

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Peter Bruch

**Langzeitverlauf von Patienten mit einem papillären
Schilddrüsenkarzinom unter besonderer Berücksichtigung
der postoperativen Lebensqualität**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Medizinische Fakultät-
vorgelegt von
Jan Zimmermann
aus Hamburg

Lübeck 2004

1. Berichterstatter	Priv.-Doz. Dr. med. Conny Georg Bürk
2. Berichterstatter	Prof. Dr. phil. Michael Hüppe
Tag der mündlichen Prüfung	08.07.2005
Zum Druck genehmig, Lübeck den	08.07.2005

gez. Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung und Fragestellung	4
2	Material und Methoden	6
2.1	Primäre Datenerfassung durch Akteneinsicht.....	6
2.2	Gruppeneinteilungen.....	6
2.3	Sekundäre Datenerfassung durch Patientenkontakt.....	8
2.4	Fragebogen.....	9
2.5	Datenauswertung.....	12
3	Ergebnisse.....	13
3.1	Statistische Auswertung der Krankenakten	13
3.1.1	Allgemeine epidemiologische Verteilung.....	13
3.1.2	Tumorstadien.....	14
3.1.3	Operationsmethoden.....	15
3.1.4	Operationsdauer	17
3.1.5	Rezidive.....	17
3.1.5.1	Abhängigkeit von den T-Stadien	18
3.1.5.2	Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung.....	18
3.1.5.3	Abhängigkeit von der OP-Form.....	18
3.1.6	Komplikationen.....	20
3.1.6.1	Abhängigkeit von den T-Stadien	21
3.1.6.2	Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei Diagnosestellung.....	22
3.1.6.3	Abhängigkeit von der Anzahl der Eingriffe.....	23
3.1.6.4	Abhängigkeit von der OP-Form.....	25
3.1.6.5	Abhängigkeit von der Komplikationsschwere.....	26
3.1.7	Mortalitätsraten	27
3.1.7.1	Abhängigkeit von T-Stadien	28
3.1.7.2	Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung.....	28
3.1.7.3	Abhängigkeit von der OP-Form.....	29
3.1.7.4	Abhängigkeit von Rezidiven.....	30
3.1.7.5	Abhängigkeit von Komplikationen.....	30
3.2	Statistische Auswertung der Fragebögen.....	31
3.2.1	Aktuelles Befinden.....	31
3.2.1.1	Abhängigkeit von T-Stadien	32

3.2.1.2	Abhängigkeit vom Patientenalter.....	32
3.2.1.3	Abhängigkeit von aufwendigster OP-Form.....	32
3.2.1.4	Abhängigkeit von Komplikationen.....	34
3.2.1.5	Abhängigkeit von der Komplikationsschwere.....	35
3.2.1.6	Abhängigkeit von der Anzahl der Eingriffe.....	36
3.2.1.7	Abhängigkeit von Rezidiven.....	37
3.2.2	Veränderung der Lebensqualität	37
3.2.2.1	Abhängigkeit von T-Stadien	38
3.2.2.2	Abhängigkeit vom Patientenalter bei Diagnosestellung.....	39
3.2.2.3	Abhängigkeit von der aufwendigsten OP	39
3.2.2.4	Abhängigkeit von Komplikationen.....	39
3.2.2.5	Abhängigkeit von der Komplikationsschwere.....	41
3.2.2.6	Abhängigkeit von Anzahl der Eingriffe.....	43
3.2.2.7	Abhängigkeit von Rezidiven.....	44
3.2.3	Komplikationen.....	44
3.2.4	Nachsorge.....	45
3.2.5	Nachbehandlung.....	46
3.2.6	Rezidive / Zweittumoren.....	47
3.2.7	Medikamentöse Dauertherapie.....	47
3.2.7.1	Abhängigkeit von T-Stadien	48
3.2.7.2	Abhängigkeit vom Patientenalter.....	49
3.2.7.3	Abhängigkeit von aufwendigster OP-Form.....	49
3.2.7.4	Abhängigkeit von Komplikationen.....	49
3.2.7.5	Abhängigkeit von der Komplikationsschwere.....	51
3.2.7.6	Abhängigkeit von der Anzahl der Eingriffe.....	51
3.2.7.7	Abhängigkeit von Rezidiven.....	52
3.2.7.8	Beeinflussung der Lebensqualität	53
3.2.7.9	Beeinflussung des aktuellen Befindens	53
4	Diskussion	54
4.1	Klinische Daten.....	58
4.1.1	Mortalität.....	58
4.1.2	Komplikationen.....	59
4.1.3	Rezidivrate	61
4.2	Fragebogenergebnisse.....	61

4.2.1	Lebensqualität	61
4.2.2	Befinden	62
4.2.3	Medikamentöse Therapie	62
4.3	Beurteilung.....	63
5	Zusammenfassung	66
6	Literaturverzeichnis	68
7	Danksagung	73
8	Lebenslauf	74

1 Einführung und Fragestellung

Das von den Follikelzellen ausgehende papilläre Schilddrüsenkarzinom zählt zusammen mit dem follikulären Schilddrüsenkarzinom zu den differenzierten Karzinomen des Organs. Als papilläre Karzinome bezeichnet man alle Tumoren mit einem papillären Anteil, unabhängig davon, ob der Großteil des Tumors in seinem Aufbau einem follikulären Karzinom entspricht. Davon ausgenommen sind Malignome mit undifferenziertem Anteil, die den anaplastischen Karzinomen zugerechnet werden^{36,53}.

Die Karzinome der Schilddrüse machen mit einer Häufigkeit von 3/100.000/Jahr etwa 1% aller Malignome aus. Darunter ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom mit 40-60% der häufigste bösartige Tumor. Von ätiologischer Bedeutung ist eine cervicale Strahlenbelastung, die unter Umständen schon Jahrzehnte zurückliegen kann, wie Studien aus Hiroshima und Tschernobyl zeigten. Besonders ausgeprägt scheint dies bei Bestrahlung im Kindesalter zu sein^{6,7,35,39}.

Die Diagnostik der Schilddrüsenkarzinome erfolgt im wesentlichen durch das Zusammenspiel von Sonographie, Szintigraphie und Feinnadelpunktion. Diese Techniken bieten in der Hand des erfahrenen Untersuchers eine hohe Sicherheit selbst bei papillären Mikrokarzinomen und ermöglichen damit zunehmend die gezielte Operation^{9,20,27,30}.

Die Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, vor allem der papillären Form, ist gut. Es wurden bislang verschiedene prognostische Modelle etabliert (z.B. MACIS-Modell von Hay et al.²¹). Nicht weniger wertvoll ist die klinische Einteilung nach der TNM-Klassifikation⁴⁶ (T_1 = Karzinome < 1cm. T_2 = Karzinome von 1cm bis 4cm. T_3 = Karzinome > 4cm, auf die Schilddrüse begrenzt. T_4 = alle Tumoren, die die Organgrenze überschreiten (Zusatz a = unifokal, b = multifokal). N_{1a} = ipsilaterale, N_{1b} = bilaterale, mediane, mediastinale oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen. M_1 = Fernmetastasen).

Therapeutisch steht die Indikation zur chirurgischen Sanierung papillärer Schilddrüsenkarzinome bei der im Vergleich zu anderen Karzinomen hervorragenden Prognose außer Frage. Nach wie vor kontrovers diskutiert wird jedoch das Ausmaß der geplanten Operation. Der Minimaleingriff bei gesichertem Karzinom oder Malignitätsverdacht ist die ipsilaterale Hemithyreoidektomie mit gleichzeitiger Entfernung des Isthmus. Dies gilt allerdings lediglich bei unifokalen papillären Mikrokarzinomen ohne vorherige Strahlenbelastung der Halsregion als ausreichend, Enukleationen sind ohnehin obsolet¹. In den anderen Fällen wird derzeit die totale Thyreoidektomie mit vollständiger

Entfernung des gesamten Schilddrüsengewebes sowie der zentrale Lymphknotendisektion mit Entfernung der perithyreoidalen, präalaryngealen und prätrachealen isthmusnahen Lymphknoten als Minimalstandard angesehen. Bei Zufallsbefunden im Rahmen einer subtotalen Schilddrüsenresektion gilt bei komplett im Resektat enthaltenen Mikrokarzinomen bis 1cm (pT_{1a}) dieser Eingriff als ausreichend, eine Nachresektion wird nicht empfohlen. Im Falle eines ausgedehnteren Befundes wird eine totale Thyreoidektomie einschließlich der zentralen Lymphknotendisektion empfohlen.

In Fällen invasiven Wachstums des Tumors oder Verdacht auf Befall von Lymphknoten wird zur Zeit eine modifizierte neck dissection mit zusätzlicher ipsilateraler und ggf. auch kontralateraler Lymphknotendisektion empfohlen. Eine radikale neck dissection ist bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nicht notwendig⁴³.

Ca. 70% der differenzierten Schilddrüsenkarzinome nehmen am Jodstoffwechsel teil³⁶. Aus diesem Grund sind diese Karzinome besonders geeignet für eine postoperative Radiojodbehandlung, die in einem entsprechend großen Anteil der Fälle durchgeführt wird. Ziel ist die Vernichtung allen noch vorhandenen Schilddrüsengewebes. Dies betrifft sowohl gesundes als auch malignes Gewebe, wobei auch Lymphknoten- und Fernmetastasen erreicht werden. Um dabei kurativ zu wirken, dürfen die Metastasen eine gewisse Größe jedoch nicht überschreiten. Die Wirkung an makroskopisch erkennbaren Metastasen ist meist nicht ausreichend^{2,49}.

Wie bereits erwähnt, wird das zu wählende operative Ausmaß bei papillären Schilddrüsenkarzinomen, insbesondere bei Mikrokarzinomen, sowie der Umfang einer möglichen Lymphknotendisektion weiterhin kontrovers diskutiert.^{4,11,22,37}

In dieser Studie erfolgt eine retrospektive Betrachtung der Langzeitverläufe bei papillären Schilddrüsenkarzinomen. Durch einen Vergleich von Mortalität, Komplikationen und Rezidivrate bei den unterschiedlichen operativen Verfahren zum einen und eine Begutachtung der Auswirkungen bei mehrfachen Eingriffen zum anderen soll festgestellt werden, ob insbesondere für die papillären Mikrokarzinome ein radikaleres Vorgehen als in den derzeit angewandten Richtlinien vorgeschlagen werden muss. Dabei wird im Sinne moderner Outcomeforschung besonderer Wert auf die subjektive Einschätzung der Patienten hinsichtlich der Auswirkung der verschiedenen chirurgischen Verfahren, ebenfalls unter Berücksichtigung von Komplikationen, Rezidiven und mehrfachen Eingriffen, auf ihre Lebensqualität gelegt. Es erfolgte daher eine Fragebogenaktion und die Befragung einzelner Patienten und Hausärzte.

2 Material und Methoden

2.1 Primäre Datenerfassung durch Akteneinsicht

Anhand einer in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig Holstein (UK-SH) entworfenen Maske wurden die relevanten Daten aller chirurgischen Schilddrüsenpatienten mit thyreoidalen Malignomen aus den Jahren 1989 bis 1996 erfasst, anonymisiert und anschließend ausgewertet. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 190 Patienten an Schilddrüsenmalignomen operiert.

Als Kriterium für die Aufnahme in diese Gruppe wurde die postoperative histologische Befundung der Operationspräparate herangezogen. Dabei wurden alle im Schilddrüsenbereich lokalisierten Malignome berücksichtigt.

Im Rahmen der primären Datenerfassung wurden die Krankenakten der Chirurgischen Klinik und bedarfsweise auch der Strahlenklinik des UK-SH herangezogen. Des Weiteren wurden z.T. die Krankengeschichten auswärtiger Krankenhäuser eingeholt.

Im Falle mehrmaliger chirurgischer Behandlungen in der Anamnese oder im weiteren Krankheitsverlauf wurden auch diese Daten aufgenommen. Es wurde daher im Rahmen der Studie sowohl mit der Anzahl an Patienten, als auch mit der Zahl der durchgeführten Operationen gearbeitet. Der Zeitraum der berücksichtigten Operationen erstreckt sich dadurch auf einen Zeitraum von 1963 bis 1998. In dieser Zeit wurden an den erfassten Patienten insgesamt 323 zervikale Eingriffe durchgeführt, 189 davon an Patienten mit einem papillärem Schilddrüsenkarzinom.

2.2 Gruppeneinteilungen

Die Einteilung erfolgte anhand der aus dem Operationsbericht hervorgehenden Operationsmethoden in fünf Gruppen:

- nicht-radikale Verfahren (subtotale Resektionen, Hemithyreoidektomien)
- primäre Totale Thyreoidektomie einschl. zentraler Lymphknotendissektion
- sekundäre Totale Thyreoidektomie einschl. zentraler Lymphknotendissektion
- modifizierte neck dissection mit lateraler und ggf. mediastinaler Lymphknotendissektion
- sonstige Eingriffe (im wesentlichen palliative und explorative Eingriffe)

Die Gruppe der neck dissections definiert sich über die Ausdehnung der Operation und setzt sich aus Eingriffen mit totaler Thyreoidektomie (bei allen neck dissections als Ersteingriff), mit Restthyreoidektomie oder ohne Thyreoidektomie bei Re-Interventionen im Rahmen von Lymphknotenmetastasen oder –rezidiven zusammen.

Dabei wurden auch intraoperative Komplikationen/Besonderheiten (Durchtrennung des N. recurrens, Ligatur der Art. Thyroidea inf., Resektion von Epithelkörperchen) berücksichtigt.

Die so unterteilten Eingriffe setzen sich wie folgt zusammen:

OP-Form	Anzahl gesamt
nicht radikal	87
prim. TT	67
sek. TT	70
neck dissection	56
pall./explor. OP	43
Summe	323

Tab.2.1: Verteilung der verschiedenen OP-Formen insgesamt

Bezogen auf die papillären Schilddrüsenkarzinome ergab sich folgende Verteilung:

OP-Form	Anzahl papillär
nicht radikal	58
prim. TT	41
sek. TT	46
neck dissection	36
pall./explor. OP	8
Summe	189

Tab.2.2: Verteilung der verschiedenen OP-Formen bei papillären Karzinomen

Im Sinne der eingangs erwähnten Zielsetzung erfolgt anhand dieser Einteilung eine individuelle Zuordnung des vermeintlich aufwendigsten Eingriffs für den einzelnen Patienten. Dabei erfolgte die Einschätzung in folgender Reihenfolge: nicht radikaler Eingriff, primäre TT, sekundäre TT und schließlich neck dissection. Die palliativen Eingriffe fanden aufgrund ihres geringen Vorkommens und des im Falle eines entsprechend weit fortgeschrittenen Tumorleidens eingeschränkten Allgemeinbefindens keine Berücksichtigung. Die angegebene Reihenfolge ergibt sich aufgrund der Ausdehnung des Eingriffs bzw. dem Umfang des rezierten Gewebes. Die Gewichtung primärer / sekundärer Eingriff erfolgte aufgrund der verwachsungsbedingt meist schwierigeren Präparation des Operations situs.

Im Rahmen der Erfassung postoperativer Komplikationen wurden anhand der Krankenakten folgende Ereignisse berücksichtigt:

- Wundheilungsstörungen
- Nachblutungen
- Recurrensparese definitiv / passager
- Hypocalcämie / Tetanie-Syndrom
- Perioperativer Exitus letalis

Die Zuordnung zu Wundheilungsstörungen erfolgte in allen Fällen, in denen die Wundheilung nicht per primam eintrat. Zusätzlich wurden Spätkomplikationen wie Keloidbildung oder Verwachsungen berücksichtigt.

Nachblutungen wurden durch ausgeprägte Hämatombildung mit Umfangszunahme des Halses und ggf. Indikation zur Revision definiert.

Zur Feststellung möglicher operativ bedingter Recurrensaffektionen wurde bei allen Patienten vor und nach der Operation eine Laryngoskopie durch die HNO - Klinik des UK-SH durchgeführt. Bei neu aufgetretenen Paresen wurde diese Untersuchung noch ein weiteres Mal wiederholt, um die Unterscheidung von definitiven und passageren Recurrensparesen vornehmen zu können. In einigen Fällen erfolgte die Zuordnung zu den passageren Recurrensparesen bereits aufgrund von klinischen Aspekten bei vorübergehender über das normale Maß nach Intubationsnarkose hinausgehender postoperativer Heiserkeit.

Die Hypocalcämie wurde anhand der Laborwerte (Gesamtcalcium $< 2,20$ mmol/l) sowie durch die klinische Symptomatik (Tetanie-Syndrom) und die Substitutionsbedürftigkeit bewertet, so dass hier auch nicht symptomatische Patienten erfasst wurden.

2.3 Sekundäre Datenerfassung durch Patientenkontakt

Die Gesamtzahl der im oben angegebenen Zeitraum an Schilddrüsenmalignomen operierten Patienten betrug $n=190$. Den 95 noch lebenden Patienten dieser Gruppe wurde nach ihrer Reidentifizierung ein Fragebogen bezüglich ihrer Schilddrüsenerkrankung zugeschickt.

Der erste Teil des Fragebogens bezog sich dabei auf das aktuelle Befinden und die Beeinflussung der Lebensqualität durch die Operation(en). In diesem Rahmen wurde auch nach Häufigkeit und Durchführungsort der Schilddrüsenoperationen gefragt.

Der zweite Teil enthielt Fragen zur Erfassung von operationsbedingten Komplikationen und zur direkten Nachbehandlung und deren subjektiver Beurteilung.

Im dritten Teil wurden Fragen nach Rezidiven, Metastasen oder neuen Neoplasien und ggf. deren Behandlung gestellt. Um hier eine möglichst genaue Einteilung zu treffen, wurde dabei um eine genaue Lokalisationsangabe des aktuellen Tumors gebeten.

Des Weiteren folgte im vierten Teil eine Befragung bezüglich der schilddrüsenspezifischen Dauermedikation.

Im abschließenden fünften Abschnitt wurde die Bereitschaft für weitere Auskünfte nebst Telefonnummer erfragt sowie um die Befreiung von der ärztlichen Schweigepflicht für die behandelnden Ärzte bezüglich der Schilddrüsenerkrankung gebeten. Nach Auswertung der Fragebögen konnten so aufgetretene Fragen im späteren Verlauf in Gesprächen mit Patient bzw. Hausarzt geklärt werden.

Einige Patienten konnten auf postalischem Weg nicht erreicht werden und wurden daher fernmündlich anhand des vorliegenden Fragebogens befragt.

2.4 Fragebogen

Fragebogen

1) Wie geht es Ihnen heute?

- gut
- zufriedenstellend
- schlecht

2a) Wie oft wurden Sie an der Schilddrüse operiert?

2b) Wurde jede dieser Operationen in der Universitätsklinik Lübeck durchgeführt?

- ja
- nein, sondern auch in folgender Klinik

2c) Hat sich Ihre Lebensqualität durch die Operation(en) verändert?

- verbessert
- nicht verändert
- verschlechtert; Begründung: _____

3) Ergaben sich in der Zeit nach Ihrer Schilddrüsenoperation Komplikationen?

- nein
- vorübergehende Heiserkeit
- andauernde Heiserkeit
- Störungen während der Heilung (z.B. Entzündung, Verzögerung oder Abszess an der Wunde)
- Kribbeln oder Krämpfe im Gesicht oder an den Händen
- Blutungen im Halsbereich
- andere: _____

4) Erhielten Sie eine Nachbehandlung?

- nein (weiter mit Frage 6)
- Radiojod - Behandlung (wenn bekannt: Dosis in Mbq: _____)
- Bestrahlung der Halsregion (wenn bekannt: Dosis in Gy: _____)
- Chemotherapie
- erneute Operation (weiter mit Frage 6)

5) Wie belastend empfanden Sie diese Nachbehandlung?

- sehr belastend
- belastend
- wenig belastend
- nicht belastend

6) Leiden Sie derzeit noch an einer Geschwulst?

- ja
- nein (weiter mit Frage 10)

7) Worum handelt es sich bei der Geschwulst?

- erneutes Wachstum der Schilddrüse
- Wachstum der Halslymphknoten
- Wachstum an einer anderen Stelle des Körpers

8) Wo *genau* befindet sich die Geschwulst?

9) Wird diese Erkrankung zur Zeit behandelt?

- ja, und zwar mit _____
- nein

10) Befinden Sie sich zur Zeit in regelmäßiger ärztlicher Behandlung?

- ja
- nein (weiter mit Frage 12)

11) Beschreiben Sie bitte den Grund Ihrer regelmäßigen Behandlung!

- Schilddrüsenerkrankung
 - andere Erkrankung(en), und zwar: _____
- _____

12) Nehmen Sie regelmäßig Medikamente wegen Ihrer Schilddrüsenerkrankung ein?

- | | |
|--|--|
| <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> Kalzium
(z.B. Brausetabletten Calzium Sandoz) |
| <input type="radio"/> Jod, Jodid
(z.B. Jodetten, Strumex) | <input type="radio"/> Thyreostatika (geg. Überfunktion)
(z.B. Carbimazol, Favistan) |
| <input type="radio"/> Schilddrüsenhormone
(z.B. L - Thyroxin, Euthyrox) | <input type="radio"/> Andere : _____ |

13) Ich bin damit einverstanden, bei Rückfragen telefonisch Auskunft zu geben.

- ja, meine Telefonnummer lautet: _____/_____
- nein

2.5 Datenauswertung

Sämtliche primär und sekundär gewonnenen Daten wurden in einer Access-Datenbank erfasst. Nach Aufarbeitung der Datensätze entsprechend der eingangs beschriebenen Zielsetzung erfolgte die statistische Auswertung mit Hilfe des Computerprogramms BiAS Version 7.07. Aufgrund der Datenstruktur kamen dabei ausnahmslos Vierfeldertafeln und Kontingenztafeln zum Einsatz. Die angewandten Tests waren der Craddock-Flood-Test, der Haldane-Dawson-Test und der Fisher's Exact-Test. Bei einigen Kontingenztafeln konnten aufgrund der niedrigen Fallzahlen unter Anwendung des Craddock-Flood-Test keine verwertbaren Ergebnisse erzielt werden. In diesen Fällen erfolgte eine Zusammenfassung der Daten, so dass eine Vierfeldertafel mit der Anwendung des Fisher's Exact-Test zur Verfügung stand. Die Signifikanzgrenze α wurde dabei mit 0,05 festgelegt. Bei den so ausgewerteten Daten handelt es sich ausschließlich um die Fälle von papillären Schilddrüsenkarzinomen. Die Daten und Ergebnisse der anderen erfassten Tumore wurden lediglich in Einzelfällen zum Vergleich herangezogen, flossen in die relevante Datenauswertung aber nicht mit ein.

Neben der isolierten Betrachtung der papillären Schilddrüsenkarzinome erfolgte die Aufteilung in die unterschiedlichen T-Stadien der Tumore, um eine möglichst große Vergleichbarkeit der Daten zu erzielen. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen im Stadium T_3 wurden diese Tumoren der Gruppe des T_2 -Stadiums zugeordnet.

3 Ergebnisse

3.1 Statistische Auswertung der Krankenakten

3.1.1 Allgemeine epidemiologische Verteilung

Im Zeitraum von 1989 bis 1996 wurden an insgesamt 190 Patienten mit Schilddrüsenmalignomen in der Chirurgischen Klinik des UK-SH (Campus Lübeck) zervikale Operationen durchgeführt. Im Zeitraum von 1963 bis 1998 wurden an eben diesen Patienten insgesamt 324 Eingriffe vorgenommen. 260 dieser Operationen erfolgten in der Chirurgischen Klinik des UK-SH, bei den übrigen 64 Eingriffen handelte es sich um externe Voroperationen an 53 der erfassten Patienten. An sechs Patienten erfolgten zwei externe Eingriffe und bei einer Patientin waren vier Schilddrüsenoperationen vorausgegangen. 51 der externen Eingriffe waren aus nicht maligner Indikation in kleineren umliegenden Häusern durchgeführt worden. In 30 Fällen handelte es sich bei dem Karzinom um einen Zufallsbefund im Rahmen eines Schilddrüseneingriffs, was zur Einweisung in unsere Klinik zur endgültigen operativen Sanierung führte. In einem Fall lag die Erst-OP bei Struma nodosa bereits 16 Jahre zurück, die jetzige Re-OP erfolgte bei Strumarezidiv mit verdächtigem Ergebnis in der Feinnadelpunktion. Insgesamt 23 der externen Operationen lagen bereits über 6 Monate zurück und hatten auch in der pathologischen Aufarbeitung keinen malignen Befund erbracht. In diesen Fällen war der Eingriff bereits aufgrund eines Malignitätsverdachts in unserer Klinik durchgeführt worden.

