

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

**Behandlungsergebnisse und Rezidivhäufigkeit beim
papillären Mikrokarzinom der Schilddrüse**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Pour, Jasmin

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. F. Eckert

Tag der Disputation: 09.06.2021

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	5
1.1 Krankheitsbild und Einteilung der Schilddrüsenkarzinome	5
1.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	5
1.1.2 Inzidenz und Mortalität.....	5
1.1.3 Symptome und Diagnostik	6
1.1.4 Staging und TNM-Klassifikation	6
1.1.5 Therapie	9
1.1.6 Nachsorge nach Thyreoidektomie	10
1.1.7 Prognose.....	12
1.2 Das papilläre Mikrokarzinom.....	12
1.2.1 Definition	12
1.2.2 Inzidenz.....	13
1.2.3 Therapie, Prognose und Mortalität	13
1.3 Problemstellung der Arbeit	14
2. Material und Methoden	15
2.1 Studiendesign.....	15
2.2 Patientengut.....	15
2.2.1 Einschlusskriterien.....	15
2.2.2 Ausschlusskriterien	15
2.3 Methoden	16
2.3.1 Datenerfassung.....	16
2.3.2 Erhobene Daten.....	16
2.3.3 Schilddrüsenszintigraphie	19
2.3.4 Sonografie	19
2.3.5 Thyreoglobulin.....	20
2.4 Statistische Auswertung.....	20
3. Ergebnisse	23
3.1 Patientencharakteristik.....	23
3.1.1 Nachbeobachtungszeit	23
3.1.2 Geschlechterverteilung.....	23

3.1.3 Altersverteilung	24
3.2 Primärtumore	25
3.2.1 Verteilung der Tumortypen.....	25
3.2.2 Tumorlokalisation.....	25
3.2.3 TumorgroÙe.....	25
3.2.4 TNM-Klassifikation, Grading und R-Status.....	26
3.3 Therapie	27
3.3.1 Operatives Vorgehen	27
3.3.2 Postoperative Thyreoglobulin-Werte ohne Hormonsubstitution.....	27
3.3.3 Sonografie und Szintigraphie vor Radioiodtherapie.....	30
3.3.4 Indikationen zur Radioiodtherapie	33
3.3.5 Ablative Radioiodtherapie	34
3.3.6 Ergebnisse der Radioiodbehandlung	35
3.4 Nachsorge.....	37
3.4.1 Sonografie	37
3.4.2 Thyreoglobulin.....	38
3.5 Überlebens- und Rezidivstatus.....	41
3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse	42
4. Diskussion	43
4.1 Die TNM-Klassifikation im Wandel.....	43
4.2 Geschlechter- und Altersverteilung.....	44
4.3 Therapie	44
4.3.1 Therapie des papillären Mikrokarzinoms	45
4.3.2 Therapie des follikulären Mikrokarzinoms	47
4.3.3 Therapie des papillären low-risk Karzinoms.....	47
4.4 Radioiodtherapie	49
4.5 Nachsorge.....	51
4.6 Rezidive und Überleben.....	53
4.7 Schlussfolgerung	55
5. Zusammenfassung	57
6. Literaturverzeichnis.....	58
7. Anhang.....	67
7.1 Abbildungsverzeichnis	67

7.2 Tabellenverzeichnis.....	68
8. Erklärung zum Eigenanteil.....	69
9. Danksagung.....	70

Abkürzungsverzeichnis

BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Tetrajodthyronin
GBq	Einheit: Gigabecquerel
hTg	humanes Thyreoglobulin
LK	Lymphknoten
L-T4	Levothyroxin
MBq	Einheit: Megabecquerel
OP	Operation
PMC	papillary microcarcinoma; papilläres Mikrokarzinom der Schilddrüse
PTC	papillary thyroid carcinoma; papilläres Schilddrüsenkarzinom
RIT	Radioiodtherapie
SWL	Stoffwechsellage
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TSHb	Basalwert, d.h. nicht stimulierter Wert des Thyreoidea-stimulierenden Hormons
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WF	Wiederfindung Thyreoglobulin in Prozent
ZLA	zentrale Lymphadenektomie
ZP	Zeitpunkt

1. Einleitung

1.1 Krankheitsbild und Einteilung der Schilddrüsenkarzinome

Schilddrüsenkarzinome zählen mit einem Anteil von etwa 1 % aller menschlichen Karzinome zu den seltenen malignen Tumoren, sie stellen jedoch die häufigsten Malignome der endokrinen Organe dar.[48,59,66,83] Schilddrüsenkarzinome können an jeder Stelle der Schilddrüse auftreten. Histologisch werden verschiedene Formen unterschieden. Mit 50 - 80 % treten am häufigsten die papillären Schilddrüsenkarzinome auf. Mit abnehmender Häufigkeit folgen die follikulären (20 - 30 %), die medullären (5 - 10 %), die undifferenzierten bzw. anaplastischen (< 5 %) sowie die wenig differenzierten Karzinome. Darüber hinaus gibt es einen kleinen Anteil von ca. 5 % an malignen Tumoren, die nicht vom Schilddrüsenepithel ausgehen. Hierzu zählen beispielsweise die malignen Lymphome, welche im lymphatischen Gewebe entstehen, oder Sarkome, die sich im Bindegewebe entwickeln. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird ausschließlich auf die von den Schilddrüsenzellen ausgehenden Karzinome Bezug genommen.[25,78,93]

1.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom hat seinen Altersgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, das follikuläre Karzinom tritt vor allem im fünften Lebensjahrzehnt auf. Die seltenen undifferenzierten oder anaplastischen Schilddrüsenkarzinome werden fast ausschließlich bei älteren Menschen (sechstes Lebensjahrzehnt oder später) beobachtet. Die Geschlechtsverteilung der Schilddrüsenkarzinome zeigt, dass Frauen im Vergleich zu Männern doppelt so häufig betroffen sind.[31,48,66,83] Das Verhältnis liegt weltweit bei 2,9 : 1.[67]

1.1.2 Inzidenz und Mortalität

In den letzten 40 Jahren konnte für das Schilddrüsenkarzinom eine globale Zunahme der Inzidenz mit gleichzeitig stetiger Abnahme der Mortalität festgestellt werden. Die Inzidenzzunahme betrifft vor allem die papillären Karzinome und insbesondere die Mikrokarzinome.[39] Für die USA wurde eine Inzidenzzunahme von 3,5 % im Jahre 1973 auf bis zu 12,5 % im Jahre 2009

beschrieben, die hauptsächlich (50 - 80 %) papilläre Schilddrüsenkarzinome mit einer Größe unter 2 cm betraf. Bei den follikulären, medullären und anaplastischen Formen hat keine signifikante Inzidenzänderung stattgefunden. Auch in Deutschland nahm zwischen 1999 und 2016 die Sterberate ab, während gleichzeitig die Erkrankungsrate bei beiden Geschlechtern anstieg.[71] Als Ursachen dieser Veränderungen werden die verbesserte Diagnostik, insbesondere die Zunahme der Früherkennung sowie effizientere Therapiemöglichkeiten angenommen.[11,33,39,82]

1.1.3 Symptome und Diagnostik

Schilddrüsenkarzinome haben keine eindeutige Frühsymptomatik. Oftmals wachsen sie schmerzlos, ohne dass die Patienten spezifische Symptome aufweisen. Klinisch sind häufig solitäre oder multiple Knoten innerhalb einer Struma feststellbar. Als malignitätsverdächtig gelten mangelnde Schluckverschieblichkeit und derbe Konsistenz. Schluckbeschwerden, Heiserkeit und Vergrößerung der zervikalen Lymphknoten weisen auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hin.

Besteht anamnestisch und/oder klinisch der Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung wird eine Basisdiagnostik durchgeführt, zu der neben der Anamnese und klinischen Untersuchung des Halses (Inspektion, Palpation) das Basislabor (TSHb, fT3, fT4) und die Sonografie des Halses gehören. Bei Vorliegen knotiger Veränderungen wird ggfs. (Knoten > 10 mm) eine ergänzende Schilddrüsenszintigraphie zur funktionellen Charakterisierung der Knoten durchgeführt. Bei Malignomverdacht wird die Basisdiagnostik durch eine Feinnadelpunktion sowie ggfs. eine Calcitonin-Bestimmung komplettiert.[31,64,76,80,81]

1.1.4 Staging und TNM-Klassifikation

Für die Therapieplanung und Einschätzung der Prognose werden die differenzierten Schilddrüsenkarzinome nach der TNM- bzw. UICC-Klassifikation eingeteilt. Sie beschreibt die anatomische Ausdehnung der Tumorerkrankung bezüglich des Primärtumors (T), Vorhandensein und Ausdehnung von regionären Lymphknotenmetastasen (N) sowie Vorhandensein und

Ausdehnung von Fernmetastasen (M). Bei der Stadieneinteilung nach der AJCC (American Joint Committee on Cancer) findet darüber hinaus eine Berücksichtigung des Patientenalters und des histologischen Karzinomtyps statt.[19,89]

In den folgenden Tabellen 1 - 3 werden die o.g. Klassifikationssysteme vorgestellt.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation maligner Tumoren von C. Wittekind und H.-J. Meyer (modifiziert nach 7. Auflage UICC 2010, 8. Auflage UICC 2017)[19,66,89,93,94]

TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Tumorgröße bis 2 cm, Lage innerhalb der Schilddrüse
T1a	Tumorgröße bis 1 cm, Lage innerhalb der Schilddrüse
T1b	Tumoren über 1 cm bis maximal 2 cm, Lage innerhalb der Schilddrüse
T2	Tumoren über 2 cm bis maximal 4 cm, Lage innerhalb der Schilddrüse
T3a	Tumoren über 4 cm, Lage innerhalb der Schilddrüse
T3b	Tumoren jeder Größe mit makroskopischem Wachstum in die kurzen geraden Halsmuskeln
T4a	Tumoren mit Invasion der Schilddrüsenkapsel, mögliche Ausbreitung in das subkutane Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus und/oder N. recurrens
T4b	Tumorinfiltration in die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder A. carotis

m	Multifokale Tumoren
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Kein Nachweis regionärer Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Level VI Lymphknotenmetastasen (prätracheal, paratracheal, präalaryngeal, Delphi-Lymphknoten)
N1b	Metastasen in uni-, bi- oder kontralateralen zervikalen bzw. oberen mediastinalen Lymphknoten
MX	Vorhandensein von Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadieneinteilung papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome bei Patienten unter 55 Jahre (modifiziert nach IARC (2017): WHO classification of tumours of endocrine organs by Lloyd, Osamura, Klöppel, Rosai)[19,27,42,89]

Stadium I	alle T	alle N	M0
Stadium II	alle T	alle N	M1

Tabelle 3: Stadieneinteilung papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome bei Patienten ab einem Alter von 55 Jahren (modifiziert nach IARC (2017): WHO classification of tumours of endocrine organs by Lloyd, Osamura, Klöppel, Rosai)[19,27,42,89]

Stadium I	T1/2	N0, Nx	M0
Stadium II	T1-3	N1 (T3 jedes N)	M0
Stadium III	T4a	Nx	M0
Stadium IV A	T4b	alle N	M0
Stadium IV B	alle T	alle N	M1

1.1.5 Therapie

Die Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms richtet sich nach der Tumorausdehnung und Einschätzung der Prognose. Für papilläre Mikrokarzinome (pT1a) ist eine Hemithyreoidektomie ausreichend. Bei den übrigen papillären Schilddrüsenkarzinomen wird eine Thyreoidektomie empfohlen. Eine zentrale Lymphadenektomie findet unabhängig von der Tumorgöße bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen statt. Laterale und mediastinale Lymphadenektomien sind ebenfalls nur bei pathologischem Befund des entsprechenden Kompartiments oder ausgedehnten zentralen Lymphknotenbefall indiziert. An die Operation schließt sich eine ablative Radioiodtherapie (RIT) an. Bei fortgeschrittenem Tumorstadium (pT4) oder inkompletter Tumorentfernung (R1, R2) kann zusätzlich eine Strahlentherapie indiziert sein.[8,60]

Bei der Therapie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms wird zwischen dem breit-invasiven und dem prognostisch günstigen minimal invasiven follikulären Karzinom unterschieden. Im Falle des breit invasiven Typs wird eine Thyreoidektomie mit ablativer Radioiodtherapie durchgeführt, für das minimal invasive Karzinom wird bei Fehlen einer Angioinvasion eine Hemithyreoidektomie als ausreichend angesehen. Generell findet bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen die Lymphadenektomie nur bei pathologischem Befund statt.[8,20,43,62,85]

Mit Ausnahme der papillären und nicht-angioinvasiven follikulären Mikrokarzinome sowie der papillären low-risk Karzinome bis 4 cm, folgt bei der Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms der Thyreoidektomie stets eine ablative Radioiodtherapie, bei der das Radionuklid Iod-131 als Natriumiodid oral oder intravenös verabreicht wird. Dieses reichert sich ausschließlich in Gewebe an, welches den Natrium-Symporter exprimiert und damit die Fähigkeit zur Iodaufnahme besitzt. Dies trifft für Schilddrüsengewebe aber auch für Tumoren zu, die von den Thyreozyten ausgegangen sind. Daher kommt es postoperativ zu einer intensiven Anreicherung in verbliebenen Schilddrüsenresten sowie iod-speichernden Metastasen, die auf diese Weise eine hohe Strahlendosis erhalten. Überdies kann die Speicherung auch von

extern gemessen und durch die Radioiodszintigraphie zur Bildgebung genutzt werden.[59]

Bei medullären und anaplastischen/undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist eine Radioiodtherapie nicht indiziert, da hier keine Radioiodaufnahme im Tumor erfolgt.[15,43]

Die ablative Radioiodtherapie wird meist 3 bis 4 Wochen nach der Thyreoidektomie durchgeführt. Um eine optimale Anreicherung im Schilddrüsenrestgewebe und gegebenenfalls vorhandenen Metastasen zu erzielen, werden bei den Patienten postoperativ in der Regel keine Schilddrüsenhormone substituiert. Aufgrund der sich entwickelnden Hypothyreose steigt der TSH-Spiegel an, durch den es zu einer verstärkten Iodaufnahme kommt.

Die Radioiodtherapie wird in Deutschland mehrheitlich mit einer Standardaktivität von 3.700 MBq durchgeführt und bei Bedarf wiederholt bis im Ganzkörperszintigramm keine Iodanreicherung mehr nachzuweisen ist.[17] Die Erfolgskontrolle stützt sich auf die Anfertigung einer Radioiod-Ganzkörperszintigraphie und die Messung des hTg-Spiegels unter TSH-Stimulation. Da der Behandlungseffekt erst im Verlauf von mehreren Monaten eintritt, wird für die Erfolgskontrolle ein Abstand von 6 bis 12 Monaten nach Therapie empfohlen.[9] Der stimulierte hTg-Spiegel sollte möglichst unterhalb der Nachweisgrenze liegen.[17] Führt die Erfolgskontrolle der Radioiodtherapie zu einem unauffälligen Befund, gilt der Patient als tumorfrei und es beginnt die Nachsorge.[3,5,8,9,14,22,25,27,44,50,59,60,88]

1.1.6 Nachsorge nach Thyreoidektomie

Je nach Resektionsausmaß der Schilddrüse kommt es zu einer Abnahme bzw. zum völligen Sistieren der Produktion von Schilddrüsenhormonen, so dass eine lebenslange Substitutionstherapie erforderlich ist, die i.d.R. mit Levothyroxin erfolgt. Je nach Risiko eines Tumorrezidivs wird die Dosis so gewählt, dass der TSH-Spiegel im Normalbereich liegt, erniedrigt oder vollständig supprimiert ist (Tabelle 4).[8,9,14,62]

Tabelle 4: TSH-Zielbereiche der Substitutionstherapie nach Thyreoidektomie (modifiziert nach American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer by Cooper, Doherty, Haugen et al. 2009)

Rezidivrisiko	TSH-Zielbereich
Very low risk	1 - 2 mU/l
Low risk	0,3 - 1 mU/l
High risk	0,1 – 0,5 mU/l für 3 bis 5 bzw. 5 bis 10 Jahre *
Persistierende Erkrankung	≤ 0,1 mU/l
<p>Very low risk: unifokal, T1 < 1 cm, N0, M0, keine Kapselüberschreitung Low risk: T1 > 1 cm, N0, M0 / T2, N0, M0 / T1m, N0, M0 High risk: jedes T3, jedes T4, jedes T mit N1, jedes M1</p>	

Als Tumormarker wird der hTg-Spiegel im Serum bestimmt. Thyreoglobulin (hTg) ist ein iodhaltiges Glykoprotein, das TSH-abhängig im endoplasmatischen Retikulum der Thyreozyten, aber auch von Zellen differenzierter Schilddrüsenkarzinome gebildet wird. Er ist daher sowohl ein sensitiver wie auch spezifischer Tumormarker.

