

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
(Prof. Dr. med. M. Ghadimi)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Inzidenz und prädiktive Faktoren des bilateralen papillären Schilddrüsenkarzinoms

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Hatice Kesrük, geb. Bugday

aus

Göttingen

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: PD Dr. med. J. Sperling

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. C.-O. Sahlmann

Prüfungskommission

Referent/in: PD Dr. med. J. Sperling

Ko-Referent/in: PD Dr. med. C. Bouter

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 17.01.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Inzidenz und prädiktive Faktoren des bilateralen papillären Schilddrüsenkarzinoms" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Jo P, **Kesruek H**, Nietert M, Sahlmann CO, Gaedcke J, Ghadimi M, Sperling J (2018): Inzidenz und prädiktive Faktoren des bilateralen papillären Schilddrüsenkarzinoms. Zentralbl Chir 143, 361-366

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1. Schilddrüsenkarzinome.....	1
1.2. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom	2
1.2.1. Epidemiologie.....	2
1.2.2. Ätiologie.....	2
1.2.3. Histopathologie.....	3
1.2.4. Symptome und klinische Befunde	5
1.2.5. Diagnostik.....	5
1.2.5.1. Sonographie.....	5
1.2.5.2. Szintigraphie	6
1.2.5.3. Feinnadelpunktion.....	7
1.2.5.4. Bilgebende Diagnostik (Schnittbildgebung).....	8
1.2.5.5. Tumormarker	8
1.2.5.6. Genetische Diagnostik.....	8
1.2.6. Staging und Prognose	9
1.2.7. Therapie	12
1.2.7.1. Schilddrüsenresektion.....	12
1.2.7.2. Lymphknotendisektion.....	14
1.2.7.3. Radiojodtherapie.....	17
1.2.7.4. Weitere Therapiemöglichkeiten	19
1.2.8. Nachsorge.....	20
1.3. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	20
2 Patienten und Methodik	22
2.1. Datenerfassung und Patientenkollektiv.....	22
2.2. Statistische Analyse	22
3 Ergebnisse.....	24
3.1. Geschlechterverteilung des pSDCa	24
3.2. Altersverteilung des pSDCa.....	26
3.3. Korrelation von Tumorgröße und Operationsmethode.....	27
3.4. Histologische Charakteristika	28
3.5. Korrelation von Tumorgröße mit der Tumorverteilung.....	28
3.5.1. Korrelation von Tumorverteilung und Multifokalität	30
3.6. Auftreten von Metastasen.....	31
3.7. Papilläre Mikrokarzinome bis 7 mm Tumorgröße.....	33
4 Diskussion.....	36
5 Zusammenfassung.....	42
6 Literaturverzeichnis	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Papilläres Schilddrüsenkarzinom.....	4
Abbildung 2: Sonographische sowie szintigraphische Darstellung eines malignitätsverdächtigen Schilddrüsenknotens.....	7
Abbildung 3: Kompartmentklassifikation der lokoregionären Lymphknoten sowie Terminologie der Kompartmentresektion mit durchschnittlicher Anzahl resezierter Lymphknoten.....	15
Abbildung 4: Anatomische Abgrenzung der Lymphknotenlevel nach Robbins	16
Abbildung 5: Kreisdiagramm der Geschlechterverteilung beim pSDCa	24
Abbildung 6: Gestapeltes Säulendiagramm der Tumorgröße in Bezug zum Geschlecht	25
Abbildung 7: Boxplot der Altersverteilung der Patienten in Korrelation mit der Tumorgröße	26
Abbildung 8: Gestapeltes Säulendiagramm der Korrelation von Tumorgröße und Operationsmethode.....	27
Abbildung 9: Boxplot der Korrelation der Tumorverteilung mit der Tumorgröße.....	29
Abbildung 10: Kreisdiagramm Korrelation Bilateralität und Tumorgröße.....	30
Abbildung 11: Gestapeltes Säulendiagramm der Korrelation der Tumorverteilung in der Schilddrüse	31
Abbildung 12: Boxplot der Altersverteilung der Patienten unterteilt in Primärtumorgröße von <7 mm und ≥ 7 mm.....	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TNM-Stadien des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	9
Tabelle 2:	Auftreten von synchronen- und metachronen Lymphknotenmetastasen sowie Fernmetastasen in Korrelation mit der Tumorgröße eines pSDCa sowie der Tumorverteilung innerhalb der Schilddrüse	32
Tabelle 3:	Demographische sowie pathologische Charakteristika eines pSDCa korreliert mit einer Primärtumorgröße <7 mm sowie ≥ 7 mm.	34

Abkürzungsverzeichnis

ATA	American Thyroid Association
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
DRG	Diagnosis Related Groups
F-18-FDG-PET	F-18-Fluorodeoxy-Glucose-Positronenemissionstomographie
FNP	Feinnadelpunktion
GBq	Gigabecquerel
Gy	Gray
KT	Komplettierungs-Thyreoidektomie
m	männlich
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pMCA	Papilläres Mikrokarzinom
pSDCa	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
RJT	Radiojodtherapie
RKI	Robert Koch-Institut
SA	Standardabweichung
Tg	Thyreoglobulin
TIRADS	<i>Thyroid Imaging Reporting and Data System</i>
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TT	Totale Thyreoidektomie
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organization
w	weiblich

1 Einleitung

1.1 Schilddrüsenkarzinome

Mit etwa 1 % aller malignen Neoplasien des Menschen stellen Schilddrüsenkarzinome eine insgesamt seltene Tumorentität dar. Unter den malignen endokrinen Neoplasien kommt das Schilddrüsenkarzinom mit ca. 5000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland jedoch am häufigsten vor (Sherman 2003). Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) beträgt das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen 52 Jahre und bei Männern 55 Jahre (RKI 2019). Interessanterweise ist in den letzten Jahrzehnten zu beobachten, dass die Mortalität sowohl bei Frauen als auch bei Männern abnimmt, obwohl parallel dazu die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei beiden Geschlechtern angestiegen sind (RKI 2019). Letzteres ist am ehesten auf eine frühzeitige Detektion durch verbesserte Diagnostik wie beispielsweise die hochauflösende Sonographie zurückzuführen (Davies und Welch 2006). So stellen Schilddrüsenkarzinome, gerade im Kontext dieser steigenden Inzidenz, ein relevantes klinisches Problem dar.

Schilddrüsenkarzinome werden in verschiedene Subtypen unterteilt. Man unterscheidet hierbei differenzierte, undifferenzierte und medulläre Schilddrüsenkarzinome. Zudem gibt es noch seltene Entitäten wie Plattenepithelkarzinome oder maligne Lymphome der Schilddrüse, die keiner der oben genannten Gruppen angehören (Schmid et al. 2003). Das medulläre Schilddrüsenkarzinom entwickelt sich aus den parafollikulären C-Zellen und kann sporadisch oder familiär auftreten (Schmid et al. 2003). Die differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome entwickeln sich im Gegensatz zum medullären Schilddrüsenkarzinom direkt aus den Thyreozyten. Die undifferenzierten Karzinome werden auch als anaplastische Karzinome bezeichnet. Die anaplastischen Schilddrüsenkarzinome kommen vor allem bei älteren Menschen nach dem 60. Lebensjahr vor und haben eine sehr schlechte Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von weniger als sechs Monaten (Are und Shaha 2006). Sie sind gekennzeichnet durch ein schnelles lokal infiltratives Wachstum sowie eine frühzeitige Metastasierung.

Die differenzierten Schilddrüsenkarzinome hingegen zeichnen sich durch eine deutlich bessere Prognose aus und sind potentiell kurabel. Sie machen mit etwa 90 % aller Tumore den Großteil der Schilddrüsenkarzinome aus und werden weiter unterteilt in das papilläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom. Während das follikuläre Schilddrüsenkarzinom eher hämatogen metastasiert und selten multifokal vorkommt, zeichnet sich das papilläre Schilddrüsenkarzinom häufig durch ein multifokales Wachstum aus und metastasiert vornehmlich lymphogen in lokoregionäre Lymphknoten (Katoh et al. 2015). Insgesamt stellt das papilläre Schilddrüsenkarzinom (pSDCa) hierbei die am häufigsten vorkommende und prognostisch günstigere Tumorentität dar (Lerch et al. 1997).

1.2 Das papilläre Schilddrüsenkarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das pSDCa ist mit ca. 60-80 % aller Schilddrüsenmalignome die häufigste Tumorentität der Schilddrüse. Die Inzidenz des pSDCa ist unter anderem auch abhängig von geographischen Faktoren. So ist es in geographischen Regionen mit ausreichender Jodversorgung das am häufigsten vorkommende Schilddrüsenkarzinom, während es in Jodmangelgebieten mit etwa 30-40 % ähnlich häufig wie das follikuläre Schilddrüsenkarzinom auftritt (Schmid et al. 2003).

Das pSDCa betrifft überwiegend Erwachsene mit einem Altersgipfel zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, wobei Frauen im Vergleich zu Männern in einer Geschlechtsrelation von 4:1 häufiger betroffen sind (DGAV 2012). Die Ursache der ungleichmäßigen Geschlechterverteilung ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Obwohl Schilddrüsenkarzinome bei Kindern insgesamt selten sind, kommen im Kindesalter fast ausschließlich pSDCa vor (Schmid et al. 2003).

Derzeit zeigt sich weltweit eine steigende Inzidenz von pSDCa, womit diese Tumorentität in den klinischen Fokus gerückt wird (Vaisman et al. 2011; RKI 2019). Davies und Welch (2006) beschreiben, dass die Inzidenz vom pSDCa in den Jahren 1973 bis 2002 um das 2,9-fache angestiegen ist, während die Inzidenz von follikulären, medullären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen keine signifikanten Veränderungen zeigen. Dabei wird eine steigende Detektionsrate von pSDCa mit einer Tumorgöße bis 1 cm beobachtet, welches unter anderem auf verbesserte diagnostische Möglichkeiten zurückzuführen ist. Dies erklärt ebenfalls die gleichzeitig stabil gebliebene Mortalitätsrate von pSDCa bei zunehmender Inzidenzrate (Davies und Welch 2006).

1.2.2 Ätiologie

Das pSDCa besitzt eine multifaktorielle Tumorgenese. Als Risikofaktoren gelten vor allem Röntgenbestrahlung im Halsbereich respektive sonstige Exposition gegenüber radioaktiver Substanzen. Das Karzinomrisiko ist demnach auch beispielsweise erhöht, wenn die Schilddrüse während einer Strahlentherapie im Strahlenfeld liegt. Insbesondere gilt eine in der Kindheit einwirkende ionisierende Strahlung als ein gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, da die Thyreozyten im Kindesalter besonders strahlenempfindlich sind (Reiners 2011). Dies erklärt auch den Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen vom überwiegend papillären Typ bei Kindern unter 15 Jahren in der Region um Tschernobyl nach dem Reaktorunfall von 1986 (Pacini et al. 1997).

Wie bereits erwähnt, zeigt sich bei gesteigerter Jod-Aufnahme ein höheres Auftreten papillärer Karzinome im Gegensatz zu den follikulären Karzinomen (Galanti et al. 1995). Bei vormals ähnlicher Inzidenz papillärer sowie follikulärer Schilddrüsenkarzinome im Jodmangelgebiet Deutschland, zeigt sich nun durch die verbesserte Jodversorgung in Deutschland eine steigende Inzidenz des pSDCa.

Bei etwa 5 % aller pSDCa liegt eine hereditäre Pathogenese vor, entweder nicht-syndromatisch oder im Rahmen eines Syndroms, wie z. B. des Gardner-Syndroms oder des Cowden-Syndroms (Dralle et al. 2008). Das Gardner-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Sonderform der familiären adenomatösen Polyposis (FAP), bei dem es auch zur Entwicklung von Kolonpolypen sowie gutartigen Knochen- und Weichteiltumoren kommt. Das Cowden-Syndrom ist eine seltene genetische Erkrankung mit Ausbildung von multiplen Hamartomen in verschiedenen Geweben sowie einem erhöhten Risiko für die Entstehung maligner Tumore, wie z.B. dem pSDCa oder dem Mammakarzinom.

1.2.3 Histopathologie

Das pSDCa gehört zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und ist ein von den Follikelzellen ausgehender Tumor. Histologisch werden folgende Varianten des pSDCa unterschieden (De Lellis et al. 2004):

- Papilläres Mikrokarzinom (Tumordurchmesser ≤ 10 mm)
- Follikuläre Variante (Lindsay-Tumor)
- Großzellige (*tall cell*) Variante
- Kolumnäre Variante
- Onkozytäre Variante
- Diffus sklerosierende Variante
- weitere seltenere Typen

Makroskopisch sieht man bei einem pSDCa einen nicht gekapselten Schilddrüsenknoten mit grau-weißer Schnittfläche. Beim papillären Mikrokarzinom werden makroskopisch nur kleine, wenige Millimeter große Narbenherde gesehen (Schmid et al. 2003).

Mikroskopisch zeigt sich ein grob-invasiver, nicht gekapselter Tumor mit charakteristischen Kernmerkmalen, im Sinne von Milchglaskernen, typischen Kerneinschlüssen und dachziegelartigem Überlappen (Schmid et al. 2003, Abbildung 1). Wichtig für die Diagnose eines pSDCa sind zudem eine geringe Mitoserate sowie charakteristische Psammkörperchen, die Mikrokalzifikationen entsprechen und in 50 % der Fälle zu finden sind (Schmid et al. 2003).

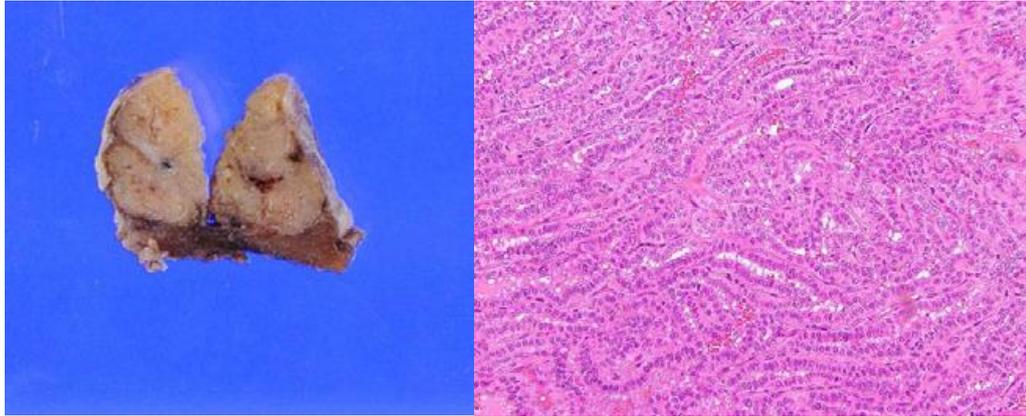


Abbildung 1: Papilläres Schilddrüsenkarzinom. Links makroskopisches sowie rechts mikroskopisches Bild eines papillären Schilddrüsenkarzinoms (rechts HE-Färbung mit 200facher Vergrößerung); aus Katoh et al. 2015 (CC BY 4.0).

Eine häufige Variante des pSDCa ist die folliculäre Variante mit einem Anteil von bis zu 41 % (Zidan et al. 2003). Obwohl sich im Grunde ein rein folliculäres Wachstumsmuster zeigt, wird der Tumor aufgrund der charakteristischen Kernveränderungen morphologisch als pSDCa eingestuft.

Die kolumnäre sowie die großzellige Variante sind seltene und im Vergleich zu den anderen Varianten prognostisch ungünstigere Formen eines pSDCa. Bei der großzelligen bzw. *tall cell*-Variante werden das Vorherrschen von hohen säulenförmigen Tumorzellen, deren Höhe mindestens das Dreifache ihrer Breite beträgt, beschrieben. Diese Tumorvariante wird im höheren Alter und größtenteils in einem weiter fortgeschrittenen Stadium entdeckt und ist im Vergleich zur klassischen folliculären Variante mit einer höheren Rezidivrate und erhöhter Mortalität assoziiert (Haugen et al. 2016). Bei der kolumnären Variante des pSDCa wird das Vorherrschen von säulenförmigen Zellen mit einer ausgeprägten Kernschichtung beobachtet. Auch dieser Variante wird ein höheres Risiko für Fernmetastasen mit einer erhöhten Mortalität zugeschrieben (Haugen et al. 2016). Die diffus sklerosierende Variante ist gekennzeichnet durch eine diffuse Beteiligung der Schilddrüse mit einer höheren Rate an Lokal- und Fernmetastasen bei dennoch geringer Gesamtmortalität und gutem Therapieansprechen (Haugen et al. 2016).

Eine weitere häufige und insbesondere im Hinblick auf die zu wählende Therapie wichtige Variante ist das papilläre Mikrokarzinom (pMCa). Als pMCa werden pSDCa mit einem Tumordurchmesser von ≤ 10 mm bezeichnet. Diese können uni- oder multifokal in der Schilddrüse verteilt sein. Davies und Welch (2006) beschrieben in einer umfangreichen US-amerikanischen Datenanalyse, dass 49 % aller pSDCa im Beobachtungszeitraum von 1973 bis 2002 als papilläre Mikrokarzinome klassifiziert werden konnten. Insofern ist der klinisch-wissenschaftliche Fokus zuletzt verstärkt auf die pMCa gerichtet worden. Meist wird das pMCa auch nur zufällig im Rahmen einer Autopsie oder in Präparaten von Schilddrüsen, die aus anderen Gründen reseziert wurden, entdeckt.

Über 80 % der pSDCa liegen intrathyreoidal, entsprechend erwartet man ein kapselüberschreitendes Wachstum in nur 10–20 % der Fälle (Schmid et al. 2003). Solche invasiv wachsenden

pSDCa können bei Kapseldurchbruch zu einer hämatogenen Metastasierung, vor allem in die Lunge, führen. Deutlich häufiger metastasieren pSDCa jedoch lymphogen. In einer Zusammenfassung von sechs Studien mit insgesamt 107 Fällen mit Patienten mit intrathyreodaler follikulärer Variante wurden in 25 % der Fälle Lymphknotenmetastasen und in 1 % der Fälle Fernmetastasen beschrieben. Von diesen 107 Patienten starb ein Patient an der Krankheit und zwei lebten weiterhin mit der Krankheit, während die restlichen Patienten (97 %) im Rahmen der Nachsorge tumorfrei blieben (Chan 2002).

1.2.4 Symptome und klinische Befunde

Das pSDCa ist in der Regel nicht durch wegweisende Frühsymptome gekennzeichnet. Anamnestisch sollte nach einem raschen Knotenwachstum oder nach stattgehabten früheren Bestrahlungen im Kopf-/Halsbereich gefragt werden. Die Schilddrüsenfunktion ist zumeist nicht kompromittiert, sodass die Laboranalyse der Schilddrüsenparameter keinen Hinweis auf einen malignen Prozess ergeben kann. Es ist jedoch beschrieben, dass TSH-Serumkonzentrationen (Thyroidea stimulierendes Hormon) im oberen Normbereich mit einem höheren Malignitätsrisiko assoziiert sind (Boelaert et al. 2006).

Im Rahmen der klinischen Untersuchung können bei einem pSDCa schmerzlose, größtenprogre-diente, solitäre oder seltener auch multiple Knoten zu tasten sein. Während sich größere Schilddrüsenknoten ggf. tasten lassen, sind pMCa aufgrund ihrer Größe entsprechend seltener einer Palpation zugänglich. Im fortgeschrittenen Stadium berichten die Patienten auch über Schluckbeschwerden, Heiserkeit (durch das Auftreten einer Rekurrensparese) oder auch Dyspnoe. Hierbei ist die Schilddrüse durch das Einwachsen in die Umgebung meistens nicht mehr schluckverschieblich und besitzt eine derbe Konsistenz. Zudem können ggf. auffällige Lymphknoten getastet werden oder auch eine obere Einflusstauung, durch eine Störung des venösen Abflusses, beobachtet werden.

Ein Charakteristikum des fortgeschrittenen pSDCa ist die bevorzugt lymphogene, zunächst zervikale Metastasierung. Daher kann klinisch eine Vergrößerung der zervikalen Lymphknoten auftreten, wobei dieses auch erstes und einziges klinisches Zeichen, hinweisend für ein pSDCa sein kann.

