man würde erwarten, daß in der Patientengruppe mit einmaliger Exposition (Hemithyreoidektomie / Knotenexstirpation als Primäroperation) häufiger aufgrund karzinomverdächtiger Befunde in der präoperativen Diagnostik operiert wurde, da die Eingriffe als „adäquat“ bei Karzinomverdacht gelten. Wir haben daher in dieser Hinsicht auch diejenigen Patienten nach den oben genannten Kriterien eingeteilt, die keine sekundäre Thyreoidektomie erhalten haben (Gruppe B) und bei denen die mehrfache Exposition der Strukturen nur theoretisch gegeben ist.

Betrachtet man die präoperativen erhobenen sonographischen Befunde bzw. die Kombination des sonographischen und des szintigraphischen Befundes, so wurde in der Gruppe mit „adäquatem“ Primäreingriff häufiger aufgrund karzinomtypischer Befunde operiert. Die Ergebnisse zeigen aber nur eine Tendenz auf, da sie nicht statistisch signifikant waren. In der Betrachtung der Szintigraphie als Einzeluntersuchung ergab sich diesbezüglich kein Zusammenhang. Im Hinblick auf die Feinnadelpunktion war ein Ergebnis mit statistischer Relevanz zu finden: Bei Patienten mit einem „adäquaten“ Primäreingriff war präoperativ häufiger eine Feinnadelpunktion durchgeführt worden. Diese Untersuchung scheint somit im diagnostischen Algorithmus des Schilddrüsenkno-

tens eine wichtige Rolle zu spielen . Diese Meinung wird von vielen Autoren geteilt (14,59,66,136,158,161).

Neben den Schilddrüseneingriffen wurde auch die Lymphknotenchirurgie untersucht. In der Regel wurde eine zentrale Lymphknotendisektion im Rahmen der ersten Operation durchgeführt. Schon aus diagnostischen Gründen ist dieser Eingriff bei Karzinomverdacht obligat (121). Ein erweiterter Lymphknoteneingriff, der mehr als die Entfernung des schilddrüsennahen Fett- und Bindegewebes (zentrales Kompartiment) beinhaltet, wurde in den Primäroperationen in einem Fall, im Rahmen der Sekundäreingriffen in 11 Fällen, vorgenommen. Die Ergebnisse zeigen, daß die Lymphknotenchirurgie im Verlauf des Beobachtungszeitraums (1984-1994) intensiviert und systematisiert wurde. In der Literatur ist ebenfalls eine Tendenz zur Systematisierung der Lymphknotenchirurgie, vor allem in den 90er Jahren, zu erkennen (14,36,51,128). Die Lymphknotenchirurgie wird in zunehmendem Maße, wie aktuell auch an unserer Klinik, systematisch, kompartiment- und befallsorientiert durchgeführt (32,45,121). Untersuchungen zeigen, daß differenzierte Schilddrüsenkarzinome in der Regel ipsilateral metastasieren, und daß papilläre bzw. medulläre Tumoren in ca. 1/3 d. F. nicht nur das zentrale, sondern auch das laterale Kompartiment betreffen (121,162).

In Anbetracht der geringen Anzahl an erweiterten lymphknotenchirurgischen Eingriffen im Beobachtungszeitraum kann hier zu Vor- und Nachteilen der verschiedenen operativen Ansätze keine Stellung bezogen werden.

In der Regel wurde der Zweiteingriff innerhalb von sieben Tagen nach der Primäroperation vorgenommen (s. „Ergebnisse“, Diagramm 8). Verzögerungen mit langen Intervallen zwischen den Operationen wurden vor allem bei auswärts voroperierten Patienten gefunden. Diesbezüglich waren die Unterschiede in der durchschnittlichen interoperativen Zeit (auswärtiges Krankenhaus versus Universitätsklinik Münster) statistisch signifikant (s. „Ergebnisse“, Diagramm 9). Mögliche Gründe für eine Verzögerung der definitiven Operation sind Defizite im organisatorischen Ablauf wie Verlegungszeitraum, histologische Befundsicherung und erneute Patienteneinbestellung nach Erhalt des histologischen Ergebnisses. Die tendentiell erhöhte Komplikationsrate bei Operationsin-

tervallen > 7 Tage (s. „Ergebnisse“, Kapitel 5.2 und 5.3) verdeutlicht die Notwendigkeit einer Optimierung dieser Prozesse.

In der Betrachtung der Operationsintervalle ist auch auffällig, daß häufig in einem ungünstigen Intervall von 8 bis 28 Tagen nachoperiert wurde. Nach der aktuell vorherrschenden Meinung sollten zur Minimierung der Komplikationsrate die komplettierenden Eingriffe an der Schilddrüseneingriffe in einem Zeitraum von bis zu 7 Tagen bzw. nach mehr als drei Monaten durchgeführt werden, wenn die Grunderkrankung dies zuläßt (36).

### **3. Adjuvante Therapie**

Die Radiojodtherapie (RJT) wurde bei den hier untersuchten Patienten mit jodspeichernden, differenzierten Karzinomen im Anschluß an die Thyreoidektomie als Standardbehandlung durchgeführt. Bei Patienten mit einem medullärem Karzinom wurde sie bei drei von vier Patienten angewendet. Wie oben erwähnt, wird die Radiojodtherapie bei medullären Schilddrüsenkarzinomen aktuell nicht mehr als sinnvoll angesehen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde sie von einigen Autoren noch im Hinblick auf einen sogenannten „Kollateralschaden“ als Therapieoption anerkannt (80,90,124,134, 157,175). Bei Patienten mit dem anaplastischen Karzinom bzw. nach einer subtotalen Schilddrüsenoperation als definitivem Eingriff (Gruppe B) wurde auf eine postoperative Radiojodtherapie generell verzichtet.

Die Radiojodtherapie wird von vielen Autoren bei jodspeichernden Schilddrüsenkarzinomen als integraler Bestandteil der Therapie angesehen (28,51,70,110,178). Eine Untersuchung an der Nuklearmedizinischen Klinik der Universitätskliniken Münster kam ebenfalls zu diesem Ergebnis (110). Diese Studie untersuchte ein Kollektiv von 500 Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Die Ergebnisse ergaben eine gute bis sehr gute Prognose bei einem Therapiekonzept, das eine reguläre postoperative Radiojodtherapie nach Thyreoidektomie beinhaltet (5-Jahres-Überlebensrate 92%). Andere Autoren sehen in diesem therapeutischen Ansatz sogar den stärksten Einzelfak-

tor bezüglich des rezidivfreien Überlebens (178). Die Radiojodtherapie erleichtert auch die Detektion von Metastasen in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome (50,110,131,157, 168,178).

Bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, welche ein niedriges Risiko-profil aufweisen, stellt sich die Frage nach der Notwendigkeit einer regulären postoperativen Radiojodtherapie (110,129).

Dies gilt auch im Hinblick auf die operative Therapie, da die Thyreoidektomie eine Voraussetzung für eine ablative Radiojodtherapie ist. Einige Autoren favorisieren, wie oben erwähnt, bei kleinen differenzierten, insbesondere bei papillären Tumoren die Hemithyreoidektomie (144,173,204). Schon aufgrund des verbliebenen Schilddrüsenanteils muß bei diesem Vorgehen auf eine Radiojodtherapie verzichtet werden.

Die in unserem Patientengut gefundene Häufigkeitsverteilung bezüglich der Anzahl von Radiojodtherapien, die zur Ablation erforderlich waren, ist mit einer Studie von HAMMING ET AL vergleichbar (70): In dieser Untersuchung reichte eine Radiojodtherapie in 43% der Fälle zur Ablation aus, nach unseren Ergebnissen lag dieser Anteil bei 53% (s. „Ergebnisse“, Diagramm 10).

Das Ergebnis hat Bedeutung für das chirurgische Vorgehen: Einer Radiojodtherapie geht im Falle von Schilddrüsenkarzinomen eine Thyreoidektomie voraus. Die Anzahl der notwendigen Radiojodtherapien und die Radiojoddosis hängen vom operativ belassenen Schilddrüsenrest ab (80,157). Der Operateur sollte somit auch im Hinblick auf die Intensität und Dauer der Radiojodbehandlung eine ausreichende Radikalität mit weitgehender Reduktion des Schilddrüsenvolumens anstreben.

Im Hinblick auf die postoperative Radiojodtherapie kann man zusammenfassend festhalten, daß die bei uns praktizierte standardisierte Anwendung der Radiojodtherapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen im Anschluß an die Thyreoidektomie in einer insgesamt guten bis sehr guten Prognose dieser Tumoren resultierte. Unter den Patienten mit einem differenzierten Karzinom, die einer adjuvanten Radiojodtherapie zugeführt wurden, war nur ein Fall eines tumorbedingten Todes zu verzeichnen. Die Effektivität einer Radiojodtherapie kann durch eine adäquate chirurgische Schilddrüsen- und Tumorentfernung verbessert werden.



Ein weiteres mögliches adjuvantes Verfahren in der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms ist die perkutane Bestrahlung. Die postoperative Radiatio scheint jedoch, wie bereits in der Einführung erläutert, für die meisten Patienten mit einem differenzierten bzw. medullären Schilddrüsenkarzinom keinen Vorteil in bezug auf Rezidivhäufigkeit und Überleben zu bringen (110,178,186). Ein weiteres Argument gegen eine postoperative Bestrahlung ist die Tatsache, daß mit der Radiojodtherapie ein adjuvantes Verfahren zur Verfügung steht, das bei jodspeichernden Karzinomen deutliche Vorteile bezüglich Verträglichkeit und tumorizider Wirksamkeit aufweist (110).

Die meisten Autoren befürworten aus den genannten Gründen die Indikation zu einer postoperativen Radiatio nur bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren wie ausgeprägter Lymphknotenmetastasierung oder R1/R2-Resektionen (64,157,186). Dementsprechend wurde sie in unserem Patientengut postoperativ nur bei besonderen Indikationen oder in der Rezidiv- bzw. Metastasenbehandlung eingesetzt. Aktuell wird an unserer Klinik eine Studie zur Evaluation dieser Therapieoption bei T4-Tumoren und R1/R2-Resektionen durchgeführt. Wiederum kann die insgesamt gute Prognose in unserem Kollektiv, in dem Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nur in Ausnahmefällen bestrahlt wurden, als Argument für diese These angesehen werden.

Im Gegensatz zu den differenzierten Karzinomen hat die Radiatio aufgrund limitierter therapeutischer Optionen beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom einen größeren Stellenwert. Die Angaben zur effektiven Prognoseverbesserung sind unterschiedlich (99,134,206). In unserer Studie resultierte bei der Patientin mit einem undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom trotz primär postoperativer, perkutaner Bestrahlung eine Überlebenszeit von nur 11 Monaten.

An unserer Klinik wurde in der Regel direkt postoperativ eine Suppressionstherapie mit L-Thyroxin eingeleitet. Neben dem Zielwert eines supprimierten TSH (basal) wurde auch das subjektive Befinden in der Dosierung berücksichtigt, so daß bei 15% der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen keine vollständige TSH-Supprimierung erreicht werden konnte (s. „Ergebnisse“, Kapitel 3). Die Wirksamkeit und Notwendigkeit dieser

Therapie bei Patienten mit Thyreoidektomie sind in der Literatur im Gegensatz zur reinen Substitutionstherapie umstritten (15,51,70).

Ob Patienten mit verbleibendem Schilddrüsenrest, bei denen endogenes Schilddrüsenhormon vorhanden ist, suppressiv behandelt werden sollen, ist ebenfalls umstritten (14,128). In unserem Patientengut wurde auch bei Patienten mit subtotaler Schilddrüsenentfernung (Gruppe B) eine Suppressionstherapie durchgeführt. Dieses Patientenkollektiv zeigte eine insgesamt sehr gute Prognose. Ob die Suppressionstherapie bei diesen Patienten als wesentlicher Faktor der guten Prognose anzusehen ist, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht beurteilt werden. Bei der Frage nach der Notwendigkeit bzw. Vertretbarkeit der Suppressionstherapie sollte auch eine mögliche Beeinträchtigung der Lebensqualität berücksichtigt werden. Da fast alle Patienten dieser Studie suppressiv behandelt wurden bzw. werden, konnte diese Frage nur eingeschränkt untersucht werden.

Analysiert wurde die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Grad der laborchemischen Hyperthyreose. Hier war kein wesentlicher Unterschied zu erkennen. Eine sehr gute Compliancerate bezüglich der Hormoneinnahme kann auch als ein indirekter Hinweis gewertet werden, daß in dem untersuchten Patientengut keine wesentliche negative Beeinflussung der allgemeinen Lebensqualität durch die suppressive Hormontherapie vorlag. Einzelne Beschwerden sind jedoch sehr wahrscheinlich auf die induzierte Hyperthyreose zurückzuführen (s. „Ergebnisse“, Tab. 28).

Im Durchschnitt wurde 175µg/die L-Thyroxin gegeben. Die Variabilität der zur TSH-Supprimierung notwendigen Dosis war sehr groß (75 bis 300 µg/die bei Patienten mit vollständiger Thyreoidektomie). Die meisten Patienten wurden auf eine Hormondosierung von 150 bis 200 µg/die L-Thyroxin eingestellt.

Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der Dosierung zwischen den Patienten mit (Gruppe B) bzw. ohne Schilddrüsenrest (Gruppe A). Dies gilt auch für die Subpopulation mit einer effektiven TSH-Supprimierung. Endogen produziertes Schilddrüsenhormon scheint somit keinen signifikanten Effekt in der Suppressionstherapie zu haben. In diesem Fall wäre in der Gruppe B eine niedrigere, mittlere Dosis zu erwarten gewesen. In Analogie zu diesen Ergebnissen war auch in der Analyse der hyperthyreoten

Symptomatik kein wesentlicher Unterschied zwischen den Patienten mit bzw. ohne Schilddrüsenrest zu erkennen (s. unten).

Wie erwartet, war bei allen Patienten, die laborchemisch eine Hyperthyreose (fT4-Wert) aufwiesen, das TSH supprimiert. Euthyreote Patienten wiesen nur in 50% der Fälle ein supprimiertes TSH auf. Bei diesen Patienten mußte in der Regel aufgrund subjektiver Beschwerden auf eine höhere Thyroxin-Dosierung verzichtet werden.

#### 4. Histologische Befunde und Tumorstadien

In der vorliegenden Studie wurde histologisch mit 70% am häufigsten ein papilläres Karzinom gefunden. In 20% wurde ein follikuläres, in ca. 7% ein medulläres und einmal ein anaplastisches Karzinom diagnostiziert. Ein Tumor stellte sich als Metastase eines Hypernephroms heraus (s. „Ergebnisse“, Diagramm 11).

Die Diagnose eines papillären Karzinoms wurde in unserem Patientenkollektiv damit häufiger gefunden als in anderen Studien zum Schilddrüsenkarzinom (14,70,113,149). Auch wenn man berücksichtigt, daß das untersuchte Patientengut aus einem Strumaendemiegebiet stammt, ist die Dominanz des papillären Karzinoms sehr ausgeprägt. Der Grund könnte abgesehen von einer zufälligen Häufung in der Selektion des Patientengutes liegen: Unter reoperierten Schilddrüsenkarzinompatienten findet man typischerweise eine größere Anzahl kleiner, okkulten (klinisch stummer) Karzinome. Der Anteil der papillären Karzinome an den okkulten Tumoren ist wiederum sehr hoch.

In unserem Patientengut betrug die durchschnittliche Tumorgroße 2,35 cm (s. „Ergebnisse“, Diagramm 12). Tumoren von unter 1 cm maximalen Querdurchmesser (T1-Tumoren) waren in 10%, von unter 1,5 cm in 20% der Fälle zu finden. Papilläre Karzinome dominieren bei diesen Tumoren (100% bei < 1cm; 85% bei < 1,5 cm). Unsere Ergebnisse zur Häufigkeit kleiner Tumoren sind somit erwartungsgemäß mit anderen Untersuchungen zu papillären Schilddrüsenkarzinomen vergleichbar (128).

Durchschnittlich waren die papillären Karzinome mit 1,95 cm Durchmesser am kleinsten. Die follikulären wiesen mit 2,94 cm einen größeren und die medullären Karzinome (bei allerdings nur vier Fällen) mit 4,5 cm den größten Mittelwert im maximalen Tumordurchmesser auf. Der Unterschied in der Tumorgroße war statistisch signifikant. Sowohl der mittlere Tumordurchmesser der gesamten Gruppe als auch die Größenunterschiede der einzelnen Tumorarten mit der beschriebenen Reihenfolge entsprechen den Angaben anderer Autoren (14,36,128,177,178). Eine Besonderheit ist jedoch in diesem Zusammenhang zu erwähnen: Obwohl die hier gefundenen follikulären Schilddrüsenkarzinome erwartungsgemäß größer waren als die papillären Karzinome, konnte die nach den Angaben der Literatur schlechtere Prognose der follikulären Neoplasie in

unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Kein Patient der Studie mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom ist im Nachbeobachtungszeitraum am Tumor verstorben (s. „Ergebnisse“, Kapitel 6.3).

Die signifikant größeren Tumorquerdurchmesser der Patienten, die sekundär thyreoidektomiert wurden (s. „Ergebnisse“, Kapitel 4), ergibt sich aus der Tatsache, daß bei größeren (auch bei großen differenzierten) Karzinomen in der Regel ein radikaleres therapeutisches Vorgehen gewählt wurde. Aus diesem Grund wurde für die vergleichenden Analysen der Komplikationshäufigkeiten und der Lebensqualität Untergruppen gebildet, die nur Patienten mit kleinen papillären Karzinomen einschlossen und somit eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten (zu Kriterien und Einteilung, s. „Material u. Methoden“, Kapitel 4).

