

Aus der Klinik für Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die sequentielle chirurgische Strategie in der Behandlung des
Medullären Schilddrüsenkarzinoms - Langzeitergebnisse und Vergleiche
mit primär radikaleren OP-Konzepten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marie Charlotte König

aus Frankfurt am Main

Datum der Promotion:25.10.2013

Abstrakt

Marie Charlotte König

Die sequentielle chirurgische Strategie in der Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms - Langzeitergebnisse und Vergleiche mit primär radikaleren OP-Konzepten

Einleitung:

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) macht zwischen 3-10% aller Schilddrüsenkarzinome aus. Die chirurgische Entfernung ist der einzig potentiell heilende Therapieansatz. Beim Primäreingriff reichen die therapeutischen Optionen von der alleinigen Thyreoidektomie bis zu radikalen 4-Kompartiment-Lymphadenektomie. In der aktuellen Studie wurde ein kompartiment-orientierter Ansatz mit sequentieller Lymphadenektomie durchgeführt.

Methoden:

Analysiert wurden alle 64 Patienten (durchschnittliches Alter 39 Jahre; 4-85 Jahre), die zwischen 1988 und 2007 wegen eines MTC oder einer C-Zellhyperplasie operiert wurden, wurden analysiert. Sofern der Tumor nicht als unresektabel eingeschätzt wurde, beinhaltete die primäre Operation eine totale Thyreoidektomie und eine zervikozentrale Lymphadenektomie. Bei postoperativem Ausbleiben einer Normalisierung des Calcitoninspiegels wurde eine Reoperation angestrebt. Im Kontakt zu Patienten und ihren niedergelassenen Ärzten wurden möglichst gegenwartsnahe Calcitoninspiegel gesammelt, womit das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben analysiert wurden.

Ergebnisse:

Nach einem postoperativen Verlauf von durchschnittlich 104 Monaten waren zehn Patienten verstorben. Bei neun dieser Patienten (14%) war das MTC die Todesursache. Sieben dieser neun Patienten hatten initial schon stark lokal fortgeschrittene Tumore T4N+. 51 der 64 Patienten (79,7%) sind sicher am Leben und drei Patienten (4,7%) konnten in der Nachverfolgung nicht erreicht werden. 42 Patienten (82,4% der lebenden Patienten) können als geheilt betrachtet werden, 6 Patienten (11,8%) leben mit einem lokalen Rezidiv und 3 Patienten (5,9%) mit Fernmetastasen. Der Calcitoninspiegel war bei 40 Patienten normal (<10 pg/ml) und bei 13 Patienten erhöht. Bei 11 Patienten war kein aktueller Wert ermittelbar.

Diskussion:

Mindestens 61,4% unserer Patienten (35 von 57), die in kurativer Intention behandelt wurden, konnten von ihrem MTC geheilt werden. Klinisch sind 73,7% (42 von 57 Patienten) von ihnen ohne Anzeichen eines MTC, auch wenn nicht alle ihren Calcitoninspiegel regelmäßig bestimmten. Die 10 Jahresrate des rezidivfreien Überlebens ist mit 68,8% ähnlich gut wie in Studien mit ausgedehnteren Primäroperationen. Zusammenfassend kann das Ergebnis des kompartmentorientierten sequentiellen Ansatzes mit primärer totaler Thyreoidektomie und bilateraler zervikozentraler Lymphadenektomie in Bezug auf das Langzeitüberleben als exzellent angesehen werden.

Sequential compartment-oriented surgery in medullary thyroid cancer therapy – long-term survival and comparison with studies with a more radical surgical approach

Background:

Medullary thyroid cancer (MTC) accounts for about 3-10% of thyroid carcinomas. Surgery still offers the only chance for cure. Therapeutic approaches range from thyroidectomy alone to radical four-compartment-lymphadenectomy at primary operation. At our clinic, we advocated a compartment-oriented approach with sequential lymphadenectomy as indicated.

Study Design:

All 64 patients (mean age 39 years; 4-85 years) who have been primarily operated on for MTC or C cell hyperplasia at our department between 1988 and 2007 were analyzed. Unless their tumors were deemed unresectable, patients underwent thyroidectomy with bilateral cervicocentral lymphadenectomy. If there was no postoperative normalization of calcitonin level a reoperation would be performed. Current calcitonin level, overall survival and disease-free survival were analyzed by contacting general practitioners and patients.

Results:

Mean follow-up was 104 months. So far, 10 patients have died, 9 (14%) of them due to MTC. Seven patients had unresectable locally advanced tumors T4N+ at primary diagnosis. 51 patients (79,7%) are alive, 3 (4,7%) are lost to follow-up. 42 patients

(82,4% of those still alive) consider themselves cured, 6 patients (11%) had local recurrence, 3 (6%) distant metastases. Calcitonin level was normal (< 10 pg/mL) in 40 patients, elevated in 11 patients, no data in 7 patients.

Conclusions:

At least 61,4% (35 of 57) of our patients treated with curative intention could be healed from their MTCs. Clinically, 73,7% (42 of 57) are without any signs of disease, although not all of them had their calcitonin levels determined. The biochemical cure rate after 10 years (68,8%) is similar to the rate of studies with more extended primary surgery. Therefore, a compartment-oriented approach with complete thyroidectomy and bilateral cervicocentral lymphadenectomy at primary operation seems to be justified with excellent long-term results.

1. Inhaltsverzeichnis

ABSTRAKT	2
1. INHALTSVERZEICHNIS	5
2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
3. EINLEITUNG	11
3.1 Definition des Medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC)	11
3.1.1 C-Zellhyperplasie (CCH)	12
3.1.2 Morphologie des Medullären Schilddrüsenkarzinoms	12
3.2 Epidemiologie und Prognose	12
3.3 Auftretensformen des MTC: Sporadisch und hereditär	13
3.4 Pathogenese des MTC	15
3.4.1 Das RET- Protoonkogen und seine physiologische Funktion	15
3.4.2 Mutation des RET- Protoonkogens	16
3.5 Klinik	19
3.6 Metastasierung	20
3.7 Bedeutung des Calcitonin	22
3.7.1 Biochemische und physiologische Grundlagen	22
3.7.2 Sensitiver und spezifischer Tumormarker	23
3.7.3 Weitere Tumormarker des MTC	25
3.8 Weitere Diagnostikmethoden	25
3.9 Behandlungsstrategien	27
3.9.1 Chirurgische Therapie	27
3.9.1.2 Lymphadenektomie	27
3.9.1.3 Zervikale Reintervention und Rezidiveingriff	29
3.9.1.4 Prophylaktische Operationen	30

3.9.1.5 Komplikationen der operativen Behandlung	31
3.9.1.6 Weiterbehandlung und Nachsorge nach MTC-Operationen.....	33
3.9.2 Nichtchirurgische Therapieansätze	33
3.10 Fazit der Behandlungsmöglichkeiten	34
4. ZIEL DER ARBEIT	35
5. PATIENTEN UND METHODEN	36
5.1 Einschlusskriterien.....	36
5.2 Ausschlusskriterien.....	36
5.3 Datenerfassung	36
5.4 Prophylaktisch behandelte Patienten.....	36
5.5 Operative Therapie und Operationsmethoden.....	37
5.5.1 Operationsvorbereitung.....	37
5.5.2 Thyreoidektomie.....	37
5.5.3 Lymphadenektomie	38
5.5.4 Histologische Aufarbeitung, TNM-Stadien und Staging	39
5.5.5 Postoperativer Ablauf und Beurteilung der Operationskomplikationen	41
5.5.6 Ambulante Weiterversorgung und Nachbehandlung.....	42
5.6 Datenerfassung zu den Operationen.....	43
5.7 Quantitative Calcitoninbestimmung	44
5.8 Nachverfolgung	44
5.9 Auswertung.....	45
5.10 Statistische Methoden	46
5.11 Literatur	46
6. ERGEBNISSE	47

6.1	Patientenkollektiv	47
6.2	Operationen	49
6.2.1	Operationsindikation: Prophylaktisch, therapeutisch, andere Schilddrüsenerkrankung	49
6.2.2	Was wurde durchgeführt in der Primäroperation?	49
6.2.2.1	Entfernung der Schilddrüse	49
6.2.2.2	Systematische Lymphadenektomie	50
6.2.3	Folgeoperationen	53
6.3	Tumorbiologie	54
6.3.1	Tumorgroße	54
6.3.2	Lymphknotenbefall	55
6.3.3	TNM-Stadium und Staging	56
6.4	Resektionsausmaß in Abhängigkeit vom UICC- Stadium	58
6.5	Nachverfolgung	59
6.6	Überleben und Tumorbedingter Tod	59
6.6.1	Zeitspanne zwischen Operation und dem letzten Kontakt datum, dem aktuellsten Calcitoninspiegel und ggf. dem Tod	60
6.6.2	Überleben nach Tumor stadium	62
6.6.3	Überleben nach Lymphknotenbefall	63
6.7	Dokumentierte Calcitoninspiegel	64
6.7.1	Aktuelle Calcitoninwerte	65
6.7.2	Präoperatives Calcitonin in Abhängigkeit des T- und N-Stadiums	66
6.8	Langzeitergebnisse und Rezidive	67
6.8.1	Langzeitergebnisse abhängig von der initialen Tumorausdehnung	70
6.8.2	Langzeitergebnisse abhängig vom Ausmaß der primären Operation	72
6.9	Komplikationen der Operationen	72
6.9.1	Hypoparathyreoidismus	74
6.9.2	Läsionen des Nervus laryngeus recurrens	75

7. DISKUSSION	77
7.1.1 Tumorform.....	77
7.1.2 Tumorstadien	78
7.2 Einordnung der Überlebensraten.....	80
7.3 Einordnung des rezidivfreien Überlebens	85
7.4 Einordnung der operativen Behandlungsstrategie	86
7.5 Bedeutung der Tumorausdehnung	90
7.6 Bedeutung der Lymphknoteninfiltration	91
7.7 Operationen mit prophylaktischer Absicht	92
7.8 Calcitonin.....	94
7.9 Einordnung der Komplikationen.....	97
7.9.1 Hypoparathyreoidismus	98
7.9.2 N. laryngeus recurrens Parese.....	99
7.10 Fazit.....	100
8. ZUSAMMENFASSUNG	102
9. LITERATURVERZEICHNIS.....	105
10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	110
11. DANKSAGUNG	111
12. LEBENSLAUF	113
13. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS.....	114

2. Abkürzungsverzeichnis

APUD - Amine precursor uptake decarboxylase

ACTH - Adrenocorticotropin

AS – Aminosäure

awd – alive with disease; lebend mit Rezidiv

CCH - C-Zellhyperplasie

CT - Calcitonin

CEA - Karzinoembryonales Antigen

bCT - basaler Calcitoninspiegel

sCT - stimulierter Calcitoninspiegel

Da – Dalton

Dfod - dead free of disease; tot ohne Anhalt für ein Rezidiv

dod – dead of disease; an der Erkrankung verstorben

DSR – Desmoplastic stromal reaction

FDG-PET - Fluor-Deoxyglukose-Positronen-Emission-Tomographie

fMTC – familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom

FT3 - freies Trijodthyronin

FT4 - freies Tetrajodthyronin= Thyroxin

fod – free of disease, ohne Anhalt auf ein Rezidiv

GDNF - Glial cell line-derived neurotrophic factor

Hypopara. - Hypoparathyreoidismus

IOG - Intraoperativer Gefrierschnitt

J - Jahre

5 [10]–JÜR - 5 [10]-Jahresüberlebensrate

k.A. – kein Anhalt

kb - Kilobasen

LAD – Lymphadenektomie

Ifu – lost to follow up, kein Hinweis auf Verbleib

LK – Lymphknoten

MAX - Maximum

MEN - Multiple endokrine Neoplasie

MIN – Minimum

Mo - Monate

Abkürzungsverzeichnis

MRT- Magnetresonanztomographie
MTC - medulläres Schilddrüsenkarzinom
N+ - Lymphknoten positiv (nodal positiv)
N0/N- - Lymphknoten negativ (nodal negativ)
PTH - Parathormon
RET – rearranged during transfection
RIA - Radioimmunoassay
RTK – Rezeptor-Tyrosinkinase
SD – Schilddrüse
SHC – intrazellulärer Signalweg
StAw- Standardabweichung
TGF- β – Transforming Growth Factor beta
TSH - Thyreoidea-stimulierendes Hormon, thyreotropes Hormon
TNM – Tumor- Nodal- Metastasen Klassifikation
Tyr 1062 – intrazellulärer Signalweg
UICC - Union internationale contre le cancer

3. Einleitung

3.1 Definition des Medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC)

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein maligner Tumor, der von den parafollikulären C-Zellen ausgeht. Es ist ein neuroendokrines Karzinom mit allen typischen Zeichen der Malignität und einer großen Variabilität im histologischen Erscheinungsbild. [1]

Das MTC war nach seiner Erstbeschreibung 1959 [2] einer der ersten Tumoren, der einem Syndrom zugeordnet wurde (1961 durch J.H. Sipple).[3] Man zählt das MTC zu den differenzierten oder mittelgradig differenzierten Tumoren der Schilddrüse.[4] Es streut früh in die zervikalen und mediastinalen Lymphknoten.[5] Die Morbidität und Mortalität ist beim MTC signifikant gegenüber Gesunden erhöht, insbesondere wenn Lymphknoten infiltriert sind.[6] Der Tumor der C-Zellen tritt in der sporadischen Form (75%) und verschiedenen hereditären Formen (25%) auf.[7]

Histologisch kann man diese Formen nicht eindeutig unterscheiden, wobei die hereditäre Form des MTC eher beidseits und multizentrisch in der Schilddrüse auftritt.[5, 8]

Physiologischerweise machen die parafollikulären C-Zellen ca. 1% der Schilddrüsenzellen aus. Eine gehäufte Ansiedlung von C-Zellen findet sich meist im mittleren und oberen Abschnitt der lateralen Schilddrüse. Der Schilddrüsenisthmus enthält keine C-Zellen.[7]

Das Hauptprodukt und der Namensgeber der C-Zellen ist das Polypeptidhormon Calcitonin (CT).[9] Calcitonin, das fast ausschließlich in den C-Zellen produziert wird, stellt hiermit einen hochsensitiven und spezifischen Tumormarker des MTC dar, und Bestimmungen des Calcitoninspiegels werden in der präoperativen Diagnostik, im Monitoring der Behandlung und im follow-up des MTC eingesetzt.[10]

Die C-Zellen werden zum Amine precursor uptake decarboxylase (APUD)-Zellsystem gezählt. Allen APUD-Zellen ist die Produktion von Polypeptidhormonen gemein.[11, 12] Neben dem Calcitonin produzieren die C-Zellen noch weitere Peptidhormone wie ACTH, Somatostatin, Prostaglandine, neuroendokrine Marker wie Chromogranin A, B und C und eine Reihe von weiteren Markern, wie das Karzinoembryonale Antigen (CEA).[12]

3.1.1 C-Zellhyperplasie (CCH)

Als C-Zellhyperplasie (CCH) ist die nicht-maligne Zellvermehrung auf 50 oder mehr C-Zellen pro Gesichtsfeld bei 100facher lichtmikroskopischer Standardvergrößerung definiert. Bei der neoplastischen CCH liegt eine autonome Proliferation von C-Zellen mit einer gesteigerten Potenz zur malignen Entartung vor. Die CCH wird als obligate Vorstufe des hereditären MTC angesehen.[13]

In seltenen Fällen ist eine C-Zellhyperplasie auch im Zusammenhang mit dem sporadischen MTC oder sogar unabhängig vom Vorliegen eines MTC beschrieben worden.[14] Eine Hypergastrinämie kann zu einer reaktiven, physiologischen CCH führen.[13]

3.1.2 Morphologie des Medullären Schilddrüsenkarzinoms

Makroskopisch ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom weißlich oder rötlich und hat eine feste Konsistenz. Typischerweise befindet sich das MTC an der Grenze zum oberen Drittel der Schilddrüse und in den unteren zwei Dritteln der Schilddrüsenlappen. Insbesondere die hereditäre Form des MTC kommt bilateral und multizentrisch vor.

Mikroskopisch erscheint das MTC entweder in spindelförmigen, runden oder in polygonalen Zellen, die durch fibröses Bindegewebe getrennt sind. Die Nuklei sind meist uniform und Mitosen rar. Das Zytoplasma erscheint in der HE-Färbung eosinophil und lässt einige feine Granula erkennen. Bei 75% der MTC-Präparate lassen sich Amyloidablagerungen zwischen den Tumorzellen erkennen. Diese bestehen vermutlich aus umgewandeltem Calcitonin.[7, 13, 14]

In der Kongorotfärbung ergeben die Amyloidablagerungen den typischen medullären Eindruck.[15] Das MTC ist auf die immunhistochemische Färbung nach Calcitonin und CEA positiv und lässt sich damit eindeutig nachweisen.[14] Gelegentlich kann mit der Immunhistochemie in MTC-Präparaten auch ACTH oder neuronenspezifische Enolase nachgewiesen werden.[16]

Die hereditäre Form des MTC tritt zumeist in Kombination mit einer CCH auf.[13, 14]

3.2 Epidemiologie und Prognose

In Europa und Nordamerika machen Schilddrüsenkarzinome ca. 1% aller Malignome aus, wovon auf das MTC ein Anteil von 3-10% aller Schilddrüsenkarzinome entfällt.[17-20] 14% der Schilddrüsenkarzinomtodesfälle sind auf das MTC zurückzuführen.[21]

Einleitung

Von 100.000 Menschen erkranken drei am medullären Schilddrüsenkarzinom [22], wovon ca. 60% weiblich sind.[21] Das MTC-Risiko ist insbesondere bei Keimbahnmutationen des RET-Protoonkogens, aber auch bei Patienten mit nodulären Schilddrüsenveränderungen erhöht.[14] Weitere Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie, Gallenblasenerkrankungen, Allergien und Frauen, deren erste Entbindung nach dem 25. Lebensjahr war. Das sporadische MTC tritt eher nach dem 50. Lebensjahr, durchschnittlich um das 65. Lebensjahr, auf.[5]

Die Prognose von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ist schlechter als die von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, jedoch deutlich besser als die von Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom.[13]

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom hat eine 5-Jahresüberlebensrate von $85 \pm 12\%$ und eine 10-Jahresüberlebensrate von $72 \pm 16\%$. [20, 21, 23] Rezidivfrei überleben nach 10 Jahren zwischen 34 und 74 %.[20, 23]

Die Lebenserwartung ist insbesondere von initial infiltrierten Lymphknoten abhängig.[24] So zeigt die Differenzierung der 10-Jahresüberlebensraten 60 - 74% für nodalpositive und 76 - 97% für nodalnegative Patienten.[25] Bei Diagnosestellung haben zwischen 35 - 50% der Patienten Lymphknotenmetastasen und zwischen 10-20% Fernmetastasen in Leber, Lunge und Knochen.

Die Überlebensraten sind abhängig vom Staging, das auf der Größe und der Lymphknoteninfiltration des Tumors und dem Vorhandensein von Fernmetastasen beruht. So sind die 10-Jahresüberlebensraten im Stadium I bei einem kleinem auf die Schilddrüse begrenzten Tumor kaum vermindert (97%), im Stadium II mit einem intrathyroidalen Tumor bis zu 4 cm 93%, im Stadium III mit ipsilateralen Lymphknotenmetastasen oder kapselüberschreitendem MTC 71% und im Stadium IV bei großem MTC, kontralateralen Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen 20%.[14, 25]

Die Lebenserwartung für Patienten mit sporadischem MTC wird geringer angegeben, 5-Jahresüberlebensrate 51%.[26, 27] Die schlechtere Prognose erklärt sich durch die meist fortgeschritteneren Tumorstadien bei Diagnosestellung und ein sich negativ auswirkendes höheres Erstdiagnosealter von durchschnittlich 65 Jahren.[21, 23, 28]

3.3 Auftretensformen des MTC: Sporadisch und hereditär

In 25% der Fälle ist das MTC in einen erblichen Zusammenhang zu bringen.[7, 29, 30] Es kann im Rahmen von hereditären Tumorsyndromen, den multiplen endokrinen

Einleitung

Neoplasien II (MEN II), oder alleine auftreten.[19, 31] Der Erbgang des hereditären MTC ist autosomal dominant mit altersabhängiger Penetranz und variabler Expression.[32, 33] Die multiplen endokrinen Neoplasien sind durch das synchrone oder metachrone Auftreten neoplastischer Veränderungen in zwei oder mehreren endokrinen Organen charakterisiert. Je nach Kombination der Erkrankungen und dem Locus der Mutation ordnet man diese dem MEN 2A- und MEN 2B- Syndrom zu.[29]

In manchen Familien tritt das MTC zwar gehäuft, aber nicht gekoppelt mit weiteren Erkrankungen auf. Dies wird als die rein familiäre Form bezeichnet (fMTC).[33] Das biologische Verhalten des MTC wird durch die spezifische RET-Mutation in der Keimbahn bestimmt.[34]

Tabelle 1: hereditäre Form des MTC [3, 34]

Typ	Tumoren (Aufretenswahrscheinlichkeit)
MEN 2A	- Medulläres Schilddrüsenkarzinom (90-100%) - Phäochromozytom (40-60%) - Nebenschilddrüsentumoren (10-20%)
MEN 2B	- Medulläres Schilddrüsenkarzinom (90-100%) - Phäochromozytom (50-70%) - Ganglioneuromatose
fMTC	-Medulläres Schilddrüsenkarzinom (80-100%)

Das MEN 2A-Syndrom (Sipple-Syndrom) bezeichnet eine Kombination von MTC, Phäochromozytom und primärem Hyperparathyreoidismus. Meist stellt das MTC die Erstmanifestation des MEN 2A-Syndroms dar, wobei es bei über 90% der MEN 2A-Betroffenen bereits vor dem 40. Lebensjahr, zumeist bis zum 20. Lebensjahr, auftritt. Nahezu alle Genträger des MEN 2A-Syndroms bilden ein MTC aus.[31, 35, 36]

Bei 40 - 60% der Betroffenen kommt es zu einem ein- oder beidseitigen Phäochromozytom und bei 10 - 20% zu einer Hyperplasie oder einem Adenom der Nebenschilddrüsen.[3, 37] In 85-90% der Fälle ist eine Mutation des Codons 634 bei MEN 2A Betroffenen festzustellen.[38]

Das seltene MEN 2B-Syndrom (Williams-Pollock-Syndrom oder Gorlin-Vickers-Syndrom) beschreibt eine Kombination von MTC, Phäochromozytom und Ganglioneuromatose, das mit einem marfanoiden Habitus verknüpft ist. Charakteristisch sind Schleimhautneurinome, die an der Zungenspitze, den Augenlidern und im

gesamten Magen-Darm-Trakt vorkommen.[34] Beim MEN 2B-Syndrom kann sich bereits im Säuglingsalter ein manifestes MTC entwickeln.[3]

Bei MEN 2B- Mutationen handelt es sich in 50 % um Neumutationen, wodurch eine Frühdiagnose deutlich erschwert wird. Eine MEN 2B-Diagnostik wird meist erst nach dem Auftreten einer Ganglioneuromatose oder eines palpablen Schilddrüsentumors eingeleitet. Da viele Patienten früh an den Folgen des MEN 2B versterben, ist es selten möglich, eine umfassende Beurteilung über all die dem Syndrom zugeordneten aufgetretenen Krankheiten zu erheben.[3] Die RET-Protoonkogenmutation liegt bei etwa 95% der MEN 2B-Betroffenen auf Codon 918 des Exons 16.[39]

In der Form des isolierten fMTC tritt das medulläre Schilddrüsenkarzinom nicht als Syndrom mit anderen Erkrankungen auf und kann als abgeschwächte Form des MEN 2A gesehen werden.[3, 29] Das fMTC hat eine geringere Aggressivität, und das MTC bildet sich meist erst in einem höheren Lebensalter (zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr) aus.[40]

In 75% der Fälle tritt das MTC in der sporadischen Form auf. Die Abgrenzung der sporadischen Form gegenüber der hereditären Form gelingt meist über einen Gentest bzw. die Familienanamnese und über einen immunhistochemischen Nachweis von C-Zellhyperplasien in der Restschilddrüse, wobei die CCH als Indiz für die hereditäre Form gilt. Die Histologie der sporadischen Form zeigt meist einen, auf eine Seite der Schilddrüse begrenzten, isolierten Knoten. Ein bilateraler und multifokaler Befall ist dagegen typisch für das hereditäre MTC.[30]

3.4 Pathogenese des MTC

3.4.1 Das RET- Protoonkogen und seine physiologische Funktion

Kopplungsanalysen lokalisierten 1987 erstmals das verantwortliche Gen für das hereditäre MTC auf dem Bereich des langen Arm des Chromosoms 10, der seit 1985 als RET (Rearranged during transfection)- Gen bezeichnet wird.[41] 1993 wurden erstmals RET-Keimbahnmutationen bei Patienten mit hereditärem medullärem Schilddrüsenkarzinom im Rahmen eines fMTC bzw. MEN 2A-Syndroms identifiziert.[32] Das verantwortliche RET-Protoonkogen ist auf Chromosom 10q11.2 lokalisiert und besteht aus 30 kb genomischer DNA mit 21 Exons.[39]

Das RET-Protoonkogen kodiert ein transmembranöses Protein, das zur Gruppe der Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) gehört und in neuroektodermalem Gewebe ausgebildet wird.[36] Die Rezeptor-Tyrosinkinasen sind wichtig für die Weiterleitung von

Einleitung

Wachstums- und Differenzierungssignalen. Die durch das RET-Protoonkogen kodierte Rezeptor-Tyrosinkinase (170 kDa) hat eine extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne, eine hydrophobe Transmembranregion und eine zytoplasmatische intrazelluläre Domäne, die eine intrinsische Tyrosinkinase enthält.[42] Das RET Protein hat zwei Cadherin-like repeats auf der extrazellulären Seite, die eine Rolle in der Zell-Zell-Kommunikation zu spielen scheinen.[36]

Zur Aktivierung bindet sich an die extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne der Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF; ein TGF- β). Die Bindung führt über eine Phosphorylierung zu einer Dimerisierung der RTKs.[42] Neben dem GDNF bedarf es zur Dimerisierung eines Co-Rezeptors, des GDNF Prior.[36]

Die Aktivierung des Rezeptors bewirkt in der Zelle über Signalwege wie Tyr 1062 und SHC eine weiterführende Aktivierung der extrazellulären signalregulierenden Kinase und der Jun-N-terminalen Kinase. Eine konstitutive Erhöhung der Effektoren führt zu einer erhöhten Proliferation, zu einer verminderten Apoptose, zu einer erhöhten Zellmigration und „altered“ Zell-Adhäsions-Charakteristik (wie für Malignome typisch).[42]

3.4.2 Mutation des RET- Protoonkogens

Aus einer Mutation des RET-Protoonkogen können zwei unterschiedliche Syndrome resultieren. Wenn die Mutation eine konstitutive Aktivierung des Rezeptors bewirkt, entsteht das medulläre Schilddrüsenkarzinom oder andere MEN 2A oder B assoziierte Erkrankungen. Bei Verlust der Funktion resultiert der M. Hirschsprung.[36]

Die konstitutive Aktivierung des RET-Protoonkogen bewirkt in den C-Zellen Wachstumsvorgänge (aktives Onkogen), die zur Ausbildung eines soliden MTC führen. Diese Mutationen des RET-Protoonkogen treten einerseits spontan in somatischen Zellen und zum anderen in Zellen der Keimbahn auf, welche deshalb auch als hereditär bezeichnet werden.

Die Pathogenese der sporadischen Form lässt sich mit einer somatischen Punktmutation des RET-Protoonkogens oder einer Deletion (40-50% der Fälle) erklären.[3] Die aktivierenden Keimbahn-Mutationen des RET-Protoonkogens (Chromosom 10) liegen zu 95% auf den Exons 10, 11 und in 5 % auf den Exons 13 bis 16.[36, 43]

Zwischen den verschiedenen Mutationen des RET-Protoonkogens (Genotyp) und den verschiedenen Varianten des MEN-2-Syndroms (Phänotyp) findet sich eine Korrelation

Einleitung

(siehe Abbildung 1). Somit ist der Locus der Mutation entscheidend für den klinischen Verlauf.[36]

Die Fehlmutationen (Missense mutations) bei einem der 6 Cystein-Codons (609, 611, 618, 620, 630 auf Exon 10 und 634 auf Exon 11), bei denen es zu einem Austausch der extrazytoplasmatischen Cysteine gegen eine andere Aminosäure kommt, führen zumeist zu einem MEN 2A-Syndrom (93-98%).[3] Die am häufigsten auftretende Keimbahnmutation betrifft das Exon 634.[43]

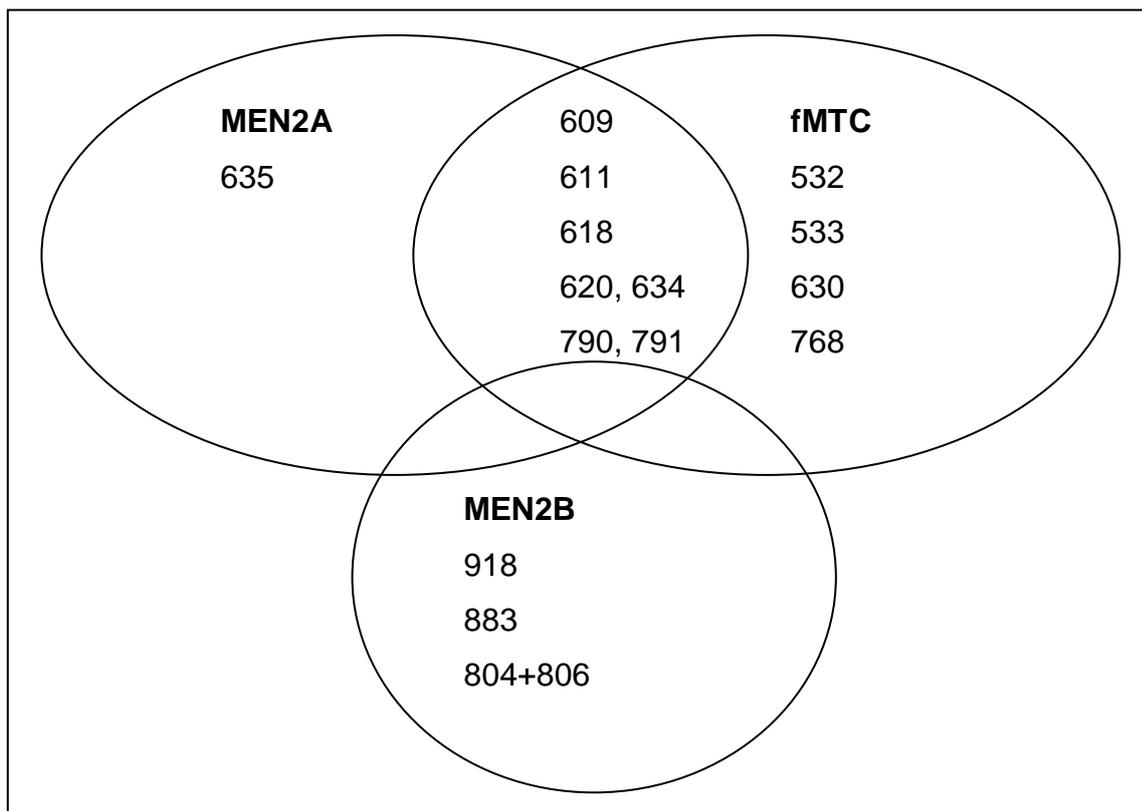


Abbildung 1: Zuordnung der Mutationsloci auf Chromosom 10q11.2 zu den hereditären Syndromen [36]

Die mutierten Exons können nicht immer eindeutig einem MEN 2A oder fMTC zugeordnet werden (Abbildung 1).[34, 36] Heute ist es möglich, Voraussagen zum Risiko der Ausbildung eines MTC anhand des diagnostizierten Mutationslocus zu machen. Daraus entwickelte sich die Einordnung in Risikoklassen, anhand derer eine Therapieempfehlung insbesondere zum Zeitpunkt einer prophylaktischen Thyreoidektomie gemacht werden kann.[14]

Einleitung

Tabelle 2: Risikoklassifikation für das Auftreten eines MTC nach dem Locus der Mutation

Kategorie	Risiko	Mutationen
1	Höchstes Risiko	883, 918, 922 [14, 44]
2	Hohes Risiko	611, 618, 620, 630, 634, 609, Mutationen des Exon 10 [14, 44]
3	Mittleres Risiko	609, 768, 790, 791, 804, 891, Mutationen des Exon 13, 14, 15 [14, 44, 45]

Die Patienten, bei denen eine RET- Mutation der Kategorie 1 vorliegt, sollten in den ersten 6 Lebensmonaten prophylaktisch thyreoidektomiert werden. Da in dieser Kategorie die Mutationen zu ca. 50% Neumutationen sind, ist der Weg zur Identifizierung dieser häufig erschwert. Patienten der Kategorie 2 mit einem hohen Risiko sollten vor ihrem 5. Lebensjahr und Patienten der Kategorie 3 je nach Calcitoninmessung und Pentagastrintest möglichst vor dem 10. Lebensjahr thyreoidektomiert werden.[46]

Alle Patienten mit vermutetem oder diagnostiziertem MTC sollten auf eine Mutation des RET-Protoonkogens untersucht werden.[19] Diese Untersuchung ermöglicht eine Unterscheidung in die hereditäre oder sporadische Form des MTC. RET-Keimbahnmutationen können bei 98% der MEN 2A-Familien, 85% der fMTC-Familien und über 98% der MEN 2B-Familien gefunden werden.[32] Wenn keine Keimbahnmutation identifiziert werden kann, beträgt das Risiko eines hereditären MTC 0,18%.[19] Die Genanalyse nach mutierten RET-Protoonkogenen kann in 2 Phasen aufgeteilt werden. In der ersten Phase werden die häufiger betroffenen Codons, wie z.B. 634, und in der zweiten Phase die restlichen bekannten MTC-Codons auf Chromosom 10 analysiert.[8, 19]

In den letzten Jahren hat sich die Mutationsanalyse im MTC-Familiencreening etabliert. Das Familiencreening soll dabei möglichst frühzeitig eingeleitet werden, um betroffene Angehörige frühzeitig zu identifizieren und behandeln zu können. Wenn keine Mutation nachgewiesen wurde, kann auf weitere Überwachungsuntersuchungen verzichtet werden.[19, 35, 47]. Bevor sich die genetische Analyse Mitte der 1990er Jahre etabliert hatte, war das MTC-Familiencreening mit sich jährlich wiederholenden stimulierten Calcitonintests wesentlich aufwendiger. Mit der Einführung der

Einleitung

Genanalysen konnte die Prognose betroffener Familienangehöriger bedeutend verbessert werden.[39]

Das MTC ist ein exzellentes Modell für eine frühzeitige interventionelle Therapie nach positiver Genanalyse.[29] Bei Mutationen des RET-Protoonkogen können neben dem MTC auch andere MEN 2A und B assoziierte Erkrankungen, wie ein Hyperparathyreoidismus und ein Phäochromozytom, entstehen. Mit jährlichen Analysen von Katecholaminen und Metanephrinen im Blutplasma oder Sammelurin kann nach dem Auftreten eines Phäochromozytoms gescreent werden.[40] Auf einen Hyperparathyreoidismus deutet eine erhöhte Konzentration an Serum-Kalzium und Parathormon.

3.5 Klinik

Meist erscheint das MTC klinisch unauffällig [3], und erst metastasierte Tumoren imponieren klinisch auffällig[14]. Die Tumormasse kann als knotige Veränderung der Schilddrüse zu palpieren und eventuell zu sehen sein. Die knotige Veränderung tastet sich derb und unverschieblich. Wenn der Tumor palpabel ist, ist er meist schon fortgeschritten und hat zu einem höheren Anteil schon in die umliegenden Lymphknotenstrukturen gestreut.[48] Dieser Lymphknotenbefall kann gegebenenfalls zu palpieren sein.