1.2.5 Diagnostik

1.2.5.1 Sonographie

Die Schilddrüsen-Sonographie ist die wichtigste diagnostische Methode im Rahmen der Abklärung der Schilddrüse, da sie meist verfügbar, schnell durchführbar sowie auch preisgünstig ist. Sie bildet die Basisdiagnostik und ist unerlässlich zur Planung des Resektionsausmaßes bei operativer Therapie der Schilddrüse. Sonographisch kann die Echostruktur der Schilddrüse (homogen, inhomogen), die Echogenität (echogleich, echofrei, echoreich) von Schilddrüsenknoten, sowie auch benachbarte Strukturen und auffällige Lymphknoten im Halsbereich beurteilt werden. Hierbei sollten ebenfalls die Größe und Ausdehnung der auffälligen Schilddrüsenknoten

erfasst und die Lokalisation innerhalb der Schilddrüse beschrieben werden. Eine sichere Dignitätsbestimmung von Schilddrüsenknoten kann sonographisch allerdings nicht erfolgen. Jedoch können bestimmte sonographische Befunde einen Malignitätsverdacht erhärten. Ein maligner Tumor der Schilddrüse stellt sich sonographisch häufig als echoarmer Knoten ohne Randsaum mit unscharfer Begrenzung und zentraler Hypervaskularisation sowie evtl. mit Mikrokalk dar (Dietrich und Bojunga 2016). Bei Vorhandensein dieser sonographischen Kriterien steigt die Malignitätswahrscheinlichkeit auf bis zu 80 % (Papini et al. 2002). Bei Nachweis eines infiltrativen Wachstums wird dies gar als beweisend für einen malignen Prozess angesehen (Hegedüs und Karstrup 1998). Auch eine im Rahmen von sonographischen Verlaufskontrollen nachgewiesene Größenprogredienz von Schilddrüsenknoten kann auf Malignität hinweisen.

Additiv wird die farbkodierte Dopplersonographie angewandt, womit die Vaskularisation der Schilddrüse quantitativ sowie qualitativ beurteilt werden kann. Hierbei wird die Perfusion des Schilddrüsenknotens, sowie die Verteilung der Perfusion im Schilddrüsenknoten beurteilt. Bei malignitätsverdächtigen Schilddrüsenknoten lassen sich eine periphere ringförmige Vaskularisation mit gering bis mäßig ausgeprägter zentraler Vaskularisation bzw. eine ausgeprägte zentrale Vaskularisation mit oder ohne periphere ringförmige Vaskularisation darstellen (Ivanac et al. 2007).

Zum Abschätzen der Malignitätswahrscheinlichkeit von Schilddrüsenknoten sowie Planung des weiteren Procedere haben sich im klinischen Alltag Ultraschall-basierte Klassifizierungssysteme etabliert. Das am weitesten verbreitete Klassifizierungssystem ist die Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS)-Klassifikation, welche erstmals im Jahre 2009 von Horvath et al. eingeführt wurde. Diese definiert anhand des Ultraschallbefundes 6 TIRADS-Gruppen, wobei TIRADS 1 eine unauffällige Schilddrüse, TIRADS 2 einen gutartigen Schilddrüsenknoten, TIRADS 3 einen wahrscheinlich gutartigen Knoten (5 % Bösartigkeit), TIRADS 4 einen verdächtigen Knoten mit einer Malignitätsrate von 5–80 %, TIRADS 5 einen sehr wahrscheinlich malignen Knoten (Malignität 80 %) sowie TIRADS 6 einen durch Biopsie nachgewiesenen malignen Knoten beschreibt (Horvath et al. 2009). Bei TIRADS 4 und 5 wird demnach die Durchführung einer Feinnadelpunktion empfohlen (Horvath et al. 2009).

Ein metastasenverdächtiger Lymphknoten am Hals ist in der Regel sonographisch vergrößert und kann sich durch einen Verlust des Fetthilus, eine eher abgerundete als ovale Form, Hyperchogenität, zystische Veränderungen, Verkalkungen sowie auch eine periphere Vaskularisation auszeichnen (Haugen et al. 2016).

1.2.5.2 Szintigraphie

Die Schilddrüsen-Szintigraphie ist ein bildgebendes Untersuchungsverfahren zur morphologisch-funktionellen Darstellung der Schilddrüse und somit eine weitere wichtige Untersuchungsmethode zur Abklärung von Schilddrüsenknoten (DGAV 2012). Vor dem Hintergrund, dass funktionell aktive Schilddrüsenzellen Jod aufnehmen, kann mithilfe der Schilddrüsenzintigraphie

tigraphie der Funktionszustand bzw. die Stoffwechselaktivität des Schilddrüsenparenchyms beurteilt werden. Als Radionuklid wird Technetium-99m-Perotechnetat ($^{99m}\text{TcO}_4$) verwendet, welches von den Thyreozyten gleichermaßen wie Jod aufgenommen wird (Pfestroff et al. 2015). In Sonderfällen kann hierfür entsprechend auch ^{131}J verwendet werden. Mit einer Gammakamera wird das verwendete Radiopharmakon im Körper durch Nachweis der ausgeströmten Photonen gemessen und dadurch die Verteilung dieser im Schilddrüsenparenchym beurteilt. Die Einschätzung der Stoffwechselaktivität kann technisch bedingt jedoch erst ab einer Läsionsgröße von 1 cm zuverlässig beurteilt werden (Pfestroff et al. 2015).

Ein pSDCa stellt sich bei der Schilddrüsenzintigraphie demnach als ein sogenannter „kalter Knoten“ im Sinne eines funktionslosen Areals mit signifikant verminderter Aktivität dar (Abbildung 2, rechts). Insofern ein kalter Knoten nicht einer Zyste, Blutung oder Entzündung entspricht, wird er generell als malignitätsverdächtig angesehen. Daher sollte das Ergebnis der Schilddrüsenzintigraphie mit dem Sonographie-Befund korreliert werden (Abbildung 2). Die Szintigraphie hat jedoch nur einen geringen positiv prädiktiven Wert bezüglich der Malignomwahrscheinlichkeit, da in Jodmangelgebieten öfter hypofunktionelle Schilddrüsenknoten nachzuweisen sind (DGAV 2012). Die Malignitätswahrscheinlichkeit von Schilddrüsenknoten liegt in Jodmangelgebieten bei 3-5 % und in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung bei circa 10 % (Pfestroff et al. 2015).

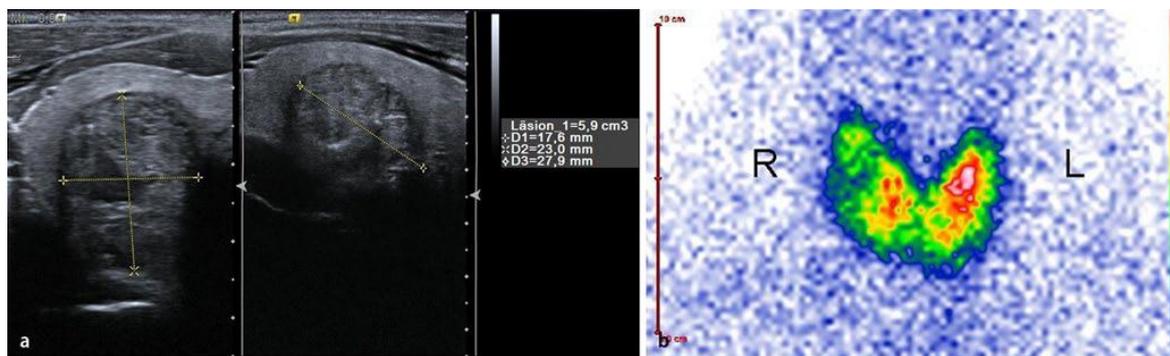


Abbildung 2: Sonographische sowie szintigraphische Darstellung eines malignitätsverdächtigen Schilddrüsenknotens. Links Darstellung eines echokomplexen Schilddrüsenknotens in der Schilddrüsenultraschalluntersuchung. Rechts Darstellung eines hypofunktionellen Areals und damit kalten Knotens im rechten Schilddrüsenlappen in der Schilddrüsenzintigraphie (R: rechts; L: links); aus Pfestroff et al. 2015 (CC BY 4.0).

1.2.5.3 Feinnadelpunktion

In den USA spielt die Schilddrüsen-Szintigraphie zur Malignitätsabklärung kaum eine Rolle, da bei Nachweis von Schilddrüsenknoten ≥ 1 cm in der Regel primär eine Feinnadelpunktion (FNP) erfolgt (Haugen et al. 2016; Gharib et al. 2010). Das Risiko hinsichtlich einer Blutung bzw. Nervenschädigung durch die Durchführung einer FNP ist gering, sollte jedoch trotzdem bei Blutungsneigung des Patienten beachtet werden (DGAV 2012). Generell kann bei Verdacht auf einen malignitätsverdächtigen Schilddrüsenknoten unter sonographischer Kontrolle eine Feinnadelpunktion zur histo- und zytopathologischen Aufarbeitung durchgeführt werden. Ein

zytologisch benigner Befund schließt jedoch ein Karzinom nicht sicher aus. Bei negativem Befund sollte die Indikation zur Operation demnach anhand der klinischen und bildgebenden Befunde gestellt werden. Grundsätzlich kann eine FNP erst bei einem Schilddrüsenknoten ≥ 1 cm durchgeführt werden (Haugen et al. 2016). Daher ist sie zum Nachweis von pMCa nicht geeignet. In einer retrospektiven Studie mit insgesamt 37 895 Patienten zeigten Ravetto et al. (2000) eine Sensitivität und Spezifität der Feinnadelpunktion von 91,8 % und 75,5 %. In den USA ist dieses Vorgehen bei vorhandener guter Jodversorgung und geringer Knotenprävalenz nachvollziehbar, im Jodmangelgebiet Deutschland jedoch nicht sinnvoll, da die Prävalenz von Schilddrüsenknoten im Vergleich zu den USA in der erwachsenen Bevölkerung mit etwa 20 % fünfmal so hoch ist (Reiners et al. 2004; Völzke et al. 2003). Daher würde in Deutschland auf Grund der niedrigen Prävalenz von Schilddrüsenkarzinomen und Punktion aller Schilddrüsenknoten ≥ 1 cm laut Schicha et al. (2009) der positiv prädiktive Wert für einen auffälligen Punktionsbefund nur bei 1,5 % liegen.

Eine weitere Indikation zur Durchführung einer FNP sind große, schnell wachsende und potenziell irresektable Tumoren bzw. lokal invasives Wachstum. Hier kann hinsichtlich der Indikation zur Operation und Planung des weiteren Vorgehens die Bestimmung des Tumortyps durch eine FNP sinnvoll sein (DGAV 2012).

1.2.5.4 Bildgebende Diagnostik (Schnittbildgebung)

Eine CT-, PET- bzw. MRT-Untersuchung wird nur in äußerst seltenen Fällen und bei V.a. Metastasen bzw. organüberschreitendes Wachstum oder retrosternale Ausdehnung zur weiteren Operationsplanung durchgeführt (DGAV 2012). Hierbei sollte eine MRT-Untersuchung oder eine CT-Untersuchung ohne die Gabe von Kontrastmittel bevorzugt werden, um eine planmäßige anschließende Radiojodtherapie zeitgerecht durchführen zu können, welche durch Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel verhindert wird.

1.2.5.5 Tumormarker

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung kann ebenso der Tumormarker Thyreoglobulin (Tg) bestimmt werden. Bei Malignitätsverdacht ist die Bestimmung dieser jedoch nicht spezifisch, da z. B. leicht erhöhte Tg-Spiegel auch bei einer Struma beobachtet werden kann (DGAV 2012). Stark erhöhte Tg-Spiegel über 500 ng/ml sind jedoch hoch malignitätsverdächtig. Zur Rezidiv-Diagnostik nach erfolgter Thyreoidektomie ist die Bestimmung des Tumormarkers Tg essentiell, da dessen Bestimmung im Rahmen der Verlaufskontrolle einen hochspezifischen Parameter darstellt (Kloos 2010).

1.2.5.6 Genetische Diagnostik

Bei bis zu der Hälfte aller pSDCa findet sich bei Durchführung einer genetischen Untersuchung eine Punktmutation des BRAF-Gens im Codon 600 (Lin et al. 2010). Bei Vorliegen einer BRAF-Mutation werden aggressivere Fälle von pSDCa mit Vorhandensein von Lymphknoten-Metastasen, Organüberschreitung oder auch Multifokalität beschrieben (Lin et al. 2010). Zudem wird

dem Mutationsnachweis eine erhöhte Mortalität sowie Rezidivrate des pSDCa zugesprochen (Haugen et al. 2016). Im Rahmen der präoperativen Diagnostik spielen genetische Analysen jedoch nur eine untergeordnete Rolle.

1.2.6 Staging und Prognose

Die Grundlage für die Stadieneinteilung von Schilddrüsenkarzinomen bildet das zuletzt im Jahre 2016 aktualisierte AJCC-Klassifikation (American Joint Committee on Cancer), welche aus dem TNM-System abgeleitet wird. Das TNM-System dient zur Stadieneinteilung von malignen Tumoren und beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors respektive seiner Metastasen.

Dies wird wie folgt entschlüsselt:

T- Ausdehnung des Primärtumors,

N- Fehlen bzw. Vorhandensein und Ausmaß von regionären Lymphknotenmetastasen,

M- Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen.

Durch Hinzufügen von Ziffern wird die jeweilige Ausdehnung des Karzinoms spezifiziert. Die Stadien T1 und T2 werden je nach Tumorgröße unterteilt, wobei der Tumor auf die Schilddrüse beschränkt ist. Im Stadium T3 besteht bereits eine Tumorgröße von >4 cm, eine minimale Ausdehnung außerhalb der Schilddrüse ist möglich. Im Stadium T4 liegt diese bereits vor (Tuttle et al. 2017). Die Einteilung „N“ gibt die Ausdehnung von Lymphknoten-Metastasen und die Einteilung „M“ die Ausdehnung von Fernmetastasen wieder.

Zudem gibt es postoperativ eine R-Klassifikation, welche das Vorhandensein oder Fehlen von Residualtumor angibt. Dabei beschreibt R0 das Fehlen von Residualtumor, R1 den mikroskopischen Nachweis von Residualtumor und R2 den bereits makroskopischen Nachweis von Residualtumor.

Die nachfolgende Tabelle gibt die genaue Beschreibung der TNM-Stadien wieder:

Tabelle 1: TNM-Stadien des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

	Definition
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1a	Tumor ≤ 1 cm, ohne extrathyreoidale Ausbreitung
T1b	Tumor >1 cm - ≤ 2 cm, ohne extrathyreoidale Ausbreitung
T2	Tumor >2 cm - ≤ 4 cm, ohne extrathyreoidale Ausbreitung
T3a	Tumor >4 cm, ohne extrathyreoidale Ausbreitung
T3b	Tumor jeder Größe mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung in das umliegende Muskelgewebe

	Definition
T4a	Tumor jeder Größe, der über die Schilddrüsenkapsel hinausgeht mit Eindringen in die subkutanen Weichteile, Kehlkopf, Luftröhre, Speiseröhre oder Nervus laryngeus recurrens
T4b	Tumor jeder Größe, der in die prävertebrale Faszie eindringt oder die Halsschlagader oder Mediastinalgefäße
N0a	Keine Lymphknoten Metastasen
N1a	Lymphknoten-Metastasen in Level VI oder VII (prätracheal, paratracheal und prälaryngeale bzw. superior mediastinale Lymphknoten), uni- oder bilateral
N1b	Lymphknoten-Metastasen uni-, bi- oder kontralateral zervikal (Level I, II, III, IV oder V) oder retropharyngeale Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Modifiziert nach Tuttle et al. 2017. Die Lymphknotenlevel sind unter 1.2.7.2 beschrieben.

Das pSDCa hat, wie bereits erwähnt, insgesamt eine günstige Prognose, da es in der Mehrzahl der Fälle durch die heutigen diagnostischen Möglichkeiten in einem frühen Stadium entdeckt wird (RKI 2019). Die durchschnittliche 10-Jahres-Überlebensrate des pSDCa liegt bei 80–90 %, wobei das pMca und pSDCa ohne extrathyreoidale Ausbreitung eine fast 100 %-ige Langzeitüberlebensrate zeigen (Hay et al. 2008). Lerch et al. (1997) beschreiben in einer retrospektiven Analyse von 500 Patienten mit Nachweis eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, dass in einem T1N0M0-Stadium kein Patient anhand des Schilddrüsenkarzinoms verstarb (5-Jahres Überlebensrate 0,97) während in einem T4-Stadium mit oder ohne positivem präoperativem M-Status 19 Patienten aufgrund eines Rezidivs bzw. Metastasen verstarben (5-Jahres Überlebensrate 0,83).

Insgesamt ist die Prognose abhängig vom Alter des Patienten, der Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium), der histologischen Differenzierung sowie dem Vorhandensein bzw. der Ausdehnung von regionären Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen. Prognostisch ungünstig ist dabei ein höheres Lebensalter über 45 Jahre, das Tumorstadium T4 mit extrathyreoidaler Ausbreitung, die onkozytäre, kolumnäre und die großzellige Variante des pSDCa, sowie eine früh auftretende Lungenmetastasierung (Gulcelik et al. 2007). Dabei wird ein steigendes Rezidivrisiko mit zunehmender Tumorgöße bzw. höherem Tumorstadium beschrieben (Kim et al. 2012). Da die Metastasierung hauptsächlich lymphogen erfolgt, ist die Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten für die Gesamtprognose ebenfalls von Bedeutung (Lee et al. 2010).

Die American Thyroid Association (ATA) hat die pSDCa zur Risikostratifizierung in drei Gruppen eingeteilt (Haugen et al. 2016):

Niedrig-Risiko	<ul style="list-style-type: none">-pSDCa, die makroskopisch komplett reseziert wurden-keine Fernmetastasen-keine extrathyreoidale Ausbreitung ($\approx 5\%$)-keine Gefäßinvasion-N0 oder N1 mit ≤ 5 Mikrometastasen und $< 0,2$ cm Durchmesser ($\approx 5\%$)-keine aggressive histologische Variante, wie die großzellige- oder die kolumnäre Variante-multifokales pMCa ($\approx 4-6\%$)
Mittleres-Risiko	<ul style="list-style-type: none">-mikroskopische Invasion in das umliegende Gewebe ($\approx 3-9\%$)-aggressive histologische Variante (s. o.)-Gefäßinvasion ($\approx 15-30\%$)-Lymphknoten-Metastasen mit <3 cm Durchmesser ($\approx 20\%$)
Hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none">-makroskopische Invasion in das umliegende Gewebe ($\approx 23-40\%$)-inkomplette Tumorresektion (R1, R2)-Vorhandensein von Fernmetastasen-Lymphknoten-Metastasen mit ≥ 3 cm Durchmesser ($\approx 30\%$)-ausgedehnte Gefäßinvasion an >4 Stellen ($\approx 30-55\%$)

In Klammern wird oben das dazugehörige ungefähre Risiko des Wiederauftretens der Erkrankung angegeben, welche basierend auf Angaben verschiedener Studien abgeschätzt wurden (Haugen et al. 2016). Aufgeteilt nach den drei oben genannten Risikogruppen wurde in einer retrospektiven Studie eine persistierende strukturelle Erkrankung oder ein Rezidiv bei 3 % der Patienten mit einem niedrigen Risiko, 21 % der Patienten mit mittlerem Risiko und 68 % der Patienten mit hohem Risiko beschrieben (Tuttle et al. 2010). Zwei Jahre nach erfolgter primärer Therapie reduzierte sich diese Wahrscheinlichkeit bereits auf 2 % bei Patienten mit niedrigem Risiko, auf ebenfalls 2 % bei Patienten mit mittlerem Risiko und 14 % bei Patienten mit hohem Risiko, welches für ein gutes Ansprechen auf die Therapie spricht (Tuttle et al. 2010). Diese angegebenen Risikoabschätzungen spiegeln nicht nur die Tumorbiologie wider, sondern sind dadurch auch hilfreich bei weiteren Therapieentscheidungen.

Prognosebestimmend ist daher vor allem die adäquate chirurgische Therapie mit kompletter Entfernung des Tumorgewebes inklusive befallener Lymphknoten, während die Radiojodtherapie eher eine ergänzende Rolle spielt (Haugen et al. 2016).