Insgesamt 124 der operierten Patienten waren Frauen, die übrigen 66 Patienten waren Männer. 106 Patienten litten an einem papillärem Schilddrüsenkarzinom (Verhältnis m/w: 28/78), 38 Patienten an einem follikulärem Karzinom (m/w: 19/19), 19 der Operierten an einem anaplastischen Tumor (m/w: 7/12), 11 Patienten an einem medullärem Karzinom (m/w: 4/7) und 16 Patienten an anderen Tumorformen (Lymphome, Plattenepithelkarzinome und Fernmetastasen, m/w: 8/8).

Die mittlere follow-up-Dauer für alle Patienten betrug von der ersten berücksichtigten OP bis zum letzten Patientenkontakt bzw. Tod 7,92 Jahre, bei isolierter Betrachtung der papillären Schilddrüsenkarzinome 11,22 Jahre. Die follow-up-Spanne betrug <0,1 bis max. 35,95 Jahre. Bezieht man den Beginn des follow-up auf die erste karzinombedingte Operation, so liegt die Dauer bei 6,92 bzw. für papilläre Karzinome bei 9,72 Jahren. Die follow-up-Spanne ist identisch. In Tabelle 3.1 ist zusätzlich die follow-up-Dauer bezogen auf die T-Stadien der papillären Karzinome ersichtlich.

Mittleres follow up nach:	gesamt	Papillär-ges.	Papillär T ₁	Papillär T ₂₊₃	Papillär T ₄
1. zervikaler OP	7,92	11,22	13,19	10,95	9,64
1. SD-Karzinom-OP	6,92	9,72	10,89	9,77	8,35

Tab.3.1: Mittleres follow-up für Schilddrüsenkarzinome insgesamt und T-Stadienabhängig

Bezüglich der Altersverteilung gehörten die Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen im wesentlichen der 3.-6. Lebensdekade an (86 von 106 Patienten). Dabei zeigten sich in allen T-Stadien ungefähr gleichsinnige Verteilungsmuster (Abb. 1). Ähnlich verhielt es sich bei den folliculären Schilddrüsenkarzinomen (29 von 38 Patienten). Bei den übrigen Malignomen ist eine Alterzuordnung aufgrund der relativ niedrigen Fallzahlen nicht sinnvoll.

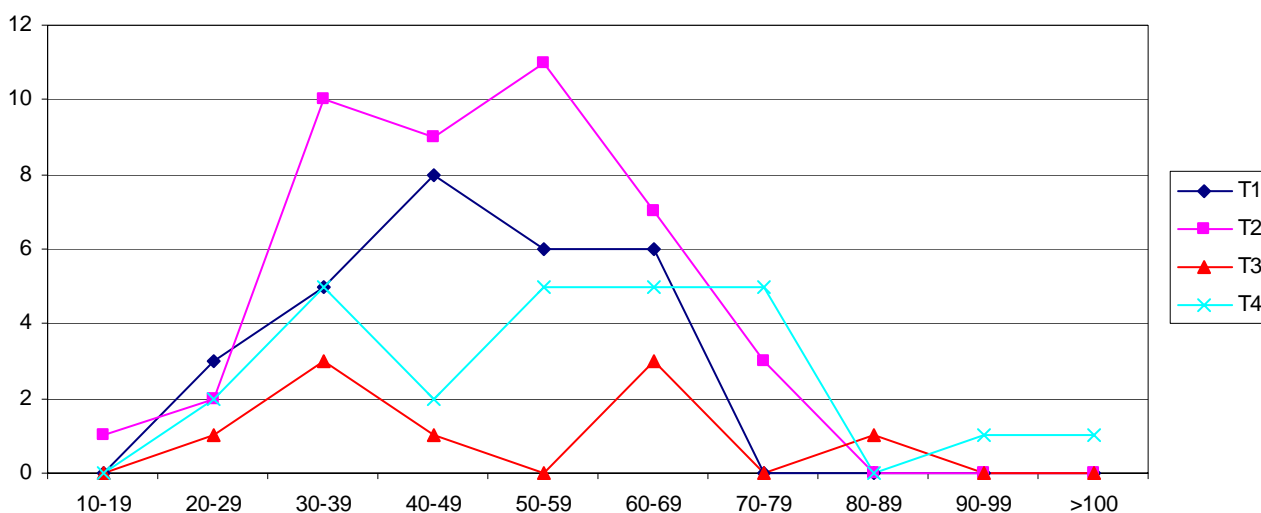


Abb. 3.1: T-Stadienabhängige Altersverteilung bei papillären Karzinomen.

Gemäß der Zielsetzung dieser Arbeit wird im weiteren im wesentlichen auf die Gruppe der papillären Schilddrüsenkarzinome eingegangen. Bei gleichzeitiger oder zusätzlicher Betrachtung anderer Tumorentitäten wird dies besonders erwähnt. Bei Erwähnung von Tumoren ohne weitere Differenzierung ist immer das papilläre Schilddrüsenkarzinom gemeint.

3.1.2 Tumorstadien

Die Analyse der Tumorstadien zeigte ein deutliches Übergewicht der T₂-Tumoren im Sinne der aktuellen TNM-Klassifikation, die mit 43 Patienten (41%) den größten Anteil ausmachten. In etwa gleicher Größenordnung sahen wir T₁ und T₄-Tumoren (28 Patienten / 26% bzw 26 Patienten / 25%). Das Stadium T₃ kam hingegen mit 9 Patienten nur relativ selten vor.

Die Verteilung der verschiedenen TN-Stadien ist Abbildung 3.2 zu entnehmen. Da es in der Gruppe der papillären Schilddrüsenkarzinome nur 3 Fälle mit Fernmetastasen gab, erfolgte diesbezüglich keine weitere Aufschlüsselung. Es war jeweils ein Patient der Stadien T₂, T₃ und T₄ betroffen. In allen drei Fällen waren keine Lymphknoten befallen.

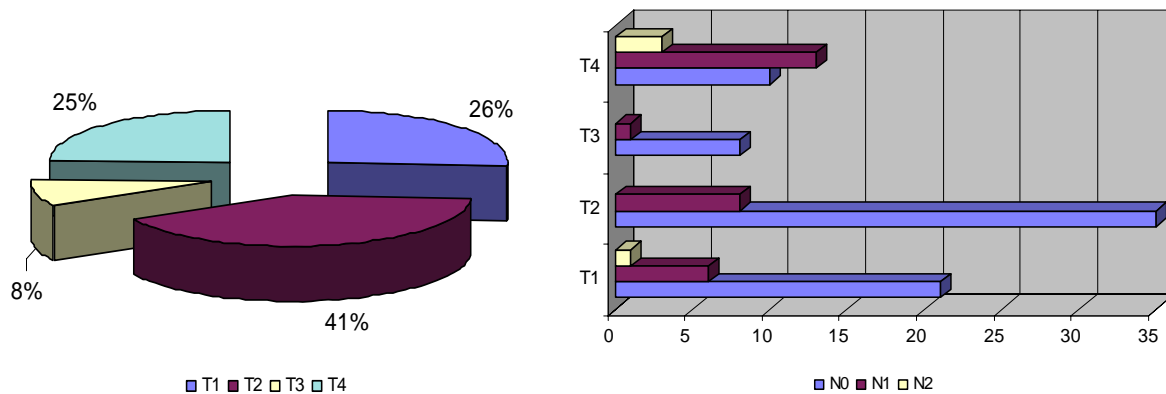


Abb.3.2: Verteilung der T-Stadien prozentual bzw. TN-Stadien absolut

	N ₀	N ₁	N ₂	Gesamtergebnis
T ₁	21	6	1	28
T ₂	35	8	0	43
T ₃	8	1	0	9
T ₄	10	13	3	26
Gesamtergebnis	74	28	4	106

Tab.3.2: Verteilung der TN-Stadien absolut

3.1.3 Operationsmethoden

Es wurden an den 106 Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen insgesamt 189 zervikale Eingriffe durchgeführt. Dabei handelte es sich um 58 nicht radikale Eingriffe, 87 totale Thyreoidektomien unter Einbezug der zentralen Lymphknotenkompartimente (im Weiteren nur TT genannt), davon 41 primäre TT und 46 sekundäre TT, 36 modifizierte neck dissections unter zusätzlicher Ausräumung der lateralen und ggf. auch mediastinalen Lymphknotenkompartimente (im Weiteren nur neck dissection genannt) und 8 palliativ/explorative Eingriffe.

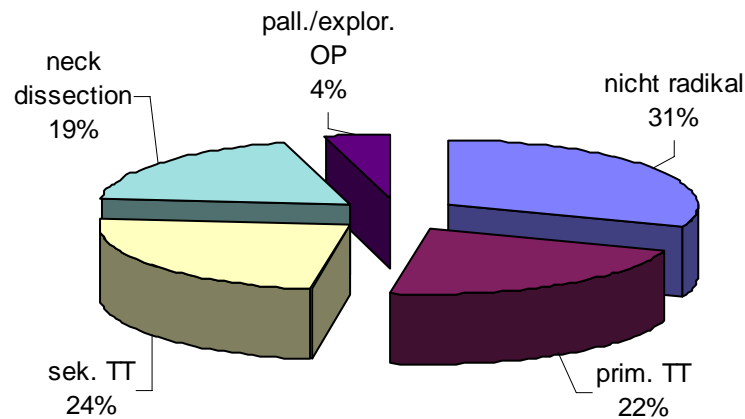


Abb.3.3: Verteilung der OP-Formen (prozentual)

Berücksichtigt man bei den einzelnen Patienten jeweils nur die vermeintlich aufwendigste Operation, so erfolgte eine primäre TT in 30 Fällen, eine sekundäre TT in 37 Fällen und eine neck dissection in 34 Fällen. Die aufwendigsten Eingriffe der übrigen 5 Patienten verteilen sich auf 2 palliative und explorative Eingriffe unterschiedlicher Ausdehnung sowie auf 3 Fälle mit Befunden von okkulten papillären Mikrokarzinomen bei nicht radikalen Operationen, die keine OP-Ausweitung erhielten.

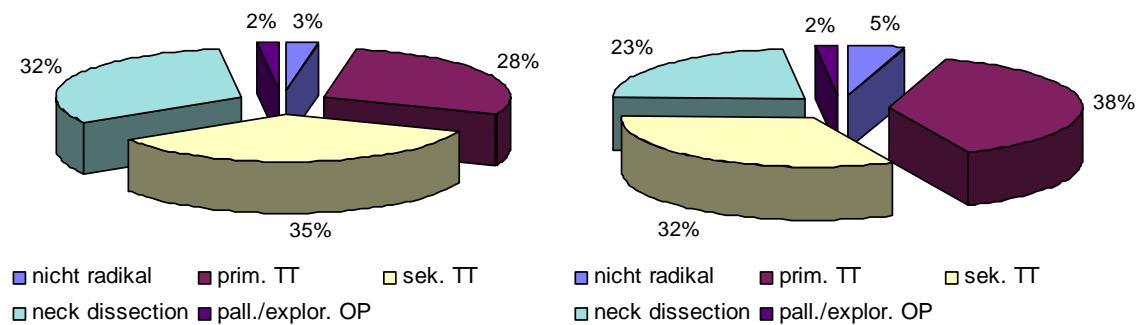


Abb.3.4: Verteilung der OP-Form der aufwendigsten (links) und ersten karzinomassoziierten OP (rechts) proz.

aufwend. OP	
nicht radikal	3
prim. TT	30
sek. TT	37
neck dissection	34
pall./explor. OP	2
gesamt	106

1. Ca-OP	
nicht radikal	5
prim. TT	41
sek. TT	34
neck dissection	24
pall./explor. OP	2
gesamt	106

Tab.3.3 u. 3.4: Verteilung des jeweils aufwendigsten (li.) und ersten karzinombedingten (re.) Eingriffs absolut

Betrachtet man, welcher Eingriff als initiale Therapie des Schilddrüsenmalignoms gewählt wurde, so zeigt sich hier ein deutliches Übergewicht der totalen Thyreoidektomien mit insgesamt 75 Eingriffen. In 41 Fällen handelte es sich um eine primäre TT und in 34 Fällen um eine sekundäre TT im Sinne einer Rest-TT nach Zufallsbefund oder abweichendem Ergebnis der pathologischen Aufarbeitung vom Schnellschnitt. In 24 Fällen wurde die neck dissection mit TT als primärer therapeutischer Ansatz gewählt. Ein rein palliativer oder explorativer Ansatz bestand bei lediglich zwei Fällen bei T₄-Tumoren. Fünf der initialen kurativen Ansätze waren nicht radikale Verfahren. Dabei handelt es sich um Patienten mit T₁-Tumoren, die zunächst keine weitere Ausdehnung der OP erhielten. In zwei Fällen entwickelten die Patienten allerdings Rezidive im weiteren Verlauf.

3.1.4 Operationsdauer

Ein weiteres Ziel war es, die Operationszeiten der verschiedenen Eingriffe unter den unterschiedlichen Bedingungen zu vergleichen, um so eventuell eine zusätzliche Aussage über die Belastung durch Rezidivoperationen im Vergleich zum primär radikaleren Vorgehen zu erhalten. Dies war jedoch nicht möglich, da es hier insbesondere durch Schwankungen der Wartezeiten bei den Schnellschnittuntersuchungen abhängig von der Auslastung der Pathologie und des Umfangs des Probematerials zu deutlichen Verschiebungen kam.

3.1.5 Rezidive

Den wesentlichen Anteil an mehrfach Operierten machen wie oben beschrieben die Patienten aus, die im Rahmen von zunächst nichtmalignen OP-Indikationen in der pathologischen Aufarbeitung der entnommenen Präparate den Befund eines Schilddrüsenmalignoms aufwiesen (als Zufallsbefund oder im Schnellschnitt nicht erkannt). Bei 19 der 106 Patienten war die Ursache der erneuten operativen Intervention allerdings ein Rezidiv. Ein Patient erhielt nur eine einmalige zervikale Operation, da es sich bei dem Rezidiv um Fernmetastasen in Lunge und Knochen handelte. Insgesamt liegt die Rezidivrate bei 17,9%.

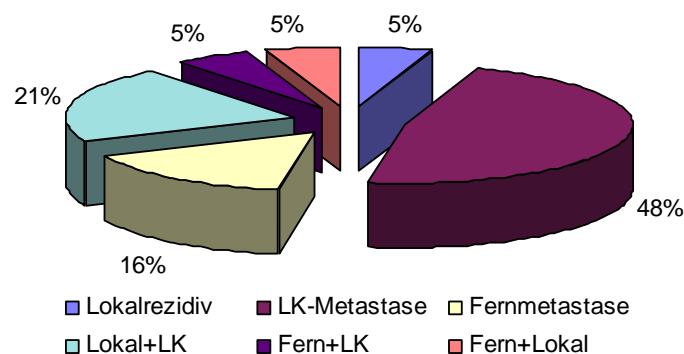


Abb.3.5: Prozentuale Verteilung der Rezidivformen

Es handelte sich zum größten Teil (9 Patienten) um Lymphknotenmetastasen, in weiteren vier Fällen in Verbindung mit einem Lokalrezidiv. Es folgen die Fernmetastasen mit drei Fällen. Je ein Fall viel auf das reine Lokalrezidiv sowie die Kombinationen Fernmetastase mit Lymphknotenmetastase und Fernmetastase mit Lokalrezidiv.

Im Hinblick auf die Zielsetzung dieser Arbeit sind folgende Zusammenhänge von Interesse und werden im Folgenden näher betrachtet: Die Verteilung der Rezidive auf die verschiedenen Tumorstadien und auf die unterschiedlichen OP-Formen, dies auch unter Berücksichtigung der T-Stadien.

3.1.5.1 Abhängigkeit von den T-Stadien

Die T-Stadien abhängige Rezidivrate zeigt in den Stadien T₁ bis T₃ keine wesentlichen Unterschiede (14,3/14,0/11,1%), bei Stadium T₄ nimmt sie jedoch deutlich zu (30,8%). Eine signifikante Abhängigkeit wird dabei allerdings knapp verfehlt (p=0,051).

3.1.5.2 Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung

Es entsteht aus den vorliegenden Ergebnissen kein Hinweis für einen statistisch signifikanten Zusammenhang des Alters der Patienten mit dem Auftreten von Rezidiven (p = 0,85 im Haldane-Dawson-Test).

3.1.5.3 Abhängigkeit von der OP-Form

Die getrennte Betrachtung der verschiedenen OP-Modalitäten und T-Stadien zeigt folgende Verteilung:

Tumorstadium	1.Karzinom-OP			
	nicht radikal	prim. TT	sek. TT	neck dissection
1	25,0%	20,0%	8,3%	14,3%
2+3	0%	19,2%	0%	0%
4	100,0%	60,0%	20,0%	12,5%
gesamt	40,0%	29,3%	8,8%	8,3%

Tab.3.5: T-Stadienabhängiger prozentualer Anteil der Rezidive der einzelnen OP-Formen

Tumorstadium	1.Karzinom-OP			
	nicht radikal	prim. TT	sek. TT	neck dissection
1	1	1	1	1
2+3	0	5	2	0
4	1	6		1
gesamt	2	12	3	2

Tab.3.6: Absolute Zahl an Rezidive auf T-Stadien- und OP-Formen bezogen

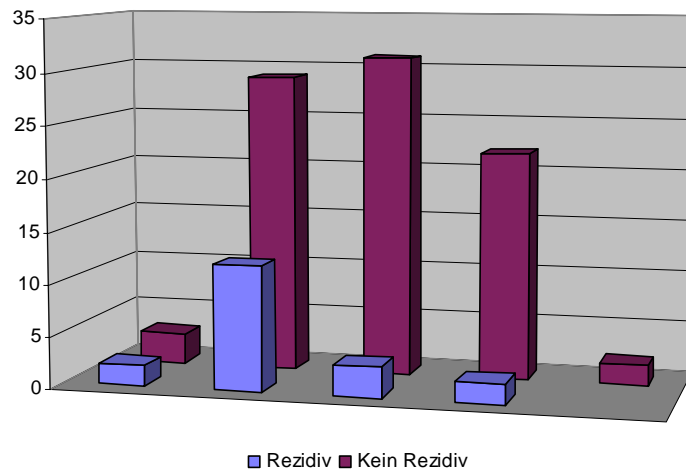


Abb.3.6: Verteilung der Verläufe bezogen auf Rezidivaufreten in Hinblick auf den primären therapeutischen Ansatz des papillären Karzinoms

	1. Karzinom-OP				gesamt
	nicht radikal	prim. TT	sek. TT	neck dissection	
Rezidiv	2	12	3	2	19
Kein Rezidiv	3	29	31	22	85
gesamt	5	41	34	24	104

Tab.3.7: Rezidivaufreten abhängig von initialer chirurgischer Therapie

Es zeigt sich ein deutlich höherer Anteil an Rezidiven nach den nicht radikalen Eingriffen. Da nur fünf Patienten als initialen malignombedingten Eingriff einem nicht radikalen Verfahren unterzogen wurden, handelt es sich dabei nur um zwei Patienten. Von diesen entwickelte einer eine Fernmetastase und im anderen Fall kam es zum Auftreten eines Lokalrezidivs mit Lymphknotenbefall. Es zeigt sich ein hoher Anteil an Rezidiven nach primärer TT im Verhältnis zum relativ niedrigen Anteil bei sekundären TT. Bei den 12 Rezidiven nach primärer TT handelt es sich in sechs Fällen um reine Lymphknotenbefunde und in 3 Fällen um Lokalrezidive mit gleichzeitigem Lymphknotenbefall. Jeweils in einem Fall kam es zur isolierten Fernmetastase, zur Fernmetastase mit Lokalrezidiv und zur Fernmetastase mit Lymphknotenbefund. Nach den sekundären TT kam es zu zwei Fällen von Lymphknotenmetastasen und bei einem Patienten zur Entwicklung einer Fernmetastase. Nach neck dissection wurde in einem Fall ein Lokalrezidiv und einmal ein Lymphknotenbefall gesehen. Auch dieses Ergebnis ist nicht signifikant ($p=0,059$). Es fällt allerdings auf, dass bei nicht radikalem Vorgehen eine im Vergleich höhere Rezidivrate als bei T₄-Tumoren auftritt.

3.1.6 Komplikationen

Bei 40 der 106 Patienten kam es im Therapieverlauf zu perioperativen Komplikationen. Da es bei 7 der Patienten zweimalig zu Komplikationen kam und außerdem 9 Eingriffe mit multiplen Komplikationen behaftet waren, liegt die Summe der einzelnen Komplikationen mit 57 um 42,5% höher als die Anzahl der durch Komplikationen beeinträchtigten Patienten. Prinzipiell ist zu erwähnen, dass bei dieser Statistik auch Komplikationen nach oder bei externen Eingriffen mit einbezogen wurden, um so ein möglichst vollständiges Bild bezüglich der OP-Abwägung zu erhalten.

Die häufigste Komplikation war mit 18 Fällen die Hypocalcämie, wobei diese, wie eingangs erwähnt, bereits durch den erniedrigten Calciumserumspiegel definiert, nur selten von einer tetanischen Symptomatik begleitet und meist passagerer Natur war. Eine sichere Bestimmung des Anteils an persistierender Hypocalcämie im Sinne eines chronischen Tetanie-Syndroms bei sekundärem Hypoparathyreoidismus war nicht möglich. Lediglich im Rahmen der Fragebogenaktion konnte anhand der Dauermedikation ein Teil dieser Patienten bestimmt werden (s. 3.2.7).

Bei den Patienten mit passagerer Recurrensparese zeigte sich lediglich eine vorübergehende Heiserkeit. Probleme wie Dyspnoe oder Stridor traten bei diesen Patienten nicht auf. Sechs Patienten erlitten eine definitive Recurrensparese. Bei vier dieser Patienten handelte es sich um ausgedehnte T₄-Tumoren, die das umgebende Gewebe infiltrierten. Bei drei Patienten war die begleitende Resektion des N. recurrens bei kurativem Ansatz nicht vermeidbar. In einem Fall erfolgte ein reiner Tumorreduktions-Eingriff, der ebenfalls zur Resektion führte. Eine Patientin zeigte bereits nach vorrausgegangenem externen Eingriff eine Recurrensparese, die sich im Verlauf als definitiv erwies. Bei einer Patientin kam es bei Stadium T₂N₁ im Rahmen der Restthyreoidektomie zur definitiven Parese, auch hier war eine externe OP vorausgegangen, die Parese bestand vor dem Zweiteingriff allerdings noch nicht. Somit ist lediglich eine der definitiven Recurrensparesen des Patientenguts der Chirurgischen Klinik des UK-SH und eine des externen Patientenguts als akzidentelle Komplikation zu bezeichnen. In einem Fall erfolgt die Zuordnung zu postoperativen Blutungen mit notwendiger Re-OP aufgrund der anamnestischen Aussage der Patientin, darüber hinaus handelt es sich um gesicherte und relevante Komplikationen. Blutungen ohne Reinterventionsbedarf traten nur zweimal auf.

Die drei Fälle von Wundheilungsstörungen beziehen sich zweimal auf dieselbe Patientin, welche nach Erst- und Re-OP bei gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus eine Infektion

der OP-Wunde mit Indikation zu Revision entwickelte. Im dritten Fall handelte es sich um einen Eingriff nach überschießender Keloidbildung. Bei den beiden Fällen von Wundheilungsstörungen ohne Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs handelte es sich um Wundinfektionen, die durch eine antibiotische Therapie behoben werden konnten.