Lässt sich nach Thyreoidektomie noch hTg im Blut nachweisen, besteht Tumor- bzw. Rezidivverdacht. Allerdings ist Thyreoglobulin erst nach kompletter Entfernung des Schilddrüsengewebes (Z.n. Thyreoidektomie und ablativer Radioiodtherapie) ein zuverlässiger Tumormarker, da andernfalls hTg auch noch von dem vorhandenen Schilddrüsengewebe produziert wird. Die hTg-Bestimmung findet mit Immunoassays statt, die eine funktionelle Assay-Sensitivität von 0,1 - 0,3 ng/ml erreichen.[9,16]

Zur kompletten Nachsorgeuntersuchung gehört neben der Erhebung der Anamnese und einer klinischen Untersuchung die Sonografie der

Halsweichteile sowie die Labordiagnostik (TSH, hTg mit Wiederfindungs-Test, TAK). Die Untersuchungen erfolgen während der ersten 5 Jahre 6-monatlich, nachfolgend jährlich. Je nach Ergebnis werden ggfs. weitere individuelle Maßnahmen ergriffen.[3,5,9]

1.1.7 Prognose

Zwischen den verschiedenen Schilddrüsenkarzinomtypen bestehen hinsichtlich des klinischen Verlaufs und der Prognose erhebliche Unterschiede. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert primär lymphogen in die regionären Lymphknoten. Eine hämatogene Metastasierung erfolgt meist erst spät. Dabei sind vorwiegend Knochen, Leber und Lunge betroffen.[24] Mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 80 bis zu 90 % ist die Prognose sehr gut.[6] Die beste Prognose weist das papilläre Mikrokarzinom ohne Kapseldurchbruch auf. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt hier bei über 99 % bei einer Rezidivwahrscheinlichkeit unter 1 %.[6,21,24]

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert seltener in die regionalen Lymphknoten, dafür häufig primär hämatogen und befällt zunächst Knochen und Lunge. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für die breit invasiven Formen bei ca. 70 %, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 50 - 60 %. Für die minimal invasiven Formen liegt die 10-Jahres-Überlebensrate demgegenüber bei über 90 %.[23,69,90]

Die medullären und die anaplastischen Schilddrüsenkarzinome weisen eine deutlich schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei den medullären Schilddrüsenkarzinomen bei ca. 20 - 75 %, bei den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen nur bei 5 %.[6,21,89]

1.2 Das papilläre Mikrokarzinom

1.2.1 Definition

Das papilläre Mikrokarzinom war bis zum Jahre 2003 durch eine Größe ≤ 1 cm und Fehlen eines Kapseldurchbruchs definiert. Seit 2004 wurde die Definition um ein Kriterium erweitert: ein papilläres Mikrokarzinom muss als Zufallsbefund diagnostiziert werden. Dementsprechend werden Karzinome ≤ 1 cm, die bereits

präoperativ punktionszytologisch gesichert wurden, nicht mehr zu den PMC gezählt. Wird präoperativ eine lymphogene Metastasierung nachgewiesen, trifft die Bezeichnung PMC ebenfalls nicht zu.[4,49]

1.2.2 Inzidenz

Wie oben bereits ausgeführt, hat in den letzten Jahren ein Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen stattgefunden, der vorwiegend auf die Zunahme von papillären Karzinomen einer Größe unter 2 cm zurückzuführen ist. Die Inzidenz der papillären Karzinome über 2 cm blieb nahezu unverändert.[11,55]

1.2.3 Therapie, Prognose und Mortalität

Durch zahlreiche Studien wurde für die papillären Mikrokarzinome eine exzellente Prognose nachgewiesen. Die Durchführung einer Thyreoidektomie wird daher aus onkologischer Sicht als nicht erforderlich angesehen. Im Regelfall wird eine Hemistruomektomie oder Hemithyreoidektomie des betroffenen Lappens durchgeführt. Besteht kein Hinweis auf Lymphknotenmetastasen, ist weder eine Komplettierungsoperation noch eine zusätzliche Radioiodbehandlung erforderlich. Die Behandlung ist nach der Resektion abgeschlossen.

Auch nach beidseitiger subtotaler Schilddrüsenresektion aus anderer Indikation werden häufig papilläre Mikrokarzinome als Zufallsbefund diagnostiziert. Auch in diesem Fall ist keine Nachoperation erforderlich, sofern der Tumor im Gesunden reseziert wurde und keine Hinweise auf Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegen.

Besteht dagegen Metastasenverdacht oder der histologische Befund eines multifokalen, kapselinvasiven papillären Mikrokarzinoms, sollte eine Komplettierungsthyreoidektomie mit anschließender Radioiodtherapie erwogen werden. Die Nachsorge der papillären Mikrokarzinome unterscheidet sich nicht von der Nachsorge der übrigen Schilddrüsenkarzinome. Die Rezidivrate ist mit unter 1 % im Vergleich zu multifokalen Mikrokarzinomen mit 18 % sehr gering[11,33,64,72], die Mortalitätsrate liegt mit 0,25 - 1 % ebenfalls sehr niedrig.[8,9,25,48,49]

1.3 Problemstellung der Arbeit

Ziel der vorgelegten retrospektiven Studie war es, die klinischen Verläufe von 3 Patientengruppen zu vergleichen, für die jeweils ein sehr niedriges Rezidivrisiko angenommen wird, die aber leitliniengemäß eine unterschiedlich intensive Therapie erhalten.

Geprüft werden sollte die Hypothese, dass sich der klinische Verlauf (Rezidivhäufigkeit, Überleben, rezidivfreies Überleben) papillärer Mikrokarzinome trotz limitierter Therapie nicht vom Verlauf papillärer low-risk Karzinome bzw. follikulärer Mikrokarzinome unterscheidet. Als Nebenfragestellung sollte untersucht werden, welcher Bereich für den nicht stimulierten Thyreoglobulin-Spiegel bei Patienten ohne ablative Radioiodbehandlung als normal anzusehen ist.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um die retrospektive Analyse von 3 Patientengruppen (Tabelle 5), welche an einem Schilddrüsenkarzinom mit niedrigem Rezidivrisiko erkrankt waren.

2.2 Patientengut

Für die Datenerhebung wurden alle Patienten mit papillären Mikrokarzinomen, papillären low-risk Karzinomen und follikulären Mikrokarzinomen, die ihre Primärtherapie ab dem Jahre 1981 in der Abteilung Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Tübingen erhalten haben, erfasst. Hierzu wurden zunächst über das Radiologie-Informationssystem (RIS) der Radiologischen Klinik unter Nutzung der Suchkriterien „histologisch gesichertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom“ und „Nachsorgeuntersuchung 1997 oder später“ insgesamt 662 Patienten identifiziert. Anschließend wurde anhand der unten angegebenen Kriterien geprüft, ob sie für den Einschluss in die Auswertung geeignet waren.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Histologisch gesichertes papilläres Schilddrüsenkarzinom im Stadium pT1/2 bis 2 cm oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom im Stadium pT1
- Nachsorgedaten über mindestens 5 Jahre, die die Beurteilung des Remissionsstatus am Ende des Beobachtungszeitraumes zulassen (Halssonografie, hTg- und TSH-Spiegel)
- Angaben über die Durchführung aller tumorspezifischen Behandlungsmaßnahmen, insbesondere einer Radioiodtherapie

2.2.2 Ausschlusskriterien

- N1 oder M1 Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- follikuläre Karzinome einer Größe über 1 cm
- medulläres, wenig oder entdifferenziertes Schilddrüsenkarzinom in der definitiven Histologie

Insgesamt konnten aufgrund dieser Kriterien von den initial 662 Patienten noch 112 für die Auswertung zugelassen werden. Das entstandene Patientenkollektiv wurde in folgende 3 Gruppen aufgeteilt (Tabelle 5):

Tabelle 5: Einteilung des Patientenkollektivs

Gruppe 1	n = 49	Papilläres Mikrokarzinom (pT1a N0 M0) ≤ 1 cm
Gruppe 2	n = 58	Papilläres low-risk Karzinom (pT1b/2 N0 M0) < 2 cm
Gruppe 3	n = 5	Follikuläres Mikrokarzinom (pT1 N0 M0) ≤ 1 cm

2.3 Methoden

2.3.1 Datenerfassung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus den analogen Patientenakten und den digitalen Datenbanksystemen (RIS und ISH) des Universitätsklinikums Tübingen bis Ende 2014. Die Daten der Patienten, welche die oben aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten, wurden pseudonymisiert in ein Tabellen-Programm (Microsoft Office Excel 2007®) aufgenommen. Fehlende Informationen über das Überleben bzw. den Rezidivstatus wurden durch schriftliche Kontaktaufnahme mit den Hausärzten erfragt.

2.3.2 Erhobene Daten

Tabelle 6 liefert eine Übersicht über die Art der erfassten Daten.

Tabelle 6: Erhobene Daten des Patientenguts

Daten	Erläuterung
Pat. ID	Patientenidentifikationsnummer
Geburtsdatum	Geburtsdatum des Patienten (TT.MM.JJJJ)

Geschlecht	Patientengeschlecht (M/W)
ZP Alter	Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose
ZP Diagnose	Zeitpunkt der Diagnosestellung
ZP letzte Nachsorge	Zur Bestimmung des Nachbeobachtungszeitraumes von mindestens 5 Jahren
Gruppe	Einteilung in die 3 Patientengruppen 1: papilläre Mikrokarzinome pT1a M0 N0 \leq 1 cm 2: papilläre low-risk Karzinome pT1/2 N0 M0 < 2 cm 3: follikuläre Mikrokarzinome pT1 N0 M0 \leq 1 cm
Tumorklassifikation Schilddrüse	rechts/links/beidseits
Anzahl Tumor/-en	unilokulär/bifokal/multifokal
TNM	pT1/2; a/b/m; N0; M0
Tumorgröße	Größe des Tumorherdes
Max. Tumorgröße	Bei bi- oder multifokalen Herden die max. Tumorgröße
Histologische Eigenschaft	Befundübernahme: follikuläres Wachstum/okkult/sklerosierend
Grading (G)	Befundübernahme: 1: gut differenziertes bösartiges Gewebe 2: mäßig differenziertes bösartiges Gewebe 3: schlecht differenziertes bösartiges Gewebe 4: undifferenziertes bösartiges Gewebe
R-Status (R)	Residualtumor-Status; Befundübernahme: 0: Tumorfreiheit

	<p>1: mikroskopisch Residualherd</p> <p>2a: makroskopisch Residualherd, mikroskopisch nicht</p> <p>2b: makros- und mikroskopisch Residualherd</p>
OP ZP 1	Datum der Primäroperation
OP ZP 2	Datum der Komplettierungsoperation bei zweizeitig
OP Art	Strumektomie/Thyreoidektomie
Zentrale Lymphadenektomie (ZLA)	Befundübernahme: Ja/Nein
Datum postoperatives Labor	Datum der postoperativen Laboruntersuchung
Befund postoperatives Labor	<p>TSH [mU/l], hTg [ng/ml], WF [%]</p> <p>Durch Änderung des Testverfahrens war bis zum 09.09.2010 die Assay Sensivität für hTg bis 0,3 ng/ml, ab dem 10.09.2010 bis 0,5 ng/ml</p>
Postoperative Sonografie	Kein Restgewebe/Restgewebe
Datum Szintigramm	Datum der postoperativen Szintigraphie
Darstellung Schilddrüsengewebe	Befundübernahme: Anreicherung/keine Anreicherung
Pathologischer Herd	Befundübernahme: Ja/Nein
Indikation Radioiodtherapie	Keine Indikation / erhöhtes Rezidivrisiko / Sicherheitsbedürfnis des Patienten
Datum Radioiodtherapie	Datum der durchgeführten Radioiodtherapie/-n
Anzahl RIT	Anzahl der durchgeführten Radioiodtherapie/-n
Aktivität RIT	<p>Aktivität [GBq] der durchgeführten Radioiodtherapie</p> <p>Gesamtaktivität bei mehreren Radioiodtherapien</p>
Datum Radioiodspeichertest	Datum des ersten Radioiodspeichertests

Ergebnis Radioiodspeichertest	1: Nachweis eines pathologischen Speicherherds 2: kein Nachweis eines pathologischen Speicherherds
Datum der letzten Nachsorge	Letzte dokumentierte Nachsorgeuntersuchung bis Ende der Auswertung im Dezember 2014
Sonografiebefund	1: kein Restgewebe vorhanden 2: Restgewebe vorhanden
Lymphknotenultraschall	unauffällig/suspekt
Hormonsubstitution	Dosis L-T4 [$\mu\text{g}/\text{d}$], TSH-Suppression erreicht
Nachsorgelaborwerte	TSH [mU/l], hTg [ng/ml], WF [%]
Rezidivstatus	Ja/Nein
Überlebensstatus	Ja/Nein
Todesursache	Schilddrüsenkarzinom/anderer Grund

2.3.3 Schilddrüsenszintigraphie

Berücksichtigt wurden alle Befunde der postoperativ zur Feststellung von Schilddrüsenrestgewebe und zur Indikationsstellung einer Radioiodtherapie angefertigten Schilddrüsenszintigramme. Erfasst wurden alle Anreicherungen im Halsbereich, als pathologisch wurden Speicherherde außerhalb des Schilddrüsenbetts (V.a. Lymphknotenmetastase) eingestuft.

2.3.4 Sonografie

In die Auswertung einbezogen wurde der Befund der postoperativ durchgeführten Sonografie sowie auch der letzte im Rahmen der Nachsorge erhobene Sonografiebefund. Hierbei wurden einerseits das ehemalige Schilddrüsenbett (Vorhandensein von Schilddrüsenrestgewebe) und andererseits die zervikalen Lymphknoten (Größe, Lokalisation und Form) beurteilt. Dabei erwies sich in der frühen postoperativen Phase die Differenzierung zwischen Schilddrüsenresten und postoperativen Granulations- bzw. Narbengewebe als schwierig und bei kleinen Resten als unsicher.

2.3.5 Thyreoglobulin

Nach einseitiger oder beidseitiger Strumektomie hängt der gemessene Thyreoglobulin-Wert (hTg) vom TSH-Spiegel und der Menge des noch vorhandenen Schilddrüsengewebes ab. Auch nach Thyreoidektomie kann ohne Radioiodtherapie noch Schilddrüsenrestgewebe vorhanden sein. Gemäß Konsensus-Empfehlungen werden Werte bis 2 ng/ml unter TSH-Suppression noch als physiologisch betrachtet. Kommt es bei konstantem TSH-Spiegel zu einem hTg-Anstieg, wird dies als Hinweis auf ein Tumorrezidiv gewertet. Nach Thyreoidektomie und Radioiodtherapie sollte demgegenüber der hTg-Wert unter TSH-Stimulation (in Hypothyreose oder nach Gabe von rhTSH) unter 1 ng/ml liegen.

Die in die Auswertung eingegangenen hTg-Werte wurden bis zum 09.09.2010 mit einem Assay mit einer funktionellen Sensitivität von 0,3 ng/ml und ab dem 10.09.2010 mit einem Assay mit einer funktionellen Sensitivität von 0,5 ng/ml bestimmt. Angesichts der empfohlenen Normgrenze von 2 ng/ml unter Substitution wurde bei der Auswertung zwischen den Assays nicht unterschieden.

2.4 Statistische Auswertung

Es fand eine deskriptive statistische Datenanalyse unter Benutzung von Microsoft Office Excel 2007® statt. Diagramme, Abbildungen und Tabellen wurden mit dem Microsoft Office Word 2007® erstellt.

Mit uni- sowie multivariablen Analysemethoden wurden Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Tumorstadium untersucht und dargestellt. Für den Vergleich der erhobenen Daten wurden zahlreiche nicht metrische Parameter (z.B. postoperativer Sonografiebefund: Restgewebe/kein Restgewebe) metrisch codiert. Für diese Merkmale wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Für die Tumorgöße wurde das Maximum angegeben, um bi- und multifokale mit unilokulären Tumoren vergleichen zu können. Diskrete Merkmale (z.B. Geschlecht, Stoffwechsellage) wurden nach ihrer Häufigkeit erfasst und durch Abbildungen und Diagramme dargestellt. Für den Vergleich der Laborwerte (TSH und hTg) und ihre Abhängigkeit voneinander wurden

Streudiagramme erstellt. Für die Überprüfung der Signifikanz der Unterschiede hat bei Normalverteilung der Daten der Zweistichproben t-Test und bei nicht normal verteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test (Rangsummentest) Verwendung gefunden. Für letzteren wurden folgende U-Statistik-I und -II Formeln verwendet:

U-Statistik-I:
$$U = \text{Rangsumme} - \frac{n \cdot (n + 1)}{2}$$

[n = Stichprobengröße der Gruppe]

U-Statistik-II:
$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{(n_1 \cdot (n_1 + 1))}{2} - R_1$$

[n1 = Stichprobengröße der größeren Gruppe; n2 = Stichprobengröße der kleineren Gruppe; R1 = größere der beiden Rangsummen]

Für größere Stichprobengruppen mit $n_1 + n_2 > 30$, wurde die U-Statistik-II mit folgender Formel z-standardisiert:

Z-Standardisierung:
$$z = \frac{U - \frac{n_1 \cdot n_2}{2}}{\sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2 \cdot (n_1 + n_2 + 1)}{12}}}$$

Die Analyse der Überlebensrate und der medianen Überlebenszeit erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzung. Hierbei wurde als Startzeitpunkt die Diagnosestellung und als Ereigniszeitpunkt der Tod festgelegt. Patienten, die nicht verstorben sind, wurden zwar zensiert, aber dennoch in der Überlebenszeitanalyse berücksichtigt. Für die Überlebenszeit in Monaten wurde t_i (Ereigniszeitpunkt) festgesetzt und d_i als Anzahl der Patienten zum Ereigniszeitpunkt t_i . $S(t_i)$ stellt die Kaplan-Meier-Schätzung zum Zeitpunkt t_i dar, die mit folgender Formel berechnet wurde:

$$S(t_i) = \frac{n_1 - d_1}{n_1} \times \frac{n_2 - d_2}{n_2} \times \dots \times \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

Um die Überlebensraten bezogen auf die Überlebenszeit der 3 verschiedenen Patientengruppen vergleichen und darstellen zu können, wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Unter Anwendung der in 2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien konnten 112 Patientenfälle in die Auswertung einbezogen werden. Die Verteilung auf die 3 verschiedenen Gruppen ist in Tabelle 5, die gruppenspezifische Primärtherapie in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Primärtherapie in den Patientengruppen 1 - 3 (Gruppe 1: papilläre Mikrokarzinome pT1a ≤ 1 cm N0 M0; Gruppe 2: papilläre low-risk Schilddrüsenkarzinome pT1/2 < 2 cm N0 M0 und Gruppe 3: follikuläre Mikrokarzinome ≤ 1 cm N0 M0)

Primärtherapie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
Strumektomie ohne RIT	19	1	0	20
Strumektomie mit RIT	7	9	0	16
Thyreoidektomie ohne RIT	9	0	0	9
Thyreoidektomie mit RIT	14	48	5	67

3.1.1 Nachbeobachtungszeit

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 145,2 Monate (Bereich: 60,2 - 394,5 Monate).