Zum Zeitpunkt der Erstmanifestation treten bei ca.10% der Betroffenen Diarrhöen auf.[35] Patienten in fortgeschrittenen MTC-Stadien geben zu ca. 30 % Diarrhöen bei Erstmanifestation an.[49] Selten kommt es zu einem Cushing-Syndrom oder anderen paraneoplastischen Erscheinungen.[9, 50] Sowohl die Diarrhö als auch das Cushing-Syndrom und andere paraneoplastische Erscheinungen werden wohl am ehesten durch die von den malignen C-Zellen produzierten Proteine wie Somatostatin, Proopiomelanocortin, vasoaktive intestinale Peptide, Gastrin-releasing Peptide, Neurotensin, Prostaglandine, Kinine und Histamine erklärt.[9, 14]

Diagnoseführend ist meist nicht allein die Klinik des MTC oder die Vergrößerung der Schilddrüse und/oder der Lymphknoten, sondern der Nachweis eines erhöhten Calcitoninspiegels oder im Rahmen eines Familienscreening der Nachweis einer RET-Protoonkogen-Mutation.

In der Ultraschalldiagnostik erscheint das MTC als hypoechogener, solider Knoten mit frequenten Mikrokalzifikationen, wobei auch abnorme Lymphknoten imponieren

können.[14] Das MTC speichert kein Jod (und somit auch kein Radio-Jod) und erscheint deshalb in der Szintigraphie als „kalter“ Knoten.[3, 27]

3.6 Metastasierung

Die regionale Ausbreitung und das Voranschreiten der Metastasierung ist bei jedem MTC-Patienten unterschiedlich.[50] Das MTC streut bevorzugt in die umliegenden Lymphknoten [51], und 35 - 50% der Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits befallene regionale Lymphknoten.[14, 50]

Die lymphogene Metastasierung folgt dabei den anatomischen Gegebenheiten des thyreoidalen Lymphabflusses. Die Schilddrüse ist von zahlreichen Lymphkapillaren und perilobulären Lymphbahnen durchsetzt, wobei ihr Netz intrathyreoidal klappenlos und weit verzweigt ist. Die weite Verzweigung erklärt, dass die Lymphe nicht zwangsläufig von einem Lappen auf einer Seite weitergeleitet wird, sondern beidseitig. Aus der Schilddrüse wird die Lymphe in Gefäße, die zwischen dem viszeralen und parietalen Blatt der Organkapsel verlaufen, abgeleitet. Von dort aus erfolgt die Weiterleitung zum einen über die Kantenlymphgefäße, die sich an der trachealen bzw. laryngealen Medialfläche der Schilddrüse befinden, und zum anderen über die Trabantenlymphgefäße, die an der lateralen Oberfläche dorsal mit den Venen und ventral mit den Arterien der Schilddrüse verlaufen. Die Lymphe der Trabantenlymphgefäße fließt parallel zu den Blutgefäßen an der medialen Seite des oberen und unteren Schilddrüsenpols ab.

Die Kantengefäße münden dabei in die prä-laryngealen bzw. prätrachealen Lymphknoten (Kompartiment I). Von hier aus erfolgt der Lymphabstrom direkt ohne weitere zwischengeschaltete Lymphknoten horizontal in den Truncus cervicalis der entsprechenden Seite. Die Sammelgefäße der Trabantenbahnen am oberen Schilddrüsenpol sind die stärksten Lymphabflußbahnen der Schilddrüse. Sie ziehen entlang der oberen Polgefäße und münden in den sehr konstanten und großen Lymphknoten im Winkel zwischen der V. jugularis interna und der V. facialis communis (Kompartiment II / III). Die schwächeren Sammelgefäße entlang der A. thyreoidea inferior kreuzen horizontal die Gefäß-Nerven-Scheide und münden in den tiefen lateralen zervikalen Lymphknoten (Kompartiment II / III). Die Sammelgefäße entlang der V. thyreoidea inferior münden in dem konstanten Lymphknoten knapp unterhalb des unteren Schilddrüsenpols (Kompartiment I) und drainieren horizontal in die supraklavikulären Knoten (Kompartiment II/III).[52]

Einleitung

Aus dem Wissen des thyreoidalen Lymphabflusses entstand die Einteilung in vier Lymphknotenkompartimente (Abbildung 2):

Kompartiment I	Zentrales Kompartiment mit paratrachealen, submandibulären, parathyreoidalen, submentalene, paralaryngealen, praetrachealen LKs
Kompartiment II+III	Laterales Kompartiment (rechte und linke Seite) mit jeweils den tiefen und oberflächlichen zervikolateral kranial und kaudal gelegenen LKs sowie den supraklavikulären LKs
Kompartiment IV	Mediastinales Kompartiment mit infraklavikulären, paratrachealen, juxtaoesophagealen, tracheobronchialen, hilären, mediastinal anterioren und subkarinalen LKs

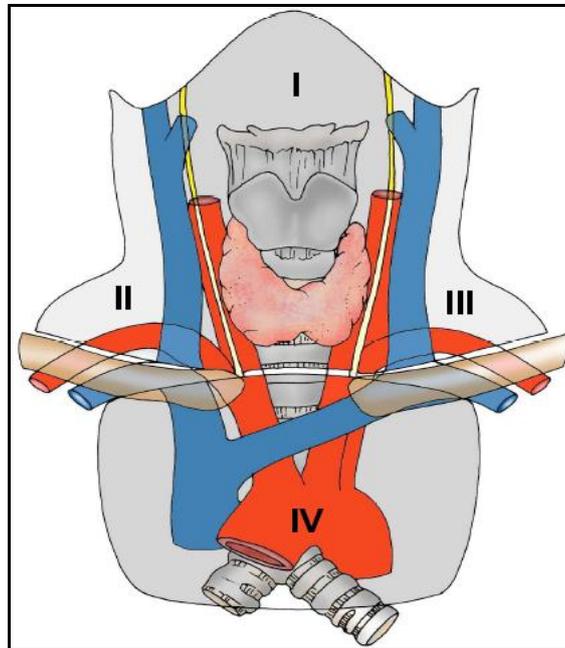


Abbildung 2: Systematik der lokoregionären Lymphknotenstationen der Schilddrüse: I zervikozentrales Kompartiment, II + III zervikolaterales Kompartiment, IV mediastinales Kompartiment

Das zervikozentrale Kompartiment wird kranial durch das Os hyoidale, kaudal durch das Sternum und das Schlüsselbein, lateral durch die Karotisgefäße und dorsal durch die tiefe Halsfaszie begrenzt. Das zervikolaterale Kompartiment reicht von den medial liegenden Karotisgefäßen bis zum Musculus trapezius, und das obere, mediastinale Kompartiment wird lateral durch die mediastinale Pleura und dorsokaudal durch die Vena cava superior und das Perikardium begrenzt.

Die Häufigkeit der regionalen Tumorinvasion nimmt von dem zervikozentralen Kompartiment (bei bis zu 50% infiltriert) über die ipsilateral gelegene juguläre

Einleitung

Lymphknoten-Kette und über das ipsilaterale und kontralaterale zervikolaterale Kompartiment zum mediastinalen Kompartiment (bei bis zu ca. 20% infiltriert) ab.[26, 52] Schilddrüsentumoren, die auch Lymphknoten des lateralen Kompartiments befallen, sind weiter fortgeschritten als solche, die nur das zervikozentrale Kompartiment betreffen.[53]

Die Beteiligung der Lymphknoten hängt stark von der Tumorgröße ab.[24] So wird in einer Studie eine Invasionshäufigkeit von 17-24% bei pT1 und bis zu 98-100% bei pT4 angegeben.[23, 54] Dralle und Machens beschreiben, dass insbesondere MTC, die sich am oberen Schilddrüsenpol befinden, das zervikozentrale Kompartiment überspringen und dann Lymphknotenmetastasen im zervikolateralen Kompartiment ausbilden.[55]

Die seltene mediastinale Metastasierung tritt meist erst bei einem fortgeschrittenen, über die Kapsel reichenden Primärtumoren, einem basalen Calcitoninwert über 6000pg/ml und einer Lymphknotenmetastasierung des zervikal kontralateralen Kompartiments auf.[56] Im Falle der mediastinalen Metastasierung durch das MTC treten häufiger funktionelle Probleme mit der Speiseröhre und der Luftröhre auf.[50] Mediastinale Lymphknotenmetastasen treten fast immer zusammen mit zervikolateralen Lymphknotenmetastasen[55] und mit Fernmetastasen auf.[57]

Wenn das MTC hämatogen metastasiert, treten Tumorabsiedlungen insbesondere in Lunge, Leber und Knochen auf. Bei bis zu 15- 20% der Patienten werden zum Zeitpunkt der Diagnose auch Fernmetastasen festgestellt.[50]

Zwischen der hereditären und der sporadischen Form gibt es, solange die gleichen Tumorstadien miteinander verglichen werden, keinen Unterschied in der Metastasierung.[1, 29]

3.7 Bedeutung des Calcitonin

3.7.1 Biochemische und physiologische Grundlagen

Das Hormon Calcitonin besteht aus 32 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 3418 Da. Die Sekundärstruktur ist eine linksgewundene α -Helix, an der sich zwischen dem N-terminalem Ende und der 7. Aminosäure eine Disulfidbrücke befindet.[12]

Calcitonin wirkt positiv auf die Einlagerung von Kalzium in die Knochenmatrix und vermindert den Kalziumgehalt im Blut. Es wirkt als ein Gegenspieler des Parathormons, das die Mobilisierung von Kalzium aus dem Knochen fördert.[12, 58]

Der Hauptangriffspunkt des Calcitonins ist die Hemmung der Osteoklasten. Osteoklasten bauen im Knochen die anorganischen und organischen Bestandteile mit

Einleitung

Hilfe von H^+ -Ionen, saurer Phosphatase und Kollagenasen ab. Calcitonin hemmt die zytoplasmatische Motilität der Osteoklasten, so dass sich die Anzahl der Zell-Zell-Kontakte vermindert. Darüberhinaus bewirkt Calcitonin eine verminderte Sekretion von H^+ -Ionen und der sauren Phosphatase.[58]

Osteoblasten, deren Aufgabe der Ein- und Umbau von organischen und anorganischen Substanzen im Knochen ist, werden durch Calcitonin anabol beeinflusst. In Osteoblasten erhöht Calcitonin die Menge des Insulin-like growth-factors (IGF) und hat einen vor Apoptose schützenden Effekt.[12] Die parafollikuläre Calcitoninsekretion wird durch den Serum-Kalziumspiegel reguliert. Ein Anstieg des Kalziumspiegels im Blut führt zu einer vermehrten Calcitoninausschüttung. In Phasen erhöhten Wachstums, wie vor dem dritten Lebensjahr, in der Schwangerschaft und in der Stillzeit kommt es physiologisch zu einer erhöhten Calcitoninausschüttung.[12, 59]

Das Calcitonin hat im Plasma eine Halbwertszeit von circa zehn Minuten. Es wird zu einem großen Teil in der Niere und zu einem geringen Anteil durch Plasmafaktoren abgebaut. Nach Blutentnahme soll deshalb die Blutprobe zur Calcitonin-Bestimmung zügig gekühlt werden.[60]

Die physiologische Konzentration des Calcitonin im Blut liegt unter 10 pg/ml. Mit Radioimmunoassays ist Calcitonin heute ab einer Konzentration von 1-1,5 pg/ml messbar.[10] Häufig liegt der Calcitoninspiegel noch unter dieser Nachweisgrenze und ist nur bei circa 50% der Erwachsenen messbar.[10, 12, 59]

3.7.2 Sensitiver und spezifischer Tumormarker

Wenn der gemessene Calcitoninspiegel mäßig oder stark erhöht ist (≥ 50 pg/ml), lässt das auf eine erhöhte Produktion in den parafollikulären C-Zellen schließen. Diese deutliche Sekretionserhöhung kommt am ehesten im Rahmen einer Hyperplasie (CCH) oder noch eher bei einer malignen Entartung der C-Zellen (MTC) vor.[14]

Zunächst ist jede Calcitoninerhöhung malignomverdächtig, und durch weitere Diagnostik kann ein MTC bereits in einem früheren Stadium entdeckt werden.[61]

Eher selten können auch ektope Tumoren in Lunge und Brust Calcitoninerhöhungen verursachen. Mäßige Calcitonin-Erhöhungen werden auch in Verbindung mit Hyperparathyreoidismus, Hypergastrinämie, Protonenpumpenhemmertherapie, Nierenversagen und chronischen Entzündungen, wie zum Beispiel einer chronischen lymphozytären Thyreoiditis Hashimoto, gefunden.[58] Auch wenn andere Gewebe vereinzelt Calcitonin produzieren, sind die C-Zellen der bedeutendste Produzent. Ein

Einleitung

Tumor der C-Zellen steht in einem sehr engen Zusammenhang mit einer Calcitoninerhöhung, so dass Calcitonin als Tumormarker des MTC eingesetzt wird. Calcitonin ist dabei hoch sensitiv und spezifisch.[10, 14]

Die Calcitoninproduktion der C-Zellen kann durch einen klinischen Test stimuliert werden, wohingegen dies bei ektope Bildung von Calcitonin nicht möglich ist.[15, 35, 60] Diese Möglichkeit kann man sich in der Diagnosesicherung und Rezidivsuche des MTC zu Eigen machen und somit eine ektope Calcitoninproduktion ausschließen. Die Stimulation kann die Spezifität des Calcitonin als Tumormarker des MTC noch weiter erhöhen.[35]

Zur Stimulation gibt es zwei unterschiedliche Verfahren. Dem nüchternen und liegenden Patienten kann einerseits Pentagastrin, ein synthetisches Pentapeptid, oder Kalzium injiziert werden. Pentagastrin (0,5 µg pro kg Körpergewicht) wird als Bolus injiziert. Vor der Bolusinjektion, zwei, fünf und zehn Minuten danach erfolgen Blutabnahmen zur Calcitoninbestimmung. Physiologischerweise kommt es infolge der Injektion zu einem leichten Calcitoninanstieg. Wenn ein MTC vorliegt, ist dieser Anstieg deutlich höher. Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit einem positiven Pentagastrintest eine C-Zell-Pathologie haben.[62] Nebenwirkungen des Pentagastrintests können Tachykardie, Bradykardie, Übelkeit mit Erbrechen, Verwirrtheit und ein Engegefühl in der Brust sein. Deshalb ist der Pentagastrintest bei einer koronaren Herzerkrankung und schwerer Hypertonie kontraindiziert.[63] Ursprünglich wurde der Pentagastrintest zur Überprüfung der Magensäuresekretion benutzt. Weniger genutzt ist die Stimulierbarkeit des Calcitonins mit Kalzium. Kalzium ist das physiologische Stimulans der Calcitoninausschüttung, und zur Stimulierung werden dem Patienten 3 mg Kalzium pro kg Körpergewicht intravenös über 10 Minuten injiziert. Die Blutentnahmen zur Calcitoninmessung erfolgen 10, 20 und 30 Minuten später und sind ähnlich dem Ergebnis des Pentagastrintest zu deuten. Bei der Kalzium-Stimulation ist auf kardiale Nebenwirkungen zu achten.[13]

Als Grenzwerte in der MTC-Diagnostik gelten ein basaler Calcitoninwert über 10 pg/ml bzw. 50pg/ml oder ein stimulierter Wert über 200 pg/ml. Ab dieser Bestimmungsgrenze liegt die Diagnose des MTC mit 92,5% positive predictive value und mit einer 90,5%igen Spezifität vor.[61, 63, 64] Stimulierte CT- Spiegel über 500 pg/ml sind sicher mit einem MTC verknüpft.[63] Schon kleine Tumoren (Durchmesser <10 mm) zeigen zu 93,8% ein deutlich erhöhtes Calcitonin.[65] Nach der Erstdiagnose eines erhöhten Blutcalcitoninspiegels sollte neben der klinischen Untersuchung auch eine genetische

Diagnostik des RET-Protoonkogens durchgeführt werden. Daran sollte sich dann bei MTC-Verdacht eine operative Therapie anschließen.[64]

Auch nach der erfolgreichen Entfernung des kompletten MTC kann es Tage bis Wochen dauern, bis das Calcitonin unter 10 pg/ml absinkt.[10] Wenn nach vier Wochen noch CT im Blut nachweisbar ist, muss von einer Persistenz des MTC ausgegangen werden.[10] Eine präoperative Calcitoninbestimmung ist im Fall des MTC im Vergleich zur Feinnadelaspiration/punktion die wesentlich sensitivere Methode.[63]

3.7.3 Weitere Tumormarker des MTC

Neben dem Calcitonin spielen in der Diagnose- und Verlaufsbestimmung des MTC noch das Karzinoembryonale Antigen (CEA) und das Chromogranin A als Tumormarker eine Rolle.[14] In den meisten MTC-Fällen kann ein Anstieg des CEAs festgestellt werden, so dass CEA als Tumormarker des MTC fungiert.[66] CEA ist dabei ein Tumormarker mit geringer Spezifität. Es wird eingesetzt als Tumormarker für Tumoren des Gastrointestinaltraktes, das Mammakarzinom, das Zervixkarzinom oder das MTC. Wegen der geringen Spezifität wird CEA als Tumormarker beim MTC eher in der Tumornachsorge zur Rezidivbeurteilung eingesetzt.[66] Präoperativ kann ein hoher CEA-Spiegel auf ein höheres Risiko von Lymphknotenbefall deuten.[67]

Die Sensitivität von Chromogranin A als Tumormarker des MTC ist bisher unklar. Ein erhöhter Wert des Chromogranin A scheint am ehesten mit dem Vorliegen neuroendokriner Tumoren zu korrelieren, aber auch im geringen Maße mit dem MTC.[68]

3.8 Weitere Diagnostikmethoden

Neben dem Indiz der Calcitoninerhöhung, einer nachgewiesenen RET-Keimbahnmutation und den eventuell auftretenden, uncharakteristischen klinischen Symptomen gibt es wie Tabelle 3 (S.24) zeigt weitere mögliche Methoden auf dem Weg zur Diagnostik oder Rezidivsuche eines MTC.

Tabelle 3: Einsetzbare Diagnostik

Einsetzbare Diagnostik
Sonographie
Selektiver Halsvenen-Katheter
Computertomographie
Magnetresonanztomographie (MRT)
Punktionszytologie oder Probeexzision
FDG- PET (Fluor-Deoxyglukose- Positronen-Emission-Tomographie)

Die Sonographie und die Computertomographie werden zur Lokalisationsbestimmung am regelmäßigsten eingesetzt; gefolgt von den anderen Diagnosemitteln.[69] Mit hochauflösenden Ultraschallgeräten können bereits kleine Schilddrüsentumoren einfach und schnell dargestellt werden. Bei entsprechender Auffälligkeit kann dies dann durch ultraschallkontrollierte Feinnadelbiopsie weiter beurteilt werden.[70]

Bei dem Verfahren der selektiven Venenkatheterisierung wird in den unterschiedlichen wegführenden Venen an unterschiedlichen Lokalisationen Blut entnommen und der Calcitoninspiegel bestimmt. Die Entnahmestelle, die dem Focus am nächsten liegt, wird dann den höchsten Calcitonin Spiegel aufweisen. Dies ist eine sehr sensitive und spezifische Methode zur Lokalisation eines okkulten, metastasierten MTC.[14] Dieses Verfahren ist jedoch invasiv und sollte nur in Einzelfällen zum Einsatz kommen.

Das MRT wird zur MTC-Diagnostik am besten in der T2 Wichtung gefahren, und Foci des MTC erscheinen fibroseartig. Das MRT ist insbesondere in der Suche nach mediastinalen und abdominalen Absiedlungen hilfreich, wobei es jedoch in der Focussuche eine geringe Spezifität hat (15% falsch positiv).[68] Im Zweifel kann die Diagnostik um das 18-F-FDG-PET, eine Möglichkeit, die Stoffwechseluntersuchungen im Rahmen der Tumordiagnostik bildlich darzustellen, ergänzt werden. FDG ist ein Glucoseabkömmling, der in den Zuckerstoffwechsel von Tumoren eingeschleust wird. Das verknüpfte, radioaktive Fluor (18-F) hat eine kurze physikalische Halbwertszeit (109 Minuten). Mit dem 18-F-FDG-PET gelingt es, Tumoren nachzuweisen oder auszuschließen. Die beschriebenen noninvasiven, bildgebenden Diagnosemethoden unterscheiden sich nicht signifikant in ihrer Sensitivität.[5]

Eine optimale, komplette Bildgebung beim MTC könnte sich aus einer Sonographie des Halses, einem CT des Thorax und einer MRT- Darstellung der Leber zusammensetzen. Durch diese Bildgebung konnten bei Giraudet et al. 98% der zervikalen LK- Metastasen,

100% der mediastinalen LK-Metastasen, Lungen- und Lebermetastasen und 94% der Knochenmetastasen präoperativ diagnostiziert werden.[71]

3.9 Behandlungsstrategien

3.9.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Tumorentfernung ist der einzig kurative Behandlungsansatz beim medullären Schilddrüsenkarzinom.[9, 19, 72] Die Heilungsraten des operativen Ansatzes sinken hierbei insbesondere mit dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen.[57]

3.9.1.1 Thyreoidektomie

Um die malignen Zellen des MTC zu entfernen, wird der Patient thyreoidektomiert. Denkbar ist hier theoretisch alles zwischen einer Enukleation des Schilddrüsenknotens bis zur totalen Thyreoidektomie. Eine Schilddrüsen-Teilresektion hat beim MTC keinen Stellenwert, da präoperativ die Zugehörigkeit zum familiären multifokal auftretenden Tumor nicht sicher auszuschließen und deshalb zur kurativen Tumorentfernung stets die totale Resektion der Schilddrüse mitsamt dem Malignom-unverdächtigen Schilddrüsenparenchym durchzuführen ist.[40, 73]

Somit beinhaltet die chirurgische Versorgung des MTC immer eine komplette Entfernung der Schilddrüse mit beiden Lappen, dem Isthmus und der Kapsel.[4] Die komplette Thyreoidektomie ist von entscheidender prognostischer Bedeutung.[21, 27]

3.9.1.2 Lymphadenektomie

Da das medulläre Schilddrüsenkarzinom rasch in die umliegenden Lymphknoten streut [50] und die Heilungsraten bei belassenen Lymphknotenmetastasen sinken[57], ist neben der Thyreoidektomie eine Lymphadenektomie durchzuführen.[29, 48] Bei Lymphknotenentfernungen unterscheidet man zwischen einer selektiven und systematischen Vorgehensweise.

Mit der selektiven Methode ist das Resezieren einzelner Lymphknoten gemeint. Diese Methode wird auch als „berry-picking“ bezeichnet und hat keine Bedeutung in der kurativen Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms.[26] Die systematische Entfernung von Lymphknoten orientiert sich am thyreoidalen Lymphabfluss und den daraus eingeteilten zervikalen und mediastinalen Kompartimentbegrenzungen. Dazu werden alle Lymphknoten, Lymphbahnen und das Fettbindegewebe innerhalb der Begrenzungen eines Kompartimentes „en bloc“ entfernt. Diese systematische

Einleitung

Kompartiment-orientierte Mikrodissektion der Halslymphknoten hat die Resultate der MTC-Chirurgie signifikant verbessert. Sie ist somit das Vorgehen der Wahl.[29, 48]

Die Empfehlungen, wie das initiale, operative Vorgehen bei Patienten mit unauffälliger Klinik und ohne Anhalt für lokoregionale Metastasierung und Fernmetastasierung sein sollte, insbesondere über die Anzahl der auszuräumenden Kompartimente, sind sehr unterschiedlich.[69] Die Empfehlungen reichen von der alleinigen Thyreoidektomie mit nur ipsilateraler zervikozentraler Lymphknotenentfernung bis zum radikaleren Ansatz mit kompletter Entfernung der zervikalen und vorderen mediastinalen Lymphknoten.[24, 69]

Als *4-Kompartiment-Lymphadenektomie* wird die mikrochirurgische Dissektion des zervikozentralen, der zervikolateralen und des oberen mediastinalen Lymphknoten-Kompartiments bezeichnet. Dralle empfiehlt dieses radikale Vorgehen, wenn präoperativ Verdacht einer Lymphknoteninfiltration besteht.[74]

Die *sequentielle Lymphadenektomie* bezeichnet das Vorgehen, bei dem initial weniger als eine „4-Kompartiment-Lymphadenektomie“ durchgeführt wird. Wenn es postoperativ Anhalt für den Verbleib von Tumorzellen gibt, dann ist zeitnahe eine ausgedehntere Lymphadenektomie durchzuführen.

Das initiale Ausmaß der sequentiellen Verfahren reicht von der Resektion allein der zervikozentralen Lymphknoten, der ipsilateral zervikolateralen und der kontralateral zervikolateralen Lymphknotenkompartimente, falls dort Anhalt für Lymphknotenbefall besteht.

In dieser sequentiellen Strategie nutzt man die sogenannte „Hierarchie der Lymphknoten-Kompartimente“ aus. Das heißt, dass das MTC in der Regel zunächst Lymphknoten zervikozentral, dann ipsilateral zervikolateral usw. in absteigender Hierarchie befallen werden. Hierbei gilt insbesondere auch, dass, je größer der Primärtumor ist, desto mehr Lymphknoten-Kompartimente werden auch betroffen sein, z.B. bei pT4 in bis zu 50% das mediastinale Kompartiment.[29, 51]

Die alleinige, initiale „en bloc“ Dissektion des direkt an die Schilddrüse grenzenden, zervikozentralen Kompartimentes wird im Folgenden als *streng sequentiell* bezeichnet. Hierbei bleiben primär die Lymphknoten lateral der Karotisgefäße erhalten, sofern es keinen Anhalt für dortige Tumorabsiedlungen gibt. In der Literatur besteht weitgehende Einigkeit darüber, dass die totale Thyreoidektomie mit mindestens zentraler Ausräumung die mindestens empfohlene Behandlung des MTC ist.[48, 72] Dies gilt auch dann, wenn präoperativ keine Lymphknoteninfiltration vermutet wird.[66]

Einleitung

Breiter ist die Zustimmung zum streng sequentiellen Vorgehen (66% der befragten Chirurgen), wenn der Patient bereits im Stadium eines sehr begrenzten Tumors (Durchmesser kleiner 1 cm) operiert wird.[54, 69] Bei der Gruppe dieser kleinen MTCs zeigt sich nur in 20% der Fälle überhaupt eine LK-Infiltration.[40]

Es gibt jedoch auch Chirurgen, die empfehlen, bei kleinen MTCs auf eine Lymphadenektomie zu verzichten, was sich jedoch nicht in den breiten Empfehlungen widerspiegelt.[65] Andere Autoren empfehlen in der initialen Operation eine Resektion des zervikozentralen und des ipsilateralen zervikolateralen Lymphknotenkompartimentes.[24] Hierfür spricht, dass es MTC-Tumoren gibt, die schnell in dieses Kompartiment metastasieren und in bis zu 15% das zervikozentrale Kompartiment überspringen.[74]

Mit der gleichen Argumentation, dass eine extensivere Lymphknotendissektion mehr der nodal-positiven Patienten heile, empfehlen andere Autoren auch eine beidseitige zervikolaterale Lymphadenektomie.[51, 74] Dies nur bei Tumoren >T2 durchzuführen ist ein anderer Vorschlag.[32] Gleichzeitig sind die zervikolateralen und mediastinalen Operationen mit einer höheren Komplikations- und Morbiditätsrate verbunden.[43]

Allgemein zeigt sich eine Tendenz zur geringeren Radikalität bei primärer Lymphadenektomie, wobei die Empfehlungen weiterhin uneinheitlich sind.[48, 75]

3.9.1.3 Zervikale Reintervention und Rezidiveingriff

Zeitnahe, operative Reinterventionen sind bei einem postoperativ persistierenden Tumormarker Calcitonin oder nach histologischem Nachweis einer unvollständigen Tumorentfernung onkologisch notwendig. Ausgeräumt wird hierbei konsekutiv das Lymphgewebe des ipsi- bzw. kontralateral zervikolateralen und mediastinalen Kompartimentes.[52] Diese operative Strategie ist im Sinne des sequentiellen Operationskonzeptes des MTC.

Wenn das MTC zu einem späteren Zeitpunkt in der Halsregion oder als solitäre Fernmetastase erneut auftritt, ist auch eine erneute Operation die beste mögliche Therapie.[48] Bei einem zervikalen Rezidiveingriff sind Lymphknotenmetastasen besonders häufig im ipsilateralen zervikolateralen Kompartiment zu finden, weshalb insbesondere dieses Kompartiment auszuräumen ist.[74] Die erneute Operation kann darauf abzielen, das Rezidiv kurativ zu entfernen, in den meisten Fällen aber eher palliativ die Prognose des Patienten zu begünstigen bzw. die Zeit bis zur erneuten Manifestation des MTC zu verlängern. Wenngleich Rezidivoperationen die

Einleitung

Beschwerden lindern können, wird selten eine komplette Heilung erreicht. Das Vorgehen kann aber die Progression des MTC erheblich einschränken.[5, 20]

Zervikale Reinterventionen haben eine erhöhte Komplikationsrate. Es kommt dabei vermehrt zu einem Hypoparathyreoidismus oder einer Nervenschädigung (Risiko der permanenten N. laryngeus recurrens Parese 6,7fach erhöht).[23, 76]

Das MTC ist meist ein langsam wachsender Tumor, und so sind die Vor- und Nachteile einer chirurgischen Reintervention gegenüber dem konservativen Abwarten abzuwägen.[77] Die chirurgische Behandlung von Fernmetastasen, die meist diffus und multipel sind, ist nur bei einem direkten Nutzen für den Patienten zu erwägen, z. B. Knochenstabilisierung bei Knochenmetastasen.[14]

3.9.1.4 Prophylaktische Operationen

Identifizierte Träger einer RET-Keimbahnmutation sollten auch ohne präoperativen Karzinomnachweis prophylaktisch thyreoidektomiert werden.[39, 40, 77] Jede einzelne C-Zelle besitzt aufgrund ihrer genetischen Determinierung das Potential zur malignen Entartung, und nur mit einer totalen Thyreoidektomie werden alle C-Zellen vollständig entfernt.[54]

Da sich die Mutationen stark in ihrer Aggressivität bezüglich des MTC unterscheiden, ist die Entscheidung über den Zeitpunkt bzw. das Alter bei Thyreoidektomie abhängig vom Locus der Mutation. Mit der heutigen Erkenntnissen kann man diese einem „höchsten“, „hohen“ und „mittleren“ Risiko in Bezug auf das MTC zuordnen (siehe auch Tabelle 2, S.16: Risikoklassifikation für das Auftreten eines MTC nach dem Locus der Mutation).[14] Die Mutationen, die besonders aggressiv sind, wie auf Codon 918, sollten besonders früh operiert werden.[46]

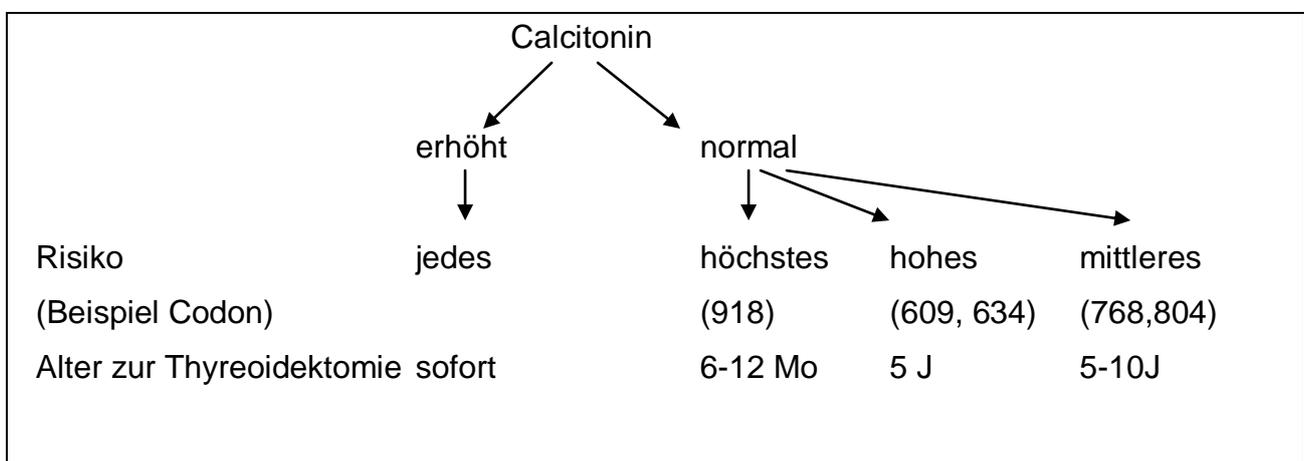


Abbildung 3: Leitfaden zum Vorgehen bei nachgewiesener RET- Protoonkogenmutation, Mo – Monate, J - Jahre [48]

Einleitung

Abbildung 3 zeigt einen Leitfaden zum Finden des richtigen Operationsalters bei nachgewiesener RET-Protoonkogenmutation.[48] Als wirklich prophylaktische Operationen können nur solche Operationen gesehen werden, die eine gesunde Schilddrüse mit ggf. einer C-Zellhyperplasie zeigen. Viele operierte Genmutationsträger zeigen in der histologischen Untersuchung schon ein manifestes MTC und sind streng genommen nicht prophylaktisch operiert.[40]

Bei einer wirklich prophylaktischen Thyreoidektomie kommen keine malignen Zellen vor, und somit müsste man die Operation auch nicht auf die umliegenden zervikozentralen Lymphknoten ausdehnen. Es gelingt aber praktisch nicht, ein invasives MTC vor der Operation auszuschließen. Über das Ausmaß der Lymphadenektomie gibt es auch hier unterschiedliche Meinungen. Es gilt zu bedenken, dass die Ausdehnung der Lymphadenektomie über das zervikozentrale Kompartiment hinaus mit einer höheren Morbidität einhergeht.[40] Zumeist wird eine prophylaktische Thyreoidektomie mit einer zervikozentralen Lymphadenektomie empfohlen.[77]

Postoperativ muss auch bei den prophylaktisch Operierten der Calcitoninspiegel regelmäßig kontrolliert werden. Bisher gibt es noch keine genauen Daten, wie lang die krankheitsfreie Nachverfolgung (mit niedrigem Calcitoninspiegel) sein muss, damit der Operierte als geheilt betrachtet werden kann.[40]

3.9.1.5 Komplikationen der operativen Behandlung

Das chirurgische Behandlungsrisiko ist heute aufgrund der ständigen Weiterentwicklung und Verfeinerung der Operationstechnik und schonenderen Anästhesieverfahren geringer.[76]

Es treten aber noch immer intra- und postoperative Komplikationen bei der Thyreoidektomie mit und ohne Lymphadenektomie auf. Hierbei sind die Komplikationen insbesondere vom Ausmaß der Lymphadenektomie, aber auch von patienteneigenen allgemeinen Risikofaktoren (Alter, Nebenerkrankungen etc.) abhängig.[76] Bei einer ausgedehnteren Operation mit einer zervikolateralen Lymphadenektomie sind Komplikationen häufiger als bei der alleinigen zervikozentralen Lymphadenektomie.[56] Hierbei sind insbesondere Lymphfisten und eine Schädigung des Nervus accessorius häufiger.[55] Postoperativ können unspezifische Komplikationen wie Nachblutungen, Hämatome, Infektionen und Wundheilungsstörungen auftreten.[28]

Einleitung

Darüber hinaus gibt es spezifische Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie, wie die temporäre oder permanente Beeinträchtigung des Nervus laryngeus recurrens oder der Nebenschilddrüsen.[76]

Der Nervus laryngeus recurrens hat eine enge anatomische Beziehung zur Schilddrüse. Er ist ein Ast des zehnten Hirnnervs und innerviert Teile der Speise- und Luftröhre und mit seinem Endast, dem Nervus laryngeus inferior, alle Kehlkopfmuskeln bis auf den Musculus cricothyreoideus. Operative Eingriffe an der Schilddrüse können den Nerv ein- oder beidseitig schädigen und ihn in seiner Funktion beeinträchtigen. Bei Erstoperationen an der Schilddrüse ist es selten eine komplette Durchtrennung des Nerven, häufiger eine Beeinträchtigung durch Zug, Druck und Quetschung bei Luxation des Schilddrüsenlappens. Die Schädigung des Nerven verursacht eine Parese der Stimmbänder, die klinisch durch Heiserkeit auffällt. Bei einer beidseitigen Schädigung behindert die nicht weit genug geöffnete Stimmritze die Atmung und kann zu starker Atemnot führen.[78]

Je nach Operationsindikation, chirurgischer Erfahrung und dem Einsatz von Neuromonitoring schwankt der Anteil der permanenten Schädigungen des Nerven zwischen 0 und 14 %.[79, 80]

Neben dem Nervus laryngeus recurrens können bei der Operation, insbesondere bei einer zervikolateralen Lymphadenektomie, auch der Nervus phrenicus, der Truncus sympathicus, der zervikale und brachiale Nervenplexus, der Nervus accessorius, der Nervus hypoglossus und der Nervus vagus verletzt werden. Außerdem kann es zu Chylusfisteln, Infektionen, gehäufteren Nachblutungen und Gefäßarrosionen kommen. Die meisten Nervenläsionen sind reversibel.[56]

Die vier Glandulae parathyreoideae liegen an der Hinterwand der Schilddrüse. Intraoperativ können sie trotz Schonung und/oder einer Reimplantation in ihrer Funktion beeinträchtigt oder zerstört werden. Durch die verminderte Ausschüttung von Parathormon (PTH) kommt es zu einem Absinken des Kalziumspiegels, was Parästhesien und Tetanien verursachen kann. Möglich ist auch im Verlauf eine Klinik mit Alopezie, Xerodermie und Kataraktbildung.[78] Um diese Symptome möglichst frühzeitig durch eine perorale Kalziumgabe behandeln zu können, wird postoperativ die Kalziumkonzentration im Blut bestimmt.