1.2.7 Therapie

1.2.7.1 Schilddrüsenresektion

Laut statistischem Bundesamt werden in Deutschland pro Jahr ca. 130 000 Schilddrüsenoperationen durchgeführt, davon etwa 3500 aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms (DRG-Statistik 2018). Das Ausmaß der Operation wird durch den präoperativ erhobenen Befund bestimmt. Sofern der tumorverdächtige Befund nur eine Schilddrüsenseite betrifft, wird eine Hemithyreoidektomie, also die Resektion der betroffenen Schilddrüsenseite durchgeführt. Bei Auffälligkeiten in beiden Schilddrüsenlappen erfolgt eine totale Thyreoidektomie mit Entfernung der ganzen Schilddrüse, also beider Seiten. In besonderen Fällen kann eine Komplettierungsoperation im Sinne einer Resektion der verbliebenen Schilddrüsenseite nach primär erfolgter Hemithyreoidektomie durchgeführt werden. Dies wäre z. B. bei postoperativem Zufallsbefund eines Schilddrüsenkarzinoms und sich somit aus dieser Befundkonstellation ergebender Indikation zur kompletten Thyreoidektomie der Fall.

Eine onkologische Operation, welche zur Therapie eines Schilddrüsenkarzinoms bzw. bei Verdacht auf ein solches durchgeführt werden muss, hat die Entfernung des Tumors in toto zum Ziel. Gemäß der zuletzt gültigen deutschen Leitlinie wird bei einem pSDCa mit >10 mm Tumordurchmesser bzw. bei Metastasierung oder Organkapselüberschreitung eine totale Thyreoidektomie bzw. Komplettierungsoperation empfohlen (DGAV 2012, aktuell in Bearbeitung). Grundlegend hierfür ist die Annahme, dass ab einer Primärtumorgröße >10 mm häufiger multifokale Tumorherde sowie auch ein höheres Risiko für eine lymphatische Ausbreitung des Tumors vorliegen (Kim et al. 2012). Zudem ermöglicht die totale Thyreoidektomie eine adäquate postoperative Radiojodtherapie sowie Tumornachsorge. Bilimoria et al. (2007) postulierten, dass die totale Thyreoidektomie im Vergleich zu subtotalen Resektionsverfahren bei einem pSDCa mit >10 mm Tumordurchmesser sowohl mit einer niedrigeren Rezidiv-Wahrscheinlichkeit als auch mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden ist. Diese Ansicht wurde in den folgenden Jahren aufgrund der insgesamt guten Prognose und des benignen klinischen Verlaufs von pSDCa revidiert. Die Leitlinie der ATA wurde diesbezüglich im Jahre 2015 überarbeitet und erachtet eine Hemithyreoidektomie für pSDCa mit einer Primärtumorgröße von 10-40 mm als ausreichend operativen Eingriff, wenn Lymphknotenmetastasen und eine Organkapselüberschreitung ausgeschlossen sind (Haugen et al. 2016). Bei kleineren Tumoren im Sinne eines pMCA mit einem Tumordurchmesser ≤ 10 mm, die nicht-organüberschreitend und nicht-fernmetastasierend beschrieben werden, wurde bereits in der zuletzt gültigen deutschen Leitlinie zur operativen Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen bei bekannter günstiger Prognose die Durchführung einer routinemäßigen totalen Thyreoidektomie ebenfalls

für nicht notwendig erachtet (DGAV 2012). Das bedeutet, dass bei einem postoperativem Zufallsbefund eines pMCa der Schilddrüse und fehlendem Resttumorverdacht nach erfolgter Hemithyreoidektomie eine Komplettierungsoperation mit Resektion der Gegenseite nicht unbedingt erforderlich ist (Dralle et al. 2009; DGAV 2012). Dies wird jedoch kontrovers diskutiert, da hierfür eine vollständige Entfernung im Gesunden sicher gewährleistet sein müsste (Gurrero und Clark 2011). Da jedoch ein relevantes Risiko eines bilateralen Tumorbefalls, im Sinne eines Befalls in beiden Schilddrüsenlappen besteht, sollte im Einzelfall nach erfolgter Hemithyreoidektomie bei hohem Risiko eine Komplettierungsoperation diskutiert werden (Pasieka et al. 1992). Bei postoperativem Zufallsbefund eines pSDCa ist daher die Indikation zur Komplettierungsoperation erst dann gegeben, wenn die Primäroperation nicht dem o. g. empfohlenen Resektionsverfahren entspricht oder eine nicht-vollständige Primärtumorresektion erfolgt ist. Eine Ausnahme wäre die Irresektabilität des Tumors bzw. Tumorausläufer an Trachea oder Nerven (DGAV 2012).

Generell sollte eine Zweitoperation bzw. Komplettierungsoperation bei erst postoperativem Nachweis eines pSDCa innerhalb der ersten vier Tage nach der Erstoperation oder erst nach drei Monaten durchgeführt werden (Dralle et al. 2009). Innerhalb des genannten Zeitraums (nach vier Tagen bis drei Monate nach Erstoperation) ist die Durchführung einer Reoperation aufgrund von Adhäsionen mit einer erhöhten Morbidität verbunden (Glockzin et al. 2012). Aus onkologischer Sicht ist das Abwarten bei einem pSDCa mit fehlendem Hinweis auf residuales Tumorgewebe und die Durchführung der Komplettierungsoperation nach drei Monaten nicht mit einem erhöhten onkologischen Risiko vergesellschaftet (Dralle et al. 2009). Bei unvollständiger Tumorresektion sollte die Nachoperation jedoch frühestmöglich erfolgen.

Generell ist das Operationsausmaß sowie auch die Erfahrung des Chirurgen von entscheidender Bedeutung für die behandlungsbedingte Morbidität bzw. Komplikationen. Dabei ist das Operationsrisiko bei einer totalen Thyreoidektomie höher als bei einer Hemithyreoidektomie. Ein wichtiges operationsspezifisches Risiko ist die Verletzung des Nervus laryngeus recurrens. Der Nervus laryngeus recurrens ist ein paarig angelegter Ast des Nervus vagus. Er tritt beidseits lateral in den Kehlkopf ein und innerviert motorisch nahezu die gesamte Kehlkopfmuskulatur, sodass er indirekt für die Stimmlippenbeweglichkeit sorgt. Eine einseitige Verletzung des Nervus laryngeus recurrens (Rekurrensparese) kann zu passagerer bzw. auch permanenter Heiserkeit mit Indikation zur logopädischen Behandlung führen. Eine beidseitige Rekurrensparese führt aufgrund mangelnder Beweglichkeit der Stimmlippen zur Atemnot mit ggf. Notwendigkeit einer Tracheotomie. Daher sollte die Indikation zur Resektion beider Schilddrüsenlappen, also einer totalen Thyreoidektomie, zur Risikominimierung kritisch gestellt werden. Vor Festlegung des operativen Ausmaßes wird daher präoperativ eine Stimmlippenfunktionsprüfung mittels laryngoskopischer Untersuchung (Phoniatrie) durchgeführt, um eine vorbestehende asymptomatische Stimmlippenlähmung auszuschließen (Randolph und Kamani 2006). Die Inzidenz einer präoperativ vorbestehenden Stimmlippenparese wird bei Tumorerkrankungen mit bis zu 8 % angegeben (Haugen et al. 2016). Ein solcher Nachweis ist assoziiert mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines lokal invasiven Tumors mit extrathyreoidaler

Ausbreitung. Eine Schädigung des Nervus laryngeus superior, also dem oberen Kehlkopfnerv, welcher motorisch einen einzelnen Kehlkopfmuskel (*Musculus cricothyreoideus*) innerviert, hat eine im Vergleich geringere klinische Bedeutung. Diese kann sich mit einer nur leichten Heiserkeit sowie einem reduzierten Stimmvolumen, vor allem für hohe Töne, äußern. Die Schilddrüsenoperation erfolgt zur Minimierung des Nervenverletzungsrisikos grundsätzlich unter Neuromonitoring und optischer Darstellung des Nervus laryngeus recurrens. Das Neuromonitoring wurde entwickelt, um die Nerven während einer Operation an der Schilddrüse vor Druck, Zug oder Temperatureinflüssen zu schützen und damit das Risiko einer Nervenverletzung zu senken. Es erfolgt durch eine kontinuierliche bzw. diskontinuierliche Messung der Nervenleitgeschwindigkeit. Hierbei wird während der Operation der Nervus laryngeus recurrens identifiziert und das Nervensignal abgeleitet. Kontinuierlich kann ein Nervensignal über dem Nervus vagus abgeleitet werden. Anhand der Nervenleitgeschwindigkeit bzw. Amplitudenveränderungen während der Operation lassen sich Rückschlüsse auf die Intaktheit der Nerven vornehmen.

Ein weiteres operationsspezifisches Risiko ist der postoperative Hypoparathyreoidismus mit konsekutivem Mangel an Parathormon aufgrund einer Schädigung bzw. akzidentieller Entfernung von Nebenschilddrüsengewebe. Daher ist intraoperativ die Erhaltung von mindestens einer Nebenschilddrüse essenziell. Hierfür werden alle vier Nebenschilddrüsen während der Operation makroskopisch dargestellt und eine suffiziente Durchblutung dieser sichergestellt. Bei akzidenteller Resektion einer Nebenschilddrüse bzw. festgestellter insuffizienter Durchblutung kann die betroffene Nebenschilddrüse in die gerade Halsmuskulatur bzw. in den *M. sternocleidomastoideus* reimplantiert werden. Wenn intraoperativ nicht alle vier Nebenschilddrüsen sicher dargestellt werden können, sollte das Thyreoidektomie-Präparat vor Abgabe zur histopathologischen Untersuchung nochmals kontrolliert werden, ob eine akzidentelle Resektion von Nebenschilddrüsengewebe vorliegt. Durch Erhaltung aller Nebenschilddrüsen kann ein postoperativer permanenter oder transients Hypoparathyreoidismus mit daraus resultierender Hypokalzämie vermieden werden. Eine postoperative Hypokalzämie kann zu Parästhesien bis hin zur generalisierten Tetanie führen.

Weitere seltene Komplikationen der Operation sind die postoperative Nachblutung mit ggf. Indikation zur Revisions-Operation, postoperatives Hämatom, Infektion, Wundheilungsstörungen, Serombildung sowie auch Thrombose oder Lungenembolie.

Bei Zweiteingriffen ist die Rate operationsbedingter Komplikationen höher als bei Ersteingriffen, sodass insbesondere auch die Indikation einer Komplettierungsoperation kritisch gestellt werden sollte (Lefevre et al. 2007).

1.2.7.2 Lymphknotendisektion

Die Lymphknoten im Halsbereich werden nach Dralle et al. (2009) in ein zentrales, rechts- sowie linkslaterales und ein mediastinales Kompartiment unterteilt. Im zentralen Kompartiment befinden sich die perithyreoidalen und prätrachealen Lymphknoten. In den jeweils rechts- sowie linkslateralen Kompartimenten befinden sich die jugulär sowie supraclaviculär gelegenen Lymphknoten. Im mediastinalen Kompartiment befinden sich die oberen tracheoösophagealen

sowie die anterioren mediastinalen Lymphknoten. In der nachfolgenden Abbildung wird die genaue anatomische Abgrenzung der einzelnen Kompartimente sowie die entsprechende Bezeichnung des Kompartiments mit der durchschnittlichen Anzahl resezierter Lymphknoten beschrieben (Abbildung 3).

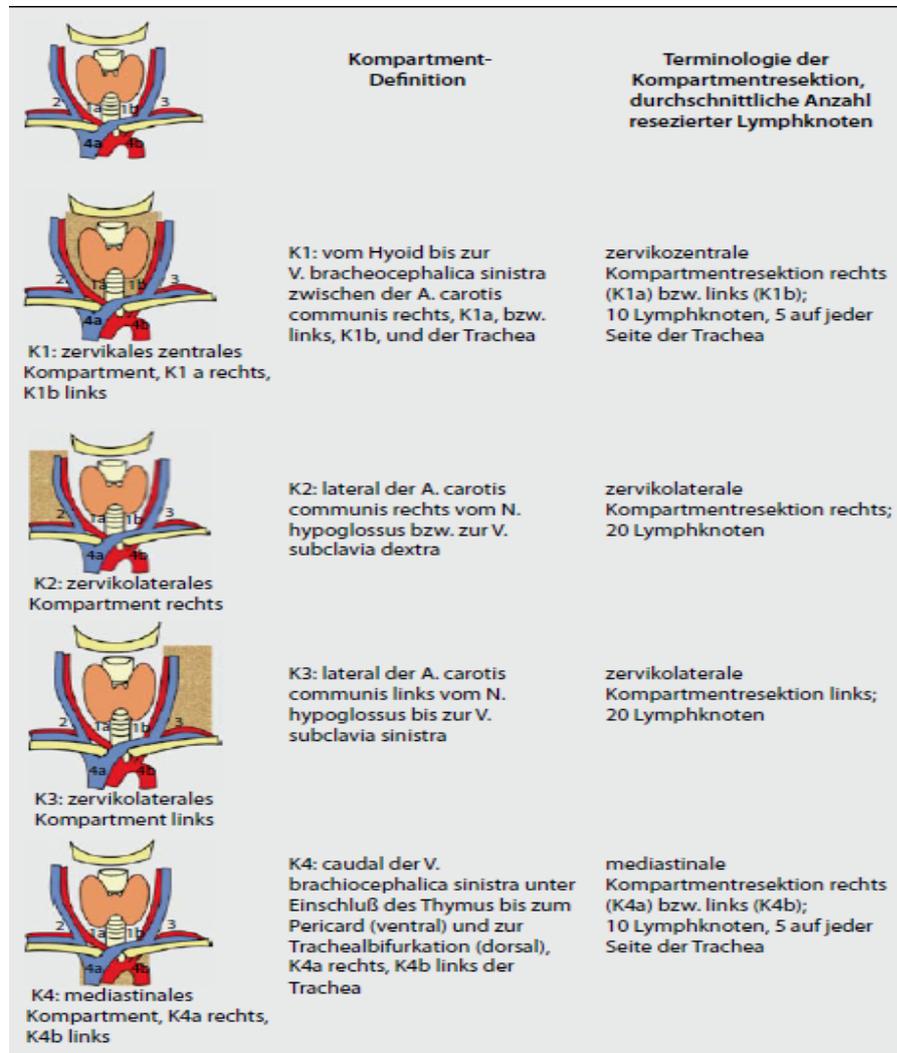


Abbildung 3: Kompartimentklassifikation der lokoregionären Lymphknoten sowie Terminologie der Kompartimentresektion mit durchschnittlicher Anzahl resezierter Lymphknoten; mod. nach Dralle et al. 2009 (CC BY 4.0).

Zudem gibt es eine international gebräuchliche Klassifikation nach Robbins, welche auch in der TNM-Klassifikation Anwendung findet (Robbins et al. 2008). Die Robbins-Klassifikation ist in Abbildung 4 veranschaulicht.

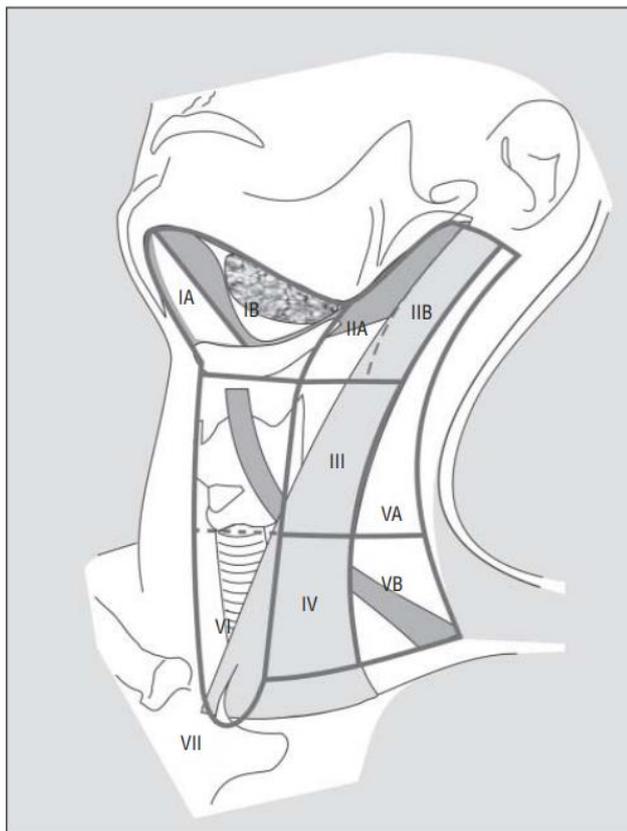


Abbildung 4: Anatomische Abgrenzung der Lymphknotenlevel nach Robbins; Kompartimente in römischen Ziffern benannt; aus Robbins et al. 2008 (CC BY 4.0).

Hierbei werden die Halslymphknoten nach Robbins in 7 Level unterteilt: dem Level I mit submentalen und submandibulären Lymphknoten, dem Level II mit kraniojugulären Lymphknoten der Schädelbasis bis zur Karotisbifurkation, dem Level III mit Lymphknoten von der Karotisbifurkation bis zur Kreuzung des Musculus omohyoideus mit der Vena jugularis interna, dem Level IV mit Lymphknoten unter Level III bis hin zur Klavikula, dem Level V mit der Lymphknotengruppe lateral des Musculus sternocleidomastoideus, dem Level VI mit der zentral gelegenen Lymphknotengruppe parapharyngeal sowie prätracheal sowie dem Level VII mit den oberen mediastinalen Lymphknoten (Robbins et al. 2008).

Eine Lymphknotendisektion kann prophylaktisch auch bei fehlendem klinischem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen oder therapeutisch bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen erfolgen. Prinzipiell kann therapeutisch sowohl eine selektive Lymphknotendisektion, als einzelne Entnahme auffälliger Lymphknoten, als auch eine systematische Lymphadenektomie mit der Ausräumung eines ganzen Kompartimentes erfolgen (Dralle et al. 2009). Das Ziel der Lymphknotendisektion ist die komplette Entfernung der befallenen bzw. auffälligen lokoregionären Lymphknoten, um das Rezidivrisiko zu senken sowie auch die zur Radiojodtherapie erforderliche Radioaktivität zu reduzieren (DGAV 2012).

Bei klinisch bzw. sonographisch hochgradigem Verdacht auf Lymphknoten-Metastasen sollte daher unabhängig von der Primärtumorgroße eine entsprechende zentrale Kompartimentresek-

tion erfolgen. Bei fehlendem klinischem Hinweis auf Lymphknoten-Metastasen ist eine Lymphknotendisektion nicht notwendig, da der onkologische Nutzen einer prophylaktischen zentralen Kompartimentresektion in Bezug auf das Langzeitüberleben durch Studien bisher nicht hinreichend belegt wurde (DGAV 2012). Kim et al. (2012) beschreiben jedoch, dass bei einem pSDCa mit >5 mm Tumorgöße häufig subklinische und damit erst mikroskopisch nachweisbare zentrale Lymphknoten-Metastasen zu beobachten sind. Zudem wird beschrieben, dass eine zentrale Kompartimentresektion den postoperativen Thyreoglobulin-Spiegel senkt (Sywak et al. 2006). Daher wird bei entsprechender chirurgischer Expertise die Durchführung einer primären prophylaktischen zentralen Kompartimentresektion empfohlen (Dralle et al. 2013).

Bei klinischem Verdacht auf laterale Lymphknoten-Metastasen oder ausgedehntem zentralen Lymphknotenbefall ist die Durchführung einer zentralen sowie auch lateralen Kompartimentresektion der tumortragenden Seite empfohlen (Machens et al. 2009). Zudem wird beschrieben, dass bei ausgedehntem zentralen Lymphknotenbefall mit über fünf befallenen Lymphknoten in etwa 70 % der Fälle auch das kontralaterale Kompartiment betroffen ist, sodass in solchen Fällen eine laterale Kompartimentresektion erfolgen sollte (Machens et al. 2009). Mediastinale Lymphknotenmetastasen sind beim pSDCa insgesamt selten (DGAV 2012). Eine mediastinale Kompartimentresektion wird daher nur bei hochgradigem Verdacht bzw. bekanntem mediastinalem Lymphknotenbefall und fehlendem Hinweis auf Fernmetastasen durchgeführt.

Mögliche operationsspezifische Risiken der Lymphknotendisektion sind die postoperative Lymphfistel, postoperative passagere bzw. permanente Hypokalzämien, Nervenverletzungen sowie auch das Schulterarmsyndrom nach lateraler Kompartimentresektion. Nach vollständiger Thyreoidektomie und postoperativem Zufallsbefund eines pSDCa bzw. pMCA wird daher aufgrund des operativen Risikos eine nur prophylaktische Lymphknotendisektion nicht empfohlen. Eine Nachoperation ist nur dann indiziert, wenn aufgrund klinischer bzw. laborchemischer Befunde der dringende Verdacht auf Lymphknotenmetastasen besteht (DGAV 2012).