Der Anteil solitärer Schilddrüsenkarzinome liegt für Patientengruppen mit breitem Tumorspektrum in der Literatur bei ca. 80% und ist mit unserem Ergebnis von 76,7% vergleichbar (14,128,177,178). Die follikulären Karzinome stellten sich in unserem Untersuchungsgut erwartungsgemäß als Solitärtumoren dar. Die papillären Karzinome zeigten in ca. 1/3 d. F. mehr als einen Herd (multifokale Tumoren). In Analogie hierzu betrug der Anteil dieser Karzinome unter den multifokalen Tumoren in unserem Patientengut 85%. Die Beobachtungen sind typisch für die papillären Tumoren (177).

Bilaterale Tumorherde werden in 14 bis 47% und in erster Linie bei papillären Tumoren gesehen (36,128,177). Unser Ergebnis liegt mit 15% im unteren Bereich der Literaturangaben.

Die Zahlen in der Literatur zur Häufigkeit von Tumorgewebe im Präparat der kompletierenden Thyreoidektomie sind sehr variabel und reichen von 28 bis 64%. Für papilläre Karzinome liegt sie mit 47 bis 78% höher als für follikuläre mit 12 bis 38%, was vor allem die größere Anzahl multifokaler Tumoren unter papillären Karzinomen reflektiert (36,51,113,150,155). In unserer Studie lag die Häufigkeit trotz des großen Anteils papillärer Tumoren mit knapp 30% im unteren Bereich der Literaturangaben. Die nach der sekundären Thyreoidektomie gefundenen Karzinome waren erwartungsgemäß fast alle papilläre Tumoren (s. „Ergebnisse“, Tabelle 16).



Zwei wichtige Argumente der Befürworter einer vollständigen Schilddrüsenentfernung bei Karzinomnachweis sind die Multifokalität der Tumoren und die große Anzahl von Resttumoren im Präparat der komplettierenden Thyreoidektomie sowie von kontralateralen Zweitherden (28,36,51,150). Im Hinblick auf unsere Ergebnisse ist anzumerken, daß zum einen die Häufigkeit multifokaler und bilateraler Befunde in unserem Patientengut trotz des hohen papillären Anteils nicht so hoch ist wie in den Studien dieser Autoren. Zum anderen stellt sich insbesondere bezüglich der papillären Tumore die Frage nach der Relevanz von Mikrokarzinomen. LANG ET AL fanden in einer Autopsiestudie bei 6% der Patienten Schilddrüsenkarzinome, die klinisch nicht in Erscheinung getreten waren (105). McCONAHEY belegt diese Tatsache klinisch, indem er nachweist, daß die Überlebensrate durch radikale Verfahren, für die eine effektivere Tumorentfernung postuliert wird, nicht verbessert wird (128). Auch in unserem Patientengut ließ sich eine eindeutige Auswirkung von Rezidiven auf die Prognose der differenzierten Karzinome nicht nachweisen (s. unten).

Legt man das histologische Ergebnis nach der definitiven Schilddrüsenoperation zugrunde (Primäroperation bei Patienten mit einer Operation bzw. Zweit- oder Drittoperation bei Patienten mit komplettierender Thyreoidektomie) wurde eine R0-Resektion in 90% sowie eine R1-Resektion in 8,3% der Fälle erreicht. Dies entspricht ungefähr dem Ergebnis einer Studie zu differenzierten Schilddrüsenkarzinomen von SAMEL ET AL mit 83% bzw. 6,3% (179). Die Ergebnisse können als operatives Qualitätsmerkmal angesehen werden und demonstrieren außerdem, daß differenzierte Karzinome häufig lokal begrenzt sind.

Nur einmal mußte makroskopisch Tumorgewebe zurückgelassen werden (R2-Resektion). Bei der Patientin war ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom präoperativ diagnostiziert worden. Insbesondere bei diesen Karzinomen führt die ausgeprägte lokale Infiltration typischerweise dazu, daß Tumorgewebe belassen werden muß. Alternativ muß eine ausgeprägte Radikaloperation mit der Resektion angrenzender Strukturen wie z.B. der Trachea durchgeführt werden. In der Regel führt ein aggressives operatives Vorgehen jedoch nicht zu einer wesentlichen Prognoseverbesserung (4,10,38,76).

Ungefähr 75% der in dieser Studie diagnostizierten Karzinome waren auf die Schilddrüse beschränkt (Stadium I nach Smedal; zur Einteilung s. „Material und Methoden“, Tabelle 13). Die Angaben in der Literatur liegen mit 31 bis 56% niedriger (177,178,196). Das Tumorstadium II ist unserem Patientengut mit 8,5 versus ca. 25% dagegen seltener zu finden. In den Stadien III und IV sind unsere Ergebnisse im Rahmen der Literaturangaben (177,196). Insgesamt war somit in unserem Patientengut im Vergleich zu anderen Untersuchungen eine Tendenz zu lokal begrenzten Tumoren ohne Metastasierung (Stadium I) zu erkennen. Eine Erklärung kann die größere Anzahl kleiner, zufällig gefundener (okkult) Schilddrüsenkarzinome sein, die aufgrund der Selektion in unserem Krankengut dominieren.

Auffällig ist die geringere Häufigkeit lokal begrenzter Tumoren mit Lymphknotenmetastasen (Stadium II). Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen lag dementsprechend in unserer Studie mit nur 10% der Patienten niedriger als in anderen Untersuchungen, die 13 bis 41% angeben (128,177,178,196). Dies ist erstaunlich, da die papillären Karzinome mit typischer, lymphogener Metastasierung auch insgesamt in unserem Krankengut dominieren. Eine mögliche Erklärung kann wiederum sein, daß aufgrund des größeren Anteils okkult Tumoren ein Kollektiv untersucht wurde, das mehr lokal begrenzte Tumoren mit einer entsprechend geringeren Metastasierungsrate aufweist als andere Studien.

## **5. Operationsbedingte Komplikationen**

Von klinischer Relevanz sind insbesondere Lähmungen des N. laryngeus recurrens (Rekurrensparese). Isolierte Funktionsausfälle des N. laryngeus superior führen nur zu einer geringen Symptomatik (15,26,60,63,100). Wir haben uns daher aus Gründen der klinischen Signifikanz auf die Läsionen des N. recurrens in der Betrachtung der operativen Stimmbandschädigung beschränkt.

Postoperative Funktionsstörungen können auf einer kompletten Durchtrennung, aber auch auf mechanischer Irritation durch Klemmen, Zugwirkung, Serom-, Hämatom- oder Narbenbildung sowie thermischen Schäden beruhen (24,26,60,165). Nach einer funktionellen Schädigung (Neurapraxie) erholt sich der Nerv in der Regel innerhalb von 14

Tagen (69). Im Fall eines strukturell geschädigten Nervs wird ein halbes Jahr als der Zeitraum angesehen, in dem mit einer Funktionswiederkehr gerechnet werden kann (60). In dieser Studie wurde daher eine Rekurrensparese nach ½ Jahr als permanent angesehen. Die spontane Erholungsrate einer operativ bedingten Rekurrensparese liegt zwischen 30 und ca. 80% (60,89,100).

Für alle Patienten lag ein präoperativer, hals-nasen-ohrenärztlicher Stimmbandbefund vor. Bei 54 der 59 Patienten, die in der Analyse berücksichtigt werden konnten (s. „Material und Methoden“, Kapitel 5) war ein Befund auch nach den subtotalen Primäreingriffen eruierbar. Von den 51 Patienten mit komplettierender Thyreoidektomie wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit 47 in der Untersuchung der Komplikationsrate berücksichtigt (s. „Material und Methoden“, Kapitel 5). Für alle lag ein Befund bezüglich der dauerhaften Stimmbandfunktion vor.

Permanente Rekurrensparesen wurden nur in Gruppe A (Patienten mit komplettierender Thyreoidektomie) registriert. Die Häufigkeit von operativ bedingten Rekurrensparesen in der vorliegenden Studie in Abhängigkeit von der operativen Therapie ist in „Ergebnisse“ (Tabelle 18) dargestellt.

Von den insgesamt 15 diagnostizierten Rekurrensparesen waren drei durch den Primäreingriff bedingt. Damit ergibt sich eine Komplikationsrate von 5,6% bezogen auf die Gesamtheit der Ersteingriffe. Da die Rekurrensparesen ausschließlich bei Patienten mit sekundärer Thyreoidektomie diagnostiziert wurden, lag die Häufigkeit bezogen auf die Gruppe A bei 6,1%. Alle drei Läsionen betrafen nur eine Stimmbandseite. Beidseitige Rekurrensparesen wurden nur nach komplettierender Thyreoidektomie diagnostiziert.

In der Literatur werden für subtotale Schilddrüsenoperationen (Knotenexstirpation, subtotale Strumaresektion oder Hemithyreoidektomie) Komplikationsraten zwischen 0 und 3% angegeben. Die Zahlen für beidseitige Paresen liegen hierbei niedriger als für einseitige Läsionen. Die Angaben in der Literatur zur Häufigkeit von operationsbedingten Komplikationen in der Therapie von Schilddrüsenkarzinomen sind in **Tabelle 29** zusammengefaßt. Alle Prozentangaben sind auf gefährdete Personen bezogen (eng. „persons at risk“).



**Tabelle 29:** Inzidenz wichtiger Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen  
(3,31,36,50,51,93,77,83,113,146,179,182,191,196)

<b>Operation</b>	<b>Komplikation (permanent)</b>	<b>Häufigkeit ( %)</b>
Primäre Thyreoidektomie	Rekurrensparese einseitig	0 – 10
	Rekurrensparese zweiseitig	0 – 2
	Hypoparathyreoidismus	0 – 33
	Revision (Hämatom)	0 – 0.6
Sekundäre Thyreoidektomie	Rekurrensparese einseitig	0 – 20
	Rekurrensparese zweiseitig	0 – 5
	Hypoparathyreoidismus	0 – 50
	Revision (Hämatom)	0 – 4
Subtotale Verfahren	Rekurrensparese einseitig	0 – 3
	Rekurrensparese zweiseitig	0 – 2
	Hypoparathyreoidismus	0 – 4
	Revision (Hämatom)	0 – 1

Die Rate an einseitigen Paresen nach subtotalen Schilddrüsenoperationen liegt somit in unserem Patientengut im Vergleich geringfügig höher als in anderen Studien. Anzumerken ist in diesem Zusammenhang, daß es sich um eine relativ kleine Fallzahl handelt, und daß die Hälfte der Primäroperationen in auswärtigen Krankenhäusern durchgeführt wurde. Zweimal wurde eine Stimmbandlähmung nach einer Hemithyreoidektomie und einmal nach einer subtotalen Strumaresektion diagnostiziert. Die geringe Zahl von nur drei Paresen läßt keinen validen Vergleich der Komplikationsraten der verschiedenen primären Schilddrüseneingriffe zu.

Wie in Kapitel 2 erörtert, liegen bei einer komplettierenden Thyreoidektomie im Anschluß an eine subtotale Schilddrüsenresektionen typischerweise schwierige und unübersichtliche Operationsverhältnisse vor. Als Argument für die subtotale Resektion als

Primäroperation und gegen eine primäre Hemithyreoidektomie wird angeführt, daß der N. recurrens nicht langstreckig dargestellt bzw. präpariert werden muß und postoperativ seltener paretisch ist. Dieser These widerspricht die Tatsache, daß in unserem Kollektiv eine von drei Läsionen, die durch den Primäreingriff verursacht wurden, nach einer subtotalen Schilddrüsenresektion auftrat. Auch andere Studien kommen zu dem Ergebnis, daß die Komplikationsrate einer Hemithyreoidektomie nicht höher liegt als bei einer subtotalen Schilddrüsenresektion (89, 128).

Aufgrund des deutlichen erhöhten Risikos einer Nervenläsion bei erneuter Exposition ist die Hemithyreoidektomie daher als Standardeingriff bei Schilddrüsenkarzinomverdacht anzusehen. In Ausnahmefällen kann auch eine begrenzte Knotenexstirpation sinnvoll sein, während die subtotale Schilddrüsenresektion bei Karzinomverdacht nicht durchgeführt werden sollte. Für die komplettierende Thyreoidektomie werden in der Literatur relative Häufigkeiten von 0 bis 20% für eine einseitige und 0 bis 5% für eine beidseitige Rekurrensparese angegeben (s. Tabelle 29). In unserem Patientengut wurden 10 einseitige und 2 beidseitige Paresen diagnostiziert, die durch die komplettierende Thyreoidektomie verursacht wurden. Dies entspricht einer Rekurrensparese rate von 21,3% bzw. 4,2%. Zwei Patienten mit beidseitiger Rekurrensparese mußten aufgrund von akuter Atemnot tracheotomiert und sekundär mit einer permanenten Sprechkanüle versorgt werden.

Die Rate an beidseitigen Läsionen liegt somit im oberen Bereich der vergleichbaren Literaturangaben, während die Häufigkeit einseitiger Rekurrensparesen nach sekundärer Thyreoidektomie in unserer Studie geringgradig höher ist als bei anderen Autoren.

Es sollte in diesem Zusammenhang betont werden, daß bei allen in der Analyse berücksichtigten Patienten postoperativ ein Stimmbandbefund erhoben wurde. Eine Unterschätzung der Häufigkeit ist somit ausgeschlossen.

Als Erklärung für die Resultate zur Häufigkeit von Rekurrensparesen kommt eine zufällig höhere Rate in Betracht, da die Ergebnisse auf einer limitierten Fallzahl beruhen. Des weiteren könnte aber auch die große Zahl auswärtig voroperierter Patienten eine Rolle spielen, wodurch die Reoperation häufig erst zu einem ungünstigen Zeitpunkt durchgeführt werden konnte. Nach unseren Ergebnissen war das Intervall zwischen dem primären und dem sekundären Schilddrüseneingriff bei den auswärts voroperierten Pati-

enten signifikant länger (s. „Ergebnisse“, Diagramm 10). Wie in Kapitel 2 beschrieben, ist auch auffällig, daß häufig in einem ungünstigen Intervall von 8 bis 28 Tagen nachoperiert wurde. Ist der optimale Zeitraum von bis zu 7 Tagen überschritten, sollte ca. drei Monaten bis zum Sekundäreingriff abgewartet werden, wenn die Grunderkrankung dies zuläßt (36). Demzufolge ist ein abwartendes Verhalten nicht möglich, wenn der Tumor fortgeschritten ist oder einen geringen Differenzierungsgrad aufweist, und wenn der Verdacht besteht, daß noch Resttumor vorhanden ist

Die auf das verlängerte Intervall zurückzuführenden lokalen Gewebeveränderungen könnten zu den schwierigeren intraoperativen Verhältnissen mit einer erhöhten Rekurrensparese rate geführt haben (51,163). Die Zweiteingriffe wurden bei Patienten mit Rekurrensparese häufiger zu einem ungünstigen Zeitpunkt durchgeführt. Der fehlende statistische Beleg könnte auf der limitierten Fallzahl beruhen (s. „Ergebnisse“, Kapitel 5.2). Wie auch in der Literatur beschrieben, scheint das Intervall zwischen Erst- und Folgeoperation relevant für die Rekurrensparese rate zu sein.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Ergebnisse und der teilweise erheblichen Verzögerungen der auswärtig voroperierten Patienten wird die Bedeutung eines reibungslosen Überweisungsvorgangs an das chirurgische Zentrum und eines kurzfristigen Ansatzens der Sekundäroperation deutlich. Die Ergebnisse können auch als Argument dafür angesehen werden, daß Patienten mit Karzinomverdacht primär in einem endokrin-chirurgischen Zentrum operiert werden sollten. Zumindest sollte unbedingt die Möglichkeit der kurzfristigen histologischen Begutachtung bestehen.

Im Gegensatz zur vorherrschenden Meinung in der Literatur gibt es auch Befürworter einer Frist von 48 Stunden, innerhalb der die Schilddrüsenentfernung komplettiert werden sollte (179). Wir konnten den Effekt eines solch kurzen Intervalls nicht analysieren, da nur eine Patientin innerhalb eines entsprechend kurzen Zeitfensters sekundär operiert worden war. Grundsätzlich ist diese Zeitspanne nach den Erfahrungswerten in unserer Klinik, v.a. im Hinblick auf organisatorische und logistische Probleme, in vielen Fällen nicht realisierbar.

Bei Reoperationen an der Schilddrüse finden sich, wie oben erwähnt, im Vergleich mit einzeitigen Operationen typischerweise schwierige intraoperative Verhältnisse. Die

Komplikationsrate ist bei der sekundären Thyreoidektomie höher als bei einseitiger Schilddrüsenentfernung (189). In der vorliegenden Studie wurden keine Patienten mit einseitiger Thyreoidektomie untersucht. Indirekt bestätigt der Vergleich der Komplikationsrate von ca. 25% Rekurrenspareserate nach sekundärer Schilddrüsenentfernung (s. „Ergebnisse“, Tabelle 18) mit den Literaturangaben für das einseitige Vorgehen (0-10%; s. Tabelle 29) diese These.

Die individuellen chirurgischen Fähigkeiten sind ein weiterer entscheidender Faktor, der die Häufigkeit von operativ bedingten Komplikationen beeinflusst. Die meisten Autoren befürworten unter anderem aus diesem Grund die standardisierte intraoperative Darstellung des N. laryngeus recurrens bei subtotalen Schilddrüseneingriffen. Es macht den Operateur mit den Strukturen vertraut und ermöglicht außerdem die Identifizierung atypischer Nervenverläufe. Insgesamt kann die Komplikationsrate bei Schilddrüseneingriffen durch dieses Vorgehen, welches aktuell auch an unserer Klinik praktiziert wird, gesenkt werden (69,87,173,203).

Eine weitere Möglichkeit, die Anzahl an operationsbedingten Komplikationen zu reduzieren, ist das intraoperative Neuromonitoring des N. recurrens (94,103,104). Das Verfahren wird standardisiert in der Facialischirurgie der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde eingesetzt und gewinnt auch in der Schilddrüsenchirurgie immer mehr an Bedeutung. Es wird aktuell in zunehmendem Maße auch an unserer Klinik eingesetzt. Verwendung findet es vor allem bei schwierigen intraoperativen Verhältnissen, wie sie häufig bei kompletierender Thyreoidektomie zu finden sind.