In der älteren Literatur ist das Auftreten eines Hypoparathyreoidismus bei bis zu 25% temporär und in bis zu 11% permanent beschrieben.[79, 80] Hilfinger berichtet von

permanenten Läsionen nach der Operation von Schilddrüsenmalignomen bei 7,2% der Patienten.[11]

3.9.1.6 Weiterbehandlung und Nachsorge nach MTC-Operationen

Eine regelmäßige onkologische Nachsorge wird allen Patienten, die aufgrund eines MTC oder einer RET-Genmutation operiert wurden, empfohlen. Ziel ist es, frühzeitig eine Persistenz der Erkrankung, Rezidive oder Metastasen zu erfassen.[37]

Der Mittelpunkt der onkologischen Nachsorge beim MTC ist das Monitoring des Calcitonins.[37] In der Regel kommt es nach Entfernung der calcitoninproduzierenden Tumorzellen bereits in den ersten postoperativen Tagen bis ersten Wochen zu einem Abfall des Calcitoninspiegels. Patienten mit einem langfristig niedrigen Calcitoninspiegel können als biochemisch geheilt betrachtet werden. Wenn trotz Tumorentfernung noch erhöhte CT-Spiegel gemessen werden, ist dies als Verbleib von Tumorzellen zu deuten.[14]

Bei einem präoperativ stark erhöhten Calcitonin sollten die Abstände der Tumornachsorge kürzer sein und stets eine Sonographie der Lymphknoten beinhalten. Bei diesen Patienten sollte bei der Indikationsstellung zur Reoperation nicht lange gezögert werden.[9] Wenn in der Rezidivsuche ein erhöhter Calcitoninspiegel auffällt, sind mehrere diagnostische Vorgehensweisen, insbesondere die Sonographie, möglich.[5]

Nach Thyreoidektomie ist ein obligater Bestandteil der Nachbehandlung die lebenslange Gabe von Schilddrüsenhormon. Beim MTC ist keine TSH-Suppression erforderlich, und Ziel der Substitution ist ein TSH innerhalb des Referenzbereiches.[81] Zudem sollten bei MEN2A und B regelmäßig Untersuchungen zur Früherkennung eines primären Hyperparathyreoidismus und eines Phäochromozytoms erfolgen.

3.9.2 Nichtchirurgische Therapieansätze

Weder mit neueren spezifischeren Medikamenten oder konventionellen Chemotherapeutika noch mit dem Einsatz von Strahlentherapie haben sich klare Therapiealternativen in der Behandlung des MTC ergeben. Ein vielversprechender Ansatzpunkt sind Multifunktionale-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren, wie Vandetanib [18, 82], aber auch die „interne“ Strahlentherapie mit radioaktiven CEA-Antikörpern[5]. Über Effizienz von Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren und radioaktiven CEA-

Antikörpern gibt es bisher nur wenige Daten, wobei derzeit erste klinische Studien durchgeführt werden.[82]

3.10 Fazit der Behandlungsmöglichkeiten

Der bisher einzig potentiell kurative Ansatz zur Behandlung des MTC ist die chirurgische Entfernung.[29, 48, 83] Für das (rezidivfreie) Langzeitüberleben des Patienten ist bedeutend, dass initial eine totale Thyreoidektomie durchgeführt wird.[21, 84] Da das MTC schnell Metastasen in Lymphknoten bilden kann, bedarf es neben der totalen Thyreoidektomie einer zervikalen und ggf. mediastinalen Lymphadenektomie.[29] Über das Ausmaß und den Zeitpunkt der systematischen Lymphadenektomie ist die Studienlage nicht eindeutig, und ein radikales chirurgisches Konzept steht im Kontrast zur potentiell erhöhten Morbidität. [83]

Je weiter ausgeweitet die systematische Lymphadenektomie ist, desto höher die Morbidität und das Komplikationsrisiko.[55]

Identifizierte Träger einer RET-Keimbahnmutation sollten auch ohne präoperativen Karzinomnachweis prophylaktisch thyreoidektomiert werden. Dabei wirft sich die Frage nach dem Ausmaß und dem besten Zeitpunkt der prophylaktischen Operation auf, wobei das am ehesten abhängig vom Locus der Mutation (Zuordnung zu „höchstes“, „hohes“ und „mittleres“ Risiko [14]), vom Alter des Patienten und vom Calcitoninwert ist. Die Faktoren, die die Heilung und das Überleben des MTC am meisten beeinflussen, sind tumorinfiltrierte Lymphknoten und das Alter des Patienten.[66]

4. Ziel der Arbeit

Die Studienlage zeigt, dass beim medullären Schilddrüsenkarzinom Lymphknotenmetastasen häufig sind und einen bedeutenden prognostischen Wert im Hinblick auf die Rezidivrate und das Überleben haben. Andererseits erhöht die Lymphadenektomie die Morbidität, so dass die Indikation zur systematischen Lymphadenektomie sorgsam zu stellen ist.

Da die Empfehlungen über das Ausmaß der Lymphknotenresektion beim MTC uneinheitlich sind, wird hier zu zeigen sein, wie sich das sequentielle systematische Operationskonzept auf das Überleben und die Rezidivhäufigkeit auswirken, wobei diese Eingriffe in zwei Kliniken durchgeführt wurden. Sofern kein Anhalt für eine zervikale oder mediastinale Lymphknotenmetastasierung besteht, beinhaltet die primäre Operation eine totale Thyreoidektomie und eine zervikozentrale Lymphadenektomie.

Ziel der Doktorarbeit ist es, die Variabilität des MTC-Patientenspektrums und die Langzeitergebnisse der durchgeführten chirurgischen Therapie zu erfassen, sowie die 5- und 10-Jahresüberlebensraten des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens mit denen anderer Studien zu vergleichen. Diese Parameter sind auch in Abhängigkeit von der initialen Tumorgröße bzw. dem initialen Tumorstadium zu untersuchen.

Der postoperative Verlauf des Calcitonins ermöglicht eine sensitive und spezifische Aussage über die Persistenz oder Rezidive des MTC.[14, 61] Möglichst gegenwartsnahe Calcitoninspiegel der einzelnen Patienten werden ausgewertet, um auf deren Grundlage eine Aussage über Rezidive, Rezidivraten und rezidivfreies Überleben zu machen. Die Rezidive und Metastasen bedürfen oft einer weiteren Operation. Daher wird untersucht, welcher Anteil der Patienten weiterer Operationen aufgrund des MTC bedurfte, und wie diese sich auf das Überleben ausgewirkt haben.

Patienten mit nachgewiesener RET-Mutation sollen zeitnahe und am besten vor der klinischen Manifestation des MTC prophylaktisch thyreoidektomiert werden.[39] Von Interesse ist, wie viele Patienten tumorfrei und damit im eigentlichen Sinne prophylaktisch operiert sind, und wie die Langzeitergebnisse dieser Patienten sind.

Die Morbidität nach Thyreoidektomie mit Lymphadenektomie ist kann den Nervus laryngeus recurrens, die Nebenschilddrüsen und ggf. auch die Strukturen des zervikolateralen und mediastinalen Kompartiments betreffen.[76] Die Auswertung des Patientenanteils mit temporären oder permanenten Läsionen dieser Strukturen im Rahmen der sequentiellen Operationsstrategie ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit.

5. Patienten und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von Patienten, die aufgrund einer C-Zellerkrankung an der Schilddrüse operiert wurden. Diese Patienten wurden im Verlauf und aktuell zu ihren Therapieergebnissen und Überlebenszeiten dokumentiert und analysiert.

5.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Zeitraum von August 1988 bis Juni 2007 ihre Erstoperation wegen einer C-Zellerkrankung in der Universitätsklinik Heidelberg (bis Juni 1994) oder im Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Charité Berlin (ab 1994) erhielten. Die Indikation der primären Schilddrüsenoperation konnte therapeutischer oder prophylaktischer Natur sein. Ebenso wurden MTC-Zufallsbefunde nach Schilddrüsenresektion eingeschlossen (n=3).

5.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die aufgrund eines medullären Schilddrüsenkarzinoms in anderen Kliniken primär operiert wurden.

5.3 Datenerfassung

Im Mai 2007 begann die retrospektive Analyse der Patientendaten. Dazu wurden die archivierten Patientenakten herangezogen. Ausgewertet wurden unter anderem Operationsberichte, Histologiebefunde, Laborbefunde und Arztbriefe. Die Patientendaten lagen zum großen Teil in geordneter Papierform, als Mikrofilm oder im elektronischen Krankenhausinformationssystem vor. Bei zwei Patienten fehlten Angaben zu Operationsverlauf und Histologiebefunden, weshalb sie nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

Zur Datenerfassung erhielt jeder Patient eine Patientennummer. Als Stammdaten erfassten wir zu jedem Patienten das Alter bei Erstdiagnose, das Geburtsdatum, das Geschlecht, die analysierte RET-Mutation, die Symptome bei Erstdiagnose, ob der Patient in prophylaktischer Absicht operiert wurde, und ob es andere betroffene Familienmitglieder gab.

5.4 Prophylaktisch behandelte Patienten

Als prophylaktische Operationen wurden Operationen bei identifizierten Mutationsträgern (= Screeningpatienten) ohne präoperativen Karzinomnachweis

definiert. Da asymptomatische Patienten jedoch bereits ein MTC aufweisen können, umfasst die Gruppe der prophylaktisch Thyreoidektomierten sowohl Patienten ohne pathologische Schilddrüsenveränderungen als auch Patienten mit CCH und invasivem MTC.

Das Ausmaß und der Zeitpunkt der Operation waren abhängig vom Locus der Mutation (Zuordnung zu „höchstes“, „hohes“ und „mittleres“ Risiko [14, 44]), vom Alter des Patienten und von den Calcitoninwerten. Wenn der Patienten bei der Mutationsanalyse bereits älter als das empfohlene Operationsalter war, wurde eine möglichst zeitnahe Operation angestrebt.

5.5 Operative Therapie und Operationsmethoden

5.5.1 Operationsvorbereitung

Bei einem großen Anteil der Patienten mit präoperativ malignitätsverdächtigem Knoten und Verdacht auf ein MTC wurde das Calcitonin als spezifischer Tumormarker und Verlaufsparemeter des MTC bestimmt. Auch in der Patientengruppe der prophylaktisch operierten Patienten wurde der Calcitoninspiegel prä- und postoperativ bestimmt.

Seit der Etablierung der genetischen Untersuchung nach RET-Mutationen wurden die Patienten mit präoperativem MTC-Verdacht über die Mutationsanalyse aufgeklärt und diese ggf. durchgeführt. Bei positivem Mutationsbefund wurde ein Familienscreening empfohlen. Neben den normalen Operationsvorbereitungen wie einer Hals-Nasen-Ohren ärztlichen Untersuchung der Stimmlippen erfolgte präoperativ eine Bestimmung des Serumkalziumspiegels. Über die eingriffsspezifischen Komplikationen wurde der Patient präoperativ aufgeklärt.

5.5.2 Thyreoidektomie

Zur Thyreoidektomie wurde der Patient in halbsitzender Position mit leicht überstrecktem Nacken gelagert, wobei der Standardzugang zur Thyreoidektomie der Kocher-Kragenschnitt war. Zunächst wurden Haut, Subkutis und Platysma durchtrennt, danach erfolgte in der Mittellinie die Längsspaltung der infrahyoidalen Muskulatur, die dann auseinander-gedrängt wurde. Hinter den geraden vorderen Halsmuskeln befindet sich die Schilddrüsenkapsel im Isthmusbereich.

Der Nervus laryngeus recurrens, der sich meist im Dreieck, zwischen Arteria carotis (lateral), Arteria thyroidea inferior (cranial) und Trachea (medial) findet, musste zur Komplikationsvermeidung aufgesucht und dargestellt werden.[52, 76]

Die Arteriae thyreoideae superiores wurden kapselnah ligiert und durchtrennt. Zum Erhalt des ungestörten Blutflusses der Epithelkörperchen sollten die Äste der Arteria thyreoidea inferior möglichst kapselnah durchtrennt werden

Die Schilddrüse wurde von lateral aus freigelegt, inspiziert und palpiert. Nach Durchstichligaturen am Berry-Ligament erfolgte das Abpräparieren des jeweiligen Schilddrüsenlappens von der Trachea unter Mitnahme der dorsalen Kapselanteile.

Die Nebenschilddrüsen wurden nach Identifikation von der Schilddrüsenkapsel abpräpariert und belassen (ggf. mit Clip-Markierung). Bei Devaskularisierung erfolgte die Autotransplantation der betroffenen Nebenschilddrüse in den ipsilateralen Musculus sternocleidomastoideus.

5.5.3 Lymphadenektomie

Alle Lymphadenektomien erfolgten systematisch und Kompartiment-orientiert unter Resektion aller Lymphknoten, Lymphbahnen und des Fettbindegewebes „en-bloc“.

Bei der zervikomediastinalen Lymphadenektomie werden folgende Prozeduren unterschieden:

- zervikozentrale Lymphadenektomie
- zervikolaterale Lymphadenektomie
- mediastinale Lymphadenektomie

Zur Operation des zervikozentralen Kompartimentes reicht als Zugang in der Regel der Kocher'sche-Kragenschnitt aus. Auch wenn das zervikozentrale Kompartiment als ein Kompartiment zu sehen ist, teilt es sich auf einen links und auf einen rechts der Schilddrüse befindlichen Anteil auf, die ggf. auch einzeln ausgeräumt wurden.

Die Resektion des zervikolateralen Kompartiments erfolgte als eingeschränkt radikale „neck dissection“ unter Belassung des Musculus sternocleidomastoideus und der Vena jugularis interna. Die Ausräumung des lymphknotenenthaltenden Fettbindegewebskörpers erfolgte unter Erhalt der muskulären, nervalen, vaskulären und viszeralen Strukturen.

Die Lymphadenektomie des oberen mediastinalen Kompartimentes erfolgte über eine komplette mediane Sternotomie. Intraoperativ wurden der Thymus mit seinem umgebenden Fettkörper und das Lymph- und Bindegewebe des oberen Mediastinums ausgeräumt.

Wir definierten als Standard-Primäreingriff die *streng sequentiellen* Lymphadenektomie eine Resektion der zervikozentralen Lymphknoten beidseits der Schilddrüse. Bei den

durchgeführten Primäroperationen wurde nach Möglichkeit dieser *streng sequentielle* Ansatz verfolgt. Dass die Lymphadenektomie damit ausreichend war, wurde an einem postoperativ normwertigen Calcitonin festgemacht und bei Ausbleiben dessens eine erneute Operation angestrebt.

Die angrenzenden Lymphknoten des lateralen Halskompartiments und des Mediastinums wurden primär nur bei Anhalt für Lymphknotenbefall reseziert (*erweiterte Resektion, mehr als streng sequentiell*). Hierbei erfolgte die systematische Ausräumung des im Sinne der sequentiellen Strategie „nächstfolgenden“ Kompartiments in der Reihenfolge ipsilateral zervikolateral, kontralateral zervikolateral sowie mediastinal.

Als dritte Gruppe definierten wir die Gruppe *weniger als streng sequentiell*, die in ihrer primären Operation weniger als eine Thyreoidektomie mit beidseitiger zervikozentraler Lymphadenektomie bekam. Hierzu wurden auch Patienten gerechnet, die in der Erstoperation eine (einseitige) zervikolaterale Resektion bekamen, ohne dass eine beidseitige zervikozentrale Resektion durchgeführt wurde.

5.5.4 Histologische Aufarbeitung, TNM-Stadien und Staging

Die Operationspräparate wurden im Pathologischen Institut des jeweiligen Universitätsklinikums aufgearbeitet und histologisch untersucht. Nach Bestimmung der maximalen Tumorausdehnung, Kapsel-, Lymphknoten- und Resektionsrand-Infiltration wurden die Tumoren anhand des jeweils gültigen TNM-Systems klassifiziert und mithilfe des festgestellten TNM-Stadiums dem jeweiligen Tumorstadium (nach UICC) zugeordnet.

T* beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors, N* das Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (direkte Ausbreitung des Primärtumors in Lymphknoten wird als Lymphknotenmetastase klassifiziert) und M* das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (Metastasen in anderen Lymphknoten als in den regionären werden als Fernmetastasen gewertet). Durch das Hinzufügen von Ziffern zu den drei Komponenten wird das Ausmaß der malignen Erkrankung angezeigt. Die TNM-Einteilung wurde seit der Erstfestlegung verändert und angepasst, so dass die Tumoren in dieser Arbeit in der jeweils zur Zeit der Primäroperation gültigen TNM-Einteilung der 5. und 6. Auflage klassifiziert wurden.

T-Einteilung der 5. und 6. Auflage

Vor 2002 wurde die 5. Auflage der T-Einteilung der UICC genutzt. Die T-Klassifikation der 5. Auflage ordnet MTCs, die auf die Schilddrüse begrenzt sind, bei einer maximalen

Patienten und Methoden

Ausdehnung unter 1 cm T1, zwischen 1 cm bis 4 cm T2 und über 4 cm T3 zu. T4 beschreibt die Ausdehnung des MTC auf das parathyreoidale Gewebe und wird in a und b unterteilt. Bei T4a infiltriert das MTC subkutane zervikale Weichteile, Larynx, Trachea, Ösophagus oder den N. laryngeus recurrens; bei T4b durchbricht das MTC paravertebrale Faszien, die A. carotis oder die mediastinalen Gefäße.[85]

Die T-Klassifikation der 2002 veröffentlichten 6. Auflage weicht bei der Beschreibung der T1- und T2- Stadien von der 5. Auflage ab. T1 beschreibt ein MTC unter einer maximalen Ausdehnung von 2 cm und T2 ein MTC zwischen 2 und 4 cm. MTC, die kleiner als 1 cm sind, werden auch als Mikrokarzinome bezeichnet.[52, 65]

N-Einteilung der 5. und 6. Auflage

Die Angaben zu den Lymphknoten werden bei negativem Befund mit N0 und bei positivem Befund mit N1 bzw. N+ gekennzeichnet. In der 6. Auflage differenziert die Zusatzbezeichnung a und b die nodale Invasion, das heißt welches der LK-Kompartimente betroffen ist; a steht für die alleinige Infiltration des zentralen Halskompartiments und b für die weiterreichende Infiltration auch ins laterale und/oder mediastinale Kompartiment.[42] Da nicht alle Histologieberichte Informationen zur Anzahl der untersuchten und befallenen Lymphknoteninfiltration enthalten, werden im Folgenden die jeweiligen Tumoren jeweils nur mit N0 oder N+ deklariert. Die Bezeichnungen a und b werden jedoch für das Staging benötigt und bei Vorhandensein benutzt wir diese auch zum Staging.

M-Einteilung der 5. und 6. Auflage

Keine Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Resektion werden als M0, das Vorliegen von Fernmetastasen mit M1 bezeichnet.

Staging

Die Union internationale contre le cancer (UICC) stellte 1987 ein Staging für Schilddrüsenmalignome vor. Tabelle 4 (S.39) zeigt die Stadieneinteilung des MTC. Dabei werden die Stadien I-IV und die Zusatzbezeichnungen a, b und c unterschieden. Stadium I hat dabei die beste und Stadium IV die schlechteste Prognose. Eine CCH oder eine nicht maligne veränderte Schilddrüse ist Stadium 0.

Tabelle 4: UICC - Stadieneinteilung des MTC

MTC	T	N	M
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Stadium IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Stadium IVb	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Insbesondere mit dem Vorhandensein befallener Lymphknoten, eines extrathyreoidal invasiven Tumors oder von Fernmetastasen wird die Prognose negativ beeinflusst.

5.5.5 Postoperativer Ablauf und Beurteilung der Operationskomplikationen

Die Patienten wurden postoperativ sowohl klinisch untersucht als auch biochemisch begutachtet. Bei allen Patienten, insbesondere bei denen, die mit kurativer Intention operiert wurden, wurde postoperativ der Calcitoninspiegel innerhalb der ersten sechs Wochen bestimmt. Nach erfolgreicher Tumoroperation soll der Blutspiegel des Calcitonins, des spezifischen und sensitiven Tumormarkers des MTC, deutlich absinken. Als Indiz einer erfolgreichen Tumoroperation werteten wir das Absinken des basalen Calcitoninspiegels in den Referenzbereich unter 10 pg/ml oder ganz unter die Nachweisgrenze. Wenn der Calcitoninspiegel weiterhin erhöht war, wurde eine zervikolaterale Lymphadenektomie auf der ipsilateralen Seite des gefundenen Primärtumors durchgeführt (im Falle eines beidseitigen Tumors wurden präoperativ zur Lokalisation andere Diagnoseverfahren wie z.B. der selektive Halsvenenkatheter eingesetzt).

Die Nachresektion wurde möglichst zeitnahe angestrebt, da neben dem fortschreitenden Tumorwachstum die Entwicklung von Narbengewebe und Verwachsungen die Prognose deutlich verschlechtern. Die nötige Zweitoperation wurde als Persistenzoperation bezeichnet und innerhalb von sechs Monaten nach der Primär-OP durchgeführt.

Je nach Histologie der Lymphknoten und dem Calcitoninspiegel wurde im nächsten Schritt die Resektion der Lymphknoten auf das kontralaterale zervikolaterale Kompartiment und im nächsten Schritt auf das mediastinale Kompartiment ausgedehnt. Auch wenn in der primären histologischen Untersuchung des Operationspräparates die Randbereiche nicht tumorfrei waren, wurde eine Nachresektion (auch als Persistenz bezeichnet) des Primärtumors angestrebt. Patienten, deren MTC ein Zufallsbefund war, erhielten eine Komplettierungsoperation wenn das initiale Operationsausmaß nicht ausreichend war,. Bei Fällen, in denen die Primäroperation eine palliative Intention hatte, waren wir mit der Entscheidung zu einer Reoperation zurückhaltender.

Alle temporären oder permanenten Komplikationen, die nach den Operationen erstmalig auftraten, wurden erfasst. Neben Nachblutungen und Wundinfekten galt das Hauptaugenmerk einer Parese des Nervus laryngeus recurrens oder einem Hypoparathyreoidismus. Zur Diagnostik einer Parese des Nervus laryngeus recurrens wurden die Stimmklappen von einem Hals-Nasen-Ohrenarzt laryngoskopisch funktionell untersucht. Die Schädigung der motorischen Halsnerven, die insbesondere bei lateralen Halseingriffen entstehen können, wurde durch Beweglichkeitstests des Halses und der Schulter untersucht. Als Anzeichen für einen Hypoparathyreoidismus deuteten wir einen deutlichen postoperativen Abfall des Serumkalziums unter den Normbereich oder klinische Symptome, die auf eine Hypokalzämie schließen ließen. Bei Anzeichen eines Hypoparathyreoidismus wurde umgehend eine Kalziumsubstitution begonnen. Die Komplikationen wurden als temporär gewertet wenn sie zu einem späteren Zeitpunkt z. B. bei der Nachverfolgung nicht mehr nachweisbar waren.

Postoperativ wurde mit der Substitution des Hormons L-Thyroxin begonnen, wobei das Ziel der Substitution ein TSH innerhalb des Referenzbereiches war.

5.5.6 Ambulante Weiterversorgung und Nachbehandlung

Nachdem die Patienten aus der Klinik entlassen wurden, übernahmen niedergelassene Hausärzte und Endokrinologen die onkologische Nachsorge. In der postoperativen Behandlung wurde die Substitution mit L-Thyroxin und gegebenenfalls Kalzium und

Vitamin D individuell eingestellt. Zur Verlaufskontrolle wurden die Calcitoninspiegel bestimmt. Wenn sich in der onkologischen Nachsorge ein Anhalt für ein Rezidiv ergab, wurde mittels bildgebender und laborchemischer Verfahren ein erneutes Tumorstaging durchgeführt und bei Operabilität eine Reoperation angestrebt. Die Reoperation konnte erneut im Bereich des Halses, aber auch des Mediastinums oder der Leber sein.

5.6 Datenerfassung zu den Operationen

In der systematischen Erfassung der durchgeführten Operationen dokumentierten wir folgende Parameter:

Tabelle 5: Zu den Operationen erfasste Daten

	Einzelner erfasster Parameter
Krankenhaus der PrimärOP	Universitätsklinik Heidelberg, Charité Universitätsklinikum Berlin Campus Benjamin Franklin
OP- Datum	Datum der Operation
Art des Eingriffes	Primär-OP, Persistenz-OP, Rezidiv-OP
Grund für OP	Genmutation, auffällige LKs, bekanntes MTC, Verdacht auf MTC (Auffälliger Calcitoninspiegel), andere Schilddrüsenerkrankung
Fernmetastasen bei Ersteingriff bekannt	Bekannt, unbekannt
Intention der OP	kurativ (therapeutisch oder prophylaktisch), palliativ
Ausmaß des Eingriffs	Limitierte Resektion, Thyreoidektomie, zervikozentrale Lymphadenektomie (ipsilateral, kontralateral, beidseitig), zervikolaterale Lymphadenektomie (ipsilateral, kontralateral, beidseitig), mediastinale Lymphadenektomie
Ausmaß der primären Lymphadenektomie	streng sequentiell, weniger als streng sequentiell, mehr als streng sequentiell
Histologie	Tumorgröße (in mm), Tumorstadium (T0, CCH, T1, T2, T3, T4 und entsprechende Auflage der TNM-Klassifikation), N+/N0, welche Lymphknoten infiltriert (ipsilateral, kontralateral, zervikozentral, zervikolateral, mediastinal), R0, R1, R2, Fernmetastasen
Komplikationen	N. laryngeus recurrens Läsion (mit Seite, temporär, permanent, vorbekannt), Hypoparathyreoidismus (temporär, permanent, vorbekannt) und andere Komplikationen (z.B. Blutung)
Calcitoninspiegel, ggf. stimulierter Calcitoninspiegel	Prä- und postoperativ mit Datum und Referenzbereich

5.7 Quantitative Calcitoninbestimmung

Die basale quantitative Calcitoninbestimmung wurde nach Möglichkeit vor der Thyreoidektomie und im postoperativen Verlauf zum Monitoring durchgeführt. Bei Bedarf wurde ggf. auch die Stimulierbarkeit mit Pentagastrin zur Verfeinerung der Diagnostik eingesetzt.

Zur Calcitoninbestimmung verwendeten wir Serum oder Heparin-Plasma, welches nach Möglichkeit morgens dem nüchternen Patienten entnommen wurde. Die entnommene Blutprobe wurde dann im entsprechenden Labor des Krankenhauses zentrifugiert und daraus die Konzentration des Calcitonins bestimmt. Die Messverfahren haben sich in den letzten 20 Jahren mehrere Male geändert, und so gab es auch bei den betrachteten Patienten Methodenwechsel (Radioimmunoassay, IMMULITE 2000). Die neueren Verfahren haben eine deutlich bessere Sensitivität. In der ambulanten postoperativen Betreuung der Patienten übernahmen auch Labore außerhalb der Klinik die Bestimmung des Calcitonins. Die Normwerte können je nach Labor variieren.

5.8 Nachverfolgung

Im Mai 2007 begannen wir die retrospektive Analyse der Patientendaten. Zur gleichen Zeit begannen wir auch mit der Nachverfolgung zum aktuellen Verbleib der MTC-Patienten. Der letzte noch aufgenommene Kontakt in der Patientennachverfolgung erfolgte am 20.01.2009.

Wir kontaktierten die Patienten oder deren Angehörige und mit deren Erlaubnis den behandelnden Arzt. Befragungen zum aktuellen Verbleib der Patienten führten wir per Telefon, per Brief und per email durch. Wenn möglich wurden die behandelnden niedergelassenen Ärzte kontaktiert, die wir zum klinischen und biochemischen Verlauf der Patienten befragten. Zumeist befragten wir die Ärzte per Brief oder per Telefon. Mit einigen der in Berlin ansässigen Ärzte erörterten wir im persönlichen Gespräch den weiteren Krankheitsverlauf. Hierzu wurden die jeweiligen Akten (inklusive der Calcitoninspiegel) der Patienten herangezogen. Die behandelnden Ärzte wurden außerdem gefragt, ob ein Rezidiv vorläge.

Wenn es uns nicht gelang, den Verbleib des Patienten ausfindig zu machen, kontaktierten wir das für den Patienten zur Zeit der Primäroperation zuständige Einwohnermeldeamt. Die kontaktierten Einwohnermeldeämter waren in Berlin, Kelkheim und Weinheim lokalisiert. Über die Einwohnermeldeämter waren Informationen über den (letzten) Wohnort, den Status „lebend“ oder „verstorben“ und

gegebenenfalls das Todesdatum zu erfahren. Die erhobenen Nachverfolgungsdaten werden in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: erhobene Nachverfolgungsdaten

Aktuelle Patientendaten:	Bemerkung
Datum des letzten Nachsorgebefundes/ der letzten Calcitoninmessung	durchgeführt durch Endokrinologen oder Hausarzt
Basaler und evtl. stimulierter Calcitoninspiegel	in pg/ml
Aktueller Tumorstatus	„Tumorfreiheit“ „okkulten Resttumor“ „symptomatischer Tumor“ „keine Angaben“
Datum und Ursache des Todesereignisses	Todesdatum, Tod durch MTC Tod durch Sonstiges
Lokalisation evtl. vorhandener Rezidive bzw. Fernmetastasen	Lokalrezidiv Fernmetastasen
Auftreten MEN 2A und MEN 2B assoziierter Erkrankungen	Hyperparathyreoidismus Phäochromozytom
Weitere Therapien wegen des MTC, insbesondere weitere Operationen	

Im Kontakt zu den Patienten oder deren behandelnden Ärzten erfragten wir Angaben zu den zuletzt erfolgten onkologischen Nachsorgen, die insbesondere eine Calcitoninmessung beinhalteten. Wir erfragten die Werte der basalen und stimulierten Calcitoninspiegel mit den Referenzwerten, Vorliegen eines etwaigen Rezidivs, Angaben zu eventuell vorliegenden Fernmetastasen oder dem Tod des Patienten. Desweiteren wurde nach dem Auftreten weiterer MTCs in der Familie und dem Auftreten MEN 2A- und MEN 2B-assoziierter Erkrankungen gefragt.

5.9 Auswertung

Die Daten aus Operationsberichten, Histologieberichten, Arztbriefen und den aktuellen Befragungen wurden mittels standardisierter Datenverarbeitung ausgewertet. Zur Datenverwaltung in tabellarischer, elektronischer Form nutzten wir das Microsoft Programm Access 2007, zur statistischen Auswertung und dem Erstellen von Grafiken SPSS 15.0 für Windows (Social Packages Statistical Systems) und Microsoft Excel 2007.

In der Datenbank wurden zu jedem Patienten die Stammdaten, wie Geburtsdatum, Geschlecht, Erstdiagnosealter, behandelnder Hausarzt vermerkt. Desweiteren dokumentierten wir sämtliche erfragten Verlaufsdaten, den Operationsverlauf und Angaben zur Histologie (Einteilung nach TNM-Stadium), die Komplikationen, Sterbedatum und Todesursache. Bei dem Verlauf der Patienten waren die Calcitoninspiegel und Normwerte von besonderem Interesse. Die Angaben zu einer RET-Mutation und die Familienanamnese wurden, sofern bekannt, auch in die Datenbank mit aufgenommen.

5.10 Statistische Methoden

Folgende Merkmale wurden deskriptiv ausgewertet: Geschlecht, Mutation des RET-Protoonkogens, Tumorgöße (CCH, T1, T2, T3, T4), Lymphknotenmetastasen (N0, N+), Tumorstadium nach UICC (0, I, II, III, IVa, IVb, IVc), Ausmaß der Primäroperation (*streng sequentiell, weniger als streng sequentiell, mehr als streng sequentiell*), Rezidiv (ja, nein), Mortalität (ja, nein) und die Calcitoninspiegel.

Die qualitativen Variablen wurden durch absolute und relative Häufigkeit dargestellt.

Quantitative Daten wurden bei nicht normalverteilten Daten als Median mit Spannweite (Range) und bei normalverteilten Daten als Mittelwert und Standardabweichung präsentiert. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnow-Test getestet.

Das kumulative Überleben, Überlebens- und Rezidivraten wurden nach der Methode von Kaplan-Meier analysiert, die Signifikanz der Ergebnisse im Log-Rank-Test bestimmt. In allen statistischen Testverfahren wurde eine Signifikanz bei $p \leq 0.05$ angenommen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit Hilfe vom Log-Rang-Test, in zweidimensionalen Kreuztabellen mit dem Chi-Quadrat-Test, sowie mit dem Test auf Gleichverteilung berechnet. Um die Verteilung statistischer Daten grafisch darzustellen, wurde die Darstellung mittels Boxplot gewählt.

5.11 Literatur

Zur Literaturrecherche wurde die online-Datenbank Pubmed genutzt (Suchwörter: MTC, medullary thyroid cancer, calcitonin, tumour staging, surgery, thyroid cancer, RET-Protooncogene, MEN 2A, familial MTC). Die relevanten Artikel lieferte der online-Zeitschriftenzugang der Charité.

6. Ergebnisse

Die Ergebnisse basieren auf retrospektiv erhobenen Daten von 64 Patienten, denen wegen einer C-Zellerkrankung die Schilddrüse entfernt wurde. Dabei wurden alle Primäroperationen von einem Team durchgeführt.

6.1 Patientenkollektiv

Das Kollektiv der 64 Patienten, die zwischen August 1988 und Juni 2007 primär operiert wurden, teilt sich wie Tabelle 7 zeigt in 34 Frauen und 30 Männer auf, das heißt die female/male ratio (f/m ratio) beträgt 1,13.

Tabelle 7: Beschreibung des Patientenkollektivs

	Anzahl
Anzahl der Patienten	64
Frauen	34 (53,1%)
Männer	30 (46,9%)
Medianes Alter bei Primäroperation (MIN, MAX)	39 Jahre (MIN 4, MAX 85)

Bei der primären Operation betrug das Alter der Patienten im Median 39 Jahre (MIN 4 Jahre, MAX 85 Jahre). Die Patienten kamen aus dem ganzen Gebiet der Bundesrepublik Deutschland (n=63) und aus Luxemburg (n=1).