1.2.7.3 Radiojodtherapie

Bei Nachweis eines pSDCa kann nach erfolgter Thyreoidektomie und Jod-aufnehmendem Tumor zusätzlich eine ablative Radiojodtherapie (RJT) erfolgen (DGN 2015). Die Durchführung dieser hat das Ziel, verbliebenes Schilddrüsengewebe bzw. Mikrometastasen zu beseitigen und damit die Rezidivrate zu senken (Handkiewicz-Junak et al. 2007).

Für die Indikationsstellung zur Durchführung einer RJT dient die ATA-Risikostratifizierung (S. 15, Haugen et al. 2016). Bei Niedrig-Risiko Patienten gemäß ATA-Risikostratifizierung muss keine routinemäßige RJT erfolgen. Diese sollte nur in speziellen Fällen bei Vorhandensein eines hohen Rezidivrisikos bzw. aggressivem histologischen Subtyp durchgeführt werden (Haugen et al. 2016). Dies bedeutet, dass bei einem unifokalem pMCA postoperativ prinzipiell keine RJT erfolgen muss, da auch nicht immer eine komplette Thyreoidektomie indiziert ist (Ito et al. 2010). Das multifokale pMCA gehört zur Niedrig-Risiko Gruppe, sodass bei Fehlen von ungünstigen Faktoren ebenfalls keine routinemäßige RJT indiziert ist (Haugen et al. 2016).

Bei den Patienten mit mittlerem sowie hohem Risiko gemäß ATA-Risikostratifizierung sollte jedoch eine RJT nach erfolgter Thyreoidektomie erfolgen (Haugen et al. 2016). In speziellen Fällen kann die RJT auch alternativ zur Nachoperation durchgeführt werden, z. B. bei Vorliegen eines kleinen Schilddrüsenrestes nach vorangegangener Operation mit postoperativ kontralateraler Rekurrensparese und fehlendem Hinweis auf residuales Tumorgewebe bzw. Lymphknotenmetastasen (Bal et al. 2003). In der Literatur finden sich auch Studien, in denen alternativ zur Komplettierungs-Thyreoidektomie eine Radiojodablation des verbliebenen Schilddrüsenlappens durchgeführt wurde mit Nachweis eines vergleichbaren Langzeit-Outcome hinsichtlich Rezidivrate und krankheitsfreiem Überleben (Santra et al. 2011). Daher wäre die RJT eine mögliche Alternative bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko zur Durchführung einer Komplettierungs-Operation besteht.

Die RJT wird zwei bis drei Wochen nach der Operation initiiert, um zunächst eine TSH-Stimulation auf über 30 mU/l zu erreichen. Hierdurch kann eine optimale Ablation des verbliebenen Schilddrüsenorgans gewährleistet werden (DGN 2015). Daher ist ein postoperativer Verzicht auf eine Hormonsubstitution zur Steigerung der endogenen TSH-Stimulation notwendig. Zudem ist bis zur Durchführung der RJT auf eine Jod-arme Diät mit Meiden von zum Beispiel Fisch oder Jodsalz sowie auch Vitaminpräparaten mit Jod und jodhaltigen Medikamenten wie zum Beispiel Amiodaron zu achten. Ebenfalls sollte die Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel vermieden werden (s. 1.2.5.4). Alternativ zur Hormonkarenz kann die TSH-Stimulation durch rekombinanten humanen TSH (Thyrotropin) herbeigeführt werden (DGN 2015).

Im Rahmen der RJT wird oral bzw. intravenös verabreichtes radioaktives ¹³¹Jod vom Schilddrüsenorgans bzw. Jod-resorbierendem Gewebe aufgenommen und gespeichert. Beim Zerfall von Radiojod werden hauptsächlich β -Strahlung sowie auch γ -Strahlung freigesetzt. Dadurch erfolgt eine selektive intensive Bestrahlung des Zielgewebes mit sehr hohen Herddosen im Schilddrüsenrestgewebe (>300 Gy) bzw. in Schilddrüsenkarzinometastasen (>100 Gy) bei vergleichsweise geringer Strahlenexposition des übrigen Körpers (Blutdosis <2 Gy). Die RJT erfolgt standardgemäß mit einer Aktivität zwischen 1 und 3,7 GBq ¹³¹Jod. Die ablativ-aktive Aktivität ist hierbei abhängig von dem vorher bestimmten ¹³¹Jod-Uptake über 24 Stunden, dem Tumorstadium, dem Hinweis auf verbliebenes Tumorgewebe sowie der Ausdehnung des verbliebenen Schilddrüsenrestes (DGN 2015). Der Nachweis von sehr hohen Uptake-Werten ist als Hinweis auf größere Mengen von Restschilddrüsenorgans zu werten, weshalb ggf. eine Re-Operation zu diskutieren ist (DGN 2015).

Bei Nachweis eines Rezidivs eines pSDCa im Rahmen der Nachsorge erfolgt die RJT in identischer Weise, jedoch werden höhere Aktivitäten mit 4-11 GBq appliziert, insofern keine Re-Operation durchgeführt wird (DGN 2015).

Prinzipiell wird die RJT in dreimonatigen Abständen durchgeführt und umfasst eine oder mehrere Therapien. Mögliche Nebenwirkungen der RJT sind passagere Blutbildveränderungen mit Leuko- und Thrombozytopenie in Abhängigkeit von der Therapie-Aktivität, passagere Gastritis,

chronische Entzündung der Speicheldrüsen, Rötung sowie schmerzhafte Schwellung im Halsbereich sowie ein erhöhtes Risiko für Karies (DGN 2015). Mögliche Spätfolgen können Zweitmalignome, eine Knochenmarksdepression, ein früheres Einsetzen der Menopause oder Azoospermie sein (DGN 2015).

Nach Abschluss der Behandlung erfolgt die lebenslange Hormonbehandlung mit L-Thyroxin in einer Dosierung von bis zu 250 µg/Tag. Hierdurch wird zum einen die fehlende Schilddrüsenfunktion substituiert und zum anderen die hypophysäre TSH-Sekretion supprimiert, da diese als ein potentieller Tumorwachstumsfaktor angesehen wird (DGN 2015).

1.2.7.4 Weitere Therapiemöglichkeiten

Bei einem pSDCa kommt die Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie meist erst als palliative Maßnahme bei therapieresistentem, diffus metastasierendem Schilddrüsenkarzinom in Frage. Die Durchführung derselben ist aufgrund der geringen Radiosensitivität nur dann ein möglicher Therapieversuch, wenn ein verbliebener Tumorrest des pSDCa nicht durch eine operative Nachresektion oder eine RJT behandelt werden kann bzw. bei Vorhandensein von Fernmetastasen. Je nach Tumormasse ist die Applikation von Dosen zwischen 50-70 Gy notwendig. In einer Arbeit von Brierley und Tsang (1999) wurde beschrieben, dass die Lokalrezidivrate mithilfe einer adjuvanten perkutanen Strahlentherapie bei differenzierten pT4-Tumoren gesenkt werden kann.

Als Chemotherapeutikum kann Doxorubicin bei einigen Tumoren als Strahlensensibilisator wirken und könnte demnach für Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung zusätzlich zur externen Bestrahlung in Betracht gezogen werden (Haugen et al. 2016). Doxorubicin wird als Monotherapie mit einer Dosis von 10 mg/m² wöchentlich bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von maximal 400 mg/m² verabreicht (Mann et al. 2005). Hierunter werden keine lebensverlängernden Wirkungen, jedoch in Einzelfällen passagere Remissionen beschrieben (Mann et al. 2005).

Für das lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Radiojod-refraktäre pSDCa sind seit mehreren Jahren die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Lenvatinib und Sorafenib im Rahmen der systemischen Therapie zugelassen (Oba et al. 2020). Eine Review-Arbeit mit detaillierter Meta-Analyse von Oba et al. zeigte, dass eine TKI-Therapie zu einem verbesserten progressionsfreien Überleben führt (2020). Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens oder gar eine Heilung sind jedoch nicht zu erwarten. Gemäß Oba et al. wird dem TKI Lenvatinib die höchste Rate an Therapieansprechen sowie progressionsfreiem Überleben zugesprochen (2020). Unter Berücksichtigung der nicht unerheblichen Nebenwirkungen der TKI-Therapie, wie Hand-Fuß-Syndrom und die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie mit Proteinurie, sollte die Therapieindikation jedoch interdisziplinär und unter expliziter Nutzen-Risiko-Abwägung gestellt werden (Oba et al. 2020, Spitzweg et al. 2015).

1.2.8 Nachsorge

Für den postoperativen Behandlungserfolg ist die regelmäßige Kontrolle der Patienten durch regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen sehr wichtig. Hierdurch können Rezidive oder eine Metastasierung rechtzeitig entdeckt werden. Es wird beschrieben, dass sich 90 % aller Lokal- oder Fernmetastasen innerhalb der ersten 10 Jahre entwickeln (Kebebew und Clark 2000).

Die Nachsorgeuntersuchungen werden erst halbjährlich und nach fünf Jahren jährlich durchgeführt. Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen werden standardgemäß eine Anamnese, klinische Untersuchung, eine Kontrolle der Laborwerte mit Bestimmung des Tg-Spiegels im Serum sowie der Tg-Antikörper und eine Sonographie der Halsregion durchgeführt (Pfestroff et al. 2015). Zudem werden im Serum auch die peripheren Hormonparameter fT3 und fT4 bestimmt und im Verlauf beurteilt. Das Glykoprotein Tg ist ein Marker für die Syntheseleistung der Schilddrüse und wird normalerweise ausschließlich von Schilddrüsenzellen produziert. Der Tg-Spiegel im Serum ist daher im Rahmen der Nachsorge der sensitivste und spezifischste Marker zur Früherkennung von Tumorresten bzw. Rezidiven eines pSDCa (Spencer et al. 1999). Bei erhöhten Konzentrationen im Serum ist von Residuen, Rezidiven oder Metastasen auszugehen, da der Tg-Spiegel normalerweise nach erfolgreicher Ablation unterhalb der Nachweisgrenze liegt. Zur genauen Lokalisation dient eine ¹³¹Jod-Radiojod-Ganzkörperszintigraphie und Sonographie der Halsregion (Pacini 2002). Bei etwa 15-20 % der Patienten mit pSDCa wird ein erhöhter Tg-Wert ohne Nachweis eines organischen Korrelats beobachtet, wobei viele dieser Patienten in den weiteren Nachuntersuchungen oft ohne zusätzliche RJT oder chirurgische Behandlung keine weiteren Auffälligkeiten zeigen (Haugen et al. 2016).

Eine ¹³¹Jod-Ganzkörperszintigraphie erfolgt normalerweise planmäßig sechs bis acht Monate nach der RJT (Pfestroff et al. 2015). Im Rahmen der erstmaligen Untersuchung wird dabei der Erfolg der durchgeführten RJT kontrolliert (Dietlein et al. 2015). Eine zusätzliche Indikation zur Durchführung einer ¹³¹Jod-Ganzkörperszintigraphie im Rahmen der Nachsorge besteht bei Verdacht auf Rezidiv bzw. kontinuierlich ansteigendem Tg-Wert (Pfestroff et al. 2015).

Zudem besteht bei klinischen Auffälligkeiten zur weiteren Lokalisationsdiagnostik auch die Möglichkeit der Durchführung einer Computertomographie, einer Sonographie des Abdomens oder die Durchführung einer F-18-FDG-PET-Untersuchung (DGAV 2012).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Gemäß der zuletzt gültigen deutschen Leitlinie zur operativen Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen sollte bei einem pSDCa mit einer Tumorgröße >10 mm sowie bei metastasierten bzw. organkapselüberschreitendem Wachstum eine totale Thyreoidektomie erfolgen. Demgegenüber wird bei dem Befund eines pMCa mit ≤10 mm Tumorgröße eine Hemithyreoidektomie der tumortragenden Seite als ausreichend erachtet (DGAV 2012). Die Empfehlungen der deutschen Leitlinie wurden unter anderem in Anlehnung an die damals gültigen Empfehlungen der ATA getroffen und sind aktuell in Bearbeitung. Die amerikanische Leitlinie

wurde im Jahre 2015 aktualisiert und empfiehlt bei einer Primärtumorgröße <10 mm ohne extrathyreoidale Infiltration und fehlendem klinischen Hinweis für Lymphknotenmetastasen ebenfalls die Durchführung einer alleinigen Hemithyreoidektomie (Haugen et al. 2016). Bei bekanntem häufig indolentem Verlauf der pSDCa wird zudem sogar bei Primärtumorgrößen von 10 - 40 mm ohne Nachweis einer extrathyroidalen Infiltration und fehlenden Hinweis für Lymphknotenmetastasen eine Hemithyreoidektomie als ausreichend betrachtet (Haugen et al. 2016). In diesem Zusammenhang beschreiben Lee et al. (2011), dass pMCa mit einem Tumordurchmesser ≤ 7 mm seltener zentrale Lymphknotenmetastasen, Organkapselinfiltrationen sowie lymphovaskuläre Manifestationen aufweisen, sodass von den Autoren das Herabsetzen des Referenzwertes der Tumorgröße papillärer Mikrokarzinome von 10 mm auf 7 mm empfohlen wurde.

Ungeachtet dieser Daten sowie der bestehenden Empfehlungen der ATA bleibt nach alleiniger Durchführung einer Hemithyreoidektomie ein relevantes Risiko eines zusätzlichen Tumorbefalls des kontralateralen Schilddrüsenlappens im Sinne eines bilateralen Tumorbefalls (Pasiaka et al. 1992). Daher wird das optimale Vorgehen bei einer solchen Befundkonstellation unverändert kontrovers diskutiert, da die betroffenen Patienten mit einer alleinigen Hemithyreoidektomie aus onkologisch-chirurgischer Sicht ggfs. untertherapiert wären.

Das Risiko eines solchen bilateralen Tumorbefalls wird in der aktuellen Literatur unterschiedlich angegeben. So wird die Inzidenz für das Auftreten eines bilateralen Tumorbefalls bei Vorliegen einer Multifokalität, also mehreren Schilddrüsenknoten mit Nachweis eines pSDCa im bereits resezierten Schilddrüsenanteil, von Mazeh et al. (2011) mit über 71 % angegeben, wohingegen Koo et al. (2010) eine Inzidenz von nur 16,7 % beschreiben.

Vor diesem Hintergrund gilt es Prädiktoren zu identifizieren, welche auf einen kontralateralen Tumorbefall bei primärem Tumornachweis in nur einem Schilddrüsenlappen hinweisen, da somit eine Thyreoidektomie bzw. Komplettierungsoperation notwendig werden könnte.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, anhand einer retrospektiven Datenanalyse von Patient*innen mit einem pSDCa, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2017 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen operiert wurden, entsprechende Prädiktoren für eine Bilateralität zu identifizieren. Dabei wurden die Parameter Geschlecht, Alter, Tumorgröße, Operationsmethode, Komplikationen, Histopathologie, Multifokalität, Bilateralität sowie das Auftreten von Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen oder eines Rezidivs hinsichtlich ihrer Inzidenz sowie ihres prädiktiven Charakters in Bezug auf oben erläuterten Sachverhalt detailliert analysiert.

Je nach Risikokonstellation könnte dadurch das chirurgische Ausmaß der Schilddrüsenresektion entsprechend patientengerecht angepasst werden.

2 Patienten und Methodik

2.1 Datenerfassung und Patientenkollektiv

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse von Patientinnen der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen aus der Zeit vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2017 durchgeführt, bei denen die Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms festgestellt wurde. Die Daten wurden aus der klinikinternen Patientendatenplattform ixserv (Version R 21.2 / Hersteller ixmid GmbH) erhoben. Dabei wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die entweder primär eine Thyreoidektomie oder im Anschluss an eine Hemithyreoidektomie eine Komplettierungsoperation erhalten haben. Hiermit wurde gewährleistet, dass nur Patienten in die Studie aufgenommen wurden, deren histopathologische Daten aus der gesamten Schilddrüse vorliegen, um die primäre Frage der Bilateralität von pSDCa untersuchen zu können. Ein weiterer wichtiger Faktor zur genauen Evaluation war zudem die Primärtumorgröße. Daher wurden Patienten ohne exakte Angabe hinsichtlich der Tumorgröße ausgeschlossen. Insgesamt wurden im oben genannten Zeitraum 130 Patienten an einem pSDCa operiert, von denen 7 aufgrund oben genannter Kriterien ausgeschlossen wurden. Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie bestand demnach aus 123 Patienten. Die eingeschlossenen Patienten mit vollständigen Daten machten so 94,6 % des gesamten Kollektivs im oben genannten Zeitraum aus.

Die Dokumentation und Erfassung der Daten erfolgten anonymisiert mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2016 (Version 2111 / Microsoft Office Professional Plus). Hierbei wurden die unter 1.3 genannten Parameter erhoben. Bei Nachweis von mehr als einem malignen Schilddrüsenknoten in dem primär befallenen Schilddrüsenlappen wurde dieser als multifokal definiert. Ein bilaterales pSDCa wurde definiert als das Vorkommen von Tumorknoten in beiden Schilddrüsenlappen. Zudem wurden die Fälle nochmals zur weiteren Abgrenzung, anlehnend an die aktualisierten Therapieempfehlungen der amerikanischen Leitlinie, gemäß der Primärtumorgrößen von ≥ 10 mm bzw. < 10 mm unterteilt (Haugen et al. 2016).

Angelehnt an die Analyse von Lee et al. (2011), bei der pMCA mit einem Tumordurchmesser ≤ 7 mm seltener zentrale Lymphknotenmetastasen, Organkapselinfiltrationen sowie lymphovaskuläre Manifestationen aufwiesen, wurden die Primärtumorgrößen zur weiteren Analyse nochmals in ≥ 7 mm bzw. < 7 mm unterteilt.

2.2 Statistische Analyse

Die Analyse und statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels KNIME (Version 4.3.1 / KNIME AG). Dies ermöglichte die Vorverarbeitung, Analyse sowie auch die Visualisierung von Daten.

Nach Einfügen der erhobenen Daten in KNIME erfolgte die Präprozessierung der Daten mittels der KNIME-Knoten. Durch die KNIME-Knoten können einzelne Aufgaben ausgeführt

und dargestellt werden. Hierdurch konnten die erhobenen Daten entsprechend der gestellten Fragestellungen aggregiert, sortiert, gefiltert sowie miteinander verbunden werden. Die Datenflüsse konnten dadurch gleichzeitig visuell dargestellt und einige bzw. alle Analyseschritte selektiv ausgeführt werden. Die Workflows blieben hiermit langfristig nachvollziehbar. Die finalen statistischen Tests wurden mittels R-Plugin-Knoten (R 3.4.4.) durchgeführt.

Zur Überprüfung des linearen Zusammenhangs bei kontinuierlichen Datenwerten wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient (r) angewendet. Dieser kann Werte zwischen +1 und -1 annehmen, wobei die Werte bei +1 bzw. -1 positiv bzw. negativ linear voneinander abhängen und bei 0 keinen linearen Zusammenhang zueinander haben. Bei nicht zueinander linearen Daten bzw. schiefverteilten Daten wurde der nicht parametrische Rangsummentest nach Kendall angewendet. Bei Vergleichen zwischen zwei Gruppen mit kontinuierlichen Werten wurde der Rangsummentest nach Wilcoxon angewendet. Hiermit konnte überprüft werden, ob sich die Werte zweier voneinander unabhängiger Gruppen bzgl. des Medians unterscheiden. Bei dichotomen Merkmalen mit nur zwei möglichen Ausprägungen wurde der Binomialtest angewendet. Wenn möglich wurde weitestgehend der Signifikanztest auf Unabhängigkeit mittels exaktem Test nach Fisher durchgeführt. Der globale Signifikanzlevel wurde hierbei für $\alpha=5\%$ gesetzt. Zur Beschreibung der Daten wurden der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SA) angegeben.