Im Hinblick auf die Relevanz operationsbedingter Komplikationen im allgemeinen und von Rekurrensparesen im speziellen stellt sich die Frage nach den Einschränkungen der betroffenen Patienten. Die Analyse der Lebensqualität (s. „Ergebnisse“, Kapitel 7.2) zeigt in dem hier untersuchten Kollektiv keine eindeutige Beeinträchtigung des allgemeinen Wohlbefindens. Es muß jedoch betont werden, daß die Beeinträchtigungen im Einzelfall ausgeprägt sein können, und daß ein adäquates chirurgisches Vorgehen die Vermeidung von Komplikationen als Ziel haben muß.

Neben den Nn. recurrentes sind die Nebenschilddrüsenkörperchen weitere wichtige Strukturen, die im Rahmen eines Schilddrüseneingriffs gefährdet sind. Permanente und

damit für die Patienten dauerhaft relevante Funktionsstörungen traten ausschließlich nach sekundären Thyreoidektomien auf. Die Häufigkeit eines permanenten Hypoparathyreoidismus betrug in unserer Studie für die Gruppe der Patienten mit sekundärer Thyreoidektomie 10,4% (s. „Ergebnisse“, Tabelle 19).

Die Literaturangaben zur Häufigkeit dauerhafter Funktionsstörungen der Nebenschilddrüsenkörperchen weisen eine große Bandbreite auf. Für subtotale Schilddrüsenoperationen liegen sie zwischen 0 und 4%, für sekundäre Thyreoidektomien zwischen 0 und 50% (s. Tabelle 29) Unsere Ergebnisse liegen im unteren Bereich der Literaturangaben. Dies gilt sowohl für subtotale Schilddrüsenoperationen als auch für komplettierende Thyreoidektomien.

Ob sich die Rate an Hypoparathyreoidismen durch eine reguläre Darstellung aller vier Nebenschilddrüsenkörperchen, wie sie von RIMPL ET AL befürwortet wird, weiter senken ließe, ist fraglich (171). Die Identifizierung und Schonung der kleinen Gefäße wäre kaum zu gewährleisten. Die arterielle Blutversorgung scheint jedoch im Hinblick auf die Funktion der Nebenschilddrüsen eine wichtige Rolle zu spielen (164,168).

Im Gegensatz hierzu stellt die Autotransplantation der Nebenschilddrüsenkörperchen eine etablierte Methode zur Funktionssicherung dar, welche auch an unserer Klinik eingesetzt wird. Die Autotransplantation kann die Rate an permanentem Hypoparathyreoidismus effektiv senken (77,168,173,187). Im Hinblick auf Operationen bei Schilddrüsenkarzinomen ist von Bedeutung, daß die Nebenschilddrüsenkörperchen nur im Falle einer sicheren Tumorfreiheit implantiert werden. Gegebenenfalls ist die Histologie in einem Schnellschnittverfahren zu sichern (28).

Viele operativ bedingte Nebenschilddrüsenunterfunktionen sind im Intervall vollständig rückläufig. In unserer Studie zeigte sich in 2/3 der Fälle eine Erholung der operativ geschädigten Nebenschilddrüsen. Die Rate des Hypoparathyreoidismus sank von über 30% direkt postoperativ auf ca. 10% nach einem Jahr. Die Erholungsrate ist mit anderen Literaturangaben vergleichbar (164,168). Ein Hypoparathyreoidismus scheint in den meisten Fällen auf eine kurzfristige Minderperfusion zurückzuführen zu sein (168). Ein permanenter Hypoparathyreoidismus kann auf einer Entfernung aller vier Nebenschilddrüsen oder einer hochgradigen Einschränkung der Durchblutung beruhen.

Vergleicht man unsere Ergebnisse zur Häufigkeit von permanenten operationsbedingten Komplikationen, kann man feststellen, daß im Vergleich zu den Angaben anderer Autoren, Rekurrensparesen eher häufiger, Nebenschilddrüsenfunktionsstörungen eher seltener vorzukommen scheinen. Im Gegensatz zu unseren Resultaten kommen die meisten Studien zu höhere Komplikationsraten für den permanenten Hypoparathyreoidismus als für permanente Rekurrensparesen.

Wenn man die Komplikationsraten als Qualitätsparameter von Schilddrüsenoperationen wertet, würde man eine ähnliche Häufigkeit für beide Läsionen erwarten. Warum die Zahlen jedoch in unserer Studie im Vergleich zu den Literaturangaben differieren, ist nicht eindeutig zu klären. Möglicherweise ist dieser Unterschied zufällig bedingt. Es ist aber auch möglich, daß die Zahlen in der Literatur aufgrund methodischer Unterschiede in der Nachuntersuchung variieren. In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten in der Analyse berücksichtigt, die in bezug auf die zu untersuchende Funktionsstörung eine ausreichende Befundlage aufwiesen. Patienten mit schlechter oder unsicherer Befundkonstellation wurden von der jeweiligen Auswertung ausgeschlossen. Daher zeigen die erhobenen Zahlen zumindest die reale Häufigkeit in dem untersuchten Patientenkollektiv an.

In einem Fall kam es nach der komplettierenden Thyreoidektomie zu einer revisionspflichtigen, lokalen Nachblutung. Dies entspricht den Angaben der Literatur, die von 0 bis 4% reichen (s. Tab. 29). Es kam zu keinem Todesfall, der mit der Operation in direktem oder indirektem Zusammenhang stand.

Insgesamt kann man konstatieren, daß alle Möglichkeiten zur Minimierung der Komplikationsrate genutzt werden sollten. Neben der gewünschten Schonung wichtiger Strukturen bei Karzinomoperationen muß jedoch die notwendige Radikalität gewährleistet sein (17,88). Ein Maß für effektive Tumorelimination stellen die Rezidiv- und Überlebensraten dar, die im folgenden Abschnitt diskutiert werden.

## 6. Postoperative Tumormanifestationen und Überlebenszeiten

Die differenzierten, insbesondere die papillären Schilddrüsenkarzinome haben im allgemeinen eine gute Prognose und zeigen typischerweise spät auftretende Rezidive. Daher ist ein ausreichend langer Nachbeobachtungszeitraum ein kritischer Punkt in einer Studie zu diesen Tumoren. Er lag in unserem Patientengut bezogen auf alle Patienten bei ca. 8 Jahren, bezüglich der noch lebenden Patienten bei ungefähr 9 Jahren. Der Erfassungszeitraum liegt im Bereich anderer Studien, die Zeiträume von 6 bis 18 Jahren untersuchen, und gewährleistet somit eine ausreichende Rezidiverkennung (14,31,36, 73,98,128,191). Die in unserer Studie gefundenen Latenzen von bis zu 10 Jahren demonstrieren ebenfalls die Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtung (s. „Ergebnisse“, Kapitel 6.2).

Postoperative Tumormanifestationen können in Tumorprogressionen (Frührezidive) und „echte“ Rezidive, die zu einem späteren Zeitpunkt, also nicht unmittelbar nach der primären Intervention auftreten, eingeteilt werden. Für unsere Studie haben wir die Vorgaben von McCONAHEY übernommen (128). Die Einteilungskriterien sind in „Material u. Methoden“ (Kapitel 6) dargestellt. Entsprechend dieser Kriterien waren ca.  $\frac{3}{4}$  der beobachteten postoperativen Tumormanifestationen als Tumorprogression (Frührezidiv) zu werten (s. „Ergebnisse“, Tabelle 23). Insbesondere Lymphknotenmetastasen traten häufig früh postoperativ auf und wurden somit als Tumorprogression und nicht als „echtes“ Rezidiv eingestuft.

Drei Fälle wurden als „echtes“ Rezidiv gewertet: Bei einer Patientin mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom wurden nach 9  $\frac{1}{2}$  Jahren Metastasen im Sternum. Zwei Patienten mit einem papillären Karzinom entwickelten nach 4  $\frac{1}{2}$  bzw. 10 Jahren Lymphknotenmetastasen (s. „Ergebnisse“, Tabelle 23). Alle drei Patienten waren bei Abschluß der Studie tumorfrei am Leben.

Unsere Ergebnisse zur Rezidivlokalisierung reflektieren die typischen Metastasierungswege der differenzierten Schilddrüsenkarzinome: Follikuläre Karzinome metastasieren

vornehmlich hämatogen in das Skelettsystem, papilläre dagegen in die regionären Lymphknoten (14,128).

Die Latenzen der in dieser Studie gefundenen Rezidive liegt im Rahmen anderer Untersuchungen, wobei die Häufigkeit von „echten“ Lymphknotenrezidiven, insbesondere solcher, die innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre auftreten, in der vorliegenden Studie eher niedrig liegt (70,128). Eine mögliche Erklärung ist, daß die meisten der in der vorliegenden Studie gefundenen postoperativen Tumormanifestationen als Tumorprogression (Frührezidiv) gewertet wurden.

Die Lymphknotenchirurgie beim Schilddrüsenkarzinom ist im allgemeinen nicht einheitlich. Die Eingriffe reichen vom selektiven Entfernen suspekter Lymphknoten, im Englischen als „berry-picking“ bezeichnet, über die modifizierte radikale zervikale Lymphknotendisektion (eng. „modified radical neck dissection“) bis zur radikalen zervikalen Lymphknotendisektion (eng. „radical neck dissection“) (177,191).

Allgemein anerkannt ist, daß ein radikales Vorgehen in der Lymphknotenchirurgie die Rezidivrate bei den differenzierten Karzinomen senkt. Es stellt sich hinsichtlich der Rezidivrate jedoch die Frage nach der biologischen Wertigkeit einer locoregionären Lymphknotenmetastasierung. Ob eine negative Auswirkung auf die Prognose besteht, ist v. a. im Hinblick auf das papilläre Schilddrüsenkarzinom umstritten (45,105,122, 191). In dem hier untersuchten Patientengut war nur ein Todesfall bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom tumorbedingt. Die Überlebensraten lagen insgesamt im oberen Bereich vergleichbarer Studien (s. Diskussion unten). Ein eindeutiger Effekt der Rezidivmanifestation auf die Überlebensprognose ist zumindest im untersuchten Patientengut nicht nachweisbar gewesen.

Ein weiteres Argument für eine radikale Lymphknotenchirurgie ist die mögliche Entdifferenzierung locoregionärer Lymphknotenmetastasen. Diese wird jedoch sehr selten beobachtet und wurde in dieser Untersuchung nicht diagnostiziert (147).

An den meisten Kliniken, wie auch an unserer, hat sich mittlerweile ein standardisiertes Lymphadenektomiekonzept durchgesetzt. Ausgehend von der Lymphknotengruppeneinteilung der UICC von 1993 wird ein kompartementorientiertes Therapieregime propagiert. Nach der Häufigkeit des Lymphknotenbefalls werden das cervicozentrale, das ipsi- und das kontralaterale cervicolaterale sowie das mediastinale Kompartiment als



Kompartimente 1., 2., 3. und 4. Ordnung bezeichnet (45). Der Standardeingriff bei allen Schilddrüsenkarzinomen ist die cervicozentrale Lymphknotendisektion (Kompartimente 1 und 2) mit Entfernung des gesamten lymphknotenenthaltenden Fettbindegewebskörpers bis lateral zur Halsgefäßscheide. Dieses Vorgehen dient sowohl therapeutischen als auch diagnostischen Zwecken (45,152).

Weitergehende Eingriffe werden in Abhängigkeit vom Tumortyp in der Regel befallsorientiert durchgeführt. Die Disektion der lateralen bzw. mediastinalen Kompartimente erfolgt systematisch. Ausnahmen können Solitärmetastasen beim Primäreingriff oder Rezidive in einem systematisch voroperierten Gebiet sein (45).

Die systematische Lymphknotendisektion hat sich in den letzten Jahren international durchgesetzt. Sie wurde im Beobachtungszeitraum (1984-1994) in zunehmendem Maße auch an unserer Klinik eingesetzt und gehört aktuell zum operativen Standardvorgehen beim Schilddrüsenkarzinom. In Anbetracht der geringen Anzahl an lymphknotenchirurgischen Eingriffen kann hier zu den Vor- bzw. Nachteilen der verschiedenen Ansätze nicht Stellung genommen werden.

Neben der Rezidivrate ist das Überleben ein wichtiger Parameter hinsichtlich der Effizienz der Tumorthherapie. In unserem Patientengut dominieren mit 90 % unter allen Tumoren die differenzierten (papillären und follikulären) Karzinome. Für diese Tumorentitäten ist in allen Studien eine gute bis sehr gute Überlebensrate beschrieben: Die 5-Jahres-Überlebensrate wird für die papillären Karzinome mit 91 bis 98 % etwas höher angegeben als für die follikulären mit 68 bis 92 % (14,70,72,112,128,157, 172).

Die vorliegende Studie ergab für das papilläre Karzinom eine 5-Jahres-Überlebensrate von 97,5 %, die im oberen Bereich der Literaturangaben liegt. In der Patientengruppe mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom kam es zu keinem tumorassoziierten Todesfall. Insgesamt verdeutlicht auch unsere Untersuchung die insgesamt gute Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der medullären Karzinome war mit 75% erwartungsgemäß geringer ist als die der differenzierten Karzinome. Unser Ergebnis steht in Einklang mit den Literaturangaben (70,112,172). Die kurze Überlebenszeit der Patientin mit anaplas-

tischem Karzinom von 11 Monaten verdeutlicht die in der Regel infauste Prognose dieses Tumors mit einer in der Regel sehr limitierten Prognose (82,108). Die Überlebensrate in Abhängigkeit von der Histologie ist in „Ergebnisse“ (Diagramm 16) dargestellt.

Abgesehen von der Tumorentität sind verschiedene, weitere Faktoren identifiziert worden, die die Überlebenszeit beeinflussen. Hinsichtlich der Aussagefähigkeit der hier vorliegenden Analyse sollte diesbezüglich jedoch einschränkend gesagt werden, daß die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse auf einer insgesamt geringen Anzahl von tumorbedingten Todesfällen beruhen.

In der Literatur wird männliches Geschlecht als negativer Prognosefaktor angesehen (14,31,49,98,126,128,151). Obwohl der Männeranteil in dem hier untersuchten Kollektiv mit 23,3% repräsentativ für Schilddrüsenkarzinompatienten ist (s. „Ergebnisse“, Kapitel 4), befanden sich unter den am Tumor verstorbenen Patienten überraschenderweise nur Frauen.

Weitere, wichtige Faktoren des Überlebens sind nach den Literaturangaben hohes Alter und ein fortgeschrittenes Tumorstadium (14,31,49,98,126,128,151). Auch in unserer Studie hatte das Alter der Patienten bei Diagnosestellung scheinbar Einfluß auf die Prognose: Drei von vier verstorbenen Patienten gehörten zur obersten Altersgruppe der 61 bis 80jährigen (s. „Ergebnisse“, Diagramm 18).

Auch das Tumorstadium schien einen Einfluß auf die Prognose zu haben: Unter den Patienten im Tumorstadium I (T1-3 N0 M0) bzw. Tumorstadium II (T1-3 N1 M0) kam zu keinem tumorbedingten Todesfall. Von den Patienten im Stadium III (T4 Nx M0) verstarben ca. 15% im Beobachtungszeitraum am Tumor, von den Patienten im Stadium IV (Tx Nx M1) 66,6% (s. „Ergebnisse“, Kapitel 6.3).

Die Resultate bestätigen insgesamt, daß kleine differenzierte Schilddrüsenkarzinome, die in dem hier untersuchten Patientengut dominieren, eine gute bis sehr gute Prognose haben. Auch locoregionäre Lymphknotenmetastasen (Stadium II) scheinen keinen signifikanten, negativen Einfluß auf die Prognose zu haben. Die Wertigkeit von regionären Lymphknotenmetastasen bezüglich der Überlebensrate und der Rezidivhäufigkeit ist in der Literatur ebenfalls umstritten (30,98,105,172). Die differenzierten Schilddrüsenkarzinome, insbesondere das papilläre, unterscheiden sich in dieser Hinsicht von den meis-

ten bösartigen Tumoren, bei denen die Prognose sehr wesentlich vom regionären Lymphknotenstatus abhängt. In Analogie zu anderen Karzinomen verschlechtert sich die Prognose jedoch erheblich, wenn der Tumor über die Organgrenzen hinausgeht (Stadium III) oder Fernmetastasen ausgebildet hat (Stadium IV).

Die fragliche biologische Relevanz von Lymphknotenmetastasen wird auch durch die Tatsache verdeutlicht, daß von sechs Patienten der vorliegenden Studie mit N1-Tumor (alle mit einem papillären Karzinom) keiner im Untersuchungszeitraum gestorben ist (s. „Ergebnisse“, Diagramm 17). Die Patientin mit einem papillären Karzinom, die am Tumor verstorben ist, hatte keine Lymphknotenmetastasen. Sie verstarb an Komplikationen aufgrund von ossären Filiae. Sie zeigte somit im Hinblick auf die histologische Diagnose ein eher untypisches Metastasierungsmuster. Das Beispiel verdeutlicht auch, daß irreguläre, nicht primär lymphogene Metastasierungswege bei papillären Schilddrüsenkarzinomen möglich sind.

## **7. Lebensqualität**

Lebensverlängerung und Lebensqualität sind die entscheidenden Kriterien in der Behandlung von Krebspatienten (82). Die gute Prognose der papillären und follikulären Karzinome, den häufigsten Schilddrüsenkarzinomen, bedingt eine durchschnittlich lange, häufig kaum eingeschränkte Überlebenszeit mit einer langdauernden Krebsnachsorge. Auch im Fall von fortgeschrittenen Tumorstadien kann der Patient aufgrund der sehr variablen Wachstumspotenz und Aggressivität der differenzierten Karzinome die Erkrankung oft noch für Jahre überleben (126). Der Verbesserung der Lebensqualität kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu (43,183).