3.1.6.1 Abhängigkeit von den T-Stadien

Beim Vergleich der Komplikationshäufigkeiten innerhalb der unterschiedlichen T-Stadien fällt zum einen auf, dass bei T₁-Tumoren keine definitiven Recurrensparesen und keine OP-bedürftigen Wundheilungsstörungen auftraten. Allerdings war der Anteil an interventionsbedürftigen Blutungen in dieser Gruppe am größten. Der zweite auffällige Punkt ist die Häufigkeit an Hypocalcämien bei der Gruppe der T₂₊₃ – Tumoren im Vergleich zu den anderen Gruppen. Eine signifikante Abhängigkeit des Auftretens von Komplikationen vom T-Stadium konnte nicht festgestellt werden.

Komplikation	T ₁ (n=28)	T ₂₊₃ (n=52)	T ₄ (n=26)	gesamt
pass. RP	6	9	2	17
def. RP	0	2	4	6
Hypocalc.	3	13	2	18
Blutung o. OP	2	0	0	2
Blutung m. OP	4	3	2	9
WdHIStö. o. OP	1	1	0	2
WdHIStö. m. OP	0	1	2	3
gesamt	16	29	12	57

Tab.3.8: T-Stadienabhängige Verteilung der Komplikationen (RP = Recurrensparese, WdHIStö = Wundheilungsstörung)

Um für die weitere Betrachtung eine Vereinfachung zur besseren Vergleichbarkeit herbeizuführen wurden die oben aufgeführten Komplikationen in zwei Gruppen unterteilt und zwar in leichte und schwere Komplikationen. Dabei wurden der Gruppe der schweren Komplikationen alle Formen, die zu einer erneuten Operation oder zu bleibenden Schäden des Patienten führten (definitive Recurrensparese, operationsbedürftige Blutung oder Wundheilungsstörung mit Indikation zur operativen Sanierung), zugewiesen. Auch bei multiplen Komplikationen führte der Nachweis einer oder mehrerer dieser Entitäten zur Zuweisung in diese Gruppe. Alle übrigen Ereignisse wurden den leichten Komplikationen zugeordnet, dies auch, wenn multiple leichte Komplikationen auftraten.

Obwohl theoretisch auch eine ausgeprägte Hypocalciämie oder die passagere beidseitige Stimmbandparese zu schwerwiegenden Situationen führen kann, entspricht ein solcher

Verlauf nach Auswertung des vorliegenden Materials wie auch im internationalen Vergleich allerdings nicht der klinischen Erfahrung, so dass diese Trennung aufgrund der oben genannten Gründe gerechtfertigt erscheint. Zu diskutieren wäre die Wertung der chronischen Hypocalcämie, da diese eine lebenslange zusätzliche Medikation erfordert. Da aber die Auswertung der vorliegenden Daten keinen Hinweis auf eine Verschlechterung der Lebensqualität oder des Befindens durch die notwendige Erweiterung der Medikation erbrachten, wurde hier keine Unterscheidung vorgenommen und sämtliche Hypocalcämien den leichten Komplikationen zugeordnet.

Für eine Bewertung der Komplikationen im Hinblick auf die ursprüngliche Fragestellung müssen diese in Relation zur Anzahl der Eingriffe, zur aufwendigsten angewandten Operationsmethode und zu den Tumorstadien gebracht werden, was im Folgenden geschehen soll. Eine getrennte Betrachtung bei Rezidiven ist aufgrund der niedrigen Fallzahlen wenig sinnvoll.

3.1.6.2 Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei Diagnosestellung

Mit steigendem Alter der Patienten bei Diagnosestellung und damit auch zum Zeitpunkt des Eingriffs kommt es bei Unterteilung in die zwei Altersgruppen der unter 60-jährigen und der größer-gleich 60-jährigen zu einer signifikanten Zunahme an Komplikationen insgesamt ($p=0,02$ im Fisher-Exact-Test). Bei Anwendung des Haldane-Dawson-Test über die gesamten Patienten gemäß Tabelle 3.9 zeigt sich kein signifikantes Ergebnis ($p=0,47$). Bei Differenzierung nach leichten und schweren Komplikationen konnte diesbezüglich keine Gewichtung festgestellt werden, eine altersabhängige Zunahme von schweren Komplikationen besteht offensichtlich nicht ($p = 0,69$ im Haldane-Dawson-Test).

Alter.	ohne Komp.	mit Komp.	gesamt
10	1	0	1
20	4	4	8
30	10	13	23
40	12	8	20
50	14	8	22
60	15	6	21
70	7	1	8
80	1	0	1
90	1	0	1
100	1	0	1
gesamt	66	40	106

Tab.3.9: Auftreten von Komplikation abhängig vom Alter (gerundet) bei Diagnosestellung

Alter	Leichte Komplikation	Schwere Komplikation	gesamt
20	1	3	4
30	9	4	13
40	7	1	8
50	6	2	8
60	3	3	6
70		1	1
gesamt	26	14	40

Tab.3.10: Abhängigkeit der Komplikationsschwere vom Patientenalter (gerundet) bei Diagnosestellung

3.1.6.3 Abhängigkeit von der Anzahl der Eingriffe

Von besonderem Interesse bezüglich der Fragestellung der Arbeit ist die Abhängigkeit der Komplikationen von der Anzahl der Eingriffe. Hier zeigt sich, dass mit zunehmender Häufigkeit der Eingriffe vermehrt mit Komplikationen zu rechnen ist. Da es nur drei Patienten mit viermaliger OP und eine Patientin mit fünf Operationen an der Schilddrüse gab, sind die Zahlen nicht repräsentativ. Die Steigerung der Komplikationen von einer einmaligen zur mehrfachen Operation ist allerdings in allen Gruppen klar erkennbar und sowohl bei der Gesamtbetrachtung, als auch bei isolierter Betrachtung der T₁-Tumoren statistisch signifikant. In der Gruppe der T₂₊₃-Tumoren wurde die Signifikanzgrenze nur knapp verfehlt.

Anzahl OP's	T-Stadium			gesamt
	T ₁	T ₂₊₃	T ₄	
1	14,3	26,9	18,2	22,7
2	58,8	36,8	50	47,8
3	0	80	33,3	41,7
4	0	100	100	100

Tab.3.11: T-Stadienabhängig Anteil der komplizierten Verläufe bezogen auf die Anzahl der Eingriffe (%)

Anzahl OP's	T-Stadium			gesamt
	T ₁	T ₂₊₃	T ₄	
1	1	7	2	10
2	10	7	5	22
3	0	4	1	5
4	0	2	1	3
gesamt	11	20	9	40

Tab.3.12: Absolute Zahl an komplizierten Verläufen in Bezug auf Anzahl der Eingriffe und T-Stadium

Zur weiteren Bewertung dieser Ergebnisse ist auch die Verteilung der Komplikationen auf die Operationen notwendig. Es zeigt sich, dass sämtliche Komplikationen im Rahmen der jeweils ersten drei Eingriffe zustande kamen, so dass der Anteil von 100%iger Komplikationsrate bei vierfachem Eingriff zu relativieren ist (s. Tab. 3.13-3.16).

Man erkennt einen signifikanten Anstieg der Komplikationsrate von der ersten OP (17,9%) zur zweiten OP (40,3%) ($p=0,0015$) (s. Tab. 3.13). Die dritte Operation war dann wiederum mit einer im Verhältnis geringeren Komplikationshäufigkeit von 18,8% behaftet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass lediglich 16 Patienten drei Operationen erhielten, so dass keine statistische Signifikanz erzielt wird.

Auch die getrennte Betrachtung der verschiedenen T-Stadien bestätigt diese Relationen. So zeigt sich in der Gruppe der T₁-Tumoren ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Komplikationen von der ersten zur zweiten OP ($P=0,013$ im Fisher's Exact Test). In der Gruppe der T₂₊₃-Tumoren wird die Signifikanzgrenze knapp, bei den T₄-Tumoren deutlich verfehlt ($P=0,061$ bzw $0,19$ im Fisher's Exact Test).

Die isolierte Betrachtung der schweren Komplikationen zeigt ebenfalls einen signifikanten Anstieg von der ersten zur zweiten OP für die Gesamtgruppe ($P=0,046$ im Fisher's Exact Test). Innerhalb der T-Stadien-Gruppierungen ist diese Tendenz ebenfalls erkennbar. Der Anteil an schweren Komplikationen steigt in allen Gruppen an. Die Signifikanzgrenze wird, möglicherweise auch aufgrund zu niedriger Fallzahlen, nicht erreicht ($P=0,09$ bis $0,5$ im Fisher's Exact Test).

Der Anteil an schweren Komplikationen in Bezug auf die Anzahl an Komplikationen insgesamt nimmt von der ersten zur zweiten OP von 36,8 auf 40% erkennbar, aber nicht signifikant, zu. Bei der dritten OP ist der Anteil an schweren Komplikationen sogar niedriger (33,3%).

	1. OP	2. OP	3. OP
% leichte	11,3	24,2	12,5
% schwere	6,6	16,1	6,3
% Komp. ges.	17,9	40,3	18,8
% leichte / Komp.	63,2	60,0	66,7
% schwere / Komp.	36,8	40,0	33,3

	1. OP	2. OP	3. OP
keine Komp.	87	37	13
leichte Komp.	12	15	2
schwere Komp.	7	10	1

T ₁	1. OP	2. OP
% leichte	10,7	33,3
% schwere	3,6	14,3
% Komp. ges.	14,3	47,6
% leichte / Komp.	75,0	70,0
% schwere / Komp.	25,0	30,0

	1. OP	2. OP	3. OP
keine Komp.	24	11	4
leichte Komp.	3	7	0
schwere Komp.	1	3	0

Tab.3.13 u. 3.14: Anteile der Komplikationsausprägung insgesamt und relativ jeweils bei der 1. bis 3. OP(links) bezogen auf das Gesamtkollektiv (13) und T₁ (14), Verteilung absolut (rechts)

T ₂₊₃	1. OP	2. OP	3. OP
% leicht	15,4	23,1	28,6
% schwer	3,8	15,4	0,0
% Komp. ges.	19,2	38,5	28,6
% leicht / Komp.	80,0	60,0	100,0
% schwer / Komp.	20,0	40,0	0,0

	1. OP	2. OP	3. OP
keine Komp.	42	16	5
leichte Komp.	8	6	2
schwere Komp.	2	4	0

T ₄	1. OP	2. OP	3. OP
% leicht	3,8	13,3	0,0
% schwer	15,4	20,0	20,0
% Komp ges.	19,2	33,3	20,0
% leicht / Komp	20,0	40,0	0,0
% schwer / Komp	80,0	60,0	100,0

	1. OP	2. OP	3. OP
keine Komp	21	10	4
leichte Komp	1	2	0
schwere Komp	4	3	1

Tab.3.15-3.16: Anteile der Komplikationsausprägung insgesamt und relativ jeweils bei der 1. bis 3. OP(links) bezogen auf T₂₊₃ (15) und T₄-Stadium (16), Verteilung absolut (rechts)

3.1.6.4 Abhängigkeit von der OP-Form

Zur weiteren Beurteilung bezüglich der Fragestellung ist die Komplikationswahrscheinlichkeit in Bezug auf die unterschiedlichen OP-Formen von Bedeutung. Hier zeigt sich ein hochsignifikanter Anstieg ($p=0,000001$) der Komplikationswahrscheinlichkeit von den Schilddrüsenteilresektionen zu den verschiedenen Formen der vollständigen Schilddrüsenentfernung (5,2% auf 34,2%).

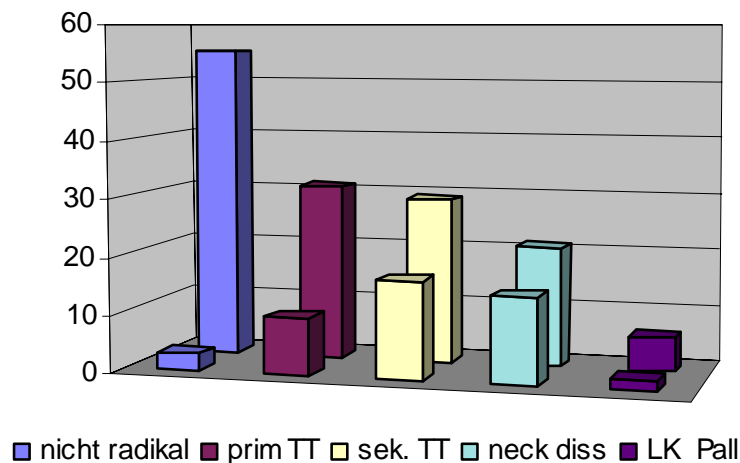


Abb.3.7: Verteilung der OP-Formen mit (vorne) und ohne Komplikation insgesamt

Auch innerhalb der Gruppe der radikalen Eingriffe zeigt sich eine Zunahme der Komplikationsrate mit steigender Radikalität des Eingriffes, wobei hier kein signifikantes Ergebnis erzielt wird ($p=0,49$ im Craddock-Flood-Test). Die isolierte Betrachtung getrennt nach T-Stadien zeigte keine wesentliche Abweichung vom Gesamtergebnis, wie aus den entsprechenden Tabellen zu ersehen ist.

OP-Typ Insgesamt	ohne Komplikationen	mit Komplikationen	% mit Komplikation
nicht radikal	55	3	5,2%
prim. TT	31	10	24,4%
sek. TT	29	17	37,0%
neck dissection	21	15	41,7%
LK / Pall.	6	2	25,0%

OP-Typ T ₁	ohne Komplikationen	mit Komplikationen	% mit Komplikation
nicht radikal	24	1	4,0%
prim. TT	3	2	40,0%
sek. TT	8	5	38,5%
neck dissection	3	5	62,5%
LK / Pall.	1	1	50,0%

OP-Typ T ₂₊₃	ohne Komplikationen	mit Komplikationen	% mit Komplikation
nicht radikal	20	1	4,8%
prim. TT	20	6	23,1%
sek. TT	14	9	39,1%
neck dissection	8	6	42,9%
LK / Pall.	3	0	0,0%

OP-Typ T ₄	ohne Komplikationen	mit Komplikationen	% mit Komplikation
nicht radikal	11	1	8,3%
prim. TT	8	2	20,0%
sek. TT	7	3	30,0%
neck dissection	10	4	28,6%
LK / Pall.	2	1	33,3%

Tab.3.17-3.20: OP-Form- und T-Stadienabhängig Anteil der Eingriffe mit Komplikation

3.1.6.5 Abhängigkeit von der Komplikationsschwere

Wie oben erwähnt, wurde eine Unterteilung in leichte und schwere Komplikationen vorgenommen. Zur weiteren Bewertung der oben erhobenen Daten folgt die Betrachtung der Verteilung von leichten und schweren Komplikationen auf die verschiedenen OP-Formen. Es zeigt sich für die schweren Komplikationen kein signifikanter Unterschied zwischen nicht radikalen und radikalen Eingriffen ($p=0,14$ Fisher-Test), allerdings ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich der leichten Komplikationen mit $p=0,000006$ im Fisher-Test. Die OP-Form-abhängige Zunahme an Komplikationen begründet sich also auf den leichten Komplikationen, wobei es sich ausnahmslos um passagere Recurrensparesen und Hypocalciämien handelt.

gesamt	leichte Komp.	schwere Komp.
nicht rad. OP	0	3
prim. TT mit LK	7	3
sek. TT mit LK	11	6
neck dissection	10	5
LK / Pall.	1	1
gesamt	29	18

T ₁	leichte Komp.	schwere Komp.
nicht rad. OP	0	1
prim. TT mit LK	2	0
sek. TT mit LK	3	2
neck dissection	4	1
LK / Pall.	1	0
gesamt	10	4

T ₂₊₃	leichte Komp.	schwere Komp.
nicht rad. OP	0	1
prim. TT mit LK	5	1
sek. TT mit LK	7	2
neck dissection	4	2
gesamt	16	6

T ₄	leichte Komp.	schwere Komp.
nicht rad. OP	0	1
prim. TT mit LK	0	2
sek. TT mit LK	1	2
neck dissection	2	2
LK / Pall.	0	1
gesamt	3	8

Tab.3.21-3.24: OP-Form und T-Stadienabhängig Verteilung der Komplikationsschweregrade absolut

3.1.7 Mortalitätsraten

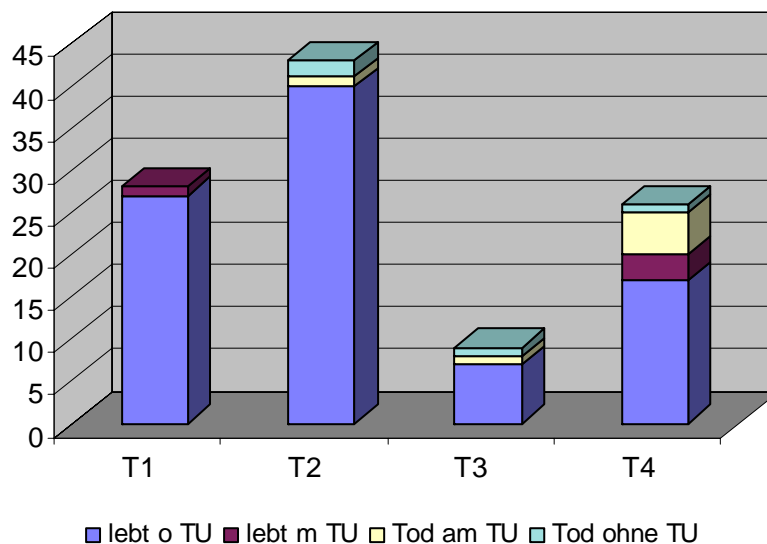
Die Mortalitätsrate ist im Verlauf der papillären Schilddrüsenkarzinome meist gering. So lag sie auch in den vorliegenden Ergebnissen mit insgesamt 7 tumorassoziierten Todesfällen im Zeitraum von 1,9 bis 12,3 Jahren nach Diagnosestellung (Median 3,4 Jahre, Mittelwert 6,3 Jahre) lediglich bei 6,6%. Im Vergleich dazu zeigt sich bei den follikulären Karzinomen eine Gesamtmortalitätsrate von 28,9% (45 Tage bis 11,1 Jahre, Median 7,3 Jahre, Mittelwert 6,7 Jahre).

Bei sechs der sieben betroffenen Patienten bestanden zusätzlich zum Primärtumor Fern- oder Lymphknotenmetastasen. Der Patient ohne nachgewiesene Metastase litt an einem Tumor im Stadium T₄. Auch bezüglich der Mortalitätsraten ist das Verhältnis zu T-Stadien, Alter, den

OP-Formen, die Abhängigkeit von Rezidiven und von Komplikationen von Bedeutung. Es wird daher im weiteren auf die einzelnen Punkte eingegangen.

3.1.7.1 Abhängigkeit von T-Stadien

Die tumorbezogene Sterblichkeitsrate zeigt eine deutliche Abhängigkeit von den TNM-Stadien der Tumoren ($p < 0,01$). Während die Patienten im Stadium T_1 alle überlebten und bei T_2 -Tumoren die Letalität bei nur 2,3% lag, zeigt sich in Stadium T_4 eine Mortalitätsrate von 19,2%. Ebenso verhielt es sich bei den N-Stadien die bei N_0 eine Sterblichkeit von 4,1% und bei N_2 von 25% aufwiesen. Noch deutlicher verhält es sich beim Auftreten von Fernmetastasen. Hier steigt bei entsprechendem Nachweis die Sterblichkeit von 5% auf 66,7%.



	lebt o TU	lebt m TU	Tod am TU	Tod ohne TU	gesamt
T ₁	27	1	0	0	28
T ₂	40	0	1	2	43
T ₃	7	0	1	1	9
T ₄	17	3	5	1	26
gesamt	91	4	7	4	106

Abb.3.8 u. Tab.3.25: Verteilung Outcome abhängig vom T-Stadium absolut

3.1.7.2 Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung

Das Alter der Verstorbenen lag zwischen 61 und 81 Jahren. Die statistische Auswertung der Altersstruktur zeigt eine signifikante Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung mit einer deutlichen Anteilssteigerung der Mortalität ($p = 0,005$ im Haldane-Dawson-Test), bei Gruppenbildung in die über und unter 60-jährigen sogar noch deutlicher ($p = 0,0029$ im Fisher's Exact-Test).

Alter	Lebt ohne TU	Lebt mit TU	Tod am Tumor	Tod ohne Tumor	gesamt
10	1	0	0	0	1
20	8	0	0	0	8
30	21	2	0	0	23
40	20	0	0	0	20
50	21	0	1	0	22
60	14	1	4	2	21
70	4	0	2	2	8
80	1	0	0	0	1
90	0	1	0	0	1
100	1	0	0	0	1
gesamt	91	4	7	4	106

Tab.3.26: Outcome abhängig von Patientenalter (gerundet) bei Diagnosestellung

3.1.7.3 Abhängigkeit von der OP-Form

Bezieht man nun die Mortalität auf die jeweils aufwendigste OP, so zeigt sich, dass es bei den nicht radikalen OP's (drei Patienten mit T₁N₀M₀) und nach neck dissection zu keinen Todesfällen kam. Alle Patienten mit palliativer oder explorativer OP-Indikation starben am Tumorleiden. Bei der primären und sekundären TT lag die Mortalitätsrate bei 10% bzw. 5,4%. Bezogen auf die T-Stadien zeigte sich gemäß der o.a. Verteilung bzgl. der T-Stadien ein deutlich größerer Anteil bei den T₄-Tumoren. Außerdem zeigt sich hier eine relative Häufung bei den primären TT im Verhältnis zu den sekundären TT.

T ₁ aufw. OP	Outcome	
	lebt oT	lebt mT
nicht rad. OP	3	0
prim. TT mit LK	4	0
sek. TT mit LK	12	1
neck dissection	8	0

T ₂₊₃ aufw. OP	OUT		
	lebt o TU	Tod am TU	Tod ohne TU
prim. TT mit LK	17	1	3
sek. TT mit LK	16	1	0
neck dissection	14	0	0

T ₄ aufw. OP	Outcome			
	lebt ohne TU	lebt mit TU	Tod am TU	Tod ohne TU
prim. TT mit LK	2	1	2	0
sek. TT mit LK	5	1	1	0
neck dissection	10	1	0	1
LK / Pall.	0	0	2	0

Tab.3.27-3.29: OP-Form und T-Stadienabhängiges Outcome absolut

gesamt aufw. OP	Outcome			
	lebt ohne TU	lebt mit TU	Tod am TU	Tod ohne TU
nicht rad. OP	3	0	0	0
prim. TT mit LK	23	1	3	3
sek. TT mit LK	33	2	2	0
neck dissection	32	1	0	1
LK / Pall.	0	0	2	0

Tab. 3.30: OP-Form-abhängiges Outcome absolut

Eine entsprechende Betrachtung der Mortalität bezogen auf den initialen therapeutischen Ansatz des Karzinoms zeigt ein nahezu identisches Ergebnis für das gesamte Kollektiv und die Gruppe der T₂₊₃-Tumoren. Lediglich bei der Gruppe der T₄-Tumoren zeigte sich ein etwas verändertes Bild durch einen größeren Anteil an primären TT, der hier auch sämtliche letalen Verläufe beinhaltet.

3.1.7.4 Abhängigkeit von Rezidiven

Des weiteren deutet sich eine Abhängigkeit der letalen Verläufe vom Auftreten von Rezidiven an (eine weitere Aufschlüsselung der verschiedenen Rezidivformen ergibt bei der relativ niedrigen Fallzahl keinen Sinn) mit einer Steigerung der Mortalitätsrate von 2,2% auf 14,3% bei den T₂₊₃-Tumoren, von 16,7% auf 25% bei den T₄-Tumoren und von 4,6% auf 15,8% bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs. Die Signifikanzgrenze wird dabei allerdings verfehlt.