3.1.2 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung in den 3 Patientengruppen ist in Tabelle 8 wiedergegeben. In der Gesamtgruppe wie auch in den Untergruppen überwiegen die weiblichen Patienten mit einem Verhältnis von 2,6 – 4,0 : 1.

Tabelle 8: Gruppenspezifische Geschlechterverteilung

Gruppe	Anzahl der Frauen	Anzahl der Männer	Verteilung Frauen/ Männer
1	39 (79,6 %)	10 (20,4 %)	3,9 : 1
2	42 (72,4 %)	16 (27,6 %)	2,6 : 1
3	4 (80 %)	1 (20 %)	4,0 : 1
Gesamt	85 (75,9 %)	27 (24,1 %)	3,2 : 1

3.1.3 Altersverteilung

Das Altersspektrum der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Mehrzahl der weiblichen Patienten war in der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren, die der Männer in der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren.

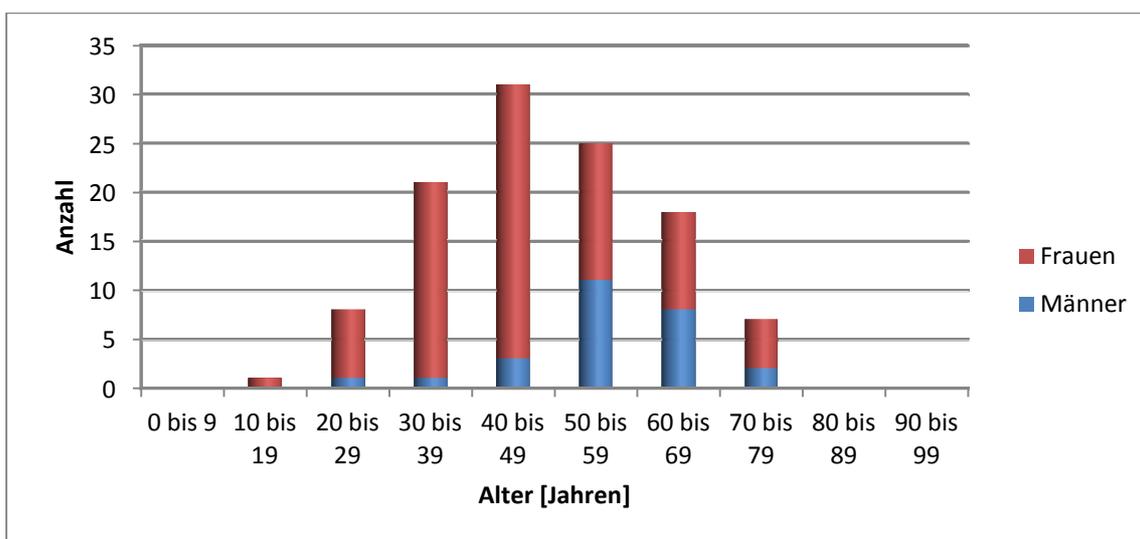


Abbildung 1: Geschlechtsspezifische Altersverteilung

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug geschlechtsübergreifend 48,4 Jahre, bei Frauen 45,93 Jahre und bei Männern 56,19 Jahre. Für die 3 Gruppen ergaben sich keine auffälligen Unterschiede (Tabelle 9).

Tabelle 9: Gruppen- und geschlechtsspezifisches mittleres Alter bei Diagnosestellung

Gruppe	Gesamt	Frauen	Männer
1	49,71	48,7	53,5
2	46,93	42,13	57,68
3	52,6	51	59

3.2 Primärtumore

3.2.1 Verteilung der Tumortypen

Von den 112 eingeschlossenen Schilddrüsenkarzinomen zählten 107 zum papillären und 5 zum follikulären Typ. Unter den papillären Karzinomen fanden sich folgende histologische Besonderheiten (Abbildung 2):

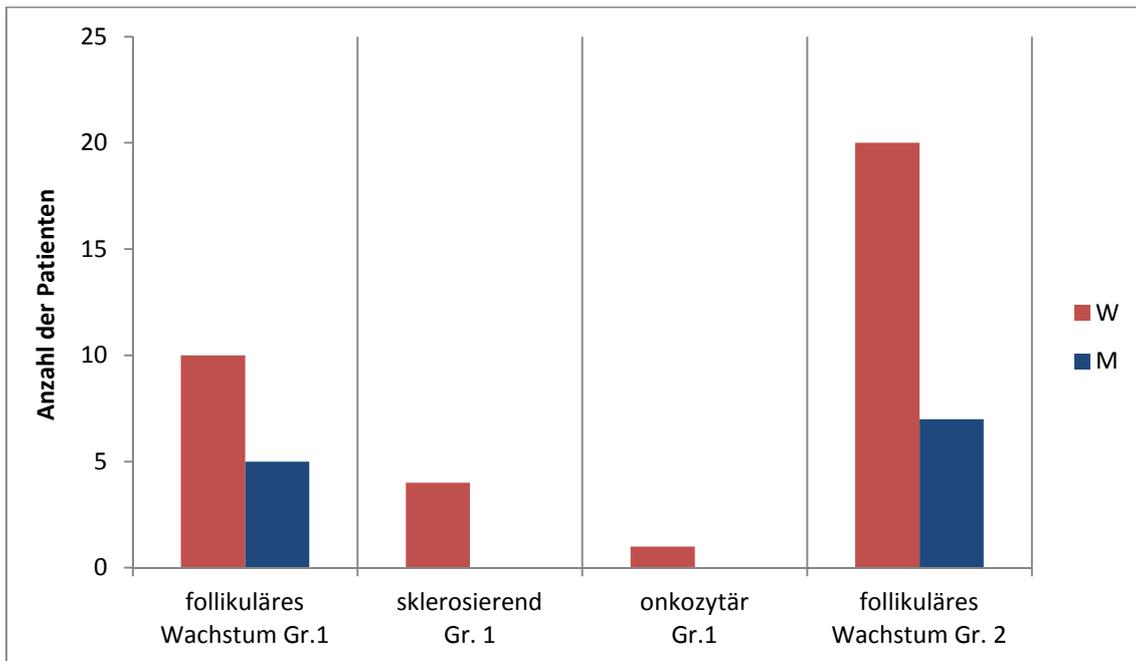


Abbildung 2: Geschlechtsspezifische Verteilung der Subtypen des papillären Schilddrüsenkarzinoms

3.2.2 Tumorlokalisierung

Unter den 107 papillären Schilddrüsenkarzinomen waren 80 unilokulär, 9 bifokal und 18 multifokal. Alle 5 follikulären Schilddrüsenkarzinome waren unilokulär.

3.2.3 Tumorgröße

Für alle 112 Karzinome waren Angaben zur Tumorgröße verfügbar. In 2 Fällen wurde anstelle einer Größe die Bezeichnung Mikrokarzinom angegeben. In diesen beiden Fällen wurde von einer maximalen Tumorgröße von 10 mm ausgegangen. Bei bi- oder multilokulären Tumoren wurde der jeweils größere Tumor in die Bewertung einbezogen. Die durchschnittliche Tumorgröße betrug 8,8 mm, der größte Tumor hatte eine Ausdehnung von 19 mm (Tabelle 10).

Tabelle 10: Tumorgröße in den einzelnen Gruppen

Gruppe	Tumorgröße in mm (Median)	Tumorgröße in mm (Bereich)
1	5,9	0,4 bis 10
2	11,2	2 bis 19
3	8,4	6 bis 10

3.2.4 TNM-Klassifikation, Grading und R-Status

Für alle ausgewerteten Fälle lautete das Tumorstadium pT1. Die papillären Mikrokarzinome (Gruppe 1) hatten definitionsgemäß immer das Stadium pT1a N0 M0, alle Tumore wurden im Gesunden entfernt (R0). Bei den unilokulären papillären low-risk Schilddrüsenkarzinomen der Gruppe 2 ergab sich jeweils das Stadium pT1b N0 M0. Alle Tumore dieser Gruppe sind ebenfalls im Gesunden entfernt worden, bei einem wurde der Status R1 nach Nachresektion auf R0 korrigiert. Von den papillären low-risk Schilddrüsenkarzinomen mit mehreren Tumorherden wurden 16 Fälle dem Stadium pT1a,m N0 M0 und 11 Fälle dem Stadium pT1b N0 M0 zugeteilt. Auch alle Tumore dieser Gruppe wurden im Gesunden entfernt (R0). Die Auswertung der follikulären Mikrokarzinome (Gruppe 3) zeigte in 3 Fällen das Stadium pT1a N0 M0 und in 2 Fällen das Stadium pT1b N0 M0. Tabelle 11 stellt die TNM-Klassifikation der Gruppen dar.

Tabelle 11: TNM-Klassifikation der Tumoren der untersuchten Gruppen

Anzahl	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
pT1a N0 M0	49	-	3
pT1b N0 M0	-	31	2
pT1a,m N0 M0	-	16	-
pT1b,m N0 M0	-	11	-

3.3 Therapie

3.3.1 Operatives Vorgehen

Bei 36 Patienten erfolgte eine Strumektomie, bei 76 eine Thyreoidektomie. Bis auf 2 rechtsseitige subtotale Strumaresektionen umfassten alle Eingriffe beide Schilddrüsenlappen. Bei 8 Thyreoidektomien wurde eine zusätzliche zentrale Lymphadenektomie durchgeführt.

Tabelle 12 stellt die Verteilung der operativen Verfahren in den verschiedenen Gruppen dar. Der Anteil an Thyreoidektomien sowie zentralen Lymphadenektomien ist in Gruppe 1 deutlich geringer als in Gruppe 2, da hier das Karzinom erst als postoperativer Zufallsbefund diagnostiziert wurde.

Tabelle 12: Verteilung der operativen Verfahren auf die verschiedenen Gruppen

Operationsart	Anzahl insgesamt	Anzahl Gruppe 1	Anzahl Gruppe 2	Anzahl Gruppe 3
Strumektomie	36	26	10	0
Thyreoidektomie	76	23	48	5
Zentrale Lymphadenektomie	8	1	5	2

Das operative Vorgehen erfolgte auffallend häufig mehrzeitig. Dies ist darin begründet, dass sich bei unerwartetem Karzinombefund die Indikation zur Komplettierungsoperation erst nach Vorliegen der definitiven Histologie ergab.

Tabelle 13: Operatives Vorgehen in den verschiedenen Gruppen

Operatives Vorgehen	Anzahl insgesamt	Anzahl Gruppe 1	Anzahl Gruppe 2	Anzahl Gruppe 3
Einzeitig	51	29	21	1
Zweizeitig	60	20	36	4
Dreizeitig	1	0	1	0

3.3.2 Postoperative Thyreoglobulin-Werte ohne Hormonsubstitution

In Tabelle 14 und Abbildung 3 werden die postoperativen hTg-Werte für die Patienten nach Strumektomie und Thyreoidektomie miteinander verglichen. Bei

einem Patienten wurde eine gestörte Wiederfindung von 66 % festgestellt (normal: 70 – 130 %), der Thyreoglobulin-Wert betrug 32,2 ng/ml.

Tabelle 14: Postoperative Thyreoglobulin- und TSH-Werte

	Strumektomie	Thyreoidektomie
Gesamt	36	76
hTg [ng/ml] < 0,5 (TSH Median)	0	9 (31,8)
hTg [ng/ml] 0,5 – 2 (TSH Median)	11 (8,8)	25 (19,9)
hTg [ng/ml] 2,1 – 5 (TSH Median)	11 (7,8)	12 (41,8)
hTg [ng/ml] 5,1 – 10 (TSH Median)	4 (23,3)	15 (37,6)
hTg[ng/ml] > 10 (TSH Median)	9 (15)	13 (26,2)
hTg nicht vorhanden	1	2
TSH [mU/l] Median	10,8	28,4
TSH [mU/l] Bereich	0,1 bis 75	0,013 bis 116

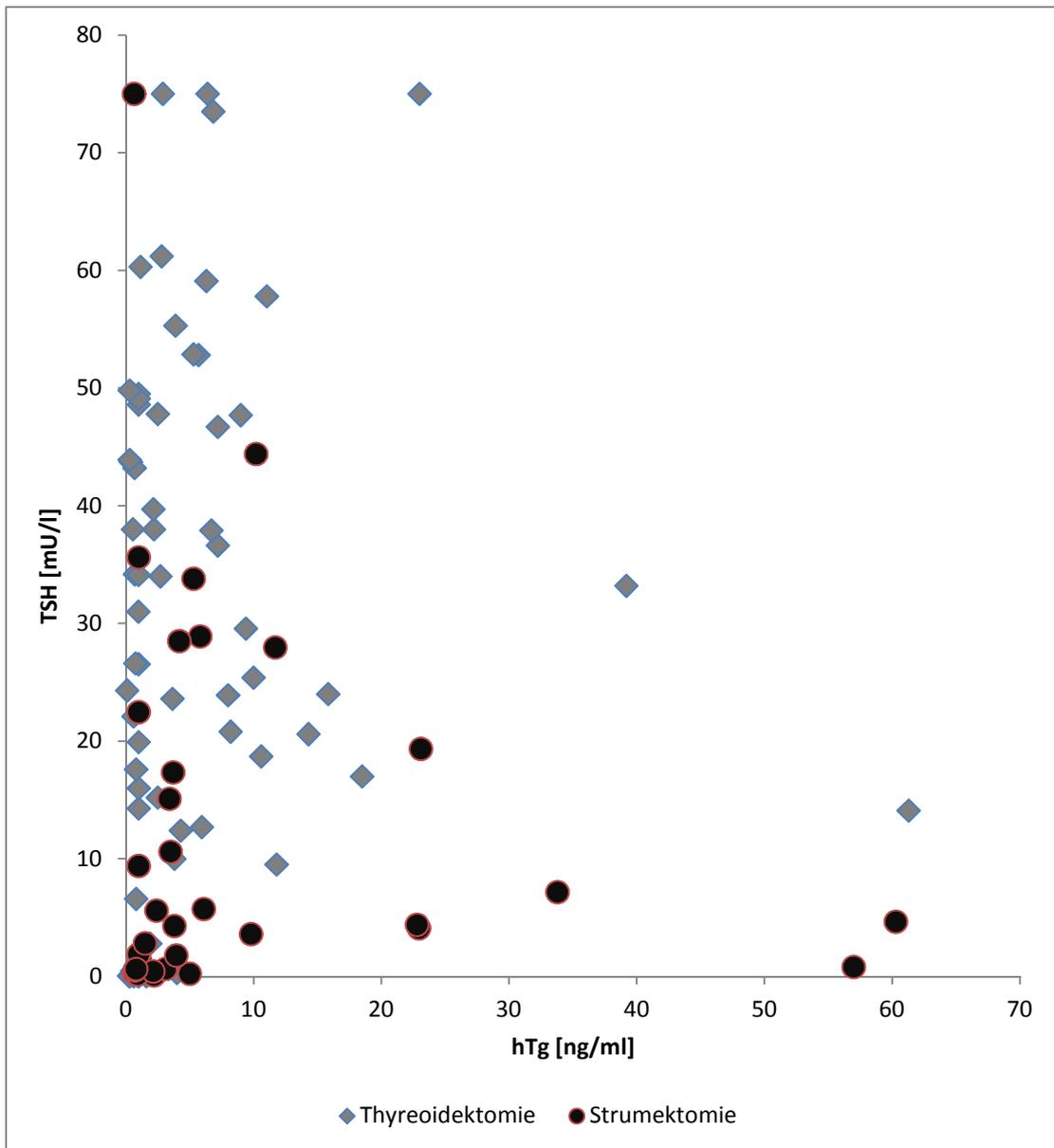


Abbildung 3: Postoperative Thyreoglobulin- und TSH-Werte unter Berücksichtigung des angewendeten Operationsverfahrens

In beiden Gruppen wurden hohe TSH-Werte beobachtet, die nach Thyreoidektomie jedoch höher (Median: 31,4 mU/l) als nach Strumektomie (Median: 12,3 mU/l) waren. Die nicht normal verteilten Werte unterschieden sich im Mann-Whitney-U-Test mit $p = 0,05$ signifikant. Für den Median der Thyreoglobulin-Werte ergab sich dagegen kein Unterschied (10 ng/ml nach Thyreoidektomie und 9,8 ng/ml nach Strumektomie).