Die Erstellung der Abbildungen erfolgte mittels KNIME 4.3.1 bzw. Microsoft Excel 2016 (Version 2111/ Microsoft Office Professional Plus). Die statistische Analyse und Bewertung erfolgte im Institut für medizinische Bioinformatik der Universitätsmedizin Göttingen in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. phil. nat. Manuel Nietert.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlechterverteilung des pSDCa

Im Rahmen der Auswertung der epidemiologischen Daten ergab die Analyse der Geschlechterverteilung ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten eines pSDCa beim weiblichen Geschlecht. Insgesamt waren mit einer Anzahl von 86 Patienten, mehr als zwei Drittel der betroffenen Patienten Frauen (Abbildung 5). So waren im vorliegenden Kollektiv 69,9 % der betroffenen Patienten weiblichen und 30,1 % männlichen Geschlechts (Abbildung 5). Andere Geschlechter waren nicht vorliegend und wurden entsprechend nicht berücksichtigt.

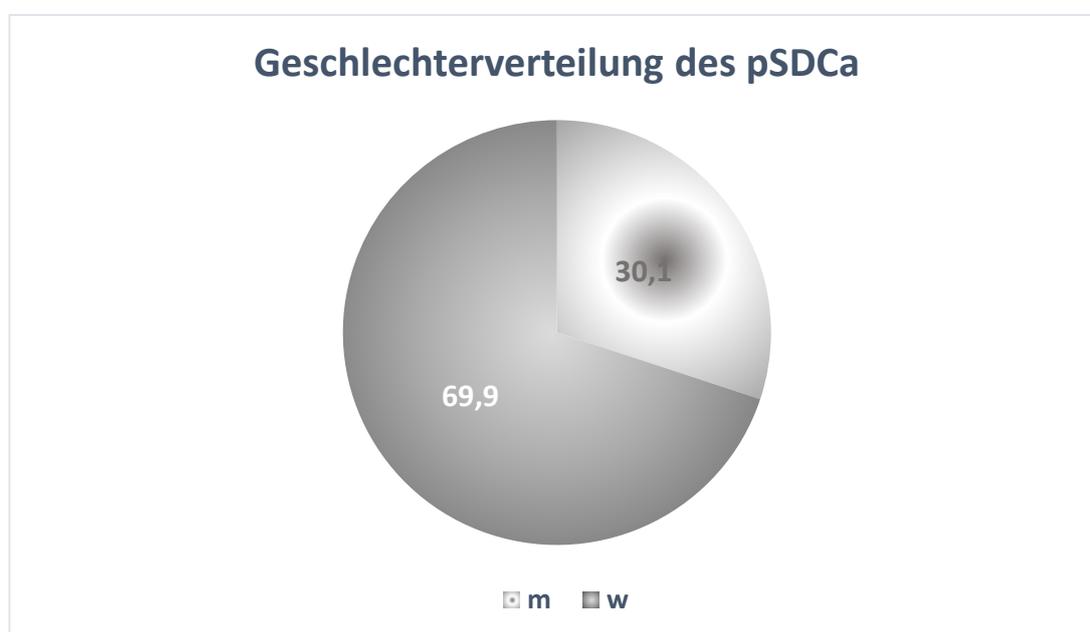


Abbildung 5: Kreisdiagramm der Geschlechterverteilung beim pSDCa (Angaben in Prozent; m: männlich; w: weiblich).

In der Folge wurde die Tumorgöße mit dem Geschlecht korreliert. Bei der isolierten Betrachtung des weiblichen Geschlechts war das Auftreten von Tumoren mit ≥ 10 mm Tumorgöße mit 58 Patienten (67 % des weiblichen Kollektivs) im Vergleich zum pMCa mit 28 Patienten signifikant erhöht ($p=0,0016$; Abbildung 6).

Bei den männlichen Patienten zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Tumorgöße. So wiesen 57 % der männlichen Patienten eine Tumorgöße von ≥ 10 mm (21 Patienten) während bei 43 % (16 Patienten) eine Tumorgöße < 10 mm beobachtet wurde ($p=0,5114$; Abbildung 6).

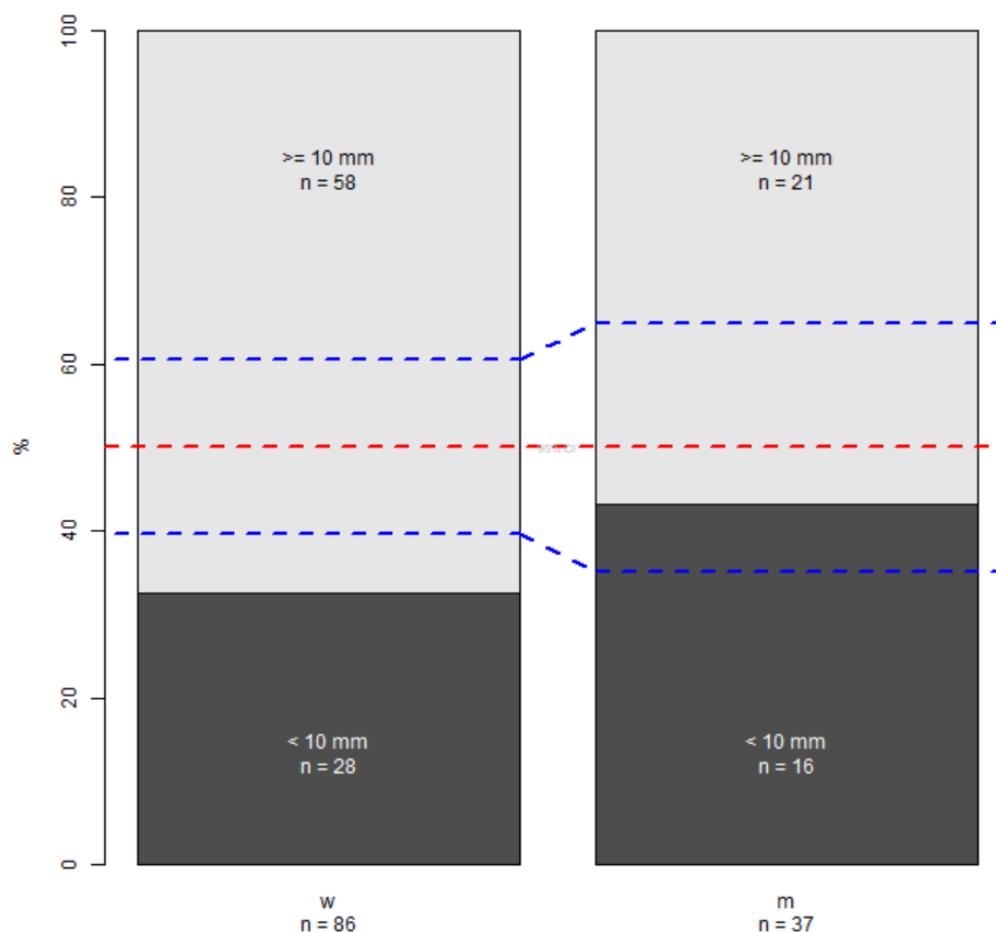


Abbildung 6: Gestapeltes Säulendiagramm der Tumorgröße in Bezug zum Geschlecht (w: weiblich; m: männlich; n: Anzahl an Patienten; y-Achse: prozentualer Anteil innerhalb des Geschlechts). Die gestrichelte blaue Linie gibt das 95%- Konfidenzintervall innerhalb der Geschlechter wieder.

Das breitere Konfidenzintervall (CI) bei dem männlichen Geschlecht ist bedingt durch die kleinere Stichprobengröße (95% CI 0,27-0,61). Beim weiblichen Geschlecht beträgt der CI 0,23-0,44.

Bei einem Gesamtkollektiv von 123 Patienten konnte bei 79 ein Tumor ≥ 10 mm und bei 44 ein Tumor < 10 mm, entsprechend einem pMCA nachgewiesen werden. Zusätzlich zu der bereits beschriebenen isolierten Betrachtung innerhalb eines Geschlechts wurde die Geschlechterverteilung innerhalb des Gesamtkollektivs analysiert. Parallel zu dem insgesamt erhöhten Anteil an Frauen mit einem pSDCa ist auch die Rate im Gesamtkollektiv mit einem Tumor ≥ 10 mm mit einem Anteil von 47 % beim weiblichen Geschlecht erhöht. Der prozentuale Anteil von Tumoren mit < 10 mm Tumorgröße beträgt im Gesamtkollektiv bei Frauen 23 % und bei Männern 13 %.

3.2 Altersverteilung des pSDCa

Insgesamt lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose eines pSDCa bei $51,3 \pm 17,4$ Jahren. Das minimale Alter betrug hierbei 23 Jahre und das maximale Alter 88 Jahre. Die Korrelation mit dem Patientenalter wurde hinsichtlich der Tumorgröße (Tumordurchmesser <10 mm vs. ≥ 10 mm) nochmals differenziert analysiert (Abbildung 7). Bei insgesamt 44 Patienten (35,8 %) zeigte sich ein Tumor mit <10 mm Tumorgröße, entsprechend einem pMCa und bei 79 Patienten (64,2 %) ein pSDCa mit einer Tumorgröße von ≥ 10 mm. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einem pMCa betrug das Durchschnittsalter 57,3 Jahre ($SA \pm 15,5$) und bei den Patienten mit ≥ 10 mm Tumorgröße 48 Jahre ($SA \pm 17,6$). Das pMCa zeigte hierbei kein signifikant gehäuftes Vorkommen in einer bestimmten Altersklasse. Demgegenüber fanden sich Tumore mit ≥ 10 mm Tumordurchmesser interessanterweise signifikant häufiger bei jüngeren Patienten ($p = 0.00274$).

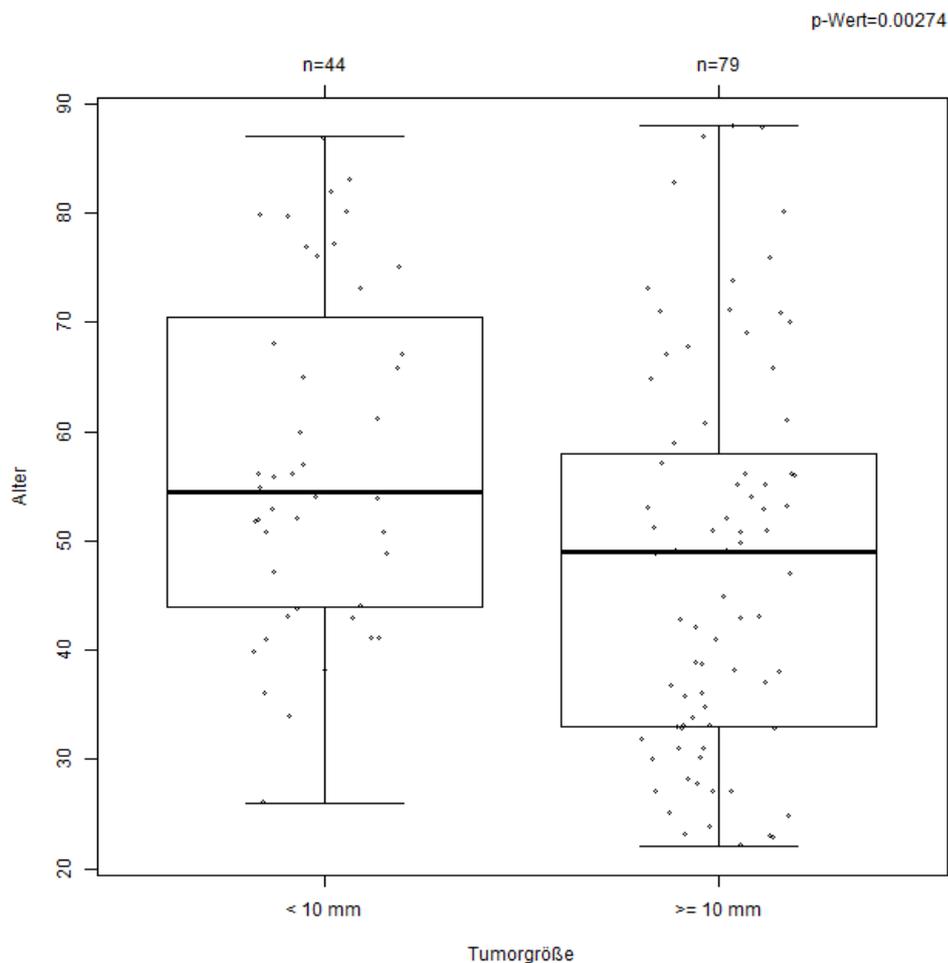


Abbildung 7: Boxplot der Altersverteilung der Patienten in Korrelation mit der Tumorgröße (x-Achse: Tumorgröße unterteilt in <10 mm und ≥ 10 mm; y-Achse: Alter der Patienten; n: Anzahl an Patienten innerhalb der Gruppe; dicke schwarze Linie: Durchschnittsalter innerhalb der Gruppe).

3.3 Korrelation von Tumorgröße und Operationsmethode

Im gesamten Patientenkollektiv wurde bei 64,3 % der Patienten eine primäre totale Thyreoidektomie (TT) durchgeführt (n=79). Eine Komplettierungs-Thyreoidektomie (KT) nach erfolgter Hemithyreoidektomie wurde bei postoperativem Zufallsbefund eines pSDCa >10 mm, Verdacht auf Vorhandensein weiterer Tumorformationen im kontralateralen Schilddrüsenlappen oder inkompletter Entfernung des pSDCa indiziert. Diese wurde bei 35,7 % des Gesamtkollektivs durchgeführt (n=44). Unabhängig von der Operationsmethode waren bei der Mehrheit der Patienten eine Tumorgröße von ≥ 10 mm nachzuweisen (64,3 %; n = 79, Abbildung 8).

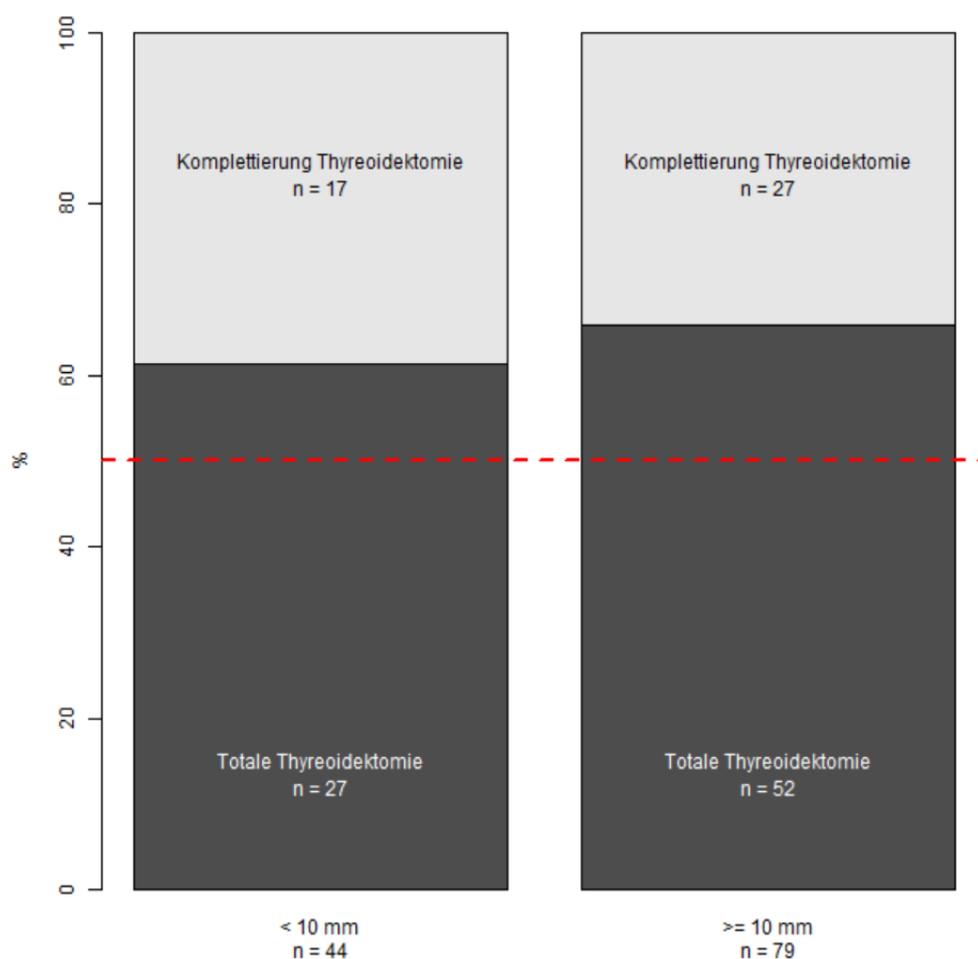


Abbildung 8: Gestapeltes Säulendiagramm der Korrelation von Tumorgröße und Operationsmethode

(x-Achse: Aufteilung nach Tumorgröße, y-Achse: prozentualer Anteil der Operationsmethode; n: Anzahl an Patienten; hellgrau: Komplettierungs-Thyreoidektomie, dunkelgrau: Totale Thyreoidektomie).

Die Tumorgröße wurde zusätzlich gesondert nach der Operationsmethode betrachtet. Hierbei wurde bei einem pSDCa mit ≥ 10 mm Tumorgröße signifikant häufiger eine primäre TT (n=52) durchgeführt (p=0,0066; Abbildung 8). Eine KT bei größeren Tumoren ≥ 10 mm musste bei 34 % der Patienten mit einem pSDCa durchgeführt werden (n=27). Bei insgesamt 44 Patienten

zeigte sich der Nachweis eines Tumors mit <10 mm Tumorgroße entsprechend einem pMCa. Die Verteilung der Operationstechnik bei einem pMCa zeigte hierbei keinen signifikanten Unterschied ($p=0,1742$). Im gesamten Kollektiv machte hierbei das pMCa einen Anteil von 34 % bei TT und 39 % bei KT aus.

3.4 Histologische Charakteristika

Bei 87 % ($n=107$) des Gesamtkollektivs wurde in der histopathologischen Untersuchung ein klassisches pSDCa diagnostiziert.

Demgegenüber fand sich bei 13 % ($n=16$) eine follikuläre Variante des pSDCa, entsprechend einem sogenannten Lindsay-Tumor. Hiervon zeigten 87,5 % ($n=14$) ein unilaterales Tumorbefallsmuster und lediglich 12,5 % ($n=2$) einen bilateralen Befall. Die follikuläre Variante zeigte daher kein signifikant erhöhtes Auftreten eines bilateralen pSDCa. Da im Rahmen der histopathologischen Untersuchung der Schilddrüse nicht bei allen Präparaten auf die genaue histologische Variante des pSDCa eingegangen wurde, ist die Aussagekraft des Anteils der histologischen Subtypen des pSDCa in unserem Patientenkollektiv jedoch limitiert.

Zudem wurde bei 4,9 % des Gesamtkollektivs ($n=6$) additiv eine Thyreoiditis, also eine entzündliche Mitreaktion der Schilddrüse, beschrieben. Hiervon war das pSDCa bei 5 Patienten unilateral und bei einem Patienten bilateral organisiert. Eine Thyreoiditis war somit nicht signifikant mit einem bilateralen pSDCa assoziiert. 83,3 % aller Patienten mit einer Thyreoiditis hatten eine Tumorgroße ≥ 10 mm ($n=5$).

3.5 Korrelation von Tumorgroße mit der Tumorverteilung

Abbildung 9 zeigt die Primärtumorgroße in Korrelation zu bilateraler sowie unilateraler Verteilung des pSDCa. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde bei insgesamt 26 Patienten ein bilaterales pSDCa nachgewiesen. Dies machte einen Anteil von 21,1% des Gesamtkollektivs aus. Der Großteil der Tumoren war daher unilateral organisiert und wurde bei insgesamt 97 Patienten nachgewiesen. Dabei fällt an dem Streudiagramm auf, dass die Tumorgroße der unilateralen Tumore häufiger bei bis ca. 20 mm Tumorgroße vorkommen. Die Primärtumorgroße der bilateralen Tumore war im vorliegenden Kollektiv im Vergleich insgesamt größer (Abbildung 9).