Bei 34 Patienten konnte eine Mutation des RET-Protoonkogens auf Chromosom 10 diagnostiziert werden.

Das Erstdiagnosealter bei Patienten mit der hereditären Form des MTC war im Median 17 Jahre (MIN 4 Jahre, MAX 68 Jahre). Dagegen lag das Erstdiagnosealter der Patienten ohne Mutationsnachweis (sporadische Form) im Median bei 58 Jahren (MIN 27 Jahre, MAX 85 Jahre). Das mediane Alter, der kurativ behandelten Patienten war 36 Jahre (MIN 4 Jahre, MAX 85 Jahre) und das der palliativ behandelten Patienten 54 Jahre (MIN 27 Jahre, MAX 72 Jahre).

Bei 29 Patienten (45,3%) konnte kein genetischer Zusammenhang des MTC diagnostiziert werden, so dass diese Patienten der sporadischen Form des MTC zugeordnet werden. Bei einem Patienten konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden. Er war in der Nachverfolgung nicht zu erreichen, und auch anhand der vorhandenen Unterlagen seiner Erstoperation 1997 konnte hierüber keine Aussage getroffen werden.

Ergebnisse

Tabelle 8: Mutationsanalyse und Zuordnung zu den Tumorsyndromen

Form des MTC	Anzahl	Prozent aller Patienten
Genetische Form des MTC	34	53,1%
<i>fMTC</i>	6	9,4 %
<i>MEN 2A</i>	28	43,8%
<i>MEN 2 B</i>	0	0 %
Keine genetische Form des MTC	29	45,3 %
Keine Aussage möglich	1	1,6 %

Wie Tabelle 8 zeigt hatten sechs Patienten die familiäre Form des MTC (*fMTC*) und 28 Patienten ein MTC zugehörig zum MEN 2A Syndrom. Bis zu dem Zeitpunkt der Nachverfolgung war bei den MEN 2A Patienten in acht Fällen ein Phäochromozytom und in drei Fällen ein Hyperparathyreoidismus diagnostiziert worden. Somit hatten von den 28 Patienten mit MEN 2A 28,5 % ein Phäochromozytom und 10,7% einen Hyperparathyreoidismus. Keiner der Patienten hatte einen Gendefekt im Sinne eines MEN 2B Syndroms.

Tabelle 9: Loci der identifizierten Mutationen

Locus der Mutation auf Chromosom 10 q11.2	Anzahl	Prozent (von allen Patienten mit Mutation)
618	2	5,9 %
634	22	64,7 %
648	2	5,9 %
791	3	8,8 %
804	1	2,9 %
Exon 10	1	2,9%
Keine Angabe zum Locus der Mutation	3	8,8%
Total	34	100%

Der am häufigsten nachgewiesene Locus der RET-Protoonkogen-Mutation befand sich in 22 Fällen auf Codon 634 im Exon 11 (siehe Tabelle 9).

Die 34 Patienten stammten aus 24 unterschiedlichen Familien.

6.2 Operationen

6.2.1 Operationsindikation: Prophylaktisch, therapeutisch, andere Schilddrüsenerkrankung

Von den 64 Patienten wurden 26 Patienten (42,2 %) aus 14 unterschiedlichen Familien in prophylaktischer Absicht thyreoidektomiert. Bei diesen Patienten war zuvor nach einem Indexfall in der Familie eine Mutation des RET-Protoonkogens (634, 618, 791 oder unbekannter Locus) oder ein erhöhter (stimulierter) Calcitoninspiegel festgestellt worden und daraufhin die Indikation zu einer möglichst zeitnahen prophylaktischen Thyreoidektomie gestellt worden. Das Alter der prophylaktisch operierten Patienten lag bei der primären Operation im Median bei 12,5 Jahren (MIN 4 Jahre, MAX 55 Jahre).

Bei 38 der 64 Patienten (57,8%) hatte die Primäroperation das Ziel, eine bereits diagnostizierte pathologische Veränderung der Schilddrüse zu therapieren. Davon wurde bei 35 Patienten die Operation aufgrund eines präoperativ erwarteten medullären Schilddrüsenkarzinoms geplant. Bei den anderen drei Patienten (4,7% aller Patienten) wurde die initiale Operation aufgrund einer anderen Schilddrüsenerkrankung durchgeführt, und erst die histologische Untersuchung zeigte ein medulläres Schilddrüsenkarzinom als Zufallsbefund.

Bei sieben der 38 Patienten (10,9% aller Patienten) wurde die initiale Operation in palliativer Absicht geplant. Präoperativ hatten hierbei die durchgeführten Untersuchungen einen ausgeprägten Tumorbefund gezeigt, woraufhin dann die Patienten mit einer nicht-kurativen Intention operiert wurden.

6.2.2 Was wurde durchgeführt in der Primäroperation?

Die reguläre operative Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms war eine Thyreoidektomie mit systematischer Kompartiment-orientierter Lymphadenektomie.

6.2.2.1 Entfernung der Schilddrüse

Bei 62 der 64 Patienten (96,9%) wurde als primäre Behandlung eine totale Thyreoidektomie durchgeführt. Zwei Patientinnen wurden initial lediglich limitiert reseziert.

Eine der limitiert resezierten Patientinnen wurde linksseitig hemithyreoidektomiert und links zervikozentral lymphadenektomiert. Der Tumor konnte komplett entfernt werden (R0). Die Patientin (Erstdiagnosealter 72), die aufgrund einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz in ständiger ärztlicher Behandlung war, war 2005 mit einem erhöhten basalen und stimulierten Calcitonin aufgefallen. Postoperativ wurde das MTC als T1N0

Ergebnisse

klassifiziert; darüber hinaus hatte die Schilddrüse Veränderungen im Sinne einer Struma multinodosa. Nach 28 Monaten zum Zeitpunkt der Nachverfolgung ist sie rezidivfrei.

Die andere Patientin, die zuvor wegen einer anderen Erkrankung Bestrahlungen im Mediastinalbereich erhalten hatte, wurde wegen eines rechts kaudal aufgetretenen Adenoms der Nebenschilddrüse und gleichzeitigen Schilddrüsenknoten (Erstdiagnosealter 69) simultan an der Schilddrüse operiert und initial subtotal reseziert. Histologisch zeigte sich ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, das bereits die Schilddrüsenkapsel durchbrochen und kleinere umliegende Gefäße infiltriert hatte (T4). Die Patientin wurde 4 Monate später erneut operiert, wobei der Rest des rechten Anteils der Schilddrüse und die Lymphknoten des rechten zentralen und lateralen zervikalen Kompartiments entnommen wurden (N0). Einen Monat später wurde die Thyreoidektomie vervollständigt und die Lymphknoten des linken zervikozentralen Kompartimentes entnommen, wobei sich in der Histologie keine Infiltration zeigte. Trotz der drei Operationen zeigten sich bei der Patientin weiterhin erhöhte Calcitoninspiegel, weshalb von einem metastasierten MTC auszugehen ist. Sie verstarb 9 Jahre nach der ersten Operation im Alter von 78 Jahren.

6.2.2.2 Systematische Lymphadenektomie

Neben der Thyreoidektomie wurden zur Behandlung des MTC systematisch die lokoregionären Lymphknoten entfernt. Alle unsere in kurativer Intention operierten Patienten wurden nach dem Ansatz eines sequentiellen Operationsvorgehens behandelt, das eine postoperative Evaluation des Operationsergebnisses mit Bestimmung des Calcitonins und ggf. eine zeitnahe Reoperation vorsieht.

Bei 45 der 64 Patienten (70,3%) entsprach das operative Vorgehen dem *streng sequentiellen*, mit totaler Thyreoidektomie und zervikozentraler Lymphadenektomie im Rahmen der Primäroperation.

Tabelle 10: Ausmaß der Primäroperationen nach Operationsindikation

Initial durchgeführte OP	Operationsindikation		Total
	Prophylaktisch	Therapeutisch (<i>Palliativ</i>)	
<i>mehr als streng sequentielle Resektion</i>	0	12 (4)	12
<i>Thyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphadenektomie (streng sequentiell)</i>	25	20 (0)	45
<i>weniger als streng sequentielle Resektion</i>	1	6 (3)	7

Ergebnisse

Wie in Tabelle 10 (S.48) gezeigt, war bei 12 Patienten die primäre Lymphadenektomie auf mehr Kompartimente ausgedehnt und bei sieben Patienten eingeschränkter.

Von den 26 Patienten, die aufgrund einer nachgewiesenen RET- Protoonkogenmutation prophylaktisch operiert wurden, wurden 25 nach dem *streng sequentiellen* Operationsverfahren mit zervikozentraler Lymphadenektomie behandelt. Einem Patienten (Erstdiagnosealter 13 Jahre, MEN 2A-Mutation auf Codon 634) wurde nur eine Seite des zervikozentralen Lymphknotenkompartimentes entnommen. In der Histologie zeigte sich ein 10 mm großer Tumor (T1) ohne Infiltration der resezierten Lymphknoten (N0). Der Patient ist nach über 15 Jahren Nachbeobachtungszeit rezidivfrei.

Von den 38 Patienten mit Primäroperationen in therapeutischer Absicht waren 20 Primäroperationen (52,6%) mit *streng sequentiellen*, zervikozentralen Lymphadenektomien, 12 Primäroperationen (31,6%) mit ausgedehnteren Lymphadenektomien und 6 Primäroperationen (15,8%) mit weniger ausgedehnten Lymphadenektomien.

Bei den 12 *erweiterten Resektionen* umfasste die initiale Operation auch Lymphknoten des zervikolateralen und mediastinalen Kompartimentes. Das zervikolaterale Kompartiment wurde bei 8 Patienten ipsilateral und bei 3 Patienten beidseits ausgeräumt. Die Lymphknoten des mediastinalen Kompartimentes wurden bei 4 Patienten in der primären Operation reseziert. Eine Patientin hatte bei einem T2N0 Tumor eine mediastinale Lymphadenektomie ohne zervikolaterale Lymphadenektomie erhalten.

Eingeschränkt radikal operiert wurden sechs der 38 therapeutisch behandelten Patienten. Drei der sechs Patienten wurden initial wegen einer anderen Schilddrüsenerkrankung operiert, und das MTC war ein Zufallsbefund. Die drei Zufallsbefund-Patienten hatten Tumoren der Größe T2, T3 und T4.

Die Patientin mit dem T2-Tumor (Erstdiagnosealter 17 Jahre) wurde 1991 zunächst wegen eines „kalten Knotens“ rechtsseitig hemithyreoidektomiert, und nach dem histologischen Befund 20 Tage später erneut operiert. In der zweiten Operation wurde die zuerst nur limitiert entnommene Schilddrüse vollständig entfernt, sowie eine zervikozentrale und ipsilaterale (rechts) zervikolaterale Lymphadenektomie durchgeführt (N0, R0). 13 Jahre nach Primäroperation musste die Patientin wegen eines Lokalrezidivs erneut an den zervikalen Lymphknoten operiert werden (linksseitig

Ergebnisse

zervikozentral und zervikolateral). In der Nachverfolgung hatte sie etwas erhöhte Calcitoninspiegel, weshalb bei ihr aktuell nicht von Tumorfreiheit ausgegangen werden konnte.

Die Patientin mit dem T3-Tumor (Erstdiagnosealter 67 Jahre) wurde initial vollständig thyreoidektomiert und linksseitig zervikozentral lymphadenektomiert. In der histologischen Untersuchung zeigte sich ein MTC (T3), das initial nicht komplett entfernt wurde (R1). Von den 24 resezierten Lymphknoten waren 4 tumorinfiltriert. In der Diagnostik fielen bei der Patientin zahlreiche ossäre Metastasen mit Osteolysen auf. Sie wurde in der Folge lokoregionär nicht erneut operiert und verstarb 4 Jahre nach Erstdiagnose.

Die Patientin mit dem T4-Tumor war initial (Erstdiagnosealter 69 Jahre) subtotal schilddrüsenreseziert worden (ihr Krankheitsverlauf wurde weiter oben bereits detailliert beschrieben).

Bei den anderen drei Patienten mit *eingeschränkt radikaler* Primäroperation war vor der Operation ein MTC bekannt, und die Primäroperation war in palliativer Absicht geplant worden. Zwei Patienten hatten einen T4- und ein Patient einen T3-Tumor. Die eine Patientin (Erstdiagnosealter 68 Jahre) stellte sich 1996 mit einer stark vergrößerten Schilddrüse, Durchfall, Nachtschweiß, Schwäche und einem Calcitoninspiegel über 2000 pg/ml vor. Es wurde eine komplette Thyreoidektomie durchgeführt, wobei der solide Tumor nicht komplett entfernt werden konnte (T4, R2). Im Verlauf erhielt die Patientin eine palliative Strahlentherapie und verstarb einen Monat nach der Operation.

Bei einem anderen der drei palliativ behandelten Patienten (Erstdiagnosealter 27 Jahre), der sich 1993 mit einer vergrößerten Schilddrüse, einem Gewichtsverlust von 12 kg und einem Calcitoninspiegel von 1600 pg/ml vorstellte, wurden schon vor der Erstoperation ausgeprägte lokoregionäre Weichgewebismetastasen gefunden. Er wurde 1993 palliativ thyreoidektomiert und zentral ipsilateral lymphadenektomiert (links). Der Tumor hatte die Kapsel überschritten (T4), die Lymphknoten infiltriert (N+) und konnte links nur R2 entfernt werden. Postoperativ sank der Calcitoninspiegel auf 187 pg/ml. Das MTC persistierte, und man sah in der selektiven Venenkatheterisierung einen maximalen Calcitoninspiegel in der linken V. subclavia. Mittels Bilddiagnostik konnte ein 3,5 cm großer Tumor dargestellt werden, woraufhin 1999 der Patient erneut in palliativer Absicht operiert und Lymphknoten des linken zervikozentralen Kompartimentes entfernt wurden. Das MTC persistierte, mit Anhalt für maligne C-Zellabsiedlung am Hals und in

Ergebnisse

der Leber. Die aktuellste Calcitoninspiegelmessung von 2005 zeigt einen stark erhöhten Spiegel.

Der dritte Patient (Erstdiagnosealter 54 Jahre) wurde wegen eines multifokal aufgetretenen MTC (rechts mehr als links), das initial bereits das umliegende Weichgewebe und die Lymphknoten infiltriert hatte, 1991 operiert (T3N+R1). Die palliative, systematische Lymphadenektomie umfasste den rechten Anteil des zervikozentralen und das rechte zervikolaterale Kompartiment. Knapp 17 Jahre später ist der Patient am Leben. Er hat neben Lebermetastasen multiple osteoplastische Metastasen, u.a. in der Wirbelsäule.

6.2.3 Folgeoperationen

Insgesamt wurden 78 Operationen dokumentiert, wovon 64 Primäroperationen und 14 Folgeoperationen waren. Bei 56 der 64 beschriebenen Patienten (87,5%) gab es keine weiteren Operationen wegen des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Acht Patienten (12,5%) wurden in der Folge erneut operiert. Bei drei dieser Patienten war das MTC zuvor ein Zufallsbefund gewesen, und die erneute Operation vervollständigte die primäre Operation. Vier Patienten wurden insgesamt zweimal, drei Patienten dreimal und ein Patient fünfmal operiert. Zumeist waren es Reoperationen im Bereich des Halssitus. Bei einem Patienten wurde in der Folge eine Lebermetastase reseziert.

Tabelle 11: Primär- und Folgeoperationen

Grund für Operation	Anzahl	Prozent aller Operationen
Primär OP	64	82%
Persistenz des MTC	7	9%
1. Rezidiv des MTC	4	5,1%
Persistenz des 1. Rezidives	2	2,6%
Metastasenentfernung	1	1,3%
Total	78	100%

Persistenz OP: innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Operation

Wie Tabelle 11 zeigt wurden sieben der 78 Operationen aufgrund der Persistenz des MTC nach der primären Operation durchgeführt. Die erneute Operation erfolgte maximal sechs Monate nach der Primäroperation und hatte den Sinn, verbliebene maligne C-Zellen im umliegenden lymphatischen Gewebe zu resezieren. Histologisch

Ergebnisse

konnte in den Präparaten von fünf der acht Reoperierten MTC Zellen (in Lymphknoten) gefunden werden.

Zwei der 45 Patienten (4,4%, 10% der therapeutisch Operierten), die initial *streng sequentiell* thyreoidektomiert und beidseits zervikozentral lymphadenektomiert wurden, wurden im Sinne der sequentiellen Strategie bei Persistenz des Tumors erneut operiert und die Lymphadenektomie erweitert.

Beide Patienten lebten zum Zeitpunkt der Nachverfolgung. Der eine Patient war rezidivfrei, die andere Patientin wurde 12 Jahre später noch einmal aufgrund eines Rezidives operiert und hatte zum Zeitpunkt der Nachverfolgung weiterhin ein Lokalrezidiv mit gering erhöhtem Calcitoninspiegel.

6.3 Tumorbiologie

54 der 64 Patienten (84,4%) hatten histologisch ein manifestes medulläres Schilddrüsenkarzinom. Zehn Patienten (38,5% der prophylaktisch Operierten), die in prophylaktischer Intention thyreoidektomiert wurden, hatten kein Tumorgewebe in der Schilddrüse. Acht der zehn Patienten hatten eine C-Zell-Hyperplasie und zwei eine histologisch normale Schilddrüse.

Zu 61 Patienten konnten aus den Histologieberichten neben dem Tumorstadium genauere Angaben zur Tumorgröße oder der CCH entnommen werden. Zu drei Patienten fehlen die Angaben zum exakten maximalen Durchmesser des Tumors.

6.3.1 Tumorgröße

Die Durchmesser der medullären Schilddrüsenkarzinome reichten von 1 mm bis zu 150 mm; im Median 11,5 mm.

25 Patienten hatten einen Tumor kleiner oder gleich 10 mm, 12 Patienten einen Tumor mit Durchmesser zwischen 11 mm und 20 mm und 14 Patienten über 20 mm.

Anhand der Tumorgröße (T), des Lymphknotenbefalls (N) und der Fernmetastasen (M) erfolgte durch die Pathologie die Einteilung in das TNM-System. Dokumentiert wurde in der zum jeweiligen Zeitpunkt gültigen 5. bzw. 6. Auflage der UICC TNM-Klassifikation.

Tabelle 12 (S.53) zeigt die Einteilung der T-Stadien.

Ergebnisse

Tabelle 12: T-Stadien (Originalstadien)

Histologie	Anzahl	Prozent
T0	10	15,6%
<i>C-Zell-Hyperplasie</i>	8	12,5 %
<i>Normale SD</i>	2	3,1%
T1	28	43,8%
T2	15	23,4%
T3	3	4,7%
T4	8	12,5%

In der jeweils zum Zeitpunkt der Operation aktuellen T- Einteilung (5. und 6. Auflage)

Zu 61 der 64 Primäroperationen konnte aus den Histologieberichten eine Aussage zu den Resektionsrändern und dem Verbleib von Tumormasse (R-Status) gemacht werden. So wurde bei 49 (76,6%) das MTC lokal komplett entfernt (R0). Bei 6 Patienten (9,4%) konnte mikroskopisch und bei weiteren 6 Patienten (9,4%) makroskopisch eine Infiltration des Resektionsrandes gesehen werden.

Bei 3 Patienten waren keine Angaben zum R- Status zu ermitteln.

6.3.2 Lymphknotenbefall

Bei 42 der 64 Patienten (65,6 %) wurde initial keine Lymphknoteninfiltration beschrieben. 22 Patienten (34,4 %) hatten bereits bei der Primäroperation infiltrierte Lymphknoten. In 57 Fällen konnte den Histologieberichten die Anzahl der resezierten und untersuchten Lymphknoten entnommen werde. Die Anzahl der pro Patient entnommenen Lymphknoten reicht von 1 bis 75 und liegt im Median bei 9 Lymphknoten. Bei den 22 nodalpositiven Patienten (34,4 %) reichte die Anzahl der infiltrierte Lymphknoten von 1 bis 19 Lymphknoten und lag im Median bei 3 Lymphknoten. Die Anzahl der bei den nodalpositiven Patienten untersuchten Lymphknoten war im Median 18 (MIN 2, MAX 58). Bei drei der 22 nodalpositiven Patienten ist die genaue Anzahl der infiltrierte Lymphknoten nicht bekannt, lediglich, dass diese infiltrierte waren (N+).

Nodalpositive Lymphknoten waren in den Primär- und Folgeoperationen in verschiedenen Kompartimenten gefunden worden. In 16 Fällen war das zervikozentrale, in 7 Fällen das ipsilateral zervikolaterale, in keinem Fall das kontralateral zervikolaterale und in 9 Fällen das mediastinale Kompartiment mit Tumorzellen infiltrierte. In dem

Ergebnisse

besonders häufig betroffenen zervikozentralen Kompartiment waren die nodalpositiven Lymphknoten besonders häufig auf der ipsilateralen Seite des Tumors (in 12 von 16 Fällen).

6.3.3 TNM-Stadium und Staging

Aus dem T- und N-Stadium ergibt sich die folgende Aufteilung unter den 64 Patienten (Tabelle 13).

Tabelle 13: Tumorbilologische Merkmale- T-Stadium und Lymphknoteninfiltration

	gesamt		N0		N+	
	n	% von Gesamtzahl	Anzahl	% von T-Kategorie	Anzahl	% von T-Kategorie
Normale Schilddrüse	2	3,2	2	100	-	-
CCH	8	12,5	8	100	-	-
T 1	27	42,2	22	82	5	18
T 2	16	25	10	62,5	6	37,5
T 3	3	4,7	-	-	3	100
T 4	8	12,5	-	-	8	100
Total	64	100	42	65,6 %	22	34,4

CCH= C-Zellhyperplasie, n= Anzahl

Eine Lymphknoteninfiltration kam bei allen Tumorgrößen zwischen T1 und T4 vor, wobei bei allen Patienten mit großen Tumoren (T3 und T4) Lymphknotenmetastasen zu finden waren. Die Patienten ohne Lymphknoteninfiltration hatten entweder ein kleines MTC (T1 und T2) oder lediglich Vorstufen eines MTC (CCH).

Um die Angaben zu den Tumorstadien im Folgenden miteinander vergleichen zu können, werden die Tumoren in eine einheitliche Klassifikation umklassifiziert. Die T-Klassifikation der 2002 veröffentlichten 6. Auflage weicht bei der Beschreibung der T1- und T2- Stadien von der 5. Auflage ab.

Ergebnisse

Tabelle 14: Umklassifizierung der Patienten in eine einheitliche Einteilung

Tumorstadium	UICC	Anzahl (ursprüngliche Einteilung)	Anzahl (5. Auflage)	Anzahl (6. Auflage)
Normale Schilddrüse	0	2	2	2
C-Zell-Hyperplasie	0	8	8	8
T1N0	I	22	21	29
T1N+	III	5	4	8
T2N0	II	10	11	3
T2N+	III oder IVa	6	7	3
T3N+M1	IVc	3	3	3
T4N0	IVa	-	-	-
T4N+	Alle IV	8	8	8

Anzahl (ursprüngliche Einteilung): Eingeteiltes Stadium von der Pathologie, nach der zu dem Zeitpunkt postoperativ gültigen Klassifikation,

Anzahl (5. Auflage): Umklassifizierung der TNM-Stadien nach den Definitonskriterien der 5. Auflage, die bis 2002 gültig war,

Anzahl (6. Auflage): Umklassifizierung der TNM-Stadien nach den Definitionskriterien der 6. Auflage, die seit 2002 gültig ist.

In der folgenden Auswertung wird die 5. Auflage der TNM-Klassifikation berücksichtigt, da die Verteilung der Gruppengrößen unseres Patientengutes homogener ist. Nach der Klassifikation der 5. Auflage haben 10 Patienten (15,7%) einen T0, 25 Patienten (39,1%) einen T1, 18 Patienten (28,1%) einen T2, 3 Patienten (4,7%) einen T3 und 8 Patienten (12,5%) einen T4 Tumor. Anhand der TNM-Stadien der 5. Auflage werden die Patienten in die entsprechenden UICC-Stadien eingeteilt (Abbildung 4, S.56).

Ergebnisse

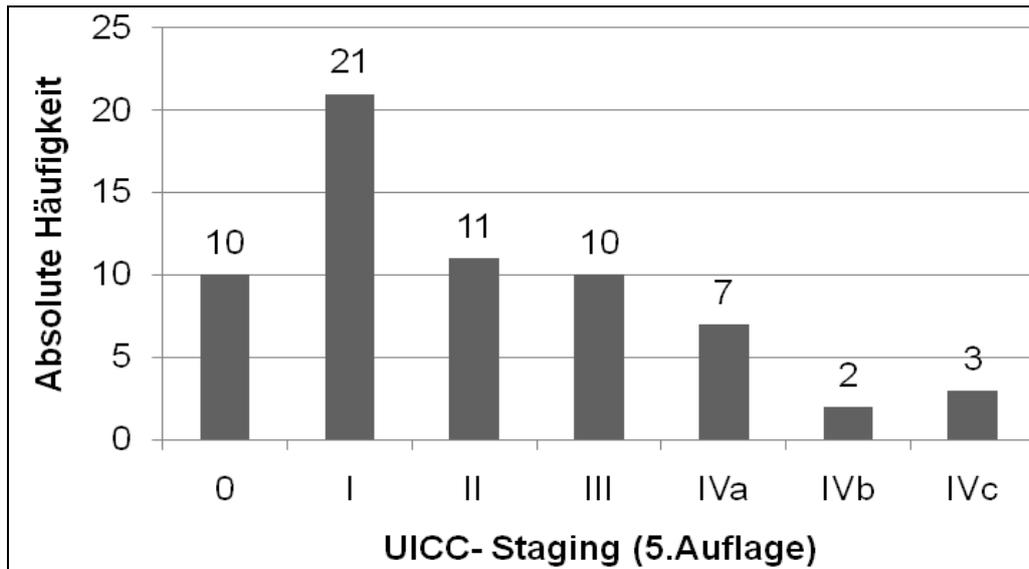


Abbildung 4: Verteilung der Tumorstadien

Von den 26 prophylaktisch operierten Patienten hatten 10 ein UICC-Stadium Stadium 0 (keine maligne Veränderung), 13 ein Stadium I, einer Stadium II und zwei wegen Lymphknotenmetastasen das Stadium III.

6.4 Resektionsausmaß in Abhängigkeit vom UICC- Stadium

Die durchgeführten Operationen unterschieden sich in ihrer Radikalität angepasst an das Ausmaß des Tumorleidens. Tabelle 15 zeigt die initiale operative Behandlung in Bezug auf das UICC-Stadium.

Tabelle 15: initiale operative Behandlung in Bezug zum UICC-Stadium (eingeteilt nach 5. Auflage)

UICC-Stadium	Erweiterte Resektion	streng sequentielle Resektion	Eingeschränkte Resektion
0	-	10	-
I	-	20	1
II	3	8	-
III	2	7	1
IV	7	-	5
Total	12	45	7

Das UICC-Stadium wurde postoperativ durch die Pathologie festgestellt. In der Zuordnung des Operationsausmaßes zu den histologisch festgestellten UICC-Stadien ist festzustellen, dass Patienten in den Stadien 0 und I zu einem großen Anteil (93,5%) streng sequentiell reseziert wurden.

Ergebnisse

Kein Patient mit einem großen Tumor (T3 und T4) wurde nach dem *streng sequentiellen* Verfahren behandelt. Das Vorgehen entsprach entweder einer *erweiterten, mehr als streng sequentiellen* Lymphadenektomie oder in palliativer Absicht einer *eingeschränkten, weniger als streng sequentiellen* Lymphadenektomie.

Patienten mit einem ausgeprägten Befund (Stadium IV) sind angepasst an ihre Tumorleiden zu 58,8% *erweitert reseziert* und zu 41,2% *eingeschränkt reseziert* worden.

6.5 Nachverfolgung

Zu 61 der 64 Patienten (95,3%) war es aktuell möglich, Informationen zu ihrem Verbleib zu erlangen. Zu 56 Patienten (87,5%) erhielten wir durch direkten Kontakt und durch die behandelnden Ärzte genauere Informationen zum Verlauf des MTC. Insgesamt hatten wir mit 18 verschiedenen Ärzten Kontakt, wobei fünf Ärzte jeweils mehr als einen der MTC-Patienten betreuten.

Zu fünf Patienten (7,8%) war lediglich über das Einwohnermeldeamt die Information des (letzten) Wohnortes zu erhalten sowie der Status „lebend“ oder „verstorben“. Zu vier verstorbenen Patienten erhielten wir das Todesdatum. Zu drei Patienten (4,7%) fehlt jeglicher Anhalt für ihren Verbleib, und sie werden in der folgenden Auswertung nicht weiter detailliert aufgeführt und ausgewertet.

6.6 Überleben und Tumorbedingter Tod

51 der 64 Patienten (81,3%) leben zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen.

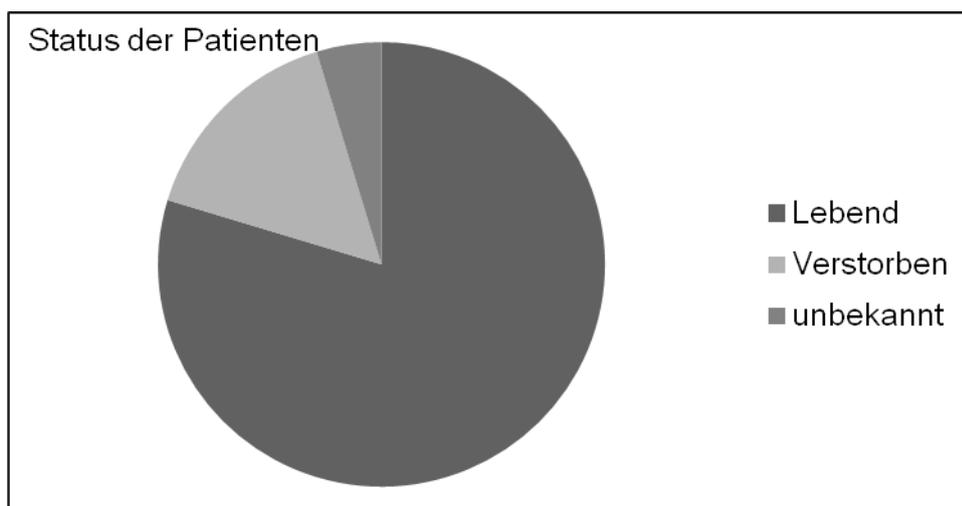


Abbildung 5: aktueller Status der Patienten

Ergebnisse

Zehn der Patienten (15,6%) sind zum Zeitpunkt der Nachverfolgung verstorben (Abbildung 5, S.57), wobei der Tod bei neun der zehn verstorbenen Patienten wohl am ehesten mit dem medullären Schilddrüsenkarzinom zusammenhing. Eine Patientin verstarb nach einem histologisch gesicherten pT1N0M0-MTC laut ihrem Arzt im Alter von 82 Jahren an allgemeiner Altersschwäche fünf Jahre nach der Primäroperation ohne Anhalt für ein Rezidiv des MTC.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten im Stadium 0 war 98 Monate, im Stadium I 109 Monate, im Stadium II 112 Monate, im Stadium III 85 Monate und im Stadium IV 74 Monate. Alle Patienten mit einem Stadium IVb und IVc starben.

6.6.1 Zeitspanne zwischen Operation und dem letzten Kontaktdaten, dem aktuellsten Calcitoninspiegel und ggf. dem Tod

Die Nachverfolgungszeit bis zum aktuellsten Kontaktdaten liegt bei durchschnittlich 103 Monaten (8,6 Jahre, +/- 47 Monate). Die maximale Nachbeobachtungszeit beträgt 19 Jahre und einen Monat. Als Beginn der Nachverfolgungszeitspanne wurde der Zeitpunkt der primären Thyreoidektomie definiert. Bei dem Tod eines Patienten wurde die Zeit zwischen der Thyreoidektomie und dem Todeszeitpunkt als Nachverfolgungszeit definiert.

Bei den 10 verstorbenen Patienten (12,7%) sind zwischen Primäroperation und Tod durchschnittlich 37,7 Monate vergangen. Die Überlebenszeit reichte von 1 Monat bis zu 11 Jahren, wobei die Hälfte der 10 Verstorbenen 3 ½ Jahren nach Primäroperation verstorben war. Das mediane Erstdiagnosealter der verstorbenen Patienten ist 70 Jahre (MIN 47 Jahre, MAX 88 Jahre).

Die Nachverfolgungszeit bis zum letzten verfügbaren Calcitoninwert ist im Median 75 Monate (0 - 192 Monate).

Ergebnisse

Durch die Darstellung nach Kaplan-Meyer gelingt es, das Überleben nach der primären Operation zu vergleichen.

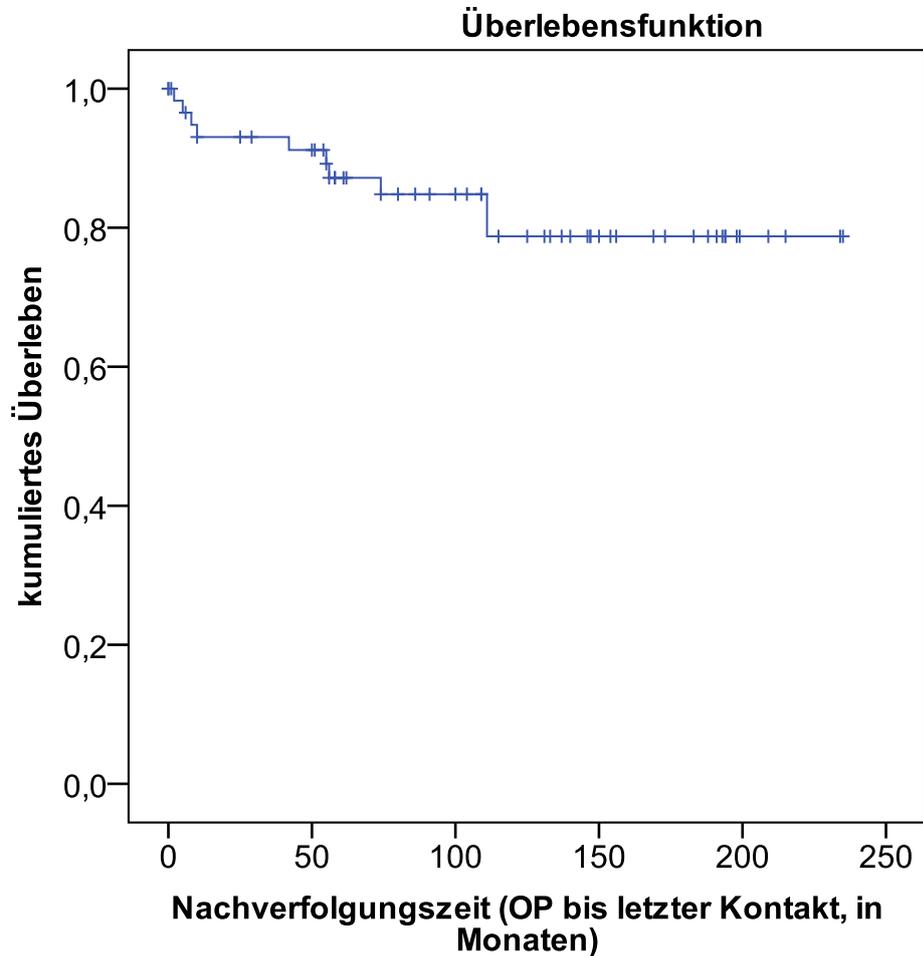


Abbildung 6: Nachverfolgungszeit (OP bis letzter Kontakt in Monaten)

Die Überlebensfunktion (Abbildung 6) zeigt einen relativ langsamen Abfall. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 81%, die 10-Jahresüberlebensrate 75%.