Insgesamt gibt es wenig Studien, die sich direkt mit der Lebensqualität von Schilddrüsenkarzinompatienten befassen. In den Untersuchungen zu diesem Thema steht in der Regel der Effekt der Hypothyreose im Mittelpunkt (43,86). Eine Arbeit von DOW ET AL untersucht beispielsweise die Auswirkungen der Hormonkarenz vor Radiojoduntersuchungen auf die Lebensqualität (43). Zukünftig könnte dieser Aspekt mit der Möglichkeit einer exogenen TSH-Stimulation an Bedeutung zu verlieren (130). Es sollte

diesbezüglich noch angemerkt werden, daß in unserer Untersuchung die Hormonkarenz keine Rolle spielt, da alle Patienten unter den Bedingungen der Suppressionstherapie zur Lebensqualität befragt wurden. Dies galt auch für die Patienten ohne vollständige Schilddrüsenentfernung.

Ein Ziel der vorliegenden Studie war die Quantifizierung der allgemeinen Lebensqualität. In diesem Zusammenhang haben wir unsere Ergebnisse mit den Daten anderer Lebensqualitätsstudien verglichen. Des weiteren wurde die allgemeine Lebensqualität in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie dem operativen Vorgehen, den operationsbedingten Komplikationen (Rekurrensparese/Hypoparathyreoidismus) und der therapeutisch bedingten Hyperthyreose analysiert.

Neben der Untersuchung der allgemeinen Lebensqualität wurden typische Einzelbeschwerden der Patienten mit Rekurrensparese und Hypoparathyreoidismus identifiziert. Ein weiterer Schwerpunkt war die Beschwerdesymptomatik aufgrund der hyperthyreote Stoffwechsellaage.

Die Aussagekraft einer Lebensqualitätsstudie ist unter anderem von der Rücklaufquote abhängig. In dieser Hinsicht konnte mit fast 83% ein sehr gutes Resultat erzielt werden. Die Ergebnisse der Analyse zur Lebensqualität sind somit mindestens als repräsentativ für die untersuchte Stichprobe anzusehen.

Die Mittelwerte von B-L (19,65) und B-L' (18,51) waren nur gering verschieden. Dies bestätigt die Autorenangabe über die Parallelität der beiden Paralleltests (202). Mithin war auch dieses Qualitätskriterium auch in unserem Patientengut reproduzierbar und spricht für die Validität der erhobenen Daten.

Im Gesamtkollektiv lag die allgemeine Lebensqualität, die mit der Beschwerdenliste nach V. ZERSSSEN gemessen wurde, auf der 74,4%- Perzentile der gesunden Vergleichsbevölkerung (Eichstichprobe). Das heißt, daß im Mittel ca.  $\frac{3}{4}$  der Einzelpersonen aus der Eichstichprobe eine gleichwertige oder höhere Lebensqualität aufwiesen als die von uns untersuchten Schilddrüsenkarzinompatienten. Die Patienten der vorliegenden Studie haben somit erwartungsgemäß eine geringere Lebensqualität als die gesunde

Vergleichsbevölkerung. Die Durchschnittswerte und die Verteilung der Gesamtpunktwerte sind in „Ergebnisse“, Tabelle 24 und Diagramm 19, dargestellt.

Studien zeigen, daß die Lebensqualität von Patienten mit bösartigen Tumoren häufig keine direkte Korrelation mit der objektiven vitalen Gefährdung zeigen (43,67). Die vom Patienten empfundene mögliche Bedrohung scheint in diesem Zusammenhang wichtig zu sein (54).

Von Bedeutung schien uns daher der Vergleich mit Patienten, die an anderen Malignomen erkrankt sind. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist in besonderem Maße gewährleistet, wenn das gleiche Instrument zur Messung benutzt wurde. Es wurde eine Studie identifiziert, die zur Bestimmung der Lebensqualität von Patienten mit Rektumkarzinom ebenfalls die Beschwerdenliste nach V. ZERSSEN verwendet hat. Außerdem war die Befragung, wie in der vorliegenden Untersuchung, im Anschluß an einen operativen Eingriff durchgeführt worden. Es ist somit auch von einer gewissen Übereinstimmung in den exogenen Faktoren auszugehen. Der Mittelwert der Gesamtpunktwerte lag in der zum Vergleich herangezogenen Studie bei 18,45 (97). Der Wert liegt nur geringfügig niedriger als in dem hier untersuchten Kollektiv, in dem er bei 19,08 lag.

Im Vergleich zu anderen validierten Patientengruppen ergaben sich teilweise überraschende Ergebnisse (s. **Tabelle 30**): Die Lebensqualität der Patienten mit verschiedenen, nicht-neoplastischen Erkrankungen scheint in allen Fällen niedriger zu sein als bei den von uns untersuchten Schilddrüsenkarzinompatienten. Beispielsweise lag der Mittelwert für Patienten mit „verschiedenen Körperkrankheiten“ vier Punkte über dem Mittelwert unseres Patientengutes (23,7 versus ca. 19,08).

**Tabelle 30:** Lebensqualität in verschiedenen Kollektiven

Status	Patientenkollektiv	N	Mittelwert (B-L+B-L'/2)
Krank	Eigenes Patientengut	43	19,08
Gesund	Eichstichprobe	1761	14,3
	Bundeswehrsoldaten	229	13,35
Krank	Verschiedene Körperkrankheiten	86	23,6
	Koronare Herzkrankheit	51	28,45
	Funktionelle Herzbeschwerden	49	30,1
	Psychiatr. Erkrankungen	379	30,75

Resultate von Lebensqualitätsuntersuchungen sind nicht ohne weiteres vergleichbar, da die Meßbedingungen nicht identisch sein können. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache lassen sich jedoch bezüglich der oben genannten Ergebnisse zwei Aussagen treffen: Zum einen ist die Lebensqualität des von uns untersuchten Patientengutes im Vergleich zur Normalbevölkerung eher gering- bis mittelgradig eingeschränkt. Zum anderen scheint sie mit der Lebensqualität anderer Tumorpatienten vergleichbar zu sein. Berücksichtigt man das unterschiedliche Gefährdungspotential eines Schilddrüsenkarzinoms bzw. eines Rektumkarzinoms, werden die Ergebnisse von DOW ET AL sowie GREIMEL ET AL bestätigt, nach der das persönliche Erleben einer Krankheit, insbesondere einer Krebserkrankung, nicht mit der objektiven vitalen Bedrohung korrelieren muß (43,67). Trotz der häufig ausgesprochen guten Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome zeigen viele Langzeitüberlebende eine Beeinträchtigung der Lebensqualität, die mit anderen Krebspatienten vergleichbar ist (42). Wichtig sind in diesem Zusammenhang individuelle Verarbeitungsmechanismen, die durch eine ausreichende Information des Patienten positiv beeinflußt werden können (67). Ein aufgeklärter Patient kann in der Regel besser mit einer Tumorerkrankung und deren Folgen umgehen als ein Patient mit ungenügendem Wissen. Hier kommt dem behandelnden Arzt die entscheidende Position zu.

Als ein weiterer wichtiger Faktor, der sich auf die allgemeine Lebensqualität der Patienten auswirken könnte, kommt das therapeutische Prozedere in Betracht. So zeigen beispielsweise Patienten mit einem Magenkarzinom eine deutliche Abhängigkeit der Lebensqualität vom operativen Vorgehen (17,88). Es wäre somit zu erwarten, daß Patienten ohne komplettierende Thyreoidektomie eine bessere Lebensqualität haben als Patienten, bei denen eine vollständige Schilddrüsenentfernung im Rahmen eines allgemein aggressiveren therapeutischen Regimes durchgeführt wurde. Den Erwartungen entsprechend hatten die Patienten mit partieller Schilddrüsenentfernung mit durchschnittlich 17,2 Punkten einen geringeren Wert als die Patienten mit komplettierender Thyreoidektomie (Mittelwert=19,34). Dies entspräche einer höheren Lebensqualität der Patienten mit belassenem Schilddrüsenrest. Der Unterschied war in der statistischen Analyse jedoch nicht signifikant.

Die Frage, ob die fehlende statistische Signifikanz auf einer zu geringen Fallzahl beruht, oder ob es tatsächlich keine relevante Auswirkung des therapeutischen Vorgehens auf die allgemeine Lebensqualität gab, kann nicht eindeutig geklärt werden. Berücksichtigt man jedoch die gravierenden Unterschiede zwischen den Patientengruppen, kann man vermuten, daß die gefundene Tendenz einer realen Wirkung entspricht. So wurden die Patienten mit komplettierender Thyreoidektomie mindestens einer weiteren, großen Operation unterzogen, die neben der generellen Beeinträchtigung der Lebensqualität mögliche Komplikationen nach sich zog. Außerdem wurden bei ihnen im Gegensatz zu den Patienten mit partieller Schilddrüsenentfernung (als definitive Therapie) in der Regel eine adjuvante Radiojodtherapie durchgeführt. Zur letztendlichen Beantwortung der oben genannten Frage wären weitere Studien, ggf. mit größeren Fallzahlen bzw. in prospektiver Ausrichtung sinnvoll.

Ein weiterer Schwerpunkt der hier vorliegenden Studie war die Analyse der operationsbedingten Komplikationen hinsichtlich ihrer Häufigkeit und ihrer Auswirkungen auf das Wohlbefinden der betroffenen Patienten. Es kommen verschiedene Beschwerden in Betracht, die einzeln oder in der Summe die Lebensqualität beeinträchtigen könne. Im Falle einer dauerhaften einseitigen Funktionsstörung des N. recurrens kommen beispielsweise Heiserkeit, schnelle Stimmermüdung und Verlust der Singstimme vor (9,12,26,101). Patienten mit einer dauerhaften Unterfunktion der Nebenschilddrüsen-

körperchen sind vor allem von intermittierenden peripheren Tetanien betroffen (29,171). Die eigenen Ergebnisse zur Häufigkeit der Einzelbeschwerden sind in „Ergebnisse“ (Tab. 26 und 27) dargestellt.

Entgegen den Erwartungen ergab sich jedoch keine geringere Lebensqualität der Patienten mit permanenter Rekurrensparese oder mit permanentem Hypoparathyreoidismus. Die Patienten mit Komplikationen zeigten im Gegenteil im Mittel sogar niedrigere Werte (einer höheren Lebensqualität entsprechend) als Patienten ohne Funktionsstörungen des N. recurrens bzw. der Nebenschilddrüsenkörperchen (s. „Ergebnisse“, Tabelle 25). Die Ergebnisse zeigen offenbar, daß in unserer Studie die Patienten mit Komplikation keine schlechtere allgemeine Lebensqualität aufwiesen als Patienten ohne eine permanente Beeinträchtigung. Ob die Ergebnisse verallgemeinert werden können, bleibt unklar. Es muß außerdem einschränkend betont werden, daß in bestimmten Teilbereichen des alltäglichen Lebens Leistungseinschränkungen bestehen, die vom Patienten unter Umständen als gravierende Beeinträchtigung bewertet werden.

In diesem Zusammenhang sei eine Patientin erwähnt, die aufgrund der Stimmbandschädigung in ihrer Freizeitbeschäftigung Singen stark eingeschränkt war. Des weiteren gab eine Mutter von drei Kindern an, daß zeitweise Probleme mit dem Stimmvolumen bestünden. Dies wirke sich vor allem dann aus, wenn sie ihre Kinder rufen oder warnen wolle. Die Beispiele zeigen, daß die möglichen individuellen Einschränkungen als schwerwiegend empfunden werden können, obwohl sich die Auswirkungen einer operationsbedingten Komplikation scheinbar nicht in einer Verminderung der generellen Lebensqualität niederschlagen.

In unserer Studie wurde weiterhin untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Intensität der Suppressionstherapie besteht. Zu erwarten wäre, daß Patienten mit einer höheren Thyroxin-Dosierung, einer laborchemischen Hyperthyreose oder einer effektiven TSH-Suppression aufgrund der stärkeren Hyperthyreose eine geringere Lebensqualität aufweisen als Patienten mit einem milderem Hormonüberschuß. Es zeigte sich zwischen den Patientengruppen jedoch kein wesentlicher Unterschied.

Neben der Analyse der Lebensqualität wurde die typische Symptomatik der Patienten mit operativ bedingten Komplikationen untersucht. Die Patienten mit einer dauerhaften



Rekurrensparese zeigten im Vergleich zur Gruppe mit normalem Stimmbandbefund v. a. das Symptom „Chronische Heiserkeit“. Der Unterschied war statistisch signifikant.

Dieses Ergebnis wird durch die Literatur bestätigt, in der „Chronische Heiserkeit“ als ein Hauptsymptom von Patienten mit einer einseitigen, permanenten Rekurrensparese angegeben wird (9,12,26,101). Die logopädische Behandlung, die bei den Patienten unserer Studie in vielen Fällen durchgeführt wurde, und individuelle Adaptationsvorgänge scheinen dies nicht in jedem Fall verhindern zu können.

Für andere Beschwerden, insbesondere „Chronische Probleme beim Singen“, „Chronisch schwache Stimme“ und „Chronischer Husten“, für die ein häufigeres Auftreten in der Paresegruppe zu erwarten gewesen wäre, ergab sich kein wesentlicher Unterschied in der Beschwerdeintensität (s. „Ergebnisse“, Tabelle 26).

Erwartungsgemäß kommt dem Symptom „Atemnot“ bei einseitiger Parese im Gegensatz zur zweizeitigen Läsion keine wesentliche Bedeutung zu. Zwei Patientinnen dieser Studie mit beidseitiger Rekurrensparese mußten aufgrund von Dyspnoe tracheotomiert und sekundär mit einer Dauerkanüle versorgt werden. Sie wurden von der Analyse der Einzelbeschwerden aus Gründen der Vergleichbarkeit ausgeschlossen.

Frühsymptome können ggf. eine frühzeitige Diagnosesicherung bzw. Intervention ermöglichen. Die Beschwerden, die unmittelbar postoperativ auftraten, wurden retrospektiv mittels einer „Vorher-Nachher-Frage“ bestimmt. In der Interpretation der Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, daß die operativen Eingriffe in einigen Fällen mehrere Jahre zurücklagen. Kurzfristige, „Postoperative Heiserkeit“ bzw. eine „Postoperativ schwache Stimme“ waren in der Paresegruppe häufiger zu finden. Eine statistische Signifikanz ergab sich im Vergleich zu den Patienten ohne permanente Rekurrensläsion jedoch nicht. In diesen Fällen sollte eine hals-nasen-ohrenärztliche Diagnostik mit Stimmbandbefund zum Ausschluß einer Rekurrensparese veranlaßt werden, soweit sie nicht standardisiert postoperativ durchgeführt wird.

Bezüglich der Folgen einer einseitigen Rekurrensparese für die Lebensqualität von Schilddrüsenkarzinompatienten kann man feststellen, daß eher Beeinträchtigungen bestimmten Lebensbereichen verursachen. Im Mittel wirkt sich die Summation aber offenbar nicht auf die generelle Lebensqualität aus. Anders stellt sich die Situation hinge-

gen im Fall einer beidseitigen Rekurrensparese dar. Die Patienten sind aufgrund der akuten Atemnot vital bedroht und müssen häufig mit einer Sprechkanüle versorgt werden, die zu einer dauerhaften, hochgradigen Einschränkung der Lebensqualität führt.

Neben der Rekurrensparese ist die Unterfunktion der Nebenschilddrüsen eine wichtige, operative Komplikation in der Schilddrüsenchirurgie. Im Gegensatz zur Analyse der Einzelbeschwerden bei Rekurrensparese wurden nur dauerhafte Symptome berücksichtigt.

Eine Unterfunktion der Nebenschilddrüsenkörperchen kann zu einer Hypocalcämie mit Tetanien führen, die vor allem die Extremitäten betreffen. Erwartungsgemäß wurde daher ein wesentlicher Unterschied zwischen den Patienten mit bzw. ohne permanenten Hypoparathyreoidismus für das Symptom „Muskelkrämpfe“ gefunden. Der Unterschied war statistisch signifikant. Für andere, mögliche Symptome, insbesondere auch psychische, zeigten sich nur unwesentliche Differenzen zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne permanenten Hypoparathyreoidismus (s. „Ergebnisse“, Tabelle 27).

Das Ergebnis bestätigt die Relevanz von Muskelkrämpfen als Leitsymptom eines Hypoparathyreoidismus. Wie Heiserkeit bei Rekurrensparese sind Muskelkrämpfe als Indikator für einen möglichen Hypoparathyreoidismus anzusehen und sollten in der postoperativen Phase zur unmittelbaren Überprüfung des Blutcalcium- sowie des Parathormonspiegels Anlaß geben.

Die Nebenschilddrüsenunterfunktion wird in der Regel mit Calcium und Vitamin D-Präparaten behandelt. Die Höhe der Substitution orientiert sich maßgeblich an den subjektiven Beschwerden. In der Regel muß der Patient mehrmals täglich Calcium einnehmen (157). Die betroffenen gaben in den Befragungen an, insbesondere bei unregelmäßiger Medikamenteneinnahme unter peripheren Tetanien zu leiden. Das Symptom kann daher auch als Indikator einer nicht ausreichenden Calciumsubstitution angesehen werden. Diese kann auf einer zu niedrigen Medikamentendosierung oder auf mangelnder Compliance beruhen. Insbesondere die mehrfache tägliche Einnahme scheint nach den Schilderungen der Patienten problematisch zu sein.

Neben der Analyse von Einzelbeschwerden bei Patienten mit operationsbedingten Komplikationen wurde die typische Symptomatik der iatrogen induzierten, therapeutisch gewünschten Hyperthyreose untersucht. Ziel der Suppressionstherapie mit Hormonpräparaten bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist ein TSH-Wert unter der Nachweisgrenze. Die individuelle Hormondosis wird aber auch unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik eingestellt (85). Im Gegensatz hierzu werden in der reinen Substitutionstherapie ein TSH-Wert im Normbereich und subjektives Wohlbefinden angestrebt (11).