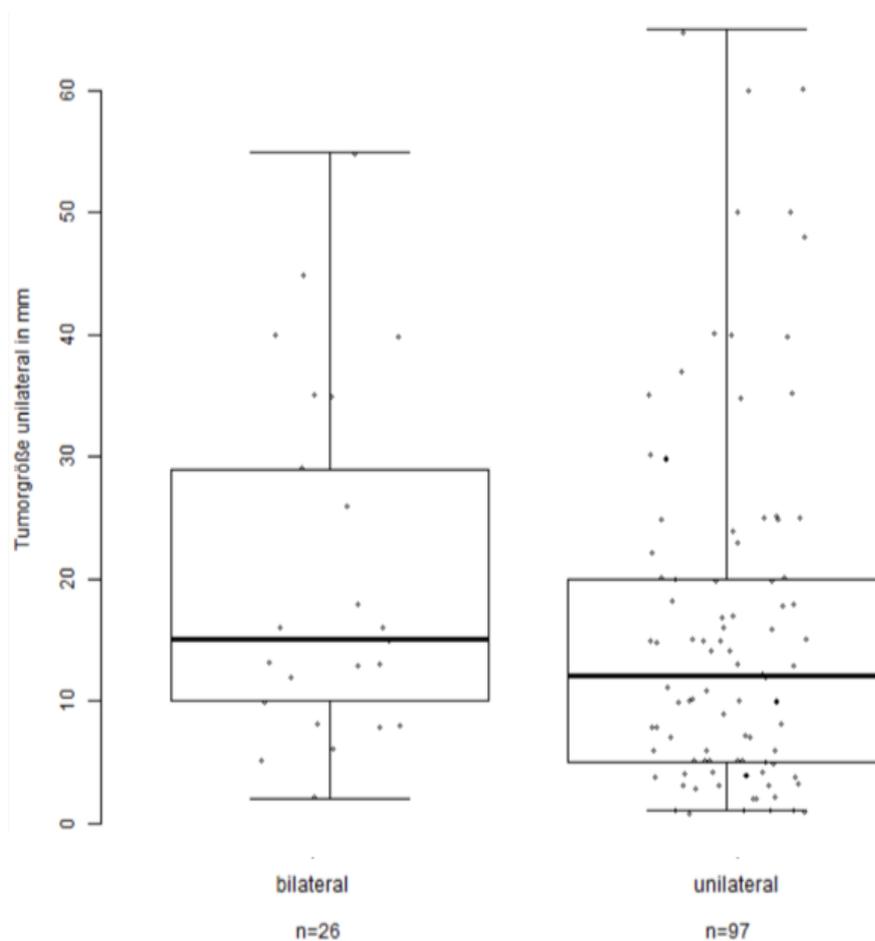


Abbildung 9: Boxplot der Korrelation der Tumorverteilung mit der TumorgroÙe (x-Achse: Tumorverteilung in bilateral und unilateral; y-Achse: TumorgroÙe in mm; n: Anzahl an Patienten).

Zudem konnte im vorliegenden Kollektiv beobachtet werden, dass in der Gruppe mit ≥ 10 mm PrimärtumorgroÙe der durchschnittliche Tumordurchmesser $23,6 \pm 13,7$ mm betrug. Demgegenüber war der durchschnittliche Tumordurchmesser in der Gruppe mit einer PrimärtumorgroÙe von < 10 mm bei $4,5 \pm 2,3$ mm.

Nachfolgende Abbildung zeigt den Anteil aller bilateral verteilten Tumore unterteilt nach der PrimärtumorgroÙe (Abbildung 10). Im Gesamtkollektiv war der Anteil bilateraler Tumore signifikant häufiger, wenn die PrimärtumorgroÙe ≥ 10 mm betrug ($p=0,004$). Hierbei zeigte sich bei dem Kollektiv mit dem Nachweis einer bilateralen Verteilung eines pSDCa bei 76,9 % ($n=20$) der Patienten eine PrimärtumorgroÙe von ≥ 10 mm TumorgroÙe, während bei einer PrimärtumorgroÙe von < 10 mm nur in 23,1 % der Fälle ein bilaterales pSDCa beobachtet wurde ($n=6$).

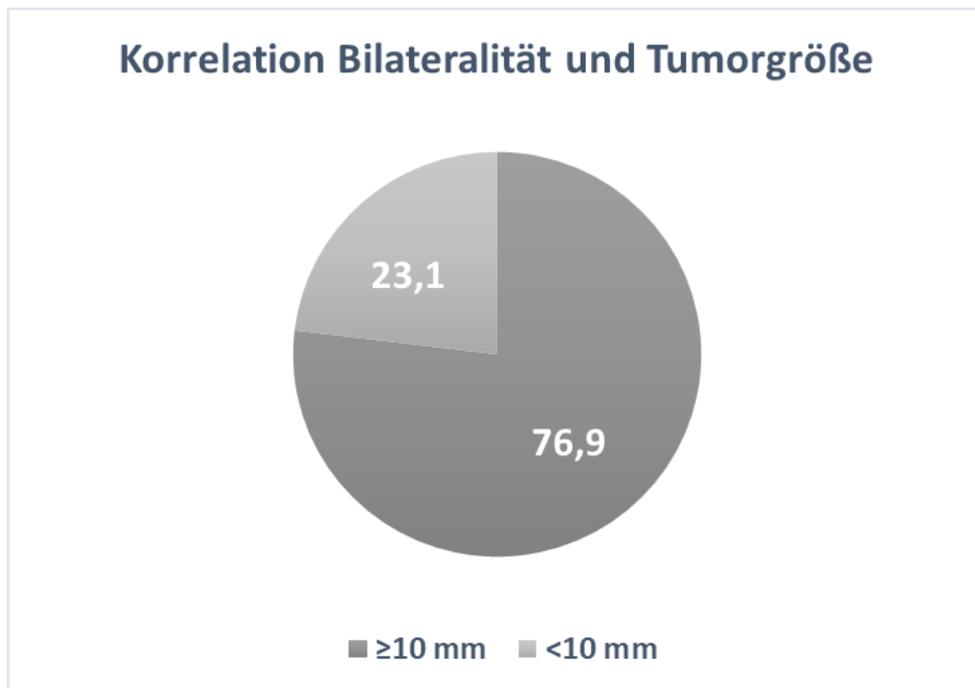


Abbildung 10: Kreisdiagramm Korrelation Bilateralität und Tumorgröße (Patientenkollektiv mit bilateralen Tumoren; dunkelgrau Primärtumorgröße ≥ 10 mm; hellgrau Primärtumorgröße < 10 mm; Angaben in Prozent).

3.5.1 Korrelation von Tumorverteilung und Multifokalität

Von den unilateral verteilten Tumoren war der Großteil mit 91,7 % (n=88) unifokal organisiert während der Großteil der bilateralen Tumore mit 96,2 % (n=25) gleichzeitig auch multifokal organisiert war (Abbildung 11). Nur in einem Fall zeigte sich ein pSDCa in beiden Schilddrüsenlappen mit jeweils einer Raumforderung, sodass dieser als ein unifokal verteiltes, jedoch bilaterales pSDCa bewertet wurde. Bei 8 Patienten konnte ein multifokales pSDCa mit mehreren Raumforderungen in einem Schilddrüsenlappen nachgewiesen werden (8,3 %). Diese waren demnach nicht bilateral verteilt.

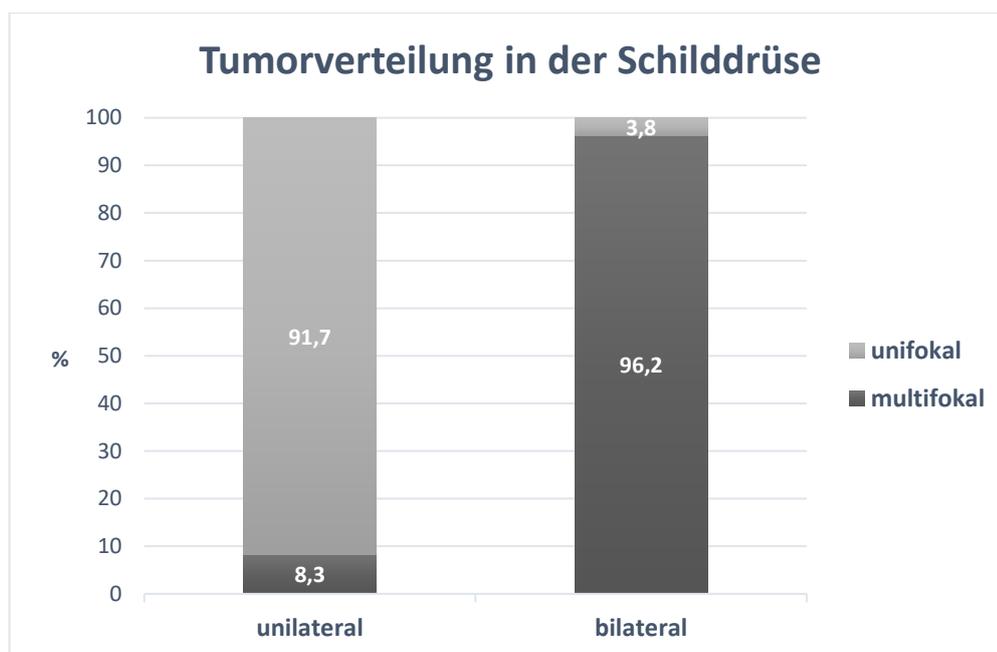


Abbildung 11: Gestapeltes Säulendiagramm der Tumorverteilung in der Schilddrüse (x-Achse: Tumorverteilung unterteilt in unilateral und bilateral; Legende: Unterteilung in multifokal und unifokal; y-Achse: Angaben der Tumorverteilung in Prozent).

Im Gesamtkollektiv konnte bei insgesamt 33 Patienten (26,8 %) ein multifokaler Tumor nachgewiesen werden. Hiervon wurde bei 75,8 % (n=25) ein bilateraler Tumor nachgewiesen. Insgesamt ist daher daraus zu schließen, dass bei Nachweis eines multifokalen Tumors die Wahrscheinlichkeit einer Bilateralität höher ist. Die Multifokalität des Primärtumors erwies sich also als ein positiver prädiktiver Faktor für ein bilaterales pSDCa ($p=5.022e-18$). Zudem konnte, wie bereits beschrieben, bei einer Primärtumorgröße ≥ 10 mm signifikant häufiger ein multifokaler Tumor nachgewiesen werden (n=26; $p=0,0013$).

3.6 Auftreten von Metastasen

Tabelle 2 gibt einen Überblick über das Auftreten von Metastasen eines pSDCa in Korrelation zur Primärtumorgröße sowie der Tumorverteilung innerhalb der Schilddrüse.

Bei insgesamt 41 Patienten wurden im Rahmen der Erstoperation zervikale Lymphknoten-Metastasen im Sinne von synchronen Lymphknoten-Metastasen festgestellt. Dies macht einen Anteil von 33,3 % des Gesamtkollektivs aus. Dabei hatte der Primärtumor bei 32 Patienten eine Primärtumorgröße ≥ 10 mm. Dies bedeutet, dass bei 40,5 % der Patienten mit einer Primärtumorgröße ≥ 10 mm synchrone Lymphknoten-Metastasen beobachtet wurden. Bei einer Primärtumorgröße < 10 mm machte dies einen Anteil von 20,5 % aus (n=9). Insgesamt war zu beobachten, dass der Großteil der Patienten mit synchronen Lymphknotenmetastasen mit einem Anteil von 78 % eine Primärtumorgröße von ≥ 10 mm aufwiesen (n=32).

Verglichen mit der Tumorverteilung innerhalb der Schilddrüse wurden bei 52,6 % der Patienten mit einem bilateralen pSDCa synchrone Fernmetastasen beobachtet. Bei einem unilateralem Primärtumor betrug dieser Anteil 52,5 %. Diese Berechnungen sind jedoch unabhängig von der Primärtumorgröße und nur auf die Lateralität bezogen. Auch sind die Prozentangaben bezogen auf das Kollektiv mit Nachweis von Lymphknoten-Metastasen und nicht auf das Gesamtkollektiv.

Tabelle 2: Auftreten von synchronen- und metachronen Lymphknotenmetastasen sowie Fernmetastasen in Korrelation mit der Tumorgröße eines pSDCa sowie der Tumorverteilung innerhalb der Schilddrüse.

Primärtumor Eigenschaft	Synchrone Lymph- knotenmetastasen n (%)	Metachrone Lymph- knotenmetastasen n (%)	Fernmetastasen n (%)
<10 mm (n=44)	9 (20,5)	4 (9,1)	2 (4,6)
≥10 mm (n=79)	32 (40,5)	23 (29,1)	9 (11,4)
bilateral (n=26)	10 (52,6*)	10 (38,5)	4 (25**)
unilateral (n=97)	31 (52,5***)	17 (20****)	7 (15,9*****)

n=Anzahl am Patientenkollektiv; in Klammern prozentualer Anteil an der Primärtumoreigenschaft; *Daten verfügbar für n=19; **Daten verfügbar für n=16; ***Daten verfügbar für n=59; ****Daten verfügbar für n=85; *****Daten verfügbar für n=44.

Der Nachweis metachroner Lymphknotenmetastasen war im Vergleich zu den synchronen Lymphknotenmetastasen insgesamt seltener. Hierbei wurde ein Trend für das Auftreten metachroner Lymphknotenmetastasen bei bilateralem Primärtumor sowie einer Tumorgröße von ≥ 10 mm beobachtet (Tabelle 2). Bei 38,5 % aller Patienten mit einem bilateralen pSDCa wurden metachrone Lymphknotenmetastasen beobachtet (n=10). Mit $p=0,0691$ wurde das Signifikanzniveau bei einem bilateralen Tumor jedoch nicht erreicht. Eine Primärtumorgröße ≥ 10 mm korreliert dagegen signifikant für das Auftreten metachroner Lymphknotenmetastasen ($p=0,0343$). Dies wurde bei 29,1 % der Patienten mit ≥ 10 mm Primärtumorgröße beobachtet (n=23). Innerhalb der Gruppe der Patienten mit metachronen Lymphknoten-Metastasen macht der Anteil an Patienten mit ≥ 10 mm Primärtumorgröße einen Anteil von 85,2 % aus.

Bezüglich des Nachweises einer Fernmetastasierung zeigte sich im Gesamtkollektiv bei insgesamt 10 Patienten der Nachweis von pulmonalen Metastasen sowie bei 4 Patienten eine ossäre Metastasierung und in einem Fall der V.a. eine zusätzliche hepatische Metastasierung. Hierbei wurde in 3 Fällen eine gleichzeitige ossäre sowie pulmonale Metastasierung beobachtet. Bei allen Patienten mit Nachweis einer Fernmetastasierung wurden auch Lymphknoten-Metastasen beschrieben. Der Großteil der Patienten mit Nachweis einer Fernmetastasierung hatte eine Primärtumorgröße ≥ 10 mm bzw. wies eine bilaterale Tumorverteilung, jedoch ohne Erreichen

eines Signifikanzniveaus. Insgesamt wurden bei 25 % aller Patienten mit einem bilateral verteilten pSDCa sowie bei 11,4 % der Patienten mit einer TumorgroÙe ≥ 10 mm Fernmetastasen beobachtet.

3.7 Papilläre Mikrokarzinome bis 7 mm TumorgroÙe

Wie bereits in der Einleitung erläutert, wurde angelehnt an die Aussage von Lee et al. (2011), dass pMCa mit einem Tumordurchmesser ≤ 7 mm seltener zentrale Lymphknotenmetastasen, Organkapselinfiltrationen sowie lymphovaskuläre Manifestationen aufweisen- das Patientenkollektiv zur weiteren Analyse nochmals nach den TumorgroÙen < 7 mm sowie ≥ 7 mm unterteilt. Dabei zeigte sich bei 34 Patienten eine PrimärtumorgroÙe von < 7 mm und bei 89 Patienten eine PrimärtumorgroÙe ≥ 7 mm. Die Patienten mit < 7 mm TumorgroÙe machten damit einen Anteil von 27,6 % des Gesamtkollektivs aus. Demgegenüber machte das pMCa mit insgesamt 44 Patienten des Gesamtkollektivs einen Anteil von 35,8 % aus.

Mit der neuen Fokussierung auf kleinere PrimärtumorgroÙen wurde zunächst die Altersverteilung der Patienten mit < 7 mm und ≥ 7 mm PrimärtumorgroÙe gegenübergestellt (Abbildung 12).

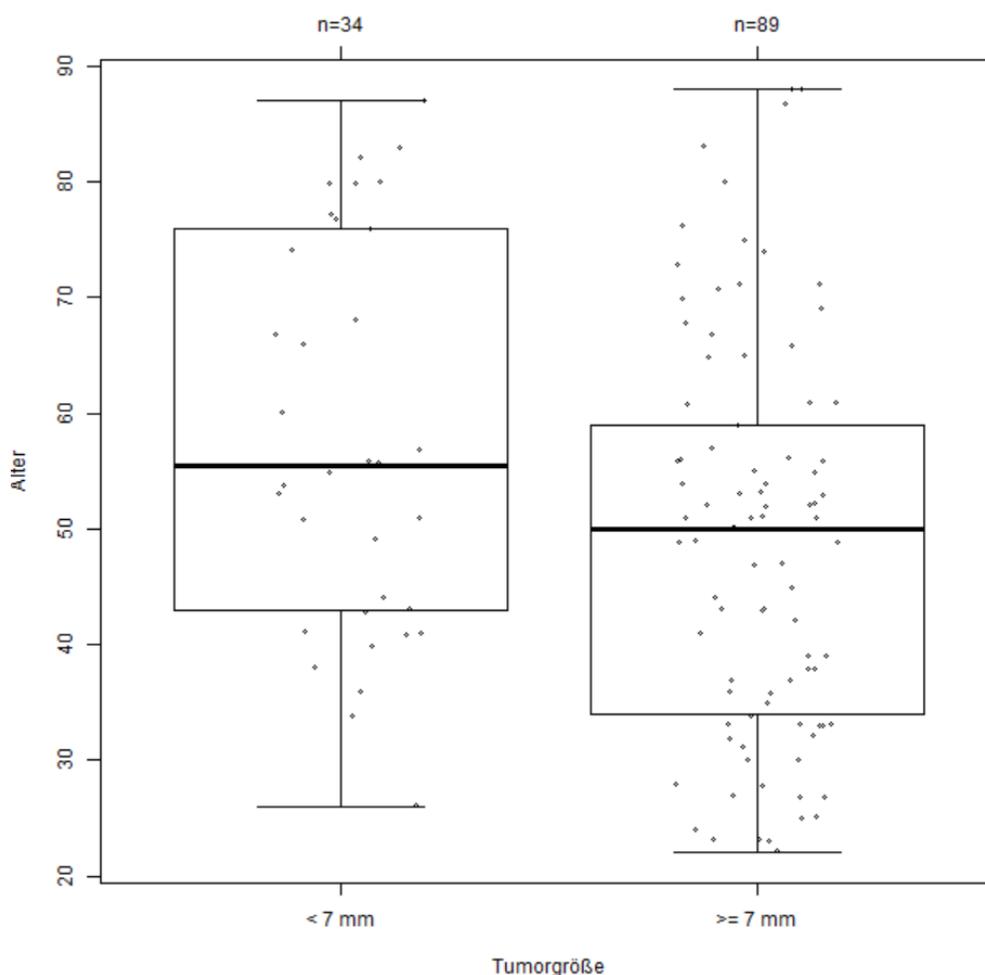


Abbildung 12: Boxplot der Altersverteilung der Patienten unterteilt in PrimärtumorgroÙe von < 7 mm und ≥ 7 mm (x-Achse: TumorgroÙe; y-Achse: Alter der Patienten; n: Anzahl an Patienten innerhalb der Gruppe).

Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation von Tumorgröße und Patientenalter mit häufigerem Auftreten einer Primärtumorgröße ≥ 7 mm bei jüngeren Patienten ($p= 0.0123$). Dies ist erwartungsgemäß vergleichbar mit der Auswertung mit dem Schwellenwert mit ≥ 10 mm Primärtumorgröße, wo ebenfalls ein signifikantes häufigeres Vorkommen bei jüngeren Patienten beobachtet wurde. Bei unter 7 mm Tumorgröße war die Altersverteilung nicht signifikant unterschiedlich.

Weitere bereits mit einem Schwellenwert von 10 mm analysierten Parameter wurden in der nachfolgenden Tabelle nochmals mit der Unterteilung nach einer Primärtumorgröße von <7 mm sowie ≥ 7 mm zusammengefasst.

Tabelle 3: Demographische sowie pathologische Charakteristika des pSDCa korreliert mit einer Primärtumorgröße <7 mm sowie ≥ 7 mm.