Keiner der 26 prophylaktisch thyreoidektomierten Patienten ist in der Zeit verstorben.

Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf das Überleben.

6.6.2 Überleben nach Tumorstadium

Abbildung 7 zeigt die Überlebenskurven in Bezug auf das Stadium nach UICC.

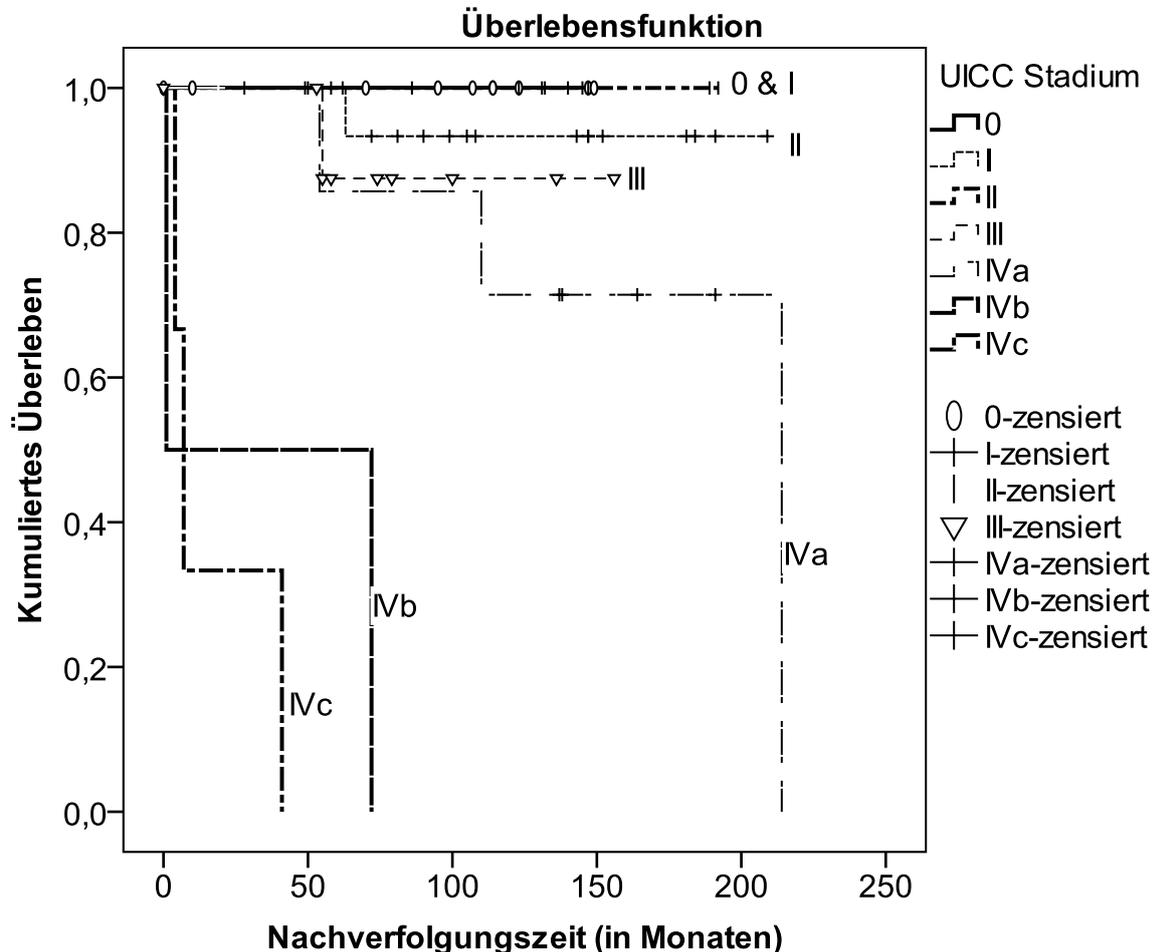


Abbildung 7: KAPLAN-MEYER Überlebensfunktion bezogen auf das UICC Tumorstadium

Im Vergleich der Überlebenszeiten der verschiedenen nach UICC eingeteilten Tumorstadien ist ein Unterschied festzustellen. Das Langzeitüberleben der Patienten ohne invasive Tumoren (Stadium 0) ist am besten (keiner aus der Gruppe verstarb) und der Patienten in den fortgeschrittenen Gruppen (Stadium IVb und IVc) am schlechtesten.

In der statistischen Analyse der Überlebenszeiten ergibt sich ein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben zwischen der Patientengruppe mit UICC Stadien 0-IVa und der Gruppe mit IVb und IVc Tumoren ($p = 0,02$). Wenn man die Ergebnisse nach den Tumorgrößen (T-Stadium) miteinander vergleicht, so sind die Prognosen der Patienten mit T3- und T4-Tumoren signifikant schlechter als das Überleben der

Ergebnisse

Patienten mit T2, T1, CCH und normaler Schilddrüse ($p = 0,02$, einzeln und gepoolt ausgewertet).

Die am MTC verstorbenen Patienten hatten in sechs Fällen kapselüberschreitende Tumoren T4, in zwei Fällen der Ausdehnung T3, und ein Patient hatte einen Primärtumor T1. Alle hatten schon zum Diagnosezeitpunkt infiltrierte Lymphknoten.

6.6.3 Überleben nach Lymphknotenbefall

Die 5-Jahresüberlebensrate in unserem Patientenkollektiv lag bei 93% für nodalnegative und bei 61% für nodalpositive Patienten. Die verstorbene nodalnegative Patientin verstarb nicht infolge ihres MTC.

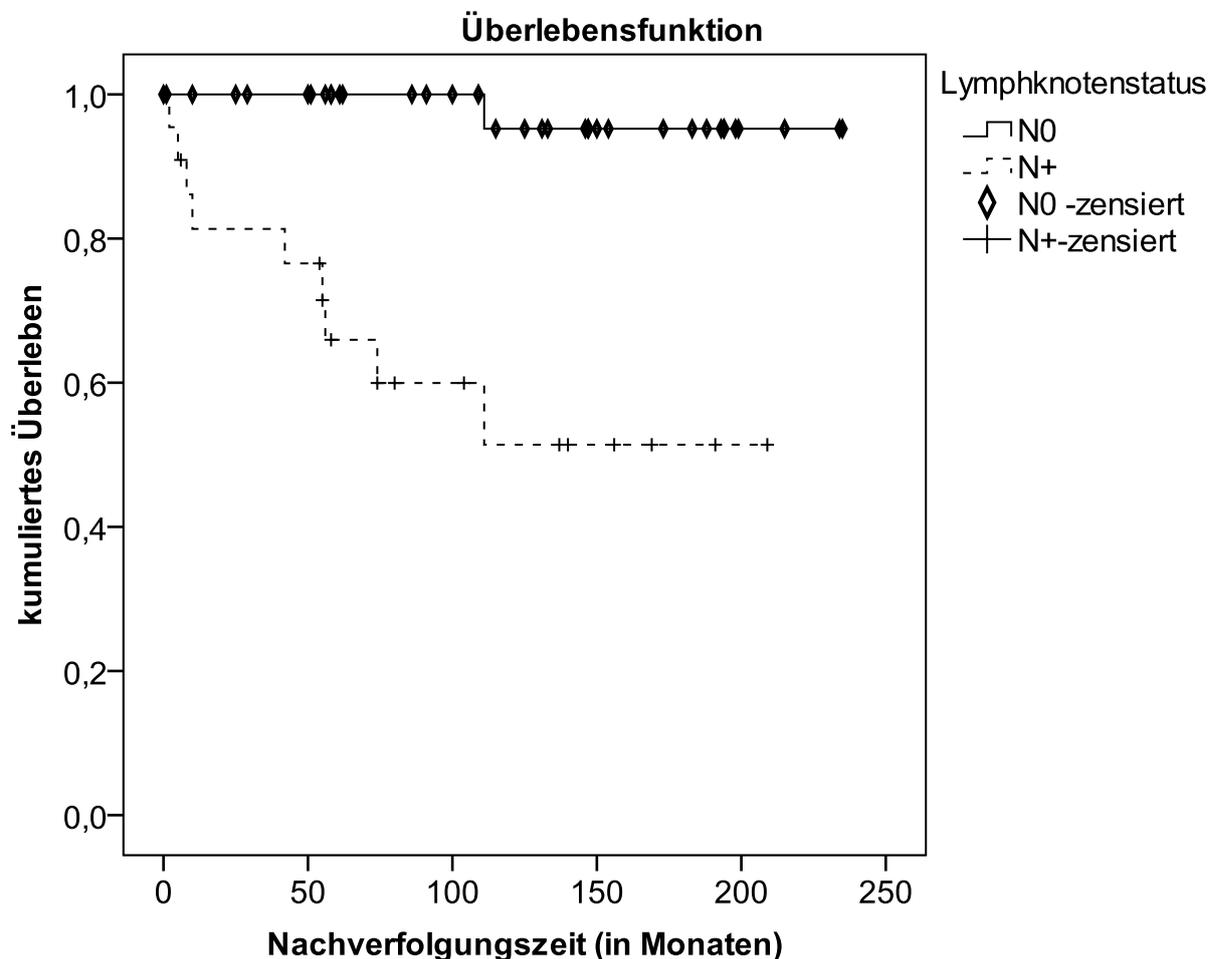


Abbildung 8: KAPLAN-MEYER Überlebensfunktion: Kumulatives Überleben in Bezug auf die Lymphknotenmetastasen

Ergebnisse

Für Patienten mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Primäroperation wurde in der univariaten Analyse ein ungünstigerer Verlauf ermittelt als bei Nicht-Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ($p = 0,04$).

Auch die Abbildung 9 zeigt den Überlebensunterschied in Bezug auf den Lymphknotenstatus.

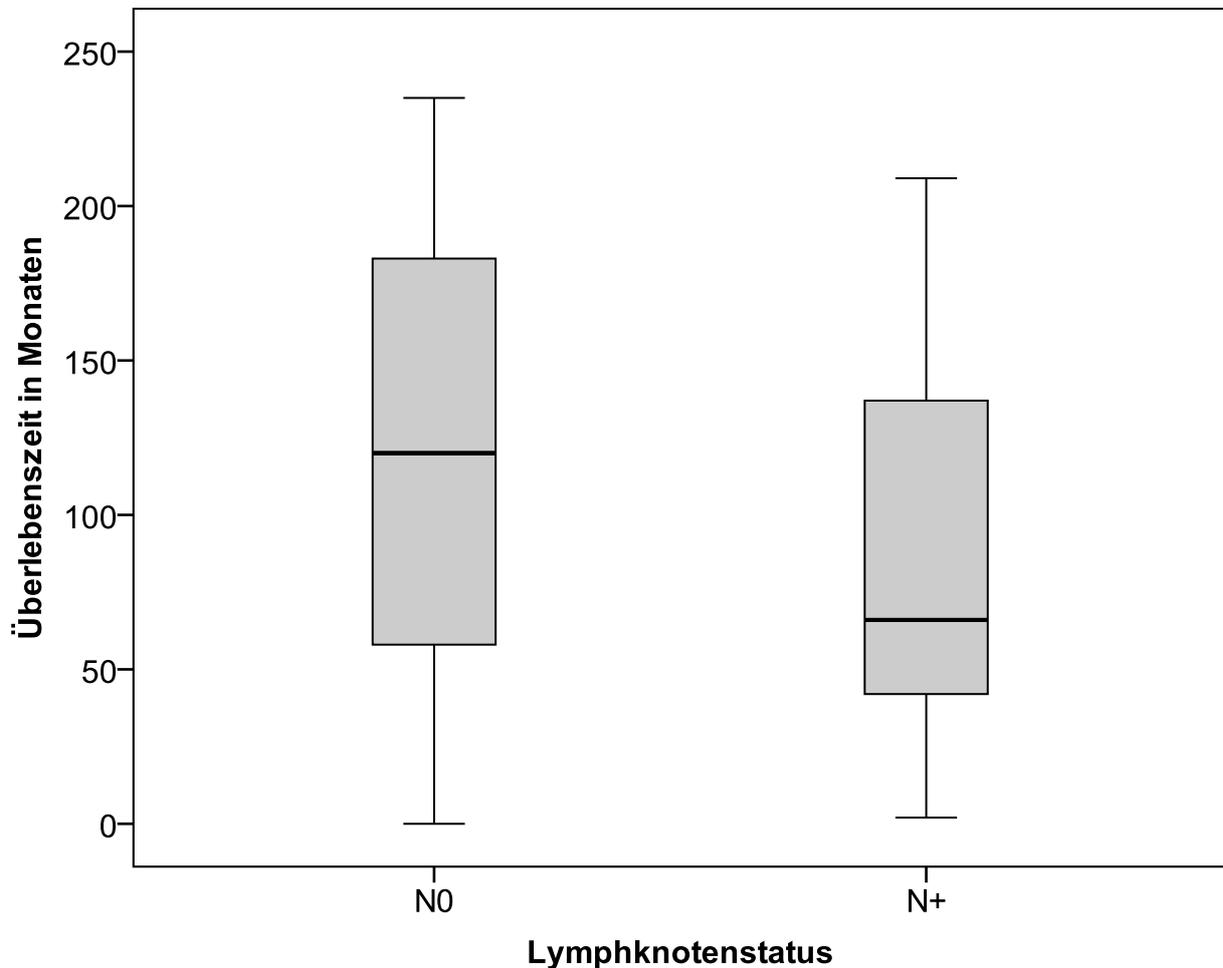


Abbildung 9: Boxplot des Überlebens nach Lymphknotenstatus

6.7 Dokumentierte Calcitoninspiegel

Zu den 64 Patienten konnten insgesamt zu 249 unterschiedlichen Zeitpunkten gemessene basale und stimulierte Calcitoninspiegel dokumentiert werden. Pro Patient waren es im Median 4 Calcitoninspiegel (MIN 0, MAX 14).

Die Spanne der dokumentierten 249 basalen Calcitoninspiegel reichte von 0 bis 423.200 pg/ml und lag im Median unter dem Referenzwert von 10 pg/ml. Präoperativ bestimmte Calcitoninspiegel wurden zu 60 der 64 Patienten (93,8%) dokumentiert. Bei allen bis auf einen der therapeutisch operierten Patienten lag der Calcitoninwert über dem Referenzwert. Bei einem präoperativ unauffälligen basalen Calcitoninspiegel hatte

Ergebnisse

die eine Patientin einen pathologisch stimulierten Calcitoninspiegel. Das MTC wurde als T1N0 Tumor klassifiziert. Bei 10 der prophylaktisch Operierten (38,5%) war der gemessene Calcitoninspiegel unterhalb des Referenzwertes von 10 pg/ml. Bei acht Patienten war der Spiegel unter der Nachweisgrenze von 2 pg/ml und bei zwei Patienten zwischen 2 und 10 pg/ml innerhalb des Referenzbereiches. Bei diesen beiden Patienten zeigte sich histologisch ein kleines MTC. Bei zwei der MTC-freien Patienten war kein präoperatives Calcitonin bestimmt worden.

Zu 54 Patienten (84,4%) war es möglich, postoperative Calcitoninspiegel zu dokumentieren. In sechs Fällen ist der präoperativ gemessene Calcitoninspiegel der einzige zu dem Patienten vorliegende Wert. Insgesamt sind 62 stimulierte Calcitoninspiegel bei 36 Patienten bestimmt worden. Einige Patienten bekamen im Verlauf mehrere Pentagastrinstimulationen, durchschnittlich 1,82 pro Patient (StAw 0,83). Zu 2 Patientinnen gibt es weder einen präoperativen noch postoperativen Calcitoninwert. Die eine Patientin kontaktierten wir einige Male telefonisch, und sie berichtete von einem guten Gesundheitszustand und Rezidivfreiheit. Die andere Patientin ist 2000 verstorben. In ihrem Fall gibt es ein präoperativ erhöhtes CEA (201,2 ng/ml), das auch auf ein manifestes MTC (pT3N+) deutete.

6.7.1 Aktuelle Calcitoninwerte

Zu 53 Patienten gelang es aktuelle (immer postoperative) basale Calcitoninspiegel zu bekommen, wobei 40 im Referenzbereich lagen (siehe Tabelle 16). Bei sieben der 53 Patienten erhielten wir zusätzlich Angaben zu den stimulierten Calcitoninspiegeln. Der Median der aktuellen basalen Calcitoninwerte lag bei 4 pg/ml (MIN 2 pg/ml=Nachweisgrenze, MAX 80000 pg/ml).

Tabelle 16: Einordnung der aktuellen ermittelbaren basalen Calcitoninspiegel

Ergebnis	Anzahl	Prozent
im Referenzbereich	40	62,5%
Erhöht (> 10pg/ml)	13	20,3%
-Leicht erhöht (<100 pg/ml)	6	9,4%
-Deutlich erhöht (>100 pg/ml)	7	11,9%
Kein aktueller Wert ermittelbar	11	17,2%
Total	64	100%

6.7.2 Präoperatives Calcitonin in Abhängigkeit des T- und N-Stadiums

Bei 60 Patienten (93,8%) gibt es Angaben zum präoperativen basalen Calcitoninspiegel und bei 27 Patienten (42,1%) zum präoperativen stimulierten Calcitoninspiegel.

Die präoperativ basalen [stimulierten] medianen Calcitoninspiegel waren bei Patienten mit einer C-Zellhyperplasie 7 [215] pg/ml, T1-Tumoren 93 [691] pg/ml, T2-Tumoren 788 [1214] pg/ml, T3-Tumoren 1200 [51850] pg/ml und bei T4-Tumoren 823 [960] pg/ml.

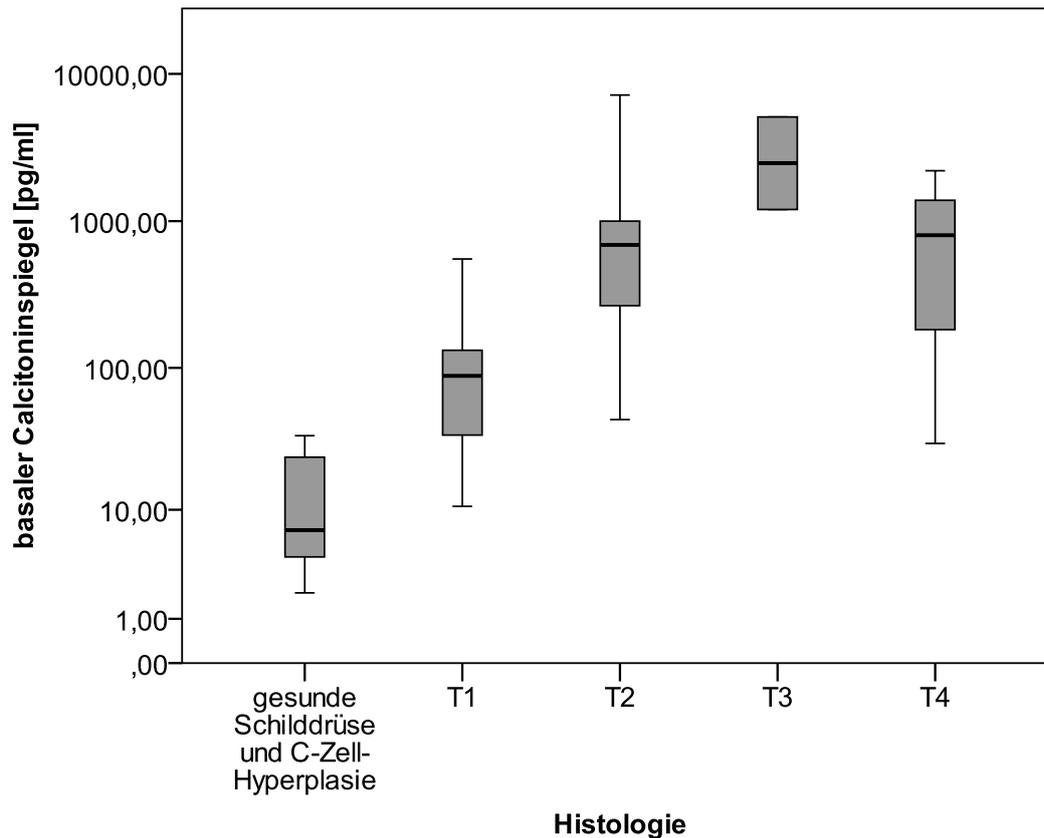


Abbildung 10: Präoperative basale Calcitoninspiegel in Korrelation zum Tumorstadium
Korrelationskoeffizient: 0,367, p= 0,004, n=60

Abbildung 10 zeigt die Abhängigkeit des präoperativ bestimmten basalen Calcitoninspiegels vom Tumorstadium. Diese ist zweiseitig signifikant ($p=0,004$, Korrelationskoeffizient: 0,367).

Auch bei den präoperativ stimulierten Calcitoninspiegeln ist eine Korrelation der stimulierten Calcitoninwerte mit der TumorgroÙe ersichtlich. Auch diese Korrelation ist signifikant. ($p=0,0067$, Korrelationskoeffizient 0,36, Anzahl $n=27$) Patienten ohne Lymphknoteninfiltration (N0) hatten präoperativ einen medianen basalen [stimulierten] Calcitoninspiegel von 93 [691] pg/ml, Patienten mit Lymphknoteninfiltration einen medianen [stimulierten] Calcitoninspiegel von 1000 [1000] pg/ml. Die Korrelation

Ergebnisse

zwischen dem basalen Calcitoninspiegel und einer Lymphknoteninfiltration ist signifikant ($p=0,018$).

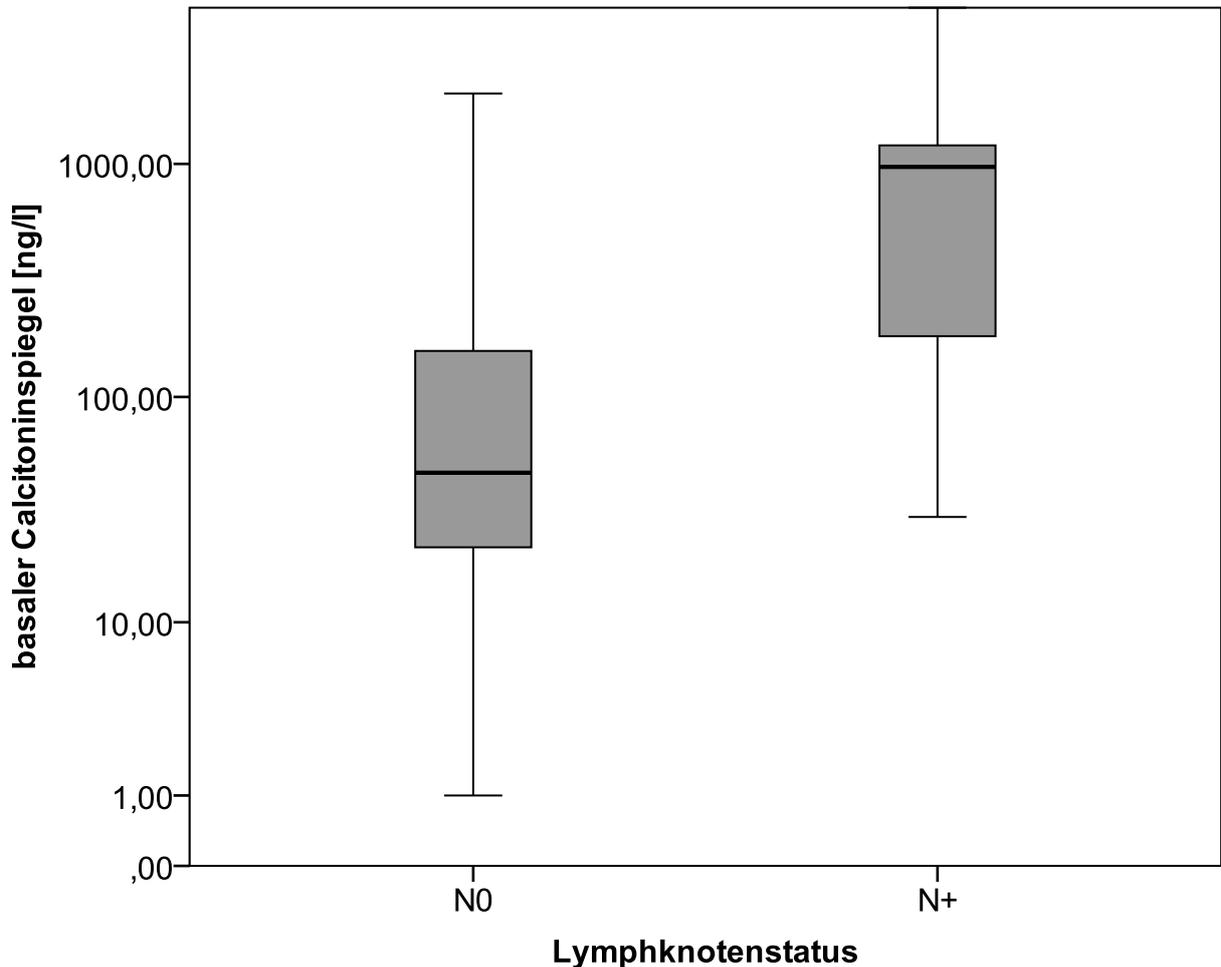


Abbildung 11: präoperativer basaler Calcitoninspiegel in Korrelation zum Lymphknotenstatus, $p=0,018$

6.8 Langzeitergebnisse und Rezidive

Die Aussage, ob ein Patient ein Rezidiv oder einen persistierenden Tumor hat, ergab sich anhand erhöhter CT-Spiegel, dem klinischen Befund (gezielte Befragung der behandelnden Ärzte) und durch Bildgebung, wie Sonographie und Computertomographie.

Zum Zeitpunkt der Nachverfolgung waren 51 der 64 Patienten (79,7%) am Leben.

Bei 44 Patienten (68,8%) gab es keinen Anhalt für ein Rezidiv des MTC. Von den Lebenden waren 43 Patienten (67,2% aller Patienten) ohne ein Anzeichen eines MTC (fod= free of disease, frei von MTC), und bei 8 Patienten (12,5%) gab es entweder einen biochemischen oder manifesten Anhalt für MTC-Tumorzellen (awd= alive with disease, Lebend mit Anhalt für Rezidiv).

Ergebnisse

Von den acht Patienten, die mit einem Rezidiv lebten, hatten 6 Patienten (75%) einen lokalen Befund des MTC und zwei Patienten (25%) darüber hinaus Hinweis auf Fernmetastasen. Die Calcitoninwerte der sechs Patienten mit Lokalrezidiven waren im Median 41,5 pg/ml und reichten von 12,7 bis 1000 pg/ml. Ihre bei der Primäroperation histologisch bestimmten Tumoren waren in 2 Fällen T1N+, in einem Fall T2N0 und in drei Fällen T2N+. Die aktuellsten Calcitoninwerte der beiden Patienten mit Fernmetastasen lagen über 60.000 pg/ml. In der Erstoperation hatten sie je ein Lymphknoten-infiltrierendes MTC des Ausmaßes T3 und T4.

Zehn der Patienten sind verstorben, wovon bei 9 der Patienten der Tod am ehesten mit dem MTC assoziiert war (dod= dead of disease, Tod durch MTC). Zu 3 der Patienten konnten keine Angaben ermittelt werden (lfu=lost to follow up). Insgesamt 17 Patienten (26,6%) hatten in der Nachverfolgung ein Rezidiv oder eine Persistenz des MTC. Von diesen 17 Patienten war bei 7 Patienten die Primäroperation in palliativer Intention durchgeführt worden. Bei 7 Patienten hing die Erhöhung des Calcitoninspiegels am ehesten mit lokalen Rezidiven, bei 8 Patienten mit Fernmetastasen (und ggf. mit lokalem Rezidiv) zusammen. Bei 2 Patienten konnte dies nicht eindeutig differenziert werden.

Ergebnisse

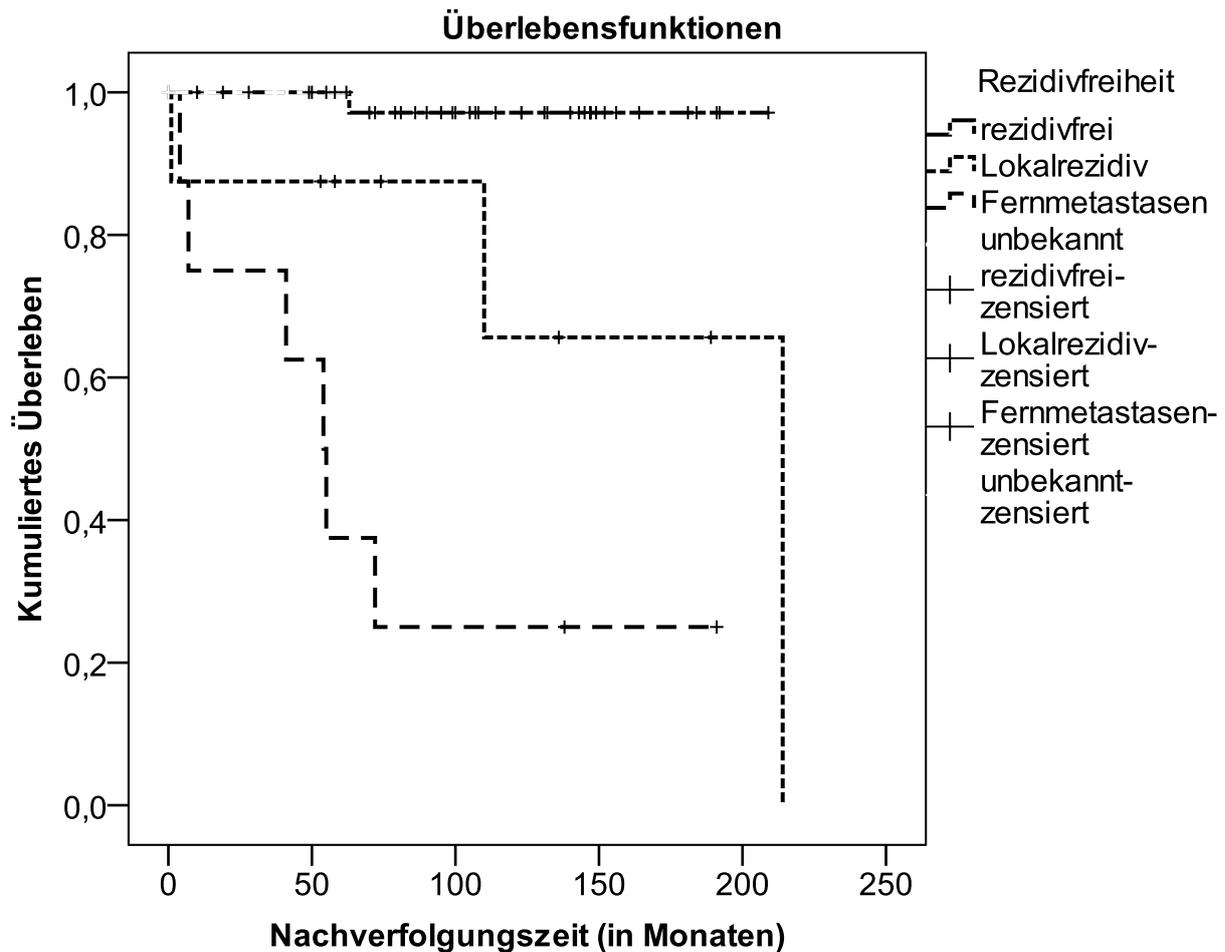


Abbildung 12: KAPLAN-MEYER Überlebensfunktion in Bezug auf Rezidivfreiheit, Lokalrezidive und Fernmetastasen

In der obenstehenden Abbildung ist das Überleben der Patienten in Abhängigkeit ihres Rezidivstatus dargestellt. Die Patienten mit Lokalrezidiv und Fernmetastasen haben eine steiler abfallende Kurve als rezidivfreie Patienten ($p=0,062$).

Alle 26 prophylaktisch operierten Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachverfolgung am Leben. 22 Patienten (84,6%) waren tumorfrei, zwei mit Anhalt für ein MTC (7,7%), und zu den beiden weiteren Patienten (7,7%) gibt es keine weiteren Angaben zum Verbleib.

Von den beiden prophylaktisch operierten Patienten mit MTC-Anhalt (erhöhtes Calcitonin) hatte der eine Patient (Erstdiagnosealter 9 Jahre) initial einen T1N+ Tumor (1 von 2 Lymphknoten befallen), der 1996 primär operiert wurde. Bedauerlicherweise lehnte es der Patient ab, zu Nachuntersuchungen in unsere Abteilung zu kommen. Der Patient wurde wegen persistierender erhöhter Calcitoninspiegels zwei und fünf Jahre nach Primäroperation in einem anderen Krankenhaus erneut operiert. Das zuletzt 2005

Ergebnisse

bestimmte Calcitonin war erhöht, wobei der Patient keine klinischen Beschwerden angab.

Der andere Patient wurde mit 36 Jahren thyreoidektomiert und zervikozentral lymphadenektomiert, wobei sich ein T2N+ MTC (Infiltration von 14 von 20 Lymphknoten) gezeigt hatte. Da sich der Calcitoninspiegel postoperativ nicht normalisierte, wurde der Patient dann drei Monate später linksseitig zervikolateral lymphadenektomiert. Weil das invasive MTC bei der Primäroperation bilateral in der Schilddrüse war, wurde mittels der selektiven Venenkatheterisierung die linke Halsseite als mehr betroffen identifiziert. In der Resektion des linken zervikolateralen Kompartimentes konnte eine Lymphknotenmetastase entfernt werden. Nach dieser Operation normalisierte sich der Calcitoninspiegel, und die weiteren Messungen schwanken um den Referenzbereich. Zu vermuten ist eine kleine, sich nur langsam verändernde Anzahl an C-Zellen, wobei der Patient klinisch beschwerdefrei ist.

6.8.1 Langzeitergebnisse abhängig von der initialen Tumorausdehnung

Korreliert man die Langzeitergebnisse mit der initialen Tumorausdehnung, so ergibt sich folgende Tabelle 17 (S.69).

Ergebnisse

Tabelle 17: Langzeitergebnisse abhängig vom initialen Tumorstadium

Stadium	Total	fod	awd	dod	dfod	lfu
Normale SD	2	2	-	-	-	-
CCH	8	7	-	-	-	1
T1N0	21	19	-	-	1	1
T1N+	4	1	2	1	-	-
T2N0	11	9	2	-	-	-
T2N+	7	3	3	-	-	1
T3N0	-	-	-	-	-	-
T3N+	3	-	1	2	-	-
T4N0	-	-	-	-	-	-
T4N+	8	1	1	6	-	-
Total	64	42	9	9	1	3

Fod- alive and free of disease (lebend und klinisch und/oder biochemisch kein Anhalt für Tumor),
 awd- alive with disease (lebend mit klinisch und/oder biochemisch Anhalt für ein MTC),
 dod- dead of disease (Tod durch MTC), dfod- dead free of disease (Tod unabhängig von MTC),
 lfu- lost to follow-up, SD-Schilddrüse, CCH-C-Zellhyperplasie

Rezidivfrei und am Leben sind insbesondere Patienten, die initial keine Lymphknoteninfiltration hatten. Auffällig ist der Zusammenhang von Patienten, die in der Primäroperation einen karzinomauffälligen Lymphknoten hatten, und dem Auftreten von Rezidiven. Jedoch gelang es auch fünf Patienten mit Lymphknotenmetastasen zu heilen, so dass sie auch aktuell Calcitoninspiegel im Normbereich hatten.

Das Ausmaß der bei diesen Patienten durchgeführten Operationen war bei einer T1N+ Patientin und bei zwei T2N+ Patienten *streng sequentiell*. Eine T2N+ Patientin erhielt einzeitig noch eine beidseitige zervikolaterale Lymphadenektomie. Der T4N+ Patient hatte initial eine zervikozentrale und einseitig zervikolaterale Lymphadenektomie erhalten, wobei 7 der 54 Lymphknoten MTC infiltriert waren. Bei postoperativ erhöhtem Calcitonin wurde drei Monate später das andere zervikolaterale Kompartiment ausgeräumt, wobei kein infiltrierter LK gefunden wurde. Drei weitere Monate später wurden die mediastinalen Lymphknoten reseziert (Zwei der 19 LKs waren infiltriert).