Alle Patienten der vorliegenden Studie wurden mit einer Suppressionstherapie behandelt. Für den Vergleich mit euthyreoten Personen hinsichtlich der typischen Symptomatik wurden Daten einer anderen Studie hinzugezogen (s. „Material u. Methoden“, Kapitel 7).

Die Analyse zeigte erwartete, aber auch überraschende Ergebnisse bezüglich der Häufigkeit bzw. der subjektiven Relevanz hyperthyreoter Beschwerden in unserem Patientengut (s. „Ergebnisse“, Tabelle 28). Erwartungsgemäß bewerteten die Patienten der Studie, die alle unter den Bedingungen der Suppressionstherapie befragt wurden, vor allem „Starkes Schwitzen“, „Hitzewallungen“, „Schlaflosigkeit“ und „Zittern“ als subjektiv störend. Die Ergebnisse bestätigen die Literaturangaben (29,96).

Aber auch „Herzjagen/ Herzklopfen“ wird im allgemeinen als wichtiges Symptom von Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion angesehen (11,29,96). In unserem Patientengut war bei diesem Symptom im Vergleich zur euthyreoten Normalbevölkerung kein Unterschied zu erkennen.

Viele der untersuchten Beschwerden lagen nach zugrunde liegenden Analyseverfahren im unteren Bereich des 95%-Konfidenzintervalls. Nach dem zugrundeliegenden, statistischen Modell war ein realer Unterschied somit möglich, aber nicht eindeutig nachzuweisen. Zu diesen Symptomen zählten „Rasche Erschöpfbarkeit“, „Gewichtsabnahme“, „Innere Unruhe“ und „Überempfindlichkeit gegenüber Wärme“. Es ist möglich, daß eine zu geringe Fallzahl der fehlenden statistischen Signifikanz zugrunde lag.

Die Suppressionstherapie führt zu verschiedenen, hyperthyreoten Beschwerden. Dennoch gaben fast alle Patienten im Fragebogen an, das Hormonpräparat regelmäßig einzunehmen. Es ist außerdem bemerkenswert, daß die allgemeine Lebensqualität unserer Patienten durch die Suppressionstherapie nur geringgradig eingeschränkt zu sein scheint (s. oben). Insgesamt kann man trotz möglicher Beschwerden von einer hohen Akzeptanz der Therapie ausgehen. Dies kann u. a. auf der adäquaten Informationsvermittlung der betreuenden Ärzte und der daraus folgenden Einsicht der Patienten in die Notwendigkeit der Therapie beruhen. Die Informierung des Patienten ist, wie bereits oben erwähnt, als ein wichtiger Faktor einer positiven, subjektiven Verarbeitung anzusehen (140).

Ein weiterer Grund für hohe Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme scheint zu sein, daß die Thyroxin (T4)-Präparate nur einmal täglich (morgens) eingenommen werden müssen. Sie wirken bei langer Halbwertszeit im Gegensatz zu Trijodthyronin (T3)-Präparaten als natürliche Depotpräparate.

Insgesamt können die geringe Beeinflussung der Lebensqualität und die große Akzeptanz durch die Patienten als Argumente für eine reguläre, posttherapeutische Suppressionstherapie angesehen werden.

## **8. Therapie und Lebensqualität bei kleinen papillären Schilddrüsenkarzinomen**

Wie oben bereits erwähnt, ist das operative Vorgehen bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen umstritten. In der Literatur wird insbesondere diskutiert, ob eine partielle oder eine totale Thyreoidektomie die optimale Therapie des unkomplizierten papillären Schilddrüsenkarzinoms darstellt. Dies gilt vor allem im Hinblick auf eine zweizeitige Entfernung der Schilddrüse mit einer in der Regel höheren Morbiditätsrate (3,15,27,31,51,56,57,63,64,77,93,128,146,152).

Von den Autoren, welche eine teilweise Schilddrüsenresektion bei kleinen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen als ausreichend ansehen, wird im Hinblick auf die Tumorelimination in der Regel die Hemithyreoidektomie als Minimaleingriff gefordert (144,173,204). Um komplikationsträchtige Zweitoperationen zu vermeiden, sollte dieser Eingriff schon bei Tumorverdacht Anwendung finden. Einige der Autoren, die eine par-

tielle Thyreoidektomie bei Schilddrüsenkarzinom befürworten, sehen hingegen auch weniger als die einseitige Schilddrüsenentfernung als ausreichend an (185,205).

Häufig ergibt erst die histologische Untersuchung eines Schilddrüsenpräparates die definitive Diagnose eines Karzinoms. Man bezeichnet diese Tumoren als „primär inapparente“ oder auch als „okkulte“ Schilddrüsenkarzinome. Vor allem kleine papilläre und minimal invasive follikuläre Karzinome entgehen häufig der prä- bzw. intraoperativen Detektion (189). Im Hinblick auf die erhöhte Morbiditätsrate stellt sich, wie oben erwähnt, in diesen Fällen mehr noch als bei einem einzeitigen Eingriff die Frage nach dem notwendigen Ausmaß der operativen Intervention (36,51,168,173,189).

Eine generelle Voraussetzung für eingeschränkt radikale Verfahren ist das Fehlen von Fernmetastasen (168). Es stellt sich die Frage nach weiteren Kriterien, die einen Verzicht auf die totale Thyreoidektomie rechtfertigen. In diesem Zusammenhang wurden Bewertungsschemata (eng. „scoring-systems“) entwickelt, welche die Bestimmung des individuellen Risikoprofils ermöglichen sollen (20,21,31). Die Befürworter sind der Meinung, daß das therapeutische Prozedere entsprechend der Einstufung optimiert werden kann (s. auch „Material u. Methoden“, Tab. 11). Die Bestimmung des individuellen Risikoprofils soll es ermöglichen, auch größere papilläre Karzinome eingeschränkt radikal operieren zu können. Die Bewertungsschemata wurden primär für die Therapie des papillären Schilddrüsenkarzinoms entwickelt. Sie werden aber auch auf das follikuläre Karzinom angewendet (20,21,34,72,151).

Zusammenfassend kann man konstatieren, daß die Frage, ob ein eingeschränkt radikales Vorgehen bei kleinen papillären Schilddrüsenkarzinomen therapeutisch gerechtfertigt ist, noch nicht abschließend geklärt ist. Ziel der vorliegenden Studie war es, diese Problematik anhand unseres Patientengutes zu untersuchen und neue Aspekte, insbesondere im Hinblick auf die Lebensqualität, zu erörtern.

Es sollte noch erwähnt werden, daß auch bei kleinen follikulären Karzinom eingeschränkt radikale Verfahren von einigen Autoren als ausreichend angesehen werden (14,205). Allgemein ist aber die totale Thyreoidektomie als Standardeingriff aufgrund

der größeren Aggressivität des Tumors und der Gefahr von Fernmetastasen weniger umstritten als beim papillären Schilddrüsenkarzinom (134,157,173).

Unter den Patienten mit sekundärer Thyreoidektomie (Gruppe A) wurde im Hinblick auf die Analyse der therapeutischen Ansätze eine Untergruppe definiert, die hinsichtlich der Tumorart (papilläres Karzinom), der Tumorgröße, dem Tumorstadium und des individuellen Risikoprofils (nach den AMES-Kriterien) mit den Patienten ohne sekundäre Thyreoidektomie (Gruppe B) vergleichbar war. Diese wurde als Untergruppe A<sup>U</sup> bezeichnet (zur Einteilung siehe auch „Material und Methoden“, Kapitel 4).

Dieses Prozedere soll zum einen die Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppen gewährleisten, die auch von McCONAHEY für einen validen Vergleich von unterschiedlichen therapeutischen Vorgehensweisen gefordert wird (128). Neben den genannten Einteilungskriterien waren die Vergleichsgruppen auch bezüglich anderer wichtiger Faktoren ähnlich. So zeigten die beiden Untergruppen keinen signifikanten Unterschied im maximalen Tumordurchmesser (s. „Ergebnisse“, Kapitel 4). Beide Gruppen wurden mit einer Hormontherapie in suppressiver Dosierung behandelt. Es sollte zudem noch betont werden, daß in vielen Studien nur jüngere Patienten für eine partielle Schilddrüsenentfernung in Frage kamen (36,51). In unserer Studie wurden auch ältere Patienten eingeschränkt radikal therapiert. Das Alter in der subtotal operierten Patientengruppe reichte von 17 bis 76 Jahren. Die beiden Gruppen waren somit im Hinblick auf die allgemeinen Merkmale vergleichbar. Ein wesentlicher Unterschied bestand somit nur in der definitiven Therapie: Die Patienten der Untergruppe A<sup>U</sup> wurde sekundär thyreoidektomiert und einer ablativen Radiojodtherapie zugeführt. Bei den Patienten der Gruppe B wurde nach dem subtotalen Primäreingriff auf ein weiteres therapeutisches Vorgehen verzichtet.

Wie oben erwähnt, wird die Frage kontrovers diskutiert, ob die Komplikationsrate einer zweizeitigen Thyreoidektomie wesentlich höher liegt als bei einem einzeitigen Vorgehen. Insbesondere eine Analyse eines Patientengutes mit vergleichbarer Primärtumorausdehnung bringt diesbezüglich sehr valide Informationen. Im Falle eines inhomogenen Kollektivs kann die Tumorgröße, die das notwendige Resektionsausmaß sowie den Schwierigkeitsgrad der Operation beeinflusst, als Faktor der Komplikationsrate nicht ausge-

geschlossen werden. Die Betrachtung der Gruppe von Patienten mit kleinen papillären Tumoren ist somit als Ergänzung zur Untersuchung des Gesamtkollektivs anzusehen (s. Kapitel 5).

In den Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B mit kleinen, nicht-metastasierten, papillären Schilddrüsenkarzinomen wurden permanente operationsbedingte Komplikationen (Rekurrensparese bzw. Hypoparathyreoidismus) ausschließlich nach sekundärer Thyreoidektomie gefunden. Bei jeweils drei Patienten der Vergleichsgruppe A<sup>U</sup> wurde eine Rekurrensparese bzw. ein Hypoparathyreoidismus diagnostiziert. Unter den Patienten ohne vollständige Schilddrüsenentfernung (Gruppe B) kam es zu keiner der genannten Komplikationen (s. auch „Ergebnisse“, Tabelle 22). Der Unterschied war trotz der eindeutigen Tendenz statistisch nicht signifikant ( $p=0,296$  für Hypoparathyreoidismus;  $p=0,421$  für Rekurrensparese). Der Grund könnte die relativ geringe Fallzahl sein ( $n = 28$ ).

Des Weiteren wurde bei den Patienten mit sekundärer Thyreoidektomie (Vergleichsgruppe A<sup>U</sup>) untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Art des Primäreingriffes (in bezug auf die potentielle Gefährdung des N. recurrens bzw. der Nebenschilddrüsenkörperchen; s. auch „Material und Methoden“, Kapitel 4) und der Komplikationsrate besteht. Bei den Ersteingriffen mit mindestens einseitiger subtotaler Strumaresektion würde man eine mehrfache Exposition mit höherer Gefährdung erwarten als bei primärer Hemithyreoidektomie bzw. Knotenexstirpation (ohne subtotale Schilddrüsenresektion). In Analogie zu den oben genannten Ergebnissen ergab die Analyse jedoch nur einen statistisch nicht signifikanten Trend ( $p=0,295$ ): Fünf von sechs diagnostizierten dauerhaften Komplikationen ereigneten sich in der Gruppe, die primär mit einer subtotalen Schilddrüsenoperation behandelt worden war. Nur ein permanenter Hypoparathyreoidismus war bei den Patienten zu verzeichnen, die im Ersteingriff hemithyreoidectomiert worden waren (s. „Ergebnisse“, Kapitel 5.3).

Die intraoperativen Verhältnisse bei Reoperation an der Schilddrüse können dazu führen, daß Strukturen wie der N. recurrens und die Nebenschilddrüsenkörperchen (oder deren Blutzufuhr) schwierig zu identifizieren und somit stärker gefährdet sind. Dies gilt insbesondere für Operationen, bei denen schon in der Primäroperation ein großer Teil

der Schilddrüse entfernt wurde. Die Hemithyreoidektomie wird daher, wie oben erwähnt, von den meisten Autoren als Minimaleingriff bei Malignomverdacht angesehen. Durch dieses Vorgehen können eine erneute Exposition und Gefährdung des N. recurrens und der Nebenschilddrüsenkörperchen weitgehend vermieden werden (77,113,173). Auch in der Vergleichsgruppe A<sup>U</sup> traten fünf von sechs permanenten, operationsbedingten Komplikationen nach subtotaler Schilddrüsenresektion auf. Dieser Eingriff beinhaltet definitionsgemäß die Entfernung eines größeren Schilddrüsenanteils. Die ausgeprägte Wundfläche resultiert in der Regel in einer starken, ausgedehnten Narbenbildung. Eine Reoperation findet somit unter ungünstigen Verhältnissen statt. Der Nerv kann sogar in die Narbenplatte eingeschlossen sein. Wir sehen aus den genannten Gründen die Hemithyreoidektomie als Standardprimäreingriff bei Schilddrüsenkarzinomverdacht an.

In bestimmten Fällen kann neben der Hemithyreoidektomie auch die Knotenexstirpation als Primäreingriff in Betracht kommen. Der N. recurrens und die Nebenschilddrüsenkörperchen, die in der Regel in der Tiefe des Operationsgebietes liegen, sind bei einer oberflächlichen Knotenexstirpation potentiell nur einmal, und zwar beim Zweiteingriff exponiert bzw. gefährdet. Unsere Ergebnisse scheinen diese These zu bestätigen: Bei seitengetrennter Betrachtung der zweizeitigen Schilddrüsenoperationen kam es in der Vergleichsgruppe A<sup>U</sup> im Rahmen der komplettierenden Thyreoidektomie zu keiner permanenten Rekurrensparese auf der Seite einer Knotenexstirpation in der Erstoperation.

Eine klare Tendenz ergab die Untersuchung des Operationsintervalls in der Vergleichsgruppe A<sup>U</sup>: Nur ein Hypoparathyreoidismus wurde unter den Patienten registriert, die in einem Intervall von weniger als sieben Tagen thyreoidectomiert worden waren, während zwei Fälle eines Hypoparathyreoidismus und alle Rekurrensparesen (n=3) in der Gruppe mit einem längeren Intervall auftraten (s. „Ergebnisse“, Kapitel 5.3). Wie auch bei den oben genannten Analysen war dieses Ergebnis, mutmaßlich aufgrund der geringen Fallzahl, nicht signifikant (p=0,185).

Das Operationsintervall ist als Faktor der Komplikationshäufigkeit anerkannt. Umstritten ist lediglich der Zeitraum, in dem die Thyreoidektomie komplettiert werden sollte.



Einige Autoren sehen Intervalle von weniger als 48 Stunden als optimal an (179). Dieser begrenzte Zeitrahmen ist in vielen Fällen nicht einzuhalten. EROGLU ET AL sowie RAU ET AL befürworten als Vertreter der Mehrheitsmeinung eine Durchführung der Reoperation innerhalb von sieben Tagen (51,163). Auch unsere Ergebnisse scheinen für ein derartiges Vorgehen zu sprechen.

Ein statistisch relevanter Unterschied war für die Dauer der komplettierenden Schilddrüsenentfernungen im Hinblick auf Rekurrensschädigungen nachweisbar ( $p=0,009$ ): Bei durchschnittlich 152 min. dauerten die Operationen mit konsekutiv diagnostizierter Rekurrensparese signifikant länger als Operationen ohne Stimmbandläsion mit einem Mittelwert von 57,5 min. (s. „Ergebnisse“, Kapitel 5.3).

Als wahrscheinlichste Erklärung können schwierige intraoperative Verhältnisse angeführt werden. Das heißt, daß Rekurrensparesen erwartungsgemäß vor allem bei Operationen auftrat, bei denen eine ausgeprägte Narbenbildung vorlag oder die Identifikation des Nerven aus anderen Gründen problematisch war. Interessanterweise ergab sich für die Fälle von Hypoparathyreoidismus in dem untersuchten Kollektiv kein Zusammenhang zwischen Komplikationsrate und Operationsdauer ( $p=0,654$ ).

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse die Mehrheitsmeinungen der Literatur, wonach Rekurrensparesen oder Hypoparathyreoidismen vor allem nach Zweiteingriffen an der Schilddrüse, bei inadäquater Primäroperation sowie nach längeren Operationsintervallen auftreten. Einschränkend muß jedoch betont werden, daß wir in der vorliegenden Studie bei geringer Fallzahl häufig nur Tendenzen aufzeigen konnten. Größere Studien wären notwendig, um auf der Basis von homogenen Untergruppen statistisch signifikante Aussagen zu den Faktoren der Komplikationshäufigkeit treffen zu können.

Einige Autoren sind, wie oben erwähnt, in der Indikationsstellung zur Reoperation bei kleinen papillären Schilddrüsenkarzinomen unter anderem aufgrund der höheren, operativ bedingten Morbidität eher zurückhaltend. Nach der Analyse der Komplikationshäufigkeit in den Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B kommen wir tendenziell auch zu diesem Ergebnis. Die fehlende statistische Signifikanz der Einzelergebnisse kann, wie oben ausgeführt, auf der relativ geringen Fallzahl beruhen. Im Hinblick auf die scheinbar

erhöhte Komplikationsrate nach sekundärer Thyreoidektomie stellt sich die Frage, ob ein Benefit für die Patienten aufgrund eines aggressiveren therapeutischen Vorgehens nachweisbar ist. Als wichtige Parameter kommen hier die Rezidivhäufigkeit sowie die Überlebenszeit in Betracht, die im folgenden analysiert werden.