3.3.3 Sonografie und Szintigraphie vor Radioiodtherapie

Die postoperativen sonografischen Befunde sind der Abbildung 4 zu entnehmen.

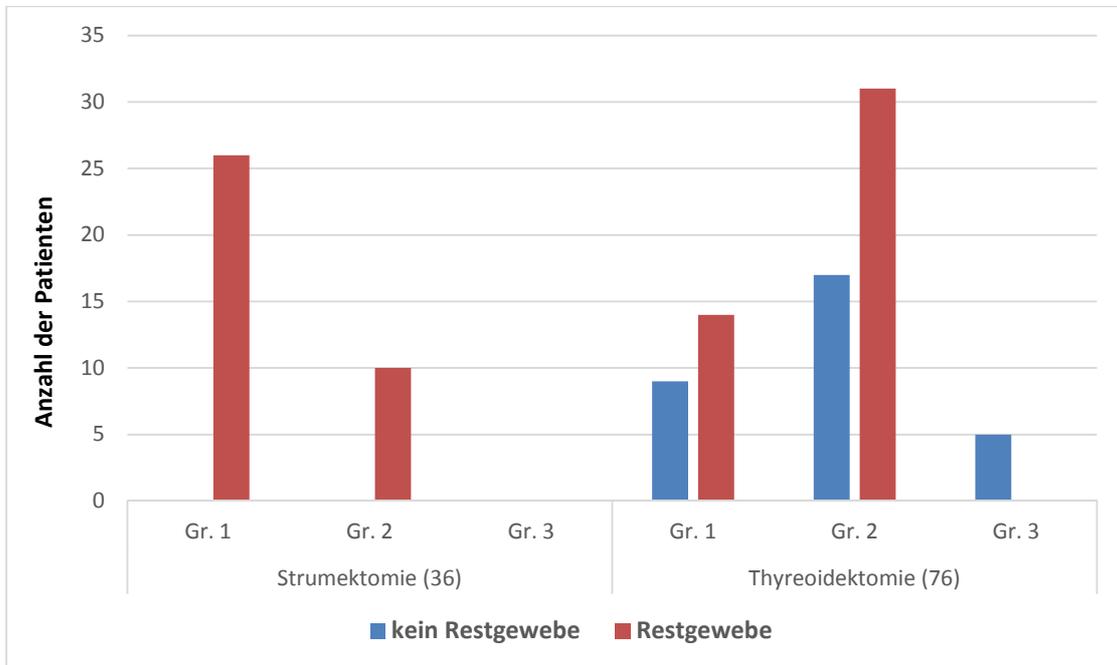


Abbildung 4: Postoperative Sonografiebefunde in den einzelnen Gruppen in Abhängigkeit vom angewendeten Operationsverfahren

Es ergab sich bei 31 Patienten kein Anhalt für Restgewebe. Bei allen war eine Thyreoidektomie erfolgt (9 aus Gruppe 1; 17 aus Gruppe 2; 5 aus Gruppe 3). Bei den übrigen Patienten zeigte sich sonografisch fraglich oder sicher verbliebenes Restgewebe der Schilddrüse (40 der Gruppe 1 und 41 der Gruppe 2). In den meisten Fällen konnte die Größe des Restgewebes nicht exakt bestimmt werden (max. 8 ml).

Bei den Patienten ohne Restgewebe ergaben sich mediane hTg- und TSH-Werte von 6,2 ng/ml und 32,7 mU/l. Für die Patienten mit fraglichen Befunden ergaben sich Medianwerte von 11,4 ng/ml (hTg) und 23,8 mU/l (TSH). Bei den Patienten mit sicherem Restgewebe betrug der mediane hTg-Wert 12,1 ng/ml und der mediane TSH-Wert 7,5 mU/l (Abbildung 5).

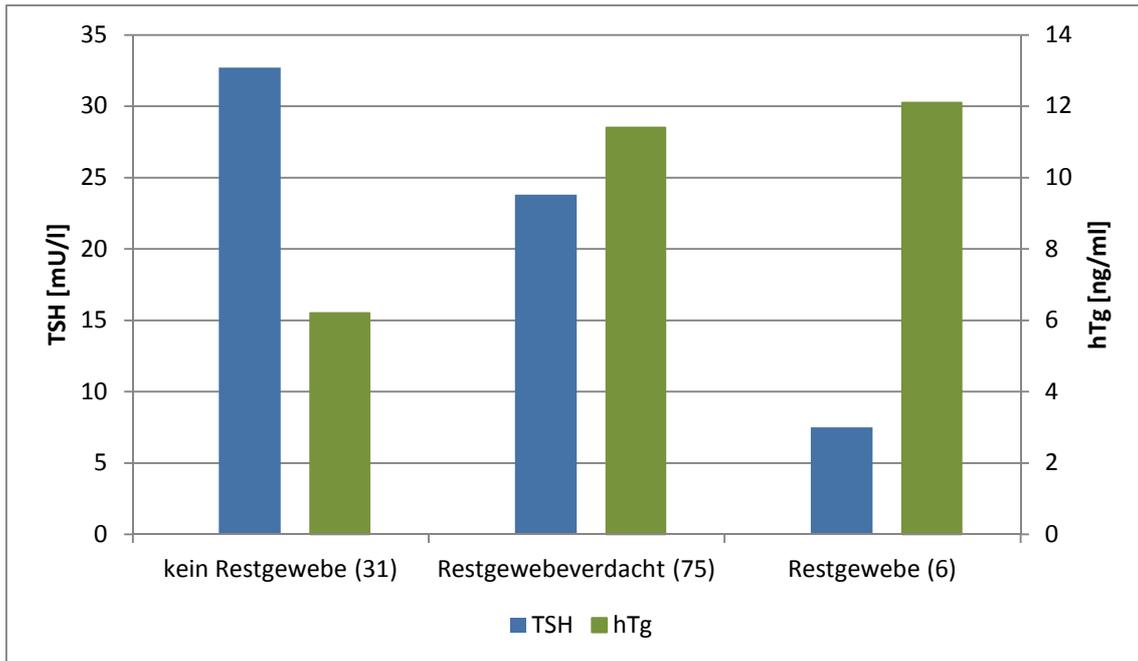


Abbildung 5: Postoperative Thyreoglobulin- und TSH-Werte (Median) in Abhängigkeit von dem Vorhandensein von Restgewebe

Es zeigte sich somit ein Zusammenhang zwischen der Größe des Restgewebes und den postoperativen TSH-Werten: je größer das Restgewebe, desto niedriger der TSH-Wert. Für hTg ergab sich keine eindeutige entsprechende Tendenz.

Bei 92 Patienten lagen postoperative Szintigramme vor. In 20 Fällen mit papillären Mikrokarzinom, bei denen keine Radioiodtherapie indiziert war, wurde keine Szintigraphie durchgeführt. Insgesamt zeigte sich bei 68 der 92 Untersuchungen eine Anreicherung im Schilddrüsenbett, in 4 Fällen zusätzlich ein pathologischer Herd im Halsbereich. Die Charakteristika der letzteren Patienten sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Befunde der Patienten mit pathologischen Anreicherungen in der postoperativen Szintigraphie

Gr.	Operation	TNM	Szintigraphie	hTg [ng/ml]	TSH [mU/l]	Diagnose
1	Hemi- thyreoidektomie rechts	pT1a N0 M0	Herd linker Schilddrüsen- Lappen	8,2	< 0,02	autonomes Adenom links
2	Thyreoidektomie	pT1b,m N0 M0	Herd rechts zervikal	7,2	36,6	Lymphknoten- metastase (nicht gesichert)
2	Thyreoidektomie	pT1a,m N0 M0	Herd links zervikal	< 0,3	43,9	Lymphknoten- metastase (nicht gesichert)
2	Thyreoidektomie	pT1a,m N0 M0	Herd mediastinal	12,3	73,9	Lymphknoten- metastase (gesichert)

Der pathologische Schilddrüsenherd des Patienten aus Gruppe 1 stellte sich bei Zustand nach Hemithyreoidektomie als autonomes Schilddrüsenadenom im verbliebenen Lappen mit hyperthyreoter Stoffwechsellage dar (Abbildung 6). Die Sonografie ergab hier einen Schilddrüsen-Lappen von 6,8 ml und einen echoarmen Knoten mit einem maximalen Durchmesser von 2,9 cm. Nach Durchführung einer Radioiodtherapie aufgrund des autonomen Adenoms kam es zu einer Größenabnahme der Schilddrüse auf 2 ml Gesamtvolumen mit hypothyreoter Stoffwechsellage vor Beginn der Hormonsubstitution.

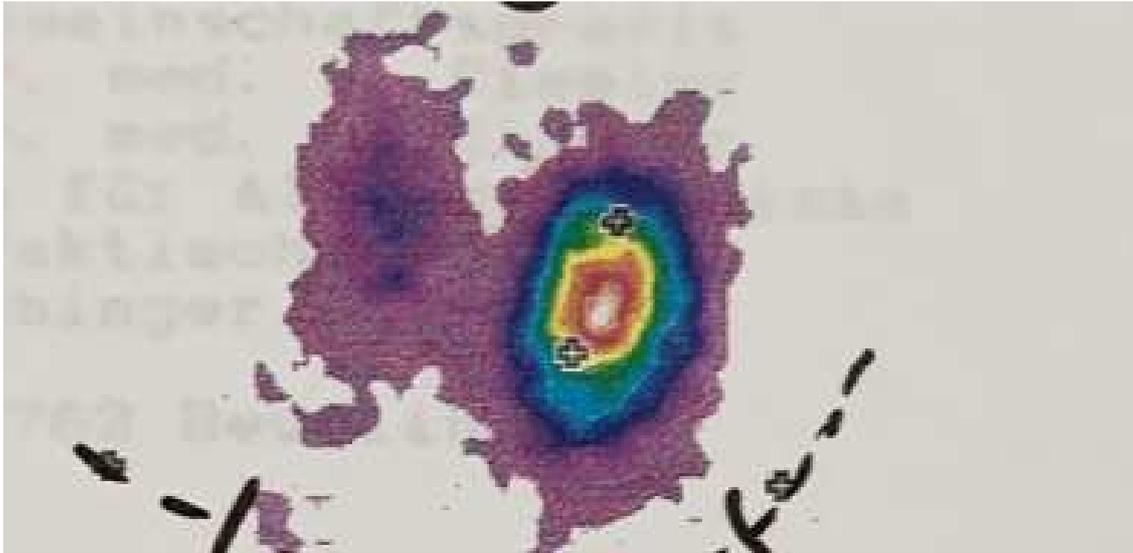


Abbildung 6: Hyperfunktioneller Knoten (autonomes Adenom) im verbliebenen linken Schilddrüsen-Lappen

Bei den 3 weiteren pathologischen Herden handelte es sich um zervikolaterale oder mediastinale Anreicherungen, die aufgrund ihrer Lage trotz unauffälligen Sonografiebefunden als verdächtig auf Lymphknotenmetastasen gewertet wurden. In allen 3 Fällen wurde nachfolgend mindestens eine Radioiodtherapie durchgeführt. Bei 2 Patienten war danach keine Anreicherung im Szintigramm mehr nachweisbar. Bei dem letzten Patienten erwies sich der mediastinale Herd bei einer späteren Resektion als Lymphknotenmetastase (weitere Details siehe Kapitel 3.3.6).

3.3.4 Indikationen zur Radioiodtherapie

Bei papillären Mikrokarzinomen (Gruppe 1) ohne Hinweis auf Lymphknoten- oder Fernmetastasen ist eine Radioiodtherapie leitliniengemäß nicht erforderlich.[12] Bei 13 der 21 dennoch behandelten Patienten der Gruppe 1 ergab sich die Indikation aufgrund einer erhöhten Risikokonstellation. Diese bestand in einer grenzwertigen Größe, dem Vorliegen einer Lymphangiosis oder Hämangiosis carcinomatosa oder dem Vorliegen eines follikulären oder onkozytären Wachstumsmusters. In den übrigen 8 Fällen erfolgte die Behandlung nach eingehender Beratung und Aufklärung der Patienten aufgrund ihres ausgeprägten Sicherheitsbedürfnisses. Bei den Patienten der Gruppen 2 und 3 erfolgte die Radioiodtherapie jeweils entsprechend der gültigen Leitlinien.

3.3.5 Ablative Radioiodtherapie

Bei insgesamt 83 der 112 eingeschlossenen Patienten ist eine Radioiodtherapie durchgeführt worden. Bei 31 erfolgte eine zweite und jeweils ein Patient erhielt eine dritte und eine vierte Behandlung. Die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Gruppen und den vorausgegangenen Operationen ist in Abbildung 7 dargestellt.

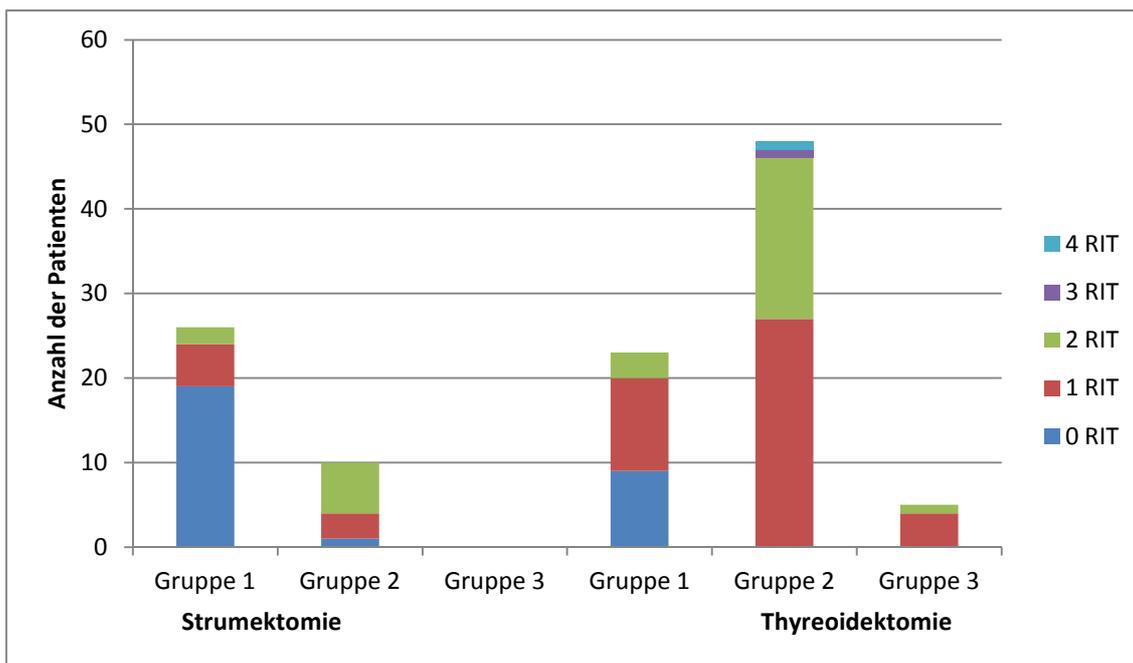


Abbildung 7: Häufigkeit der Radioiodbehandlung in den einzelnen Gruppen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die applizierte Aktivität pro Patient in den einzelnen Gruppen.

Tabelle 16: Gruppenspezifische Aktivität und Zahl der durchgeführten Radioiodbehandlungen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Gesamtaktivität/ Patient			
Mittelwert [GBq]	4,2	6,7	4,4
Bereich [GBq]	0,3 – 15,46	1,5 – 29,7	1,4 – 11,2
Zahl der RIT			
Mittelwert	1,24	1,53	1,2
Bereich	1 – 2	1 - 4	1 - 2
Patient mit > 1 RIT	5/21	27/57	1/5

3.3.6 Ergebnisse der Radioiodbehandlung

Vier bis 6 Monate nach der Radioiodbehandlung wurde zur Beurteilung des Behandlungserfolgs jeweils ein stationärer Radioiodspeichertest mit Radioiod-Ganzkörperszintigraphie durchgeführt. Hierbei wurde überprüft, ob noch Schilddrüsenreste oder pathologische Speicherherde vorhanden waren.

Bei 50 der 83 behandelten Patienten ergab sich ein unauffälliger Befund, bei 32 eine Anreicherung mit Verdacht auf Restgewebe und bei einem ein tumorsuspekter Befund.