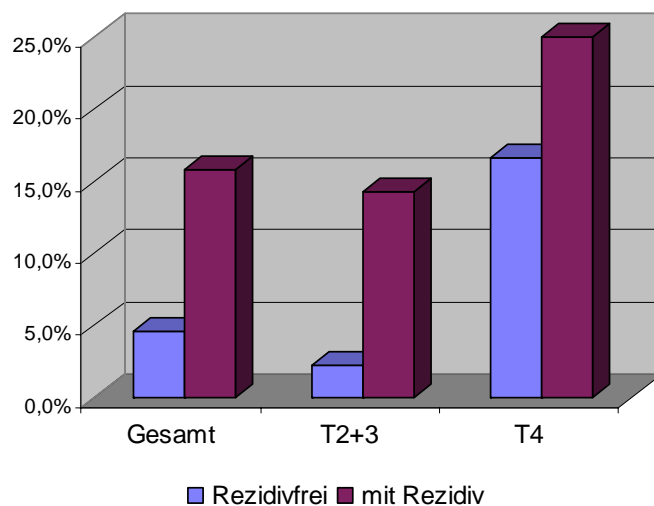


Abb.3.9: Anteil der Karzinombedingten Todesfälle abhängig von Rezidivaufreten

3.1.7.5 Abhängigkeit von Komplikationen

Eine Abhängigkeit vom Auftreten von perioperativen Komplikationen wurde nicht gesehen, da sechs der sieben letalen Verläufe Patienten mit komplikationslosem OP-Verlauf betraf.

	lebt ohne TU	lebt mit TU	Tod am TU	Tod ohne TU	gesamt
keine Komplikation	54	3	6	3	66
mit Komplikation	37	1	1	1	40
Gesamt	91	4	7	4	106

Tab.3.31: Verteilung des Outcome abhängig vom Auftreten von Komplikationen absolut

3.2 Statistische Auswertung der Fragebögen

Alle erfassten Patienten wurden im Verlauf dieser Studie angeschrieben oder angerufen und bei dieser Gelegenheit ein Fragebogen ausgefüllt. Dies diente vor allem zwei Zielen. Zum einen sollte der aktuelle Zustand und der postoperative Verlauf der in der Studie eingeschlossenen Patienten in Erfahrung gebracht werden, um mögliche Rezidive oder Spätkomplikationen zu erfassen. Zum anderen sollte bei dieser Arbeit, wie eingangs erwähnt, die subjektive Beurteilung seitens der Patienten bezüglich der von der Chirurgischen Klinik des UK-SH durchgeführten Maßnahmen einen besonderen Stellenwert einnehmen, um so ein zusätzliches Kriterium in Hinblick auf die Fragestellung zu erhalten.

Von den 95 beim letzten follow up noch lebenden Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinom konnte 79 postalisch oder per Telefon befragt werden. Dies entspricht einer Update-Quote von 83,2%. Bei drei der verbleibenden 16 Patienten war keine vollständige Tumorentfernung gelungen. Alle drei litten an T₄-Tumoren, zwei der Patienten mit zusätzlichen Lymphknotenmetastasen.

Alle 79 Patienten machten Angaben bezüglich des aktuellen Befindens und der Beeinflussung der Lebensqualität durch die Operation(en). Eine Patientin beantwortete die Fragen bezüglich der Nachsorge und des Schilddrüsenmedikation nicht. Lediglich 60 der Patienten machten Angaben zur Radiojodtherapie.

3.2.1 Aktuelles Befinden

Die erste Frage des Fragebogens war eine multiple-choice-Frage zum aktuellen Befinden. Als mögliche Antworten standen gut, zufriedenstellend oder schlecht zur Verfügung. Insgesamt zeigte sich, dass der Großteil der Patienten die Antwortmöglichkeit gut oder zufriedenstellend wählte (73,4 % bzw. 24,1 %). Lediglich 2,5 % der Patienten bewerteten das Befinden als schlecht.

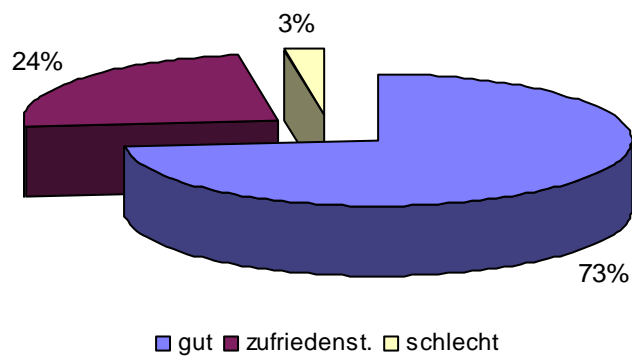


Abb.3.10: Prozentuale Verteilung der Antworten zum aktuellen Befinden

3.2.1.1 Abhängigkeit von T-Stadien

Bei Betrachtung der T-Stadienabhängigen Verteilung zeigt sich, dass sowohl der Anteil an guten als auch der Anteil an schlechten Bewertungen bei den T₄-Tumoren am größten ist (83,3% bzw. 8,3%), während es bei T₁-Stadien keine schlechte Bewertung des Befindens gibt. Eine statistisch signifikante Aussage entsteht daraus nicht (p=0,14).

T-Stadium	Befinden			gesamt
	gut	zufrieden	schlecht	
1	16	10	0	26
2	27	8	1	36
3	5	0	0	5
4	10	1	1	12
gesamt	58	19	2	79

Tab.3.32: T-Stadien-abhängiges Befinden absolut

Auch die subjektive Einschätzung seitens der Patienten muss im Verhältnis zu aufwendigstem Eingriff, Komplikationsauftreten und Komplikationsschwere, Anzahl der Eingriffe und dem Auftreten von Rezidiven betrachtet werden.

3.2.1.2 Abhängigkeit vom Patientenalter

Eine statistisch relevante Abhängigkeit des aktuellen Befindens vom Alter bei Diagnosestellung konnte nicht festgestellt werden (p=0,84 im Haldane-Dawson-Test).

3.2.1.3 Abhängigkeit von aufwendigster OP-Form

Gemäß der ursprünglichen Fragestellung erfolgte eine für die verschiedenen T-Stadien getrennte Aufschlüsselung der Antworten nach den unterschiedlichen OP-Varianten, wobei jeweils die Zuordnung zur aufwendigsten Operation der einzelnen Patienten erfolgte. Bei den 26 T₁-Tumoren stuften sämtliche Patienten ihr aktuelles Befinden als gut oder

zufriedenstellend ein. Dabei zeigt sich vor allem bei Patienten mit einem nicht radikalen Eingriff und bei den Patienten mit einer neck dissection ein gutes aktuelles Befinden (100 bzw. 75%), während bei primärer oder sekundärer TT ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Patienten mit gutem und zufriedenstellendem Befinden besteht.

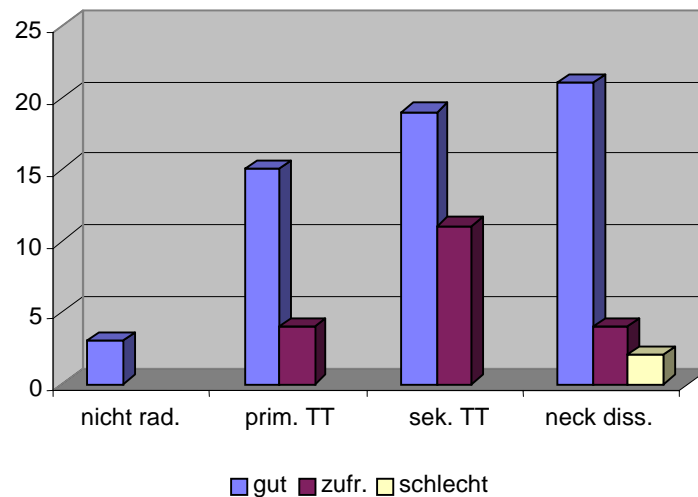


Abb.3.11: OP-Form-abhängiges Befinden

aufwend. OP	Befinden			gesamt
	gut	zufrieden	schlecht	
nicht rad.	3	0	0	3
prim. TT	15	4	0	19
sek. TT	19	11	0	30
neck dissection	21	4	2	27
gesamt	58	19	2	79

Tab.3.33: OP-Form-abhängiges Befinden absolut

Auch bei der Gruppe der Patienten mit T₂ und T₃ – Tumoren zeigt sich ein gutes Ergebnis für neck dissections mit 83,2% gutem Befinden. In dieser Gruppe befindet sich aber auch einer der beiden Patienten mit schlechtem Befinden.

Ebenso zeigen die primären TT in dieser Gruppe ein gutes Ergebnis mit 85,7% gutem Befinden, die übrigen 14,3% geben das Befinden mit zufriedenstellend an. Bei den Patienten mit sekundärer TT als aufwendigster OP liegt der Anteil der Patienten mit gutem Befinden bei 66,7%, somit also niedriger als bei den übrigen OP-Formen, aber immer noch mit dem größeren Anteil beim guten Befinden.

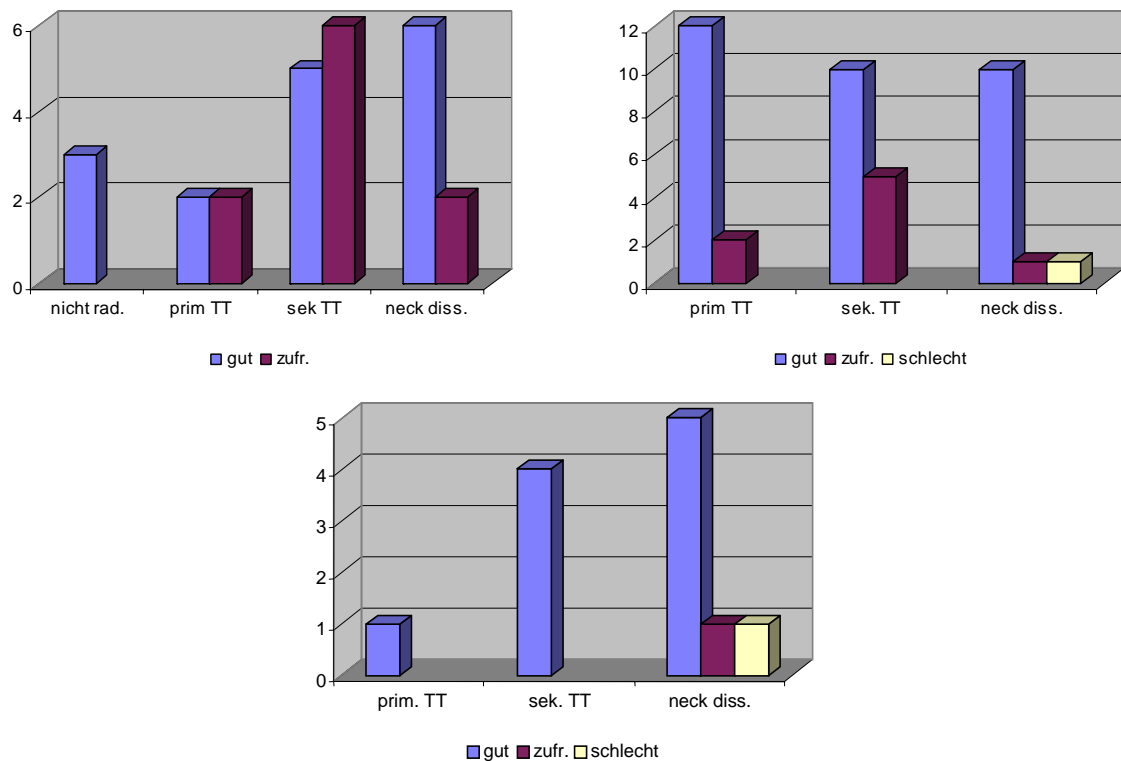


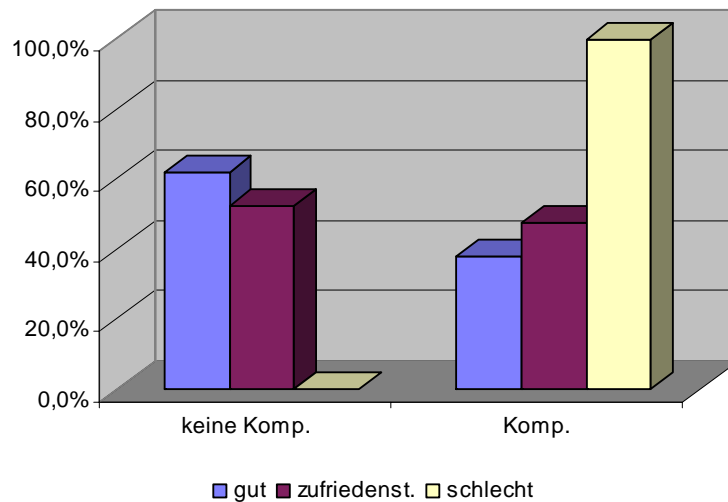
Abb.3.12-3.14: OP-Form-abhängiges Befinden bei T_1 - (12), T_{2+3} - (13) und T_4 - (14) Tumoren

Bei den 12 Patienten mit T_4 -Tumoren gab lediglich je einer der 7 Patienten mit einer neck dissection als aufwendigsten Eingriff ein schlechtes oder zufriedenstellendes Befinden an.

Weder bei der gesamten Betrachtung noch bei Analyse der T-Stadienabhängigen Werte wird die statistische Signifikanz auch nur annähernd erreicht. Auch für tendenzielle Aussagen ist keine Grundlage gegeben, so dass keine Abhängigkeit des Befindens von der aufwendigsten angewandten Operation nachgewiesen werden konnte.

3.2.1.4 Abhängigkeit von Komplikationen

Es lässt sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Gruppen der verschiedenen T-Stadien eine Abhängigkeit des Befindens vom Auftreten von Komplikationen erkennen. In allen Gruppen nimmt der Anteil an Patienten mit zufriedenstellendem oder schlechtem Befinden bei Auftreten von perioperativen Komplikationen zu. Ein signifikantes Ergebnis konnte in keiner der Gruppen gezeigt werden.



Befinden	Komplikationen		
	nein	ja	gesamt
gut	36	22	58
zufriedenstellend	10	9	19
schlecht	0	2	2
gesamt	46	33	79

Abb.3.15 u. Tab.3.34: Komplikationsabhängiges Befinden absolut

3.2.1.5 Abhängigkeit von der Komplikationsschwere

Im Gesamtkollektiv gab der deutlich größte Teil der Antwortenden mit schweren Komplikationen im Verlauf ein gutes Befinden an. Lediglich 1 Patient mit schwerer Komplikation bezeichnete sein aktuelles Befinden als schlecht. Dieser gehört zur Gruppe der Patienten mit T₄- Tumoren. Eine Abhängigkeit des beim follow-up aktuellen Befindens von der schwere der Komplikationen besteht demnach nicht (p=0,75).

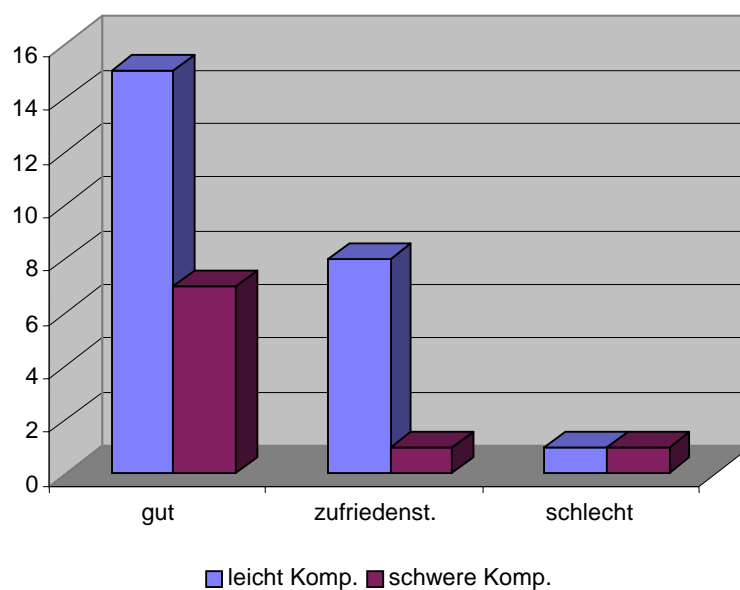


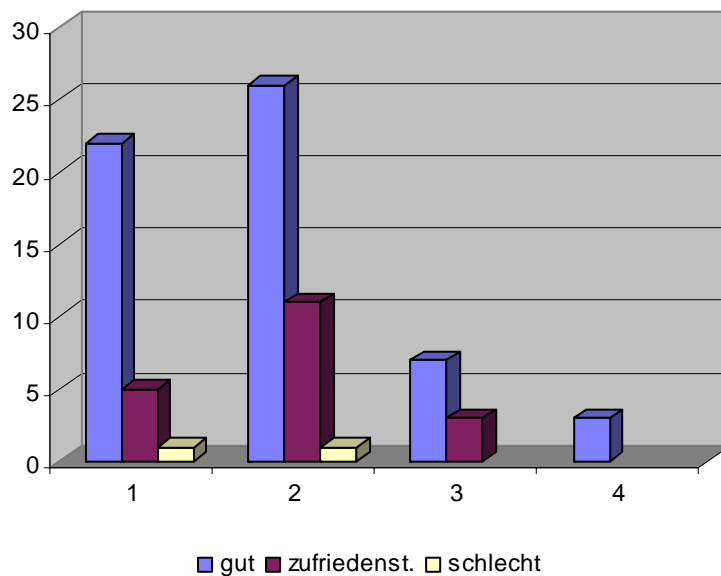
Abb.3.16: Befinden abhängig von Komplikationsschwere

	Befinden			gesamt
	gut	zufrieden	schlecht	
leicht Komp.	15	8	1	24
schwere Komp.	7	1	1	9
gesamt	22	9	2	33

Tab.3.35: Befinden abhängig von der Komplikationsschwere absolut

3.2.1.6 Abhängigkeit von der Anzahl der Eingriffe

Bei Betrachtung der Relation von Anzahl der durchgeführten Operationen zum aktuellen Befinden zeigt sich zunächst, dass der größte prozentuale Anteil an Patienten mit gutem Befinden in der Gruppe der viermal operierten Patienten liegt (100%). Bei nur drei Patienten in dieser Gruppe ist dies Ergebnis jedoch kaum verwertbar. In den übrigen Gruppen ist der größte prozentuale Anteil an Patienten mit gutem Befinden bei den einmal operierten Patienten zu finden. Diese Ergebnisse liegen allerdings deutlich unterhalb der Signifikanzgrenze. Der Anteil an Patienten mit schlechtem aktuellen Befinden ist insgesamt nur zwei Patienten bereits minimal, diese sind ein bzw. zweimal operiert worden. Zusammenfassend lässt sich eine Abhängigkeit des Befindens von der Häufigkeit der Operationen statistisch nicht ableiten.



Anzahl Eingriffe	Befinden			gesamt
	gut	zufrieden	schlecht	
1	22	5	1	28
2	26	11	1	38
3	7	3	0	10
4	3	0	0	3
gesamt	58	19	2	79

Abb.3.17+Tab.3.36: Befinden abhängig von Anzahl der Eingriffe absolut

3.2.1.7 Abhängigkeit von Rezidiven

Lediglich 13 der antwortenden Patienten erlitten im Krankheitsverlauf ein Rezidiv. Der größte Teil auch dieser Patienten bezeichnete das aktuelle Befinden als gut, lediglich einer als schlecht. Insgesamt wich die Verteilung nicht relevant von der Verteilung von Patienten ohne Rezidiv ab, so dass nicht von einer Abhängigkeit dieser Parameter ausgegangen werden kann.

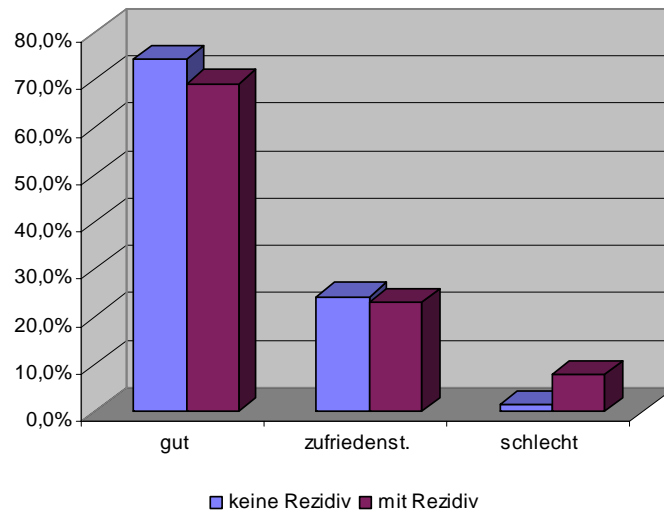


Abb.3.18: Befinden abhängig vom Auftreten eines Rezidivs

	Befinden			gesamt
	gut	zufrieden	schlecht	
kein Rezidiv	49	16	1	66
Rezidiv	9	3	1	13
gesamt	58	19	2	79

Tab.3.37: Befinden abhängig vom Auftreten eines Rezidivs

3.2.2 Veränderung der Lebensqualität

In der zweiten Frage des Fragebogens wurden die Patienten gebeten, den Einfluss der chirurgischen therapeutischen Maßnahmen auf die Entwicklung der eigenen Lebensqualität zu beurteilen. Als Antwortmöglichkeiten standen „verbessert“, „unverändert“ oder „verschlechtert“ zur Auswahl. Im Falle einer Verschlechterung der Lebensqualität bestand die Möglichkeit, die Antwort frei zu begründen. Diese Möglichkeit wurde von 13 der Patienten mit Angabe einer Verschlechterung der Lebensqualität genutzt. Die Antworten waren zum großen Teil sehr vage. Aussagen wie „reduzierte Belastbarkeit“ ließen keine sichere Beurteilung bezüglich einer möglichen Kausalität zu. In anderen Fällen, z.B. bei der Angabe von Schluckbeschwerden lag ein Zusammenhang zum zervikalen Eingriff nahe, konnte aber

ebenfalls nicht gesichert werden, so dass sich diese freie Antwortmöglichkeit als wenig hilfreich in Bezug auf die Fragestellung erwies.

Der größte Teil der Patienten beschrieb die Lebensqualität als unverändert (51,9%), 21,5% der Patienten bezeichnen die Lebensqualität als verbessert, gut ein Viertel der Patienten (26,6%) sahen in dem bzw. den Eingriff(en) den Grund für eine Verschlechterung der Lebensqualität.

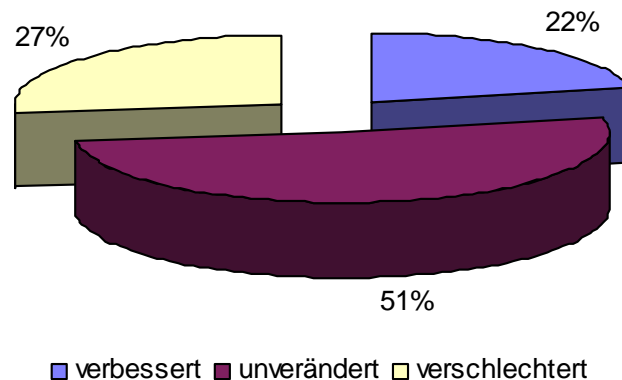


Abb.3.19: Prozentuale Verteilung der Antworten zur Beeinflussung der Lebensqualität durch den Eingriff

3.2.2.1 Abhängigkeit von T-Stadien

Die T-Stadien abhängige Verteilung zeigt den geringsten Anteil an Verschlechterungen bei den T₄-Tumoren, den größten Teil der Verbesserungen bei den T₁-Tumoren. Die genaue Verteilung ist Tabelle 3.30 zu entnehmen. Insgesamt verpasst die T-Stadienabhängigkeit der Lebensqualitätsbeeinflussung die Signifikanzgrenze (p=0,09 im Craddock-Flood-Test).

Wie schon bezüglich des postoperativen Befindens der Patienten muss auch die Beeinflussung der Lebensqualität in Bezug zu aufwendigster OP, Komplikationsauftreten bzw. deren Schwere, Anzahl der Eingriffe und dem Auftreten von Rezidiven gebracht werden.