Die wichtigsten Argumente für ein radikales Vorgehen in der primären Operation bei Schilddrüsenkarzinom sind die Verbesserung der Überlebensrate und die Reduktion der lokalen Rezidivrate. Die Thyreoidektomie ist somit für viele Autoren auch bei kleinen, differenzierten Tumoren die Therapie der Wahl (3,28,38,70,93,114,139,146,177,179,196). Außerdem ist zu berücksichtigen, daß bei partiellen Schilddrüsenentfernungen auch auf eine adjuvante Therapie mit Radiojod verzichtet werden muß. Inwieweit bei kleinen differenzierten, insbesondere papillären Schilddrüsenkarzinomen auf diese adjuvante Therapieform verzichtete werden kann, bleibt umstritten (15,28,70,110,128,129).

Für eingeschränkt radikale Operationen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen sprechen neben der möglicherweise eine höhere Komplikationsrate einer Thyreoidektomie auch die nicht eindeutig nachgewiesene Verbesserung der Prognose durch eine vollständige Schilddrüsenentfernung. Generell kann man sagen, daß kleine papilläre Karzinome im Vergleich zu anderen Tumorentitäten eine ausgesprochen gute Prognose haben. Nur wenige Patienten scheinen an dieser Neoplasie bzw. an der therapeutischen Intervention zu versterben. Einige Autoren sind der Meinung, daß die gute Prognose durch die Therapie nicht wesentlich verbessert wird (70,128). Als Beispiel sei eine Studie mit 535 Patienten mit einem papillären Mikrokarzinom erwähnt, in der keine Verbesserung der Überlebensrate durch ein aggressives, operatives Vorgehen (totale Thyreoidektomie) gezeigt werden konnte (73).

Die Grundlage für eine eingeschränkt radikale Schilddrüsenchirurgie bei den papillären Neoplasien liegt in der fraglichen klinischen und biologischen Relevanz des papillären Karzinoms, insbesondere des Mikrokarzinoms (204). Auffällig ist beispielsweise die große Diskrepanz zwischen der Anzahl klinisch manifester und bei Autopsien gefundener (okkult) papillärer Karzinome (105,173). Insbesondere lymphogene Metastasen bzw. Rezidive scheinen die Prognose nicht wesentlich zu limitieren. In klinischen Stu-

dien war die Rezidivrate bei den partiellen Resektionsverfahren erhöht. Die Überlebensrate war im Gegensatz hierzu jedoch nicht vermindert (73).

Insgesamt kam es in den beiden Vergleichsgruppen nur zu einem Rezidiv. Bei einer Patientin aus der Gruppe mit komplettierender Thyreoidektomie (A<sup>U</sup>) kam es nach einer Latenz von 10 Jahren Lymphknotenrezidiv. Kein Patient der beiden Untergruppen zeigte eine Tumorprogression (Frührezidiv) oder verstarb am Schilddrüsentumor oder dessen unmittelbaren Folgen.

In den homogenen Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B war somit kein eindeutiger Effekt der Therapie auf die Prognose nachweisbar. Auch die Rezidivrate scheint bei den Patienten mit subtotaler Operation nicht erhöht zu sein. Der Fall einer Lymphknotenmetastase ereignete sich überraschenderweise sogar in der Patientengruppe mit sekundärer Thyreoidektomie. Obwohl aufgrund der geringen Fallzahl in den beiden Untergruppen Zurückhaltung in der Interpretation der Ergebnisse geboten ist, sehen wir die Ergebnisse als Argumente für eine eingeschränkt radikale Chirurgie bei bestimmten papillären Schilddrüsenkarzinomen an.

Als negative Faktoren im Hinblick auf die Überlebensrate bzw. die Rezidivhäufigkeit werden höheres Alter und männliches Geschlecht angesehen (20,72,73,128). Als Konsequenz ziehen einige Kliniken nur jüngere Patienten in Betracht, wenn ein Verzicht auf eine Thyreoidektomie erwogen wird. In unserer Studie kam es unter den Patienten, die nur eingeschränkt radikal operiert worden waren (Gruppe B), trotz einer altersmäßig gemischten Patientengruppe (Mittelwert 47 Jahre) weder zu einem Rezidiv noch zu einem tumorbedingten Todesfall.

Ein wichtiges Argument für die totale Thyreoidektomie ist außerdem, wie oben angegeben, eine vereinfachte Nachsorge. Insbesondere nach einer adjuvanten Radiojodtherapie ist der Thyreoglobulinwert häufig bis unter die Nachweisgrenze abgesunken oder zumindest sehr niedrig. Ein erneuter Nachweis oder ansteigende Werte unter Provokationsbedingungen können der erste Hinweis auf ein Rezidiv sein (79,148,176). Aber auch nach subtotalen Schilddrüsenoperationen kann ein Anstieg dieses Tumormarkers der Hinweis auf ein erneutes Tumorwachstum sein (7,148,173). Da es in unserem Patien-

tengut in der subtotal operierten Patienten zu keinem Rezidiv kam, können wir zu diesem Punkt aus unseren Erfahrungen keine Stellung nehmen.

Insgesamt sehen wir nach unseren Ergebnissen an einem homogenen Kollektiv keine eindeutigen Hinweise auf einen signifikanten Effekt der Therapie auf die Rezidivhäufigkeit bzw. Überlebensrate bei kleinen papillären Schilddrüsenkarzinomen. Einschränkend sollte die relativ geringe Fallzahl erwähnt werden. Diesbezüglich könnte eine prospektive, randomisierte Studie an einem größeren Kollektiv wichtige zusätzliche Informationen liefern.

Im Hinblick auf die optimale Behandlung stellt sich jedoch auch die Frage, ob das operative bzw. therapeutische Vorgehen das allgemeine Wohlbefinden in den beiden Vergleichsgruppen beeinflusst.

Wie bereits oben erwähnt, profitiert der Tumorpatient nicht nur von einer Lebensverlängerung, sondern auch von einer höheren Lebensqualität. In der Frage nach der optimalen Therapie sollten in Analogie zu anderen Karzinomen ein möglicher Gewinn an Lebensqualität und die notwendige Radikalität der Operation sorgfältig gegeneinander abgewogen werden (88). Zu prüfen ist die These, ob sich das aggressivere therapeutische Regime in der Vergleichsgruppe A<sup>U</sup>, das neben der komplettierenden Thyreoidektomie auch eine Radiojodtherapie beinhaltet, in einer geringeren allgemeinen Lebensqualität niederschlägt.

Im Vergleich der Gesamtpunktwerte als Maß der allgemeinen Lebensqualität fand sich in der Gruppe B ein geringerer Mittelwert, der einer höheren Lebensqualität dieser Patienten entsprechen würde (17,2 vs. 19,65). Im statistischen Test war der Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant.

Wie bereits mehrfach erörtert, kann die geringe Fallzahl der Grund für die fehlende statistische Signifikanz sein. Es ist jedoch auch möglich, daß das radikale therapeutische Vorgehen zumindest in diesem Kollektiv keinen Einfluß auf die allgemeine Lebensqualität nach Therapieende hat. Dies wäre um so überraschender, da permanente Komplikationen nur in der Patientengruppe mit radikaler Intervention (Vergleichsgruppe A<sup>U</sup>)

zu finden sind (s. Kapitel 8.1). Als mögliche Erklärung käme in Betracht, daß die Nachteile der Therapie durch eine subjektiv erlebte größere Sicherheit bezüglich der Tumorelimination aufgewogen werden.

Auch in der Analyse der Einzelbeschwerden zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Auffällig war, daß die nicht thyreoidektomierten Patienten (Vergleichsgruppe B) bei den hyperthyreoten Beschwerden in fast allen Fällen höhere Mittelwerte als die thyreoidektomierten Patienten (Vergleichsgruppe A<sup>U</sup>) aufwiesen. Statistisch signifikant waren diese Ergebnisse jedoch ebenfalls nicht. Als Erklärung kann in Betracht gezogen werden, daß sich die endogene Produktion von Schilddrüsenhormon, die theoretisch eine gewisse Anpassung des Hormonstoffwechsels an körperliche Anforderungen oder den circadianen Rhythmus gewährleisten könnte, unter Suppressionsbedingungen nicht positiv auswirkt.

Die Aussagekraft einer klinischen Studie hängt entscheidend davon ab, ob die Patienten in wichtigen Merkmalen vergleichbar sind. Sie unterscheiden sich dann idealerweise nur in dem zu untersuchenden Faktor. Die strikten Kriterien in den Vergleichsgruppen A<sup>U</sup> und B gewährleisteten die gewünschte Homogenität. Im wesentlichen unterscheiden sich die beiden Kollektive nur im therapeutischen Vorgehen. In der Vergleichsgruppe A<sup>U</sup> wurde ein aggressiveres chirurgisches Vorgehen mit adjuvanter Therapie gewählt. Die Patienten der zweitgenannten Gruppe wurden nur einer subtotalen Schilddrüsenoperation unterzogen.

Unter Berücksichtigung der relativ kleinen Fallzahl und des retrospektiven Studiendesigns kann man zusammenfassend folgern, daß die Indikation zur Reoperation bei kleinen papillären Schilddrüsenkarzinomen kritisch überprüft werden sollte. Dafür sprechen die insgesamt gute Prognose dieser Tumoren, die scheinbar nicht wesentlich durch die Therapie beeinflusst wird, sowie die möglicherweise erhöhte Morbidität der sekundären Thyreoidektomie. Ob neben den T1-Tumoren auch papilläre Neoplasien des Stadiums T2 für ein eingeschränkt radikales Therapieregime in Frage kommen, kann noch nicht mit hinreichender Sicherheit gesagt werden. Weitere Studien zu dieser Fragestellung wären notwendig.

Zukünftig könnten Bewertungsschemata an Bedeutung gewinnen. Sie können in der Selektion der Patienten, die von einem aggressiven, therapeutischen Vorgehen profitieren würden, ggf. hilfreich sein.

Es sollte abschließend betont werden, daß die radikale Therapie in dem hier untersuchten Patientengut keinen meßbaren Einfluß auf die Lebensqualität gehabt hat. Die Frage nach der notwendigen und vertretbaren Intervention kann somit nicht generell beantwortet werden. Vielmehr sollte die optimale Therapie nach sorgfältiger Abwägung der Argumente und in der Diskussion mit dem Patienten individuell festgelegt werden.

## Resümee

1. Durch die prä- bzw. intraoperative Erkennung eines Schilddrüsenkarzinoms können Zweiteingriffe häufig vermieden werden. In der Evaluation eines in seiner Dignität unklaren Schilddrüsenknotens sollten daher die Sonographie, Szintigraphie, Feinnadelpunktion und Schnellschnittuntersuchung eingesetzt werden. Bei dringendem Karzinomverdacht sollte jedoch trotz untypischer Befunde die operative histologische Abklärung erfolgen.
2. Dauerhafte Rekurrensparesen bzw. Nebenschilddrüsenunterfunktionen wurden im Rahmen dieser Nachuntersuchung nur nach zweizeitiger Thyreoidektomie diagnostiziert. Die Art des Primäreingriffs, das Operationsintervall sowie die Fähigkeiten des Operateurs scheinen wichtige Faktoren der operativ bedingten Morbidität zu sein.
3. Bei Schilddrüsenkarzinomverdacht stellt die Hemithyreoidektomie das adäquate, primäre Operationsverfahren zur Vermeidung einer mehrfachen Exposition und Gefährdung des N. recurrens und der Epithelkörperchen dar. In Ausnahmefällen kann auch die Knotenexstirpation in Betracht kommen.
4. In dem untersuchten Kollektiv mit einem großen Anteil an papillären Schilddrüsenkarzinomen waren sowohl Früh- als auch Spätrezidive in der Regel lymphogenen Ursprungs. Eine signifikante Auswirkung von Rezidiven auf die Überlebensrate war in unserer Studie für die differenzierten Karzinome nicht nachweisbar. Die Nachsorgedauer sollte der Tatsache Rechnung tragen, daß die Rezidive der Schilddrüsenkarzinome im Vergleich zu anderen Neoplasien häufig erst spät auftreten.

5. Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse anderer Autoren, nach denen Patienten mit kleinen papillären Schilddrüsenkarzinomen bis 4 cm in der Regel eine gute Prognose haben. Im Beobachtungszeitraum wurde bei diesen Patienten kein tumorbedingter Todesfall registriert. Die Indikation zur sekundären Thyreoidektomie sollte daher unter Berücksichtigung der Prognose sowie der Komplikationsrate kritisch überprüft werden.
6. Häufigstes Symptom einer einseitigen permanenten Rekurrensparese war „Chronische Heiserkeit“. Patienten mit einem dauerhaften Hypoparathyreoidismus boten vor allem „Muskelkrämpfe“ als Ausdruck einer eingeschränkten Wirksamkeit der medikamentösen Therapie.
7. Die Lebensqualität ist in unserem Patientengut in Relation zur gesunden Normalbevölkerung erwartungsgemäß eingeschränkt. Das Ausmaß der Beeinträchtigung scheint mit der anderer Tumorpatienten vergleichbar zu sein. Eine relevante, negative Beeinflussung der allgemeinen Lebensqualität aufgrund einer einseitigen Rekurrensparese, einer Nebenschilddrüsenunterfunktion bzw. einer Suppressionstherapie war nicht zu belegen.



## Literaturverzeichnis

1. Al-Suliman NN, Rytto NF, Qvist N, Blichert-Toft M, Graversen HP (1997) Experience in a specialist thyroid surgery unit: A demographic study, surgical complications and outcome. *Eur J Surg* 163: 13-20
2. Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M, Di Coscio G, Alberti B, Iacconi P, Baldi V, Fallahi P, Baschieri L (1995) The role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid* 5: 25-28
3. Arnold RE, Edge BK (1989) A descriptive experience of total thyroidectomy as the initial operation for differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 158: 396-398
4. Auersperg M, Us-Krasovec M, Petric G, Pogacnik A, Besic N (1990) Results of combined modality treatment in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Wien Klin Wochenschr* 102: 267-270
5. Balazs G, Lukacs G, Molnar R, Györy F (1993) Okkultes Karzinom der Schilddrüse. Eine klinisch-pathologische Studie. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 84-92
6. Barker DJP, Bishop JM (1969) Computer-based screening system for patients at risk of hypothyroidism. *Lancet* 2: 835-838
7. Baskin HJ (1994) Effect of postoperative  $I_{131}$  treatment on thyroglobulin measurement in the follow-up of patients with thyroid cancer. *Thyroid* 4: 239-242
8. Berg G, Michanek A, Holmberg E, Nyström E (1996) Clinical outcome of radioiodine treatment of hyperthyroidism: a follow-up study. *J Int Med* 239: 165-171
9. Berghaus A, Rettinger G, Böhme G (1996) *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart
10. Besic N, Auersperg M (1993) The role of surgery in multimodal treatment of anaplastic thyroid carcinoma. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 300-306
11. Biondi B, Fazio S, Carella C, Sabatini D, Amato G, Cittadini A, Bellastella A, Lombardi G, Sacca L (1994) Control of adrenergic overactivity by  $\beta$ -blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxin. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 1028-1033

12. Bönninghaus HG, Lenarz T (1996) Hals-Nasen-Ohrenheilkunde für Medizinstudenten. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, 10. Aufl.
13. Brans B, Gremmel F, De Winter O, Fiers T, De Roose J, Vermeersch H, Rubens R, Kaufmann JM, Dierckx RA (2001) Recombinant humane thyrotropin (rhtSH) a new aid in the diagnosis and treatment of thyroid carcinoma with radio-iodine. *Acta Clin Belg* 56: 316-320
14. Brennan MD, Bergstrahl EJ, Van Heerden JA, McConahey WM (1991) Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 66: 11-22
15. Brooks JR, Starnes FH, Brooks DC, Pelkey JN (1988) Surgical therapy for thyroid carcinoma: A review of 1249 solitary thyroid nodules. *Surgery* 104: 940-946
16. Bünte H (1996) Chirurgie-Naturwissenschaft und Handwerk. Verlag Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore
17. Buhl K, Schlag P, Herfarth C (1990) Quality of life and functional results following different types of resection for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 16: 404-409
18. Buhr HJ, Raue F, Herfarth C (1991) Spezielle Tumorbiologie und Chirurgie des C-Zell-Carcinoms. *Chirurg* 62: 529-535
19. Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, Nacamulli D, Busetto E (1984) Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 53: 278-285
20. Cady B, Rossi R (1988) An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 104: 947-953
21. Cady B, Rossi R, Silverman M, Wool M (1985) Further evidence of the validity of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 98: 1171-1177
22. Campbell J, Day P, Diamond T (1996) Fine adjustments in thyroxine replacement and its effect on bone metabolism. *Thyroid* 6: 75-78
23. Caplan RH, Abellera RM, Kiskan WA (1994) Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland: reassessment of functional capacity. *Thyroid* 4: 243-249
24. Cernea CR, Ferraz AR, Furlani J, Monteiro S, Nishio S, Hojaij FC, Dutra A, Marques LA, Pontes PAL, Bevilacqua RG (1992) Identification of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *Am J Surg* 164: 634-639