Ursprünglich lag bei dem tumorsuspekten Befund ein papilläres bifokales low-risk Karzinom pT1b,m N0 M0 der Gruppe 2 vor. Die Laborbefunde vor der Radioiodtherapie ergaben einen ungewöhnlich hohen Thyreoglobulin-Wert von 202 ng/ml bei 73 % Wiederfindung und einen TSH-Wert von 71,2 mU/l. Im Iod-Ganzkörperszintigramm nach Therapie zeigten sich Speicherherde beidseits in der Schilddrüsenloge sowie mediastinal, so dass sich hier der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen ergab. Bei der zweiten Radioiodtherapie war lediglich der Speicherherd mediastinal nachweisbar, der als persistierende Lymphknotenmetastase gedeutet wurde. Bei der daraufhin durchgeführten Thorakotomie mit Lymphknotenextirpation ergab sich histologisch eine Sarkoidose, jedoch kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen. Bei einem weiteren stationären Radioiodtest war der mediastinale Herd nicht mehr nachweisbar. In der Folgezeit ließen sich unter TSH-Stimulation mehrmals erhöhte hTg-Werte feststellen (Tabelle 17), so dass eine 3. und 4. Radioiodtherapie durchgeführt wurde, bei der sich jeweils der mediastinale Herd wieder darstellen ließ. Schließlich wurde erneut die Indikation zur Thorakotomie gestellt, bei der sowohl Lymphknotenmetastasen des papillären Schilddrüsenkarzinoms (Durchmesser 2 und 6 cm) als auch multiple Lymphknoten mit Sarkoidose gesichert wurden. Die Behandlungsdaten dieses Falls sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17: Postoperativer Verlauf des Patienten mit tumorsuspekten Befunden

Monate nach OP (t = 0)	Therapie	hTg [ng/ml] (WF %)	TSH [mU/l]	Befunde
1	1. RIT	294 (88,8)	> 75	Herde im Schilddrüsenbett und mediastinal
5	2. RIT	12,3 (87)	73,9	Herd mediastinal
7	Thorakotomie	1,3 (96)	0,03	LK-Extirpation, histologisch kleinherdige Epitheloidzellreaktion passend zu Sarkoidose
10	3. RIT	3,75 (103)	12,4	Herd mediastinal
19	Stationärer Speichertest	1,3 (95)	46	Kein Herd mediastinal
103	Stationärer Speichertest	42,9 (93)	27,98	Herd mediastinal
106	4. RIT	35,6 (94)	102,24	Herd mediastinal
110	Stationärer Speichertest	52,2 (108)	198,7	Herd mediastinal
111	Thorakotomie	2,5 (115)	< 0,01	LK-Metastase, multiple LK mit Sarkoidose

Aufgrund des klinischen Verlaufs ist in diesem Fall von einem initial nicht identifizierten pT1b pN1-Stadium mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen auszugehen. Diese waren Iod-positiv, sprachen jedoch nur partiell auf die Radioiodbehandlung an, so dass es im Verlauf zu einem Tumorwachstum mit hTg-Anstieg kam. Seit der operativen Entfernung besteht eine Vollremission, die Nachsorgewerte sind unauffällig. Die initiale Bewertung der klinischen Situation wurde durch das gleichzeitige Vorliegen einer Sarkoidose erschwert,

die weder in der Computertomographie noch in der FDG-PET eine sichere Differentialdiagnose zuließ.

3.4 Nachsorge

Nach Abschluss der Primärtherapie (Operation und ggfs. Radioiodtherapie) begann bei fehlenden Hinweisen auf restierende Tumormanifestationen die Nachsorge der Patienten. Die ausgewertete Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 145,2 Monate bei einem Bereich von 58,5 bis 394 Monaten. Nachfolgend werden die Befunde am Ende der Nachbeobachtungszeit dargestellt.

3.4.1 Sonografie

Bei 105 von 112 auswertbaren Sonografien ergab sich ein unauffälliger Befund des Halses. Bei 6 Patienten wurde Restgewebe und bei einem Patienten eine größenkonstante echoinhomogene Struktur passend zu Narbengewebe nachgewiesen (Übersicht in Tabelle 18). Zu den 6 Patienten mit verbliebenen Schilddrüsenresten gehörten 3 Patienten nach Strumektomie ohne Radioiodtherapie, ein Patient nach Strumektomie mit Radioiodtherapie und zwei Patienten nach Thyreoidektomie ohne Radioiodtherapie. Bei dem Patienten mit dem Verdacht auf Narbengewebe war eine Thyreoidektomie mit Radioiodtherapie durchgeführt worden. Alle 7 Patienten gehörten zu der Gruppe der papillären Mikrokarzinome und wiesen im Verlauf der gesamten Nachsorge konstante Befunde auf, so dass sich keine Anhaltspunkte für eine Tumorpersistenz bzw. ein Tumorrezidiv ergaben.

Tabelle 18: Daten der Patienten mit sonografischem Nachweis von Schilddrüsenrestgewebe

Gruppe	Therapie	Größe und Lokalisation des Restgewebes
1	Strumektomie ohne Radioiodtherapie	8 ml rechts
1	Strumektomie ohne Radioiodtherapie	1,4 ml rechts; 0,3 ml links
1	Strumektomie ohne Radioiodtherapie	1 ml links
1	Strumektomie mit Radioiodtherapie	minimal links
1	Thyreoidektomie ohne Radioiodtherapie	minimal rechts
1	Thyreoidektomie ohne Radioiodtherapie	minimal rechts > links

Bei 6 Patienten zeigten sich vergrößerte Lymphknoten. Da diese während der gesamten Nachsorge entweder größenkonstant oder wechselnd zu- und abnahmen, wurden sie als reaktiv und nicht malignitätsverdächtig eingestuft.

3.4.2 Thyreoglobulin

Tabelle 19 und Abbildung 8 geben eine Übersicht über die im Rahmen der Nachsorge bestimmten Thyreoglobulin- und TSH-Werte unter Hormonsubstitution. Die Patienten wurden gemäß der durchgeführten Therapie in folgende 4 Gruppen eingeteilt: (1) Strumektomie ohne oder (2) mit Radioiodtherapie sowie (3) Thyreoidektomie ohne oder (4) mit Radioiodtherapie.

Es ist ersichtlich, dass Thyreoglobulin-Werte über 1 ng/ml ausschließlich nach Strumektomie und ohne nachfolgende Radioiodbehandlung beobachtet wurden. Zwei dieser Werte lagen unter dem Grenzwert von 2 ng/ml und können auf das sonografisch nachweisbare Restgewebe zurückgeführt werden. Der 3. hTg-Wert (2,68 ng/ml) ist bei konstantem sonografischen Befund von 8 ml Restgewebe ebenfalls nicht tumorverdächtig. Der 4. hTg-Wert ist mit 17,9 ng/ml deutlich erhöht. Da hier nur eine einseitige Strumektomie erfolgt war, kann auch dieser Wert bei unauffälliger Nachsorge auf das verbliebene Schilddrüsengewebe zurückgeführt werden.

In Tabelle 20 sind die in der Nachsorge bestimmten Thyreoglobulinwerte in Abhängigkeit von der vorausgegangenen Therapie dargestellt. Die Werte sind bei den Patienten nach Strumektomie und ohne Radioiodtherapie signifikant höher als in den anderen Gruppen ($p < 0,003$). Zudem waren die Thyreoglobulin-Werte nach Radioiodtherapie unabhängig von der Operationsart signifikant niedriger als ohne Radioiodtherapie ($p < 0,02$).

Tabelle 19: Thyreoglobulin-Werte in der Nachsorge (unter Hormonsubstitution)

n	Therapieart	TSH [mU/l]	n	hTg	hTg	hTg	hTg	nicht vorhanden
				[ng/ml] < 0,5	[ng/ml] 0,5 - 1	[ng/ml] 1,1 - 3	[ng/ml] > 3	
20	Strumektomie ohne RIT	insgesamt	19	10	5	3	1	1
		< 0,1	8	3	2	2	1	0
		0,1 bis 0,5	7	6	1	0	0	0
		0,51 bis 4	4	1	2	1	0	0
		nicht vorh.	1	0	0	0	0	1
16	Strumektomie mit RIT	insgesamt	16	12	4	0	0	0
		< 0,1	11	9	2	0	0	0
		0,1 bis 0,5	5	3	2	0	0	0
		0,51 bis 4	0	0	0	0	0	0
		nicht vorh.	0	0	0	0	0	0
9	Thyreoidektomie ohne RIT	insgesamt	8	5	3	0	0	1
		< 0,1	4	2	2	0	0	0
		0,1 bis 0,5	2	2	0	0	0	0
		0,51 bis 4	2	1	1	0	0	0
		nicht vorh.	1	0	0	0	0	1
67	Thyreoidektomie mit RIT	insgesamt	66	56	8	0	0	1
		< 0,1	53	43	7	0	0	0
		0,1 bis 0,5	10	10	1	0	0	0
		0,51 bis 4	3	3	0	0	0	0
		nicht vorh.	1	0	0	0	0	1

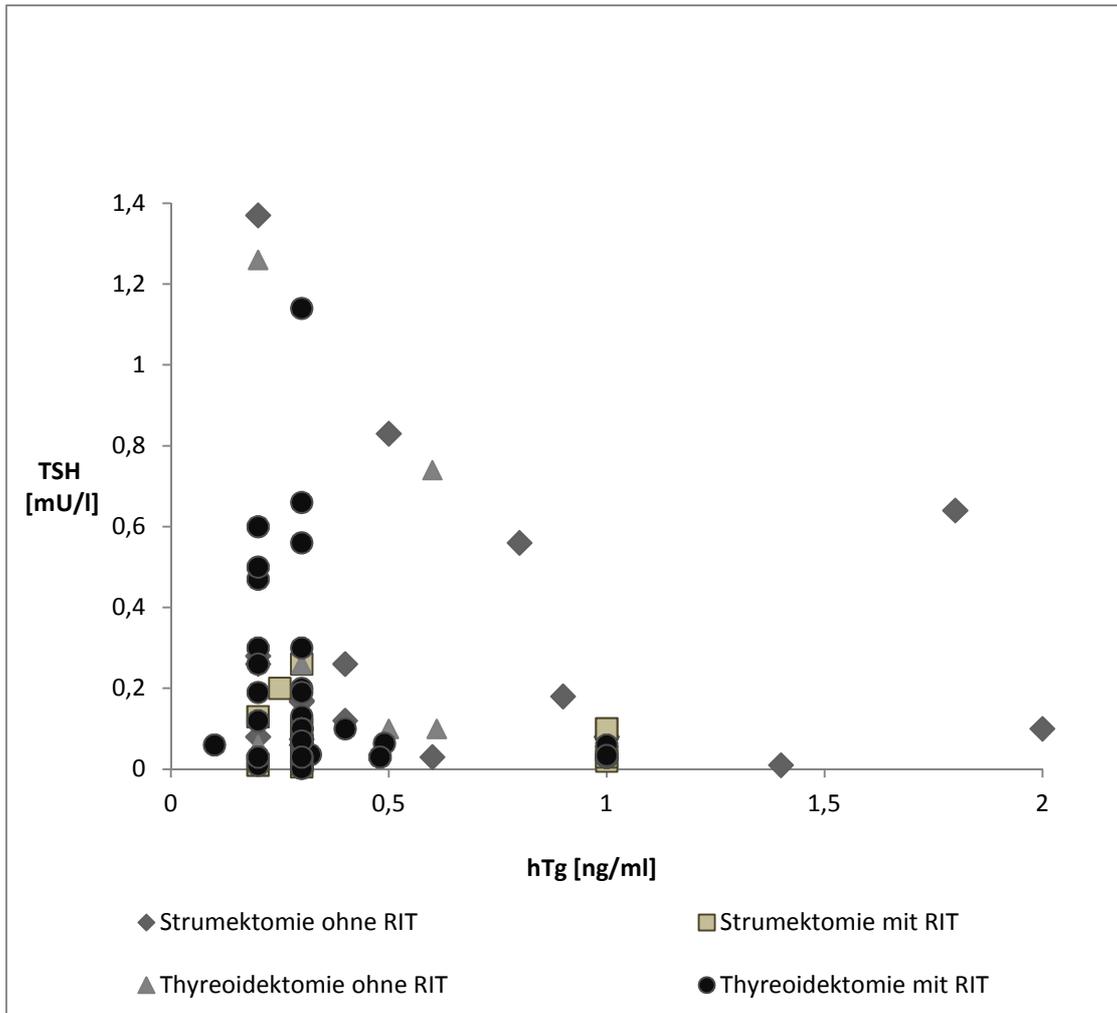


Abbildung 8: Thyreoglobulin- und TSH-Werte unter Hormonsubstitution nach den verschiedenen Therapieformen

Tabelle 20: Thyreoglobulin-Werte in der Nachsorge in Abhängigkeit von der Art der primären Therapie

Therapie / hTg [ng/ml]	Median	Bereich	< 1 [n]	≥ 1 [n]
Strumektomie ohne Radioiodtherapie	1,43	0,19 – 17,1	16	4
Strumektomie mit Radioiodtherapie	0,23	0,19 – 0,33	16	0
Thyreoidektomie ohne Radioiodtherapie	0,37	0,19 – 0,64	9	0
Thyreoidektomie mit Radioiodtherapie	0,24	0,19 – 0,99	67	0

Zusammenfassend kam es bei allen 3 Gruppen zu keinem Tumorrezidiv. Die histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen des Patienten aus Gruppe 2 (Tabelle 17) waren bei auffällig hohem postoperativen Thyreoglobulin-Spiegel bereits in der Radioiod-Ganzkörperszintigraphie nach der 1. Radioiodtherapie nachweisbar, so dass es sich um kein Rezidiv, sondern um eine Tumorpersistenz gehandelt hat.

3.5 Überlebens- und Rezidivstatus

Zum Abschluss der Auswertungen wurde der Überlebens- bzw. Rezidivstatus der Patienten analysiert.

Von den insgesamt 112 Patienten waren 9 im Beobachtungszeitraum verstorben, 6 von ihnen gehörten der Gruppe 1 und 3 der Gruppe 2 an. Zum Vergleich der 3 Patientengruppen wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt (Abbildung 9).

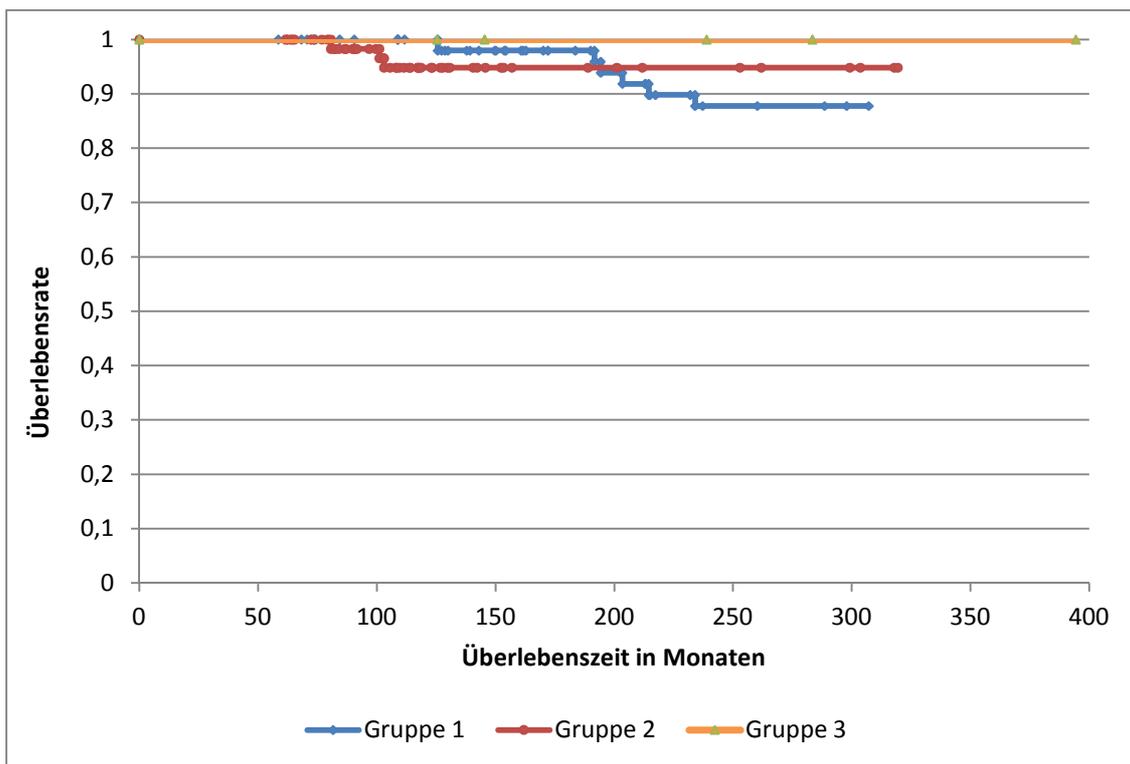


Abbildung 9: Vergleich des Gesamtüberlebens in den 3 Patientengruppen

Es errechnete sich für alle 3 Gruppen ein 5-Jahresüberleben von 100 % und ein 10-Jahresüberleben von 97,3 %. Bei 8 Patienten stand die Todesursache nicht

im Zusammenhang mit dem bekannten Schilddrüsenkarzinom, bei einem war sie ungeklärt. Ein nachweislich tumorbedingter Todesfall trat bei keinem Patienten auf. Somit ist das rezidivfreie Überleben gleich dem Gesamtüberleben der Gruppen.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die 3 analysierten Patientengruppen waren hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbar. Deutliche Unterschiede bestanden demgegenüber im Anteil der strumektomierten (Gruppe 1: 26 von 49 vs. Gruppe 2: 10 von 58) und der ohne Radioiod behandelten Patienten (Gruppe 1: 28 von 49 vs. Gruppe 2: 1 von 58). In Gruppe 3 wurden alle Patienten thyreoidektomiert und radioiodtherapiert. Eine mehrfache Radioiodtherapie erhielten 5 von 21 Patienten der Gruppe 1, 27 von 57 der Gruppe 2 und 1 von 5 aus Gruppe 3.