T-Stadium	Lebensqualität			gesamt
	verbessert	unverändert	verschlechtert	
1	9	12	5	26
2	5	19	12	36
3	0	2	3	5
4	3	8	1	12
gesamt	17	41	21	79

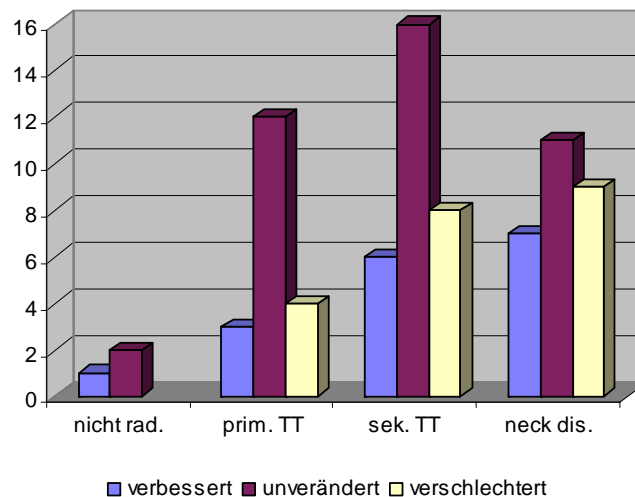
Tab.3.38: Verteilung der Lebensqualitätsentwicklung abhängig vom T-Stadium absolut

3.2.2.2 Abhängigkeit vom Patientenalter bei Diagnosestellung

Die Entwicklung der Lebensqualität zeigt keine signifikante statistische Abhängigkeit vom Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ($p = 0,80$ im Haldane-Dawson-Test).

3.2.2.3 Abhängigkeit von der aufwendigsten OP

Die Auswirkung des aufwendigsten Eingriffs im Rahmen der chirurgischen Therapie auf die Lebensqualität zeigte ebenfalls keine signifikanten Ergebnissen ($p=0,75$). Der Anteil der Verschlechterungen der Lebensqualität nimmt in der Gesamtgruppe der papillären Karzinome und in der Gruppe der T_{2+3} -Tumoren mit steigender Radikalität allerdings stetig zu. Auffällig ist, dass sich diese Tendenz in der T_1 - und T_4 -Gruppe, wenn auch bei deutlich niedrigerer Fallzahl, nicht wiederfindet. Insgesamt ist somit statistisch kein Einfluss der OP-Radikalität auf den Verlauf der Lebensqualität nachweisbar.

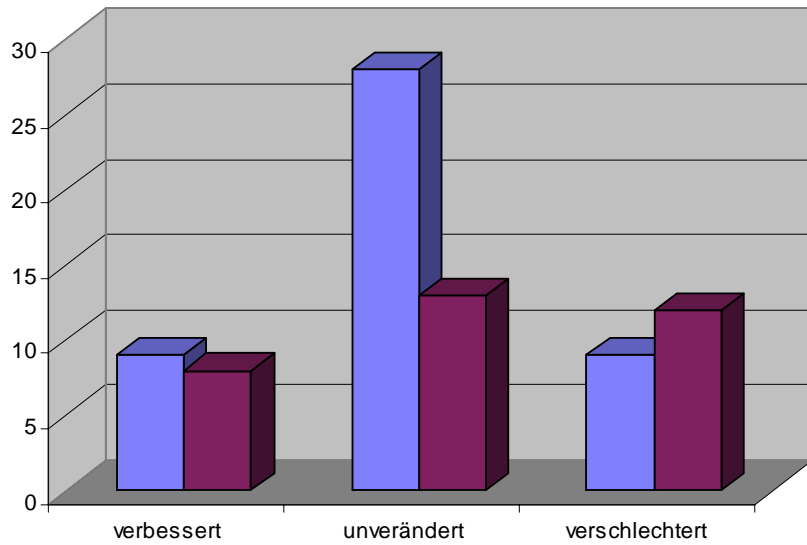


Aufw.-OP	Lebensqualität			gesamt
	verbessert	unverändert	verschlechtert	
Nicht rad.	1	2	0	3
Prim. TT	3	12	4	19
Sek. TT	6	16	8	30
Neck diss.	7	11	9	27
gesamt	17	41	21	79

Abb.3.20 u. Tab.3.39: Lebensqualitätsentwicklung abhängig vom aufwendigsten angewandten Eingriff absolut

3.2.2.4 Abhängigkeit von Komplikationen

Betrachtet man das Verhältnis des Auftretens von perioperativen Komplikationen zur Beeinflussung der Lebensqualität, so zeigt sich, dass der Anteil an komplikationsbehafteten Verläufen in der Gruppe der Verschlechterungen am größten ist, wobei die Signifikanzgrenze sowohl im Gesamtkollektiv ($p=0,14$), als auch bei den verschiedenen T-Stadien ($p=0,17$ bis $0,65$) z.T. deutlich verfehlt wird.



Lebensqualität	Komplikationen		gesamt
	nein	ja	
verbessert	9	8	17
unverändert	28	13	41
verschlechtert	9	12	21
gesamt	46	33	79

Abb.3.21 u. Tab. 3.40: Abhängigkeit der Lebensqualität vom Auftreten von Komplikationen insgesamt

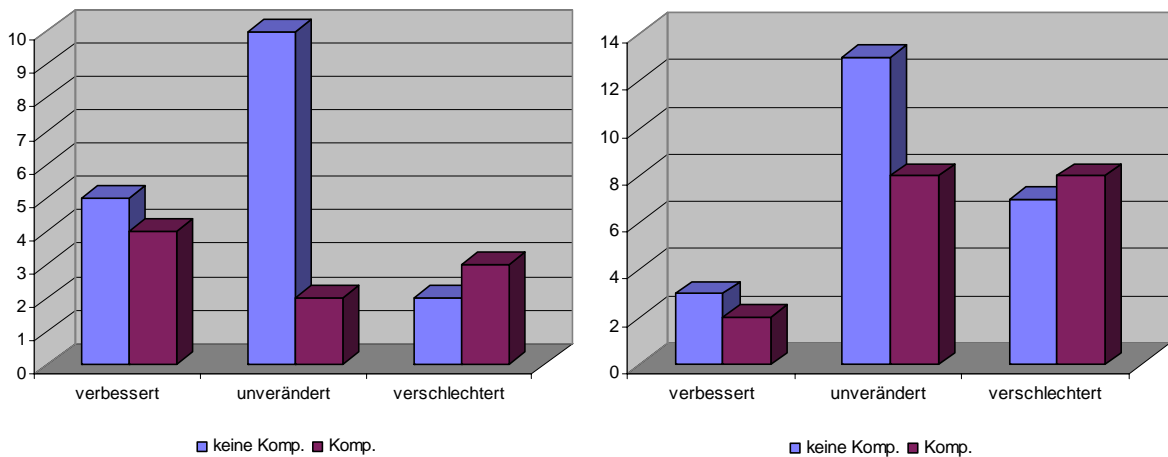


Abb.3.22 u. 3.23: Abhängigkeit der Lebensqualität vom Auftreten von Komplikationen bei T₁ und T₂₊₃₋₄ Tumoren

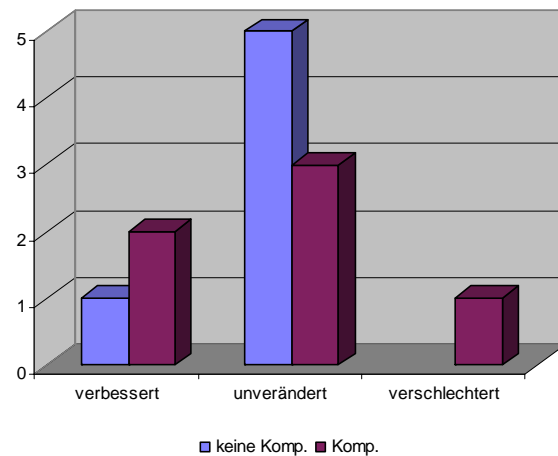


Abb.3.24: Abhängigkeit der Lebensqualität vom Auftreten von Komplikationen bei T₄-Tumoren

3.2.2.5 Abhängigkeit von der Komplikationsschwere

Trotz keiner erkennbarer Signifikanz bezüglich der Lebensqualität bei Auftreten von Komplikationen insgesamt ist nicht geklärt, ob das Auftreten von schweren Komplikationen die Entwicklung der Lebensqualität beeinflusst. Bei insgesamt 33 der antwortenden Patienten war es im Rahmen der chirurgischen Therapie zu Komplikationen gekommen. Neun dieser Patienten erlitten schwere, 24 nur leichtgradige Komplikationen. In der Gruppe der schweren Komplikationen gaben fünf der neun Patienten eine Verschlechterung, jeweils zwei keine Veränderung bzw. eine Verbesserung der Lebensqualität an. Damit wurde die Signifikanzgrenze für die Beeinflussung der Lebensqualität durch schwere Komplikationen nur knapp verfehlt ($p=0,051$).

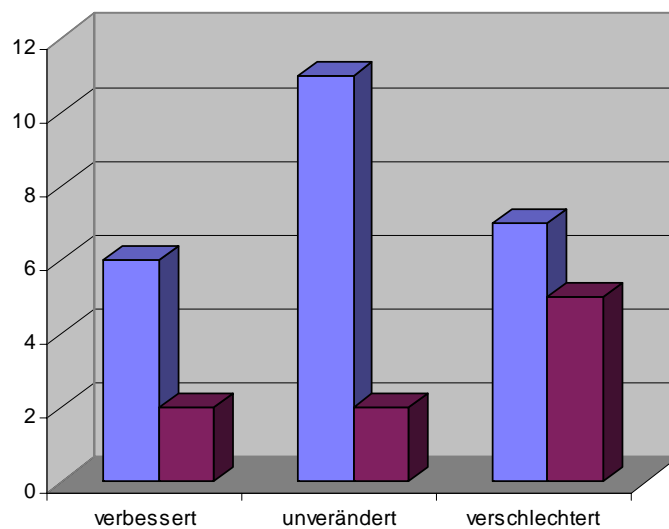


Abb.3.25: Abhängigkeit der Lebensqualität von der Komplikationsschwere insgesamt

Komplikationsschwere	Lebensqualität			gesamt
	verbessert	unverändert	verschlechtert	
leicht Komp	6	11	7	24
schwere Komp	2	2	5	9
gesamt	8	13	12	33

Tab. 3.41: Abhängigkeit der Lebensqualität von der Komplikationsschwere insgesamt

Die isolierte Betrachtung der Patienten im T₁-Stadium zeigt, dass 6 von 7 Patienten mit leichten Komplikationen die postoperative Lebensqualität als verbessert oder gleich empfanden, demgegenüber sämtliche Patienten mit schweren Komplikationen (2 Patienten) die Lebensqualität als verschlechtert bezeichneten (p=0,076). Bei den Patienten der T₂₊₃ – Tumoren war das Verhältnis gleich oder verbessert zu verschlechtert nahezu ausgeglichen, unabhängig vom Schweregrad der Komplikationen (p=0,51). Die Gruppe der T₄-Tumoren zeigte bei dieser Einschätzung ein vollkommen ausgeglichenes Bild (p=0,51). Bezüglich der leichten Komplikationen war keine Abhängigkeit erkennbar (p=0,47). Da die Verfehlung der statistischen Signifikanz für das Verhältnis zwischen dem Auftreten von schweren Komplikationen trotz geringer Fallzahl nur äußerst knapp ist, lässt sich ein Bezug zwischen dem Auftreten von schweren Komplikationen und der Beeinflussung der Lebensqualität vermuten. Ein Zusammenhang zu leichten Komplikationen besteht offensichtlich nicht.

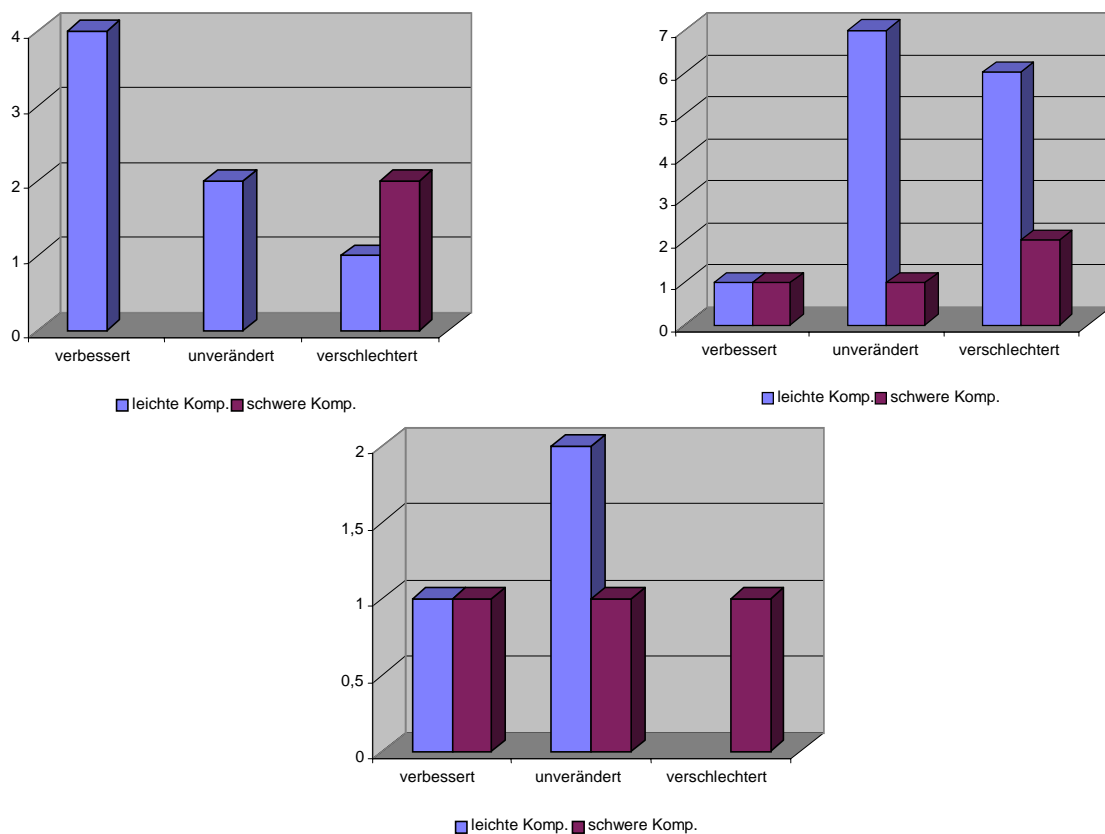
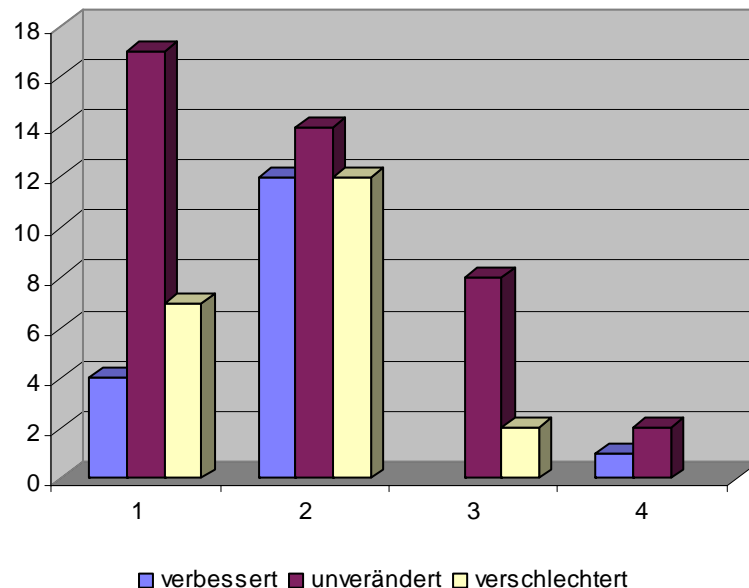


Abb.3.26-28: Abhängigkeit der Lebensqualität von der Komplikationsschwere bei T₁, T₂₊₃- und T₄-Tumoren

3.2.2.6 Abhängigkeit von Anzahl der Eingriffe

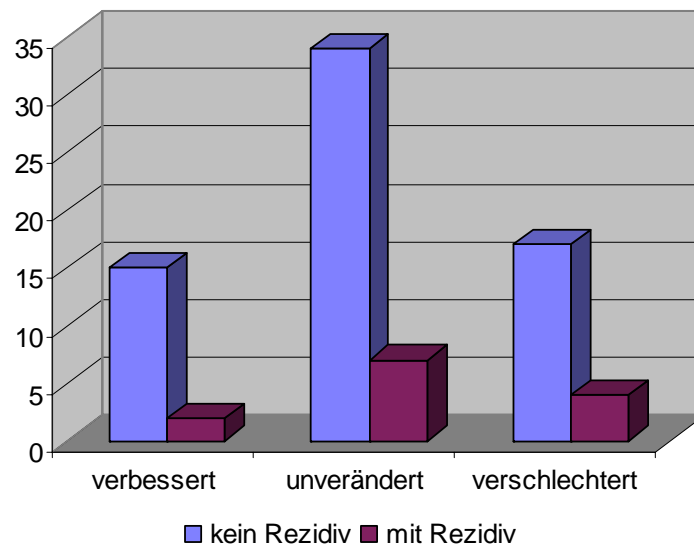
Die Anzahl der Operationen und deren Auswirkung spielt im Zusammenhang mit der Fragestellung eine entscheidende Rolle. Es wurde daher auch die Anzahl der zervikalen OP's der Entwicklung der Lebensqualität gegenübergestellt. Entgegen der Vermutung, dass häufigere Eingriffe eher zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen als der einzelne Eingriff, zeigt sich keine statistisch signifikante Abhängigkeit von der Häufigkeit der Eingriffe. In der Gesamtbetrachtung und in der Gruppe der T₂₊₃-Tumoren war das Verhältnis Verbesserung/Verschlechterung bei einmaliger OP sogar schlechter als bei viermaliger OP (nur drei Patienten). Ein signifikantes Ergebnis lag in keiner Gruppe vor, auch bei der Gesamtbetrachtung wurde dies mit $p=0,13$ weit verfehlt.



Anzahl OP's	Lebensqualität			gesamt
	verbessert	unverändert	verschlechtert	
1	4	17	7	28
2	12	14	12	38
3	0	8	2	10
4	1	2	0	3
gesamt	17	41	21	79

Abb.3.29 u. Tab.3.42: Lebensqualität abhängig von der Anzahl der durchgeführten Eingriffe

3.2.2.7 Abhängigkeit von Rezidiven



	Lebensqualität			gesamt
	verbessert	unverändert	verschlechtert	
kein Rezidiv	15	34	17	66
mit Rezidiv	2	7	4	13
gesamt	17	41	21	79

Abb.3.30 u.Tab 3.43: Lebensqualität abhängig vom Auftreten von Rezidiven absolut

Das Auftreten von Rezidiven bedeutete eine Anteilssteigerung der Lebensqualitätsverschlechterungen von 26% auf 31% und eine Senkung an Verbesserungen von 23% auf 15%. Aufgrund der niedrigen Fallzahl mit insgesamt 13 antwortenden Patienten mit einem Rezidiv bei papillärem Schilddrüsenkarzinom war auch dieses Ergebnis nicht signifikant ($p=0,44$). Eine weitere Aufteilung in die verschiedenen T-Stadien ist vor diesem Hintergrund nicht sinnvoll.

3.2.3 Komplikationen

Die nächste Frage zielte auf die Erfassung von Komplikationen ab, um auf diesem Weg Spätkomplikationen oder durch nachlässige Dokumentation bisher nicht beschriebene perioperative Komplikationen zu erfassen. Es waren daher die Symptome der typischen Komplikationen vorgegeben. Zusätzlich konnten die Patienten in freier Form von ihnen als Komplikation erachtete Zustände beschreiben. Die Ergebnisse dieser Frage wurden mit den bisherigen Ergebnissen abgeglichen und bereits in der allgemeinen Datenbank erfasst.

3.2.4 Nachsorge

In einer weiteren Frage ging es um die Nachsorge der Patienten. Diese sollten angeben, ob sie sich in regelmäßiger ärztlicher Behandlung befinden und wenn ja, warum dies der Fall sei. Als Antwortmöglichkeit standen hier lediglich „Schilddrüsenerkrankung“ und andere Krankheit mit freier Formulierungsmöglichkeit zur Verfügung. Aufgrund der Antworten erfolgte eine Einteilung in keine Nachsorge, Schilddrüsenkontrolle, andere Krankheit, Schilddrüsenkontrolle und anderes Malignom sowie Schilddrüsenkontrolle und andere Krankheit.

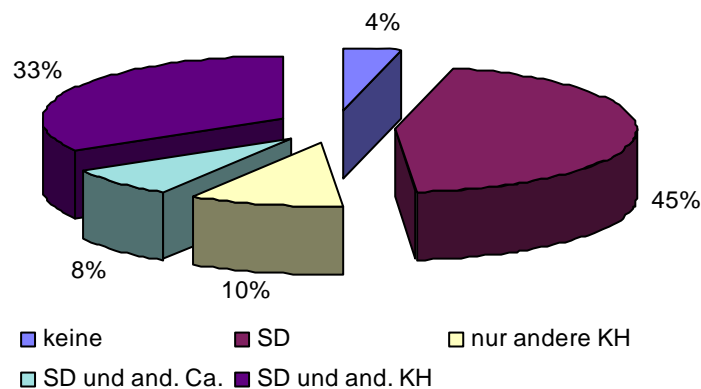


Abb.3.31: Prozentuale Verteilung der Antworten bezüglich der postoperativen Nachsorge (SD=Schilddrüse, KH=Krankheit, Ca=Karzinom)

Bei der Auswertung fiel zunächst auf, dass insgesamt immerhin 15% der Patienten keine Nachsorgeuntersuchungen der Schilddrüse in Anspruch nehmen, 4% unternehmen gar keine regelmäßigen Arztbesuche. Den größten Anteil nehmen mit 44% die Patienten ein, die lediglich zur Verlaufskontrolle der Schilddrüsenerkrankung regelmäßig den Arzt aufsuchen. 34% der antwortenden Patienten tun dies zusätzlich aufgrund einer oder mehrerer weiterer nicht maligner Erkrankungen. Fünf der Patienten (7%) litten in ihrem Leben an einem weiteren Malignom (wobei z.T. das Schilddrüsenmalignom der Zweitumor war) und befinden sich zusätzlich aus diesem Grund in regelmäßiger ärztlicher Nachsorge. Darunter befand sich je ein Patient mit einem Basalzellkarzinom, einem „Hirntumor“ ohne weitere Spezifizierung, ein Mammakarzinom, ein Uteruskarzinom und ein histologisch gesichertes 10 Jahre rezidivfreies kleinzelliges Bronchialkarzinom.

Die Verteilung bezogen auf die unterschiedlichen T-Stadien zeigt, dass der Großteil der Patienten ohne Schilddrüsenachsorge dem Kollektiv der T₁-Tumoren zugehört. Die genaue Verteilung ist Tabelle 3.31 zu entnehmen.

Nachsorge	T-Stadium				gesamt
	1	2	3	4	
keine	3	0	0	0	3
SD	10	18	2	5	35
andere Krankheit	4	3	1	0	8
SD+and. Ca.	3	2	1	0	6
SD+and. Krankheiten	6	13	1	6	26
gesamt	27	38	8	15	88

Tab.3.44: T-Stadienabhängiges Nachsorgeverhalten der Patienten absolut, Abk. s.o.

3.2.5 Nachbehandlung

Die nächsten beiden Fragen befassten sich mit der Nachbehandlung der Patienten. Die erste dieser beiden Fragen zielte auf die Methode der Nachbehandlung(en) und nach Möglichkeit auch deren Ausmaß. Als Antwortoptionen waren vorgegeben: keine Nachbehandlung, Radiojod, Radiatio, Chemotherapie und erneute Operation. Auch bei dieser Frage flossen die Ergebnisse nach entsprechendem Abgleich direkt in die allgemeine Datenbank mit ein.

Die zweite Frage bezog sich auf die subjektive Belastung durch die zuvor angegebene Nachbehandlung. Es bestand die Möglichkeit der Einteilung in sehr belastend, belastend, wenig oder nicht belastend. Da lediglich neun der antwortenden Patienten eine Radiatio erhielten und davon wiederum nur vier eine Beurteilung der Belastung durch diese Maßnahme durchführten, erscheint eine weitere Bewertung als nicht sinnvoll. Eine Chemotherapie erhielt nur einer der Patienten, eine Beurteilung erfolgte nicht. Daher wurde lediglich die subjektive

Bewertung der Radiojod-Therapie analysiert. Der größte Teil der Patienten empfand die Radiojodtherapie als wenig belastend. Ungefähr zu gleichen Teilen wurde nicht belastend, belastend und sehr belastend angegeben. Die Verteilung ist Abbildung 3.32 und in Abhängigkeit von den entsprechenden T-Stadien Tabelle 3.45 zu entnehmen.