Parameter	Primärtumorgröße	Primärtumorgröße
	<7 mm	≥ 7 mm
	n (%)	n (%)
Anzahl Patienten (n=123)	34 (27,6)	89 (72,4)
Weibliches Geschlecht (n=86)	21 (24,4)	65 (75,6)
Primäre Totale Thyreoidektomie (n=79)	22 (27,8)	57 (72,2)
Bilateralität (n=26)	3 (11,5)	23 (88,5)
Synchrone Lymphknoten-Metastasen (n=41)	7 (17,1)	34 (82,9)
Metachrone Lymphknoten-Metastasen (n=27)	4 (14,8)	23 (85,2)
Fernmetastasen (n=11)	2 (18,2)	9 (81,8)

n= Anzahl an Patienten; in Klammern prozentualer Anteil des angegebenen Parameters.

Ein großer Anteil des Patientenkollektivs gehörte dem weiblichen Geschlecht an mit insgesamt 86 Patientinnen. Davon wurde bei 24,4 % der Patientinnen eine Tumorgröße <7 mm beschrieben (n=21). Demgegenüber wurde beim männlichen Geschlecht bei 13 Patienten mit insgesamt 35,1 % des männlichen Kollektivs eine Tumorgröße <7 mm beschrieben.

Insgesamt zeigte sich mit Reduzierung des Schwellenwertes auf 7 mm somit ein angestiegener Anteil des Patientenkollektivs mit größeren Tumoren. Demnach wurden bei insgesamt 79 Patienten eine primäre Totale Thyreoidektomie durchgeführt, wovon 57 Patienten (72,2 %) eine

Primärtumorgröße ≥ 7 mm hatten von vormals 52 Patienten mit einer Primärtumorgröße ≥ 10 mm.

Mit Reduzierung des Schwellenwertes wurde ebenso beobachtet, dass ein bilateral nachgewiesenes pSDCa signifikant häufiger bei Patienten mit einer Primärtumorgröße ≥ 7 mm zu beobachten war ($p= 0.0480$). Bei unter 7 mm Tumorgröße wurde lediglich bei 3 Patienten ein bilateraler Tumor nachgewiesen (11,5 %). Demgegenüber zeigte sich der Großteil der bilateralen Tumore mit 88,5 % bei ≥ 7 mm Tumorgröße ($n=23$).

Bezüglich der Metastasierung wurden keine signifikanten Veränderungen nach Fokussierung auf kleinere Primärtumorgrößen festgestellt (Vergleich Tabelle 2 und 3). Im Vergleich zum Schwellenwert von 10 mm Primärtumorgröße, zeigte sich bei Fokussierung auf eine Tumorgröße < 7 mm eine geringe Reduktion des Anteils synchroner Lymphknotenmetastasen auf 17,1 % von vormals 20,5 % ($n=7$ von vormals $n=9$). Hinsichtlich metachroner Lymphknotenmetastasen bzw. Fernmetastasen zeigten sich nach Reduktion des Schwellenwertes keine signifikanten Unterschiede.

4 Diskussion

In der zuletzt gültigen und aktuell in Überarbeitung befindlichen deutschen Leitlinie zur operativen Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen wird bei nicht-organüberschreitendem und nicht-metastasiertem pSDCa mit einer Primärtumorgröße von < 10 mm - entsprechend einem pMCa - eine Hemithyreoidektomie der betroffenen Seite als ein onkologisch ausreichender operativer Eingriff erachtet (DGAV 2012). Bei einer Primärtumorgröße von > 10 mm wird jedoch eine totale Thyreoidektomie empfohlen (DGAV 2012). Demgegenüber werden in der aktuell gültigen amerikanischen Leitlinie bei nicht-organüberschreitendem und nicht-metastasiertem pSDCa mit einer Primärtumorgröße von > 10 mm (10-40 mm) sowohl eine totale Thyreoidektomie als eben auch lediglich eine Hemithyreoidektomie als mögliche operative Therapieoptionen angegeben (Haugen et al. 2016). Diese Diskrepanz hinsichtlich der Empfehlungen zum operativen Therapievorgehen ist insofern von klinisch-wissenschaftlichen Interesse, da bekannt ist, dass nach Durchführung von lediglich einer Hemithyreoidektomie ein relevantes Risiko des Belassens einer zusätzlichen Tumormanifestation im kontralateralen Schilddrüsenlappen aufgrund eines bilateralen Tumorbefalls besteht (Mazeh et al. 2011; Pasiaka et al. 1992). In der aktuellen Literatur wird die Inzidenz für ein bilaterales pSDCa mit bis zu 48 % angegeben (Chen et al. 2020; Feng et al. 2020; Ibrahim et al. 2015). In diesem Kontext gilt es die Wahrscheinlichkeit eines bilateralen Tumorbefalls genauer zu evaluieren, um eine Über- bzw. Untertherapie der betroffenen Patienten zu verhindern. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es daher, anhand einer retrospektiven Datenanalyse prädiktive Faktoren hinsichtlich eines bilateralen pSDCa zu identifizieren, die zu einer patientengerechten operativen Therapieplanung herangezogen werden können.

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse wurden bei 21,1 % der Patienten ein pSDCa mit bilateralem Tumorbefall nachgewiesen. Hierbei konnte das Vorkommen eines bilateralen Tumorbefalls häufiger bei einer Primärtumorgröße ≥ 10 mm beobachtet werden (76,9 %). Jedoch wurde auch bei 23,1 % der untersuchten Patienten mit einer Primärtumorgröße < 10 mm, im Sinne eines pMCa, ein bilateraler Tumorbefall diagnostiziert. Diese Zahlen decken sich mit der bekannten Literatur. So konnten Chow et al. in einer retrospektiven Analyse von 2003 bei 28 % der Patienten mit einem pMCa einen bilateralen Tumorbefall feststellen (2003). In diesem Kontext wird ersichtlich, dass somit für etwa ein Viertel aller Patienten mit einem pMCa die Durchführung lediglich einer Hemithyreoidektomie der primär betroffenen Schilddrüsen-seite, also eine Therapie analog der amerikanischen Leitlinie, onkologisch nicht ausreichend gewesen wäre und demnach in einer Untertherapie resultiert hätte.

Neben der Tumorgröße ist ein weiterer wichtiger in der Literatur beschriebener prädiktiver Faktor für einen bilateralen Tumorbefall auch der Nachweis von Multifokalität des Primärtumors (Pitt et al. 2009; Karatzkas et al. 2013). So konnten Kim et al. (2004) zeigen, dass bei multifokal organisierten Tumoren unabhängig von anderen Merkmalen nach Komplettierungsoperation histologisch weitere Herde auch im kontralateralen Schilddrüsenlappen nachzuweisen waren.

Dies konnte größtenteils bei papillären Schilddrüsenkarzinomen, aber auch bei follikulären Karzinomen beobachtet werden. In der detaillierten Analyse zeigten weder das Patientenalter oder -geschlecht noch die Tumorgöße eine Assoziation mit Bilateralität, sondern lediglich der Nachweis einer Multifokalität. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass Multifokalität des Primärtumors prädiktiv für das Vorhandensein eines bilateralen pSDCa ist ($p = 5,022e-18$). Insgesamt fand sich bei Vorliegen einer Multifokalität in 96,2 % der Fälle ein bilaterales pSDCa. Hierbei war die Multifokalität unabhängig von der Primärtumorgöße signifikant prädiktiv für Bilateralität. Dies deckt sich auch mit weiteren Untersuchungen von Kim et al. (2016) sowie Zhou et al. (2012), die Multifokalität als Prädiktor für Bilateralität identifizierten, unabhängig davon ob es sich um ein Mikro- oder Makrokarzinom handelte. Bei diesen Untersuchungen wurde zusätzlich ein positiver BRAF-Mutationsstatus als ein weiterer prädiktiver Faktor für Bilateralität identifiziert (Kim et al. 2016; Zi et al. 2012).

In Zusammenschau sollte daher bei Nachweis eines multifokalen pSDCa in einem Hemithyreoidektomie-Präparat unabhängig von der Primärtumorgöße eine Komplettierungs-Thyreoidektomie dringend erwogen werden.

Als ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten eines multifokalen pSDCa wird eine vorausgegangene Strahlenexposition beschrieben. Daher wird unabhängig von der Tumorgöße des diagnostizierten Schilddrüsenknotens und anamnestisch früherer Halsbestrahlung eine Thyreoidektomie empfohlen (DGAV 2012). Ebenfalls ist das familiäre pSDCa mit einem erhöhten Risiko für Multifokalität sowie auch einer Lymphknotenbeteiligung assoziiert, sodass auch in diesem Fall die Durchführung einer Thyreoidektomie ggf. mit Lymphadenektomie empfohlen wird (Hillenbrand et al. 2010).

Lee et al. (2011) beschreiben, dass pMCa mit einer Tumorgöße ≤ 7 mm im Vergleich zu pMCa mit > 7 mm Tumorgöße weniger zentrale Lymphknotenmetastasen, Kapselinfiltration, extrathyreoidale Infiltration sowie lymphovaskuläre Manifestationen aufweisen, sodass die Autoren in ihrer Arbeit zu dem Schluss kommen, den Schwellenwert für pMCa von 10 mm auf 7 mm herabzusetzen. Hierbei wurde in der Studie jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorgößen bis 7 mm und 7-10 mm bezüglich des Auftretens eines bilateralen pMCa beobachtet (Lee et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit konnte demgegenüber gezeigt werden, dass bereits ab einer Primärtumorgöße von ≥ 7 mm signifikant häufiger ein bilaterales pSDCa nachzuweisen war ($p=0,048$). Die Herabsetzung des Schwellenwertes unterstrich allerdings mit dadurch bedingter geringer Zunahme der Patientenzahl mit größeren Tumoren lediglich die Signifikanz, da der Anteil bilateraler Tumore bereits bei einer Primärtumorgöße ≥ 10 mm signifikant häufiger zu beobachten war ($p=0,004$). In der Subgruppenanalyse fanden sich bei 76,9 % der Patienten mit einer Primärtumorgöße von ≥ 10 mm sowie bei 25,8 % der Patienten mit einer Primärtumorgöße ≥ 7 mm signifikant häufiger ein bilaterales pSDCa bzw. bilaterales pMCa. Auch in dieser Subgruppe war die Multifokalität signifikant mit einem bilateralen pSDCa assoziiert. Demgegenüber beschreiben Karatzas et al. (2013), dass schon eine Primärtumorgöße ≥ 5 mm signifikant häufiger mit dem Auftreten eines bilateralen pMCa assoziiert ist ($p=0,001$). Hierbei wurden jedoch lediglich Patienten mit einem pMCa in die Studie einbezogen.

In unserer Arbeit zeigt sich bezogen auf die Subgruppe bilateral verteilter pMCa ein Anteil von 66,7 % mit einer Primärtumorgröße ≥ 5 mm.

Bei Vorhandensein einer Lymphknoten-Metastasierung ist unabhängig von der Primärtumorgröße ebenfalls eine Thyreoidektomie indiziert. Die vollständige Resektion des tumortragenden Gewebes mit kompletter Entfernung der Schilddrüse und aller Lymphknotenmetastasen korreliert unmittelbar mit dem onkologischen Ergebnis. Dabei sind verbleibende Lymphknoten-Metastasen die häufigste Ursache für eine Persistenz bzw. ein Rezidiv des pSDCa. Randolph et al. (2012) beschreiben das Vorkommen von ausschließlich mikroskopisch nachweisbaren Lymphknotenmetastasen nach erfolgter prophylaktischer Lymphadenektomie, obgleich präoperativ im Rahmen sonographischer Untersuchungen sowie auch intraoperativ makroskopisch keine auffälligen Lymphknoten, im Sinne eines cN0-Status, verifiziert wurden (cN0: chirurgisch-klinisch kein Verdacht auf Lymphknotenmetastasen). Hierbei wurden bei pathologisch nachgewiesenen und klinisch unauffälligen Lymphknotenmetastasen eine niedrigere Rezidivrate (2 %) im Vergleich zu einem cN1-Status (22 %) beobachtet. In mehreren Studien hat die prophylaktische Lymphknotendissektion jedoch kein besseres Outcome gezeigt, wohingegen hierdurch jedoch die operationsbedingte Morbidität zunimmt (Roh et al. 2007; Viola et al. 2015). Bei Patienten mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko bzw. Rezidivrate, wie zum Beispiel älteres (>45 Jahre) oder sehr junges Alter (≤ 15 Jahre), großem Tumor (T3, T4), männlichem Geschlecht, Multifokalität sowie Bilateralität, sollte jedoch eine prophylaktische zentrale Lymphknotendissektion evaluiert werden (Sancho et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit wurden in 33,3 % der Fälle synchrone Lymphknotenmetastasen dokumentiert. Hiervon zeigte sich der größte Anteil (78 %) bei einem pSDCa mit ≥ 10 mm Primärtumorgröße. Auch metachrone Lymphknoten-Metastasen wurden vermehrt bei ≥ 10 mm Primärtumorgröße (85,2 %) dokumentiert, sodass das pSDCa im Vergleich zum pMCa gemäß der vorliegenden Analyse insgesamt mit einem höheren Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung assoziiert ist. Auch Moo et al. (2009) beschreiben, dass die Tumorgröße die Wahrscheinlichkeit eines kontralateralen Lymphknotenbefalls beeinflusst und gar erst ab einer Primärtumorgröße von >10 mm beobachtet werden konnte.

Eine Bilateralität ist in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht signifikant mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen assoziiert. Die Herabsetzung des Schwellenwertes auf <7 mm erbrachte bezüglich des Auftretens von Lymphknotenmetastasen ebenfalls keinen relevanten Unterschied. In anderen Studien konnte dagegen nachgewiesen werden, dass u.a. das Vorhandensein von synchronen Lymphknotenmetastasen mit einem häufigeren Auftreten von Bilateralität korreliert (Pacini et al. 2001; Miccoli et al. 2007).

Epidemiologische Daten wie das Geschlecht bzw. Alter der Patienten, waren in dem hier analysierten Kollektiv nicht signifikant mit einem bilateralen pSDCa assoziiert. In der vorliegenden Studie zeigte sich, passend zu einer Datenerhebung des RKI, dass die Patienten mit einem pSDCa gehäuft ein weibliches Geschlecht aufwiesen (RKI 2019). Hinsichtlich der Altersverteilung, waren die pMCa in der vorliegenden Untersuchung in allen Altersklassen homogen verteilt. Interessanterweise waren die größeren Schilddrüsenkarzinome jedoch signifikant häufiger

bei jüngeren Patienten (Durchschnittsalter 48 Jahre) zu beobachten ($p=0,00274$). In diesem Zusammenhang erscheint es sinnvoll, dass das Alter als ein weiteres Kriterium zur Evaluation des Resektionsausmaßes herangezogen werden sollte. In der Literatur wird beschrieben, dass die Rate an Lymphknoten- und Fernmetastasen bei Kindern im Vergleich zum Erwachsenenalter deutlich erhöht ist (Leboulleux et al. 2005). Außerdem ist in diesem Zusammenhang ebenfalls zu diskutieren, ob die Zugrundelegung der Primärtumorgröße für das Resektionsausmaß der Schilddrüse in Relation zum Schilddrüsenvolumen erfolgen sollte. Bei Kindern würde die gleiche leitliniengerechte Vorgehensweise wie bei Erwachsenen ggf. ebenfalls zu einer Unterbehandlung führen, wenn man bedenkt, dass zum Beispiel ein 10 mm großer Schilddrüsenknoten in einer kindlichen Schilddrüse von ca. 8-9 ml Volumen nicht mit einem gleich großen Schilddrüsenknoten bei einem Erwachsenen mit ca. 20 ml Schilddrüsenvolumen verglichen werden sollte (Farahati et al. 1999). Aus der vorliegenden Studie lassen sich diesbezüglich keine Erkenntnisse gewinnen, da das jüngste Alter im Kollektiv 22 Jahre betrug.

Die Limitation der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Datenerhebung mit den daraus bedingten nachteiligen Merkmalen einer nicht-randomisierten retrospektiven Kohortenstudie (Evidenzlevel III). Statistisch gesehen sind die Daten einer retrospektiven Datenerhebung einer prospektiven Zuordnung unterlegen. Durch eine retrospektive Studie beziehen sich die Daten auf in der Vergangenheit eingetretene Ereignisse, sodass es sich also um eine rückblickende Untersuchung handelt. Dadurch ist im Vergleich zu anderen Studien der zeitliche Aufwand meist niedriger bzw. besser kalkulierbar. Bei einer retrospektiven Erhebung können jedoch oftmals die zu untersuchenden Merkmale nicht oder unzureichend dokumentiert sein. Dies war in der vorliegenden Studie bei sieben Patienten der Fall, sodass diese aufgrund mangelnder Angaben nicht in die Studie aufgenommen werden konnten. Bereits vorhandene klinische Studien zur Untersuchung der Bilateralität bei malignen Schilddrüsenerkrankungen liegen ebenfalls überwiegend nur als retrospektive Analysen vor. In diesem Zusammenhang scheint eine prospektiv randomisierte Studie nicht sinnvoll durchführbar zu sein, nicht zuletzt aufgrund der niedrigen Inzidenz. Um eine prospektiv randomisierte Studie mit derselben Fragestellung durchführen zu können, müssten zur Evaluation eines bilateralen Tumorbefalls unabhängig von der Primärtumorgröße alle Patienten eine komplette Thyreoidektomie erhalten. Dieses Vorgehen wäre jedoch aktuell nicht leitliniengerecht. Gemäß Bilimoria et al. werden etwa 17 % aller Patienten mit einem pSDCa lediglich einer alleinigen Hemithyreoidektomie unterzogen (2007). Dieser Anteil an Patienten, bei denen lediglich eine Hemithyreoidektomie indiziert wurde, fehlt entsprechend auch in dieser Untersuchung. Durch die leitliniengerechte Therapie eines unifokalen pMCa mit alleiniger Hemithyreoidektomie, konnte in diesem Falle eine Bilateralität demnach nicht untersucht werden.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist, dass die Ergebnisse nicht auf andere histopathologische Arten des Schilddrüsenkarzinoms übertragen werden können, da nur Patienten mit einem pSDCa eingeschlossen wurden. Des Weiteren fehlten im Rahmen der Befunderhebung weitere molekulargenetische bzw. histopathologische Merkmale, wie zum Beispiel Angaben zum BRAF-Mutationsstatus und extrathyreoidalem Wachstum, sodass diese Informationen

nicht in die Untersuchungen miteingeschlossen werden konnten. Die in der vorliegenden retrospektiven Studie generierten Ergebnisse bzw. Hypothesen könnten nun jedoch zur Bewertung in nachfolgenden prospektiven Studien genutzt werden.

Zusammenfassend könnte die präoperative Vorhersage bzw. Evaluation einer möglichen Bilateralität eine Untertherapie der Patienten verhindern und den Entscheidungsprozess hinsichtlich der zu verwendenden Operationsmethode deutlich erleichtern. Auch nach bereits erfolgter Hemithyreoidektomie und erst postoperativem Nachweis eines pSDCa könnte die Hinzunahme von Prädiktoren für eine Bilateralität eine anschließende möglicherweise unnötige Komplettierungsoperation mit damit verbundenem erhöhtem Morbiditätsrisiko verhindern. In unserer Arbeit wurde nachgewiesen, dass die Multifokalität signifikant mit einem bilateral verteilten pSDCa assoziiert ist, sowohl für Tumorgrößen <10 mm als auch ≥ 10 mm. Dies bedeutet, dass bei einem unifokalen pMCa bei nachgewiesener exzellenter Langzeitprognose mit eingeschränkter Radikalität vorgegangen werden kann und leitliniengerecht lediglich eine Hemithyreoidektomie der betroffenen Seite durchgeführt werden kann. Bei Patienten mit Nachweis eines multifokalen pSDCa nach erfolgter Hemithyreoidektomie sollte allerdings in Anbetracht der o.g. Ergebnisse unabhängig von der Tumorgröße eine Komplettierungsoperation mit Resektion der Gegenseite in Erwägung gezogen werden. Dies kann innerhalb der ersten Woche postoperativ beziehungsweise ohne onkologische Nachteile erst 3 Monate postoperativ erfolgen (Dralle et al. 2009). Alternativ könnte bei Nachweis eines multifokalen Mikrokarzinoms auf eine Komplettierungsoperation verzichtet werden und zunächst eine engmaschige Nachsorge erfolgen. Japanische Studien beschreiben, dass bei Nachweis eines pMCa eine aktive Überwachung mit regelmäßigen Verlaufskontrollen eine sichere und wirksame Alternative zur sofortigen chirurgischen Therapie ist (Ito et al. 2010; Sugitani et al. 2010). Dabei wurde in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren beschrieben, dass bei 90 % der Patienten mit einem pMCa der Befund unverändert war, bei 7 % an Größe zugenommen hat und bei 3 % kleiner wurde (Sugitani et al. 2010). Daher könnte möglicherweise bei einem pMCa, welche nicht mit ungünstigen Tumormerkmalen verbunden ist, postoperativ eine engmaschige Beobachtung erfolgen und erst bei Anzeichen einer Progression eine chirurgische Behandlung erfolgen. Trotzdem gibt es eine kleine Anzahl an Patienten, bei denen ein klinisch signifikanter Tumorprogress beschrieben wird, sodass zusätzliche Studien erforderlich sind, um spezifische Risikofaktoren zu identifizieren, die die Bevorzugung der chirurgischen Resektion gegenüber einer aktiven Überwachung rechtfertigen. Auch Vaisman et al. (2011) beschreiben lokoregionäre Rezidivraten von weniger als 2-4 % nach erfolgter Hemithyreoidektomie ohne anschließende RJT bei nodal negativem pSDCa. Außerdem wird beschrieben, dass diese wenigen Rezidive, die sich während der Langzeitbeobachtung zeigen, leicht erkannt und ohne Auswirkungen auf das Gesamtüberleben angemessen behandelt werden können. Auch wenn generell niedrige Rezidivraten nach einer Hemithyreoidektomie beobachtet werden, so ist sicherlich die niedrigste Rezidivrate nach einer Thyreoidektomie zu erzielen.