Im Rahmen der Tumornachsorge kam es zu keinem Nachweis eines Tumorrezidivs. Bei einem Patienten der Gruppe 2 wurden 10 Jahre nach Primärtherapie mediastinale Lymphknotenmetastasen reseziert, die allerdings retrospektiv bereits bei der Primärtherapie vorhanden waren und somit als Tumorpersistenz betrachtet werden müssen. Zwei weitere tumorsuspekte Befunde der Radioiod-Ganzkörperszintigraphie bei Patienten der Gruppe 2 waren nach der Radioiodtherapie nicht mehr nachweisbar, können aber bei Fehlen einer histologischen Diagnosesicherung nicht definitiv als Metastasen gewertet werden.

Thyreoglobulin-Werte über dem Grenzwert von 2 ng/ml unter Substitution fanden sich in der Nachsorge nur bei strumektomierten Patienten, die keine Radioiodtherapie erhalten hatten. Sie waren ausnahmslos auf größere Schilddrüsenreste bzw. einen belassenen Schilddrüsen-Lappen zurückzuführen.

Im Verlauf der Nachbeobachtung verstarben 9 Patienten, darunter 8 nicht tumorbedingt und 1 Patient aus ungeklärter Ursache. Das 5-Jahres bzw. das 10-Jahresüberleben betrug 100 % bzw. 97,3 %. Das Gesamtüberleben wie

auch das rezidivfreie Überleben der 3 Gruppen unterschied sich bei fehlenden Rezidiven nicht voneinander.

4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit bestand im Vergleich der Behandlungsergebnisse von 3 Untergruppen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, die sich jeweils durch eine sehr gute Prognose auszeichnen, bislang jedoch einer unterschiedlich intensiven Therapie unterzogen werden.

Während das zufällig entdeckte papilläre Mikrokarzinom pT1a N0 M0 durch eine Strumektomie als austherapiert gilt, wird bei papillären low-risk Schilddrüsenkarzinomen pT1/2 N0 M0 < 2 cm sowie follikulären Mikrokarzinomen ≤ 1 cm von den meisten Fachgesellschaften noch immer eine Thyreoidektomie und nachfolgende Radioiodtherapie empfohlen.[12,25]

Bei allen Patienten des eigenen Kollektivs lagen histopathologisch gesicherte low-risk Schilddrüsenkarzinome der o.g. Typen vor. Karzinome mit ungünstigen Prognosefaktoren wie extrathyreoidale Tumorausdehnung, Kapselinfiltration, Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen wurden von der Analyse ausgeschlossen.

4.1 Die TNM-Klassifikation im Wandel

Im Laufe der letzten Jahre änderte sich die TNM-Einteilung. Die seit Januar 2018 gültige 8. Auflage hat bezogen auf die differenzierten Schilddrüsenkarzinome bedeutende Änderungen der Klassifikation ergeben. Unter anderem wurde die Altersgrenze bei der Stadieneinteilung von 45 auf 55 Jahren erhöht, so dass Patienten unter 55 Jahren nur noch aufgrund ihres M-Status den Stadien I oder II zugeordnet werden, während ältere Patienten je nach TNM-Status zu den Stadien I bis IV gehören. Diese und weitere Aktualisierungen führten zu einem „Downstaging“ vieler Karzinome, durch das eine Überbehandlung vermieden werden soll.[89] Die veränderte Einteilung wurde bei der Auswertung berücksichtigt.

4.2 Geschlechter- und Altersverteilung

Frauen sind von Schilddrüsenkrebs doppelt so häufig betroffen wie Männer.[45,67] Das Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Institutes gibt für das Jahr 2016 in Deutschland eine Geschlechterverteilung von 2,1 : 1 an.

Bei papillären Schilddrüsenkarzinomen wird das Verhältnis von erkrankten Frauen zu Männern sogar mit 2 : 1 bis 4 : 1 beschrieben. Gleiches gilt für papilläre low-risk Karzinome unter 2 cm.[12,41,56,58] Bei den 112 analysierten Patienten der eigenen Kohorte lag die Geschlechterverteilung von Frauen zu Männern bei 3,2 : 1, entsprach also dem o.a. Bereich.

Das mittlere Diagnosealter liegt bei papillären Schilddrüsenkarzinomen zwischen 40 und 50 Jahren und bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen um das 50. Lebensjahr.[66,75,83] Bei den analysierten 107 papillären Karzinomen betrug das mittlere Alter bei Diagnosestellung 48,3 Jahre, bei den follikulären Karzinomen 52,6 Jahre. Das untersuchte Kollektiv ist somit mit Literaturdaten gut vergleichbar.

4.3 Therapie

Da in den letzten Jahren ein Anstieg der Inzidenz des papillären Mikrokarzinoms bei insgesamt abnehmender Mortalität der differenzierten Schilddrüsenkarzinome zu verzeichnen war, rückte die Therapie des papillären Mikrokarzinoms verstärkt in den Fokus der wissenschaftlichen Diskussion.[55] Verschiedene Behandlungskonzepte sind möglich: Strumektomie, Thyreoidektomie oder der Verzicht auf eine chirurgische Intervention.[53] Eine aktuelle Studie von Ito et al. empfiehlt als Erstlinientherapie die aktive Überwachung des Karzinoms, sofern keine Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen oder ein Karzinom der „high-risk“ Gruppe vorliegt. Eine Indikation zum chirurgischen Vorgehen wird nur bei den Karzinomen gesehen, die dem Nervus laryngeus recurrens oder der Trachea in einem stumpfen Winkel anliegen.[32] Bei vergleichbarem Ergebnis der aktiven Überwachung wie auch der chirurgischen Therapie empfohlen auch Oda et al. 2016 das aktive Beobachten der Erkrankung als Primäroption, da chirurgische Risiken und

Komplikationen auf diese Weise vermieden werden können.[57] Dies gilt vor allem für ältere Patienten mit einem papillären Mikrokarzinom oder „low-risk“ Karzinom. Die Mehrheit der Studien sieht jedoch nach wie vor die chirurgische Intervention, vor allem bei dem Vorliegen von Risikofaktoren, als Therapie der ersten Wahl an.[54,92]

4.3.1 Therapie des papillären Mikrokarzinoms

Das papilläre Mikrokarzinom weist eine exzellente Prognose auf.[1,49,95] Die Mortalitätsrate wird mit $< 1\%$, die Rezidivrate mit 2 bis 6 % und die Fernmetastasenrate mit 1 bis 2 % angegeben.[27,29,49,87] Einige Autoren vermuten ein gesteigertes Risiko für Lymphknotenmetastasen, je grösser der Tumor ist. Ab einer Tumorgröße von 7 mm wird daher bei individueller Risikoabschätzung eine Thyreoidektomie mit nachfolgender Radioiodtherapie empfohlen.[40,91]

Eine Meta-Analyse von Mehanna et al. aus dem Jahre 2014 verglich bei einer Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten 3523 Patienten mit zufällig oder nicht zufällig entdeckten papillären Mikrokarzinomen. Die Analyse ergab als Mittelwerte für die Tumorgröße 4,6 mm versus 6,9 mm, als Rezidivrate 0,5 % versus 7,9 % und als 5-Jahresüberleben 95% bei beiden Gruppen. Bei 80 % der Rezidive handelte es sich um Lymphknotenmetastasen. Für die Therapiewahl wurde daher eine Unterscheidung von zufällig und nicht zufällig entdeckten Mikrokarzinomen empfohlen.[52]

Eine retrospektive Studie von Seo Ki Kim et al. aus dem Jahre 2017 untersuchte bei 8676 Patienten mit papillären Mikrokarzinomen die Rezidivrate nach Strumektomie oder Thyreoidektomie. Durch die Thyreoidektomie konnte die Rezidivrate für alle Karzinome gesenkt werden. Die Strumektomie wurde bei den unilokulären papillären Mikrokarzinomen als ausreichend eingestuft, da keine signifikante Zunahme der Rezidivrate lokoregionär wie auch im kontralateralen Schilddrüsenrestlappen zu verzeichnen war. Bei den multifokalen papillären Mikrokarzinomen ergab sich nach Strumektomie eine höhere Rezidivrate im kontralateralen Restlappen. Daher wurde die

Strumektomie bei Multifokalität nicht als sichere Operationsmethode bewertet.[35]

Auch Hyemi Kwon et al. untersuchten die Rezidivrate der papillären Mikrokarzinome. Hierzu verglichen sie 688 strumektomierte mit 688 thyreoidektomierte Patienten mit gleichen Risikofaktoren. Während eines Nachbeobachtungszeitraums von 8,5 Jahren kam es bei 3,8 % der strumektomierten Patienten und 1,6 % der thyreoidektomierten Patienten zu einem Rezidiv. Unter den strumektomierten Patienten traten die meisten Rezidive im kontralateralen Restlappen auf. Die 5-Jahres Überlebensrate war in beiden Patientengruppen gleich. Für Patienten mit unilokulären Mikrokarzinomen wurde daher die Strumektomie als angemessene Operationsmethode betrachtet, eine engmaschige Nachsorge jedoch empfohlen.[38]

C. Dobrinja et al. verglichen über einen Zeitraum von 58,5 Monaten 86 strumektomierte und 19 thyreoidektomierte Patienten mit papillären Mikrokarzinomen. Auch sie fanden heraus, dass die Strumektomie mit engmaschiger Nachsorge für unilokuläre papilläre Mikrokarzinome die geeignete Therapiewahl darstellt.[18]

Die vorliegende aktuelle Literatur empfiehlt somit für das unilokuläre papilläre Mikrokarzinom pT1a N0 M0 die Strumektomie und nur bei Vorliegen von Risikofaktoren die Thyreoidektomie.[40,46,52,86,91] Im Einklang hierzu erhielten von den 49 unilokulären papillären Mikrokarzinomen der eigenen Kohorte 26 eine Strumektomie und 23 eine Thyreoidektomie. Die Thyreoidektomien wurden mehrheitlich aufgrund von histologischen Risikofaktoren wie Sklerosierung, onkozytärer Aufbau oder grenzwertige Tumorgöße, seltener wegen des erhöhten Sicherheitsbedürfnisses der Patienten durchgeführt.

4.3.2 Therapie des follikulären Mikrokarzinoms

Follikuläre Mikrokarzinome sind sehr selten und werden in den meisten Fällen postoperativ als Zufallsbefund diagnostiziert.[7] Daher sind nur wenige Studien über die Behandlungsergebnisse vorhanden.[84]

Clerici et al. analysierten aus dem Zeitraum von 1990 bis 2005 neunzig Patienten mit follikulärem Mikrokarzinom. Die histopathologischen Befunde mussten jedoch in den meisten Fällen revidiert werden, so dass sich abschließend nur bei 4 der 90 Patienten die Diagnose bestätigte.[7]

Megwalu et al. untersuchten 203 Patienten mit einem follikulären Mikrokarzinom aus dem Zeitraum von 1988 bis 2009. Für die strumektomierten Patienten ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 98 % und für die thyreoidektomierten Patienten von 99 %, so dass kein Vorteil der Thyreoidektomie gegenüber der Strumektomie belegt werden konnte.[51]

Khokar et al. untersuchten bei insgesamt 84532 Patienten mit einem Mikrokarzinom der Schilddrüse die Überlebensrate. Dem follikulären Mikrokarzinom wurden 858 Patienten, dem papillären Mikrokarzinom 82056 Patienten zugeordnet. Für die follikulären Karzinome ergab sich eine höhere Rate für Fernmetastasen (2,3 % versus 0,2 %), jedoch eine geringere Rate für Lymphknotenmetastasen (2,7 % versus 10,9 %). Das 10-Jahres-Überleben war bei den follikulären Karzinomen mit 91,4 % gering gegenüber dem bei papillären Karzinomen (93,7 %) vermindert.[34]

Sofern die Diagnose eines minimal invasiven follikulären Mikrokarzinoms ohne Angioinvasion präoperativ gesichert werden kann, wird somit überwiegend eine Strumektomie empfohlen. Da eine entsprechende Diagnosesicherung jedoch nur selten möglich ist, wird mehrheitlich die Thyreoidektomie der Strumektomie vorgezogen.[22,46,52] Bei den 5 Patienten des eigenen Kollektivs erfolgte dementsprechend jeweils eine Thyreoidektomie.

4.3.3 Therapie des papillären low-risk Karzinoms

In einer Meta-Analyse von Bojoga et al. aus dem Jahr 2020 wurden 16 Studien mit 175430 Patienten mit einem papillären low-risk Karzinom bis 4 cm ohne

Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen ausgewertet. Verglichen wurden die Langzeitergebnisse nach Strumektomie oder Thyreoidektomie. Über einen Beobachtungszeitraum von mindestens 7 Jahren betrug die Rezidivrate in beiden Gruppen 7 %, die Überlebensrate 94,1 % bzw. 94,4 % und das rezidivfreie Überleben 87 % bzw. 91 %. Es ergaben sich somit zwischen beiden Operationsverfahren keine signifikanten Unterschiede und somit kein Vorteil der Thyreoidektomie.[2]

In einer Studie von Harries et al. aus dem Jahre 2020 wurde der Therapieverlauf bei unilokulären und multifokalen papillären low-risk Karzinomen bis 4 cm nach Strumektomie verglichen. Eingeschlossen wurden 849 Patienten, von denen 619 Patienten einen unifokalen und 230 einen multifokalen Tumor aufwiesen. Nach 10 Jahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rezidivrate (98,6 % und 97,8 %), des Befalls des kontralateralen Lappens (99,5% und 99,4%) und des 10-Jahres-Überleben (91,6 % und 93,1 %). Es traten auch keine krankheitsspezifischen Todesfälle auf, so dass sich aus diesen Daten die Indikation zur Komplettierungsthyreoidektomie weder für unilokuläre noch für multifokale papilläre low-risk Karzinome begründen ließ.[26]

In einer Studie von Kluijfhout et al. aus dem Jahre 2016 wurde retrospektiv die Notwendigkeit einer Komplettierungsoperation bei strumektomierten Patienten mit einem papillären low-risk Karzinom bis 4 cm (N0 M0) untersucht. Die Analyse ergab, dass bei 42,3 % der Patienten eine Komplettierungsoperation indiziert war: bei 0,5 % wegen eines aggressiven histologischen Befunds, bei 12 % wegen Angioinvasion, bei 17 % wegen einer mikroskopischen extrathyreoidalen Ausdehnung, bei 18 % wegen einer Kapselinvasion und bei 43 % wegen eines Lymphknotenbefalls. Auch bei den papillären low-risk Karzinomen bis 2 cm waren 36 % der Patienten betroffen. Die Autoren empfehlen daher vor einer Strumektomie die Durchführung einer strikten Risiko-, Kosten- und Vorteilabwägung.[37]

Die Mehrheit der Autoren (bsp. Cooper et al. 2006 + 2009, Dietlein et al. 2016, Haugen et al. 2017, Hay et al. 2017, Pacini et al. 2006, Reiners et al. 2009)

spricht sich in der Literatur unabhängig von Größe, Multifokalität, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen oder extrathyreoidaler Ausdehnung des papillären Schilddrüsenkarzinoms für eine Thyreoidektomie aus.[8,9,13,27,29,60,68]

Von den 58 low-risk Karzinomen des eigenen Kollektivs wurden 10 durch eine Strumektomie und 48 durch eine Thyreoidektomie behandelt. Von den 48 thyreoidektomierten Patienten hatten 34 eine Komplettierungsthyreoidektomie nach vorausgegangener Strumektomie erhalten. Bei einem der 10 strumektomierten Patienten wurde nach der rechtseitigen eine zusätzliche linksseitige Strumektomie durchgeführt.