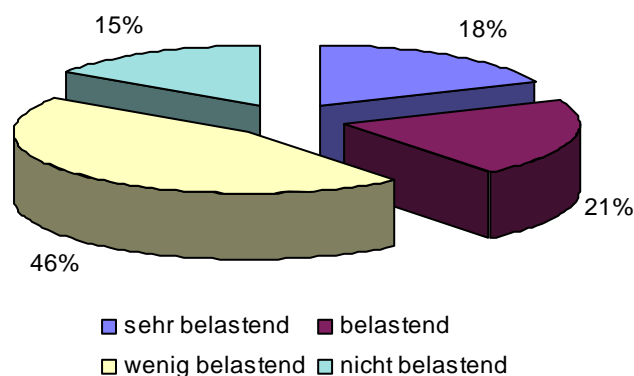


Abb.3.32: Prozentuale Verteilung der Antworten zur Beeinflussung der Lebensqualität durch den Eingriff

Radiojod-Therapie	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	gesamt
sehr belastend	5	5	2	1	13
belastend	2	10	1	2	15
wenig belastend	13	13	0	6	32
nicht belastend	3	4	1	3	11
gesamt	23	32	4	12	71

Tab.3.45: Beurteilung der Radiojodtherapie, abhängig von T-Stadium absolut

3.2.6 Rezidive / Zweittumoren

Die nächsten vier Fragen zielten auf die Erfassung von aktuellen Rezidiv- oder Zweittumoren. Keiner der antwortenden Patienten litt aktuell an einer Tumorerkrankung.

3.2.7 Medikamentöse Dauertherapie

Die letzte krankheitsbezogene Frage des Fragebogens zielte auf die Dauermedikation der Patienten. Als Antwortmöglichkeiten wurden die typischen Schilddrüsen therapeutika zur Auswahl angeboten, außerdem bestand eine freie Antwortmöglichkeit. Hier war insbesondere der Anteil an Patienten von Interesse, der eine persistierende Kalziumsubstitution und ggf. zusätzlich noch die Gabe eines Vitamin-D-Präparates benötigte, um hier evtl. Zusammenhänge zur OP-Ausdehnung, dem Auftreten von Komplikationen, deren Ausprägung, der Häufigkeit der Eingriffe sowie dem Auftreten von Rezidiven erkennen zu können.

Sämtliche befragte Patienten nehmen regelmäßig ein Schilddrüsenhormonpräparat ein. 87,2% der Patienten kommen mit dieser Medikation aus. 7,7% nehmen außerdem noch ein Kalziumpräparat ein. 5,1% der Patienten nahmen zusätzlich dazu noch ein Vitamin-D-Präparat ein. Bei sämtlichen 14 Patienten mit einer um Kalzium oder Vitamin D erweiterter Medikation wurde versucht, durch den behandelnden Hausarzt die Indikation zu erfragen. In 13 Fällen gelang dies. Sämtliche Patienten mit Einnahme von Vitamin D litten an einem Tetanie-Syndrom im Sinne einer persistierenden Hypocalcämie bei postoperativem Hypoparathyreoidismus. Auch fünf der Patienten mit zusätzlicher Calcium-Einnahme litten an der gleichen Symptomatik. Bei einer Patientin mit zusätzlicher Einnahme von Kalzium waren aufgrund eines Wechsels des Praxiseigentümers keine ärztlichen Informationen zu erhalten. Da diese Patientin zum Zeitpunkt der Operation nur 35 Jahre alt war und seither das Calciumpräparat nach eigenen Angaben aufgrund der Schilddrüsenerkrankung einnahm, wurde dieser Fall der Gruppe der Patienten mit persistierender Hypocalcämie zugerechnet. Vier der Patienten erhielten die Calciummedikation aus anderen Gründen.

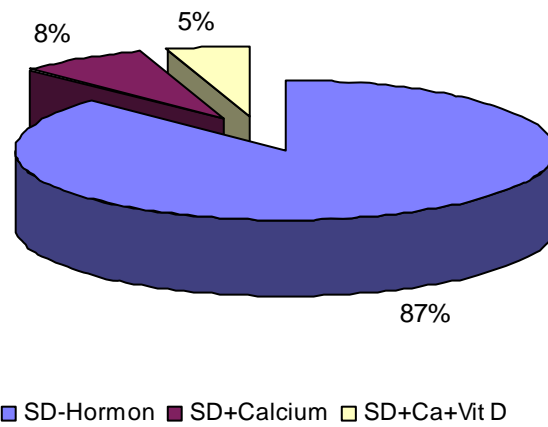
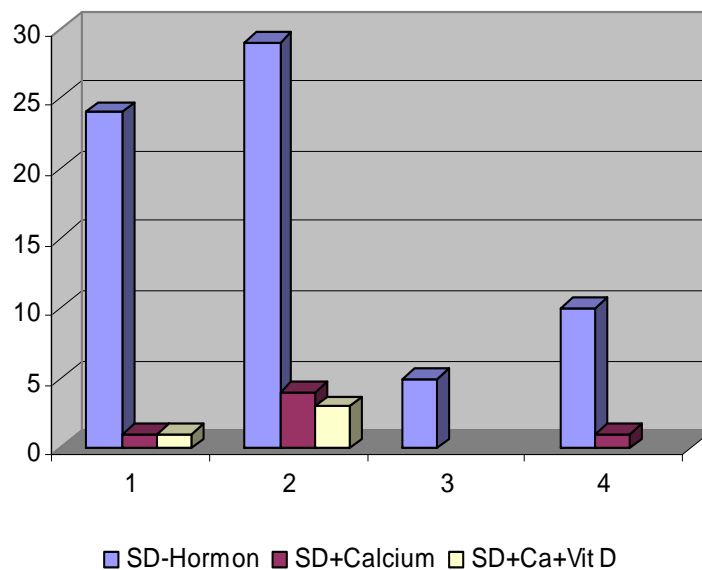


Abb.3.33: Prozentuale Verteilung der schilddrüsenbezogenen medikamentösen Dauertherapie postoperativ (SD = Schilddrüsen/-hormon, Ca = Calcium, Vit = Vitamin)

3.2.7.1 Abhängigkeit von T-Stadien

Eine Analyse der T-Stadien zeigt den größten Anteil an erweiterter medikamentöser Therapie in der Gruppe der T₂-Tumoren. Ein signifikanter Zusammenhang besteht offensichtlich nicht.



Meds	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	gesamt
SD-Hormon	24	29	5	10	68
SD+Calcium	1	4	0	1	6
SD+Ca+Vit D	1	3	0	0	4
gesamt	26	36	5	11	78

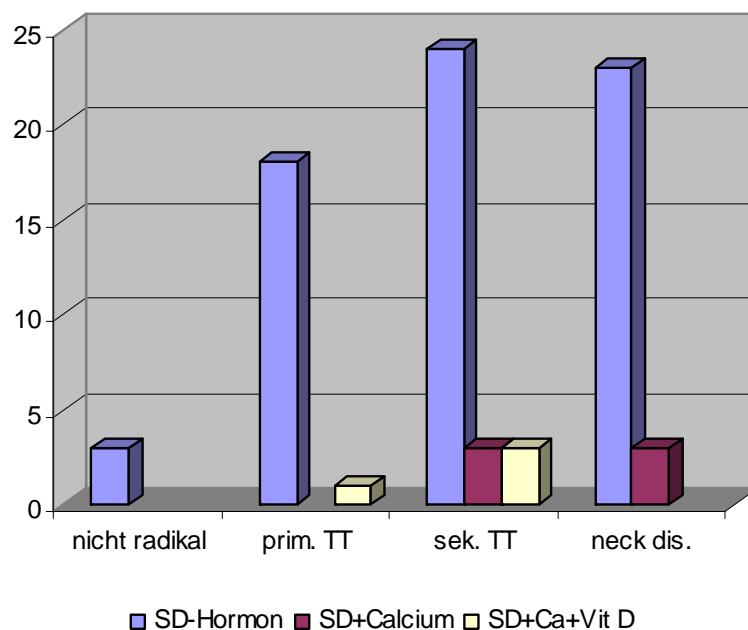
Abb.3.34 u. Tab.3.46: T-Stadienabhängige Verteilung der postoperativen Dauermedikation absolut

3.2.7.2 Abhängigkeit vom Patientenalter

Das Alter der Patienten bei Feststellung der Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms zeigt in den vorliegenden Ergebnissen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Umfang der postoperativen Dauermedikation ($p=0,84$ im Haldane-Dawson-Test).

3.2.7.3 Abhängigkeit von aufwendigster OP-Form

Auch bezüglich der Abhängigkeit der im Endeffekt benötigten Medikation vom aufwendigsten operativen Eingriff beim einzelnen Patienten lässt sich keine statistisch relevante Aussage machen. Die getrennte Betrachtung der verschiedenen T-Stadien erbringt keine weiteren Aufschlüsse.



Meds	Nicht radikal	prim. TT	sek. TT	neck dissection	gesamt
SD-Hormon	3	18	24	23	68
SD+Calcium	0	0	3	3	16
SD+Ca+Vit D	0	1	3	0	4
gesamt	3	19	30	26	78

Abb.3.35 u. Tab.3.47: OP-Formabhängige Verteilung der postoperativen Dauermedikation

3.2.7.4 Abhängigkeit von Komplikationen

Betrachtet man die Notwendigkeit einer erweiterten medikamentösen Therapie in Abhängigkeit vom Auftreten von Komplikationen, so zeigt sich, dass hier im Gesamtkollektiv ein Anstieg zu verzeichnen ist, die Signifikanzgrenze wird knapp verfehlt ($p=0,05$).

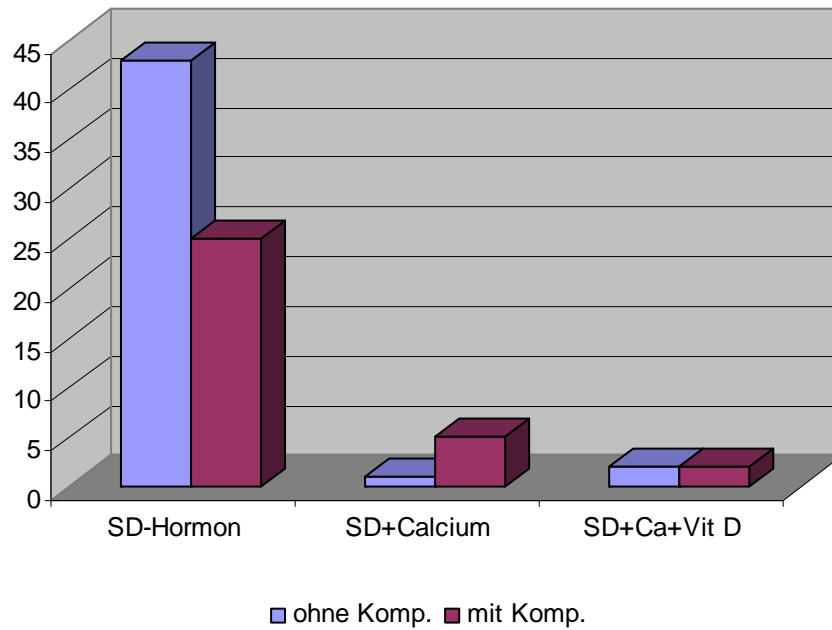


Abb.3.36: Komplikationsabhängige Verteilung der postoperativen Dauermedikation insgesamt

Bei Aufschlüsselung nach T-Stadien wird ein signifikantes Ergebnis in allen Gruppen verpasst, lediglich bei den Tumoren in Stadium T_{2+3} ist eine Tendenz erkennbar ($p=0,12$). Dies ist möglicherweise auf die insbesondere in der Gruppe der T_1 - und T_4 -Tumoren niedrigen Fallzahlen zurückzuführen, zumal bei zwei bzw. einem Patienten mit erweiterter Therapie keine Tendenz ableitbar ist.

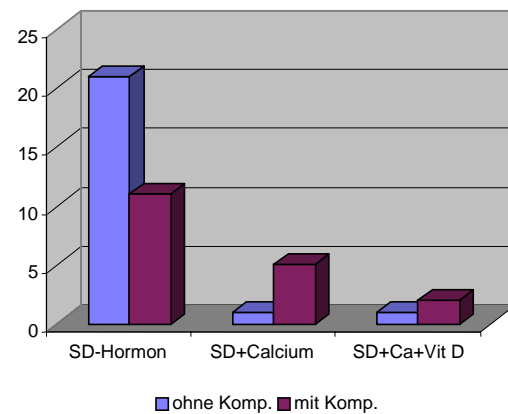
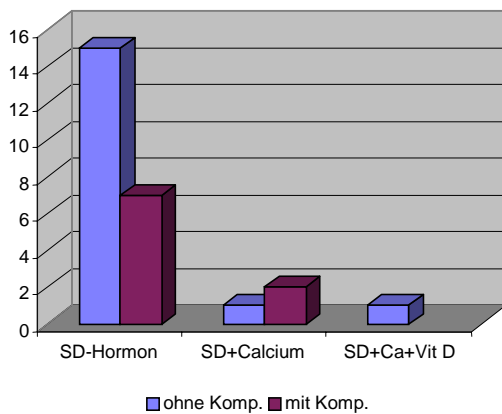


Abb.3.37 u. 3.38: Komplikationsabhängige Verteilung der postoperativen Dauermedikation für Stadium T_1 und T_{2+3}

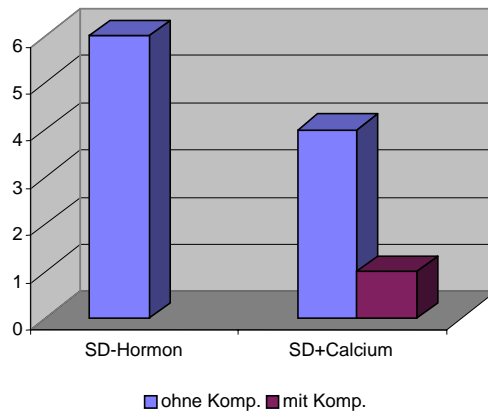


Abb. 3.39: Komplikationsabhängige Verteilung der postoperativen Dauermedikation für Stadium T₄

3.2.7.5 Abhängigkeit von der Komplikationsschwere

Ein Zusammenhang zwischen der Schwere der aufgetretenen Komplikationen und der Notwendigkeit von zusätzlicher Dauermedikation ist aus den vorliegenden Daten nicht abzulesen.

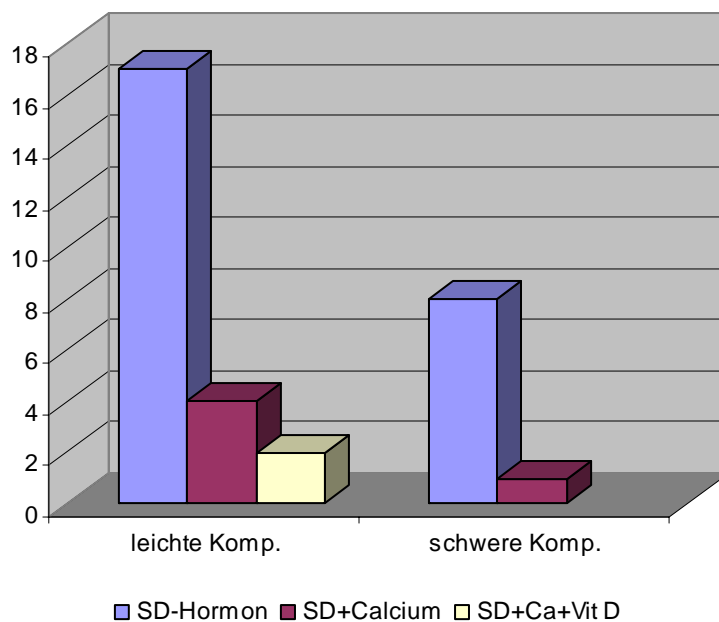
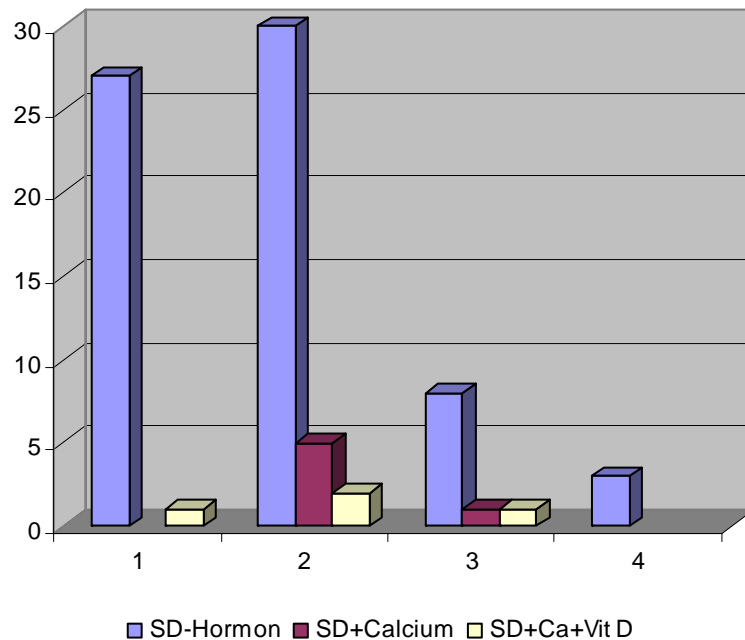


Abb3.40.: Dauermedikation abhängig von Komplikationsschwere insgesamt

3.2.7.6 Abhängigkeit von der Anzahl der Eingriffe

Der Anteil an Patienten, die auf eine erweiterte Dauermedikation postoperativ angewiesen sind, steigt bei zunehmender Anzahl der Eingriffe an. Die statistische Relevanz wird allerdings knapp verpasst ($p=0,064$ im Fisher's exact-Test). Selbst wenn man die Gruppe der

vierfach operierten Patienten aufgrund der geringen Anzahl außer acht lässt, resultiert dennoch ein nicht signifikantes Ergebnis ($p=0,052$). Die Verteilung weicht auch bei nach T-Stadien getrennter Betrachtung nicht wesentlich ab.



Medikation	Anzahl OP's				gesamt
	1	2	3	4	
SD-Hormon	27	30	8	3	68
SD+Calcium	0	5	1	0	6
SD+Ca+Vit D	1	2	1	0	4
gesamt	28	37	10	3	78

Abb.3.41 + Tab.3.48: Dauermedikation abhängig von der Anzahl der Eingriffe absolut

3.2.7.7 Abhängigkeit von Rezidiven

Auch das Auftreten von Rezidiven führt zu keinem vermehrten Bedarf an schilddrüsenbezogener Dauermedikation. Eine Aufschlüsselung nach T-Stadien beeinflusst dieses Ergebnis nicht.

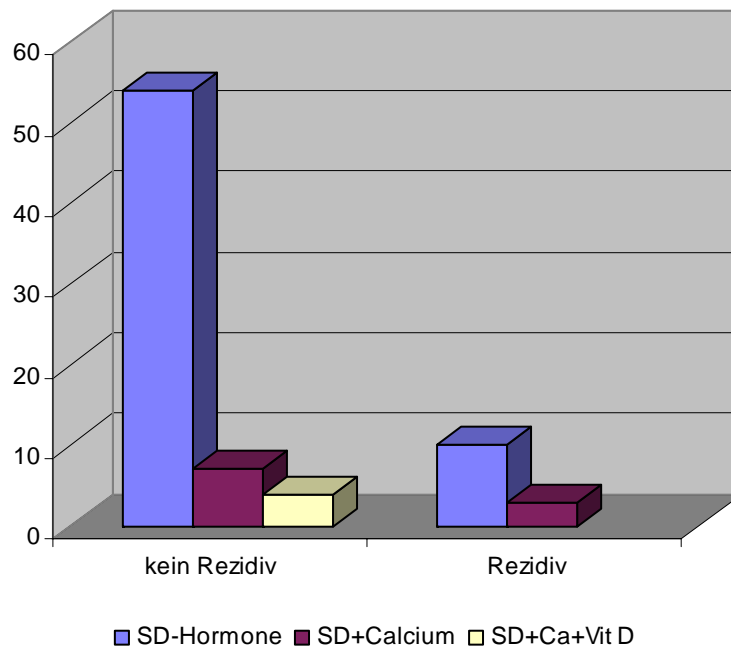


Abb. 3.42: Dauermedikation abhängig vom Auftreten von Rezidiven

3.2.7.8 Beeinflussung der Lebensqualität

Die Lebensqualität zeigt keine Abhängigkeit vom Ausmaß der notwendigen Dauermedikation der Patienten ($p=0,53$ im Craddock-Flood-Test).

Medikation	Lebensqualität			gesamt
	verbessert	unverändert	verschlechtert	
SD-Hormon	16	34	18	68
SD+Calcium	0	4	2	6
SD+Ca+Vit D	0	3	1	4
gesamt	16	41	21	78

Tab. 3.49: Beeinflussung der Lebensqualität durch die Dauermedikation

3.2.7.9 Beeinflussung des aktuellen Befindens

Auch das aktuelle Befinden wird durch eine Ausweitung der Dauermedikation nicht beeinflusst ($p=0,72$ im Craddock-Flood-Test).

Medikation	Befinden			gesamt
	gut	zufrieden	schlecht	
SD-Hormon	51	15	2	68
SD+Calcium	4	2	0	6
SD+Ca+Vit D	2	2	0	4
gesamt	57	19	2	78

Tab. 3.50: Beeinflussung des Befindens durch die Dauermedikation

4 Diskussion

Der derzeitige therapeutische Goldstandard bei papillären Schilddrüsenkarzinomen ist die totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion¹. Die Ausnahme bilden unifokale Tumoren bis 1cm Durchmesser (=T_{1a}). Dabei gilt bei postoperativ im Resektat zufällig gefundenen Tumoren dieser Größe ohne Hinweis auf Lymphknotenmetastasen eine Reintervention als nicht indiziert.

Auch in den entsprechenden amerikanischen Leitlinien wird eine ähnliche Auffassung vertreten, wobei hier eher eine Zusammenfassung verschiedener Ansichten wiedergegeben wird, ohne definitiv eine primäre Therapieform festzulegen. So wird dem Operateur gewissermaßen offengelassen, ob eine totale oder near-total Resektion erfolgen soll. Auch auf des Verhalten im Falle von postoperativen Befunden wird nicht näher eingegangen.

Es gibt im internationalen Schrifttum der letzten Jahrzehnte sehr viele Arbeiten, die sich mit der Primärtherapie sowie der Frage der Reintervention im Falle eines postoperativen Zufallsbefundes des papillären Schilddrüsenkarzinoms befassen und deren Ergebnisse nach wie vor ausgesprochen weit divergieren. Problematisch in diesem Zusammenhang ist zum einen, dass sämtliche dieser Arbeiten retrospektiven Charakter haben, eine verwertbare randomisierte prospektive klinische Studie liegt bislang nicht vor. In absehbarer Zeit ist mit einer solchen Arbeit auch nicht zu rechnen, da extrem große Patientenzahlen für eine vergleichende Studie benötigt würden (je nach Zielsetzung bis zu 12.000 randomisierte Patienten)⁴⁵. Zum Anderen wurde bei den vorliegenden Studien ausschließlich mit festen klinischen Daten gearbeitet. Eine Einschätzung der Lebensqualität im Sinne moderner Outcomeforschung floss bislang nicht in die Ergebnisse und deren Beurteilung mit ein.