Ergebnisse

Nach einer Nachverfolgungszeit von 16 Jahren und 6 Monaten war er biochemisch und klinisch tumorfrei.

6.8.2 Langzeitergebnisse abhängig vom Ausmaß der primären Operation

Der langfristige Effekt des Ausmaßes der initialen Operation wird in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Langzeitergebnisse abhängig vom Ausmaß der initialen Operation

Initial durchgeführte OP	fod	awd	dod	dfod	lfu	Total
Thyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphadenektomie	35	6	-	1	3	45
Eingeschränkte, <i>weniger als streng sequentielle</i> Resektion	2	2	3	-	-	7
Erweiterte, <i>mehr als streng sequentielle</i> Resektion	5	1	6	-	-	12

Fod- alive and free of disease (lebend und klinisch und/oder biochemisch kein Anhalt für Tumor), awd- alive with disease (lebend mit klinisch und/oder biochemischem Anhalt für ein MTC), dod- dead of disease (Tod durch MTC), dfod- dead free of disease (Tod unabhängig vom MTC), lfu- lost to follow-up

Wie in Tabelle 18 zu sehen, sind von den 45 *streng sequentiell* behandelten Patienten 41 (91,1%) sicher am Leben, wovon 35 Patienten (77,7%) ohne Anzeichen für ein MTC und 6 Patienten (13,3%) mit Anzeichen für ein MTC sind. Eine Patientin verstarb aus anderen Gründen und hatte kein Rezidiv. Bei drei Patienten kann aktuell keine Aussage zum Verbleib gemacht werden. 2 der 3 Patienten waren in prophylaktischer Absicht operiert worden (Tumorstadium war CCH und T1N0 gewesen). Von den 7 Patienten, die mit *eingeschränkter Resektion* behandelt wurden, lebten 4 Patienten (57,1%), 3 Patienten sind verstorben (42,9%). Von den 12 Patienten, die mit *erweiterter Resektion* primär behandelt wurden, waren 6 (50%) am Leben und 6 (50%) verstorben.

6.9 Komplikationen der Operationen

Die bei 64 Patienten durchgeführten Thyreoidektomien mit Lymphadenektomien verliefen im Primär- oder Folgeeingriff bei 31 Patienten (48,4%) komplikationslos. 33 Patienten (51,6%) hatten entweder im Primär- oder Folgeeingriff mit temporären oder permanenten Komplikationen zu tun. Zu den aufgetretenen Komplikationen zählten am häufigsten Schädigungen des Nervus laryngeus recurrens und der Nebenschilddrüsen.

Ergebnisse

Tabelle 19: Komplikationen der Operationen (aller OPs, der PrimärOPs und der FolgeOPs)

	Anzahl aller 78 OPs	% aller OPs	Anzahl von allen 64 PrimärOPs	% aller PrimärOPs	Anzahl von allen 14 FolgeOPs	% aller FolgeOPs
Hypoparathyreoidismus						
Keinen	50	64,1%	40	62,5%	10	71,4%
temporär	21	26,9%	19	29,7%	2	14,2%
permanent	5	6,4%	4	6,3 %	1	7,2%%
k.A.	2	2,6%	1	1,6%	1	7,2%
Parese eines N. recurrens (bei 128 Nerven im OP-Gebiet, nerves at risk)						
Keine	129	81,4%	111	86,7%	18	64,3%
temporär	13	8,3%	9	7,0%	4	14,3%
permanent	7	5,7 %	5	3,9%	2	7,1%
k.A.	6	3,8%	2	1,6%	4	14,3%
vorbestehend	1	0,6%	1	0,7%	-	-

In Tabelle 19 ist zu sehen, wie die Komplikationen der Operationen verteilt sind. Die verzeichneten Komplikationen am Nervus laryngeus recurrens oder der Nebenschilddrüsen waren zumeist temporär, d. h. dass sie zu einem später dokumentierten Zeitpunkt (z.B. zum Zeitpunkt der aktuellen Nachverfolgung) nicht mehr vorhanden waren.

Es gab sechs Patienten, die sowohl einen Hypoparathyreoidismus als auch eine Nervenschädigung nach der primären Operation (temporär) hatten. Vier der Patienten hatten eine Kombination temporärer Beschwerden, zwei Patienten eine permanente Nervenläsion und einen temporären Hypoparathyreoidismus. Kein Patient hatte infolge des Primäreingriffs sowohl eine permante Komplikation der Nebenschilddrüsen als auch des Nervus laryngeus recurrens.

Bei 25 Patienten bildeten sich die Komplikationen der Ersteingriffe wieder zurück (temporär). Bei neun der 64 Patienten (14,1%) waren die Komplikationen infolge der Primäroperationen permanent.

Bei vier Patienten kam es zu Nachblutungen, die einer weiteren Behandlung bedurften. Bei drei Patienten trat die Blutung nach der Primäroperation auf, eine nach einer komplizierten, mediastinalen Folgeoperation mit 48 mm großem MTC. Die Primäreingriffe, nach denen es zu Nachblutungen kam, waren in zwei Fällen *streng*

Ergebnisse

sequentiell (23 mm MTC T2N+, 5 mm MTC T1N0 mit ausgeprägter CCH) und in einem Fall *mehr als streng sequentiell* mit mediastinaler Lymphadenektomie (150 mm MTC T4N+M+).

Darüber hinaus kam es vereinzelt zu Schädigungen anderer Nerven, die bei drei unterschiedlichen Patienten zu einer Armheberschwäche, zu einem Taubheitsgefühl in der linken Wange und dem linken Kinn-Halsbereich (nach palliativer Re-OP T4N+), zu Luftnot und zu einem leichten Horner-Syndrom führten. Alle diese Patienten hatten initial bereits eine MTC-Infiltration der zervikalen Lymphknoten. Das Resektionsausmaß war bei einer Patientin (T2N+) *mehr als streng sequentiell* inklusive des linken zervikolateralen Kompartimentes, wobei dann auch linksseitig eine unvollständige Lähmung des Plexus brachiales mit Armheberschwäche zu sehen war. Das Horner-Syndrom trat bei einer Patientin auf, die *weniger als streng sequentiell* bei postoperativem Zufallsbefund eines MTC (60 mm MTC T3N+) reseziert wurde.

Desweiteren kam es einmalig zu einer starken Schwellung im Halsbereich, einem passageren Paukenerguß und einer Thrombose sowohl in der Vena subclavia als auch in der Vena basilica. Wundheilungsstörungen und Chylusfisteln wurden bei keiner der hier ausgewerteten Operationen beobachtet.

6.9.1 Hypoparathyroidismus

Nach 40 der 64 Primäroperationen (62,5%) und elf der 14 Folgeoperationen (78,5%) gab es keine Anzeichen im Sinne eines Hypoparathyroidismus.

19 der 64 Patienten (29,7%) hatten nach der Primäroperation temporär und vier (6,3%) permanent mit einer Hypokalzämie und/oder Symptomen eines Hypoparathyroidismus zu tun.

Bei den 8 mehrfach operierten Patienten (14 Folgeoperationen) wurden nach drei Operationen Symptome eines Hypoparathyroidismus beobachtet, wobei sich die Symptome in 2 Fällen wieder zurückbildeten. Die Komplikationen waren auf die Eingriffe bezogen dokumentiert. In Bezug auf die Folgeoperationen bedarf dies einer genaueren Differenzierung. Wenn nach einer vorigen Operation bereits ein permanenter Hypoparathyroidismus aufgetreten war, so sind diese Symptome auch nach der nächsten Operation weiterhin zu sehen. In der folgenden Operation wird der Hypoparathyroidismus nicht weiter erfasst.

Ein Patient hatte nach der zweiten und dritten Operation temporäre Beschwerden.

Ergebnisse

Der permanente Hypoparathyreoidismus (nach einer dokumentierten FolgeOP) war bei dem Patienten nach der dritten von fünf Operationen (initiales Tumorstadium T4) aufgetreten. Ein anderer Patient hatte bereits nach der ersten von zwei Operationen einen permanenten Hypoparathyreoidismus. Zu einem einmal erneut operierten Patienten gab es keine genauen Angaben zum Hypoparathyreoidismus.

In der Gruppe der 26 prophylaktisch operierten Patienten hatte ein Patient (T1N0) postoperativ einen permanenten Hypoparathyreoidismus. Insgesamt hatten von den 64 nachverfolgten Patienten fünf Patienten (7,8%) einen permanenten Hypoparathyreoidismus; vier davon nach primärer Operation.

Tabelle 20: Häufigkeit eines Hypoparathyreoidismus nach PrimärOP in Abhängigkeit vom initialen Operationsausmaß

Ausmaß der primären Operation	Temporärer Hypopara.	Permanenter Hypopara.	Kein Hypopara.
Streng sequentielle Resektion	13	3	28
Erweiterte Resektion	4	-	8
Verminderte Resektion	2	1	4
Total	19	4	40

Hypopara.: Hypoparathyreoidismus, zu einem Patienten mit streng sequentieller Resektion gab es keine Angaben

Tabelle 20 zeigt den Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus und dem Ausmaß der initialen Resektion. Nach streng sequentieller Resektion trat bei 13 Patienten (28,8%) ein temporärer und bei drei Patienten (6,7%) ein permanenter Hypoparathyreoidismus auf. 28 der 45 (62,2%) streng sequentiell Resezierten hatten keine Nebenschilddrüsenbeeinträchtigung.

Von den 4 Patienten, die nach der primären Operation einen permanenten Hypoparathyreoidismus entwickelten, war ein Patient, der initial palliativ bei einem T4-Tumor *weniger als streng sequentiell* operiert worden war, in der Folge erneut operiert worden (weiter oben bereits genannt).

Zwei der Patienten waren bei T1 Tumor und ein Patient bei T2 Tumor *streng sequentiell* reseziert worden.

6.9.2 Läsionen des Nervus laryngeus recurrens

Der beidseitige, nahe an der Schilddrüse verlaufende Nervus laryngeus recurrens kann bei Interventionen an der Schilddrüse verletzt werden. In jeder beidseitigen Operation

Ergebnisse

können je der links und der rechts der Schilddrüse verlaufende Nerv geschädigt werden, so dass es bei 64 Patienten 128 möglicherweise zu verletzende Nerven gab.

111 Nerven (86,7%) blieben in der primären Operation unbeschädigt. In neun Fällen (7%) kam es zu einer temporären Schädigung und in fünf Fällen (3,9%) zu einer permanenten Schädigung des Nervus recurrens. Ein Nerv war schon vor dem primären Eingriff in seiner Funktion beeinträchtigt. Zu zwei Nerven/einem Patienten können wegen Incompliance des Patienten keine genauen Angaben gemacht werden. Am ehesten gab es hier jedoch keine Beeinträchtigung.

Bei keinem Patienten trat nach der Primäroperation eine beidseitige Lähmung der Nervi laryngei recurrentes auf.

Vier der acht mehrfach operierten Patienten hatte weder im Primär- noch in einer Folgeoperation Beeinträchtigungen des Nerven.

Von den acht mehrfach operierten Patienten war bei einem Patienten (T1) bereits in der Primäroperation eine permanente Parese rechts aufgetreten, so dass er auch nach der Folgeoperation eine permanente Parese hatte. Ein Patient (T2 Tumor) hatte nach der primären Operation temporär Beschwerden mit dem rechten Nerven, die sich nach der Folgeoperation als permanent manifestierten. Ein anderer Patient (T4N+), der in der Folge fünfmal operiert worden war, hatte nach der letzten Operation (Ausräumung des mediastinalen Kompartimentes mit 8 Tumorknoten) eine beidseitige, permanente Schädigung der Nervus laryngeus recurrens. Eine Patientin (T2N0) hatte nach allen ihren drei Operationen temporär Beschwerden mit dem Nervus laryngeus recurrens.

Von den 13 temporären und 9 permanenten Nervenschädigungen zeigte die HNO-ärztliche Untersuchung, dass in 16 Fällen die rechte Seite und sechs Fällen die linke Seite betroffen war.

Von den 26 prophylaktisch Operierten hatte eine Patientin (histologisch kein Nachweis eines MTC, gemischt follikuläre Hyperplasie) eine permanente Recurrensparese rechts.

7. Diskussion

Gegenstand dieser Arbeit sind die postoperativen Verläufe von 64 Patienten, die wegen Veränderungen der thyreoidalen C-Zellen operiert wurden. Das Operationskonzept war eine Thyreoidektomie mit systematischer Kompartiment-orientierter Lymphadenektomie, die sich primär auf das zervikozentrale Kompartiment erstreckte mit folgender postoperativer Calcitoninbestimmung. Die Operationen wurden von demselben Team durchgeführt. Die meisten Patienten (84,4%) hatten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC). Ein Teil der prophylaktisch operierten Patienten hatte eine noch nicht maligne veränderte Schilddrüse, in der sich zumeist eine C-Zellhyperplasie gebildet hatte.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Variabilität des MTC-Patientenspektrums aufzuführen und zu vergleichen. Die Effektivität der durchgeführten chirurgischen Therapie konnte dabei durch das Erfassen und Vergleichen des (rezidivfreien) Langzeitüberlebens beurteilt werden.

Das MTC ist eine seltene Erkrankung, bei der ein Langzeitüberleben auch im Falle von Fernmetastasen und Persistenz nicht ungewöhnlich ist. Selbst 10 Jahre nach der Diagnose von Fernmetastasen leben noch 20% der Patienten.[14] Die niedrige Inzidenz und die gute Langzeitprognose erschweren die Evaluation der Operationsergebnisse, und prospektiv randomisierte Studien sind kaum durchführbar. So gibt es über die Krankheitsverläufe und Therapieergebnisse des MTC keine randomisierten Studien. Retrospektive Studien sind das etablierte Mittel in der MTC-Forschung.[52]

7.1 Einordnung der Epidemiologie

7.1.1 Tumorform

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv lag in 53,1 % die hereditäre Form und in 45,3% die sporadische Form des MTC vor. In der Epidemiologie des Tumors ist ein hereditäres Auftreten des MTC in 25% der Fälle und ein sporadisches Auftreten in 75% der Fälle beschrieben.[7, 32]

Der hohe Anteil von hereditären MTCs in der vorliegenden Studie erklärt sich damit, dass 26 Patienten (40,7% aller Patienten) nach Familienscreening zur prophylaktischen Thyreoidektomie in unsere Klinik überwiesen worden waren. Die prophylaktischen Operationen machen einen großen Anteil an allen Operationen aus.

Von den 38 Patienten, denen in therapeutischer Absicht die Schilddrüse entfernt wurde, hatten acht Patienten (21%) ein MTC der hereditären Form.

Bei den Patienten mit der hereditären Tumorform befand sich die RET-Protoonkogen-Mutation am häufigsten (zu 61,1%) auf Codon 634 im Exon 11. Das Codon 634 ist auch in anderen Studien die am häufigsten auftretende Mutation.[38, 42] Sie gehört zu den RET-Protoonkogenmutationen mit einem hohen MTC Risiko (Kategorie 2).[44] Die bei den anderen Patienten mutierten Loci sind entweder der Risikokategorie 2 oder 3 (mittleres Risiko) zuzuordnen, und keiner der Patienten hatte eine Mutation mit höchstem MTC-Risiko (Kategorie 1). Zu drei Patienten, die durch Familienanamnese und Klinik der hereditären Form zugeordnet wurden, gibt es keine Angabe zum Locus einer Mutation. Dies erklärt sich damit, dass sich die Analyse von RET-Mutationen erst 1994 im klinischen Alltag etabliert hatte. In die Studie wurden auch Patienten eingeschlossen, deren Primäroperationen vor der Etablierung der RET-Mutationsanalyse stattfanden, und bei denen diese nicht zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt wurde.

Wie auch in anderen Studien beschrieben [23, 84, 86], ist das mediane Diagnose- und Operationsalter der Patienten mit einer sporadischen Form des MTC mit 58 Jahren deutlich höher als das der Patienten mit hereditärem MTC mit 17 Jahren. Dies gilt auch noch, wenn man die Patienten, die in prophylaktischer Absicht operiert wurden, herausrechnet. Dann liegt das mediane Operationsalter der Patienten mit hereditärem MTC bei 35 Jahren.

Die Tumoren der Patienten mit sporadischem MTC waren mit einem medianen Durchmesser von 19 mm (MIN 1 mm, MAX 150 mm) größer als die der Patienten mit hereditärem MTC, deren medianer Durchmesser 5 mm betrug (MIN 0 mm, MAX 40 mm). Auch wenn man die Patienten, die in prophylaktischer Intention behandelt wurden, herausrechnet, ist der mediane MTC-Durchmesser der hereditären Tumorform (8 mm) noch kleiner als der Durchmesser der sporadischen MTC.

7.1.2 Tumorstadien

Von den Tumorstadien, die für den Verlauf des MTC von wesentlicher prognostischer Bedeutung sind [23, 66], waren im vorliegenden Kollektiv alle Stadien (nach UICC) vertreten. Die größte Einzelgruppe, über ein Drittel aller Patienten, hatte ein kleines MTC ohne Lymphknoteninfiltration im Stadium I (34,4%). Der Anteil der Patienten mit den restlichen Tumorstadien 0,II,III,IV ist recht homogen (15,7%-18,8%). Die homogene

Diskussion

Verteilung der Patienten ist unter anderem auf die einheitliche TNM-Klassifizierung der 5. Auflage zurückzuführen. Der hohe Anteil an prophylaktisch Operierten (40,7%) am Gesamtkollektiv erklärt, warum insgesamt so viele Patienten ein MTC in einem weniger fortgeschrittenen Tumorstadium bzw. keinen invasiven Tumor (50,1% Stadium 0+I) hatten.

Bei prophylaktischen Operationen ist es das Ziel, die Schilddrüse vor der Manifestation eines MTC zu entnehmen. Eine wirklich prophylaktische Operation ohne histologische Tumormanifestation gelang bei 10 der 26 prophylaktisch operierten Patienten (38,5%). Dies ist im Vergleich zu der Studie von Kebebew ein hoher Anteil.[86] Bei 8 prophylaktisch operierten Patienten diagnostizierte die Pathologie eine C-Zellhyperplasie, und zwei hatten eine normale Schilddrüse. Die CCH ist eine obligate Präkanzerose des MTC [13], und es gelang, diese Patienten rechtzeitig vor Manifestation des MTC zu thyreoidektomieren. Bei 13 Patienten (50%) hatte sich bereits ein kleines MTC im Stadium I gebildet. Drei Patienten hatten einen ausgeprägteren Tumorbefund, wobei ein Patient ein MTC im Stadium II und zwei Patienten bereits ein MTC mit Lymphknotenmetastasen im Stadium III hatten.

Das mediane Alter bei den prophylaktischen Operationen war 12,5 Jahre (MIN 4 Jahre, MAX 55 Jahre). Um eine prophylaktische Operation durchführen zu können, muss der Patient zunächst als Genträger identifiziert worden sein. Da hierfür ein Indexfall mit einem symptomatischen oder zufällig entdeckten MTC in der Familie aufgetreten sein muss, hatten die Patienten das zur prophylaktischen Operation empfohlene Alter zum Teil überschritten.

Wie auch bei Cupisti [23] und Ukkat [54] gibt es in der vorliegenden Studie wenige pT3 Tumoren. Diese sind recht selten, weil MTCs mit einem Durchmesser über 4 cm häufig die Schilddrüsenkapsel überschreiten und damit als pT4 klassifiziert werden.

Eine Lymphknoteninfiltration ist laut Ukkat et al.[54] stark abhängig von der initialen Tumorgöße. Patienten mit pT1 (Tumoren < 1 cm) MTC hatten bei ihm in 24% und Patienten mit einem pT4 MTC in 98% infiltrierte Lymphknoten. Diese Beobachtung deckt sich mit denen der vorliegenden Studie, in der eine Lymphknoteninfiltration mit einer Häufigkeit von 18% bei Patienten mit pT1-Tumoren und bei 100% der Patienten mit pT4 gefunden wurde.

7.2 Einordnung der Überlebensraten

Um die Langzeitergebnisse unseres Patientenkollektives einzuordnen, werden im Folgenden die Überlebensraten mit denen anderer Studien verglichen.

Tabelle 21: Vergleich Überlebensraten anderer Publikationen

Autor	n	medianes follow-up,% Sporadische Tumoren, <i>Verteilung UICC Tumorstadien</i>	5-JÜR	10-JÜR
Bergholm[87], 1997	247	?, 75% sporadische Tumoren <i>I 59,5%, II 16,6%, III 6,9%, IV 17%</i>	-	69,2%
Kebebew [86], 2000	104	5 J., 56% sporadische Tumoren <i>I 29,4%, II 19,6%, III 34,3%, IV 16,3%</i>	89,3%	86,5%
Hyer[26], 2000	162	9 J, 68% sporadische Tumore <i>große MTCs, 31% N0, 63% N+</i>	72%	56%
Clark [20], 2005	30	11,6 J., 70% sporadische Tumoren <i>I 23,3%, II 16,7%, III 46,7%, IV 13,3%</i>	97%	88%
Gülben[27], 2006	32	4 J., 100% sporadische Tumoren <i>I 6%,II 9%, III 16%, IV 68%</i>	51%	-
Pelizzo[66], 2007	157	5,6 J., 74,5% sporadische Tumoren <i>I 15,3%, II 41,4%, III 31,8%, IV 10,8%</i>	-	72%
Cupisti[23], 2007	277	8,9 J, 61,9% sporadische Tumoren <i>0 4,3%, I 23,5%, II 13%, III 41,9%, IV17,3%</i>	86%	68%
Vorliegende Studie	64	8,6 J, 45,3% sporadische Tumoren <i>0 15,6%, I 32,8%, II 17,2%, III 15,6%, IV 18,8%</i>	87%	78%

n= Anzahl der Patienten, mediane Nachverfolgungszeit in Jahren, % sporadische Tumore: Anteil der Sporadischen MTC in dem Patientenkollektiv, Verteilung der MTC-Tumorstadien in UICC-Tumorstadien, 5-JÜR: 5-Jahresüberlebensrate, 10- JÜR: 10- Jahresüberlebensraten, J- Jahre

Tabelle 21 zeigt die Langzeitergebnisse anderer MTC-Studien: Die 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) liegen zwischen 51 und 97% und die 10-Jahresüberlebensraten (10-JÜR) zwischen 56% und 88%.

Die Langzeitergebnisse der vorliegenden Studie mit einer 5-JÜR von 87% und einer 10-JÜR von 78% liegen im Bereich der anderen Studien.

Alle veröffentlichten Studien beziehen sich auf ein jeweils anders charakterisiertes Patientenkollektiv, unterschiedlich z.B. in der Verteilung der Tumorstadien, dem Anteil

Diskussion

der Patienten, die in therapeutischen, prophylaktischen oder auch palliativen Behandlungsansätzen operiert wurden, dem Anteil an hereditären oder sporadischen MTCs sowie bei hereditären MTCs im Locus und damit der Aggressivität der RET-Mutation.

Sehr ähnlich sind sich die Patientenkollektive in Bezug auf das Geschlechterverhältnis (geringfügig mehr Frauen) und das mediane Alter bei Erstdiagnose (um die 38 Jahre, bei Pelizzo 47 Jahre).

In der vorliegenden Studie ist der Anteil an hereditären MTCs mit 53,1% höher als in den anderen Studien. Die Verteilung der Tumorstadien ist in den anderen aufgeführten Studien inhomogener als in der vorliegenden Studie. Bis auf die Population bei Kebebew [86] macht ein Stadium jeweils über 40% des Gesamtkollektivs aus.

Alle Studien sind retrospektiv erstellt worden. Die eingeschlossenen Patienten hatten ihre Primäroperation nicht zwangsläufig in dem die Studie durchführenden Krankenhaus, sondern ein Nachkontrolltermin bzw. eine Reoperation reichten aus für den Studieneinschluss.[20, 86]

Die in den Studien ausgewerteten Rekrutierungszeiträume (Zeitpunkte der Operationen) sind zumeist sehr lang (bis zu 49 Jahre), und die ersten eingeschlossenen Patienten wurden bereits 1949 operiert. Zu bedenken ist der immense Wandel der Medizin und Wissenschaft in diesem Rekrutierungszeitraum. So haben sich die Behandlungsmöglichkeiten und die verfügbare Diagnostik (wie die Labormedizin, die Analyse von Gendefekten) in den vergangenen Jahrzehnten grundlegend verändert, und das Vergleichen der Langzeitergebnisse von Patienten, deren MTC vor 30 Jahren oder mehr therapiert wurde, bringt Probleme mit sich.

Auf der anderen Seite gibt es so Patienten, deren Verlauf über einen sehr langen Zeitraum evaluiert werden konnte (bis zu 32 Jahre nach Diagnosestellung). In der vorliegenden Studie ist die maximale Nachbeobachtungszeit 19 Jahre und einen Monat. Die Anzahl der in die verschiedenen Studien eingeschlossenen Patienten ist sehr unterschiedlich und reicht von 30 bis 277 Patienten. Die Langzeitergebnisse der Studien mit den kleinsten Patientenkollektiven variieren dabei maximal. Die Studie von Clark et al.[20] mit 30 Patienten hat mit einer 5-JÜR von 97% das beste Langzeitüberleben und die Studie von Gülben et al.[27] mit 32 Patienten, wovon 68% ein MTC-Stadium IV hatten, mit einer 5-JÜR von 51% das schlechteste Langzeitüberleben.

Diskussion

Über ein standardisiertes Vorgehen bezüglich der (operativen) Therapie gibt es nur von Cupisti [88] genaue Angaben. In einigen Studien wurden Patienten zur Therapie nicht nur operiert, sondern auch mit Strahlentherapie behandelt (insbesondere bei metastasierter Erkrankung). Keine Studie beschreibt einen positiven Langzeiteffekt durch Strahlentherapie.[26, 86]

Im Folgenden sollen die Charakteristika der Studien detaillierter dargestellt werden.

In der 1997 von Bergholm et al.[87] veröffentlichten Studie lag der Anteil der Patienten mit einem sporadischen MTC bei 75%, der Anteil der Patienten mit einem hereditären MTC bei 25%. Letztere wurden zu mehr als der Hälfte prophylaktisch operiert. Über die Hälfte der Patienten (59,5%) hatte ein MTC im Stadium I, 16,6% im Stadium II, 6,9% im Stadium III und 17% im Stadium IV; bei 14,8% war der Tumor kleiner als 1 cm, bei 41,2% zwischen 1 cm – 3 cm und bei 44% über 3 cm. Diese Studie hat eine lange Rekrutierungs- und Nachverfolgungszeit (1959-1981, maximale Nachverfolgungszeit 32 Jahre).

Die 10-JÜR liegt mit 69,2% im Mittelfeld. Zu bedenken ist, dass viele der Patienten initial nur einen kleinen Tumor hatten. Über die durchgeführten Operationsstrategien, Veränderungen dieser zwischen 1959 und 1981 und deren Auswirkung auf das Überleben der Patienten erwähnt Bergholm keine Details.

In der 2000 von Kebebew et al.[86] veröffentlichten Studie (Operationszeitraum 1969-1998) hatten 56% ein sporadisches MTC und 44% ein hereditäres MTC (22% fMTC, 15% MEN2A und 7% MEN2B). 14% der Patienten waren in prophylaktischer Absicht operiert worden, wovon 20% noch kein manifestes MTC entwickelt hatten.

29,4% der Patienten hatten ein MTC Stadium I, 19,6% Stadium II, 34,3% Stadium III und 16,3% Stadium IV. Die Studie hat mit 5-JÜR 89,3% und 10-JÜR 86,5% ein sehr gutes Langzeitüberleben. Zum Nachverfolgungszeitpunkt waren 49,4% der Patienten geheilt, 12,3% hatten ein Rezidiv und 38,3% eine Persistenz des MTC.

Im Rahmen der initialen Operation wurden 76,6% der Patienten komplett thyreoidektomiert, wobei insbesondere vor 1974 eher subtotale Thyroidektomien durchgeführt worden waren. Eine systematische Lymphknotenresektion wurde bei 55% zervikozentral durchgeführt, und bei 14,7% wurde darüber hinaus ein-oder beidseitig das zervikolaterale Kompartiment ausgeräumt.

Hyer et al.[26] veröffentlichten 2000 eine Studie mit 162 Patienten (Beobachtungszeitraum 1949-1998), von denen 32% ein hereditäres MTC hatten.

Diskussion

Die Studie hatte einen hohen Patientenanteil mit fortgeschrittenem MTC; 8% der Patienten hatten einen kleinen Tumor (<1 cm), 52% einen Tumor zwischen 1-4 cm und 33% einen Tumor größer als 4 cm, der teilweise auch die Schilddrüsenkapsel durchbrach. Nodalnegativ waren 31%, und 63% waren nodalpositiv, wobei bereits 15% der Patienten bei Erstdiagnose Fernmetastasen hatten. Klinische Symptome bei Erstdiagnose, wie eine deutlich palpable Schwellung am Hals, hatten 91% der Patienten. Das Langzeitüberleben betrug nach 5 Jahren 72%, nach 10 Jahren 56% und nach 15 Jahren 40%. 72 Patienten (44,4%) sind aufgrund des MTC verstorben, und bei insgesamt 48% bildeten sich im Verlauf Fernmetastasen.

Die Schilddrüse wurde nur bei 79,4% der Patienten radikal entfernt, und nur 27,7% erhielten darüber hinaus eine Kompartiment-orientierte Lymphknotenresektion. Bei 32,1% der Patienten wurden einzelne Lymphknoten entfernt. Bei ausgeprägten Erkrankungen wurde eine Strahlentherapie angewandt.

Die schlechteren Langzeitüberlebensraten der Studie sind insbesondere auf die recht fortgeschrittenen MTCs (in 63% N+) bei Erstdiagnose und auf die unzureichende Therapie in den ersten Jahren (Rekrutierungsbeginn 1949) zurückzuführen.

Clark et al.[20] zeigten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie mit nur 30 Patienten (Operationszeitraum 1969-2000) ein Langzeitüberleben mit 5-JÜR von 97% und 10-JÜR von 88%. Die sporadische Form des MTC lag bei 70%, die hereditäre Form bei 30% vor. 23,3% der Patienten hatten ein MTC im Stadium I, 16,7% im Stadium II, 46,7% im Stadium III, und 13,3% im Stadium IV.

Eine totale Thyreoidektomie erfolgte bei 67% der Patienten und 79% [60%] erhielten eine [systematische] Lymphadenektomie. Einige Patienten erhielten somit eine subtotale Thyreoidektomie mit Lymphadenektomie. Bei 84,4% der Lymphadenektomien wurde das zervikozentrale Kompartiment ausgeräumt; größtenteils in Kombination mit dem zervikolateralen Kompartiment. Bei 3 Patienten wurde das zervikolaterale Kompartiment ausgeräumt, aber auf eine komplette Ausräumung des zervikozentralen Kompartiments verzichtet. Zwei Patienten, die ein MTC im Rahmen eines MEN2B hatten, wurden bei bereits initial ausgeprägter Erkrankung nicht thyreoidektomiert, und ihr Krankheitsverlauf war wie zu erwarten schlecht.

Es fällt auf, dass die Ergebnisse des Langzeitüberlebens erstaunlich gut sind, insbesondere wenn man den hohen Patientenanteil mit fortgeschrittenen MTC und die teilweise wenig radikalen chirurgischen Therapien in Betracht zieht.

Diskussion

Gülben et al.[27] publizierten 2006 eine retrospektive Studie, die sich auf 32 Patienten mit sporadischen MTCs (Operationszeitraum 1993-2003) bezieht. Ein Großteil der Patienten hatte ein Kapselüberschreitendes (75%) und Lymphknoteninfiltrierendes (69%) MTC. 6% der Patienten hatten ein MTC im Stadium I, 9% Stadium II, 16% Stadium III, und 69% Stadium IV. Die Patienten hatten nach nur bei 68,8% [31,2%] durchgeführter [in]kompletter Thyreoidektomie ein medianes Überleben von 70 Monaten. Die im Verhältnis schlechte 5-JÜR von 51% ist zum einen auf den hohen Anteil von fortgeschrittenen MTCs und zum anderen auf die unzureichende operative Behandlung zurückzuführen.

Pelizzo et al.[66] veröffentlichten 2007 eine retrospektive Studie mit 157 Patienten (Operationszeitraum 1967-2004), die zu 74,5% ein MTC der sporadischen Form und zu 25,5% der hereditären Form (19,1% MEN 2A, 3,8% MEN 2B und 2,5% fMTC) hatten. 15,3% der Patienten zeigten ein MTC im Stadium I, 41,4% Stadium II, 31,8% Stadium III, und 10,8% Stadium IV. Die Therapie war bei 91,1% eine totale und beim Rest der Patienten eine subtotale Thyreoidektomie mit ggf. zweizeitiger Vervollständigung. Eine systematische Lymphknotenresektion war bei 26,1% zervikozentral und bei 52,3% sowohl zervikozentral als auch zervikolateral durchgeführt worden. 10 Jahre nach Operation lebten 72% der Patienten.

Cupisti et al.[23] beschreiben ein Patientenkollektiv von 289 Patienten (Operationszeitraum von 1986-2006), das zu 61,9% ein MTC der sporadischen Form und zu 38,1% der hereditären Form hatte. Ein Stadium 0 hatten 4,3%, Stadium I 23,5%, Stadium II 13%, Stadium III 41,9% und ein Stadium IV 17,3%.

Die Langzeitergebnisse des Gesamtüberleben mit einer 5-JÜR von 86% und einer 10-JÜR von 68% sind gut. Bei den prophylaktisch operierten Patienten wurde eine totale Thyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphadenektomie durchgeführt. Alle Patienten mit sporadischem MTC bekamen eine totale Thyreoidektomie mit zervikozentraler und ipsilateral zervikolateraler Lymphadenektomie.

Die vorliegende Studie umfasste 64 Patienten, wovon 45,3% ein sporadisches MTC hatten. Der Operationszeitraum erstreckte sich von 1988 bis 2007. Ein Stadium 0 hatten 15,6%, Stadium I 32,8%, Stadium II 17,2%, Stadium III 15,6% und ein Stadium IV 18,8%. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 87% und die 10-Jahresüberlebensrate 78%. Zusammenfassend sind die Studien in ihren Charakteristika sehr unterschiedlich. Dennoch lässt sich schlussfolgern, dass das Langzeitüberleben bei der durchgeführten

streng sequentiellen Operationsmethode nicht schlechter als nach der Therapie in anderen Studien ist.

7.3 Einordnung des rezidivfreien Überlebens

Um den Krankheitsverlauf des MTC und dessen Therapie einschätzen zu können, ist nicht nur das Gesamtüberleben von Interesse, sondern auch welcher Anteil an Patienten rezidivfrei bleibt und geheilt ist.

Der Anteil der Patienten, die auch im postoperativen Verlauf rezidivfrei überleben, ist geringer als das Gesamtüberleben. Zu unterscheiden gilt, ob die Rezidivfreiheit biochemisch oder klinisch bestimmt wird. Die Patienten, deren MTC trotz Operation persistiert oder die ein Rezidiv entwickeln, können oft viele Jahre damit leben.[14]

Die Raten des rezidivfreien Überlebens nach 10 Jahren liegen in der Literatur zwischen 34 und 70 %.[20, 23]

In der vorliegenden Studie lebten 10 Jahren nach der Operation 68,8% der Patienten sowohl klinisch als auch biochemisch ohne Anhalt für ein Rezidiv.

Tabelle 22: Vergleich der rezidivfreien Überlebensraten anderer Publikationen

Autor	Jahr der Publikation	n	10-JÜR
Clark [20]	2005	30	70%
Cupisti[23]	2007	277	34%
Vorliegende Studie		64	68,8%

n= Anzahl der Patienten, 5-JÜR: 5-Jahresüberlebensrate, 10- JÜR: 10-Jahresüberlebensraten

Das rezidivfreie Langzeitüberleben in der vorliegenden Studie ist besser als das der Patienten von Cupisti et al.[23] und vergleichbar mit der Studie von Clark et al.[20].