4.4 Radioiodtherapie

Haugen et al. teilen in den ATA Guidelines aus dem Jahr 2016 die differenzierten Schilddrüsenkarzinome in die Gruppen „high-risk“, „intermediate-risk“ und „low-risk“ ein. Der high-risk Gruppe werden Merkmale wie extrathyreoidale Tumorausdehnung, postoperativ verbliebenes Tumorgewebe, Fernmetastasen und Lymphknotenmetastasen über 3 cm Durchmesser zugeordnet. Die intermediate-risk Gruppe wird durch aggressive histologische Eigenschaften (z.B. sklerosierend, onkozytär), Angioinvasion, minimale extrathyreoidale Ausdehnung sowie mehr als 5 Lymphknotenmetastasen mit einem maximalen Durchmesser von 3 cm definiert. Zu der low-risk Gruppe gehören die auf die Schilddrüse begrenzten Tumore mit bis zu 5 Lymphknotenmetastasen unter 0,2 cm Durchmesser. Die Publikation beschreibt einen Vorteil der Radioiodtherapie bei high-risk Patienten, da diese vor allem bei Fernmetastasen und großen Lymphknotenmetastasen von Nutzen ist. Bei intermediate- und low-risk Patienten wird dagegen eine individuelle Risiko-Nutzen-Abschätzung empfohlen.[28]

Sawaka et al. empfehlen bei allen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mit Lymphknotenmetastasen, Rezidiven oder Fernmetastasen eine Radioiodtherapie, da diese eine optimale Voraussetzung für die Nachsorge (Thyreoglobulin-Bestimmung und Ganzkörperszintigraphie) bietet. Zudem wird

eine deutliche Senkung der Mortalitäts- und Rezidivrate durch die Radioiodtherapie beschrieben.[74]

Mehanna et al. empfehlen die Radioiodtherapie bei Mikrokarzinomen und papillären low-risk Karzinomen nur bei Vorliegen von Risikofaktoren, Rezidiven, Fern- sowie Lymphknotenmetastasen.[52]

Dietlein et al. empfehlen bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen unter 2 cm die Radioiodtherapie nur bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren, in Fällen mit erhöhtem Thyreoglobulin-Wert nach Thyreoidektomie oder wenn der Primärtumor nicht gefunden wurde.[13]

Schmidbauer et al. stellten 2017 fest, dass bei unilokulären papillären und follikulären Mikrokarzinomen ohne Angioinvasion oder weitere Risikofaktoren eine Strumektomie ohne Radioiodtherapie als ausreichend anzusehen ist. Bei Vorliegen von Risikofaktoren kann nach Abwägung von Risiken und Nutzen eine Thyreoidektomie mit anschließender Radioiodtherapie erwogen werden. Bei papillären low-risk Karzinomen wird die Thyreoidektomie empfohlen, die adjuvante Radioiodtherapie nur bei Vorliegen von Rezidiven, Lymphknoten- oder Fernmetastasen.[79]

Insgesamt spricht sich die Literatur mehrheitlich gegen eine Radioiodtherapie bei papillären, unilokulären Mikrokarzinomen und Zustand nach Strumektomie aus. Nach Thyreoidektomie wird dagegen eine Radioiodtherapie bei Vorliegen von Risikofaktoren empfohlen.[40,46,52,86,91] Bei follikulären Mikrokarzinomen ohne Angioinvasion ist eine Radioiodtherapie ebenfalls nur bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren indiziert.[46,52,79] Auch bei papillären low-risk Karzinomen besteht nach inkompletter Entfernung der Schilddrüse keine allgemeine Indikation zur Radioiodtherapie. Diese wird nur nach Thyreoidektomie gesehen.[5,68,79]

Im eigenen Kollektiv haben von den 49 Patienten mit unilokulären, papillären Mikrokarzinomen 21 eine Radioiodtherapie erhalten, darunter 7 Patienten nach Strumektomie. In 13 Fällen wurde die Radioiodtherapie aufgrund von Risikofaktoren durchgeführt. Die 8 weiteren Behandlungen fanden nach

individueller Abwägung aufgrund des ausgeprägten Sicherheitsbedürfnisses der Patienten statt. Bei den 5 follikulären Mikrokarzinomen erfolgte ausnahmslos eine Thyreoidektomie mit nachfolgender Radioiodtherapie. Bei den papillären low-risk Karzinomen bis 2 cm haben bis auf einen Patienten nach Strumektomie ebenfalls alle eine Radioiodbehandlung erhalten. Im Vergleich zu den meisten der o.a. Studien und den aktuellen ATA-Empfehlungen wurde die Radioiodbehandlung relativ häufig auch bei papillären Mikrokarzinomen durchgeführt. Dies erklärt sich aus den o.g. Risikofaktoren und der im eigenen Patientenkollektiv ebenfalls häufiger erfolgten Thyreoidektomie anstelle einer Strumektomie.

4.5 Nachsorge

Als Voraussetzung für die reduzierte Therapieintensität bei prognostisch günstigen Tumortypen wird eine engmaschige Nachsorge der Patienten angesehen, die sich insbesondere auf die Halssonografie und die Bestimmung des Thyreoglobulin-Spiegels stützt.[9]

Der Thyreoglobulin-Wert hat seine größte Aussagekraft, wenn kein Schilddrüsengewebe mehr vorhanden ist. Ein erhöhter Wert weist in dieser Situation mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Rezidiv oder eine Metastase hin. Nach Strumektomie oder Thyreoidektomie ohne nachfolgende Radioiodtherapie ist die Aussagekraft des Thyreoglobulin-Werts dagegen eingeschränkt, da von Thyreoglobulin produzierenden Schilddrüsenresten ausgegangen werden muss.[65]

Gemäß der zur Zeit gültigen ATA- und ETA-Leitlinien wird in der posttherapeutischen Situation (Z.n. Thyreoidektomie und Radioiodtherapie) ein Thyreoglobulin-Wert von ≤ 1 ng/ml bzw. ≤ 2 ng/ml unter rhTSH-Stimulation als nicht pathologisch betrachtet.[47,77]

Park et al. fanden bei 52 (6,3 %) von 824 wegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms thyreoidektomierten Patienten eine pathologische Anreicherung im Ganzkörperszintigramm trotz negativem Thyreoglobulin-Spiegel (≤ 2 ng/ml unter TSH-Stimulation).[61] Auch Robbins et al.

untersuchten in ihrer Studie bei 366 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nach Thyreoidektomie und Radioiodtherapie die Aussagekraft des stimulierten Thyreoglobulin-Wertes bezüglich des Vorhandenseins von Metastasen. Bei einem Wert > 2 ng/ml fanden sich in 76 % Metastasen, bei einem Wert ≤ 2 ng/ml dagegen nur in 13 % der Fälle. Bei der Untergruppe der low-risk Karzinome war die Aussagekraft eines Thyreoglobulin-Wertes ≤ 2 ng/ml noch deutlich höher.[70]

Zahlreiche weitere Studien (Heemstra et al. 2007, Kim et al. 2005, Reiners et al. 2011) belegen, dass bei low-risk Schilddrüsenkarzinomen ein stimulierter Thyreoglobulin-Wert < 1 ng/ml für ein extrem geringes Rezidivrisiko steht. Ebenso wird ein supprimierter Thyreoglobulin-Wert < 1 ng/ml in der Nachsorge als Indikator für eine aktuelle Rezidivfreiheit des Patienten angesehen.[30,36,63]

Im eigenen Kollektiv wiesen 67 % der strumektomierten Patienten postoperativ Thyreoglobulin-Werte über 2 ng/ml bei einem medianen TSH-Wert von 10,8 mU/l auf. Bei den thyreoidektomierten Patienten waren 53 % der Thyreoglobulin-Werte größer als 2 ng/ml bei einem medianen TSH-Wert von 28,4 mU/l. Die Unterschiede dürften im Einklang mit den Ergebnissen der postoperativen Sonografie (Restgewebe in 100 % der Fälle nach Strumektomie und 59 % nach Thyreoidektomie) auf die größeren Schilddrüsenreste nach weniger radikaler Operation zurückzuführen sein. Durch die vermehrte Hormonproduktion im größeren Restgewebe sinkt der TSH-Spiegel und damit dessen stimulierender Effekt auf den Thyreoglobulin-Spiegel.

Differentialdiagnostisch werfen postoperative Thyreoglobulin-Spiegel über 2 ng/ml wegen des Risikos verbliebener Tumorreste bzw. von Metastasen Probleme auf. Die zur weiteren Diagnostik eingesetzte Sonografie und Szintigraphie ist nicht immer in der Lage, sie zu lösen. Im eigenen Kollektiv konnte ein auffälliger Befund eindeutig als autonomes Adenom in einem verbliebenen Schilddrüsenlappen identifiziert werden. Zwei andere szintigraphische Herde, die aufgrund ihrer Lage verdächtig auf Lymphknotenmetastasen waren, wurden wegen eines fehlenden eindeutigen

sonografischen Korrelats einer weiteren Radioiodtherapie unterzogen und waren anschließend nicht mehr nachweisbar. Ob es sich bei ihnen tatsächlich um Metastasen oder atypisch lokalisierte Schilddrüsenreste gehandelt hat, kann bei Fehlen einer histologischen Diagnosesicherung nicht entschieden werden, der klinische Verlauf war jedoch in beiden Fällen unauffällig. Ein vierter, mediastinal lokalisierter Herd konnte durch insgesamt 4 Radioiodbehandlungen nicht beseitigt werden. Auch operativ gelang es erst im zweiten. Anlauf 2 große mediastinale Lymphknotenmetastasen zu entfernen. Erschwert wurde die Diagnosestellung hier durch die gleichzeitig vorhandene Sarkoidose mit multiplen vergrößerten Lymphknoten mediastinal, die sich auch in der FDG-PET positiv darstellten. Entscheidend für die Indikationsstellung zur schließlich erfolgreichen 2. Operation war der deutlich erhöhte Thyreoglobulin-Spiegel, der nicht durch die Sarkoidose und nach mehrmaliger Radioiodtherapie auch nicht durch verbliebene Schilddrüsenreste bedingt gewesen sein konnte.

In der Nachsorge zeigten die Patienten des eigenen Kollektivs bei nicht TSH-suppressiver Hormonsubstitution mehrheitlich Thyreoglobulin-Werte bis 2 ng/ml. Höhere Werte traten nur bei Patienten nach Strumektomie und ohne nachfolgende Radioiodtherapie auf. Grundsätzlich ist bei nachweisbarem Thyreoglobulin immer an die Möglichkeit persistierendes Tumorgewebes zu denken. Entscheidend für die Interpretation ist die Höhe des Spiegels und das Vorhandensein einer etwaigen Befunddynamik, d.h. einer Zunahme des Thyreoglobulin-Spiegels bei konstanter Stoffwechsellage. In der ausgewerteten Patientenkohorte zeigten mit Ausnahme des o.g. Patienten mit Tumorpersistenz alle übrigen Patienten konstante Befunde, so dass bei ihnen das noch nachweisbare Thyreoglobulin nicht als Ausdruck eines Rezidivs oder einer Metastase gewertet wurde. Am Ende des Beobachtungszeitraumes befanden sich alle noch lebenden Patienten in einer Vollremission.

4.6 Rezidive und Überleben

Rezidive der differenzierten Schilddrüsenkarzinome entstehen in den meisten Fällen erst mehrere Jahre nach der Primärtherapie.

Mazzaferri et al. verglichen 169 thyreoidektomierte Patienten mit 153 Patienten mit inkompletter Operation, bei denen jeweils low-risk Karzinome ohne extrathyreoidale Ausdehnung, Lymph- oder Fernmetastasen nachgewiesen worden waren. Nach 10 Jahren fand sich in beiden Gruppen lediglich ein Patient mit einer lokoregionären Lymphknotenmetastase und in der 2. Gruppe zusätzlich 8 Patienten mit einer persistierenden Erkrankung, so dass diese Patienten in eine höhere Risikokategorie eingestuft wurden.[49]

Für das unilokuläre papilläre Mikrokarzinom konnte in zahlreichen Arbeiten eine Mortalitätsrate von < 1 %, eine Rezidivrate von 2 bis 6 % und eine Fernmetastasenrate von 1 bis 2 % festgestellt werden. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug über 95 %.[28,29,49,52,87]

Perros et al. berichten von Fernmetastasen in 0,4 % und lokoregionären Rezidiven in 2,5 % der Fälle.[62]

Ross et al. fanden bei über 2572 analysierten Personenjahren für die unilokulären Mikrokarzinome eine Rezidivrate von 4 % nach Strumektomie mit Radioiodtherapie und 2 % nach Thyreoidektomie ohne Radioiodtherapie. Für die multifokalen papillären Mikrokarzinome ergaben sich Rezidive bei 18 % nach Strumektomie mit und 7 % nach Thyreoidektomie ohne Radioiodtherapie.[73]

Creach et al. berichten über ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben für papilläre Mikrokarzinome (mit und ohne Lymphknotenmetastasen) von 93,2 % ohne und 96,2 % mit Radioiodtherapie. Das 5-Jahres-Überleben ergab für die papillären Mikrokarzinome ohne Lymphknotenmetastasen 88 % ohne Radioiodtherapie und 96,2 % mit Radioiodtherapie. Die Werte für jene mit Lymphknotenmetastasen waren 42,9 % ohne und 93,2 % mit Radioiodtherapie.[10]

Bei keinem der 112 Patienten des eigenen Kollektivs trat ein Rezidiv auf. Dies bestätigt die gute Prognose der betroffenen Patienten im Vergleich zu intermediate- und high-risk Patienten, für die von der ATA Rezidivraten von 3 bis 9 % („intermediate“) und von 23 bis 40 % („high“) genannt werden.[9,28]

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich im eigenen Kollektiv eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100 % für alle Karzinome und 10-Jahresüberlebensrate von 97,3 %. Von den 9 Todesfällen (nach 6 bis 19 Jahren) waren 8 nicht tumorassoziiert und eine Todesursache blieb ungeklärt. Eine Abschätzung des Werts der intensivierten Therapie der Patienten der Gruppe 2 und 3 ist bei Fehlen von Tumorrezidiven bzw. tumorassoziierten Todesfällen nicht möglich. Würden die 2 Fälle fraglicher Lymphknotenmetastasen in der postoperativen Szintigraphie als erfolgreich mit Radioiod behandelte Tumoren aufgefasst werden, ergäbe sich zumindest ein Hinweis auf einen Vorteil der intensivierten Therapie. Da die Metastasendiagnose jedoch nicht gesichert ist, muss die Bewertung des Nutzens der durchgeführten Radioiodbehandlungen offen bleiben.

Grundsätzlich ist aufgrund der Literaturdaten festzuhalten, dass die gewählte Operationsart einen Einfluss auf die lokoregionäre Rezidivrate hat. Da die Mehrzahl der weiteren Risikofaktoren i.d.R. erst postoperativ zugänglich ist, wird voraussichtlich auch in der nahen Zukunft die angestrebte individualisierte Therapieplanung nur schwer realisierbar sein.

4.7 Schlussfolgerung

In dieser Studie wurden die Behandlungsergebnisse von 3 verschiedenen Untergruppen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms verglichen. Für alle eingeschlossenen 112 Patienten bestätigte sich die nach Literaturdaten zu erwartende gute Prognose, indem es unabhängig von der Art des operativen Eingriffs oder der Durchführung einer ablativen Radioiodbehandlung bei keinem Patienten zu einem Tumorrezidiv kam. Dies erlaubt es allerdings nicht, valide Aussagen über den Nutzen der in den 3 Gruppen unterschiedlichen Therapieintensität zu treffen.

Es muss jedoch festgehalten werden, dass die einzige beobachtete Tumorpersistenz auch durch mehrfache Radioiodbehandlung nicht beseitigt werden konnte. Dies unterstreicht die Notwendigkeit sorgfältiger postoperativer Staging-Maßnahmen, da infolge reduzierter Operationsradikalität (größere Schilddrüsenreste, keine Lymphadenektomie) verbliebene Tumorherde dem

Nachweis zunächst entgehen können. Ob eine verspätete Diagnose dieser Herde mit einer schlechteren Prognose verbunden ist, sollte durch zukünftige prospektive Studien geprüft werden.

Die Beurteilung der Thyreoglobulin-Werte ist bei reduzierter Therapieintensität mit größeren verbliebenen Schilddrüsenresten erschwert und erfordert die Einbeziehung aller zur Verfügung stehenden Informationen (Art der Operationsverfahrens, Radioiodtherapie, sonografischer Befund, aktueller TSH-Spiegel und frühere Thyreoglobulin-Werte, insbes. postoperativ unter Stimulation). Als rezidivverdächtig sollte nur eine eindeutige und kontrollierte Zunahme des Thyreoglobulin-Spiegels unter konstanten Rahmenbedingungen gewertet werden.

5. Zusammenfassung

Für die Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms stehen Operationsverfahren unterschiedlicher Radikalität zur Verfügung, die durch eine Radioiodbehandlung (RIT) zur Beseitigung verbliebener Schilddrüsenreste ergänzt werden können.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die klinischen Verläufe von 3 Patientengruppen mit Karzinomen eines niedrigen Rezidivrisikos miteinander zu vergleichen. Geprüft werden sollte die Hypothese, dass sich Rezidivhäufigkeit und Überleben papillärer Mikrokarzinome (PMC), papillärer low-risk Karzinome (PTC) bzw. follikulärer Mikrokarzinome (FMC) nicht unterscheiden. Zusätzlich sollte untersucht werden, welcher Bereich für den nicht stimulierten Thyreoglobulin-Spiegel bei diesen Patienten als normal anzusehen ist.

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden aus 662 Patienten 112 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Unter ihnen waren 49 PMC (pT1a \leq 1 cm N0 M0), 58 PTC (pT1,2 < 2 cm N0 M0) und 5 FMC (pT1 \leq 1cm N0 M0). Die Geschlechts- und Altersverteilung entsprach den Literaturdaten. Von den PMC (PTC) wurden 19 (1) durch Strumektomie ohne RIT, 7 (9) durch Strumektomie mit RIT, 9 (0) durch Thyreoidektomie ohne RIT und 14 (48) durch Thyreoidektomie mit RIT behandelt. Alle Patienten mit FMC erhielten eine Thyreoidektomie mit RIT. Postoperativ fanden sich 4 auffällige Befunde: 1 autonomes Adenom in der Restschilddrüse, 3x V.a. regionale Lymphknotenmetasen (1x histologisch gesichert, 2x nach RIT nicht mehr nachweisbar). Am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes von über 5 Jahren ergab sich in allen Gruppen kein Hinweis auf ein Tumorrezidiv. Das 5-Jahresüberleben in den 3 Gruppen betrug 100 %, das 10-Jahresüberleben 97,3 %. Die Höhe des nicht-stimulierten Thyreoglobulin-Spiegels hing von der Art des Operationsverfahrens und der Durchführung einer Radioiodtherapie ab.