Die präoperative Evaluation einer Multifokalität könnte den Entscheidungsprozess erleichtern und eine Komplettierungs-Operation verhindern. Dies sicher zu detektieren gestaltet sich jedoch in der klinischen Realität schwierig und ist gerade bei dem pMCa mit <10 mm Tumordurchmesser eine Herausforderung. Hinweise könnten im Rahmen der Sonographie sowie Szintigraphie beschriebene multiple lokalisierte Knoten mit Malignitätsmerkmalen sein.

Zhou et al. (2012) beschreiben, dass die BRAF-Mutation ebenfalls ein prädiktiver Faktor für das Auftreten eines bilateralen pSDCa verwendet werden kann. Es werden aggressivere Fälle von pMCa mit Vorhandensein von Lymphknoten-Metastasen, Organkapselüberschreitung oder auch Multifokalität beschrieben, wenn eine BRAF-Mutation vorliegt (Lin et al. 2010). Das Vorhandensein einer BRAF-Mutation bei einem pMCa könnte daher auch für einen aggressiveren Tumor sprechen, sodass in diesem Falle eine Komplettierungsoperation diskutiert werden sollte.

5 Zusammenfassung

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom zeigt weltweit eine steigende Inzidenz, nicht zuletzt aufgrund verbesserter diagnostischer Möglichkeiten. Das papilläre Mikrokarzinom, welches als ein papilläres Schilddrüsenkarzinom mit einer Tumorgroße ≤ 10 mm definiert ist, ist in diesem Kontext mit einer besonders guten Prognose assoziiert. Daher wird bei Nachweis eines papillären Mikrokarzinoms eine Hemithyreoidektomie der tumortragenden Seite als therapeutisch ausreichend betrachtet. Leitliniengerecht sollte demgegenüber bei Nachweis eines papillären Schilddrüsenkarzinoms mit einem Tumordurchmesser ≥ 10 mm sowie bei metastasierten bzw. organkapselüberschreitendem papillären Schilddrüsenkarzinom eine totale Thyreoidektomie durchgeführt werden. Jedoch besteht auch bei einem papillären Mikrokarzinom nach erfolgter Hemithyreoidektomie ein relevantes Risiko einer zusätzlichen Tumormanifestation in der kontralateralen Schilddrüsenseite im Sinne eines bilateralen Tumorbefalls. Bei einer solchen Konstellation wäre der betroffene Patient aus onkologisch-chirurgischer Sicht untertherapiert. Vor diesem Hintergrund gilt es Prädiktoren zu identifizieren, welche auf einen bilateralen Tumorbefall hinweisen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher eine retrospektive Datenanalyse von Patientin mit einem papillärem Schilddrüsenkarzinom durchgeführt, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2017 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen operiert wurden. Dabei wurden die Parameter Geschlecht, Alter, Tumorgroße, Operationsmethode, Komplikationen, Histopathologie, Multifokalität sowie das Auftreten von Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen oder eines Rezidivs hinsichtlich ihres prädiktiven Charakters in Bezug auf oben erläuterten Sachverhalt analysiert.

Die retrospektive Datenanalyse konnte bei insgesamt 21,1 % der Fälle ein bilateral organisiertes papilläres Schilddrüsenkarzinom nachweisen. Hierbei zeigte sich, dass eine Primärtumorgroße von ≥ 10 mm mit einem häufigeren bilateralen Tumorbefall korreliert. Unabhängig von der Primärtumorgroße ist hierbei der Nachweis einer Multifokalität ein positiver prädiktiver Faktor für das Vorliegen eines bilateralen papillären Schilddrüsenkarzinoms. Übrige untersuchte Parameter zeigten keinen signifikanten Bezug zur Bilateralität.

Daher sollte bei Nachweis eines multifokal organisierten papillären Mikrokarzinoms aufgrund des erhöhten Risikos eines Tumorbefalls des kontralateralen Schilddrüsenlappens chirurgisch eine totale Thyreoidektomie in Erwägung gezogen werden. Bei erst postoperativer Diagnosestellung eines multifokalen Mikrokarzinoms nach erfolgter Hemithyreoidektomie sollte eine Komplettierungs-Thyreoidektomie in Betracht gezogen werden. Bei nicht erfolgter Komplettierungsoperation ist zumindest eine engmaschige Nachsorge notwendig um frühzeitig einen bilateralen Tumorbefall beziehungsweise Lymphknotenmetastasen detektieren zu können.

6 Literaturverzeichnis

- Are C, Shaha AR (2006): Anaplastic Thyroid Carcinoma: Biology, Pathogenesis, Prognostic Factors, and Treatment Approaches. *Ann Surg Oncol* **13**, 453–464
- Bal CS, Kumar A, Pant GS (2003): Radioiodine lobar ablation as an alternative to completion thyroidectomy in patients with differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* **24**(2), 203–208
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C (2007): Extent of Surgery Affects Survival for Papillary Thyroid Cancer. *Annals of Surg* **246**, 375–384
- Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA (2006): Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* **91**, 4295–4301
- Brierley JD, Tsang RW (1999): External-Beam Radiation Therapy in the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *Surg Oncol* **16**, 42–49
- Chan J (2002): Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* **117**, 16–18
- Chen X, Zhong Z, Song M, Yuan J, Huang Z, Du J, Liu Y, Wu Z (2020): Predictive factors of contralateral occult carcinoma in patients with papillary thyroid carcinoma: a retrospective study. *Gland Surg* **9**, 872–878
- Chow SM, Law SCK, Chan JKC, Au SK, Yau S, Lau WH (2003): Papillary microcarcinoma of the thyroid? Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* **98**, 31–40
- Davies L, Welch HG (2006): Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1972–2002. *JAMA* **296**, 164–167
- De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Hrsg.): World Health Organization classification of tumours: Pathology & Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 3. Auflage; IARC Press, Lyon 2004
- DGAV (2012): Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf; abgerufen am 06.03.2021
- DGN (2015): Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-002l_S1_Radioiodtherapie_differenziertes_Schilddruesenkarziom_2015-10.pdf; abgerufen am 24.07.2021
- Dietrich CF, Bojunga J (2016): Die Bedeutung der Sonografie bei der Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen. *Laryngorhinootologie* **95**(02), 87–104
- Dralle H, Machens A, Lorenz K (2008): Hereditäre Schilddrüsenkarzinome. *Chirurg* **79**, 1017–1028
- Dralle H, Lorenz K, Machens A (2009): Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome. *Chirurg* **80**, 1069–1084

- Dralle H, Lorenz K, Machens A, Nguyen Thanh P (2009): Postoperativer Zufallsbefund Schilddrüsenkarzinom: chirurgisches Konzept. *Dtsch med Wochenschr* 134, 2517–2520
- Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, Goretzki PE, Niederle B, Scheuba C, et al. (2013): German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg* 398, 347–375
- DRG-Statistik (2018): Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller). Statistisches Bundesamt. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401187014.pdf?__blob=publicationFile; abgerufen am 27.08.2021
- Farahati J, Reiners C, Demidchik EP (1999): Is the UICC/AJCC classification of primary tumor in childhood thyroid carcinoma valid? *J Nucl Med* 40, 21-25
- Feng JW, Ye J, Wu WX, Pan H, Qin AC, Jiang Y, Wu BQ (2020): Management of Clinically Solitary Papillary Thyroid Carcinoma Patients According to Risk-Scoring Model for Contralateral Occult Carcinoma. *Front Endocrinol* 11, 553-577
- Galanti MR, Sparén P, Karlsson A, Grimelius L, Ekbom A (1995): Is residence in areas of endemic goiter a risk factor for thyroid cancer? *Int J Cancer* 61, 615–621
- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P (2010): American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: Executive Summary of Recommendations. *Endoc Pract* 16, 468–475
- Glockzin G, Hornung M, Kienle K, Thelen K, Boin M, Schreyer AG, Lighvani HR, Schlitt HJ, Agha A (2012): Completion Thyroidectomy: Effect of Timing on Clinical Complications and Oncologic Outcome in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *World J Surg* 36, 1168–1173
- Guerrero MA, Clark OH (2011): Controversies in the Management of Papillary Thyroid Cancer Revisited. *Oncol* 2011, 1–5
- Gulcelik MA, Gulcelik NE, Kuru B, Camlibel M, Alagol H (2007): Prognostic factors determining survival in differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol* 96, 598–604
- Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropinska A, Pomorski L, Kukulska A, Prokurat A, Wygoda Z, Jarzab B (2007): Total Thyroidectomy and Adjuvant Radioiodine Treatment Independently Decrease Locoregional Recurrence Risk in Childhood and Adolescent Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med* 48, 879–888
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M et al. (2016): 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26, 1–133

- Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR (2008): Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 144, 980–988
- Hegedüs L, Karstrup S (1998): Ultrasonography in the evaluation of cold thyroid nodules. *Europ J of Endocr* 138, 30–31
- Hillenbrand A, Varhaug JE, Brauckhoff M, Pandev R, Haufe S, Dotzenrath C, Köberle R, Hoffmann R, Klein G, Kadmon M et al. (2010): Familial nonmedullary thyroid carcinoma—clinical relevance and prognosis. A European multicenter study: ESES Vienna presentation. *Langenbecks Arch Surg* 395, 851–858
- Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M (2009): An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J of Clin Endocrin & Metabolism* 94, 1748–1751
- Ibrahim B, Forest VI, Hier M, Mlynarek AM, Caglar D, Payne RJ (2015): Completion thyroidectomy: predicting bilateral disease. *J of Otolaryngol-Head & Neck Surg* 44, 23
- Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, Inoue H, Kihara M, Tomoda C, Higashiyama T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A et al. (2010): Excellent Prognosis of Patients with Solitary T1N0M0 Papillary Thyroid Carcinoma Who Underwent Thyroidectomy and Elective Lymph Node Dissection Without Radioiodine Therapy. *World J Surg* 34, 1285–1290
- Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A (2010): An Observational Trial for Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japanese Patients. *World J Surg* 34, 28–35
- Ivanac G, Brkljacic B, Ivanac K, Huzjan R, Skreb F, Cikara I (2007): Vascularisation of Benign and Malignant Thyroid Nodules: CD US Evaluation. *Med* 28, 502–506
- Karatzas T, Vasileiadis I, Charitoudis G, Karakostas E, Tseleni-Balafouta S, Kouraklis G (2013): Bilateral versus unilateral papillary thyroid microcarcinoma: predictive factors and associated histopathological findings following total thyroidectomy. *HJ* 12, 529–536
- Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M (2015): Classification and General Considerations of Thyroid Cancer. *Ann Clin Pathol* 3(1), 1045
- Kebebew E, Clark OH (2000): Differentiated Thyroid Cancer: “Complete” Rational Approach. *World J Surg* 24, 942–951
- Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, Shong YK (2004): Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol* 61, 145–148
- Kim KM, Park JB, Bae KS, Kang SJ (2012): Analysis of prognostic factors in patients with multiple recurrences of papillary thyroid carcinoma. *Surg Oncol* 21, 185–190
- Kim SK, Park I, Woo JW, Lee JH, Choe JH, Kim JH, Kim JS (2016): Predicting Factors for Bilaterality in Papillary Thyroid Carcinoma with Tumor Size <4 cm. *Thyroid* 27, 207–214
- Kloos R (2010): Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 5241 – 5248

- Leboulleux S, Baudin E, Hartl DW, Travagli JP, Schlumberger M (2005): Follicular cell-derived thyroid cancer in children. *Horm Res* 63, 145 – 151
- Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, Lee SC, Kim JG, Ahn CJ, Lee DH (2011): Analysis of the Clinicopathologic Features of Papillary Thyroid Microcarcinoma Based on 7-mm Tumor Size. *World J Surg* 35, 318–323
- Lee YS, Lim YS, Lee JC, Wang SG, Kim IJ, Lee BJ (2010): Clinical Implication of the Number of Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: Preliminary Report. *World J Surg* 34, 2558–2563
- Lefevre JH, Tresallet C, Leenhardt L, Jublanc C, Chigot JP, Menegaux F (2007): Reoperative surgery for thyroid disease. *Langenbecks Arch Surg* 392, 685–691
- Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB (1997): Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *JCO* 15, 2067–2075
- Lin KL, Wang OC, Zhang XH, Dai XX, Hu XQ, Qu JM (2010): The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 17, 3294–3300
- Machens A, Hauptmann S, Dralle H (2009): Lymph node dissection in the lateral neck for completion in central node-positive papillary thyroid cancer. *Surg* 145, 176–181
- Mann K, Müller LC, Bockisch A, Quadbeck B, Schmid KW, Janssen OE (2005): Chemotherapie beim Schilddrüsenkarzinom. *Onkologe* 11, 78–86
- Mazeh H, Samet Y, Hochstein D, Mizrahi I, Ariel I, Eid A, Freund HR (2011): Multifocality in well-differentiated thyroid carcinomas calls for total thyroidectomy. *Americ J of Surg* 201, 770-775
- Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, Panicucci E, Berti P, Massi M, Basolo F (2007): Intrathyroidal Differentiated Thyroid Carcinoma: Tumor Size-Based Surgical Concepts. *World J Surg* 31, 888–894
- Moo TA, Umunna B, Kato M, Butriago D, Kundel A, Lee JA, Zarnegar R, Fahey TJ (2009): Ipsilateral Versus Bilateral Central Neck Lymph Node Dissection in Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg* 250, 403-408
- Oba T, Chino T, Soma A, Shimizu T, Ono M, Ito T, Kanai T, Maeno K, Ito K (2020): Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J* 67, 1215–1226
- Pacini F (2002): Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29, 492–496
- Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C, Shavrova E, Cherstvoy ED, Ivashkevitch Y, Kuchinskaya E et al. (1997): Post-Chernobyl Thyroid Carcinoma in Belarus Children and Adolescents: Comparison with Naturally Occurring Thyroid Carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 3563-3569
- Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A (2001): Contralateral Papillary Thyroid Cancer is Frequent at Completion Thyroidectomy with No Difference in Low- and High-Risk Patients. *Thyroid* 11, 877–881

- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM (2002): Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 1941-946
- Pasieka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M (1992): The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 16, 711-716
- Pfestroff A, Dietlein M, Luster M (2015): Nuklearmedizinische Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologie* 21, 597–610
- Pitt SC, Sippel RS, Chen H (2009): Contralateral papillary thyroid cancer: does size matter? *The American J of Surg* 197, 342-347
- Randolph GW, Kamani D (2006): The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: Voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery* 139, 357-362
- Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM (2012): The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 22, 1144-1152
- Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME (2000): Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma. *Canc cytopathol* 90, 7
- Reiners C (2011): Clinical Experiences with Radiation Induced Thyroid Cancer after Chernobyl. *Genes* 2, 374-383
- Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger P-M (2004): Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees. *Thyroid* 14, 926–932
- RKI (2019): Schilddrüse. In: Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland E.V. (Hrsg.): Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe; Robert Koch Institut, Berlin 2019, 118-121
- Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA (2008): Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134, 536
- Roh JL, Park JY, Park CI (2007): Total Thyroidectomy Plus Neck Dissection in Differentiated Papillary Thyroid Carcinoma Patients: Pattern of Nodal Metastasis, Morbidity, Recurrence, and Postoperative Levels of Serum Parathyroid Hormone. *Ann of Surg* 245, 604–610
- Sancho JJ, Lennard TWJ, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A (2014): Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 399, 155–163
- Santra A, Bal S, Mahargan S, Bal C (2011): Long-term outcome of lobar ablation versus completion thyroidectomy in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 32, 52–58

- Schicha H, Hellmich M, Lehmacher W, Eschner W, Schmidt M, Kobe C, Schober O, Dietlein M (2009): Should all patients with thyroid nodules ≥ 1 cm undergo fine-needle aspiration biopsy? *Nuklearmedizin* 48, 79-83
- Schmid KW, Sheu S-Y, Gorges R, Ensinger C, Tötsch M (2003): Tumore der Schilddrüse. *Der Pathologe* 24, 357–372
- Sherman S (2003): Thyroid carcinoma. *The Lancet* 361, 501-511
- Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT (1999): Detection of Residual and Recurrent Differentiated Thyroid Carcinoma by Serum Thyroglobulin Measurement. *Thyroid* 9, 435–441
- Spitzweg C, Heinemann V, Bartenstein P (2015): Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Radioiod-refraktäre Tumoren mit neuen Optionen. *Dtsch Arztebl International* 112, 18-21
- Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y (2010): Three Distinctly Different Kinds of Papillary Thyroid Microcarcinoma should be Recognized: Our Treatment Strategies and Outcomes. *World J Surg* 34, 1222–1231
- Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L (2006): Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 140, 1000–1007
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A (2010): Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by the New American Thyroid Association Staging System. *Thyroid* 20, 1341–1349
- Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND (2017): Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* 27, 751–756
- Vaisman F, Shaha A, Fish S, Tuttle RM (2011): Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 75, 112-119
- Viola D, Materazzi G, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Faviana P, Seccia V, Sensi E, Romei C, Piaggi P et al. (2015): Prophylactic Central Compartment Lymph Node Dissection in Papillary Thyroid Carcinoma: Clinical Implications Derived From the First Prospective Randomized Controlled Single Institution Study. *J Clin Endocrinol & Metabol* 100, 1316–1324
- Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W (2003): The Prevalence of Undiagnosed Thyroid Disorders in a Previously Iodine-Deficient Area. *Thyroid* 13, 803–810
- Zhou YL, Zhang W, Gao EL, Dai XX, Yang H, Zhang XH, Wang OC (2012): Preoperative BRAF Mutation is Predictive of Occult Contralateral Carcinoma in Patients with Unilateral Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Asian Pacif J Canc Prev* 13, 1267–1272

Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A (2003): Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: Clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer* 97, 1181–1185

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. M. Ghadimi möchte ich meinen Dank aussprechen für die Überlassung dieses Themas.

Meinem Doktorvater PD Dr. med. J. Sperling möchte ich einen ganz besonderen Dank aussprechen für den Rat, diese Doktorarbeit durchzuführen sowie die hervorragende und gewissenhafte Betreuung während dieser Zeit. Auch für die kritische Beantwortung meiner Fragen, Denkanstöße sowie die Durchsicht meiner Arbeit vielen lieben Dank!

Ein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. P. Jo für die tatkräftige Unterstützung sowie die vielen hilfreichen Ratschläge während der Erstellung dieser Arbeit.

Zudem bedanke ich mich bei PD Dr. med. C.-O. Sahlmann, der sich bereit erklärt hat, mein Zweitbetreuer zu sein. Ich hoffe, dass wir auch in Zukunft bei weiteren Projekten zusammenarbeiten können.

Ich danke zudem Frau Liebergesell für die Bereitstellung der Patientenliste der Klinik.

Darüber hinaus danke ich Dr. phil. nat. Manuel Nietert aus dem Institut für medizinische Bioinformatik der Universitätsmedizin Göttingen für die statistische Beratung und Bewertung.