Bei Clark et al entwickelten 8 Patienten (27%) in der Nachverfolgung ein Rezidiv, und die Raten für ein rezidivfreies Überleben lagen nach 5 Jahren bei 83% und nach 10 Jahren bei 70%.

In anderen Studien war lediglich die Rezidivfreiheit am Endzeitpunkt der Nachverfolgung angegeben, und es gab keine Details zu den rezidivfreien 5- oder 10-JÜR. Bergholm et al.[87] beschrieben in ihrer Studie, in der knapp 60% ein MTC im Stadium I hatten, dass nur 22% (66 von 247 Patienten) am Ende der Nachverfolgung lebend und rezidivfrei waren. Wie lange die Nachverfolgung im Mittel war und ob die Rezidivfreiheit auch biochemisch belegt war, bleibt in ihrer Veröffentlichung unklar.

Diskussion

Ein besseres rezidivfreies Überleben zeigt sich in den Studien von Kebebew [5] (49,4%) und Pelizzo [66] (42,9%), wobei deren mediane Nachverfolgungszeit 5 bzw. 5,6 Jahre war. Die 2000 veröffentlichte Studie von Kebebew [5] hatte eine recht homogene Stadienverteilung, wobei der größte Anteil mit 34,3% ein Stadium III hatte.

Pelizzo et al. [66] berichten, dass 42,9% der Patienten ohne MTC-Anhalt und 39,8% mit Anhalt auf ein MTC lebten. Somit kann fast die Hälfte der lebenden Patienten als nicht-geheilt bezeichnet werden. Dies mag zum einen daran liegen, dass ein Viertel der Patienten keine prognostisch bedeutende komplette Thyreoidektomie und/oder Lymphknotenresektion bekam, und zum anderen an dem initialen Tumorstadium.

Die größte Einzelgruppe bei Pelizzo [66] hatte ein MTC im Stadium II (41%). Die Rekrutierungszeit war mit 37 Jahren lange.

Im Vergleich zu diesen drei Studien, deren Population zu 22-49,4% rezidivfrei überlebt hatte, ist der Heilungserfolg der vorliegenden Studie exzellent.

In der Einordnung des rezidivfreien Überlebens gilt es auch zu bedenken, dass zehn prophylaktisch operierte Patienten zum Zeitpunkt der Primäroperation kein MTC hatten. Die Chance, dass diese Patienten, die nie ein MTC hatten, ein Rezidiv entwickeln, ist sehr gering.[47] Wenn man die nachverfolgten 9 Patienten ohne MTC (ein Patient mit CCH konnte nicht kontaktiert werden) in der Auswertung des rezidivfreien Überlebens unberücksichtigt lässt, hatten 34 der 55 Patienten (61,89%) in der Nachverfolgung keinen Anhalt für ein MTC-Rezidiv. Da ein Patient ohne ein Anzeichen eines Rezidivs verstorben war, kann dieser nicht als rezidivfreier Überlebender gerechnet werden. Lebend und rezidivfrei waren somit 33 der 54 MTC-Patienten (61,1%).

Von den lebenden Patienten mit Rezidiv hatten 75% einen lokoregionären Befund und 25% darüber hinaus diagnostizierte Fernmetastasen.

7.4 Einordnung der operativen Behandlungsstrategie

Gegenwärtig ist eine Operation die bestmögliche Behandlung, [29, 48, 83] wobei die Chance einer Heilung insbesondere von einer frühzeitigen Diagnose beim sporadischen MTC und einer rechtzeitigen prophylaktischen Thyreoidektomie bei RET-Genträgern abhängt.[88]

Entscheidend für die Planung und den Erfolg der Therapie ist, dass es bereits präoperativ den Verdacht auf ein MTC gibt. Dazu ist eine routinemäßige, präoperative Bestimmung des Calcitonins hilfreich. Bei 4,7% der Patienten der vorliegenden Studie war das MTC Zufallsbefund der histologischen Analyse.

Diskussion

Für das (rezidivfreie) Langzeitüberleben ist es bedeutend, dass initial eine totale Thyreoidektomie durchgeführt wird.[21, 84] In der aktuellen Studie wurde bei fast allen Patienten (96,9%) primär eine totale Thyreoidektomie durchgeführt. In anderen veröffentlichten Studien ist der Anteil der (initial) total thyreoidektomierten Patienten geringer (68,8% bis 91%).[20, 23, 26, 66, 86]

Von prognostischer Bedeutung ist die Infiltration der Lymphknoten, und auch wenn es präoperativ keinen Anhalt für Lymphknotenmetastasen gibt, sollte eine Lymphadenektomie durchgeführt werden.[66] Die Kompartiment-orientierte zervikale Lymphadenektomie hat die Langzeitergebnisse der Chirurgie und insbesondere der Primäroperationen verbessert. [29] Das Ausmaß der Lymphknotenresektion ist nach wie vor Gegenstand chirurgischer Kontroverse. Im Folgenden soll es um die Einordnung der verschiedenen Radikalitäten der Lymphknotenresektionen in Bezug auf das Outcome gehen.

Die in der vorliegenden Studie durchgeführten Lymphadenektomien waren stets Kompartiment-orientiert. Von den 45 Patienten, die primär nach dem *streng sequentiellen Vorgehen* mit zunächst einer Thyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphadenektomie operiert wurden, sind 41 (91,1%) am Leben und 1 Patient (2,2%) verstorben. Zu 3 dieser Patienten (6,6%) können keine Angaben gemacht werden. Bei 80% der Patienten hat das *streng sequentielle* Operationskonzept aktuell zur Calcitonin-negativen Tumorfreiheit geführt.

Das *eingeschränkte* Verfahren, das bei 7 der Patienten angewendet wurde, hat nur bei 2 Patienten (28,6%) zur langfristigen Heilung und bei 5 Patienten (71,4%) zu Rezidiven geführt. Die Mehrzahl dieser Patienten war jedoch von Anfang an in palliativer Absicht behandelt worden und eine Heilung somit nicht zu erwarten gewesen.

Das *erweiterte, mehr als streng sequentielle* Verfahren, das bei 12 Patienten initial angewendet wurde, hat bei 6 Patienten (50%) zur Heilung und bei 6 Patienten (50%) zum Tod aufgrund des Tumors geführt. Bei vier dieser Patienten war die Operation in palliativer Absicht durchgeführt worden.

Die langfristige Tumorfreiheit unseres Patientenkollektivs war nach *streng sequentiellen* Verfahren mit einer Heilungsrate von 80% (77,7% fod, 2,3% dfod) am besten, nach *erweitertem* Verfahren mit 50% schlechter und am schlechtesten nach *eingeschränkter* Resektion mit 28,6%.

Sicherlich muss bei der Beurteilung der Operationsstrategien auch die Patientenselektion berücksichtigt werden, wie groß das jeweilig zu behandelnde MTC

Diskussion

war und ob dieses bereits die Schilddrüsenkapsel überschritten und/oder die Lymphknoten infiltriert hatte. Im Falle eines großen Tumors erfolgt die operative Therapie in palliativer Absicht zur Tumoreindämmung. Die lokoregionäre Kontrolle hat einen positiven Einfluss auf das Überleben.[20]

In den Operationsresektaten wurden bei 22 Patienten (34,4%) infiltrierte Lymphknoten gefunden. Von diesen 22 Patienten mit positiven Lymphknoten waren 6 Patienten (27,3%) im postoperativen Verlauf rezidivfrei und biochemisch geheilt. 16 Patienten (72,7%) haben im Verlauf ein Rezidiv entwickelt.

Es ist die Frage aufzuwerfen, inwieweit alle befallenen Lymphknoten nach dem Operationskonzept mit einer vorgesehenen zervikozentralen Ausräumung beim Primäreingriff entfernt wurden und nicht in situ verblieben sind. Gemäß der *streng sequentiellen* Strategie mit postoperativer Therapieevaluierung anhand des Calcitonins war bei 12,5% im Verlauf mindestens eine weitere Operation nötig. Wenn das primäre Operationskonzept eine zervikozentrale LK-Dissektion vorsah, wird bei erneuter Operation das unberührte (und deshalb wenig verwachsene und vernarbte) ipsilaterale Kompartiment erfasst.[66]

Das Evaluieren der Therapie wurde erschwert bei Patienten mit langen und komplexen Krankheitsverläufen, insbesondere bei einem persistierenden oder rezidivierenden MTC. Von den acht Patienten, die im Verlauf erneut operiert worden waren, leben zwei Patienten rezidivfrei mit normalem Calcitonin und drei Patienten mit Rezidiv. Drei sind am MTC verstorben. Somit konnte die erneute Operation ein Viertel der Patienten langfristig heilen, was deutlich besser ist als das Langzeitergebnis der Reoperierten bei Kebebew.[5] Fleming et al gelang es mit einer Reoperation vier von fünf Patienten biochemisch zu heilen. Dies liegt wahrscheinlich an der Selektion der Operationskandidaten.[88]

Die Behandlung der metastasierten Patienten sollte sich in erster Linie an den Symptomen orientieren.[5] Die Metastasen sind meist diffus und multipel, so dass die chirurgische Behandlung nur bei einem direkten Nutzen für den Patienten zu erwägen ist, z.B. Knochenstabilisierung bei Knochenmetastasen.[14] Bisher scheint es keinen Vorteil einer (zusätzlichen) Behandlung mit Chemotherapeutika [89] oder Strahlentherapie [26, 86] zu geben.

In Bezug auf einen postoperativ erneut erhöhten Calcitoninspiegel ist die Planung der Behandlung oft problematisch. Die Abschätzung der Tumorausdehnung und Progressivität ist selbst mit modernen bildgebenden Verfahren häufig schwierig. Bei

Diskussion

einem stabilen MTC ohne klinische Symptomatik erscheint ein Abwarten denkbar, da eine Heilung mit einer Reoperation eher unwahrscheinlich ist.[5]

Welche Patienten bekommen ein Rezidiv? Von den 8 Patienten, die mit einem Rezidiv am Leben sind, hatten 7 initial Lymphknotenmetastasen. Eine andere Patientin, bei der keine infiltrierten Lymphknoten gefunden werden konnten, hatte einen T2 Tumor mit 11 mm Durchmesser (Zufallsbefund) und wurde wegen erhöhtem Calcitonin in der Folge noch zweimal operiert (zervikolaterale Lymphadenektomie).

Von diesen 8 Rezidiv-Patienten wurden 6 Patienten initial zervikozentral lymphadenektomiert und bei 2 Patienten wurde initial *weniger reseziert* und bei einer Patientin *mehr reseziert*.

Beide Patienten, die initial *vermindert reseziert* wurden, waren aufgrund eines initial ausgeprägten Tumorbefundes (T3 und T4) in palliativer Intention operiert worden.

Einer der beiden Patienten (T4) wurde in der Folge erneut operiert, wobei infiltrierte Lymphknoten im lateralen Kompartiment gefunden wurden.

Nun bliebe zu beurteilen, ob die sechs Patienten, die mit einem Rezidiv leben, von einer radikaleren Primäroperation (mehr als das zervikozentrale Kompartiment) profitiert hätten? Einer der Patienten war im Alter von 9 Jahren in prophylaktischer Intention operiert worden, wobei sich ein Tumor T1N+ gezeigt hatte. Sein Calcitoninspiegel war präoperativ leicht erhöht mit 13 pg/ml, dann zum Zeitpunkt der Nachverfolgung stark erhöht bei 1000 pg/ml war. Es gab aber kein morphologisches Korrelat eines MTC Rezidivs.

Bei einer anderen Patientin war das MTC ein Zufallsbefund. Aus diesem Grunde war die Planung der Operation nicht an ein zu erwartendes MTC abgestimmt gewesen, und die Patientin war binnen 3 Wochen zur Komplettierung nachoperiert worden. Die anderen vier Patienten hatten ein MTC, in einem Falle T1 und in 4 Fällen T2.

Bei 85,9% unserer Patienten, wovon 9% N+ waren, war das Ausmaß der primären Operation ausreichend, und viele wären mit einer ausgedehnteren Primäroperation übertherapiert gewesen. Anhand der guten Langzeitergebnisse kann das Ausmaß der durchgeführten Operationen als suffizient eingestuft werden. Auch ausgeprägtere Operationskonzepte wie bei Cupisti et al.[23] führen nicht zu guten (rezidivfreien) Langzeitüberlebensraten.

7.5 Bedeutung der Tumorausdehnung

Die Patienten mit einem MTC, dessen maximaler Durchmesser kleiner als 1 cm (Mikrokarzinom) ist, haben eine gute (rezidivfreie) Überlebensperspektive.[87] Tumoren mit diesem Durchmesser sind häufig nicht palpabel, und die Patienten geben selten Beschwerden an.[65] In der aktuellen Studie ist der Anteil der Patienten, die bei einem unter 1 cm großen MTC Lymphknotenmetastasen hatten, mit 19% relativ gering. Al-Rawi schreibt in seinem Review, dass ca. ein Drittel der Mikrokarzinom-Patienten Lymphknotenmetastasen haben.[29]

In unserer Studie kam es bei keinem der 21 Patienten mit einem initial kleinen Tumor (<1 cm) und ohne entdeckte Lymphknoteninfiltration (N0) nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 104 Monaten zu einem MTC-Rezidiv. Dies entspricht auch den Beobachtungen von Cupisti et al.[23]

Schlechter war der langfristige Verlauf der Patienten mit kleinem Tumor mit aber bereits infiltrierten Lymphknoten. Eine langfristige biochemische Heilung konnte nur bei einem der vier Patienten (25%) erreicht werden. 50% leben mit einem Rezidiv, und ein Patient ist im Verlauf am MTC gestorben.

Bei den beiden Patienten, die mit Anhalt für ein MTC leben, waren bei einem Patienten 6 von 58 Lymphknoten positiv und bei dem anderen 3 von 3 Lymphknoten positiv. Bei beiden wurde eine Thyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphadenektomie durchgeführt. Der am MTC verstorbene Patient (Erstdiagnosealter 80 Jahre) hatte einen initial 8 mm großen Tumor und eine Infiltration in 3 von 9 resezierten Lymphknoten. Die Primäroperation war eine *mehr als streng sequentielle* Resektion mit Ausräumung des ipsilateralen zervikolateralen Kompartimentes. Zwei Jahre nach der Primäroperation wurde der Patient an den vom MTC befallenen Gefäßen (Gefäßkarzinose) und umliegenden LKs erneut operiert. Er verstarb 2001 im Alter von 84 Jahren (4 Jahre nach der Primäroperation).

Die Patienten, deren initialer Tumor bereits von größerem Durchmesser war, hatten eine schlechtere Prognose. Ab welchem Durchmesser das (rezidivfreie) Langzeitüberleben nun aber deutlich sinkt, ist schwer zu beurteilen. So wird von Cupisti beschrieben, dass insbesondere Tumoren über 2,5 cm eine schlechtere Prognose haben [23].

In der vorliegenden Studie waren es Patienten mit Tumoren über 4 cm (T3 und T4), die eine schlechtere Prognose hatten. Drei der elf Patienten mit T3- und T4-Tumoren waren noch am Leben; ein Patient (9%, T4N+) war rezidivfrei, und zwei lebten mit Rezidiv (18%, T3N+ und T4N+). Wie auch Cupisti et al.[23] in ihrer Publikation feststellten,

hatten insbesondere Patienten mit einem die Schilddrüse überschreitenden MTC ein schlechteres Langzeitüberleben. Das Langzeitüberleben von Patienten mit den Tumorstadien IVb und IVc war in der vorliegenden Studie signifikant schlechter als das der übrigen Stadien. Diese Beobachtung konnte auch bei Bergholm et al. gemacht werden.[87] Der geringe Heilungserfolg bei nur 9% der Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC (UICC III und IV) deckt sich mit Ergebnissen anderer MTC-Studien.[23, 87]

7.6 Bedeutung der Lymphknoteninfiltration

In unserer Studie waren 18% der T1-Tumoren, 37,5% der T2-Tumoren und 100% der T3- und T4-Tumoren nodalpositiv. Je ausgeprägter und größer der Tumorbefund, desto größer ist somit die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknoteninfiltration. Diese Beobachtung machten auch Ukkat et al. und Cupisti et al.[23, 54]

In den Operationsresektaten zeigten sich bei 22 Patienten (34,4%) befallene Lymphknoten. Von diesen 22 Patienten mit positiven Lymphknoten waren 5 Patienten (22,7%) im postoperativen Verlauf Calcitonin-negativ. Damit gelang es, 22,7% der N+ Patienten nach einem mittleren follow-up von 86 Monaten (7,2 Jahren) durch eine operative Therapie langfristig biochemisch zu heilen. Dies war etwas besser als die Heilungsraten anderer Studien. Nodalpositive Patienten werden dort auch nur in 10-20% langfristig biochemisch geheilt.[90]

Bei den anderen 16 nodalpositiven Patienten kann nicht von einer Heilung ausgegangen werden. Zu 93,7% dieser Patienten liegt die Information über ein MTC-Rezidiv vor, wobei 60% dieser Patienten im postoperativen Verlauf starben.

Insgesamt verstarben 40,9% der nodalpositiven Patienten am MTC. Alle am MTC verstorbenen Patienten hatten in der vorliegenden Studie bereits primär infiltrierte Lymphknoten.

Die Patienten ohne Lymphknoteninfiltration hatten zum überwiegenden Anteil (92,8%) keine Anzeichen eines Rezidivs. Nur ein Patient ohne Lymphknotenbefall (2,3%) lebte zum Zeitpunkt der Nachverfolgung mit einem Rezidiv. Zu 4,6% kann wegen fehlender Informationen keine Aussage gemacht werden.

Mithilfe dieser Beobachtungen kann das auch in anderen Studien gemachte Fazit über die prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen untermauert werden. Die Infiltration von Lymphknoten ist von prognostischer Bedeutung, insbesondere auch für das (rezidivfreie) Langzeitüberleben.[54, 66]

Modigliani beschreibt in seiner Veröffentlichung, dass es für die Prognose entscheidend ist, ob Lymphknoten nur ein- oder beidseitig infiltriert sind. In der Analyse von Modigliani zeigte sich, dass die 10-JÜR bei einseitigem Lymphknotenbefall von 73,9% auf 64,6% bei beidseitigem Befall sinkt. Patienten ohne Lymphknoteninfiltration haben eine 10-JÜR von 96,1%. [84]

Ob sich durch die ipsilaterale zervikolaterale Ausbreitung gegenüber der alleinigen zervikozentralen Metastasierung bereits eine Verschlechterung der Prognose ergibt, ist bisher nicht gezeigt worden. [56] Wichtig für die Prognose ist allerdings, dass infiltrierte Lymphknoten systematisch reseziert werden. [26] Da die erhobenen Daten dieser Studie nur N0 oder N+ unterschieden, kann hierzu aus der vorliegenden Studie keine Aussage gemacht werden.

7.7 Operationen mit prophylaktischer Absicht

Nahezu alle prophylaktisch operierten Patienten (96,2%) erhielten primär eine *streng sequentielle* Operation mit totaler Thyreoidektomie und zervikozentraler Lymphadenektomie.

Nun ist es zu evaluieren, ob die durchgeführten Operationen zu einer Heilung oder nur zu einer Eindämmung des MTC geführt haben. Trotz prophylaktisch intendierter Operation hatte sich bereits bei 61,5% der prophylaktisch Operierten ein manifestes MTC gebildet, womit ihre Operation nicht im eigentlichen Sinne prophylaktisch war. Ausschlaggebend ist aber auch die Absicht, mit der die Operation geplant wurde. Viele Patienten waren zum Operationszeitpunkt älter als das empfohlene Resektionsalter, womit sie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines bereits manifesten MTC hatten. Die Suche nach einer RET-Mutation kann jedoch immer erst nach dem Auftreten eines Indexpatienten in der Familie gestartet, und die Screening-Patienten sind dann häufig schon älter als 5-10 Jahre.

Alle prophylaktisch operierten Patienten lebten zum Zeitpunkt der Nachverfolgung, wobei der größte Anteil rezidivfrei (84,6%) war. Auch der Patient (T1N0), der initial *weniger als streng sequentiell* (einseitig zervikozentral) lymphadenektomiert wurde, war rezidivfrei.

Wie zu erwarten, kam es bei keinem der prophylaktisch operierten Patienten, die eine gesunde Schilddrüse mit ggf. einer C-Zellhyperplasie hatten, zu einem Rezidiv. Wie in der Literatur beschrieben, können die wirklich prophylaktisch operierten Patienten (ohne Anhalt für ein MTC) in (annähernd) 100% biochemisch geheilt werden. [3, 47]

Diskussion

Bei zwei Patienten (7,7%) gab es einen biochemischen Hinweis auf ein Rezidiv des MTC. In beiden Fällen waren maligne Zellen nicht nur in der Schilddrüse, sondern auch schon in den umliegenden Lymphknoten gefunden worden.

Wie angemessen war das Ausmaß der Primäroperationen? Nur eine totale Thyreoidektomie eliminiert die C-Zellen, die jede für sich das genetische Potential zur malignen Entartung haben, vollständig. Wie ist es mit der zervikozentralen Lymphknotenentfernung bei prophylaktisch operierten Patienten? Sind nicht die „wirklich“ prophylaktisch operierten Patienten übertherapiert und unnötig geschädigt?

In der Studie hatte ein Großteil der Patienten trotz prophylaktischer Operation bereits ein MTC entwickelt. Ein invasives MTC vor der Operation auszuschließen, gelingt praktisch nicht.[40]

Für die Prognoseabschätzung und Behandlung des MTC sind Lymphknotenmetastasen von großer Bedeutung.[51, 66] Welches Ausmaß sollte die Lymphknotenentnahme haben? Zum Staging werden Lymphknoten benötigt, und das Herausnehmen nur einzelner Lymphknoten reicht im MTC-Verdachtsfall sicherlich nicht aus. Im Fall positiver Lymphknoten müsste im selben Kompartiment erneut operiert werden, und solche Eingriffe haben ein stark erhöhtes Komplikationsrisiko. Eine Kompartiment-orientierte Resektion sollte daher durchgeführt werden.

Wie wichtig die Lymphknoteninfiltration für die Prognose ist, zeigen auch die beiden prophylaktisch operierten Rezidiv-Patienten, bei denen initial bereits schon infiltrierte Lymphknoten gefunden wurden. Bis auf die beiden Rezidiv-Patienten hatte keiner der anderen 24 prophylaktisch Operierten bei Primäroperation Lymphknotenmetastasen, und diese sind alle rezidivfrei. Bei den beiden Rezidiv-Patienten war das routinemäßige Entfernen der zervikozentralen Lymphknoten nicht ausreichend. In den im Anschluss durchgeführten Resektionen der Tumorrezidive konnte die Tumorlast und der Calcitoninspiegel deutlich reduziert werden. Fraglich ist, ob eine routinemäßig erweiterte primäre Lymphadenektomie sie vor einem Rezidiv bewahrt hätte. Gegen eine routinemäßige Lymphadenektomie des lateralen Kompartimentes spricht die damit verbundene erhöhte Morbidität (mit z.B. einer Schädigung des Ductus thoracicus oder des Nervus vagus).[40]

Lymphknotenmetastasen sind jedoch zunächst fast immer nur zervikozentral lokalisiert [51], weshalb die primäre Resektion dieses Kompartimentes ausreicht. Anhand der Histologie und dem Monitoring des Calcitoninspiegels kann dann eine weitere Operation eingeleitet werden. Auch die Thyroid Carcinoma Task Force

empfiehlt eine Thyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphadenektomie als prophylaktische operative Therapie.[91] Dralle empfiehlt aktuell bei der prophylaktischen Operation bei einem vermutetem Tumor am oberen Schilddrüsenpol das zervikolaterale Lymphknotenkompartiment mit zu entfernen.[55]

Da auch im vorliegenden Patientenkollektiv MEN 2A-assoziierte Erkrankungen wie das Phäochromozytom auftraten, soll hier nochmals auf die weitere ärztliche Kontrolle auch dieser Erkrankungen hingewiesen werden.

7.8 Calcitonin

Der Tumormarker Calcitonin ermöglicht eine sensitive und spezifische Aussage zum MTC-Verlauf und ist Grundlage der Beurteilung des rezidivfreien Überlebens.[29]

Von den 64 Patienten gelang es uns, 95,3% zu erreichen und zu 82,8% auch genaue Angaben über die letzte (postoperative) Calcitoninmessung zu bekommen.

Der Informationsgewinn zu einigen Patienten war nur über die Einwohnermeldeämter möglich. Da diese keine Angaben zum Krankheitsverlauf, sondern lediglich „lebend“ oder „verstorben“ angeben konnten, entstand eine 12,5%ige Differenz von nachverfolgten Patienten, zu denen es keinen Calcitoninspiegel gab.

Zu vielen Patienten gab es mehrere Calcitoninwerte, womit sich der Krankheitsverlauf besser spezifizieren ließ. In den meisten Fällen war das ein sich konstant im Referenzbereich befindender Calcitoninspiegel, woraus sich eine biochemische Heilung des MTC schlussfolgern ließ (68,8% waren rezidivfrei). Bei 62,5% der Patienten war das aktuellste Calcitonin im Normalbereich, bei 20,3% erhöht. Präoperative Calcitoninspiegel lag zu 60 der 64 Patienten (93,8%) vor und waren bei sechs Patienten die einzig vorhandenen Calcitoninspiegel. Bei 4 Patienten war die präoperative Calcitoninmessung versäumt worden.

Die Patienten mit histologisch nachgewiesenem MTC hatten nahezu alle (98,1%) präoperativ einen erhöhten basalen Calcitoninspiegel. Es gab eine Patientin mit einem histologisch nachgewiesenen medullären Schilddrüsenkarzinom T1N0, die präoperativ einen basalen Calcitoninspiegel innerhalb des Referenzbereiches hatte. Bei der Patientin wurde darüber hinaus präoperativ auch ein stimulierter Calcitoninspiegel (Pentagastrintest) bestimmt, der über dem Referenzbereich lag und damit präoperativ den Verdacht auf ein MTC ergab. Außer Schwindel hatte die Patientin präoperativ keine Beschwerden.

Diskussion

In der ambulanten Nachsorge werden immer weniger Pentagastrintests durchgeführt, da diese von den deutschen Krankenkassen nur im Einzelfall übernommen werden. Insgesamt sind 62 stimulierte Calcitoninspiegel bei 36 Patienten bestimmt worden. Einige Patienten bekamen im Verlauf mehrere Pentagastrinstimulationen, durchschnittlich 1,8 pro Patient. Zwei Patienten hatten postoperativ ein normales basales Calcitonin, wobei dieses nach Pentagastringabe über den Referenzwert anstieg. Diese Beispiele zeigen, dass die Durchführung eines Pentagastrintests präoperativ und in der Verlaufskontrolle sinnvoll sein kann.

Mit den ausgewerteten präoperativen Calcitoninspiegeln konnte eine signifikante Korrelation dieser mit der Tumorgröße und dem Lymphknotenstatus (N0, N+) gezeigt werden. Dieser Zusammenhang entspricht den Ergebnissen anderer Studien.[29] Aus den Daten unserer Studie zeigte sich keine Signifikanz des stimulierten Calcitonin für die Vorhersage der Tumorgröße. So kann präoperativ allein die Höhe des basalen Calcitoninspiegels zur Abschätzung des Tumorausmaßes genutzt werden. Dies kann in der Behandlungsplanung hilfreich sein. Andere Studien konnten jedoch keine strenge Korrelation zwischen Calcitoninwert und Tumorlast gezeigt werden. Dies wäre allenfalls ein Anhalt.[73]

Welches Lymphknotenkompartiment betroffen ist bzw. ob nicht nur eines sondern mehrere Kompartimente betroffen sind, ist mit einem präoperativen, erhöhten Calcitoninspiegel nicht vorhersagbar.[56] Neben der laborchemischen Diagnostik soll deshalb (insbesondere bei erhöhtem Calcitonin) präoperativ eine Bildgebung der Halsregion (z.B. Sonographie) erfolgen. Damit kann präoperativ die Größeneinschätzung des Tumors und die Frage der Lymphknoteninfiltration detaillierter geklärt werden.[71]

Das Ausmaß der operativen Behandlung muss anhand der Kombination der gewonnenen Informationen geplant werden. Machens et al. schlussfolgern, dass Patienten mit einem Calcitonin über 200 pg/ml eine extensivere Lymphknotenresektion unter Einbeziehung beider zervikolateraler Kompartimente bekommen sollten.[70]

In der aktuellen Studie lag der Durchschnitt des präoperativ gemessenen Calcitonins bei den nodalpositiven Patienten bei 1347 pg/ml (+/- 803).

Die analytische Nachweisgrenze des Serumcalcitonins hängt von der Methode und dem Labor ab. Die Methode der Serumcalcitoninbestimmung hat sich in den vergangenen 20 Jahren mehrere Male geändert. Angewandte Methoden waren unter anderen ein Radioimmunoassay-Verfahren und ein Enzym-markiertes, immunometrisches

Diskussion

Chemilumineszenz-Assay-Verfahren (IMMULITE). In der vorliegenden Studie wurden die Calcitoninspiegelbestimmungen von vielen verschiedenen Laboren (insbesondere die ambulanten Nachkontrollen) durchgeführt. Diese Verfahrenswechsel und auch die Verteilung der Messungen auf unterschiedliche Labore mindert die Vergleichbarkeit.

Um die Werte zu evaluieren, wurden bei der Ermittlung der Calcitoninwerte auch die jeweils gültigen Referenzbereiche erfragt. Die Referenzbereiche der unterschiedlichen Methoden unterscheiden sich jedoch wenig (± 2 pg/ml). Nur Calcitoninspiegel über dem Referenzbereich wurden als erhöht und auffällig dokumentiert.

Insbesondere ein deutlich erhöhter Calcitoninspiegel (am besten mehrfach dokumentiert) ist ausschlaggebend für die Aussage über ein manifestes MTC (-Rezidiv). Dies ist selbst bei unterschiedlichen Verfahren und Laboren deutlich zu erkennen.

Zum anderen kann der alleinige Verlass auf den gemessenen Spiegel irreführend sein. In frühen Stadien eines MTC bzw. einer CCH kann es aufgrund der geringen Anzahl an Calcitonin-produzierenden Zellen zu falsch negativen Ergebnissen kommen.[35]

In der Literatur [65] wird eine Calcitonin-negative Form des MTC beschrieben, bei der trotz vorhandenem Karzinom ein niedriger Calcitoninspiegel gemessen wird. Diese Form wurde in der vorliegenden Studie nicht beobachtet.

7.9 Einordnung der Komplikationen

Maßgebend für die Diskussionen in der MTC-Schilddrüsenchirurgie ist die Suche nach der optimalen Therapie mit den größtmöglichen Heilungsraten bei niedrigen Komplikationsraten. Die klassischen Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie sind der permanente Hypoparathyreoidismus und die Parese des Nervus laryngeus recurrens.

Tabelle 23: Vergleich des temporären und permanenten Auftreten von Komplikationen

Studie	Besonderheit	n	Recurrensparese		Hypoparathyreoidismus	
			t	p	t	p
McHenry[79] review	alle SD-OPs			0-14%		1-11%
Wentrup[80]	alle SD-OPs	2019	12,7%	2%	22,5%	1,3%
	TT	136	11,8%	2,9%	30,1%	1,5%
Röher[76] review	Gutartige Schilddrüsen		5,1%*	1,6%*		0,5%*
	SD- Malignome			2,7%* (3,2%***)		1,3%* (2,2%***)
Hilfinger [11]	SD- Malignome	119		19,3%**		7,2%**
Mirallie[61]	MTC TT + 45 LAD	51	7 %	2,9%	9,8%	1,9%
Ukkat[54]	MTC TT + LAD	83	1%*	4%*	20%*	6%*
Ukkat[13]	nur prophylaktisch TT + LAD	38	0	0	15,8%	0
Scollo[51]	MTC TT + LAD zentral&lateral	99		2,5%		4,1%
Vorliegende Studie	MTC	64	7,0%* (8,3%***)	3,9%* (5,7%***)	29,7%* (26,9%***)	6,3%** (6,4%***)

Komplikationsraten bei Thyreoidektomie, n = Anzahl, t = temporär, p = permanent, alle SD-OPs: Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen unabhängig von der Indikation und dem unterschiedlichen Ausmaß, SD-Malignome: unabhängig von Art des Tumors in der Schilddrüse, MTC – Medulläres Schilddrüsenkarzinom, TT – totale Thyreoidektomie, LAD – Lymphadenektomie, Schädigungsraten des N. laryngeus recurrens bezogen auf nerves at risk,

*nach primärer OP **temporäre und permanente Komplikationen zusammen gezählt,

*** bezogen auf Primär- und Folgeeingriffe

Wie Tabelle 23 (S.95) zeigt, sind die in der Literatur angegebenen Komplikationsraten unterschiedlich hoch. Ein Großteil der Komplikationen bildet sich im Verlauf zurück, und der Anteil der Patienten, die eine permanente Schädigung hatten, ist wesentlich geringer als von temporären Läsionen. Im Vergleich der Komplikationsraten ist zu beachten, dass sie abhängig sind von der Operationsindikation zur Thyreoidektomie, dem Ausmaß der Operation, der Erfahrung der Chirurgen und dem Einsatz von Neuromonitoring.[79]

In der Promotion von Wentrup[80] wird deutlich, dass die Komplikationsrate mit dem Ausmaß der Schilddrüsenoperation ansteigt. Im Gegensatz zur subtotalen bzw. partiellen Resektion haben totale Thyreoidektomien mehr permanente Läsionen.[80]

In den meisten Veröffentlichungen beziehen sich die Ergebnisse auf Thyreoidektomien im Allgemeinen (nicht nach OP-Indikation unterschieden), in anderen auf Thyreoidektomien aufgrund von Malignomen (nicht nur allein MTC). Nur drei MTC-Studien [51, 54, 61] veröffentlichen ihre detaillierten Komplikationsraten, so dass die Einordnung der vorliegenden Studie nur eingeschränkt möglich ist.

Bei eventuell notwendigen Reoperationen des Halsgebietes steigt das Risiko, einen Hypoparathyreoidismus oder eine Schädigung des Nerven zu verursachen.[92] Aus der Literatur geht hervor, dass sich die Komplikationsraten von der alleinigen totalen Thyreoidektomie im Vergleich zur totalen Thyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphadenektomie nicht wesentlich unterscheiden[93], wohingegen zervikolaterale und mediastinale Lymphadenektomien und Reoperationen mit mehr Komplikationen und einer erhöhten Morbidität verknüpft sind.[40]

Zu Nachblutungen kam es in der vorliegenden Studie insbesondere bei mediastinalen Eingriffen (bei zwei Patienten). Nachblutungen traten zwar auch nach *streng sequentiellen* Resektionen auf, jedoch in geringerem Ausmaß. Röher beschreibt in seinem Review über Schilddrüsenchirurgie im Allgemeinen, dass es in ca. 1,2% zu Nachblutungen kommt.[76]

7.9.1 Hypoparathyreoidismus

Durch die operative Manipulation an den Nebenschilddrüsen kann es trotz Schonung und/oder Autotransplantation zu einem Hypoparathyreoidismus kommen. [78, 79]

In der Literatur wird nach Thyreoidektomien ein permanenter Hypoparathyreoidismus bei 1-11% der Operierten beschrieben.[40, 51, 79] In der MTC Studie von Fleming wird ein Hypoparathyreoidismus bei 17% der Patienten beschrieben.[88] In der vorliegenden

Diskussion

Studie hatten 6,3% der Patienten nach der primären Thyreoidektomie einen permanenten Hypoparathyreoidismus.

Wie viele Patienten hingegen temporär unter einem Hypoparathyreoidismus leiden, wird in wenigen Studien differenziert beschrieben. Veröffentlichte Zahlen über temporäre Beschwerden reichen von 12% nach Primäreingriffen[54], 22,5% nach Primär- und Folgeeingriffen[80] bis 30,1% bei totalen Thyreoidektomien[80].