Die Behandlungsergebnisse bestätigen somit die exzellente Prognose der verglichenen Tumortypen, erlauben jedoch keine Aussage hinsichtlich des Nutzens der intensiveren Therapie bei PTC und FMC.

6. Literaturverzeichnis

1. Andrea Casaril MI, Harmony Impellizzeri, Matilde Bacchion, Mihail Creciun, Gianluigi Moretto. Thyroid follicular microcarcinoma. *Gland Surg.* 2020 Jan; 9(Suppl 1): S54–S60; doi: 10.21037/gs.2019.12.14 2020;
2. Bojoga A, Koot A, Bonenkamp J, et al. The Impact of the Extent of Surgery on the Long-Term Outcomes of Patients with Low-Risk Differentiated Non-Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020;9:
3. Bombardieri E, Pacini F. Radioiodine therapy a successful tool in treating thyroid cancer. Foreword. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:439.
4. Bramley MD, Harrison BJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1996;83:1674-1683.
5. Carty SE, Cooper, D. S., Doherty, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *American Thyroid Association Surgery Working, American Association of Endocrine Surgery* 2009;19:1153-1158.
6. Choi JB, Lee WK, Lee SG, et al. Long-term oncologic outcomes of papillary thyroid microcarcinoma according to the presence of clinically apparent lymph node metastasis: a large retrospective analysis of 5,348 patients. *Cancer Manag Res* 2018;10:2883-2891.
7. Clerici T, Kolb W, Beutner U, et al. Diagnosis and treatment of small follicular thyroid carcinomas. *Br J Surg* 2010;97:839-844.
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-142.
9. Cooper DS, Doherty, G. M., Haugen, B. R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, Nodules, Differentiated Thyroid, Cancer* 2009;19:1167-1214.
10. Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, Grigsby PW. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:816386.
11. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-2167.

12. DGAV. Operative Therapie bei maligner Schilddrüsenerkrankung. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie 2012;75, 088-002.
13. Dietlein M, Eschner W, Grunwald F, Lassmann M, Verburg FA, Luster M. [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Version 4]. Nuklearmedizin 2016;55:77-89.
14. Dietlein M, Moka D, Schmidt M, Theissen P, Schicha H. [Prevention, screening and therapy of thyroid diseases and their cost-effectiveness]. Nuklearmedizin 2003;42:181-189.
15. Dietlein M, Verburg FA, Luster M, Reiners C, Pitoia F, Schicha H. One should not just read what one believes: the nearly irresolvable issue of producing truly objective, evidence-based guidelines for the management of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38:793-798.
16. Dietlein M. Fachaufsatz "Differenziertes Schilddrüsenkarzinom". Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Köln 2015;
17. Dietlein M, WE, F. Grünwald, M. Lassmann, F.A. Verburg, M. Luster. Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4). Deutsche Gesellschaft Nuklearmedizin; DGN, S1 Leitlinie; Handlungsempfehlung 2015;AWMF Registernummer: 031-002.
18. Dobrinja C, Pastoricchio M, Troian M, et al. Partial thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma: Is completion total thyroidectomy indicated? Int J Surg 2017;41 Suppl 1:S34-S39.
19. Dralle H. [The new TNM classification for thyroid cancer]. Chirurg 2018;89:389.
20. Dralle H, Lorenz K, Machens A. [Surgery of thyroid carcinoma]. Chirurg 2009;80:1069-1082; quiz 1083.
21. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. Thyroid 2003;13:949-958.
22. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:4171-4179.

23. George N, Agarwal A, Kumari N, Agarwal S, Krisnani N, Gupta SK. Molecular Profiling of Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer Reveals Low-Risk Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features: A Paradigm Shift to Reduce Aggressive Treatment of Indolent Tumors. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22:339-346.
24. Grant CS. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery. *Gland Surg* 2015;4:52-62.
25. Grünwald F. MC. Therapie: Maligne Schilddrüsenerkrankungen. Georg Thieme Verlag, 2008.
26. Harries V, Wang LY, McGill M, et al. Should multifocality be an indication for completion thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 2020;167:10-17.
27. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer* 2017;123:372-381.
28. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 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* 2016;26:1-133.
29. Hay ID. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2007;13:521-533.
30. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:58-64.
31. Holzer S, Reiners C, Mann K, et al. Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Group. *Cancer* 2000;89:192-201.
32. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:307-315.
33. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
34. Khokar AM, Holoubek SA, Kuchta KM, Winchester DJ, Prinz RA, Moo-Young TA. Survival with Follicular and Hurthle Cell

- Microcarcinoma Compared to Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Population Study of 84,532 Patients. *World J Surg* 2020;44:469-478.
35. Kim SK, Park I, Woo JW, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 8,676 patients at a single institution. *Surgery* 2017;161:485-492.
 36. Kim TY, Kim WB, Kim ES, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1440-1445.
 37. Kluijfhout WP, Rotstein LE, Pasternak JD. Well-differentiated thyroid cancer: Thyroidectomy or lobectomy? *CMAJ* 2016;188:E517-E520.
 38. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, et al. A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective individual risk factor-matched cohort study. *Eur J Endocrinol* 2017;176:371-378.
 39. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer* 2015;136:2187-2195.
 40. Lee KJ CY, Kim SJ et al. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size. *World J Surg* 2011; 35: 318 – 323. 2011;
 41. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol* 2011;24 Suppl 2:S1-9.
 42. Lloyd R OR, Klöppel G, Rosai J (Hrsg). International Agency for Research on Can (2017) WHO classification of tumours of endocrine organs, Tumors of the thyroid gland, 4th Edition, Volume 10, S 65-143. 2017;
 43. Lorenz K, Niederle B, Steinmuller T, Dralle H. The European Society of Endocrine Surgeons perspective of thyroid cancer surgery: an evidence-based approach. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:135-139.
 44. Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:49-64.
 45. Machens A, Hoffmann F, Sekulla C, Dralle H. Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult

- sporadic medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1291-1298.
46. Malandrino P PG, Attard M et al. . Papillary thyroid microcarcinomas: a comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in two cancer registries. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1427 – 1434. 2013;
 47. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674-1685.
 48. Mann K. [Diagnosis and therapy of differentiated thyroid gland carcinomas]. *Internist (Berl)* 2002;43:174-185.
 49. Mazzaferri EL. Managing thyroid microcarcinomas. *Yonsei Med J* 2012;53:1-14.
 50. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-1463.
 51. Megwalu UC, Green RW. Total Thyroidectomy Versus Lobectomy for the Treatment of Follicular Thyroid Microcarcinoma. *Anticancer Res* 2016;36:2899-2902.
 52. Mehanna H A-MT, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, McCabe C, Boelaert, K FJ. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2834 – 2843. 2014;
 53. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid* 2009;19:707-716.
 54. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *Thyroid* 2018;28:23-31.
 55. Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid* 2013;23:885-891.
 56. Nimmagadda A, Krishna Mohan VS, Manthri R, Kalawat TC. Unusual Metastases in Papillary Microcarcinoma of Thyroid. *Indian J Nucl Med* 2019;34:32-34.
 57. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al. Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the

- Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Thyroid* 2016;26:150-155.
58. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, Group EGW. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v214-219.
 59. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:926-932.
 60. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
 61. Park EK, Chung JK, Lim IH, et al. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:172-179.
 62. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81 Suppl 1:1-122.
 63. Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, et al. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. *Clin Nucl Med* 2013;38:18-24.
 64. Piersanti M, Ezzat S, Asa SL. Controversies in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr Pathol* 2003;14:183-191.
 65. Prpic M, Franceschi M, Romic M, Jukic T, Kusic Z. Thyroglobulin as a Tumor Marker in Differentiated Thyroid Cancer - Clinical Considerations. *Acta Clin Croat* 2018;57:518-527.
 66. R.-A. DeLellis R-VL, P.-U. Heitz, C. Eng. World Health Organisation Classification of Tumors. Lyon: IARC Press, 2004.
 67. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol* 2010;6:1771-1779.
 68. Reiners C, Hanscheid H, Luster M, Lassmann M, Verburg FA. Radioiodine for remnant ablation and therapy of metastatic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:589-595.

69. Rios A, Rodriguez JM, Ferri B, Martinez-Barba E, Torregrosa NM, Parrilla P. Prognostic factors of follicular thyroid carcinoma. *Endocrinol Nutr* 2015;62:11-18.
70. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3242-3247.
71. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland: Schilddrüse. Zentrum für Krebsregisterdaten 2019; https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c2073_schilddruese.pdf.blob=publicationFile; Zugriff: Oktober 2020.
72. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol* 2003;11:249-251.
73. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1043-1048.
74. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:457-480, x.
75. Schelfhout LJ, Creutzberg CL, Hamming JF, et al. Multivariate analysis of survival in differentiated thyroid cancer: the prognostic significance of the age factor. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:331-337.
76. Schlumberger M, Baudin E, Travagli JP. [Differentiated thyroid epithelioma]. *Rev Prat* 1996;46:2297-2302.
77. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1663-1673.
78. Schmid KW. [Problem areas of tumour classifications--thyroid carcinomas]. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2007;91:57-65.
79. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *Int J Mol Sci* 2017;18:
80. Schumm-Draeger PM, Muller OA. [Diagnosis of hyperthyroidism]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:496-499.
81. Schumm-Draeger PM, Muller OA. [Therapy of hyperthyroidism]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:500-502.

82. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005;352:2406-2412.
83. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501-511.
84. Siassakos D, Gourgiotis S, Moustafellos P, Dimopoulos N, Hadjiyannakis E. Thyroid microcarcinoma during thyroidectomy. *Singapore Med J* 2008;49:23-25.
85. Strickland KC, Vivero M, Jo VY, et al. Preoperative Cytologic Diagnosis of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features: A Prospective Analysis. *Thyroid* 2016;26:1466-1471.
86. Tallini G, De Leo A, Repaci A, et al. Does the Site of Origin of the Microcarcinoma with Respect to the Thyroid Surface Matter? A Multicenter Pathologic and Clinical Study for Risk Stratification. *Cancers (Basel)* 2020;12:
87. Tang J, Liu HB, Yu L, Meng X, Leng SX, Zhang H. Clinical-pathological Characteristics and Prognostic Factors for Papillary Thyroid Microcarcinoma in the Elderly. *J Cancer* 2018;9:256-262.
88. Tarantini B, Ciuoli C, Di Cairano G, et al. Effectiveness of radioiodine (¹³¹I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2006;29:594-598.
89. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* 2017;27:751-756.
90. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. 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* 2010;20:1341-1349.
91. Verburg FA MU, Luster M, Reiners. Primary tumour diameter as a risk factor for advanced disease features of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 291 – 297 2009;
92. Weber T, Peth S, Hummel R. [Surgery of papillary thyroid microcarcinoma]. *Chirurg* 2018;89:415-421.

93. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wiley VCH Verlag GmbH, S 69-74, 2017.
94. Wittekind C, Oberschmid B. [TNM classification of malignant tumors 2010: General aspects and amendments in the general section]. *Pathologe* 2010;31:333-334, 336-338.
95. Yasuhiro Ito AM, Hiroyuki Inoue, Mitsuhiro Fukushima, Minoru Kihara, Takuya Higashiyama, Chisato Tomoda, Yuuki Takamura, Kaoru Kobayashi, Akihiro Miya. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010 Jan;34(1):28-35. doi: 10.1007/s00268-009-0303-0 2010;

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechtsspezifische Altersverteilung	24
Abbildung 2: Geschlechtsspezifische Verteilung der Subtypen des papillären Schilddrüsenkarzinoms	25
Abbildung 3: Postoperative Thyreoglobulin- und TSH-Werte unter Berücksichtigung des angewendeten Operationsverfahrens	29
Abbildung 4: Postoperative Sonografiebefunde in den einzelnen Gruppen in Abhängigkeit vom angewendeten Operationsverfahren	30
Abbildung 5: Postoperative Thyreoglobulin- und TSH-Werte (Median) in Abhängigkeit von dem Vorhandensein von Restgewebe	31
Abbildung 6: Hyperfunktioneller Knoten (autonomes Adenom) im verbliebenen linken Schilddrüsen-Lappen	33
Abbildung 7: Häufigkeit der Radioiodbehandlung in den einzelnen Gruppen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren.....	34
Abbildung 8: Thyreoglobulin- und TSH-Werte unter Hormonsubstitution nach den verschiedenen Therapieformen.....	40
Abbildung 9: Vergleich des Gesamtüberlebens in den 3 Patientengruppen.....	41

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation maligner Tumoren von C. Wittekind und H.-J. Meyer (modifiziert nach 7. Auflage UICC 2010, 8. Auflage UICC 2017)[19,66,89,93,94].....	7
Tabelle 2: Stadieneinteilung papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome bei Patienten unter 55 Jahre (modifiziert nach IARC (2017): WHO classification of tumours of endocrine organs by Lloyd, Osamura, Klöppel, Rosai)[19,27,42,89]	8
Tabelle 3: Stadieneinteilung papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome bei Patienten ab einem Alter von 55 Jahren (modifiziert nach IARC (2017): WHO classification of tumours of endocrine organs by Lloyd, Osamura, Klöppel, Rosai)[19,27,42,89]	8
Tabelle 4: TSH-Zielbereiche der Substitutionstherapie nach Thyreoidektomie (modifiziert nach American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer by Cooper, Doherty, Haugen et al. 2009)	11
Tabelle 5: Einteilung des Patientenkollektivs.....	16
Tabelle 6: Erhobene Daten des Patientenguts	16
Tabelle 7: Primärtherapie in den Patientengruppen 1 - 3 (Gruppe 1: papilläre Mikrokarzinome pT1a ≤ 1 cm N0 M0; Gruppe 2: papilläre low-risk Schilddrüsenkarzinome pT1/2 < 2 cm N0 M0 und Gruppe 3: follikuläre Mikrokarzinome ≤ 1 cm N0 M0).....	23
Tabelle 8: Gruppenspezifische Geschlechterverteilung	24
Tabelle 9: Gruppen- und geschlechtsspezifisches mittleres Alter bei Diagnosestellung..	24
Tabelle 10: Tumorgöße in den einzelnen Gruppen	26
Tabelle 11: TNM-Klassifikation der Tumoren der untersuchten Gruppen.....	26
Tabelle 12: Verteilung der operativen Verfahren auf die verschiedenen Gruppen.....	27
Tabelle 13: Operatives Vorgehen in den verschiedenen Gruppen	27
Tabelle 14: Postoperative Thyreoglobulin- und TSH-Werte.....	28
Tabelle 15: Befunde der Patienten mit pathologischen Anreicherungen in der postoperativen Szintigraphie	32
Tabelle 16: Gruppenspezifische Aktivität und Zahl der durchgeführten Radioiodbehandlungen	34
Tabelle 17: Postoperativer Verlauf des Patienten mit tumorsuspekten Befunden.....	36
Tabelle 18: Daten der Patienten mit sonografischem Nachweis von Schilddrüsenrestgewebe	37
Tabelle 19: Thyreoglobulin-Werte in der Nachsorge (unter Hormonsubstitution)	39
Tabelle 20: Thyreoglobulin-Werte in der Nachsorge in Abhängigkeit von der Art der primären Therapie	40

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Studie wurde durch Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares in der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung der radiologischen Universitätsklinik Tübingen konzipiert und betreut. Er hat die Daten zur Verfügung gestellt, die Dissertation betreut und das Manuskript korrigiert.

Die Daten-Recherche und Auswertung sowie die Verfassung dieser Dissertationsschrift wurde von mir selbstständig durchgeführt.

Ich, Jasmin Pour, versichere, das Manuskript selbstständig verfasst und alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche gekennzeichnet zu haben.

Unterschrift Jasmin Pour

9. Danksagung

Als Erstes gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Bares für die hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Herr Prof. Bares stand mir während der gesamten Zeit stets für meine Fragen zur Seite. Ohne seine Geduld, Verbesserungsvorschläge und Bemühungen, wäre es mir nicht möglich gewesen, diese Arbeit fertigzustellen. Ich bin sehr dankbar während meiner Dissertation so hervorragend betreut worden zu sein.

Auch Herrn Martin Böckle möchte ich meinen Dank aussprechen, da er durch seine Hilfestellung und Unterstützung bei den technischen Fragen die Datenerhebung erst ermöglicht hat. Seine positive Art und außerordentliche Hilfsbereitschaft haben mich stets motiviert.

An dieser Stelle möchte ich meiner Familie einen besonderen Dank aussprechen. Sie ermöglichte mir das Zahnmedizinstudium und diese Promotion. Ihre unermüdliche seelische sowie finanzielle Unterstützung werde ich Ihnen nie vergessen.

Schließlich bedanke ich mich bei allen, die mir stets zur Seite gestanden haben und mich bei der Fertigstellung der Dissertation motiviert und unterstützt haben.