25. Chao T-C, Lin J-D, Jeng L-B, Chen M-F (1999) Thyroid cancer with concurrent hyperthyroidism. *Arch Surg* 134: 130-134
26. Choksy SA, Nicholson ML (1996) Prevention of voice change in singers undergoing thyroidectomy by using a nerve stimulator to identify the external laryngeal nerve. *Br J Surg* 83: 1131-1132
27. Clark OH (1982) Total thyroidectomy, the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 196: 361-370
28. Clark OH, Levin K, Zeng Q-H, Greenspan FS, Siperstein A (1988) Thyroid cancer: the case for total thyroidectomy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 305-313
29. Classen M, Diehl V, Kochsiek K (1998) *Innere Medizin*. Verlag Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 4. Aufl.
30. Coburn MC, Wanebo HJ (1992) Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. *Am J Surg* 164: 671-676
31. Cohn KH, Bäckdahl M, Forsslund G, Auer G, Zetterberg A, Lundell G, Granberg P-O, Löwhagen T, Willems J-S, Cady B (1984) Biologic considerations and operative strategy in papillary thyroid carcinoma: Arguments against the routine performance of total thyroidectomy. *Surgery* 96: 957-970
32. Colombo-Benkmann M, Raff J, Raue F, Klar E, Herfarth C (1998) Einfluß der primären chirurgischen Therapie auf den Verlauf des C-Zellkarzinoms der Schilddrüse. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 115: 1041-1042
33. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC, (1984) L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Ann Intern Med* 101: 18-24
34. Davis NL, Bugis SP, McGregor GI, Germann E (1995) An evaluation of prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer. *Am J Surg* 170: 476-480
35. Decker RA (1993) Expression of papillary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Surgery* 114: 1059-1063
36. De Jong SA, Demeter JG, Lawrence AM, Paloyan E (1992) Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 112: 734-739
37. Delbridge L, Reeve TS, Khadra M, Poole AG (1992) Total thyroidectomy: The technique of capsular dissection. *Aust N Z J Surg* 92: 96-99
38. Demeter JG, De Jong SA, Lawrence AM, Paloyan E (1991) Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery* 1991: 956-963

39. De Nigris F, Cerutti J, Morelli C, Califano D, Chiariotti L, Viglietto G, Santelli G, Fusco A (2002) Isolation of a SIR-like gene, SIR-T8, that is overexpressed in thyroid carcinoma cell lines and tissues. *Br J Cancer* 86: 917-923
40. Dirr W, Pabst HW (1982) Radiojodtherapie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms. *Schweiz Rundsch Med Prax* 71: 562-571
41. Dockhorn-Dworniczak B, Caspari S, Böcker W, Schmid KW (1993) Bedeutung der Molekularbiologie in der Diagnose, Therapie und Prognose von Tumorerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Schilddrüsentumoren. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 21- 26
42. Dow KH, Ferrell B, Anello C (1997) Balancing demands of cancer surveillance among survivors of thyroid cancer. *Cancer Pract* 5: 289-295
43. Dow KH, Ferrell B, Anello C (1997) Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 7: 613-619
44. Dow KH, Ferrell BR, Leigh S, Ly J, Gulasekaram P (1996) An evaluation of the quality of life among long- term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 39: 261-273
45. Dralle H, Gimm O (1996) Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 67: 788-806
46. Dralle H, Scheumann GFW, Lamesch P, Damm I, Brabant G, Nieschelski JE, Gratz KF, Kupsch E, Wegener G (1993) Das medulläre Schilddrüsenkarzinom- eine Systemerkrankung? Ergebnisse der Metastasendiagnostik und systematischen Lymphadenektomie bei 100 Patienten. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 178-190
47. Duh Q-Y, Grossman RF (1995) Thyroid growth factors signal transduction pathways and oncogenes. *Surg Clin North Am* 75: 421-437
48. Duh Q-Y, Sancho JJ, Greenspan FS, Hunt TK, Galante M, DeLorimier AA, Conte FA (1989) Medullary thyroid carcinoma. The need for early diagnosis and total thyroidectomy. *Arch Surg* 124: 1206-1210
49. Ellenhorn JDI, Shah JP, Brennan MF, (1993) Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery* 114: 1078-1082
50. Emerick GT, Duh Q-Y, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH (1993) Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 72: 3287-3295

51. Eroglu A, Berberoglu U, Buruk F, Yildirim E (1995) Completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 59: 261-267
52. Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E (1985) Thyroid carcinoma in Graves' Disease. *Surgery* 98: 1148-1152
53. Feldkamp J (1998) Endokrine Therapie und Nachsorge beim Schilddrüsenkarzinom. *Schweiz Rundsch Med Prax* 87: 389-393
54. Freyer G, Ligneau B, Schlumberger M, Blandy C, Contedevolx B, Trillet-Lenoir V, Lenoir GM, Chau N, Dazard A (2001) Quality of life in patients at risk of medullary thyroid carcinoma and followed by a comprehensive medical network: trends for future evaluations. *Ann Oncol* 12: 1461-1465
55. Fritzsche H (1993) Allgemeine diagnostische Aspekte des Schilddrüsenkarzinoms. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 121-127
56. Fujimoto Y, Sugitani I (1998) Postoperative prognosis of intrathyroidal papillary thyroid carcinoma: long-term (35-45 year) follow-up study. *Endocr J* 45: 475-484
57. Furlan JC, Bedard Y, Rosen IB (2001) Biologic basis for the treatment of microscopic, occult well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 130: 1050-1054
58. Galvan G (1982) Feinnadelpunktion und zytologische Diagnostik. *Schweiz Rundsch Med Prax* 71: 534-537
59. Galvan G, Manzl M, Pimpl W (1993) Die Schilddrüsenzytologie in der Abklärung der Struma maligna. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 141-149
60. Ganz H, Jahnke V (1996) *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*. De Gruyter, Berlin New York, 2. Aufl.
61. Gharib H, Goellner JR (1993) Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 118: 282-289
62. Goodman MT, Yoshizawa CN, Kolonel LN (1988) Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer* 61: 1272-1281
63. Gough IR (1992) Total thyroidectomy: indications, technique and training. *Aus N Z J Surg* 62: 87-89

64. Grant CS (1993) Management of differentiated thyroid carcinoma. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 165-177
65. Grant CS (1995) Operative and postoperative management of the patient with follicular and Hürthle cell carcinoma. *Surg Clin North Am* 75: 395-403
66. Grant CS, Hay ID, Gough IR, McCarthy PM, Goellner JR (1989) Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses. *Surgery* 106: 980-986
67. Greimel E, Girardi F, Freidl W, Reischenbacher K, Egger J (1992) Vorstufen des Zervixkarzinoms (CIN)–Erleben und Krankheitsverarbeitung. *Wien Klin Wochenschr* 104: 396-398
68. Grigsby PW, Baglan K, Siegel BA (1999) Surveillance of patients to detect recurrent thyroid carcinoma. *Cancer* 85: 945-951
69. Großenbacher R, Moser A (1994) Thyreoidektomie und nervus recurrens. *Laryngorhinootologie* 73: 179-182
70. Hamming JF, Van De Velde CJH, Goslings BM, Schelfhout LJD, Fleuren GJ, Hermans J, Zwaveling A (1989) Prognosis and morbidity after total thyroidectomy for papillary, follicular and medullary thyroid cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25: 1317-1323
71. Harrison LC, Buckley JD, Martin FIR (1977) Use of a computer-based postal questionnaire for the detection of hypothyroidism following radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Aust N Z J Med* 7: 27-32
72. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS (1993) 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* 114: 1050-1058
73. Hay ID, Grant CS, Van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ (1992) Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 112: 1139-1147
74. Heiss A, Kober F, Heinz R, Hollinsky C, Hermann M, Roschal A (1990) Maligne Lymphome der Schilddrüse. *Wien Klin Wochenschr* 102: 247-251
75. Heppe H, Armin A, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E (1985) Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *Surgery* 98: 1162-1166

76. Hermann M, Kober F, Hollinsky C, Heiss A (1990) Reeingriffe bei anaplastischen Karzinomen und Sarkomen der Schilddrüse. *Wien Klin Wochenschr* 102: 260-263
77. Hermann M, Roka R (1993) Thyreoidektomie. Operative Technik, Indikation und Komplikationen bei Erst- und Rezidiveingriffen. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 238-248
78. Herrmann ME, Talpos GB, Mohamed AN, Saxe A, Ratner S, Lalley PA, Wolman SR (1991) Genetic markers in thyroid tumors. *Surgery* 110: 941-948
79. Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L (1997) The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol* 23: 208-210
80. Höfer R, Flores J, Weissel M (1993) Rationale der Radiojodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 313-318
81. Hölting T, Meybier H, Buhr H (1990) Stellenwert der Tracheotomie in der Behandlung des respiratorischen Notfalls beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom. *Wien Klin Wochenschr* 102: 264-268
82. Hollinsky Ch, Kober F, Hermann M, Loicht U, Keminger K (1990) Prognostische Faktoren bei hochmalignen Schilddrüsentumoren. *Wien Klin Wochenschr* 102: 249-254
83. Horch R, Dahl HD, Jaeger K, Schäfer T (1989) Zur Häufigkeit der Rekurrensparese nach Schilddrüsenoperationen. *Zentralbl Chir* 114: 577-582
84. Huang Y, Prasad M, Lemon WJ, Hampel H, Wright FA, Kornacker K, LiVolsi V, Frankel W, Kloos RT, Eng C, Pellegata NS, de la Chapelle A (2001) Gene expression in papillary thyroid carcinoma reveals highly consistent profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 15044-15049
85. Hughes JM, Gallagher DL, Olson JE (1989) Plasma free thyroxine concentrations in patients receiving levothyroxine for thyroid suppression. *Surgery* 106: 951-953
86. Jaeschke R, Guyatt G, Cook D, Harper S, Gerstein HC (1994) Spectrum of quality of life impairment in hypothyroidism. *Qual Life Res* 3: 323-327

87. Jatzko GR, Lisborg PH, Müller MG, Wette VM (1994) Recurrent nerve palsy after thyroid operations—Principal nerve identification and a literature review. *Surgery* 115: 139-144
88. Jentschura D, Winkler M, Strohmeier N, Rumstadt B, Hagemüller E (1997) Quality-of-life after curative surgery for gastric cancer: a comparison between total gastrectomy and subtotal gastric resection. *Hepatogastroenterology* 44: 1137-1142
89. Joosten U, Brune E, Kersting JU, Hohlbach G (1997) Risikofaktoren und Verlauf von Recurrensparesen nach Erstopoperationen benigner Schilddrüsenerkrankungen—Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von 1556 Patienten. *Zentralbl Chir* 1997: 236-245
90. Juweid M, Sharkey RM, Behr T, Swayne TC, Herskovic T, Pereira M, Rubin AD, Hanley D, Dunn R, Siegel J, Goldenberg DM (1996) Radioimmunotherapy of medullary thyroid cancer with iodine-131-labeled anti-CEA antibodies. *J Nucl Med* 37: 905-911
91. Kasagi K, Miyamoto S, Endo K, Sasayama S, Takeuchi R, Hidaka A, Iida Y, Misaki T, Hatabu H, Konishi J (1993) Increased uptake of iodine-131 in metastases of differentiated thyroid carcinoma associated with less severe hypothyroidism following total thyroidectomy. *Cancer* 72: 1983-1990
92. Keminger K, Kober F (1991) Derzeitiger Therapieplan bei hochmalignen Schilddrüsentumoren. *Chirurg* 62: 524-528
93. Khadra M, Delbridge L, Reeve TS, Poole AG, Crummer P (1992) Total thyroidectomy: its role in the management of thyroid disease. *Aust N Z J Surg* 62: 91-95
94. Kienast A, Richter C, Neumann HJ (1998) Intraoperatives Neuromonitoring des Nervus laryngeus recurrens—routinemäßiger Einsatz in der Schilddrüsenchirurgie. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 115: 1058-1060
95. Kikumori T, Imai T, Tanaka Y, Oiwa M, Mase T, Funahashi H (1999) Parathyroid autotransplantation with total thyroidectomy for thyroid carcinoma: long-term follow-up of grafted parathyroid function. *Surgery* 125: 504-508
96. Klein I, Trzepacz PT, Roberts M, Levey GS (1988) Symptom rating scale for assessing hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 148: 387-390
97. Klußmann R, Röger J, Sönnichsen A (1987) Syndrom-shift nach Resektion des erkrankten Darmes und Anlage eines Anus praeter: ein Vergleich zwischen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Rektumkarzinom und familiärer Polyposis. *Zentralbl Chir* 112: 273-279



98. Kobayashi T, Asakawa H, Komoike Y, Tamaki Y, Monden M (1999) Characteristics and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer who underwent a total or subtotal thyroidectomy: surgical approach for high-risk patients. *Surg Today* 29: 200-203
99. Kober F (1993) Therapie von hochmalignen Schilddrüsentumoren. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 358-366
100. Kraus DH, Ali MK, Ginsberg RJ, Hughes CJ, Orlikoff RF, Rusch VW, Burt ME, McCormack PM, Bains MS (1996) Vocal cord medialization for unilateral paralysis associated with intrathoracic malignancies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 334-341
101. Lacoste L, Montaz N, Bernit A-F, Gineste D, Lehuède M-S, Barbier J, Karayan J, Girault M, Fusciardi J (1993) Airway complications in thyroid surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102: 441-446
102. Ladurner D, Tötsch M, Luze T, Bangerl I, Sandbichler P, Schmid KW (1990) Das maligne Hämangioendotheliom der Schilddrüse. *Wien Klin Wochenschr* 102: 256-258
103. Lamade W, Meyding-Lamade U, Buchhold C, Brauer M, Brandner R, Uttenweiler V, Motsch J, Klar E, Herfarth C (2000) Erstes kontinuierliches Nerven-Monitoring in der Schilddrüsenchirurgie. *Chirurg* 71: 551-557
104. Lamade W, Meyding-Lamade U, Hund E, Senninger N, Herfarth C (1997) Transtracheales Monitoring des Nervus laryngeus recurrens. *Chirurg* 68: 193-195
105. Lang W, Borrusch H, Bauer L (1988) Occult carcinomas of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 90: 72-76
106. Langsteger W, Költringer P, Buchinger W, Dominik K, Binter G, Eber O (1993) Epidemiological and etiological aspects in thyroid carcinoma. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 3-11
107. Langsteger W, Költringer P, Wolf G, Dominik K, Buchinger W, Binter G, Lax S, Eber O (1993) The impact of geographical, clinical, dietary and radiation-induced features in epidemiology of thyroid cancer. *Eur J Cancer* 29: 1547-1553
108. Lax SF (1993) Klassifikation der Schilddrüsentumoren. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 43-61

109. Lax SF, Beham A, Dominik K, Langsteger W (1993) Die Häufigkeit okkultter pT1-Karzinome der Schilddrüse in einem Strumaendemiegebiet (Untersuchungen am Operationsmaterial). In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) Struma maligna. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 38-40
110. Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur H-B (1997) Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol* 15: 2067-2075
111. Lesueur F, Corbex M, McKay JD, Lima J, Soares P, Griseri P, Burgess J, Ceccherini I, Landolfi S, Papotti M, Amorim A, Goldgar DE, Romeo G (2002) Specific haplotypes of the RET proto-oncogene are over-represented in patients with sporadic papillary thyroid carcinoma. *J Med Genet* 39: 260-265
112. Levi F, Franceschesi S, Te V-C, Negri E, La Vecchia C (1990) Descriptive epidemiology of thyroid cancer in the Swiss Canton of Vaud. *J Cancer Res Clin Oncol* 116: 639-647
113. Levin KE, Clark AH, Duh Q-Y, Demeure M, Siperstein AE, Clark OH (1992) Reoperative thyroid surgery. *Surgery* 111: 604-609
114. Ley PB, Roberts JW, Symmonds RE, Hendricks JC, Snyder SK, Frazee RC, Smith RW, McKenney JF, Brindley GV (1992) Safety and efficacy of total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: a 20-year review. *Am Surg* 59: 110-114
115. Lind P, Czermak H, Gomez I, Gallowitsch HJ (1993) Bildgebende Verfahren in der Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) Struma maligna. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 128-140
116. Linder R, Fuhrmann J, Hammerschmidt D (1996) Therapiekonzepte und Langzeitergebnisse bei Schilddrüsenkarzinomen. *Zentralbl Chir* 121: 459-464
117. Loh K-C, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PPB (1999) Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 458-463
118. Lukacs G, Balazs G, Molnar P, Juhasz F, Györy F (1993) Gemeinsames Vorkommen von Schilddrüsenkarzinomen und benigner Schilddrüsenerkrankung. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) Struma maligna. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 27-37

119. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, Bianco AR (1999) Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 353: 637-639
120. Lynch HT, Thorson AG, McComb RD, Franklin BA, Tinley ST, Lynch JF (2001) Familial adenomatous polyposis and extracolonic cancer. *Dig Dis Sci* 46: 2325-2332
121. Machens M D A, Hinze M D R, Thomusch M D O, Dralle M D H (2002) Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 26: 22-28
122. Mann B, Buhr HJ (1998) Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma-who benefits? *Langenbecks Arch Surg* 383: 355-358
123. Mann K, Schwetschenau B (1997) Klinik und präoperative Diagnostik bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. *Zentralbl Chir* 122: 246-251
124. Manzl M, Galvan G (1993) Das medulläre Schilddrüsenkarzinom im follow-up. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 331-337
125. Manzl M, Galvan G (1993) Was ist diagnostisch minimal erforderlich? In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 150-151
126. Marcocci C, Pacini F, Elisei R, Schipani E, Ceccarelli C, Miccoli P, Arganini M, Pinchera A (1989) Clinical and biologic behavior of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 106: 960-966
127. Maurer J, Welkoborsky H-J, Mann W (1997) Neueste Entwicklungen in der Ultraschalldiagnostik (Teil 2: Sonographische Untersuchung zur Beurteilung von Tumoren mit möglicher Gefäßbeteiligung, von Gesichteweichteilen und knöchernen Strukturen des Gesichts). *Laryngorhinootologie* 76: 653-655
128. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, Van Heerden JA, Taylor WF (1986) Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings and outcome. *Mayo Clin Proc* 61: 978-996
129. McHenry C, Jarosz H, Davis M, Barbato AL, Lawrence AM, Paloyan E (1989) Selective postoperative radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *Surgery* 106: 956-959

130. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, Deraska DJ, Davies TF, Valentine M, DeGroot LJ, Curran P, McEllin K, Reynolds J, Robbins J, Weintraub BD (1994) Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab* 78: 188-196
131. Mewes A, Dienemann H (1994) Behandlungsrichtlinien bei entzündlichen und malignen Erkrankungen der Schilddrüse. *Laryngorhinootologie* 73: 173-178
132. Miccoli P, Antonelli A, Iaconi P, Alberti B, Gambuzza C, Baschieri L (1993) Prospective, randomized, double-blind study about effectiveness of levothyroxine suppressive therapy in prevention of recurrence after operation: Result at the third year of follow-up. *Surgery* 114: 1097-1102
133. Moka D, Theissen P, Linden A, Waters W, Schicha H (1991) Einfluß von Hyper- und Hypothyreose auf den Energiestoffwechsel der Skelettmuskulatur-Eine Untersuchung mit <sup>31</sup>P-Kernspinspektroskopie. *Nuklearmedizin* 30: 77-83
134. Moley JF (1995) Medullary thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 75: 405-419
135. Moley JF, Wells SA, Dilley WG, Tisell LE (1993) Reoperation for recurrent or persistent medullary thyroid cancer. *Surgery* 114: 1090-1096
136. Molitch ME, Beck JR, Dreisman M, Gottlieb JE, Pauker SG (1984) The cold thyroid nodule: an analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocr Rev* 5: 185-199
137. Moser E, Engelhardt R, Farthmann EH, Freudenberg N, Frommhold H, Mertelsmann R, Räddecke J, Reinhardt M, Schaefer HE, Slanina J (1997) Schilddrüsenkarzinom-Leitlinien zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum Freiburg, Freiburg, 2. Aufl.
138. Müller M (1997) Chirurgie-Für Studium und Praxis. Med. Verl.- und Informationsdienste, Breisach, 4. Aufl.
139. Musella M, Innaro N, Castaldo P, Carrano A, Cimmino G, Musella S (1997) 10-year-experience of total thyroidectomy with special reference to 85 thyroid cancers in one Italian centre. *Eur J Surg Oncol* 23: 211- 214
140. Muthny FA (1994) Forschung zur Krankheitsverarbeitung und psychosomatische Anwendungsmöglichkeiten. *Dt Ärztebl* 91: 2282-2290

141. Neuhold N, Lax SF, Ott A, Kaiser H, Gruber-Mösenlechner U, Schmid KW (1993) Inzidenz des papillären Mikrokarzinoms der Schilddrüse. Eine systematische- prospektive Autopsiestudie (ACO-Multicenterstudie). In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) Struma maligna. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 77-83
142. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, Sklar C, Vlamis V, Haase GM, La Quaglia MP (1998) Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age of diagnosis. *Ann Surg* 227: 533-541
143. Nguyen TD, Chassard JL, Lagarde P, Cutuli B, Le Fur R, Reme- Saumon M, Prevost B, Panis X, Verrelle P, Chaplain G (1992) Results of postoperative radiation therapy in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective study by the French Federation of Cancer Institutes-The Radiotherapy Cooperative Group. *Radiother Oncol* 23: 1-5
144. Niederle B, Längle F, Fritsch A (1993) Standardtechnik des Primäreingriffs beim Schilddrüsenkarzinom. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) Struma maligna. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 231-237
145. Niederle B, Roka R, Fritsch A (1985) Transsternal operations in thyroid cancer. *Surgery* 98: 1154-1160
146. Orsenigo E, Beretta E, Veronesi P, Mari G, Gini P, Di Carlo V (1995) Total thyroidectomy in the treatment of thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 21: 478-481
147. Ozaki O, Ito K, Mimura T, Sugino K (1999) Anaplastic transformation of papillary thyroid carcinoma in recurrent disease in regional lymph nodes: a histologic and immunohistochemical study. *J Surg Oncol* 70: 45-48
148. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, Degroot LJ (1994) Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 98-105
149. Pabst HW, Dirr W (1982) Diagnostik des follikulären Schilddrüsenkarzinoms. *Schweiz Rundsch Med Prax* 71: 555-568
150. Pacinin F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A (2001) Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 11: 877-881

151. Pasiëka JL, Zedenius J, Auer G, Grimelius L, Höög A, Lundell G, Wallin G, Bäckdahl M (1992) Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid cancer. *Surgery* 112: 1154-1160
152. Patwardhan N, Cataldo T, Braverman LE (1995) Surgical management of the patient with papillary cancer. *Endocr Surg* 75: 449-464
153. Petersen K, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Nyström E (1990) Morbidity, mortality and quality of life for patients treated with levothyroxine. *Arch Intern Med* 150: 2077-2081
154. Petterson B, Coleman MP, Ron E, Adami H-O (1996) Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *Int J Cancer* 65: 13-19
155. Pezzullo L, Delrio P, Losito NS, Caraco C, Mozzillo N (1997) Post-operative complications after completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 23: 215-218
156. Pfannenstiel P (1982) Der „kalte“ Schilddrüsenknoten. *Schweiz Rundschau Med Prax* 71: 530-533
157. Pfannenstiel P, Hotze L-A, Saller B (1997) Schilddrüsenkrankheiten-Diagnose und Therapie. Hrsg.: Henning Berlin, Berliner Med. Verl.- Anst., Berlin, 3. Aufl.
158. Pimpl W, Rieger R, Winkler J, Boeckl O, Galvan G (1990) Wert der präoperativen Feinnadelpunktionszytologie in der Diagnose hochmaligner Schilddrüsentumoren. *Wien Klin Wochenschr* 102: 244-247
159. Piromalli D, Martelli G, Del Prato I, Collini P, Pilotti S (1992) The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases. *J Surg Oncol* 50: 247-250
160. Price R, Horvath K, Moore FD (1993) Surgery for solitary nodules: assessment of methods to select patients at low risk for unsuspected malignancy in the unaffected lobe and the possible utility of preoperative thyroid ultrasound. *Thyroid* 3: 87-92
161. Pschyrembel W, Zink C, Dornblüth O (1997) *Klinisches Wörterbuch*. De Gruyter, Berlin New York, 258. Aufl.
162. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T (2002) Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 131: 249-256
163. Rau HM, Fass J, Schumpelick V (1998) Ergebnisse der zweizeitigen Thyreoidektomie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 115: 1061-1062

164. Ready AR, Barnes AD (1994) Complications of thyroidectomy. *Br J Surg* 81: 1555-1556
165. Reeve TS (1992) Total thyroidectomy. *Aust N Z J Surg* 62: 90
166. Reiners C (1993) Besondere Risikofaktoren der Struma maligna. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 12-20
167. Riccabona G (1982) Epidemiologie der Struma maligna. *Schweiz Rundsch Med Prax* 71: 523-526
168. Riccabona G (1987) *Thyroid cancer*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
169. Riede UN, Schäfer HE (1995) *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 4. Aufl.
170. Rieger R, Pimpl W, Riedl E, Boeckl O, Waclawiczek HW (1989) Kann die Rate der Rezidivoperationen durch eine modifizierte Operationstechnik in der Strumachirurgie gesenkt werden? *Zentralbl Chir* 114: 590-592
171. Rimpl I, Wahl RA (1998) Chirurgie der Knotenstruma: Postoperative Hypocalcaemie in Abhängigkeit von Resektionsausmaß und Handhabung der Nebenschilddrüsen. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 115: 1063-1064
172. Rösler H (1982) Das papilläre Schilddrüsenkarzinom in Bern heute. *Schweiz Rundsch Med Prax* 71: 541-553
173. Roka R, Niederle B, Gnant M, Längle F, Hausmaninger C, Neuhold N (1991) Derzeitiger Therapieplan beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 162: 518-523
174. Roos DE, Smith JG (1999) Randomized trials on radioactive iodine ablation of thyroid remnants for thyroid carcinoma-a critique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 493-495
175. Ruhlmann J, Vogel J, Bockisch A, Biersack HJ (1987) Metastasen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (follikuläre Variante). Diagnostik und Therapie mit Radiojod. *Dtsch Med Wschr* 112: 1170-1172
176. Ruter A, Smeds S, Lennquist S (1998) Value of serum thyroglobulin measurement in patients operated on for well differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg* 164: 665-671

177. Salvesen H, Njolstad PR, Akslen LA, Albrektsen G, Viste A, Soreide O, Varhaug JE (1991) Thyroid carcinoma: results from surgical treatment in 211 consecutive patients. *Eur J Surg* 157: 521-526
178. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG (1992) The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 714-720
179. Samel S, Käufer C (1995) Zur Notwendigkeit der Thyreoidektomie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. *Langenb Arch Chir* 380: 260-265
180. Sanders LE, Rossi RL (1995) Occult well differentiated thyroid carcinoma presenting as cervical node disease. *World J Surg* 19: 642-647
181. Scherübl H, Raue F, Ziegler R (1990) Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 116: 21-23
182. Scheumann GFW, Wegener G, Dralle H (1990) Radikale chirurgische Intervention mit konventioneller Radiatio versus multimodalem Therapieschema beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Wien Klin Wochenschr* 102: 271-273
183. Schimpfle B, Ridwelski K, Wolff H (1993) 128 Schilddrüsenkarzinome. Stadiengerechte Therapie und Ergebnisse. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 292-299
184. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli J-P, Gardet P, Lumbroso J-D, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C (1996) Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37: 598-605
185. Schroder DM, Chambors A, France CJ (1986) Operative strategy for thyroid cancer. *Cancer* 58: 2320-2328
186. Seitz W, Pakisch B (1993) Stellenwert der Strahlentherapie in der Behandlung der Schilddrüsenmalignome. In: Pimpl W, Galvan G, Kogelnik HD, Manfreda D, Niederle B, Schlag P, Waclawiczek H-W (Hrsg.) *Struma maligna*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, S. 338-344
187. Senninger N, Colombo-Benkmann M, Haas S, Frank-Raue K, Herfarth C (1997) Kalziumstoffwechsel nach Thyreoidektomie mit modifiziert radikaler Neckdissektion (MRN) und Nebenschilddrüsenautotransplantation (NSDaTX). *Langenbecks Archiv Chir Suppl Kongressbd* 114: 1161-1163



188. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW (1993) Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Am J Surg* 166: 331-335
189. Shaha AR, Jaffe BM (1992) Completion thyroidectomy: a critical appraisal. *Surgery* 112: 1148-1153
190. Shaver JK, Tezelman S, Siperstein AE, Duh Q-Y, Clark OH (1993) Thyroid-stimulating hormone activates phospholipase C in normal and neoplastic thyroid tissue. *Surgery* 114: 1064-1069
191. Simon D, Goretzki PE, Witte J, Röher HD, (1996) Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 20: 860-866
192. Siperstein AE, Miller RA, Landis C, Bourne H, Clark OH (1991) Increased stimulatory G protein in neoplastic human thyroid tissues. *Surgery* 110: 949-955
193. Strittmatter B, Kirchner R, Schümichen C, Farthmann EH (1989) Effektivität der Sonographie in der präoperativen Schilddrüsendiagnostik. *Zentralbl Chir* 114: 597-602
194. Thomas MJ (1996) Controversies in the diagnosis and management of thyroid cancer. *J Otolaryngol* 25: 20-22
195. Tisell L-E, Nilsson B, Mölne J, Hansson G, Fjälling M, Jansson S, Wingren U (1996) Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 20: 854-859
196. Torre G, Borgonovo G, Amato A, Arezzo A, De Negri A, Mattioli FP (1996) Differentiated thyroid cancer: surgical treatment of 190 patients. *Eur J Surg Oncol* 22: 276-281
197. Udelsmann R, Ball D, Baylin SB, Wong CY, Osterman FA, Sostre S (1993) Preoperative localization of occult medullary carcinoma of the thyroid gland with single-photon emission tomography dimercaptosuccinic acid. *Surgery* 114: 1083-1089
198. Van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM (1990) Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 212: 395-401
199. Van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS (1992) Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery* 112: 1130-1138

200. Van Wyngaarden M, McDougall IR (1996) What is the role of 1100 MBq (<30 mCi) radioiodine <sup>131</sup>I in the treatment of patients with differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 17: 199-207
201. Vock P (1982) Computertomographische Metastasensuche bei Struma maligna. *Schweiz Rundsch Med Prax* 71: 538-542
202. Von Zerssen D, Koeller DM (1975) Die Beschwerdenliste-Manual, Beltz Test, München
203. Wahl RA, Rimpl I (1998) Selektive (=morphologische und funktionskritische) Chirurgie der Knotenstruma: Abhängigkeit des Risikos der Recurrensparese von Darstellung und Manipulation des Nerven. *Langenbecks Archiv Chir Suppl Kongressbd* 115: 1051-1054
204. Walgenbach S, Sternheim E, Bittinger F, Junginger T (1997) Operative Therapie bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom. *Zentralbl Chir* 122: 252-258
205. Wanebo H, Coburn M, Teates D, Cole B (1998) Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients. *Ann Surg* 227: 912-921
206. Weber MJ (1982) Klinik des undifferenzierten Schilddrüsentumors. *Schweiz Rundsch Med Prax* 71: 567-572
207. Weitensfelder W, Lexer G, Aigner H, Fellingner H, Trattnig J, Grünbacher G (1989) Die passagere und permanente Rekurrenzparese nach Schilddrüsenoperationen. Beeinflussende Faktoren: der Ausbildungsstand des Chirurgen. *Zentralbl Chir* 114: 583-589
208. Welkoborsky H-J, Maurer J, Klimek L, Mann W (1997) Neueste Entwicklungen in der Ultraschalldiagnostik (Teil1: Neue technische Entwicklungen; Ultraschalluntersuchung der Weichteilstrukturen des Halses). *Laryngorhinootologie* 76: 651-652
209. Wheeler MH (1996) Investigation of the solitary thyroid nodule. *Clin Endocrinol Oxf* 44: 245-247
210. Yokozawa T, Fukata S, Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Miyauchi A, Sugawara M (1996) Thyroid cancer detected by ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg* 20: 848-853







## Danksagung

Der erste Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Univ.- Prof. Dr. med. N. Senninger für die Bereitstellung des Themas und die sehr gute Betreuung. Die Begleitung der Arbeit war kritisch, aber immer fair.

Außerdem möchte ich sehr herzlich Frau Oberärztin Dr. med. R. Diller für die vielen Stunden der Diskussion danken. Sie hat in dieser Hinsicht einen großen Teil ihrer wenigen freien Zeit geopfert.

Eine besondere Erwähnung gebührt auch den Patienten, die an der vorliegenden Studie teilgenommen haben. Ich habe sie alle als sehr entgegenkommend und kooperativ kennengelernt.

Des weiteren möchte ich den Direktoren des Universitätsklinikums Münster danken, die mir durch ihre Unterstützung die Fertigstellung der Arbeit ermöglicht haben: Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Domschke (Medizinische Klinik und Poliklinik B), Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober (Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin), Herrn Univ.-Prof. Dr. med. W. Stoll (Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde). Erwähnen möchte ich in diesem Zusammenhang auch alle Angestellten der Universitätsklinik, die mir in der Zeit der Datenerhebung geholfen haben.

Im Verlauf einer Doktorarbeit gibt es Höhen und Tiefen. Insbesondere in schwierigen Phasen der Doktorarbeit waren die Freunde und Studienkollegen eine große Hilfe. Im Austausch mit Ihnen konnten auftretende Probleme gelöst oder zumindest doch relativiert werden.

„Last but not least“ möchte ich meiner Ehefrau Alexandra Schimanski im allgemeinen und in bezug auf die Doktorarbeit besonders danken. Sie hat mir die notwendige Unterstützung gegeben und mich in der Fertigstellung der Arbeit immer wieder motiviert.

## Abkürzungsverzeichnis

5-ÜLR	5-Jahresüberlebensrate
10-ÜLR	10-Jahresüberlebensrate
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AE	Amyloid v. Typ E
ATC	engl. „Anaplastic thyroid carcinoma“ (anaplastisches Schilddrüsenkarzinom)
B-E	Beschwerdenliste Ergänzungsbogen
B-L	Beschwerdenliste Teil 1
B-L‘	Beschwerdenliste Teil 2
CEA	Carcinoembryonales Antigen
DTC	engl. „Differentiated thyroid carcinoma“ (differenziertes Schilddrüsenkarzinom)
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FMTC	engl. „Familial medullary thyroid carcinoma“ (familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom)
FTC	engl. „Follicular thyroid carcinoma“ (follikuläres Schilddrüsenkarzinom)
FNP	Feinnadelpunktion
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Tetrajodthyronin (Thyroxin)
HGSR	Halsgefäßscheidenrevision
HThE	Hemithyreoidektomie
J-131	radioaktiv markiertes Jod 131
KnE	Knotenexstirpation
LkE	Lymphknotenexstirpation
LQ	Lebensqualität
mCi	milli Curie
MEN	Multiple endokrine Neoplasie

MHz	Megahertz
MTC	engl. „Medullary thyroid carcinoma“ (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OP	Operation
OTC	engl. „Occult thyroid carcinoma“ (okkultes Schilddrüsenkarzinom)
PET	engl. „Positron emission tomography“ (Positronenemissionstomographie)
PMC	engl. „Papillary microcarcinoma“ (papilläres Mikrokarzinom)
PTC	engl. „Papillary thyroid carcinoma“ (papilläres Schilddrüsenkarzinom)
PTH	Parathormon
RJT	Radiojodtherapie
SD	Schilddrüse
SPECT	engl. „Single-photon emission computer tomography“
SSR	subtotale Strumaresektion
T3	Trijodthyronin
T4	Tetraiodthyronin (Thyroxin)
TAK	Thyreoglobulin Autoantikörper
Tc-99m	radioaktiv markiertes Technetium 99m
Tg	Thyreoglobulin
TSH	Thyreidea stimulierendes Hormon
TRAK	Thyreidea Rezeptor Autoantikörper
Trans.	Transient(er)
ÜLR	Überlebensrate
UICC	franz. „Union Internationale contre le Cancer“
WHO	World Health Organization

Die Abkürzungen werden zusätzlich im Textzusammenhang bei Erstnennung erläutert.