Auch der Vergleich der vorhandenen Arbeiten untereinander ist aufgrund unterschiedlicher Endpunkte bzw. Zielsetzungen mit entsprechend variierender Patientenselektion schwierig. Bezüglich der Primärtherapie teilen sich die Lager im Wesentlichen in zwei Gruppen, welche zum Einen die totale Resektion oder zum Anderen die partielle Resektion bevorzugen. Die Ausdehnung des Eingriffs wird in letzterer Gruppe noch recht variabel beschrieben und reicht von der einseitigen Lobektomie bis zur beidseitigen near-total-Resektion. Diese wiederum stellt bei definierter Kombination mit einer anschließenden Radiojodtherapie mit ablativer Zielsetzung funktionell einen fließenden Übergang zur totalen Thyreoidektomie dar.

So sieht Carangiu et al. eine „ausgedehntere“ Operation nur bei Patienten > 45 Jahren, T₄-Tumoren oder intraoperativ feststellbarer Multifokalität des Tumors als indiziert. Bei allen anderen Fällen sei eine Lobektomie ausreichend⁸. Ebenso sieht es Gerfo et al., welcher in

seiner Untersuchung darstellt, dass die Indikation für eine Ausdehnung der OP im allgemeinen vom erfahrenen Chirurgen intraoperativ gestellt werden kann, der primäre Ansatz sei die Lobektomie¹⁹. Die Gruppe um Appetecchia unterstützt diese Ansicht lediglich für T₁-Tumoren. Bei dieser Gruppe sei das Ergebnis (survival) praktisch unabhängig vom gewählten therapeutischen Einsatz (Lobektomie vs. TT vs. TT mit Radiojodtherapie)⁵. Die Gruppe der Lobektomien war in dieser Arbeit mit 14 Patienten deutlich kleiner als die Gruppe mit totalen Thyreoidektomien (106 Patienten), von denen 62 Patienten noch eine Radiojodtherapie erhielten. Extrem zurückhaltend ist der Ansatz von Ito et al., die bei papillären Mikrokarzinomen nach entsprechender Diagnostik durch Feinnadelpunktion sogar ein abwartendes Procedere mit engmaschigen Ultraschallkontrollen befürworten, obwohl im untersuchten Patientengut bei der histologischen Aufarbeitung in 50,5% der Fälle Lymphknotenmetastasen und in 42,8% multifokale Tumoren festgestellt wurden²⁷. Altamore et al. zeigten in einer retrospektiven Untersuchung von 122 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in einem frühen Tumorstadium (T₁₋₂), dass es keinen Unterschied in der Mortalität bei totaler oder partieller Schilddrüsenentfernung gab, jedoch eine signifikant niedrigere Komplikationsrate bei den weniger radikaleren Eingriffen. Es wurde daraus der Schluss gezogen, dass bei frühen Tumorstadien eine partielle Thyreoidektomie ausreichend ist⁴. In dieser Beurteilung wurde als einziger positiver Endpunkt das Überleben der Patienten angesetzt und dies bei einem Klientel mit geringer Tumorausdehnung, da Patienten mit einem Tumorstadium T₃₋₄, N₀₋₁ von vornherein ausgeklammert wurden. Mögliche Rezidivraten fanden keine weitere Berücksichtigung. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Wanebo et al.. Hier konnte sogar bei Hochrisiko-Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen kein relevanter Benefit in der totalen Thyreoidektomie gegenüber einer partiellen Schilddrüsenentfernung gesehen werden. Eine getrennte Betrachtung für papilläre und follikuläre Karzinome wird hier nicht als notwendig erachtet. Einziges Kriterium in dieser Arbeit war lediglich das Überleben der Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren, evtl. Rezidive, Komplikationen oder etwa subjektive Patientenbeurteilungen wurden nicht berücksichtigt. Auch Nachbehandlung und Nachsorge fanden keine Beachtung⁴⁸. Ebenfalls ähnlich sehen es Shaha et al., wobei in dieser Arbeit lediglich low-risk-Patienten betrachtet werden (in dieser Arbeit definiert durch Alter < 45 Jahre, Tumorgröße < 4cm, Histologie, keine Metastasen und kein extrathyreoidales Wachstum). Es wird jedoch deutlich darauf hingewiesen, dass eine subtotale einseitige Resektion nicht ausreichend ist, da diese zu signifikant mehr Rezidiven führe⁴².

Vertreter einer etwas aggressiveren Vorgehensweise sind z.B. DeGroot und Hay. Letzterer veröffentlichte seit 1992 verschiedene Arbeiten zu diesem Thema. Während es ihm zu Beginn im Wesentlichen um einen bilateralen Eingriff in Form der Resektion ging, wurde in den späteren Publikationen ausdrücklich zur near-total Thyreoidektomie geraten. Dies wurde auch für low-risk-Patienten postuliert, da es bei einseitiger OP auch bei diesen Patienten zu signifikant mehr Rezidiven gekommen sei. Eine Verbesserung durch Anwendung einer TT konnte nicht gesehen werden. Auch eine anschließende Radiojodtherapie solle nicht routinemäßig durchgeführt werden²²⁻²⁴. Auch bei DeGroot besteht eine ähnliche Einschätzung. Bereits 1990 wird als wesentlicher Faktor insbesondere für die Rezidive, aber auch in Hinblick auf die Sterblichkeit ein beidseitiger Eingriff gesehen. Dies wird gestützt durch die Beobachtung, dass 46% aller papillären Karzinome im untersuchten Patientengut multifokal angelegt waren. Bei Tumoren unter 1cm Durchmesser war dieses Ergebnis nur noch für die Rezidivrate, nicht mehr für die Mortalität signifikant. Es wird allerdings die prinzipielle Anwendung einer postoperativen Radiojodtherapie empfohlen¹³. Gestützt wurde diese Aussage durch eine Beobachtung im Rahmen einer späteren Arbeit, die sich primär mit der Risikoabwägung der Re-Operation der Schilddrüse befasste. Hier zeigte sich nämlich eine signifikante Abhängigkeit des Rezidivauftritts vom Ausmaß der initialen Operation. Der entscheidende Faktor schien weiterhin die bilaterale Intervention zu sein¹². In einer weiteren Untersuchung durch DeGroot et al. wurde die Empfehlung auf eine near-total Resektion unter Anwendung einer Radiojodtherapie für alle Tumorstadien ausgeweitet, da es unabhängig vom angewandten System (MACIS, TNM, AMES) immer wieder zu tumorassoziierten Todesfällen gekommen sei. Mazzaferri et al. halten eine near-total-Thyreoidektomie nur bei Patienten mit Tumoren > 1,5cm indiziert, dann mit anschließender ablativer Radiojodtherapie und lebenslanger TSH-Suppression durch Substitution³². Der bereits oben erwähnte Hinweis auf die Neigung zur Multifokalität der papillären Schilddrüsenkarzinome wird auch von Segal et al. in einer Arbeit von 1995 aufgegriffen, wobei hier der Anteil sogar bei 65% lag, was ein radikaleres und beidseitiges Vorgehen impliziert. Als weitere Argumente werden zum einen eine signifikant höhere Komplikationsrate bei rezidivassoziierten Re-Operationen beschrieben. Außerdem sei bei den Rezidiven eine Veränderung der histologischen Typisierung zu „tall-cell“-Varianten in 4% und zu follikulären Karzinomen in 52% der Fälle aufgetreten⁴¹, was einer deutlichen Verschlechterung der Prognose entspräche. Es ist bei der auffällig großen Anzahl an „neuen“ follikulären Karzinomen wohl eher das Auftreten von follikulären Zellreihen innerhalb der papillären Karzinome anzunehmen, so dass diese

Tumoren definitionsgemäß weiterhin zur Gruppe der papillären Karzinome gerechnet werden müssten und auch keine relevante Veränderung der Prognose zu erwarten wäre.

Die Gruppe der Befürworter der TT variiert v.a. in der Bewertung der Mikrokarzinome. Während einige der oben erwähnten Arbeiten hier keinen Vorteil in der Totalen gegenüber einer partiellen Thyreoidektomie sehen, wie auch in den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft, halten andere Autoren diese Unterscheidung für falsch. So beschreiben Ruggieri et al. auch für Mikrokarzinome Hinweise für ein aggressives Wachstum mit frühzeitiger Lymphknotenmetastasierung und postulieren die TT als Minimaleingriff bei allen Karzinomen. Auch im Falle eines postoperativen Zufallsbefundes sollte ein solcher Eingriff als Zweit-OP durchgeführt werden. Auf Komplikationen im Rahmen insbesondere des zweiten Eingriffs wird in dieser Studie nicht eingegangen³⁷. Eine ähnliche Argumentation verfolgen Farina, Wada und ein case-report von Erdem, die von einer frühzeitigen Lymphknotenmetastasierung berichten^{15,16,47}. Auch Chen et al. beschreiben eine signifikante Reduktion der Mortalität und der Rezidive unter TT mit anschließender Radiojodtherapie und lebenslanger TSH-Suppression im Vergleich zu weniger aggressiven OP-Methoden. Es wurde hier nicht zwischen den verschiedenen Risikogruppen unterschieden¹¹. In einer Untersuchung von Napolitano et al. wurde eine Zunahme von Fernmetastasen bei differenzierten Karzinomen (sowohl papillären als auch follikulären Karzinomen) bei Hemithyreoidektomie festgestellt³⁴. Sand et al. wiesen auch noch auf die häufige Multifokalität der Tumoren mit einer Rate von 33% im beschriebenen Patientengut und auf eine unveränderte Komplikationsrate durch Ausweitung auf eine TT (selbst als Re-OP) hin. In dieser Arbeit wurde keine Unterscheidung nach Risikofaktoren vorgenommen und die Gesamtgruppe der differenzierten Schilddrüsenkarzinome betrachtet³⁸. Ähnlich wie DeGroot 1994 ist auch Soh der Ansicht, dass aufgrund einer Letalität von bis zu 5% auch bei den low-risk-Gruppen eine radikale Therapieform unabhängig vom Ausmaß der malignen Erkrankung gewählt werden muss, favorisiert hier allerdings die totale Thyreoidektomie^{14,43}. Eine weitere Gruppe von Autoren stellen die Indikation für eine totale Thyreoidektomie bei Nachweis eines Schilddrüsenmalignoms als gegeben dar und diskutieren lediglich das Ausmaß der Lymphknotenresektion. Innerhalb dieser Gruppe herrscht eine weitgehende Übereinstimmung, dass eine zentrale Lymphknotenausräumung sinnvoll, eine prophylaktische Resektion der lateralen Kompartimente allerdings keine Verbesserung der Prognose oder der Rezidivrate bringen^{18,40,47}.

Generell scheint ein Teil der Problematik in der Beurteilung der biologischen Wertigkeit der Tumoren zu liegen. Nach wie vor wird versucht, sichere Kriterien für das vermutete

Wachstums- und Metastasierungsverhalten einer malignen Entität zu finden. Neuere Ansätze bedienen sich dabei der genetischen Grundlagen mit Einschätzung der erweiterten Dignität über DNS-Fluss-Cytometrie und Bestimmung der Ploidie der Tumorzellen^{26,29,44,52}. Ob dies zu einer ausreichenden Einschätzbarkeit führen wird, bleibt abzuwarten. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Betrachtungsweise nicht berücksichtigt.

Angesichts der Vielzahl der verschiedenen Arbeiten mit zum Teil konträren Aussagen, welche aber von beiden Seiten statistisch signifikant belegt werden können, scheint eine endgültige Beurteilung anhand von klinischen Patientendaten schwierig.

Die Kernfrage bei jeder Krankheit und deren Therapie sollte lauten: „Was ist das Beste für den Patienten“. Die Beantwortung dieser Frage wurde bislang an gewissen Fakten festgemacht, im Wesentlichen Mortalität, Komplikations- und Rezidivrate. Im Grunde genommen erstaunlich ist, dass noch nie die Beurteilung der Patienten zu Rate gezogen wurde. Denn umformuliert kann die oben gestellte Frage auch lauten: „Welche Therapieform verschafft dem Patienten die beste Lebensqualität“. Diese Frage kann, zumindest im Sinne einer retrospektiven Einschätzung des eigenen Verlaufs, der Patient selbst sicherlich besser beantworten, als der behandelnde Arzt.

In keiner der angeführten Arbeit wurde diese Frage zur Erfassung einer patientenbezogenen Beurteilung der Therapieform gestellt. Überhaupt konnte im bisherigen Schriftgut zu diesem Thema keine entsprechende Begutachtung gefunden werden. Darin liegt der wesentliche Unterschied der vorliegenden Arbeit. Hier sollten nun die Fakten des medizinischen Therapieerfolges oder Misserfolges den Einschätzungen der betroffenen Patienten gegenübergestellt werden, zumal eine Risiko-Nutzen-Abwägung, die dem Patienten in dieser Form gar nicht möglich ist, nicht außer Acht gelassen werden kann. Wenn aber bei gleichen oder ähnlichen Ergebnissen, die eine oder andere Therapieform weder abgelehnt noch befürwortet werden kann, so kann in diesem Fall aufgrund des größeren Benefits des Patienten in Form einer besseren Lebensqualität eine Entscheidung herbeigeführt werden.

4.1 Klinische Daten

4.1.1 Mortalität

Wie in den meisten anderen Studien auch konnte eine signifikante Abhängigkeit der Sterblichkeit von der Größe bzw. Ausdehnung des Tumor dargestellt werden. Der Anteil der Todesfälle stieg von T₁ bis T₄ stetig an, kein Patient mit einem T₁-Tumor starb an seiner Erkrankung. Außerdem sahen wir eine signifikante Abhängigkeit vom Alter der Patienten,

ebenfalls in Übereinstimmung mit den anderen oben erwähnten Arbeiten. Für sämtliche weiteren getesteten Faktoren konnten keine signifikanten Abhängigkeiten festgestellt werden. Dies erklärt sich allerdings auch aus den sehr niedrigen Todesfallzahlen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen. Da insgesamt nur 7 Patienten ihrem Tumorleiden erlagen, bedarf es wahrscheinlich wie bereits oben erwähnt sehr großer Fallzahlen, um eine Tumorstadienbereinigte Mortalitäts-Abhängigkeit von bestimmten OP-Formen zu finden. Rein anhand der hier vorgestellten Ergebnisse lässt sich keine Begründung für ein radikales Vorgehen bei T₁-Tumoren ableiten.

4.1.2 Komplikationen

Wie in vielen anderen Arbeiten auch konnte in der vorliegenden Studie ein signifikanter Anstieg der Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Radikalität der OP gesehen werden. Bei isolierter Betrachtung der schweren Komplikationen, welche in etwa den Komplikationen der oben erwähnten Arbeiten entsprachen, konnte allerdings keine Signifikanz nachgewiesen werden. Insgesamt ist hier also im Vergleich nicht von einer Zunahme klinisch relevanter Komplikationen in Abhängigkeit von der OP-Radikalität auszugehen.

Ein weiterer Faktor bezüglich der Komplikationsrate ist die Durchführung von Reoperationen. Ein voroperierter Situs stellt aufgrund von meist vorliegenden Verwachsungen meistens eine besondere Herausforderung für den Chirurgen dar, und dies um so mehr, wenn es sich um so einen filigranen Bereich wie die Halsorgane handelt. So ist es zu erklären, dass die Komplikationsrate in solchen Fällen z.T. deutlich höher ist, als bei Ersteingriffen. Hier zeigte sich in unserem gesamten Patientengut ein signifikanter Anstieg von einmaliger zu mehrmaliger Intervention, dies sowohl bei Betrachtung der gesamten als auch der schweren Komplikationen. Bei nach T-Stadien getrennter Betrachtung lässt sich dieser Effekt für die gesamten Komplikationen nur bei T₁-Tumoren signifikant darstellen, bei T₂₊₃-Tumoren wurde die Signifikanz knapp, bei T₄ deutlich verfehlt. Hinsichtlich der schweren Komplikationen war die Häufung von Komplikationen durch mehrfache OP's in keiner Gruppe signifikant, wenn auch bei T₂₊₃-Tumoren nur knapp unterhalb der Grenze. Bedenkt man aber, dass die Komplikationshäufung nach mehrfachen Eingriffen offensichtlich nicht T-Stadienabhängig ist, da in der Gruppe der vermeintlich komplikationsträchtigen Tumoren (T₄) keine relevante Zunahme erkennbar ist, so legt das signifikante Ergebnis in der Gesamtgruppe die Vermutung nahe, dass das Verpassen der Signifikanzgrenze bezüglich der schweren Komplikationen in erster Linie der nicht ausreichend hohen Fallzahl zuzuschreiben ist.

Vergleicht man diese Zahlen mit der internationalen Literatur, so nähern sich die Quoten der Komplikationen um so weiter an die hier vorgestellten Ergebnisse an, je näher die Erkrankungen der Patienten und die Form der operativen Sanierungsansätze in anderen Arbeiten den hier vorliegenden Bedingungen kommen.

So fanden Segal et al. bei den 48 Patienten, die aus einem Kollektiv von 503 Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinom reoperiert werden mussten eine signifikant höhere Komplikationsrate und beschrieben zusätzlich eine Abhängigkeit der Mortalitätsrate von der Art der primär gewählten Operation. Es wurde der Schluss gezogen, dass ein aggressives operatives Vorgehen bereits beim Ersteingriff gewählt werden sollte⁴¹. In einer Arbeit von 1989 berichtete Keminger von einer Rate von 18 % an direkt postoperativen Recurrensparesen bei Reoperationen. Bei dieser retrospektiven Beobachtung ging es um die Indikationsstellung zu einer Re-OP, wobei bei gekapselten T₁-Tumoren wegen dieser hohen Zahl an Recurrensparesen von der erneuten OP abgeraten wurde²⁸. In einer Untersuchung von 32 reoperierten Patienten durch Wilson et al. kam es ebenfalls zu deutlich höheren Komplikationsraten⁵⁰. Das Spektrum der gewählten Operationen kam dem der Chirurgischen Klinik der Universität zu Lübeck recht nahe. Andere Arbeiten, die ebenfalls das Thema der cervicalen Re-Operationen behandelten berichteten ebenfalls über Zunahmen der Komplikationen, wobei diese weniger gravierend ausfiel^{10,12,33}. Dazu ist allerdings zu sagen, dass bei diesen Arbeiten zum einen ein großer Teil der Patienten nicht an einem Malignom litt. Zum anderen war das Ausmaß sowohl der Erstoperationen als auch der Re-Operationen im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen deutlich geringer, so dass ein direkter Vergleich nicht durchführbar ist.

Insgesamt ist zu den Komplikationen zu sagen, dass es sich, von einer Ausnahme abgesehen durchweg um primär nicht bedrohliche Zustände handelte. Im Falle der einen bedrohlichen Komplikation handelte es sich um ein schnell entstandenes Wundhämatom mit Kompression der Trachea und konsekutiver Dyspnoe, so dass notfallmäßig eine Ausräumung des Hämatoms durchgeführt werden musste. Diese Komplikation ereignete sich im Rahmen einer Re-OP bei einem Rezidivtumor.

Während des gesamten Beobachtungszeitraums gab es keinen einzigen komplikationsbedingten Todesfall.

Die hier vorgestellten Ergebnisse bezüglich des Auftretens von Komplikationen geben für sich keinen Anlass zu einer Änderung der Richtlinien hinsichtlich des Vorgehens bei T₁-Tumoren.

4.1.3 Rezidivrate

Die Rezidivrate lässt tendenziell eine Abhängigkeit von der initial gewählten Therapieform erkennen. Die entsprechenden Ergebnisse verfehlen nur äußerst knapp die Signifikanzgrenze mit $p=0,059$. Diese Annahme wird auch durch einen Vergleich mit anderen Studien gestützt, die eine signifikante Abhängigkeit der Rezidivrate von der Radikalität des Eingriffes beschreiben^{11,38}. Auch die Rezidivrate von 25% bei nicht radikal operierten T₁-Tumoren, welche damit schon im Bereich der Rezidivrat bei T₄-Tumoren liegt, unterstreicht die Bedeutung der initial gewählten OP-Form. Da nur bei 18 der operierten Patienten Rezidive auftraten ist es durchaus denkbar, dass die geringe Fallzahl der Grund für die Verfehlung der Signifikanzgrenze ist.

Es ist ebenso eine Abhängigkeit vom T-Stadium des Tumors für das Auftreten eines Rezidivs erkennbar. Dabei scheint lediglich der Sprung von T₁₋₃ zu T₄ von Bedeutung zu sein, wobei auch hier die Signifikanzgrenze äußerst knapp verfehlt wurde ($P=0,051$). Innerhalb der Stadien T₁ bis T₃ sind keine Unterschiede hinsichtlich des Risikos eines Rezidivs zu erkennen.

Unsere Ergebnisse bezüglich der Rezidive lassen mangels statistischer Signifikanz keinen endgültigen Rückschluss auf die OP-Modalitäten zu. Bei Abzeichnung eines erhöhten Rezidivrisikos bei geringer Aggressivität unterstützen sie tendenziell die Argumentation für ein radikales operatives Vorgehen.

Insgesamt ist es anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht möglich, eine definitive Empfehlung bezüglich einer Änderung der bisherigen Vorgehensweise zu machen.

4.2 Fragebogenergebnisse

4.2.1 Lebensqualität

Wie oben bereits erwähnt ist auch gemäß der modernen Outcome-Forschung die Beeinflussung der Lebensqualität neben dem medizinisch-wissenschaftlichen Erfolg der wesentliche Maßstab für eine „gute“ Behandlung. Entsprechend sollte dieser rein subjektive Faktor bei der Bewertung einer Therapie- bzw. Operationsmethode miteinfließen. Diesbezüglich ist die in der vorliegenden Arbeit angewandte Methode der Fragebogenerhebung auch im Bereich der Schilddrüsenmalignome nicht neu, allerdings wurde sie bisher lediglich zur Gewinnung epidemiologischer Daten oder zur Erstellung von Risikoprofilen genutzt.^{3,17,51}

Es wurde im Rahmen der beschriebenen Fragebogenaktion die Lebensqualitätsbeeinflussung in Relation zur aufwendigsten angewandten OP, zum Auftreten von Komplikationen, zur Anzahl der durchgeführten Operationen und zum Auftreten von Rezidiven analysiert. Es ließ sich tendenziell eine Verschlechterung der Lebensqualität durch das Auftreten von Komplikationen oder Rezidiven erkennen, aber keiner dieser Punkte zeigte einen signifikanten Einfluss.

Ein weniger radikales Vorgehen bringt also ebenso wenig eine Verbesserung der Lebensqualität, wie diese durch einen aggressiven Eingriff verschlechtert wird. Es lässt sich allein daraus weder ein Pro noch ein Kontra für eine der möglichen Varianten ablesen.

4.2.2 Befinden

Das bei Befragung der Patienten aktuelle Befinden wird ebenfalls durch die Verläufe der Karzinomerkrankung beeinflusst, hängt aber selbstverständlich von wesentlich mehr Faktoren als lediglich der Schilddrüsenbehandlung ab. Es ist daher ein weniger spezifischer Parameter, lässt allerdings insbesondere im Zusammenhang mit der Krankengeschichte sowie mit der Beurteilung der Lebensqualitätsbeeinflussung Rückschlüsse auf das Erleben von Krankheit und Behandlung zu. Auch dabei handelt es sich um einen rein subjektiven Parameter.

Das Auftreten von Komplikationen (allerdings unabhängig von deren Schweregrad) sowie mehrfache Eingriffe ließen Tendenzen zu einer ungünstigen Beeinflussung des Befindens bei Befragung erkennen. Bei der Analyse der Zusammenhänge zwischen aktuellem Befinden und aufwendigster angewandter OP, Auftreten von Komplikationen, Anzahl der durchgeführten Operationen und Auftreten von Rezidiven konnte für keinen der getesteten Punkte eine signifikante Relation festgestellt werden. Diesbezüglich kann somit keine verwertbare Bewertung der verschiedenen möglichen Vorgehensweisen abgeleitet werden.

4.2.3 Medikamentöse Therapie

Die Erfassung der medikamentösen schilddrüsenassoziierten Dauermedikation ist ein objektiver Parameter. Durch zusätzliche Anfragen bei den behandelnden Hausärzten bzw. Endokrinologen wurde die Indikation für die zusätzliche Medikation eingegrenzt. So kann möglicherweise ein Rückschluss auf die Präzision des operativen Eingriffs insbesondere in Hinsicht auf die Erhaltung der Epithelkörperchen gezogen werden. Dies würde man insbesondere bei Re-Operationen bzw. Rezidiven erwarten, in beiden Fällen kann aber keine statistisch signifikante Veränderung der Medikation erkannt werden.