In der vorliegenden Studie zeigten 29,7% (26,9% nach Primäreingriffen) einen temporären Hypoparathyreoidismus. Der größte Anteil dieser Patienten war trotz erniedrigter Kalziumwerte beschwerdefrei, und nur selten äußerte sich eine Hypokalziämie mit Parästhesien und Tetanien.[78] Der temporäre Hypoparathyreoidismus bildet sich postoperativ wieder zurück, so dass sich entweder noch während des Krankenhausaufenthaltes oder danach die Werte normalisieren. Wir erfragten bei der Nachverfolgung den Zustand des Kalziumhaushaltes. Wenn der aktuelle Parathormon- oder Calciumspiegel ohne Substitution innerhalb des Referenzbereichs lag, zählten wir den postoperativ detektierten Hypoparathyreoidismus als temporär. Es ist strittig, ob man bei einer nur temporären Hypokalziämie ohne bestehende klinische Symptomatik von einer Komplikation sprechen kann.

7.9.2 N. laryngeus recurrens Parese

Die temporäre oder permanente Schädigung des Nervus laryngeus recurrens ist eine spezifische Komplikation bei der Schilddrüsenentfernung, insbesondere bei der Resektion maligner Tumoren.[78]

In dieser Studie waren 128 Nerven einer möglichen Schädigung ausgesetzt. Nach den primären Operationen blieben 86,7% intakt. In 7% regenerierte sich der Nerv wieder (temporäre Schädigung). Bei 3,9% blieb der Nerv nach dem primären Eingriff permanent geschädigt.

Bei den 14 Folgeeingriffen wurden vier Nerven temporär (14,3%) und vier Nerven permanent (14,3%) geschädigt. 50% der mehrfach Operierten hatten Schädigungen des Nervus laryngeus recurrens. Schlussfolgend ist das Risiko, bei einer erneuten Operation eine permanente Läsion des Nervus laryngeus recurrens zu entwickeln, höher als bei der Primäroperation, was auch Röher in seinem Review beschreibt[76].

In der Literatur sind unterschiedliche Schädigungsraten angegeben. So dokumentiert McHenry in einer Zusammenfassung unterschiedlichster Indikationen permanente Paresen des N. recurrens zwischen 0-14%.[79] Röher zeigt in seinem Review, dass

Diskussion

Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen seltener permanente Läsionen zeigen als Patienten mit malignen Schilddrüsenveränderungen (1,6% versus 2,7%).[76] Hilfinger veröffentlichte bei Schilddrüsenmalignomen noch wesentlich höhere Schädigungsraten mit 19,3%, wobei temporäre und permanente Schädigungen zusammengefasst wurden.[11]

In der Promotion von Wentrup wurde gezeigt, dass die totale Thyreoidektomie höhere Nervus-recurrens-Pareseraten hat als Schilddrüsenoperationen im Allgemeinen (mit subtotalen Resektionen).[80] Inwieweit die Paresen permanent bleiben, unterscheidet sich je nach Studie; die Angaben liegen zwischen 1 und 7 %[40, 76].

Die permanenten Schädigungen des Nervus laryngeus recurrens bei MTC Primäroperationen werden bei Mirallic mit 2,9%[61], bei Ukkat mit 4% [54] und bei Scollo mit 2,5%[51] angegeben, wobei der überwiegende Patientenanteil eine Totale Thyreoidektomie mit Lymphadenektomie erhalten hatte. Die permanente Schädigungsrate der vorliegenden Studie liegt mit 3,9% somit zwischen den beschriebenen Werten. Temporär geschädigt waren bei uns 7% der Nerven nach Primäroperation, was den Schädigungsraten von Mirallic entspricht [61]. Ukkat[54] beschrieb nur 1% temporäre Schädigungsrate, wobei er keine Definition von „temporär“ angab.

In einer anderen Veröffentlichung beschreibt Ukkat, dass keine Nervus laryngeus recurrens Schädigungen nach rein prophylaktischen Operationen, d.h. solche ohne ein histologisch manifestes MTC, auftraten.

Im vorliegenden Patientengut gab es eine prophylaktisch operierte Patientin (mit gemischt follikulärer Hyperplasie, ohne manifestes MTC, Alter bei Operation 55 Jahre) mit einer rechtsseitigen permanenten Recurrensparese. Wäre in Hinblick auf diese Komplikation ein Abwarten, also ein Verzicht auf eine Operation besser gewesen? Die Zwillingsschwester der Patientin war zuvor an einem MTC erkrankt, woraufhin durch Genanalyse bei ihr eine MEN2A-Mutation auf Exon 791 erkannt wurde. In Anbetracht der familiären Situation wäre ein Abwarten für die Patientin kaum in Frage gekommen und 1999 wurde eine *streng sequentielle* Resektion durchgeführt.

7.10 Fazit

Das MTC ist ein seltener Tumor, und MTC-Patienten werden häufig von mehreren (niedergelassenen) Ärzten und in unterschiedlichen Krankenhäusern betreut. Im Gegensatz zu anderen Studien[20, 23, 86] wurden in der vorliegenden Studie nur im

Diskussion

Hause primär operierte Patienten eingeschlossen. So konnten über die Operation und den postoperativen Verlauf detaillierte Daten zusammengetragen und ausgewertet werden. Diese umfassenden Informationen verknüpften wir mithilfe einer Accessdatenbank mit den aktuellen Verlaufsparemtern. Damit gelang es trotz unterschiedlicher und komplexer Krankengeschichten eine Vergleichbarkeit zwischen den Patienten herzustellen.

MTC-Patienten haben eine gute Prognose, und selbst mit metastasierten Tumoren leben viele Patienten lange. Das Zusammentragen der Therapieverläufe wurde erschwert durch die ambulante und oft dezentrale Weiterbetreuung der Patienten. Das macht eine Aussage über die Suffizienz der Therapie schwierig.[23]

Die vorliegende Nachverfolgung des MTC-Patientengutes bietet durch die lange Nachverfolgungszeit von durchschnittlich 104 Monaten und die hohe Anzahl der erreichten nachverfolgten Patienten (95,3%) eine gute Grundlage zur Auswertung. Gezeigt werden konnte, dass die 5- und 10- Jahresüberlebensraten nach der streng sequentiellen Operationsmethode ähnlich gut wie die in der Literatur beschriebenen sind. Auch das rezidivfreie Langzeitüberleben ist vergleichbar mit dem anderer Studien, die einen ausgeweiteteren Therapieansätzen propagandierten.

Mindestens 61,4% der kurativ behandelten Patienten(35 von 57) konnten von ihrem MTC auch biochemisch geheilt werden. Klinisch sind es sogar 73,7% (42 von 57 Patienten) von ihnen ohne Anzeichen eines MTC. Zusammenfassend erreichten wir bei den Patienten mit dem Kompartiment-orientierten sequentiellen Ansatzes mit primärer totaler Thyreoidektomie und bilateraler zervikozentraler Lymphadenektomie auch im Vergleich mit anderen Studien sehr gute Therapieresultate.

8. Zusammenfassung

Ist die primäre Thyreoidektomie mit zervikozentraler Lymphadenektomie beim medullären Schilddrüsenkarzinom erfolgreich?

Einleitung: Das medulläre Schilddrüsenkarzinom, das einen Anteil von 3-10% aller Schilddrüsenkarzinome ausmacht, tritt in einer hereditären Form (25%) und einer sporadischen Form (75%) auf. Das fast ausschließlich von den C-Zellen produzierte Peptidhormon Calcitonin ist ein sensitiver und spezifischer Tumormarker des MTC, der ein gutes und einfaches Monitoring ermöglicht.

Zurzeit ist die Operation die einzig potentiell kurative Therapie mit 5-Jahresüberlebensraten von 70-89% für die hereditäre und ca. 50% für die sporadische Form. Die umliegenden Lymphknoten-Kompartimente sind systematisch „en bloc“ auszuräumen, wobei es Kontroversen darüber gibt, wie ausgeprägt eine zervikale Lymphadenektomie sein sollte bzw. welche Lymphknotenkompartimente initial mindestens auszuräumen sind. Seit Beginn der 1990er Jahre können Patienten nicht nur durch Familienscreening, sondern auch durch molekulargenetische Untersuchungen als potentiell/zukünftig von der hereditären Form des MTC Betroffene identifiziert werden. Diesen Patienten kann mit einer prophylaktischen Operation geholfen werden.

Methoden: Für die retrospektive Analyse wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 1988 und 2007 wegen einer C-Zellerkrankung primär operiert wurden. Die Informationen zu den Patienten entnahmen wir den archivierten Patientenakten. Der aktuelle Verbleib dieser Patienten wurde im Kontakt zu den Patienten und ihren behandelnden niedergelassenen Ärzten ermittelt. Die Ergebnisse wurden in einer systematischen Datenbank zusammengefasst und deskriptiv und analytisch ausgewertet.

Ergebnisse: 64 Patienten wurden aufgrund eines Medullären Schilddrüsenkarzinoms oder eines dafür prädisponierenden Gendefektes primär in unserer Abteilung thyreoidektomiert. Bei 26 Patienten (40,6%) war die initiale Operation nach einer identifizierten RET-Mutation in prophylaktischer und bei 38 (59,4%) in therapeutischer Absicht durchgeführt worden. Bei 10,9% der Patienten war die primäre Operation bereits in palliativer Absicht geplant worden.

Zusammenfassung

45 Patienten (70,3%) wurden primär nach dem *streng sequentiellen* Behandlungsansatz therapiert, der neben einer Thyreoidektomie die initiale Ausräumung der Lymphknoten des zervikozentralen Halskompartimentes beinhaltet. Bei sieben Patienten (10,9%) war die Radikalität der initialen Lymphknotenresektion eingeschränkter und bei zwölf Patienten (18,8%) ausgedehnter. Postoperativ wurde das Calcitonin bestimmt und im Falle einer Persistenz eine Reoperation angestrebt.

Es gelang, 61 Patienten (95,3%) zu kontaktieren und zu diesen aktuell genauere Verlaufsparemeter zu ermitteln. Nach einem postoperativen Verlauf von durchschnittlich 104 Monaten waren 51 der 64 Patienten (79,7%) sicher am Leben.

Zum Nachverfolgungszeitpunkt zeigte sich bei 68,8% der Patienten kein Anhalt für ein Rezidiv. 10,9% lebten mit Anhalt für ein Tumorrezidiv. Zum Zeitpunkt der Nachverfolgung waren zehn Patienten (15,6%) verstorben.

Bei neun der Patienten war das MTC die Todesursache. Der größte Anteil von ihnen (88,8%) hatte initial ausgedehnte Tumorbefunde (T3 und T4), und alle hatten bei Diagnosestellung infiltrierte Lymphknoten. Die ursprüngliche MTC-Operation war bei sieben dieser neun Patienten bereits in palliativer Absicht geplant worden. Drei Patienten konnten in der Nachverfolgung nicht erreicht werden.

Die 5- [10]Jahresüberlebensrate betrug 87 % [78%]. Das UICC-Stadium hatte dabei einen bedeutenden Einfluss auf das Überleben, wobei insbesondere Patienten mit Tumorstadium IVb und IVc eine signifikant geringere Lebenserwartung hatten. Auch das initiale Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen war mit einer signifikant geringeren Überlebensrate verbunden. Die 5-Jahresüberlebensrate war für nodal-negative Patienten 93% und für nodal-positive 61%.

Alle prophylaktisch operierten Patienten waren am Leben und zu einem großen Anteil (mindestens 84,6%) rezidivfrei. Zwei Patienten (7,7%), die neben einem MTC in der Schilddrüse bereits Lymphknotenmetastasen hatten, lebten mit erhöhten Calcitoninspiegeln.

Diskussion: Durch den Einschluss einer großen Anzahl prophylaktisch operierter Patienten waren in der Studienpopulation vergleichsweise viele hereditäre und wenig fortgeschrittene Tumore. Eine wirklich prophylaktische Operation vor Tumormanifestation gelang bei 38 % der Patienten, die in prophylaktischer Absicht operiert worden waren. Wie in anderen Studien war eine Lymphknoteninfiltration stark abhängig von der initialen Tumorgöße. Patienten mit pT1 (Tumoren < 1 cm) MTC

Zusammenfassung

hatten bei ihm in 24% und Patienten mit einem pT4 MTC in 98% infiltrierte Lymphknoten.

Die Langzeitergebnisse der vorliegenden Studie decken sich mit denen in anderen veröffentlichten Studien. Der Anteil der Patienten, die auch biochemisch ohne Rezidiv blieben, ist besser als der in den meisten anderen Studien. Auch Studien mit einem ausgeweiteteren Therapieansatz konnten kein besseres (rezidivfreies) Überleben zeigen. Dies gilt auch, wenn man die Patienten ohne maligne Veränderungen (Stadium 0) aus der Studienpopulation herausrechnet. Solange das MTC auf die Schilddrüse begrenzt ist, ist eine biochemische Heilung möglich, während bei dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen die Rate des (rezidivfreien) Überlebens deutlich abnimmt.

Die ausgewerteten präoperativen Calcitoninspiegel zeigten eine signifikante Korrelation dieser mit der Tumorgröße und dem Lymphknotenstatus (N0, N+).

Mindestens 61,4% unserer Patienten (35 von 57), die in kurativer Intention behandelt wurden, konnten von ihrem MTC geheilt werden. Klinisch sind 73,7% (42 von 57 Patienten) von ihnen ohne Anzeichen eines MTC

Schlussfolgernd ist die Thyreoidektomie mit sequentieller Kompartiment-orientierter Lymphadenektomie ein geeignetes Therapieverfahren für Patienten mit einer C-Zellerkrankung, insbesondere wenn sich das MTC noch in einem früheren Stadium befindet.

9. Literaturverzeichnis

1. Williams, E.D., *Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid*. J Clin Pathol, 1966. **19**(2): p. 114-8.
2. Hazard, J.B., W.A. Hawk, and G. Crile, Jr., *Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity*. J Clin Endocrinol Metab, 1959. **19**(1): p. 152-61.
3. Boikos, S.A. and C.A. Stratakis, *Molecular mechanisms of medullary thyroid carcinoma: current approaches in diagnosis and treatment*. Histol Histopathol, 2008. **23**(1): p. 109-16.
4. Carling, T., I.T. Ocal, and R. Udelsman, *Special variants of differentiated thyroid cancer: does it alter the extent of surgery versus well-differentiated thyroid cancer?* World J Surg, 2007. **31**(5): p. 916-23.
5. Kebebew, E., et al., *Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer*. Arch Surg, 2000. **135**(8): p. 895-901.
6. Ball, D.W., *Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2007. **36**(3): p. 823-37.
7. Helbling, B., K. Wharton, and M.K. McLeod, *Medullary thyroid cancer: the controversy continues*. Curr Surg, 2004. **61**(6): p. 537-45.
8. Kebebew, E., et al., *Extent of disease and practice patterns for medullary thyroid cancer*. J Am Coll Surg, 2005. **200**(6): p. 890-6.
9. Moley JF and Fialkowski EA, *Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma*. World J Surg, 2007. **31**: p. 946-956.
10. Brauckhoff, M., et al., *Calcitonin kinetics in the early postoperative period of medullary thyroid carcinoma*. Langenbecks Arch Surg, 2001. **386**(6): p. 434-9.
11. Hilfinger, U., *Einfluss der stadienorientierten Operationen und Lymphknotendissektionen auf das follow-up von Schilddrüsenmalignomen*. Dissertation, Universität Ulm, 2006.
12. Inzerillo, A.M., M. Zaidi, and C.L. Huang, *Calcitonin: the other thyroid hormone*. Thyroid, 2002. **12**(9): p. 791-8.
13. Ukkat, J., *Hereditäres Medulläres Schilddrüsenkarzinom: Die Bedeutung der Tumorausdehnung und des Mutationstyps für das operative Konzept*. Martin-Luther Universität, medizinische Fakultät, 2003: p. 1-66.
14. Leboulleux, S., et al., *Medullary thyroid carcinoma*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **61**(3): p. 299-310.
15. Raue F, *Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms*. Dtsch. med. Wochenschrift, 1985. **110**: p. 1334-1337.
16. Kujat Ch, et al., *Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms*. Dtsch. med. Wochenschrift, 1990. **115**(39): p. 1475-9.
17. Sheu S, et al., *Der intraoperative Gefrierschnitt von Schilddrüsenknoten*. Viszeralchirurgie, 2005: p. 174-179.
18. Ball, D.W., *Medullary thyroid cancer: therapeutic targets and molecular markers*. Curr Opin Oncol, 2007. **19**(1): p. 18-23.
19. Fialkowski, E. and J. Moley, *Current Approaches to Medullary Thyroid Carcinoma, Sporadic and Familial*. Journal of Surgical Oncology, 2006. **94**: p. 737-747.
20. Clark, J.R., et al., *Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer*. Laryngoscope, 2005. **115**(8): p. 1445-50.

21. Roman, S., R. Lin, and J.A. Sosa, *Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases*. *Cancer*, 2006. **107**(9): p. 2134-42.
22. Drosten M and Pützer BM, *Mechanisms of disease: cancer targeting and the impact of oncogenic RET for medullary thyroid carcinoma therapy*. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006. **3**(10): p. 564-574.
23. Cupisti, K., et al., *Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years*. *Ann Surg*, 2007. **246**(5): p. 815-21.
24. Oskam, I.M., et al., *Neck management in medullary thyroid carcinoma*. *Eur J Surg Oncol*, 2008. **34**(1): p. 1-6.
25. Tamagnini, P., et al., *Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma*. *Br J Surg*, 2005. **92**: p. 449-453.
26. Hyer, S.L., et al., *Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival*. *Eur J Surg Oncol*, 2000. **26**(7): p. 686-90.
27. Gulben, K., U. Berberoglu, and M. Boyabatli, *Prognostic factors for sporadic medullary thyroid carcinoma*. *World J Surg*, 2006. **30**(1): p. 84-90.
28. Gimm O and Dralle H, *Lymphadenektomie beim Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenkarzinom*. *Der Chirurg*, 2007. **78**: p. 182-193.
29. Al-Rawi, M. and M.H. Wheeler, *Medullary thyroid carcinoma--update and present management controversies*. *Ann R Coll Surg Engl*, 2006. **88**(5): p. 433-8.
30. Bergholm, U., et al., *Clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. A nationwide study of 249 patients in Sweden from 1959 through 1981*. *Cancer*, 1989. **63**(6): p. 1196-204.
31. Easton, D.F., et al., *The clinical and screening age-at-onset distribution for the MEN-2 syndrome*. *Am J Hum Genet*, 1989. **44**(2): p. 208-15.
32. Mulligan LM, et al., *Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A*. *Nature*, 1993. **363**(6428): p. 458-460.
33. Xue F, et al., *Germline RET mutations in MEN 2A and FMTC and their detection by simple DNA diagnostic tests*. *Hum Mol Genetics*, 1994. **3**(4): p. 635-638.
34. Kouvaraki, M.A., et al., *RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors*. *Thyroid*, 2005. **15**(6): p. 531-544.
35. Engelbach M, K.T., Kann P, Manfras, *Prädiktive genetische Untersuchungen*. *Dtsch. med. Wochenschrift*, 2000. **125**: p. 37-44.
36. Edery, P., et al., *RET in human development and oncogenesis*. *Bioessays*, 1997. **19**(5): p. 389-95.
37. Hotz, H.G., et al., *Prophylactic thyroidectomy in MEN IIA: does the calcitonin level correlate with tumor spread?* *Langenbecks Arch Surg*, 1998. **383**(2): p. 170-3.
38. Gorla, L., et al., *Proteomics study of medullary thyroid carcinomas expressing RET germ-line mutations: Identification of new signaling elements*. *Mol Carcinog*, 2008. **48**(3): p. 220-31.
39. Frilling A, et al., *Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia: the impact of molecular mechanisms of RET proto-oncogene*. *Langenbecks Arch Surg*, 2003. **388**: p. 17-26.
40. Sakorafas, G., H. Friess, and G. Peros, *The genetic basis of hereditary medullary thyroid cancer: clinical implications for the surgeon, with a particular emphasis on the role of prophylactic thyroidectomy*. *Endocrine- Related Cancer*, 2008. **15**(4): p. 871-884.

41. Mathew, C.G., et al., *A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10*. *Nature*, 1987. **328**(6130): p. 527-8.
42. Zbuk, K.M. and C. Eng, *Cancer phenomics: RET and PTEN as illustrative models*. *Nat Rev Cancer*, 2007. **7**: p. 35-45.
43. Bugalho, M.J., et al., *Mutation analysis of the RET proto-oncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre*. *Surgery*, 2007. **141**(1): p. 90-5.
44. Quayle, F.J. and J.F. Moley, *Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes*. *J Surg Oncol*, 2005. **89**(3): p. 122-9.
45. Machens, A. and H. Dralle, *DNA-based window of opportunity for curative pre-emptive therapy of hereditary medullary thyroid cancer*. *Surgery*, 2006. **139**(3): p. 279-82.
46. Machens, A. and H. Dralle, *Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma*. *World J Surg*, 2007. **31**(5): p. 957-68.
47. Niccoli-Sire, P., et al., *Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The French Calcitonin Tumours Study Group (GETC)*. *Eur J Endocrinol*, 1999: p. 468-74.
48. Cohen, M.S. and J.F. Moley, *Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma*. *J Intern Med*, 2003. **253**(6): p. 616-26.
49. Hesselbarth, N., *Diarrhö als Erstmanifestation eines medullären Schilddrüsenkarzinoms*. *Medizinische Klinik*, 2000: p. 638-41.
50. Peixoto, C.I., *Medullary thyroid carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival*. *Clin. Transl. Oncol.* 8., 2006.
51. Scollo, C., et al., *Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(5): p. 2070-5.
52. Buhr, H.J. and B. Mann, *Thyreoidektomie und Lymphadenektomie*. *Chirurg*, 1999. **70**(9): p. 987-998.
53. Ito, Y. and A. Miyauchi, *Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits, and risks*. *World J Surg*, 2007. **31**(5): p. 905-15.
54. Ukkat, J., et al., *Single center experience in primary surgery for medullary thyroid carcinoma*. *World J Surg*, 2004. **28**(12): p. 1271-4.
55. Dralle, H. and A. Machens, *Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer*. *Curr Opin Oncol*, 2013. **25**: p. 20-26.
56. Gimm, O. and H. Dralle, *Lymphadenektomie beim Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenkarzinom*. *Der Chirurg*, 2007. **78**: p. 182-193.
57. Machens, A., H.J. Holzhausen, and D. H., *Contralateral cervical and mediastinal lymph node metastasis in medullary thyroid cancer: Systemic disease?* *Surgery*, 2006. **139**(1): p. 28-32.
58. Fragu, P., *Calcitonin`s fantastic voyage: from Hormone to Marker of a Genetic disorder*. *Gesnerus*, 2007. **64**(1-2): p. 69-92.
59. Basuyau, J.P., et al., *Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children*. *Clin Chem*, 2004. **50**(10): p. 1828-30.
60. Immulite, *Immulite 2000 quantitative Bestimmung des Calcitonins*. 2006: p. 7-11.
61. Mirallie, E., et al., *Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin*. *Eur J Surg Oncol*, 2004. **30**(7): p. 790-5.
62. Scheuba C, K.K., Weinhäusl A, Pandev R, Kaider A, Passler C, Prager G, Vierhapper H, Haas OA, Niederle B., *Is medullary thyroid cancer predictable? A*

- prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests.* Surgery, 1999: p. 1089-95.
63. Costante, G., et al., *Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls.* Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2009. **5**(1): p. 35-44.
 64. Vierhapper, H., et al., *Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases.* J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(5): p. 1589-93.
 65. Scheuba, C., et al., *Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment - a single-center experience.* Surgery, 2007. **142**(6): p. 1003-10; discussion 1010 e1-3.
 66. Pelizzo, M.R., et al., *Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients.* Eur J Surg Oncol, 2007. **33**(4): p. 493-7.
 67. Scheuba C, et al., *Desmoplastic stromal reaction in medullary thyroid cancer-an intraoperative "marker" for lymph node metastases.* World J Surg, 2006. **30**(5): p. 853-9.
 68. Bockhorn, M., et al., *Lack of elevated serum carcinoembryonic antigen and calcitonin in medullary thyroid carcinoma.* Thyroid, 2004. **14**(6): p. 468-70.
 69. Dotzenrath, C., et al., *Is there any consensus in diagnostic and operative strategy with respect to medullary thyroid cancer? A questionnaire answered by 73 endocrine surgical units.* Langenbecks Arch Surg, 2001. **386**(1): p. 47-52.
 70. Machens, A. and H. Dralle, *Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(6): p. 2655-63.
 71. Giraudet, A.L., et al., *Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(11): p. 4185-90.
 72. Vitale G, et al., *Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma.* Cancer, 2001. **91**(9): p. 1797-1808.
 73. Machens, A., et al., *Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(4): p. 2029-34.
 74. Dralle, H., *Lymph node dissection and medullary thyroid cancer.* Br J Surg, 2002: p. 1073-1075.
 75. Vitale, G., et al., *Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma.* Cancer, 2001. **91**(9): p. 1797-1808.
 76. Röher, H.D., *Risiken und Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie.* Chirurg, 1999: p. 999-1110.
 77. Dralle, H., et al., *Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience.* World J Surg, 1998. **22**(7): p. 744-751.
 78. Wade, J., *Clinical research in thyroid surgery.* Ann Surg, 1972(0035-8843): p. 112-127.
 79. McHenry, C.R., *Patient volume and complications in thyroid surgery.* Br J Surg, 2002. **89**: p. 821-823.
 80. Wentrup, R., *die postoperativen Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie in den Jahren 1985-1996 im Universitätsklinikum Charité, Standort Rudolph Virchow-Klinikum, Berlin.* 1999.
 81. Meyer, T., S. Merkel, and Radespiel-Troege, *Störungen des Kalziumstoffwechsels nach Schilddrüsenresektionen. Eine Analyse wesentlicher Einflussfaktoren.* Zentralbl Chir, 2002. **127**: p. 429-434.

82. Roman, S., P. Mehta, and J.A. Sosa, *Medullary thyroid cancer: early detection and novel treatments*. *Curr Opin Oncol*, 2009. **21**(1): p. 5-10.
83. Brauckhoff, M., et al., *Medullary thyroid carcinoma*. *Scand J Surg*, 2004. **93**(4): p. 249-60.
84. Modigliani, E., et al., *Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998. **48**(3): p. 265-73.
85. Shaha, A.R., *TNM classification of thyroid carcinoma*. *World J Surg*, 2007. **31**(5): p. 879-87.
86. Kebebew, E., et al., *Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems*. *Cancer*, 2000. **88**(5): p. 1139-48.
87. Bergholm, U., *Long Term Follow-Up of Patients with Medullary Carcinoma of the Thyroid*. *Cancer*, 1996. **79**(1): p. 132-8.
88. Fleming, J.B., et al., *Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma*. *Ann Surg*, 1999. **230**(5): p. 697-707.
89. Schlumberger, M., et al., *New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma*. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008. **4**(1): p. 22-32.
90. Dralle, H. and A. Machens, *Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008. **22**(6): p. 971-87.
91. AACE, T.C.T.F., *AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. Practice*, 2001. **7**: p. 202-220.
92. White, M.L., P.G. Gauger, and G.M. Doherty, *Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer*. *World J Surg*, 2007. **31**(5): p. 895-904.
93. Mann, B. and H.J. Buhr, *Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma--who benefits?* *Langenbecks Arch Surg*, 1998. **383**(5): p. 355-8.

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marie Charlotte König, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die sequentielle chirurgische Strategie in der Behandlung des Medullären Schilddrüsenkarzinoms - Langzeitergebnisse und Vergleiche mit primär radikaleren OP-Konzepten selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 29.05.2013

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Marie Charlotte König hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Schellhaas E, König C, Frank-Raue K, Buhr HJ, Hotz HG

Long-term outcome of “prophylactic therapy” for familial medullary thyroid cancer.

Surgery. 2009 Jul 14. [Epub ahead of print] PMID: 19744457

Beitrag im Einzelnen: Datenerstellung und statistische Auswertung, Korrektur und Anmerkungen im Text

Sie hat 2 Vorträge gehalten:

- König MC, Schellhaas E, Buhr H.J., Hotz HG
Auswertung der Verläufe der primär operierten MTC-Patienten
12. Workshop Chirurgische Forschung der Chirurgischen Klinik I, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, 06./07.02.2009
- König MC, Schellhaas E, Buhr H.J., Hotz HG
Follow-up Krankengut medulläres Schilddrüsenkarzinom
11. Workshop Chirurgische Forschung der Chirurgischen Klinik I, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, 08./09.02.2008

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

11. Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. Hubert Hotz, Oberarzt in der Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin Berlin und Herrn Professor Dr. med. H. J. Buhr, ehemaliger Leiter diese Abteilung für die freundliche Überlassung des Themas, das in mich gesetzte Vertrauen und die intensive Betreuung während der Erstellung meiner Dissertation.

Weiterhin gilt mein ganz besonderer Dank Frau Dr. med. Elisabeth Schellhaas, Assistenzärztin in der Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, die durch ihre herzliche und geduldige Art bei der Erstellung dieser Arbeit eine sehr große Hilfe war und mich insbesondere bei der Datenerhebung sowie beim Überarbeiten meiner Manuskripte fachlich unterstützte und motivierte.

Ich bedanke mich außerdem bei den niedergelassenen Ärzten für die Unterstützung bei der Aufarbeitung der Krankengeschichten; insbesondere möchte ich hier Prof. Raue, Frau PD Dr. Frank-Raue, Prof. Bogner, Prof. Rudmann und Frau Dr. Fuchs-Hammoser nennen.

Außerdem bedanken möchte ich mich bei Dr. Perschel (klinische Chemie), der mir die Verfahren der Calcitoninbestimmung ausführlich erläuterte.

Mein Dank gilt auch meiner Familie, insbesondere meinem Vater Dr. Burghard König, der stets an mich glaubte, mich motivierte und unterstützte. Erinnern möchte ich auch an meine viel zu früh verstorbene Mutter Marlies und meine Großmutter Irmgard König.

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Publikationsverzeichnis

1. ORIGINALARBEITEN

- Schellhaas E, König C, Frank-Raue K, Buhr HJ, Hotz HG
Long-term outcome of “prophylactic therapy” for familial medullary thyroid cancer. Surgery. 2009 Jul 14. [Epub ahead of print] PMID: 19744457

2. BUCHBEITRÄGE

- Schellhaas E, König MC, Frank-Raue K, Buhr HJ, Hotz HG
Bedeutung der RET-Protoonkogen-Mutationen beim medullären Schilddrüsenkarzinom.
In: Schumpelick V, Bruch HP, Schackert HK (Hrsg): Chirurgisches Forum, DGAV Forum 2009 für experimentelle und klinische Forschung, Forumband 38, Springer Verlag Heidelberg 2009: 147-149

3. ABSTRACTS

- Schellhaas E, König C, Buhr HJ, Hotz HG
Long-term survival of patients primarily operated on for medullary thyroid cancer
Langenbecks Arch Surg 2008; 393: 1032
- Schellhaas E, König C, Buhr HJ, Hotz HG
Predictive value of calcitonin in preoperative staging of medullary thyroid cancer.
Langenbeck's Arch Surg 2007; 392(6): 841

4. VORTRÄGE

- Schellhaas E, König MC, Siepmann S, Buhr HJ, Hotz HG
Medulläres Schilddrüsenkarzinom – Änderungen der Therapiestrategie.
130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München, 30.04.-03.05.2013
- Schellhaas E, König MC, Siepmann S, Buhr HJ, Hotz HG
Morbidity of the zervikolateralen Lymphknotendisektion beim medullären Schilddrüsenkarzinom.
14. Workshop Chirurgische Forschung der Chirurgischen Klinik I, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, 04./05.02.2011

- Schellhaas E, König MC, Siepmann S, Buhr HJ, Hotz HG
Morbidity der zervikolateralen Lymphknotendissektion beim medullären Schilddrüsenkarzinom.
128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München, 03.05.2011.
- Schellhaas E, König MC, Buhr HJ, Hotz HG
Bedeutung der RET-Protoonkogen-Mutationen.
13. Workshop Chirurgische Forschung der Chirurgischen Klinik I, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, 05./06.02.2010
- Schellhaas E, König MC, Buhr HJ, Hotz HG
Mutationen im RET-Protoonkogen und Penetranz der MEN 2A-Manifestationen.
127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin, 22.04.2010.
- Schellhaas E, König MC, Siepmann S, Buhr HJ, Hotz HG
Fernmetastasen beim medullären Schilddrüsenkarzinom – welche Patienten überleben trotzdem?
Jahrestagung der DGAV, Stuttgart, 18.09.2010
- Schellhaas E, König MC, Frank-Raue K, Buhr HJ, Hotz HG
Symptomatisches medulläres Schilddrüsenkarzinom – Unterschiede zwischen familiärer und sporadischer Form.
126. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München, 28.04.-01.05.2009
- Schellhaas E, König MC, Frank-Raue K, Buhr HJ, Hotz HG
Bedeutung der RET-Protoonkogen-Mutationen beim medullären Schilddrüsenkarzinom.
126. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München, 28.04.-01-05.2009
- König MC, Schellhaas E, Buhr H.J., Hotz HG
Auswertung der Verläufe der primär operierten MTC-Patienten
12. Workshop Chirurgische Forschung der Chirurgischen Klinik I, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, 06./07.02.2009
- Schellhaas E, König MC, Buhr HJ, Hotz HG
„Prophylaktische Therapie“ beim hereditären medullären Schilddrüsenkarzinom.
Chirurgenkongreß, Berlin, 22.-25.04.2008
- Schellhaas E, König MC, Buhr HJ, Hotz HG
Präoperativer Calcitoninspiegel ist prädiktiv für Tumorstadium und Lymphknotenmetastasen beim medullären Schilddrüsenkarzinom.
Chirurgenkongreß, Berlin, 22.-25.04.2008

- König MC, Schellhaas E, Buhr H.J., Hotz HG
Follow-up Krankengut medulläres Schilddrüsenkarzinom
11. Workshop Chirurgische Forschung der Chirurgischen Klinik I, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, 08./09.02.2008
- Schellhaas E, König MC, Buhr HJ, Hotz HG
Compartment-oriented surgery – long-term survival in medullary thyroid cancer
American College of Surgeons Clinical Congress, San Francisco, 12.-16.10.2008
- Schellhaas E, König MC, Buhr HJ, Hotz HG
Langzeitüberleben beim medullären Schilddrüsenkarzinom
Jahrestagung der CAEK, Rostock, 13.-15.11.2008
- Schellhaas E, König C, Buhr HJ, Hotz HG
„Prophylaktische Therapie“ beim hereditären medullären Schilddrüsenkarzinom
CAEK-Tagung, Bochum, 14.09.2007

5. POSTER

- Schellhaas E, König MC, Siepmann S, Buhr HJ, Hotz HG
Benefit der genetischen Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms.
130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München, 30.04.-03.05.2013
- Schellhaas E, König MC, Siepmann S, Buhr HJ, Hotz HG
Das medulläre Schilddrüsenkarzinom – eine chronische Erkrankung?
129. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin, 24.-27.04.2012
- Schellhaas E, König MC, Buhr HJ, Hotz HG
Sequentielle chirurgische Therapie – gute Langzeitergebnisse beim medullären Schilddrüsenkarzinom.
Viszeralmedizin 2008, Berlin, 01.-04.10.2008
- Schellhaas E, König MC, Buhr HJ, Hotz HG
Prophylactic therapy of hereditary medullary thyroid cancer.
American College of Surgeons Clinical Congress, San Francisco, 12.-16.10.2008
- Schellhaas E, König C, Buhr HJ, Hotz HG
Predictive value of calcitonin in preoperative staging of medullary thyroid cancer.
26. CAEK-Tagung, Mainz, 23.-24.11.2007