Es zeigte sich eine tendenzielle Abhängigkeit einer erweiterten medikamentösen Therapie vom Auftreten von Komplikationen im Gesamtkollektiv, die statistische Signifikanz wurde allerdings knapp verpasst ($p=0,05$). Die Unterteilung gemäß der T-Stadien der einzelnen Patienten erbrachte ebenfalls keinerlei statistische Signifikanz, was möglicherweise auf die sehr geringen Fallzahlen zurückzuführen ist.

Bei isolierter Betrachtung der schweren Komplikationen sind keine signifikanten Ergebnisse evident, wobei auch hier die Fallzahlen sehr niedrig sind.

Die Anwendung einer erweiterten medikamentösen Therapie zeigt in der Auswertung keinen Effekt auf aktuelles Befinden oder Lebensqualität.

Bei zusammenfassender Betrachtung der Antworten zur medikamentösen Therapie liegt die einzige Bedeutung dieses Faktors letztlich in den assoziierten Kosten durch die Mehrverordnungen, welche nur bei vermehrtem Auftreten von Komplikationen statistisch signifikant häufiger notwendig wurde. Dies bedeutet argumentativ einen weiteren Gewicht gegen Zweit- oder Mehrfachoperationen, welche in dieser Arbeit statistisch signifikant zu mehr Komplikationen und damit zu den entsprechenden Mehrverordnungen führen. Ein Änderung des derzeitigen Procedere gemäß der deutschen Richtlinien lässt sich dadurch wie auch durch die übrigen Ergebnisse bezüglich der Fragebogenerhebung nicht fordern.

4.3 Beurteilung

Insgesamt liefern die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten für sich genommen mangels statistischer Signifikanz keinen Anlass, die derzeit angewandten Leitlinien zu verlassen. Aus der vorliegenden Datenlage ergeben sich Tendenzen, die wenigstens zu weiteren Arbeiten bzw. einer Ausdehnung der bislang erfolgten Beobachtungen anregen.

Eine Frage, die dabei gestellt werden muss, ist: Was spricht gegen eine Veränderung in Richtung eines radikaleren Vorgehens auch bei T₁-Tumoren als primären Eingriff?

Einzigster Nachteil der Patienten nach einer TT gegenüber den nicht radikal operierten Patienten nach den vorliegenden Ergebnissen lag in einem vermehrten Auftreten leichter postoperativer Komplikationen. Das Auftreten von Rezidiven bei weniger radikalen Eingriffen liegt nur äußerst knapp unterhalb der Signifikanzgrenze und dies bei sehr geringen Fallzahlen. Bedenkt man, dass das Rezidiv einen erneuten Eingriff erzwingt, welcher signifikant mit einer höheren Komplikationsrate und damit mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen medikamentösen Mehraufwand einhergeht, so sollte auf diesen Faktor bei weiteren Beobachtungen ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Ein Erreichen der Signifikanzgrenze bei höherer Fallzahl würde vor dem Hintergrund der vorliegenden

Daten sowie den Ergebnissen anderer Arbeiten nicht überraschen^{11,13,23,38}. Einen weiteren Punkt, der in dieser Arbeit nicht bearbeitet wurde, beleuchten Segal et al., die in den Rezidiven bei papillären Schilddrüsenkarzinomen von einer Veränderung des Tumors zu einer großzelligen Variante oder zu einer follikulären Wachstumsform in bis zu 56% der Fälle berichten, was eine deutliche Verschlechterung der Prognose bedeutet⁴¹. In einer weiteren Arbeit von Hoie et al. wird im Rahmen von mediastinalen und pulmonalen Lymphknoten- und Fernmetastasen eine Mortalität von ca. 50% festgestellt. Bei einigen der gesehenen und behandelten Fälle wurde von einem Wachstum per continuitatem, ausgehend von einer Lymphknotenmetastase, wie sie bei papillären Schilddrüsenkarzinomen bekanntermaßen häufig ist, ausgegangen²⁵. Auch Mazzaferri beschreibt die Steigerung der Mortalität bei Rezidiven mit einer hazard ratio von 16,6³². Es entsteht die Frage der Risiko-Nutzenabwägung mit Gegenüberstellung von vermehrt leichten, an sich unter heutigen Bedingungen ungefährlichen Komplikationen in Form von gut beherrschbaren Hypocalcämien und passageren Recurrensschwächen oder vermehrten Rezidiven mit potentiell tödlichem Ausgang und notwendigen Re-Operationen mit gesteigertem Risiko an schweren Komplikationen.

Wenn die leichten Komplikationen nicht als Argument gegen eine primäre TT gewertet werden, so kommen auch andere „alte“ Argumente verstärkt zum Tragen.

So wird durch die nicht vollständige Entfernung des Schilddrüsengewebes die Möglichkeit der Nachsorge deutlich eingeschränkt, da Thyreoglobulin (TGB) als Tumormarker und die Szintigraphie nicht mehr sinnvoll zum Einsatz kommen können. Auch die Restfunktion des verbleibenden Gewebes lässt sich nicht als Argument für die Teilresektion heranziehen, da aufgrund der malignen Erkrankung unabhängig davon eine TSH-suppressive Hormontherapie durchgeführt werden muss¹.

Außerdem ist die Neigung zur Multifokalität der papillären Schilddrüsenkarzinome bekannt. Gemäß verschiedener Autoren wie z.B. Gerfo et al sind zusätzliche Foki des Tumors mit ausreichender Sicherheit zu palpieren¹⁹. Demgegenüber steht eine Untersuchung Martinez-Tello et al., bei der selbst im Rahmen der histologischen Aufarbeitung der Präparate Unsicherheiten abhängig von der gewählten Methode festgestellt wurden, so dass auch in mikroskopisch „freien“ Präparaten noch Mikrokarzinome von einer Größe von minimal 0,07mm gefunden wurden³¹. Derartige Befunde sind nicht palpatorisch auffindbar.

Ein weiterer Punkt fiel im Rahmen der Fragebogenaktion auf: Drei der Patienten, die nicht radikal an T₁-Tumoren operiert worden waren nahmen keine Nachsorgeuntersuchungen in Anspruch, was unter oben beschriebenen Gesichtspunkten zumindest als bedenklich zu

bezeichnen ist. Dies ist natürlich kein primär chirurgisches Problem, sondern liegt in der unzureichenden Aufklärung der Patienten. Der Faktor der Compliance des menschlichen Individuums ist jedoch niemals ganz auszuschließen, was vor dem Hintergrund einer potentiell tödlichen Erkrankung als Argument für ein aggressiveres Vorgehen verstanden werden kann.

5 Zusammenfassung

Zur Überprüfung des operativen Vorgehens bei papillären Mikrokarzinomen der Schilddrüse wurden retrospektiv die Daten von 106 zwischen 1989 und 1996 in der chirurgischen Klinik des UK-SH (Campus Lübeck) an papillären Schilddrüsenmalignomen operierten Patienten ausgewertet. Zusätzlich wurden durch eine Fragebogenaktion die Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom um eine subjektive Beurteilung des postoperativen Verlaufs gebeten. 79 der 95 lebenden Patienten antworteten (Rücklaufquote von 83%).

Abhängig von der Radikalität der Operationen war bei Vergleich der nicht-radikalen zu den ausgedehnten Eingriffen (primäre oder sekundäre totale Thyreoidektomie (TT) und neck dissection) ein signifikanter Anstieg der Rate der leichten Komplikationen festzustellen. Für die schweren Komplikationen war dieser Zusammenhang nicht nachweisbar. Bei zervikalen Eingriffen findet sich eine signifikante Zunahme der Komplikationen beim ersten Re-Eingriff. Erneute Re-Eingriffe führen zu keiner weiteren Zunahme der Komplikationsrate.

Die Krankheitsabhängige Mortalität ist statistisch signifikant von Alter und T-Stadium bei Diagnosestellung abhängig. Alle weiteren Faktoren zeigen in den vorliegenden Daten keinen messbaren Einfluss.

Eine Abhängigkeit der Rezidive vom T-Stadium und der gewählten OP-Form ist angesichts der niedrigen Fallzahl wahrscheinlich ($p=0,051$ bzw. $p=0,059$ bei $n=19$), aber nicht signifikant.

Die Fragebogenauswertung zeigte eine signifikante Abhängigkeit der medikamentösen Dauertherapie von leichten Komplikationen und von der Anzahl der Eingriffe.

Die Veränderung der Lebensqualität zeigt tendenziell eine Beeinflussung durch T-Stadien, Ausmaß der aufwendigsten Operation sowie dem Auftreten von Komplikationen insgesamt, nicht bezüglich schwerer Komplikationen. Auch dies dürfte Folge einer nicht ausreichenden Fallzahl der Studie sein.

Es gibt deutliche Tendenzen, die eine Argumentation für radikales Vorgehen auch bei papillären T₁-Tumoren stützen. Wesentlicher Punkt in diesem Zusammenhang ist eine Häufung von Rezidiven bei nicht radikalem Operieren, was wiederum zu einer größeren Sterblichkeit führt. Auch das Screening im Hinblick auf ein mögliches Rezidiv ist in diesem Fall eingeschränkt, da TGB als Tumormarker nicht in Frage kommt.

Gegen eine Ausweitung des operativen Vorgehens spricht statistisch gesehen ein vermehrtes Auftreten von leichten Komplikationen. Diese wiederum zeigen keinen negativen Einfluss auf Mortalität, Befinden oder Lebensqualität der betroffenen Patienten.

Um eine endgültige Aussage machen zu können bedarf es einer weiteren Betrachtung und Gewichtung der genannten Faktoren.

Hierzu wären jedoch prospektiv-randomisierte Multicenterstudien mit hohen Fallzahlen notwendig. Diese sind auch heute im Zeitalter der „evidence based medicin“ noch schwer zu initiieren. Nur auf diese Weise ließen sich derartige Fragestellungen endgültig klären.

Keine Unterstützung hingegen erfährt die Indikation zur Re-Intervention bei postoperativem Nachweis eines papillären T₁-Tumors mit R0-Resektion. Hier zeigt sich eine signifikante Zunahme auch schwerer Komplikationen durch den erneuten Eingriff, und zwar unabhängig vom Zeitintervall zwischen den Eingriffen.

6 Literaturverzeichnis

1. Maligne Schilddrüsentumoren, Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinie 2002. Dt.Krebsgesellschaft. 3. 2002.
2. Ain, K. B. Management of Thyroid Cancer. Braverman, L. E. Diseases of the Thyroid, 287-317. 1997. Totowa,NJ, Humana Press Inc.
3. Alexander, C., Bader, J. B., Schaefer, A., Finke, C., and Kirsch, C. M. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. J.Nucl.Med. 39[9], 1551-1554. 1998.
4. Altamore, S., Basile, G., Santanocito, G., and Mangiameli, A. [Conservative surgical treatment in differentiated thyroid carcinoma]. Minerva.Chir. 54[3], 139-141. 1999.
5. Appetecchia, M., Scarcello, G., Pucci, E., and Procaccini, A. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma. J.Exp.Clin.Cancer Res.2002.Jun.;21.(2.):159.-64. 21[2], 159-164.
6. Astakhova, L. N., Anspaugh, L. R., Beebe, G. W., Bouville, A., Drozdovitch, V. V., Garber, V., Gavrilin, Y. I., Khrouch, V. T., Kuvshinnikov, A. V., Kuzmenkov, Y. N., Minenko, V. P., Moschik, K. V., Nalivko, A. S., Robbins, J., Shemiakina, E. V., Shinkarev, S., Tochitskaya, S. I., and Waclawiw, M. A. Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus: a case-control study. Radiat.Res. 150[3], 349-356. 1998.
7. Baverstock, K. F. Thyroid cancer in children in Belarus after Chernobyl. World Health Stat.Q. 46[3], 204-208. 1993.
8. Carcangiu, M. L., Zampi, G., Pupi, A., Castagnoli, A., and Rosai, J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. Cancer 55[4], 805-828. 15-2-1985.
9. Chang, H. Y., Lin, J. D., Chen, J. F., Huang, B. Y., Hsueh, C., Jeng, L. B., and Tsai, J. S. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. J.Clin.Pathol. 50[12], 1005-1009. 1997.
10. Chao, T. C., Jeng, L. B., Lin, J. D., and Chen, M. F. Reoperative thyroid surgery. World J.Surg. 21[6], 644-647. 1997.
11. Chen, H. and Udelsman, R. Papillary thyroid carcinoma: justification for total thyroidectomy and management of lymph node metastases. Surg.Oncol.Clin.N.Am. 7[4], 645-663. 1998.
12. DeGroot, L. J. and Kaplan, E. L. Second operations for "completion" of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. Surgery 110[6], 936-939. 1991.
13. DeGroot, L. J., Kaplan, E. L., McCormick, M., and Straus, F. H. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J.Clin.Endocrinol.Metab. 71[2], 414-424. 1990.

14. DeGroot, L. J., Kaplan, E. L., Straus, F. H., and Shukla, M. S. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J.Surg.* 18[1], 123-130. 1994.
15. Erdem, T., Miman, M. C., Oncel, S., and Mizrak, B. Metastatic spread of occult papillary carcinoma of the thyroid to the parapharyngeal space: a case report. *Kulak.Burun.Bogaz.Ihtis.Derg.* 10[6], 244-247. 2003.
16. Farina, G. P., Baccoli, A., Pisano, M., Pani, C., Di Ninni, S., Marcello, A., and Cagetti, M. [Papillary microcarcinoma of the thyroid. Clinical implications and therapeutic strategy]. *G.Chir* 24[1-2], 11-17. 2003.
17. Fioretti, F., Tavani, A., Gallus, S., Franceschi, S., Negri, E., and La, Vecchia C. Case-control study of thyroid cancer in Northern Italy: attributable risk. *Int.J.Epidemiol.* 28[4], 626-630. 1999.
18. Gemenjager, E., Perren, A., Seifert, B., Schuler, G., Schweizer, I., and Heitz, P. U. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J.Am.Coll.Surg.* 197[2], 182-190. 2003.
19. Gerfo, P. L., Chabot, J., and Gazetas, P. The intraoperative incidence of detectable bilateral and multicentric disease in papillary cancer of the thyroid. *Surgery* 108[6], 958-962. 1990.
20. Gharib, H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin.Proc.* 69[1], 44-49. 1994.
21. Hay, I. D., Bergstralh, E. J., Goellner, J. R., Ebersold, J. R., and Grant, C. S. 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[6], 1050-1057. 1993.
22. Hay, I. D., Bergstralh, E. J., Grant, C. S., McIver, B., Thompson, G. B., van, Heerden JA, and Goellner, J. R. Impact of primary surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor-node-metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1940 through 1989. *Surgery* 126[6], 1173-1181. 1999.
23. Hay, I. D., Grant, C. S., Bergstralh, E. J., Thompson, G. B., van, Heerden JA, and Goellner, J. R. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 124[6], 958-964. 1998.
24. Hay, I. D., Grant, C. S., van, Heerden JA, Goellner, J. R., Ebersold, J. R., and Bergstralh, E. J. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 112[6], 1139-1146. 1992.
25. Hoie, J., Stenwig, A. E., Kullmann, G., and Lindegaard, M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 61[1], 1-6. 1-1-1988.
26. Hunt, J. L., Tometsko, M., LiVolsi, V. A., Swalsky, P., Finkelstein, S. D., and Barnes, E. L. Molecular evidence of anaplastic transformation in coexisting well-

- differentiated and anaplastic carcinomas of the thyroid. *Am.J.Surg.Pathol.* 27[12], 1559-1564. 2003.
27. Ito, Y., Uruno, T., Nakano, K., Takamura, Y., Miya, A., Kobayashi, K., Yokozawa, T., Matsuzuka, F., Kuma, S., Kuma, K., and Miyauchi, A. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 13[4], 381-387. 2003.
 28. Keminger, K., Kober, F., and Hermann, M. ["Secondary surgery" in the oncologic concept of malignant struma]. *Zentralbl.Chir.* 114[18], 1209-1216. 1989.
 29. Kitamura, Y., Shimizu, K., Tanaka, S., Ito, K., and Emi, M. Association of allelic loss on 1q, 4p, 7q, 9p, 9q, and 16q with postoperative death in papillary thyroid carcinoma. *Clin.Cancer Res.* 6[5], 1819-1825. 2000.
 30. Kujath, P., Reiners, C., Spiegel, W., and Borner, W. [Indications status and surgical strategy in cold struma nodule]. *Langenbecks Arch.Chir* 369:199-202., 199-202. 1986.
 31. Martinez-Tello, F. J., Martinez-Cabruja, R., Fernandez-Martin, J., Lasso-Oria, C., and Ballestin-Carcavilla, C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 71[12], 4022-4029. 15-6-1993.
 32. Mazzaferri, E. L. and Jhiang, S. M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am.J.Med.* 97[5], 418-428. 1994.
 33. Menegaux, F., Turpin, G., Dahman, M., Leenhardt, L., Chadarevian, R., Aurengo, A., du Pasquier L., and Chigot, J. P. Secondary thyroidectomy in patients with prior thyroid surgery for benign disease: a study of 203 cases. *Surgery* 126[3], 479-483. 1999.
 34. Napolitano, L., Francomano, F., Francione, T., and Napolitano, A. M. [Clinical study of metastasis of thyroid differentiated carcinoma]. *G.Chir* 24[5], 183-185. 2003.
 35. Pacini, F., Vorontsova, T., Molinaro, E., Shavrova, E., Agate, L., Kuchinskaya, E., Elisei, R., Demidchik, E. P., and Pinchera, A. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident. *Acta Paediatr.Suppl.* 88[433], 23-27. 1999.
 36. Riede, U. N., Oberholzer, M., and Klöppel, G. *Schilddrüse.* Riede, U. N., Schaefer, H. E., and Wehner, H. *Allgemeine und spezielle Pathologie.* 1989. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.
 37. Ruggieri, M., Genderini, M., Gargiulo, P., Del, Grammastro A., Mascaro, A., Luongo, B., and Paolini, A. Surgical treatment of differentiated microcarcinomas of the thyroid. *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.*2001.May.-Jun.;5.(3.):85.-9. 5[3], 85-89.
 38. Sand, J., Palkola, K., and Salmi, J. Surgical complications after total thyroidectomy and resections for differentiated thyroid carcinoma. *Ann.Chir.Gynaecol.* 85[4], 305-308. 1996.

39. Schneider, A. B., Ron, E., Lubin, J., Stovall, M., and Gierlowski, T. C. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 77[2], 362-369. 1993.
40. Schweizer, I., Seifert, B., and Gemenjager, E. [Which lymphadenectomy in papillary thyroid gland carcinoma?]. *Swiss.Surg.* 9[2], 63-68. 2003.
41. Segal, K., Friedental, R., Lubin, E., Shvero, J., Sulkes, J., and Feinmesser, R. Papillary carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol.Head.Neck Surg.* 113[4], 356-363. 1995.
42. Shaha, A. R., Shah, J. P., and Loree, T. R. Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. *Ann.Surg.Oncol.* 4[4], 328-333. 1997.
43. Soh, E. Y. and Clark, O. H. Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol.Metab.Clin.North Am.* 25[1], 115-139. 1996.
44. Sturgis, C. D., Caraway, N. P., Johnston, D. A., Sherman, S. I., Kidd, L., and Katz, R. L. Image analysis of papillary thyroid carcinoma fine-needle aspirates: significant association between aneuploidy and death from disease. *Cancer* 87[3], 155-160. 25-6-1999.
45. Udelsman, R., Lakatos, E., and Ladenson, P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World J.Surg.* 20[1], 88-93. 1996.
46. Voutilainen, P. E., Siironen, P., Franssila, K. O., Sivula, A., Haapiainen, R. K., and Haglund, C. H. AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Res.* 23[5b], 4283-4288. 2003.
47. Wada, N., Duh, Q. Y., Sugino, K., Iwasaki, H., Kameyama, K., Mimura, T., Ito, K., Takami, H., and Takanashi, Y. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann.Surg.* 237[3], 399-407. 2003.
48. Wanebo, H., Coburn, M., Teates, D., and Cole, B. Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann.Surg.* 227[6], 912-921. 1998.
49. Wartofsky, L. Diseases of the Thyroid. Fauci, A. S. *Harrison's Principles of internal medicine* 14th ed.[14]. 1998. New York, McGraw-Hill Comp.
50. Wilson, D. B., Staren, E. D., and Prinz, R. A. Thyroid reoperations: indications and risks. *Am.Surg.* 64[7], 674-678. 1998.
51. Wingren, G., Hatschek, T., and Axelson, O. Determinants of papillary cancer of the thyroid. *Am.J.Epidemiol.* 138[7], 482-491. 1-10-1993.
52. Wiseman, S. M., Loree, T. R., Rigual, N. R., Hicks, W. L., Jr., Winston, J. S., Swede, H., Bartos, J. D., Anderson, G. R., and Stoler, D. L. Papillary thyroid cancer: high inter-(simple sequence repeat) genomic instability in a typically indolent cancer. *Head Neck* 25[10], 825-832. 2003.

53. Witt, K. Endokrine Organe. Bühling, K. J., Lepenies, J., and Witt, K. Allgemeine und spezielle Pathologie, 275-276. 1995. München, Wien, Baltimore, Urban&Schwarzenberg.

7 Danksagung

Herrn PD Dr. med. Conny Bürk, Chirurgische Universitätsklinik in Lübeck, danke ich für die Überlassung des Themas. Außerdem schulde ich ihm Dank für vielfache Gespräche und Diskussionen, die mir eine große Hilfe und auch richtungsweisend für die Entwicklung dieser Arbeit waren, und nicht zuletzt für die Geduld, die er dabei mit mir hatte.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Andreas Ziegler, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, danke ich dafür, dass er mich aufgrund meiner privaten Situation für die statistische Betreuung der Arbeit an seinen Kollegen Herrn Ackermann in Frankfurt verwies.

Herrn Dr. rer. med. Dip.-Math. Hanns Ackermann, Abteilung für Biomathematik der Universitätsklinik Frankfurt am Main, schulde ich Dank für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse.

Besonderer Dank gebührt meiner Frau Barbara für all ihr Verständnis, ihre Geduld und die Hilfe, die sie mir durch Korrektur und ihre Motivation geleistet hat.

Herrn Marcus Binder danke ich für seine hilfreichen Tipps in Bezug auf das Layout sowie das ausgiebige Korrekturlesen.

Meinem Vater Curt Zimmermann sowie meinem Schwiegervater Herrn Robert Pietz möchte ich ebenfalls für das Korrigieren der Arbeit danken.

8 Lebenslauf

Geboren wurde ich am 11.04.1971 in Hamburg als Sohn des Architekten Dipl. Ing. Curt Zimmermann und seiner Ehefrau Susanne, geborene Hoefler.

Mein Abitur legte ich 1990 am humanistischen Gymnasium „Christianeum“ in Hamburg ab.

Im Oktober 1990 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck. Dort absolvierte ich im März 1996 das zweite Staatsexamen. Anschließend wechselte ich an die Johann-Wolfgang-Goethe-Universität und absolvierte mein Praktisches Jahr im Städtischen Klinikum in Darmstadt. Dort legte ich im November 1997 mein drittes Staatsexamen ab.

Am 5. Januar 1998 begann ich meine ärztliche Tätigkeit, zunächst als Arzt im Praktikum, ab August 1999 als Assistenzarzt in der Internistischen Abteilung des Krankenhaus Sachsenhausen in Frankfurt a.M. unter Chefarzt Herrn Prof. Dr. med. R. Hopf.

Seit Februar 2003 arbeite ich als Assistenzarzt in der diabetologischen und endokrinologischen Abteilung des Krankenhaus Sachsenhausen in Frankfurt a.M. unter Chefarzt Herrn Prof. Dr. med. C. Rosak.

Im Juni 1999 heiratete ich meine Frau Barbara, geborene Pietz, in Darmstadt.

Am 1. Mai 2000 wurde in Frankfurt a.M. meine Tochter Marie und am 12. Januar 2002 mein Sohn Nils geboren.